

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

PERİ-İMLANTİTİS TEDAVİSİNDE CERRAHİ OLMAYAN TEDAVİ
YAKLAŞIMLARININ ETKİNLİĞİNİN KLİNİK VE BİYOKİMYASAL OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dt. Nazan Ece ERDURAN

Periodontoloji Programı

UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2022

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

PERİ-İMLANTİTİS TEDAVİSİNDE CERRAHİ OLMAYAN TEDAVİ
YAKLAŞIMLARININ ETKİNLİĞİNİN KLİNİK VE BİYOKİMYASAL OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dt. Nazan Ece ERDURAN

Periodontoloji Programı
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Göliz N. GÜNCÜ

ANKARA
2022

ONAY SAYFASI

07/04/2022

Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dekanlığına

Dt. Nazan Ece ERDURAN'ın 07/04/2022 tarihinde jürimiz önünde yaptığı savunmasında "Peri-implantitis Tedavisinde Cerrahi Olmayan Tedavi Yaklaşımlarının Etkinliğinin Klinik ve Biyokimyasal Olarak Değerlendirilmesi" başlıklı çalışması jürimiz tarafından Diş Hekimliğinde Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı : Rahime M. NOHUTCU

Tez Danışmanı : Güliz N. GÜNCÜ

Üye : Fitnat Deniz ÖZBAY

ONAY : Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıda jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Tülin TANER
Dekan

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan **“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”** kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

o Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. ⁽¹⁾

o Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 6 ay ertelenmiştir. ⁽²⁾

o Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir. ⁽³⁾

07 / 04 / 2022

Nazan Ece ERDURAN

“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”

(1) Madde 6. 1. Lisansüstü tezle ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, **tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.**

(2) Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internetten paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında **tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.**

(3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, **tezin yapıldığı kurum tarafından verilir** *. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, ilgili kurum ve kuruluşun önerisi ile **enstitü veya fakültenin** uygun görüşü üzerine üniversite yönetim kurulu tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir. Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir

* Tez danışmanının önerisi ve **enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu tarafından karar verilir.**

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında zgn olduğunu, Prof. Dr. Gliz Nigar GNC danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Dt. Nazan Ece ERDURAN

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca tez çalışmalarında, hem teorik hem de pratik anlamda bilgiye doymamı sağlayan, yaptığı bütün işlerde her zaman mükemmeliyeti hedefleyen ve sayesinde çok şey öğrendiğim sevgili danışman hocam Prof. Dr. Güliz Nigar GÜNCÜ başta olmak üzere;

Tez çalışmalarım boyunca desteklerini esirgemeyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Rahime NOHUTCU'ya,

Periodontoloji eğitimim süresince ve aynı zamanda tez çalışmalarımda deneyimlerini asla esirgemeyen, her konuşmamızda bana yeni bir bakış açısı ve bilgi katan değerli hocam Prof. Dr. Abdullah Cevdet AKMAN'a,

Akademik bilgilerini ve deneyimlerini paylaşan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Ezel BERKER, Prof. Dr. Nermin TARHAN, Prof. Dr. Alev AKALIN, Prof. Dr. Burak DEMİRALP, Dr. Öğretim Üyesi Hüseyin Burak KUTLU, Dr. Öğretim Üyesi Yağmur Deniz YILDIRIM, Dr. Öğretim Üyesi Buket ACAR, Öğretim Görevlisi Dt. Hanife Merva PARLAK, Öğretim Görevlisi Meltem ÖZDEMİR KABALAK'a,

Eğitimim boyunca hem vakalara hem de olaylara her zaman farklı bir bakış açısı ile bakmamı sağlayan değerli hocam Doç. Dr. Hüseyin Gencay KEÇELİ'ye,

Her zaman desteğini hissettiğim, güler yüzü asla eksik olmayan çok sevgili hocam Dr. Öğretim Üyesi Emel Tuğba ATAMAN DURUEL'e,

Uzmanlık süresince her konuda bana yardımcı olup yol gösteren abim Dr. Dt. Onurcem DURUEL'e,

Hacettepe'ye geldiğim andan beri hep yanımda olan ve uzmanlık hayatımın bana kattığı en güzel dostlar Dt. Ceren KÜTÜK ve Dt. Fatma Zehra BEYÇİOĞLU'na,

Artık fakültede olmasalar da hep desteklerini hissettiğim arkadaşlarım Uzm. Dt. Tuğrul GÜR ve Uzm. Dt. Ege Nadir AYTAC'a

Çalışmaktan son derece keyif aldığım kıdemdaşlarım Dt. Bilgesu MERCAN, Dt. Orhan MAGSUDLU ve Dt. Furkan DİN'e ve diğer asistan arkadaşlarım Dt. Ezgi DEMİRHAN, Dt. Murat Haktan DURMAZ, Dt. Havanur TOZ, Dt. Pınar Sağır BÜTEV, Dt Alper AYDOĞDU, Dt. Ezgi GÜLSOY, Dt. Berkin İNAN, Dt. Elif KOÇAK AKDENİZ, Dt. Barış Sarp SEVİMLİ, Dt. Nurlan MURADLI, Dt. Alp Can DULDA, Dt. Lütfiye ERDEM, Dt. Dilara Gizem KILIÇKAYA, Dt. Zeynep DEMİR'e,

Bana çok şey öğreten kıdemlilerim Uzm. Dt. Buğra ÇAKIN, Uzm. Dt. Birtan Tolga YILMAZ ve Uzm. Dt. Elnur COMERDOV'a,

Dostluğunu, pozitif enerjisini ve nezaketini hiçbir zaman esirgemeyen Buğra Kadir ULUTAŞ'a,

Tez çalışmamın biyokimya çalışmalarına destek veren Prof. Dr. Aslı PINAR'a, laboratuvar çalışmalarında her aşamada destek veren Yasin KIRAN ve Zeliha ERDOĞAN'a, çalışmanın istatistiksel analizini yapan Prof. Dr. Erdem KARABULUT'a,

Her kararımda beni destekleyen annem Gülseren Bilge ERDURAN, her zaman daha fazlasını hedeflememi sağlayan babam Erol ERDURAN'a ve canım kardeşim Dündar Çağrı ERDURAN'a,

Beni benden iyi tanıyan ve hep yanımda olan Mert CANKAT'a,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım..

ÖZET

Erduran, N.E., Peri-implantitis Tedavisinde Cerrahi Olmayan Tedavi Yaklaşımlarının Etkinliğinin Klinik ve Biyokimyasal Olarak Değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Uzmanlık Tezi, Ankara, 2022. Progresif kemik kaybı ile karakterize, implant çevresi dokuları etkileyen, iltihabi bir hastalık olan ve görülme sıklığı gün geçtikçe artan peri-implantitisin tedavisi için pek çok farklı yaklaşım bulunmaktadır. Cerrahi olmayan mekanik tedaviye ek olarak diyet lazer kullanımı peri-implantitis tedavisi için önerilen yöntemlerden biridir. Literatürde bu yaklaşımın etkinliği ile ilgili olarak çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Peri-implant dokulardaki klinik değişikliklerin yanı sıra peri-implantitis patogenezi ile ilişkili biyobelirteçlerin tedavinin başlangıç aşamasında ve tedavi sonrası takip süreçlerindeki düzeylerinin değerlendirilmesi var olan bu çelişkiyi aydınlatılabilir. Çalışmamızın amacı; peri-implantitis tedavisinde cerrahi olmayan tedaviye ek diyet lazer uygulanmasının etkinliğinin hem klinik hem de biyokimyasal olarak değerlendirilmesidir. Çalışma grubumuz yaş ortalaması 55.08 ± 10.57 olan 21 kadın, 6 erkek toplam 27 kişiden oluştu. Bu bireylerde bulunan peri-implantitis teşhisi konmuş olan 40 implant başlangıç peri-implantitis tedavisini takiben randomize olarak lazer grubu (mekanik cerrahi olmayan tedaviye ek lazer uygulanan grup, n=19) veya kontrol grubu (mekanik cerrahi olmayan tedavinin tek başına uygulandığı grup, n=18) olmak üzere iki ayrı gruba atandı. Her iki tedavi grubundaki implantların cep derinliği, gingival indeks, dişeti kanama zamanı indeksi, plak indeksi değerlerinin kaydedilmesi ve peri-implant oluk sıvısı (PIOS) örneklerinin toplanması başlangıçta, 3.ayda ve 6.ayda gerçekleştirildi. Elde edilen PİOS örneklerindeki IL-1 β , IL-10, IL-17, TWEAK, sklerostin, RANKL ve OPG seviyeleri uygun ELISA testleri ile ölçüldü. Çalışmanın sonuçlarına göre her iki tedavi grubunda da altı aylık takip periyodu sonunda klinik ve biyokimyasal parametrelerde başlangıç değerlerine göre anlamlı azalmalar tespit edildi. Her iki tedavi yaklaşımı karşılaştırıldığında 3. ayda klinik parametrelerden gingival indeks, dişeti kanama zamanı indeksi ve plak indeksinde; biyokimyasal parametrelerden IL-1 β , IL-17 ve sklerostinde lazer grubunun lehine anlamlı bir fark tespit edildi. Ancak gruplar arası bu farklılık 6. ayda ortadan kalktı. Lazer grubunda 3. ayda gözlenen bu anlamlı farklar,

diyet lazerin peri-implantitis tedavisinde ek kullanımının iyileşme açısından erken dönemde avantaj sağlayabileceğini göstermektedir. Ayrıca, peri-implantitis teşhisinde ve tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi amacıyla IL-1 β , IL-17 ve sklerostinin iyi birer biyobelirteç olabilecekleri ve bu sonucu desteklemek adına ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Anahtar kelimeler: Peri-implantitis, PİOS, diyet lazer, biyobelirteç

Destekleyen Kurum: TSA-2019-18369 no'lu H.Ü.B.A.P. projesi

ABSTRACT

Erduran, N.E., Clinical and Biochemical Evaluation of the Efficacy of Non-Surgical Treatment Approaches in the Treatment of Peri-implantitis. Hacettepe University Faculty of Dentistry Periodontology Specialization Programme, Ankara, 2022. Peri-implantitis is an inflammatory disease around implants characterized by progressive bone loss. There are many different approaches proposed for the treatment of peri-implantitis such as non-surgical mechanical treatment with the additional use of diode laser. There are conflicting results regarding the effectiveness of this approach in the literature. Evaluation of the clinical changes in peri-implant tissues as well as the biomarker levels associated with the pathogenesis of peri-implantitis before and after the treatment may solve this contradiction. The aim of the present study was to evaluate the clinical efficacy of the diode laser as an adjunct to non-surgical mechanical therapy in the treatment of peri-implantitis and also determine the biochemical profile by evaluating the peri-implant crevicular fluid (PICF) levels of interleukin (IL)-17, IL-10, IL-1 β , tumor necrosis factor-related weak inducer of apoptosis (TWEAK), sclerostin, RANKL and OPG. A total of 27 people (21 females and 6 males) with the mean age of 55.08 ± 10.57 years agreed to participate in the present study. 40 implants diagnosed with peri-implantitis were randomly assigned to the laser group (laser application in addition to mechanical nonsurgical treatment, n=19) or the control group (mechanical nonsurgical treatment alone, n=18). Recording of peri-implant clinical parameters (pocket depth, gingival index, gingival bleeding time index, plaque index) and collecting PICF samples were performed at baseline, 3rd and 6th months. Biomarker levels in PICF were measured with ELISA. According to the results of the study, significant decreases were detected at 6th month both in clinical and biochemical parameters compared to the baseline in both groups. When treatment groups were compared, significant differences were detected in gingival index, gingival bleeding time index and plaque index, PICF IL-1 β , IL-17 and sclerostin levels at 3rd month evaluation. However, no statistically significant difference was detected at 6th month. Within the limitations of the present study, diode laser seems to be an additional valuable tool for supporting the treatment in the early healing period of

peri-implantitis. Moreover, IL-1 β , IL-17 and sclerostin have found to be better biomarkers for the diagnosis of peri-implantitis and the evaluation of the treatment efficacy. Further studies are needed to confirm present findings.

Key words: Peri-implantitis, PICF, diode laser, biomarker

Supported by: H.Ü.B.A.P. TSA-2019-18369 Grant

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK SAYFASI	
ONAY SAYFASI	III
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI SAYFASI	IV
ETİK BEYAN SAYFASI	V
TEŞEKKÜR	VI
ÖZET	VIII
ABSTRACT	X
İÇİNDEKİLER	XII
SİMGELER VE KISALTMALAR	XV
ŞEKİLLER	XVII
TABLolar	XIX
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Periodonsiyum ve Periodontal Hastalıklar	5
2.2. Dental İmplantlar ve Peri-implant Hastalıklar	6
2.2.1. Peri-implant Anatomi	6
2.3. Peri-implant Hastalık Patogenezi	8
2.4. Peri-implantitis Tedavisi Yaklaşımları	9
2.4.1 Cerrahi Peri-implant Tedaviler	10
2.4.2.Cerrahi Olmayan Peri-implant Tedaviler	12
2.5. Diş Hekimliğinde Lazer Kullanımı	14
2.5.1. Lazerlerin Periodontolojide Kullanımı	14

2.5.2. Lazerlerin Peri-implantitis Tedavisinde Kullanımı	16
2.6. Periodontal ve Peri-implant Hastalık Teşhis Yöntemleri	19
2.6.1. Klinik Teşhis Yöntemleri	19
2.6.2. İleri Teşhis Yöntemleri	20
2.6.3. DOS ve PİOS	21
2.7. Peri-implantitis Patogenezi ile İlişkili Biyobelirteçler	22
2.7.1. İnterlökin 1 β (IL-1 β)	23
2.7.2. İnterlökin 10 (IL-10)	24
2.7.3. İnterlökin 17 (IL-17)	24
2.7.4. Sklerostin	25
2.7.5. TWEAK	25
2.7.6. RANKL-RANK-OPG	26
3. GEREÇLER VE YÖNTEM	28
3.1. Hasta Seçimi	28
3.2. Çalışma Gruplarının Belirlenmesi ve Uygulanan Tedavi	29
3.3. Peri-implant Klinik Değerlendirmeler	32
3.4. PİOS Örneklerinin Toplanması ve Hacim Ölçümlerinin Yapılması	35
3.5. PİOS İçeriğindeki Sitokinlerin Miktarlarının Belirlenmesi	35
3.6. İstatistiksel Analiz	36
4. BULGULAR	37
4.1. Klinik Bulgular	37
4.1.1. Cep Derinliği (CD)	38
4.1.2. Gingival İndeks (Gi)	39
4.1.3. Plak İndeksi (Pi)	41
4.1.4. Dişeti Kanama Zamanı İndeksi (DKZİ)	43
4.1.5. Peri-implant Oluk Sıvısı Hacmi (PİOS) (μ l)	45
4.1.7. En Derin Cep Derinlikleri (D-CD) ve Bu Bölgelerdeki Gingival İndeks (D-Gi), Plak İndeksi (D-Pi) ve Dişeti Kanama Zamanı İndeksi (D-DKZİ) Değerleri	47

4.2. Biyokimyasal Parametreler	49
4.2.1 IL-1 β Düzeyleri (pg/ml)	49
4.2.2 IL-10 Düzeyleri (pg/ml)	51
4.2.3. IL-17 Düzeyleri (pg/ml)	53
4.2.4. Sklerostin Düzeyleri (ng/ml)	55
4.2.5. TWEAK Düzeyleri (pg/ml)	57
4.2.6. RANKL Düzeyleri (pg/ml)	58
4.2.7. OPG Düzeyleri (ng/ml)	60
4.3. Korelasyon Analizi	61
5. TARTIŞMA	62
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	74
7. KAYNAKLAR	76
8. EKLER	94
EK-1: Etik Kurul Onayı	94
EK-2: Tıbbi Cihaz Kurumu Onayı	96
EK-3: Aydınlatılmış Onam Formu	98
EK-4: Tez Çalışması Orijinallik Raporu	102

SİMGELER ve KISALTMALAR

°C	Santigrat derece
µl	Mikrolitre
µM	Mikrometre
DOS	Dışeti oluğu sıvısı
DKZİ	Dışeti kanama zamanı indeksi
Fn14	<i>Fibroblast growth faktör-inducible 14</i>
Gİ	Gingival İndeks
ICAM	Hücre içi adezyon molekülü
IL	İnterlökin
J	Joule
Lazer	<i>Light amplification by stimulated emission of radiation</i>
Mm	Milimetre
MMP	Matriks metalloproteinaz
Nm	Nanometre
OPG	Osteoprotegerin
Pg	Pikogram
Pİ	Plak İndeksi
PİOS	Peri-implant Oluk Sıvısı
PMNL	Polimorfonükleer lökositler
RANK	Nükleer faktör kappa-betanın reseptör aktivatörü
RANKL	Nükleer faktör kappa-betanın reseptör aktivatörü ligandı
SCL	Sklerostin

TH	Yardımcı T hücresi
TLR	Toll like reseptör
TNF	Tümör nekrotizan faktör
TWEAK	Apoptozisin TNF ilişkili zayıf indükleyicisi
VEGF	Vaskülerize endotelyal büyüme faktörü
W	Watt
Wnt	Wingless and INT-1

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1. Peri-implantitis patogenezinde rol oynayan konak tarafından mikrobiyal saldırıya karşı yanıt olarak oluşturulan osseo-immunoinflamatuar belirteçler	23
3.1. Çalışma Akış Şeması	30
3.2. Lazer grubunda yer alan bir peri-implantitis vakasının tedavi basamakları	32
4.1. Lazer ve kontrol gruplarındaki CD değerlerinin başlangıç, 3. ay ve 6. ayda dağılımları ve grup içi karşılaştırılmaları.	39
4.2. Lazer ve kontrol gruplarındaki GI değerlerinin başlangıç, 3. ay ve 6. ayda dağılımları ve grup içi karşılaştırılmaları.	40
4.3. Lazer ve kontrol gruplarındaki GI değerlerinin başlangıç, 3. ay ve 6. ayda dağılımları ve gruplar arası karşılaştırılmaları.	41
4.4. Lazer ve kontrol gruplarındaki PI değerlerinin başlangıç, 3. ay ve 6. ayda dağılımları ve grup içi karşılaştırılmaları	42
4.5. Lazer ve kontrol gruplarındaki PI değerlerinin başlangıç, 3. ay ve 6. ayda dağılımları ve gruplar arası karşılaştırılmaları.	43
4.6 Lazer ve kontrol gruplarındaki DKZİ değerlerinin başlangıç, 3. ay ve 6. ayda dağılımları ve grup içi karşılaştırılmaları.	44
4.7. Lazer ve kontrol gruplarındaki DKZİ değerlerinin başlangıç, 3. ay ve 6. ayda dağılımları ve gruplar arası karşılaştırılmaları.	45
4.8. Lazer ve kontrol gruplarındaki PİOS hacim değerlerinin başlangıç, 3. ay ve 6. ayda dağılımları ve grup içi karşılaştırılmaları.	47
4.9. Lazer ve kontrol gruplarındaki IL-1 β değerlerinin başlangıç, 3. ay ve 6. ayda dağılımları ve grup içi karşılaştırılmaları.	50
4.10. Lazer ve kontrol gruplarındaki IL-1 β değerlerinin başlangıç, 3. ay ve 6. ayda dağılımları ve gruplar arası karşılaştırılmaları.	51
4.11. Lazer ve kontrol gruplarındaki IL-10 değerlerinin başlangıç, 3. ay ve 6. aydaki dağılımları ve grup içi karşılaştırılmaları.	52
4.12. Lazer ve kontrol gruplarındaki IL-17 değerlerinin başlangıç, 3. ay ve 6.	

ayda dağılımları ve grup içi karşılaştırılmaları.	54
4.13. Lazer ve kontrol gruplarındaki IL-17 değerlerinin başlangıç, 3. ay ve 6. ayda dağılımları ve gruplar arası karşılaştırılmaları.	54
4.14. Lazer ve kontrol gruplarındaki SCL değerlerinin başlangıç, 3. ay ve 6. ayda dağılımları ve grup içi karşılaştırılmaları.	56
4.15. Lazer ve kontrol gruplarındaki SCL değerlerinin başlangıç, 3. ay ve 6. ayda dağılımları ve gruplar arası karşılaştırılmaları.	56
4.16. Lazer ve kontrol gruplarındaki TWEAK değerlerinin başlangıç, 3. ay ve 6. aydaki dağılımları ve grup içi karşılaştırılmaları.	58
4.17. Lazer ve kontrol gruplarındaki RANKL değerlerinin başlangıç, 3. ay ve 6. aydaki dağılımları ve grup içi karşılaştırılmaları.	59
4.18. Lazer ve kontrol gruplarındaki OPG değerlerinin başlangıç, 3. ay ve 6. aydaki dağılımları.	60

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.1. Peri-implantitiste kullanılan çeşitli lazer tipleri ve uygulama alanları.	17
4.1. Lazer ve kontrol gruplarına dahil olan implantların yer aldığı bireylerin cinsiyet ve yaş dağılımları.	37
4.2. Çalışma boyunca lazer ve kontrol gruplarına ait cep derinliği (CD) değerleri.	38
4.3. Çalışma boyunca lazer ve kontrol gruplarına ait gingival indeks (Gi) değerleri.	40
4.4. Çalışma boyunca lazer ve kontrol gruplarına ait plak indeksi (Pi) değerleri.	42
4.5. Çalışma boyunca lazer ve kontrol gruplarına ait dişeti kanama zamanı indeksi (DKZi) değerleri.	44
4.6. Çalışma boyunca lazer ve kontrol gruplarına ait peri-implant oluk sıvısı (PIOS) değerleri.	46
4.7. Çalışma boyunca lazer ve kontrol gruplarına ait en derin cep derinliği (D-CD) olan bölgelerin ve bu bölgelerdeki gingival indeks (D-Gi), plak indeksi (D-Pi) ve dişeti kanama zamanı indeksi (D-DKZi) değerlerinin zaman içindeki değişimi.	48
4.8. Çalışma boyunca lazer ve kontrol gruplarına ait IL-1 β değerleri.	49
4.9. Çalışma boyunca lazer ve kontrol gruplarına IL-10 değerleri.	52
4.10. Çalışma boyunca lazer ve kontrol gruplarına ait IL-17 değerleri.	53
4.11. Çalışma boyunca lazer ve kontrol gruplarına ait sklerostin değerleri.	55
4.12. Çalışma boyunca lazer ve kontrol gruplarına ait TWEAK değerleri.	57
4.13. Çalışma boyunca lazer ve kontrol gruplarına ait RANKL değerleri.	59
4.14. Çalışma boyunca lazer ve kontrol gruplarına ait OPG değerleri.	60
4.15. Çalışma süresince klinik ve biyokimyasal parametreler ile biyokimyasal parametrelerin kendi aralarında saptanan anlamlı korelasyonlar.	61

1. GİRİŞ

Periodontitis, disbiyotik plak biyofilmleri ile ilişkili kronik, multifaktöriyel iltihabi bir hastalıktır ve dişi destekleyen dokuların aşamalı yıkımı ile karakterizedir. Başlıca özellikleri, klinik ataçman kaybı ve radyografik olarak değerlendirilen alveolar kemik kaybı, periodontal cep varlığı ve dişeti kanamasıdır (1). Yalnız dişlerin destek dokularında değil dental implantların çevresindeki destek dokularda da iltihap ve yıkım ile karakterize infeksiyöz hastalıklar gözlenebilmektedir. İmplantların etrafında görülen bu iltihabi durum sonucu, diştekine benzer şekilde, sondlamada kanama, patolojik cep oluşumu ve nihai olarak kemik kayıpları meydana gelebilir (2). Diş ve implant etrafında gözlenen iltihabi durumlar, en son 2017 yılında gerçekleştirilen bir çalıştay tarafından değerlendirilmiş ve sınıflandırılmıştır. Bu çalıştay sonucu yayınlanan periodontal ve peri-implant hastalıkların sınıflandırmasına yönelik konsensüs raporuna göre peri-implant durumlar, peri-implant sağlık (3), peri-implant mukozitis (4), peri-implantitis (2) ve peri-implant yumuşak ve sert doku eksiklikleri (5) olmak üzere dört sınıfa ayrılmıştır. Peri-implant sağlık, sondlamada kanama, eritem, ödem ve süpürasyon gibi inflamasyonun klinik bulgularının bulunmadığı durum olarak tarif edilirken (3), peri-implant mukozitis, inflamasyonun klinik bulgularının bulunduğu fakat henüz kemik kaybının gerçekleşmemiş olduğu durum olarak tanımlanmıştır (4). Peri-implantitis ise peri-implant mukozada inflamasyon bulgularına ek olarak progresif kemik kaybı ile karakterize durumken (2), peri-implant yumuşak ve sert doku eksiklikleri ise implantı çevreleyen mukoza veya kemik dokusundaki defektlere bağlı olan durumdur (5).

Protetik rehabilitasyon için implant kullanımının zaman içerisinde artmasına paralel olarak peri-implant mukozitis (%43) ve peri-implantitis (%22) prevalansı da artmıştır (6). Peri-implant hastalıkların oluşmasındaki en temel faktör bakteriyel biyofilm formasyonudur. Bu sebeple peri-implantitis tedavisi ana felsefe olarak, infeksiyon ve bakteri kontrolüne dayanmaktadır ve tedavide altın standart plağın uzaklaştırılmasıdır (7). Peri-implantitis gelişiminin, yeterli plak eliminasyonu gerçekleştirilemeyen ve düzenli diş hekimi kontrollerine gitmeyen bireylerde daha fazla gözlenmesi de bu noktayı desteklemektedir (8).

Peri-implantitisin tedavisi için mekanik debridman, mekanik debridmana ek olarak antiseptik, lokal veya sistemik antibiyotik kullanımı gibi cerrahi olmayan yöntemlerin yanı sıra rezektif ve rejeneratif cerrahi prosedürler gibi farklı protokoller önerilmiştir (9, 10). Peri-implant mukozitis tedavisi mekanik, cerrahi olmayan tedavi ile etkili bir şekilde gerçekleştirilebilirken (11), peri-implantitisin tedavisi için genelde cerrahi yaklaşımlar önerilmektedir (9, 10). Peri-implantitis, tek başına konvansiyonel cerrahi olmayan yöntemlerle tedavi edildiğinde, olumlu klinik sonuçların 6-12 ay gibi kısa sürelerde geçerli olduğu belirtilmiştir (12). Genellikle küretler kullanılarak uygulanan konvansiyonel plak uzaklaştırma yöntemleri, implant çevresinde, dişlerin etrafındaki kadar başarılı bulunmamıştır (13) ve bu sonuç pürüzlü implant yüzeyinde debridmanın yeterli ölçüde sağlanamamış olmasına bağlanmıştır (14).

Tedavinin başarısını artırmak adına, mekanik debridmana ek olarak lokal antimikrobiyal ajanların kullanılmasının ve/veya antibiyotik reçete edilmesinin yararlı etkileri olduğu öne sürülmektedir (15-19). Bu tarz yaklaşımlara ek olarak, literatürdeki bazı çalışmalarda da, cerrahi olmayan peri-implantitis tedavisinde mekanik debridmanla beraber implant yüzeyinin dekontaminasyonu için lazer kullanımının faydalı olabileceği gösterilmiştir (20-22).

Lazer, ışığın, uyarılmış ışığa ile yükseltilmesini sağlayan optik düzeneğe karşılık gelen bir akronimdir. Sert ve yumuşak dokuların içinden geçmek için yeterli enerjiye sahip küçük, yoğun ve non-diverjan şekilde ışık yayar. Lazerin etkisi, yayılan enerjiye ve hedef doku tarafından absorbe edilmesine bağlıdır. Temel olarak bu enerji, dağıtılarak, iletilerek, emilerek veya yansıtılarak hedeflenen doku ile etkileşime giren odaklanmış bir ışığa koşutlanmış monokromatik bir ışığı temsil eder (23). Enerjinin gücü, farklı enerji seviyelerine bağlı olarak dokuların ısınması, koagülasyonu veya buharlaşması gibi etkilere neden olabilir (24). Lazerler, diş hekimliğine 1960 yılında Maiman tarafından tanıtılmıştır (25). Periodontolojide lazerlerin, cerrahi olan ve olmayan periodontal tedavi (26, 27), gingivektomi ile kron yükseltme prosedürleri (28, 29) ve peri-implantitis tedavisinde implant dekontaminasyonu (30) gibi sayısız uygulama alanı vardır.

Peri-implantitisin tedavisinde cerrahi olmayan mekanik tedaviye ek olarak lazer kullanımında Er:YAG, diyet ve Nd:YAG gibi farklı lazerler türleri karşımıza çıkmaktadır (20, 31, 32). Peri-implantitisin tedavisinde bu farklı lazer türlerinin kullanımının etkinliğini analiz eden pek çok çalışma bulunmaktadır, ancak bu ek tedavinin etkinliği hala tartışmalıdır. Bazı çalışmalar lazer kullanımının peri-implantitis tedavisinde tek başına cerrahi olmayan mekanik tedaviye göre daha etkili olduğunu gösterirken (22, 33, 34), diğerleri lazerlerin tedavi sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı fark yaratmadığını bildirmişlerdir (30, 35).

Literatürde var olan peri-implantitis tedavisinde cerrahi olmayan tedaviye ek olarak lazer uygulamalarının etkinliğiyle ilgili bu çelişkiyi çözümlenebilmek adına peri-implant dokulardaki klinik değişikliklerin yanı sıra dokudaki biyokimyasal değişikliklerin de değerlendirilmesi faydalı olabilir.

İmplant yerleştirildikten sonra implantın boyun kısmında, metal yüzeyle dişeti arasındaki boşlukta bulunan, yapım mekanizması dişeti oluşu sıvısına benzeyen sıvıya peri-implant oluk sıvısı (PIOS) adı verilmiştir. Peri-implant bölgedeki inflamatuvar durumun biyokimyasal ve immünolojik olarak değerlendirilmesini sağlayan en önemli parametrelerden biri olan PIOS analizinde, dişeti pleksusundaki damarlardan köken alan, osmotik inflamatuvar bir eksuda olan içeriği değerlendirilerek mevcut iltihabi tablo hakkında bilgi sahibi olunabilmektedir. PIOS'da mineralize doku bileşenlerini (glikozaminoglikanlar, karboksiterminal telopeptidler, nitrik oksit), kemik *turnover* biyobelirteçlerini, iltihabi biyobelirteçleri (prostaglandinler, sitokinler) ve doku yıkım enzimlerini (matriks metalloproteinazlar, proteolitik enzimler, myeloperoksidaz, aspartat aminotransferaz, α -glukronidaz) inceleyen pek çok araştırma bulunmaktadır (36-38).

Çalışma grubumuz tarafından gerçekleştirilen bir araştırmada, peri-implantitisli implantlardan elde edilen PIOS örneklerinde sağlık durumlarına göre sklerostin ve TWEAK biyobelirteçlerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiş ve de peri-implant hastalık teşhisi açısından iyi birer biyobelirteç olabilecekleri sonucuna ulaşılmıştır (39).

Peri-implantitis tedavisinde cerrahi olmayan mekanik tedavinin etkinliğini değerlendirebilmek adına PİOS'da pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar sitokinlerden olan interlökin (IL) -1 β (40), IL-17 (41), IL-10'un (42) yanı sıra kemik metabolizmasında rol oynayan osteoprotegerin (OPG) (43), RANK ligand (RANKL) (43), apoptozisin tümör nekroze edici faktör ile ilişkili zayıf indükleyicisi (*Tumor necrosis factor related weak inducer of apoptosis*) (TWEAK) (39), ve Sklerostin seviyeleri (44, 45) ile tedavi öncesi ve sonrası bu seviyelerdeki değişimler incelenebilir.

Sonuç olarak, çalışmamızda cerrahi olmayan peri-implant mekanik tedavi ve buna ek olarak diyet lazer uygulanan veya uygulanmayan peri-implantitis hastalarında klinik peri-implant parametrelerin ve PİOS içeriğinin biyokimyasal olarak değerlendirilmesiyle farklı tedavi yöntemlerinin etkinliğinin belirlenmesi ve bu yöntemlerin birbirine üstünlüklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Öte yandan PİOS'taki biyobelirteç seviyelerinin incelenmesi ile peri-implantitis patogenezinin aydınlatılması hedeflenmiş ve tedavi sonrası klinik olarak iyileşme görülen bölgelerde biyobelirteç düzeylerindeki değişimin tespit edilmesi ile diagnostik tanı kitleri ve hasta başı kitlerinin tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanımı için yeni bakış açılarının elde edilmesi mümkün olabilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Periodonsiyum ve Periodontal Hastalıklar

Periodonsiyum, dişeti, alveoler kemik, periodontal ligament ve sementten oluşan fonksiyonel bir yapıdır. Bu yapılar, birbirinden farklı yapıya sahip olmalarına rağmen, tek bir bütün halinde çalışarak dişleri destekler (46). Dişeti anatomik olarak serbest, yapışık ve interdental dişeti olmak üzere üç bölgeye ayrılır. Alveol kemiği, maksilla ve mandibulanın diş destekleyen kısmıdır. Periodontal ligament, alveol kemiği ile sementi birbirine bağlayan, lifler, bağ dokusu ara maddesi ve damarsal yapılardan zengin yapıdır (47). Sement ise, dişin kök yüzeyini kaplayan, yarı-geçirgen, kalsifiye dokudur (46).

İltihabi periodontal hastalıklar, dişeti oluşuna yerleşmiş mikrobiyal dental plak ile konak cevabının etkileşimi sonucu ortaya çıkar (48, 49). Periodontal dokuların inflamatuvar hastalıklarının etyolojik faktörü, mikrobiyal dental plak ve oral kavitedeki patojenik mikroorganizmalardır (50, 51). Periodontal dokuların inflamatuvar hastalıkları gingivitis ve periodontitis olmak üzere ikiye ayrılır. Gingivitis, sondlamada kanama ile karakterize ve henüz kemik yıkımı oluşmamış, dişeti ile sınırlı iltihabi durumu tarif eder ve inflamasyonun kardinal bulgularından olan eritem ile ödem mevcuttur. 2017 yılında yapılan çalışmada alınan kararlar ışığında ayrıntılı bir sınıflama yapılmıştır ve temelde gingivitis, dental biyofilm kaynaklı olan ve olmayan olmak üzere iki ana başlıkta incelenmiştir (52). Dental biyofilm kaynaklı gingivitiste iltihabi durum geri dönüşümlüdür ve henüz kemik kaybı mevcut değildir fakat gingivitis tedavi edilmezse, inflamasyon periodontal ligamente ve alveoler kemiğe doğru ilerleyerek kemik kaybına sebep olur ve periodontitis gelişir (53).

Periodontitis ise multifaktöriyel ve infeksiyöz kronik iltihabi bir hastalıktır. İnflamasyonun, mikroorganizmaların ve bakteri ürünlerinin subgingival dokulara ilerlemesi ile birlikte yıkım yarattığı tablodur. Klinikte sondlamada kanama, eritem, ödem gibi gingivitiste de görülen bulgulara ek olarak ataçman kaybı, sondlama derinliğinde artış ve cep oluşumu, püy formasyonu ve radyografik kemik kaybı

gözlenebilir (54). İlerleyen evrelerde ataçman kaybına bağlı olarak dişlerde mobilite ve neticesinde dişin kaybı gözlenebilir (55).

2.2. Dental İmplantlar ve Peri-implant Hastalıklar

Dental implantlar, diş eksikliği varlığında protetik rehabilitasyonu mümkün kılmak veya kolaylaştırmak için, çoğunlukla titanyumdan üretilen diş kökü gibi fonksiyon görebilen kemik içerisine yerleştirilen vidalara denir. Dental implantın geçmişine bakıldığında ilk başta farklı materyal ve dizaynlar kullanılmıştır. Modern İmplantoloji, 1950'li yıllarda anatomi ve deneysel biyoloji konularında araştırma yapan Brånemark'ın, titanyumun insan dokularıyla biyouyumlu olduğunu öne sürmesi ve yaşayan kemik dokusu ile titanyum arasındaki elektrik mikroskobu düzeyinde oluşan teması 'osseointegrasyon' olarak tanımlaması ile başlamıştır (56).

Günümüzde sıklıkla ve güvenli bir şekilde uygulanan dental implant tedavisinin temel olarak başarısı osseointegrasyonun gerçekleşmesine bağlıdır. Osseointegrasyonun başarısını artırmak için implant yüzeyinde mikro ve makro düzeyde pek çok modifikasyon yapılmaktadır. Bunlar arasında tornalama, asitle dağlama, hidroksiapatitle kaplama, boyun bölgesinde mikroyivlerin varlığı sayılabilir (57, 58).

2.2.1. Peri-implant Anatomi

Genel yapısıyla peri-implant anatomi, periodontal anatomiyle benzerlik gösterir. Osseointegre implant, diş ile benzer şekilde, yumuşak ve sert doku ile çevrelenir. Dental implantları çevreleyen yumuşak dokuya 'peri-implant mukoza' denir. Peri-implant mukozanın yapısı hakkında edinilen bilgiler genellikle köpek modeli üzerinde çalışılan hayvan çalışmalarından elde edilmiştir (59-61). Bu mukoza, çoğunlukla kollajen lif ve matriksten, daha az olarak da fibroblast ve vasküler yapılardan oluşan bir bağ dokusundan oluşur. Mukozanın oral yüzeyi, ortokeratinize bir epitelden oluşur (62). Mukozanın iyileşmesi, implant ile arasında bir yumuşak doku

ataçmanı (transmukozal ataçman) oluşumu ile sonuçlanır. Bu ataçmanın epitelial ve bağ dokusu komponentleri, implant cerrahisi sonrası oluşan yara iyileşmesini takiben oluşur. Transmukozal ataçman, oral kavite ile kemik dokusu arasında bir bariyer oluşturup osseointegrasyonun bozulmasını önler (63). Peri-implant mukozanın implanta (yani abutmenta) bakan yüzeyi, koronal ve apikal olmak üzere iki kısımdan oluşur. Koronal kısım, dişteki birleşim epiteline benzer şekilde ince bir bariyer epitelinden ve sulkuler epitelden meydana gelir. Apikal kısmı ise implant ile direkt temasta olan bir bağ dokusu oluşturur. Bariyer ve sulkuler epitelin daha lateralindeki bağ dokusu bölgesinde, vasküler bir ağ bulunmaktadır (64). İmplant çevresinde marjinal bölgedeki sulkusun derinliği, peri-implant hastalık teşhisinde önemli rol oynar. İnsan ve hayvan çalışmalarından elde edilen mevcut sonuçlar peri-implant mukozanın yaklaşık 2 mm uzunluğunda bir epitelden oluştuğunu ve yaklaşık 3-4 mm yüksekliğinde olduğunu göstermektedir (62). Diş çevresine kıyasla implant çevresindeki bağ dokusunda daha fazla kollajen lif, daha az fibroblast ve daha sınırlı vasküler yapı bulunmaktadır (65). Histolojik ve anatomik özellikleriyle peri-implant dokulardan mukoza, altındaki kemiği korur ve kemik ise implant stabilitesini sağlamak için bir kontak ilişkisi oluşturur ve implantı destekler (66).

İmplantın çevresinde periodontal ligament ve sementin olmaması ve implant-kemik bağlantısının direkt kontak ile sağlanması implant ve diş arasındaki önemli farklılıklardan biridir (67). Periodontal ligament olmadığı için dişte olduğu gibi, gelen kuvvetlere karşı adaptif bir yanıt oluşmaz ve sonuç olarak, dişlerde görülen migrasyon hareketi implantta görülemez. Periodontal ligamentin olmamasının başka bir sonucu olarak damarsal destek sadece subperiosteal bölge aracılığıyla olur. Bu durumun kliniğe yansması ise iltihabi durumun bağ dokusuna daha çok yayılması şeklinde izlenir. Yapılan bir çalışmada periodontitis ve peri-implantitis infiltrat bağ dokusu karşılaştırılmış ve sonuç olarak peri-implantitisteki infiltrat bağ dokusunun iki kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (68). Ayrıca, dişe proprioepsiyon duyusunu veren yapı periodontal ligament olduğu için peri-implant dokuda dokunma hassasiyeti azalır. Kollajen liflerinin bağlanacağı bir sement dokusu bulunmadığı için (69) bağ dokusu implanta atake olamaz ve peri-implant bağ dokuda lifler paralel seyrederek (67, 70).

İmplant etrafındaki anatomik yapıların diş etrafındaki dokulardan farklı olması peri-implantitis patogenezinin periodontitis patogenezinden farklı olmasına sebep olmaktadır (68, 71).

2.3. Peri-implant Hastalık Patogenezi

Dişler ve implantların önemli histolojik ve yapısal farklılıkları olmasına rağmen iltihabi hastalıkların yumuşak dokudan başlayıp kemik kaybı ve artan cep oluşumu ile devam etmesi gibi önemli benzerlikleri bulunması ve ortak risk faktörlerine sahip olmaları, bu iki hastalığın ortak bazı etyopatogenik yönleri paylaştığını doğrulamaktadır. Periodontal yıkıma sebep olan bakterilerin, peri-implant bölgelere taşınıp, kolonize olabileceği (72) ve bu bölgede hasara sebep olabileceği ileri sürülmüştür (73-76). Bu durum, özellikle komşu dişler bu bakterilerden etkilenmişse mümkündür. Ancak, tamamen dişsiz bir ağızda geçirilmiş periodontitis hikayesi olduğunda, iyileşmiş gözükken alveol kemiği veya bağ dokusunda da bu bakterilerin kolonize olabileceği ve rezervuar görevi görebileceği unutulmamalıdır (77). Sağlıklı peri-implant mikrobiyotada çoğunlukla gram + fakültatif kok, yüksek miktarda *Actinomyces* ve *Veillonella*, düşük miktarda total anaerobik bakteri bulunur (78). Ortak ekolojik çevreye bağlı olarak implant ve diş çevresindeki biyofilm oluşumu prensipleri benzerdir (79). Biyofilm oluşumu, erken kolonizasyon ile *Streptococcus sanguinis* ve *Actinomyces naeslundii* gibi bakterilerin pelikla adezyonu ile başlar (80). Erken kolonizasyon yapan mikroorganizmalar ortamı sekonder kolonizasyon için uygun hale getirirler. Peri-implant mukozitis ile peri-implantitis mikrobiyotası, yapılan çalışmalar ışığında benzer bulunmuştur ve bu durum supramukozal plak oluşumu ve peri-implant mukozitisin, peri-implantitis için prekürsör olduğunu göstermektedir (75, 81). *Staphylococcus aureus*'un peri-implantitisi başlamasını indükleyen bir bakteri olduğunun da gösterilmesinin yanı sıra (82), peri-implantitis ile ilişkili mikrobiyotada *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Bacterioides forsythus*, *Treponema denticola*, *Prevotella nigrescens*, *Peptostreptococcus micros* ve *Fusobacterium nucleatum* gibi mikroorganizmaların

varlığı da gösterilmiştir (83). Ayrıca, insan sitomegalovirüsü ile *Epstein-Barr* virüsünün de lokal immünsüpresyon yoluyla periodontal patojenlerin büyümesini sağlayarak peri-implant infeksiyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir (84). Daha derin peri-implant ceplerde, sığ ceplere kıyasla, daha fazla total anaerobik bakteri ve *P. gingivalis* tespit edilmiştir (85). Peri-implant dokuda bakteriyel invazyon histolojik olarak gösterilememiş olsa da deneysel peri-implantitis çalışmalarında, epitelial ülserasyon ve bağ dokusu invazyonu sonucu olabileceği düşünülmektedir (79). Üç haftalık plak akümülyasyonu sonucu diş ve implant çevresindeki yumuşak dokuda oluşan inflamatuvar cevabın benzer olduğu bilinmektedir (86, 87). İnflame implant bağ dokusunu T hücreleri (özellikle CD4+) domine ederken az sayıda plazma hücresi de gözlenmiştir (88).

2.4. Peri-implantitis Tedavisi Yaklaşımları

2017 yılında Periodontal ve Peri-implant hastalıkların sınıflandırılmasına ilişkin gerçekleştirilen çalışmaya göre, peri-implant durumlar dört ana başlıkta incelenmiştir:

- I. Peri-implant sağlık (3): Sondlamada kanama, eritem, ödem ve süpürasyon gibi inflamasyonun klinik bulgularının bulunmadığı durum.
- II. Peri-implant mukozitis (4): İnflamasyonun klinik bulgularının bulunduğu fakat henüz kemik kaybının gerçekleşmemiş olduğu durum.
- III. Peri-implantitis (2): Peri-implant mukozada inflamasyon bulgularına ek olarak progresif kemik kaybı ile karakterize durum. Eğer hasta takip altında değilse sondlamada kanama ve süpürasyon olan, cep derinliği en az 6 mm olan, implantın kemik içinde olması gereken en koronal nokta ile kemiğin nihai konumu arasındaki mesafe en az 3 mm olan durumda da peri-implantitis tanısı konulabilir (89).
- IV. Peri-implant yumuşak ve sert doku eksiklikleri (5): İmplantı çevreleyen mukoza veya kemik dokusundaki defektlere bağlı olan durum.

Bu sınıflandırmada yer alan en ileri hastalık durumu olan peri-implantitisin patogeneğinde, biyofilm hastalığın başlangıcında önemli rol oynadığı için tedavisi de infeksiyon ve bakterilerin kontrolüne yönelik olmuş, bu sebeple mekanik debridman, antiseptik kullanımı, lokal ve sistemik antibiyotiklerin kullanımı gibi çeşitli yöntemler önerilmiştir. Fakat henüz altın standart sayılabilecek bir protokol bulunmamaktadır (9, 90, 91). Farklı çalışmalarda benzer tedavi protokolleri uygulanmasına rağmen farklı sonuçlar elde edilmesi ve farklı tedavi yöntemleri kullanıldığı zaman da elde edilen sonuçların farklı olması altın standart oluşmasını engellemektedir. Çalışmalardaki bu heterojenitenin sebebi, çalışma dizaynı, implant dizaynı, protez dizaynı, defektin şekli, hekim deneyimi ve klinik protokoller gibi çeşitli etkenlerle ilişkilendirilmiştir. Aynı şekilde takip süresi de önemli bir faktördür ve daha uzun takip periyotlarının, stabil tedavi sonuçlarını değerlendirmek için gerekli olduğu görülmüştür (9, 90). Peri-implantitis tedavisinin hedefi, sondlamada kanamanın ve süpürasyonun ortadan kalkması, var olan kemik kaybının ilerlememesi ve sağlıklı sert ve yumuşak dokuların yeniden kurulmasıdır. Bu hedefe ulaşamıyorsa, klinik inflamasyon bulgularının azalması ve plak eliminasyonuna elverişli bir peri-implant çevrenin sağlanması yeterli sayılabilir. 2014'te yayınlanan bir sistematik derlemede 12 aylık takibi olan peri-implantitis vakalarının tedavilerinin başarısı incelenmiş, başarılı tedavi sonuçlarının çoğunlukla uzun süreli olmadığı, bu başarılı sonuçların yanı sıra iyileşme olmayan vakaların, hatta ilerleme olan ve rekkürens olan vakaların da bulunduğu bildirilmiştir (9).

2.4.1 Cerrahi Peri-implant Tedaviler

Cerrahi olmayan mekanik tedaviler genellikle peri-implantitis tedavisi için yeterli olmamakta ve cerrahi müdahaleye ihtiyaç duyulmaktadır. Cerrahi müdahalenin temel hedefi infekte implant yüzeyinin dekontaminasyonu için ulaşım sağlamaktır ve böylece hastalığın ilerlemesi önlenmiş olur. Cerrahi müdahale yapılacak olsa da, cerrahi olmayan faz I tedavilerin cerrahi öncesi yapılması gereklidir. Faz I tedavisi ile bölgedeki inflamasyonun azalması, hastanın oral hijyen talimatlarına uyumu hakkında

bilgi sahibi olunması ve peri-implant dokuların cerrahiye hazırlanması sağlanmış olur. Hatta bazı durumlarda, başlangıç tedavisi olan cerrahi olmayan mekanik tedavi ile birlikte bölgedeki inflamasyon çözülür ve cerrahi müdahaleye gerek kalmaz (33).

Kemik kaybının ileri derecede olduğu ve cep derinliğinin 5 mm'den büyük olduğu durumlarda peri-implantitis cerrahi olarak tedavi edilebilir (90). Peri-implantitisin cerrahi tedavisi, rezektif ve rejeneratif olmak üzere iki teknikle yapılabilir. Rezektif yöntem, etyolojik faktörleri, implant yüzey temizliği ve dekontaminasyonu ile elimine ederek optimal peri-implant koşulların oluşturulmasını hedefler. Rejeneratif yöntem ise peri-implant dokuda kemik greftleri, membran ve büyüme faktörleriyle re-ataçman oluşumunu amaçlar (92, 93). Hangi cerrahi işlemin yapılacağı ise kemik defektinin tipine göre karar verilir ve bildirilen peri-implantitis vakaları genelde kemik içi defekt şeklindedir. İlerlemiş kemik kaybında rezektif ve rejeneratif tekniklerin kombinasyonu ile birlikte yapılan yüzey dekontaminasyonunun başarılı bir tedavi olduğu gösterilmiştir (35).

Cerrahi esnasında gerçekleştirilen yüzey dekontaminasyonu ve debridmanın, bakteriyel yükün azaltılmasında başarılı olduğu (94) fakat tek başına rejeneratif prosedürlere kıyasla klinik olarak ek bir avantaj sağlamadığı görülmüştür (95, 96). Öte yandan, açık flep debridmanına ek olarak implantoplasti ve osteoplasti, apikale pozisyone flep ile birlikte yapıldığında, kontrol grubuna kıyasla daha iyi klinik parametrelere ve anaerobik mikroorganizmada azalmaya yol açarken daha yüksek mukozal çekilmeye sebep olmuştur (97). Rezektif cerrahi horizontal defekt varlığında ve implant yüzeyi ekspoz olacağından ötürü estetik olmayan bölgelerde tercih edilir. Ogmentasyon yapılamayan cerrahi teknikler, kısa dönemde inflamasyonu azaltabilir fakat uzun vadede sınırlı etkinlikleri bulunmaktadır. İmplant yüzey modifikasyonları ise sondlamada kanamada ve sondlama derinliğinde azalmaya, klinik bulgularda ve radyografik parametrelerde iyileşmeye yol açabilir. Sistemik antibiyotik, implant yüzeyine kimyasal bileşen ve lazer uygulamaları da uzun dönemde klinik ve radyografik olarak iyileşmeye yol açmamıştır (97).

Ogmentasyon yapılan işlemler, sadece kemik grefti kullanılan işlemler veya membranların dokuyu yönlendirmek için kullanıldığı rejeneratif işlemler de olabilir. Otojen, alloplastik, ksenojenik greftler ve titanyum granülleri kemiği ogmente etmek için kullanılırken, rezorbe olan veya olmayan membranlar yönlendirilmiş doku rejenerasyonu yapılacaksa kullanılabilir (98). Cerrahi ogmentasyon yapılan işlemlerin sonucunda etkinliği 6 aydan başlayıp 7-10 yıla kadar süren başarılı klinik ve radyografik sonuçlar görülmüştür. Ancak literatürde, herhangi bir materyalin, diğer bir materyale üstünlüğü kanıtlanamamıştır (99). Benzer şekilde, implant yüzeyinin cerrahi esnasında kimyasal dekontaminasyonu için sitrik asit, klorheksidin, tetrasiklin, hidrojen peroksit ve sodyum klorid gibi pek çok yöntem denenmiş fakat hiçbir ajanın diğerine üstünlüğü kanıtlanmamıştır (100). Otojen kemik greftleri altın standart olmalarına rağmen kısa dönemde ksenojenik greftlerin kullanıldığı işlemlerde daha fazla radyografik kemik kazancı olduğu gözlenmiştir. Ancak bu durum, ksenojenik partiküllerin daha yoğun radyoopasiteye sahip olması ile ilişkili bulunmuştur (101). Temel olarak işlem başarısının defekt morfolojisine ve yüzey karakteristiğine bağlı olduğu rapor edilmiştir (101). Eğer bukkal ve/veya lingualde semisirküler kemik rezorpsiyonu varsa, defektin rejenerasyon potansiyeli sınırlıdır ve yumuşak doku adaptasyonunu sağlamak için mezial veya distal krete rezeksiyon yapılması daha uygundur (10). Yüksek başarı oranlarına rağmen, rejenerasyon yapılan vakaların %58.6'sında membran ekspozu, fistül veya sekestr formasyonu görülmüştür (101).

2.4.2.Cerrahi Olmayan Peri-implant Tedaviler

Literatürde, peri-implantitis tedavisinde cerrahi olmayan tedavi adı altında tek başına mekanik tedavi, mekanik tedaviye ek olarak lokal veya sistemik antimikrobiyal ajanlar, lazerler, *air*-abrazyon cihazları kullanılmıştır (91). Mekanik tedavi için kullanılan cihazlar karbon-fiber küretler, plastik küretler, titanyum küretler ve çeşitli uçlara sahip ultrasonik cihazlardır. Literatürde, sadece mekanik tedavi yapıldığında sınırlı ve geçici bir iyileşme elde edildiğini rapor eden birçok çalışma bulunmaktadır (7, 91). Renvert ve ark.ları (102) 37 hasta üzerinde gerçekleştirdikleri 6 aylık takip içeren randomize

kontrollü klinik çalışmalarında titanyum küretler veya implant için özel olarak tasarlanmış ultrasonik cihazlar kullanarak peri-implantitisin cerrahi olmayan mekanik tedavisinde bu yöntemlerin klinik etkinliklerini karşılaştırmışlar ve her iki grupta da sondlamada kanama ile plak skorlarında önemli derecede azalma tespit ederken, sondlama derinliğinde önemli bir gelişme elde edememişlerdir.

Mekanik tedavinin etkinliğini geliştirmek adına gerçekleştirilen bazı çalışmalarda ise mekanik tedaviye ek olarak lokal antimikrobiyal ajanların etkinliğine bakılmıştır (16, 103-105). 30 peri-implantitis vakasının tedavisinde mekanik tedaviye ek olarak tetrasiklin fiber uygulanmasını değerlendiren 12 aylık takip içeren bir çalışmada sondlama derinliklerinde ve sondlamada kanama değerlerinde anlamlı azalmalar görülürken (17), mekanik tedaviye ek olarak minosiklin kullanılan randomize kontrollü çalışmalarda klinik ek faydalar tespit edilmiştir (104, 105). Diğer bir randomize kontrollü çalışmada ise üst yapı söküldükten sonra mekanik tedaviye ek olarak %0.2'lik klorheksidin irrigasyonu yapıldıktan ve peri-implant sulkusa yavaş salınımlı doksisisiklin preparatı yerleştirildikten sonra da klinik sonuçlar anlamlı derecede iyileşmiştir (16).

Mekanik tedaviye ek olarak sistemik antibiyotiklerin kullanılması ile ilgili de çok sayıda çalışma yapılmıştır (15, 106-109) 2022 yılında yayınlanan bir çalışmada peri-implantitis teşhisi konulan 62 implantın tedavisinde cerrahi olmayan mekanik yaklaşıma ek olarak sistemik metronidazol kullanımı sonucu 12 aylık takipte klinik, radyografik ve mikrobiyolojik parametrelerde önemli ilave gelişmeler tespit edilmiştir (107). Ancak son yıllarda yayınlanan güncel çalışmalarda, antimikrobiyal tedavinin mikrobiyal yükü azaltma ve cep derinliğini azaltma açısından iyileşmeye yol açmadığı ve bu sebeple peri-implantitisin cerrahi olmayan tedavisi için yardımcı antimikrobiyallerin kullanımını destekleyecek yeterli kanıt bulunmadığı belirtilmiştir (109-111).

Tek başına uygulanan mekanik tedavinin etkinliğini arttırmak adına uygulanan yöntemlerden bir tanesi de air-abrazyon cihazlarının kullanımınıdır. *Air*-abrazyon cihazları ile karbon küretlerin peri-implantitis tedavisi etkinliklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, *air*-abrazyon uygulanan grupta sondlamada kanamada anlamlı bir azalma olduğu görülmüştür (112). *Air*-abrazyon cihazlarıyla mekanik tedavi ile karbon küretle

mekanik tedaviye ek olarak antiseptik kullanımını karşılaştıran başka bir çalışmada ise, 12 aylık takip sonucunda iki grupta da iyileşme saptanırken, klinik ataçman seviyelerinde azalma sınırlı miktarda gözlemlenmiştir. Öte yandan, sondlamada kanamadaki azalma, *air*-abrazyon cihazı ile tedavi edilen grupta daha belirgin olarak saptanmıştır (113).

2.5. Diş Hekimliğinde Lazer Kullanımı

Lazer, *Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*'ın kısaltılması sonucu ortaya çıkmış bir terimdir. Lazerlerin keşfi, 1917 yılında Einstein tarafından öne sürülen uyarılmış radyasyon emisyonu fenomenine dayanmaktayken, ilk çalışan lazer prototipi 1960 yılında Maiman tarafından yapılmıştır (114). Diş hekimliğinde lazer kullanımı ise, 1964 yılında lazerin sert dokular üzerine etkilerinin incelenmesiyle başlamıştır ve sonrasında vital dişler üzerinde denenmiştir (115). Diş hekimliğinde lazerler, çürük temizleme, kanal tedavisinde giriş kavitesi açılması ve kanal preparasyonu, diş beyazlatma, dentin hipersensitivitesi tedavisi, küretaj, kemik cerrahileri, implant yerleştirilmesi ve hemostaz gibi pek çok alanda kullanılmaktadır (116-119).

2.5.1. Lazerlerin Periodontolojide Kullanımı

Periodontolojide lazerlerin, diş taşı temizliği ve kök yüzey düzeltmesi gerçekleştirmek, mekanik tedaviye ek olarak doku iyileşmesine katkıda bulunmak, kök yüzey modifikasyonu ile iyileşmeye yardımcı olmak, yumuşak doku insizyonu ve dişeti büyümelerinin eksizyonunu yapmak, kanama kontrolünü sağlamak ve lazer aracılı yeni ataçman oluşturmak gibi çok geniş kullanım alanları bulunmaktadır. Lazerlerin hedef dokudaki etkisi, lazerin ışın dalga boyu, enerji yoğunluğu, etki süresi, uygulanma tarzı ile dokunun boyutu, pigmentasyonu, yoğunluğu ve su içeriği gibi özelliklerine bağlıdır (120-139).

Diştaşı temizliği ve kök yüzeyi düzeltmesi amacı ile konvansiyonel tedavilere ek olarak çeşitli lazerler kullanılmıştır (121-123). Son yıllarda bu amaçla Er:YAG,

Er,Cr:YSGG lazer, Nd:YAG ve diyot lazerler daha sık kullanılmaktadır (124). Geleneksel diş taşı temizliği ve kök yüzeyi düzeltilmesi işlemine kıyasla lazerlerin, daha iyi bakteriyostatik ve bakterisid kapasiteye sahip olduğu ve özellikle erbiyum ailesine ait olan lazerlerin, periodontal el aletlerinin ulaşamadığı bölgelerdeki subgingival taşları alabildiği bildirilmiştir (125, 126). Aynı şekilde lazer ile yapılan tedaviler sonucu rejeneratif tamirin daha belirgin olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur fakat bu etkinin kanıtlanması için daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır (127, 128).

Lazerler yumuşak doku küretajı (129), flep (26), kök yüzeyi kapatılması (130) gibi periodontal tedavilerde tedavi sonrası iyileşmeyi sağlayabilmek amacıyla kök yüzey modifikasyonunda kullanılmaya başlanmıştır. Lazerlerin kök yüzey modifikasyonunda kullanım amacının temelinde, fibroblast gibi hücrelerin kök yüzeyine tutunması ve bölgede büyüme faktörlerinin indüklenmesi ile iyileşme için optimal koşulların sağlanması yer almaktadır (120, 131).

Lazerlerin başka bir kullanım alanı ise yumuşak dokular üzerindeki insizyon etkisine bağlı olarak gingival hiperplazilerin eksizyonu (132), flep kaldırılması veya damaktan bağ dokusu alınması (133) gibi işlemlerdir. Özellikle pediatrik hastalarda yapılacak olan cerrahi müdahalelerde yumuşak dokular üzerinde tedavi edici etkisi olması sebebiyle tercih edilmesi önerilmektedir (134).

Lazerlerin dokuda ablyasyon ve hemostaz gibi etkileri de vardır. Özellikle geleneksel cerrahi müdahalelerle kıyaslandığında daha az hemoraji oluşturma avantajı bulunmaktadır (135). Ayrıca kanamalı oral lezyonlar eksize edilirken de hemostaz etkisinin avantajı öne çıkmaktadır (136, 137).

Lazer aracılı yeni ataçman prosedürü, derin ceplerde flep cerrahisi yerine uygulanan diğer bir tedavi protokolüdür (138). Bu tedavinin temeli, kullanılan Nd:YAG lazerin, enfekte dokuyu selektif olarak ortadan kaldırmasının ardından kaybedilen dokuların tamirine dayanmaktadır (138). Konvansiyonel cerrahi tedavilerle karşılaştırıldığında minimal invaziv olması, azalmış post-operatif ağrı ve morbidite, azalmış dentin hipersensitivitesi, daha az dişeti çekilmesi ve daha hızlı iyileşme

sağlanması gibi avantajları bulunmaktadır (139). Lazerler, periodontitis tedavisinde (121, 122, 128) olduğu gibi, peri-implantitis tedavisinde (11, 128, 140) de kullanılmaktadır.

2.5.2. Lazerlerin Peri-implantitis Tedavisinde Kullanımı

İmplantların kullanımının yaygınlaşması ile birlikte peri-implant hastalıkların görülme sıklıkları artmış, peri-implant mukozitisin %43 oranında peri-implantitisin ise %22 oranında görüldüğü bildirilmiştir (6, 141). Aynı şekilde peri-implant hastalıkların tedavisine yönelik öngörülebilir ve etkili bir tedavi bulmak için farklı tedavi yöntemlerinin etkinliklerinin değerlendirildiği çalışmaların sayılarında da artış olmuştur. Peri-implantitis tedavisinde etkinliği değerlendirilen yöntemlerden biri de cerrahi olmayan mekanik tedaviye veya cerrahi tedaviye ek olarak lazer kullanımudur (122, 142, 143). Bu amaçla, esas olarak diyet, neodimium: yttrium-aluminum-garnet (Nd:YAG), erbium: yttrium-aluminum-garnet (Er:YAG), ve karbon dioksit (CO₂) lazerler peri-implantitis tedavisinde kullanılabilmektedir (23, 32, 143-146). Peri-implantitis tedavisinde de kullanılan bu farklı lazerler türlerinin uygulama alanları Tablo 2.1'de verilmiştir (144). Farklı dalga boylarında olan bu lazerlerin tümü, yalnızca peri-implant ceplerdeki bağ dokusu ve epiteli debride etmek için değil, aynı zamanda doku invazyonu yapan bakterileri inaktive etmek için başlangıç periodontal tedavisine yardımcı olarak kullanılabilirler. Lazer tedavisinin, bağlantı epitelinin implantlara stabil bir şekilde bağlanmasını destekleyebildiği, fibroblastların büyümesini uyararak implantın boynu çevresinde liflerin yoğun bir şekilde oluşmasına izin vererek ve sondlama derinliğinde azalmaya sebep olabileceği bildirilmiştir (147). Lazer gücünün ince bir lazer ucu aracılığıyla iletilmesi, uygulayıcının tedavi edilen bölge çevresinde minimum hasarla, hassas ve küçük prosedürleri gerçekleştirmesini sağlar.

Tablo 2.1. Peri-implantitiste kullanılan çeşitli lazer tipleri ve uygulama alanları (144)

LAZER TİPİ	UYGULAMA ALANI
Nd:YAG	Cep dekontaminasyonu, implant üst açma işlemi, insizyon, diş taşı temizliği, pigmente patojenlere etkili
Er:YAG	Cep dekontaminasyonu, implant üst açma işlemi, insizyon, kemik cerrahisi, implant yüzey dekontaminasyonu
CO ₂	Cep dekontaminasyonu, implant üst açma işlemi, insizyon, patojenlerin intrasellüler sıvısını buharlaştırma, yumuşak doku rezeksiyonları, implant yüzey dekontaminasyonu
Diyot	Cep dekontaminasyonu, implant üst açma işlemi, insizyon, diş taşı temizliği, pigmente patojenlere etkili, implant yüzey dekontaminasyonu

Bu lazerler farklı özelliklere sahip oldukları için tablodan da görülebileceği gibi farklı kullanım alanları bulunmaktadır. Diyot lazerler, 635- 980 nm arasında çeşitli dalga boylarına sahip olabilir ve hemoglobun ile melanin gibi hücrenel ve pigmente elemanları içeren dokular tarafından absorbe edilirler. Peri-implantitis tedavisinde (21, 143), cerrahi müdahalelerde insizyon atmak için ve implant yüzeyi dekontaminasyonu (148, 149) amacı ile implantolojide kullanım alanları bulmaktadır (144). İşlemlerin minimal invaziv gerçekleştirilebilmesi, hemostaz sağlanabilmesi ve işlemde sonra ağrının minimal olması sebebiyle tercih edilmektedir (143).

Nd:YAG lazerler ise yakın kızılötesi spektrumda (800-1,100 nm) fotonik enerji kullanır. Hemoglobun ve melanin gibi hücrenel elementler ile pigmentasyon olan bölgeler tarafından selektif olarak absorbe edilirken sert dokular tarafından iyi absorbe edilmedikleri için, dentin üzerinde erime etkisine ve rekristalizasyona sebep olmaktadır (120). İmplantolojide lazer aracılı peri-implantitis tedavisi (*LAPIP- laser*

assisted peri-implant procedure) (150), cep eliminasyonu (150), implant yüzeyi dezenfeksiyonu (151) ve pigmente patojenler üzerindeki etkileri sebebiyle tercih edilmektedirler (144).

Peri-implantitis tedavisinde kullanılabilen diğer bir lazer türü olan orta kızılötesi spektrumda (dalga boyu 2,940 nm) bulunan Er:YAG lazerlerin primer hedefi su veya sudaki hidroksit iyonu, sekonder hedefi ise minerallerdir. Peri-implant hastalıklı dokularda diş taşı temizliği, yumuşak doku debridmanı ve bakteri yükünü azaltma (152) amacıyla ve implant yüzey dekontaminasyonu (153) için kullanılabilirler.

CO₂ lazerleri ise uzak kızılötesi spektrumda (dalga boyu 9.300–10.600 nm) fotonik enerji kullanırlar ve diğer dental lazerlerle kıyaslandığında, hidroksiapatit ve kalsiyum fosfat gibi minerallerde en yüksek absorpsiyona sahiptirler. Sert doku ile doğrudan temastan kaçınmak için yumuşak dokuya müdahalesi sırasında dikkatli olarak kullanılmalıdırlar (143). Diyot lazerler gibi, devamlı veya kesintili modda kullanılabilirler. Periodontolojide, diyot ve Nd:YAG lazerlere benzer şekilde, bakteri yükünü azaltmak, infekte yumuşak doku debridmanı ve koagülasyon amacı ile kullanılmaktadırlar (143).

Peri-implant hastalık durumunda kullanılabilen diğer bir lazer türü de diyot lazerlerdir. Diyot lazer kullanımı ile sağlanan implant yüzey dekontaminasyonu, peri-implant cep eliminasyonu ve yumuşak doku küretajı sayesinde peri-implantitise ait klinik bulgularda iyileşme gözlenebilmektedir. Diyot lazerlerin dalga boyu, görünürden neredeyse kızılötesine kadar uzanır. En yaygın olarak kullanılan dental diyot lazer dalga boyları 800 ila 980 nm arasındadır. Diyot lazerler, hidroksiapatitte yüksek geçirgenliğe ve melanin ile hemoglobinde yüksek absorpsiyona sahiptirler ve bu nedenle kesme, pıhtılaşma, ağartma ve dezenfeksiyon için kullanılırlar (154). Yapılan çalışmalar sonucunda peri-implantitis tedavisinde diyot lazer kullanımının umut verici sonuçları olabileceği öngörülmektedir (9, 143).

2.6. Periodontal ve Peri-implant Hastalık Teşhis Yöntemleri

2.6.1. Klinik Teşhis Yöntemleri

Periodontal ve peri-implant hastalık teşhisi amacı ile en sık kullanılan yöntemler klinik yöntemlerdir. Bu klinik yöntemlerden en çok kullanılanı ise periodontal sond ile sulkus derinliğinin ve ataçman seviyesinin ölçümüdür (155). Klinik olarak teşhise yardımcı olan diğer parametreler ise doku rengi, konturu, dişeti çekilmesinin miktarı, mobilite, sondlamada kanama, süpürasyon varlığı, radyografıta kemik kaybının tespit edilmesi, furkasyon tutulumu ve derecesinin belirlenmesidir (156).

Mutlak sağlık durumunda, diş ile dişeti arasındaki sulkus derinliği yaklaşık 2 mm iken peri-implant sağlık durumunda sondlama derinliği 3-4 mm'dir. Periodontitis ve peri-implantitis geliştiği durumda ise, inflamasyonun klinik bulguları görülmekle birlikte, sondalama derinliği artarak patolojik cebi oluşturur. Periodontal ve peri-implant hastalık teşhisine yardımcı en önemli araçlardan biri ise patolojik cep oluşumu ile birlikte görülen radyografik kemik kaybıdır. İmplant çevresinde bağ dokusu ataçman eksikliği sebebi ile sond kemiğe kadar ilerleyebileceğinden sondlama yapılırken implant çevresinde dişe kıyasla daha hassas davranılmalıdır. Sondlama derinliği farklı implantlar için farklı değer aralıklarında olabilmektedir. Bu sebeple peri-implantitis için değerlendirme yapılırken, aynı implant için eski sondlama derinliği verileri ile karşılaştırma yapılmalıdır (157). Takip altında olmayan bir hastada ise implantın çevresinde 6 mm'den daha derin bir sondlama derinliği varsa bu durum patolojik cep varlığı olarak kabul edilir ve peri-implantitis teşhisi konur (2). Peri-implantitis varlığında radyografik kemik kaybı tespiti de oldukça önemlidir. Genellikle implant etrafında görülen kemik kaybı 'küvet şeklinde' olarak ifade edilir ve implantı çepeçevre sarar. Tedavi planlaması ve tedavide izlenecek yol implant çevresindeki kemik kaybının miktarına ve karakterine göre belirlenmektedir (158).

2.6.2. İleri Teşhis Yöntemleri

Otomatik sondlar, hasta başında teşhis kitleri, ısı ölçümleri, periotest yöntemleri ve rezonans frekans analizi ileri teşhis yöntemleri olarak sayılabilir (159, 160). Cep derinliği ölçümlerinde *Florida probe*, *Toronto probe*, *Interprobe*, *Alabama probe* gibi otomatize edilmiş sondlar uygulanan kuvvetin standardize edilmesine imkan sağlayarak bulguların objektif olmasını desteklemektedir (159, 161). İmplantların stabilitelelerini ölçmek için ise farklı cihazlar kullanılabilir. *Damping capacity analysis*, periodontal ligamentin kompresyon kapasitesini ölçmeyi sağlayan bir yöntemdir ve implantlara uyarlanmasıyla implantların primer stabilitelelerini ölçmek için kullanılmaktadır. Uygulanması ise aletin metal parçasının implanta perküsyon uygulaması ve çıkan değerlerin "Periotest" birimi ile kaydedilmesi şeklindedir (162). *Rezonans frekans analizi* de periotest gibi implantın stabilitesini ölçmeye yarayan diğer bir yöntemdir. Bu yöntem ile stabilite ölçümü genelde implant-kemik bağlantısının direnci ile ilgili bilgi verir ve bu bilgiyi klinik yüklemeyi taklit eden bir kuvvet ileterek yapmayı hedefler (163, 164). Dişetinde inflamasyona bağlı artan kan akımını ölçmek için *Laser Doppler Flowmetry* (160), inflamasyona bağlı olarak subgingival bölgede açığa çıkan sıcaklık artışını tespit etmek için ise *PerioTemp probe* geliştirilmiştir (165).

Bunların dışında daha hızlı bir değerlendirme yapılarak periodontal ve peri-implant hastalık durumunun daha erken teşhisini sağlayabilen enzimatik ve bakteriyel değerlendirmeler yapılabilen hasta başı kitleri de mevcuttur (166). Ancak, bu kitlerin en büyük dezavantajı yüksek maliyetli olmalarıdır. Periodontal ve peri-implant hastalıkların teşhisi için serum, tükürük, subgingival plak, dişeti oluğu sıvısı (DOS), peri-implant oluk sıvısı (PIOS) ve yumuşak veya sert doku biyopsileri gibi kaynaklar da bulunmaktadır. Bu kaynaklar incelenerek hastalığın teşhisi ve ilerleyişine dair bilgi elde edebilmek mümkündür. Özellikle DOS ve PİOS kaynaklarını serumdan almaları ve kolay elde edilebilmeleri sebebiyle teşhis ve tedavinin başarısının takibi amacıyla oldukça sık kullanılmaya başlanılmışlardır (167).

2.6.3. DOS ve PİOS

DOS ve PİOS kaynaklarını serumdan alan, periodontal ve peri-implant dokulardan elde edilen inflamatuvar birer eksudadır. Serum içeriğinin yanı sıra doku yıkım ürünleri, inflamatuvar mediatörler ve dental plak bakterilerine karşı yönlendirilen antikorlar gibi lokal olarak üretilen materyallerden oluşan DOS ve PİOS bu içerikleri sayesinde birleşim epitelinin ve periodonsiyumun antimikrobiyal savunmasında özel bir rol oynarlar. DOS ve PİOS'unun kaynağı, gingival pleksus damarlarıdır ve bu her iki sıvı da bazal membran ile birleşim epitelini geçerek sulkusa ulaşır. Oluşum mekanizmaları, ozmotik gradiyent farkı ve klasik inflamasyon sonucu olmak üzere iki teoriye dayanmaktadır (168). Dişeti iltihabı varlığında, bazal membranda biriken bakteriler, ozmotik basınç farklılığına neden olur ve damarlardan sıvı geçişi meydana gelir ve bu olaylar, dişeti ve peri-implant olukta pre-inflamatuvar eksuda birikimi ile sonuçlanır ve devamında, sekonder inflamasyon gerçekleşir. Bakteriyel ürünler ve vücudun bağışıklık sisteminin ürettiği sitokin ve kemokinler sonucu polimorfonükleer lökositler olarak da bilinen nötrofiller, kan damarlarını terk ederek önce bağ dokusu sonra birleşim epitelinden geçerek dişeti oluşuna göç ederler (168). Sağlıklı sulkusta dişeti oluşu sıvısı miktarı çok azken, periodontitisli hastalarda DOS'un akış hızı, sağlıklı bir hastaya göre 30 kat daha artış gösterebilir. Benzer şekilde, hastalık varlığında PİOS hacminde ve akış hızında da artış gözlenmektedir (169). İnflamasyon varlığında DOS ve PİOS miktarındaki ve akışındaki bu artış bakteri kolonilerini ve metabolitlerini sulkustan uzaklaştırarak konak savunmasına katkıda bulunurken bileşenleri de inflamatuvar bir eksüdanınkine benzemeye başlar. DOS ve PİOS içeriğinin incelenmesi ile doku metabolizmasındaki subklinik değişimler, inflamatuvar hücre birikimleri ve bağ dokusu remodellingi değerlendirilebilir (169, 170).

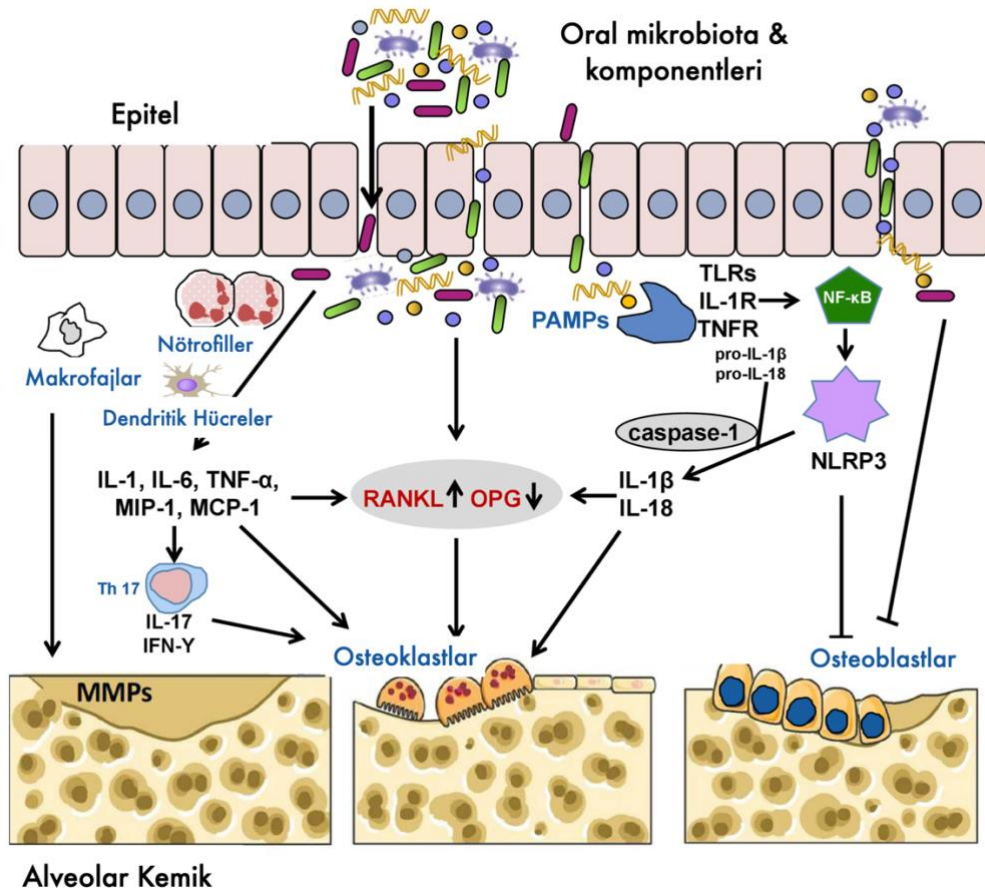
DOS ve PİOS içeriğinin incelenebilmesi için farklı toplama yöntemleri kullanılmıştır. Bu yöntemler: absorbe edici kağıt şeritler, yıkama teknikleri ve kapiller tüpler-mikropipetlerdir (171). Bu tekniklerden en sık tercih edilen yöntem olan absorbe edici kağıt şeritler yaklaşık olarak 1.2 µl sıvıyı absorbe edebilen, sulkusa 1-2 mm girecek şekilde yerleştirilip, 30 saniye bekletildikten sonra absorbe edilen

inflamatuar eksudanın hacminin ölçülmesi ve içeriğinin çeşitli yöntemlerle değerlendirilmesine dayanan bir yöntemdir (172). Absorbe edilen sıvının hacminin ölçüm amacı ile periotron cihazı kullanılırken, sıvıların içeriği ELISA, flow sitometri, lumineks veya spektrofotometri gibi farklı yöntemlerle incelenebilir (169, 172).

Peri-implantitis gelişiminde plak biofilmine karşı lokal konak cevabı oluşması sonucu dişeti ve peri-implant dokularda bulunan sitokinler ve enzimler, bağ dokusu kollajeninin ve alveolar kemiğin degradasyonuna sebep olabilir. PİOS'da bulunan bu biyobelirteçlerin incelenmesi ile hastalık-sağlık durumu ve tedavi başarısı gibi sorulara cevaplar aranmaktadır (173). Literatürde bu amaçla PİOS'da farklı proinflamatuar ve anti-inflamatuar sitokinler, kemik biyobelirteçleri ve çeşitli doku yıkım enzimler incelenmiştir (169, 173).

2.7. Peri-implantitis Patogenezi ile İlişkili Biyobelirteçler

Peri-implantitisin yumuşak doku iltihabı ve biyolojik kemik remodelasyonunu içeren iltihabi bir hastalık olduğu net bir şekilde bilinmektedir (2). Öte yandan, peri-implantitisin başlaması için periodontopatojenlerin varlığı gereklidir, ancak bu varlık tek başına yeterli değildir. Konak tarafından mikrobiyal saldırıya cevap olarak oluşturulan osseo-immunoinflamatuar belirteçlerin peri-implant doku yıkımında önemli etkileri olduğu literatürde gösterilmiştir (36, 38, 39, 43) (Şekil 2.1). IL-1 β , IL-10, IL-17, Sklerostin, TWEAK, RANKL ve OPG peri-implantitis patogenezinde rol oynayan başlıca biyobelirteçlerdendir.



Şekil 2.1: Peri-implantitis patogenezinde rol oynayan konak tarafından mikrobiyal saldırıya karşı yanıt olarak oluşturulan osseo-immunoinflamatuar belirteçler (174).

2.7.1. İnterlökin 1β (IL-1β)

İnterlökin-1 ailesinin elemanı, proinflamatuar bir sitokin olan İnterlökin-1β (IL-1β), immün sistemin ve inflammatuar yanıtın önemli bir mediatörüdür. İnterlökin-1β, endoteli uyarıp lökositlerin göç etmesini kolaylaştırarak fibroblast ve makrofajların ürettiği Prostaglandin E₂'yi uyarması sonucu proinflamasyona sebep olur (175). Kronik hastalık ve akut doku hasarı sırasında hasarı şiddetlendiren, monosit, makrofaj, nötrofil, keratinosit, fibroblast, osteosit ve B hücreleri tarafından üretilen bu sitokinin patojenlere karşı konak yanıtında önemli rolü bulunmaktadır (175). Esas olarak, osteoklast aktivasyonunda etkili mediatörlerinden olan IL-1β'nin inhibisyonunun doku yıkımını ve doku iltihabının ilerlemesini azalttığı gösterilmiştir (176). Yapılan çalışmalar sonucunda IL-1β'nin iltihabi durumlarda dişeti dokuları ve DOS'ta arttığı gösterilmiştir

(177). Peri-implantitiste ise IL-1 β seviyelerinin değerlendirilmesine odaklanan pek çok araştırma ve sistematik derlemede sağlıklı implantlara kıyasla peri-implantitis bölgelerinin IL-1 β seviyelerinde önemli artışlar bildirilmiştir (167, 169, 178-180).

2.7.2. İnterlökin 10 (IL-10)

İnterlökin-10, asıl olarak makrofajlar tarafından sentezlenen immün sistemin düzenlenmesinde anti-inflamatuar rolü olan anahtar sitokinlerden biridir. Monositlerin antijen sunan hücelere dönüşümünü destekleyerek, prostoglandin E₂ üretimini engelleyerek, IL-1 reseptör antagonisti ile çözünebilir TNF- α reseptörlerinde artışa sebep olarak, interferon gama üretimini inhibe ederek, yardımcı T- 1 ile yardımcı T- 2 hücreleri arasındaki dengeyi yardımcı T-2 hücresi yönünde değiştirerek periodontal ve peri-implant hastalık patogenezinde rol almaktadır. IL-10 düzeyinde oluşan değişikliklerin otoimmün ve inflammatuar birtakım hastalıklarla yakın ilişkide olduğu gösterilmiştir (181). Literatürde, IL-10 seviyelerinin peri-implantitis hastalarında düşüş gösterdiğini öne süren çalışmaların yanı sıra (182, 183), sağlık, peri-implant mukozitis ve peri-implantitis hastalarında IL-10 seviyelerinde fark tespit etmeyen çalışmalar da bulunmaktadır (184).

2.7.3. İnterlökin 17 (IL-17)

Proinflammatuar bir sitokin olan IL-17, kaynağını yardımcı T hücrelerinden, doğal öldürücü T hücreleri ile nötrofillerden alır ve immün sistemde hem koruyucu hem de patojenik rolü bulunmaktadır (185). Endotel hücreleri, epitel hücreleri, osteoblast, kondrosit, fibroblast ve keratinositler gibi pek çok dokuya ait hücelerde reseptörleri bulunmaktadır. Vücutta bariyer epitelinin olduğu bölgelerde yoğunlaşmıştır ve buna uygun şekilde görevleri arasında bariyer oluşturmak vardır. Bunun dışında antimikrobiyal ajanların sentezi ve salınımı, granülopoetik kaskadın indüksiyonu görevleri vardır (186). IL-17'nin tek başına zayıf inflammatuar etkisi olsa da, diğer doku

yıkımına sebep olan sitokinleri regüle ederek inflamasyonun gelişmesinde önemli rol oynamaktadır (187). Yapılan çalışmalar sonucunda periodontal dokularda inflamasyon varlığında, IL-17'nin arttığı tespit edilmiştir (188, 189). Ayrıca peri-implant dokularda da inflamasyon geliştiği durumlarda IL-17 seviyelerinde artış gören çalışmaların yanı sıra (184, 185, 187, 190), sağlıklı ve peri-implantitisli bölgelerden elde edilen biyopsilerde IL-17 seviyesi açısından anlamlı fark tespit edemeyen çalışma da bulunmaktadır (191).

2.7.4. Sklerostin

Kemik metabolizmasıyla ilişkili osteosit ve sementosit gibi hücreler tarafından eksprese edilen bir protein olan sklerostin, osteoblast diferansiyasyon ve fonksiyonunu kontrol ederek kemik metabolizmasında görevli *Wnt(Wingless and INT-1)/ β -katenin* yolağının inhibisyonuna yol açar (192-194).

Sklerostin günümüze kadar osteoporoz gibi sistemik hastalıkları daha iyi anlayabilmek için araştırılmıştır (195) ve inflamasyonun sklerostin ekspresyonunu indüklediği gösterilmiştir (196, 197). Son yıllarda periodontitis ve peri-implantitis gelişimine etkisi de araştırılmaya başlanmıştır. Yapılan çalışmaların sonucunda, periodontitis ve peri-implantitis varlığında ve aşırı okluzal yük varlığında DOS ve PİOS içeriğinde sklerostin seviyesinin arttığı gözlemlenmiştir (39, 192, 198-200).

Sklerostinin kemik oluşumu ve inflamasyon üzerindeki etkilerinin incelendiği çalışmalarda sklerostin verilmesi sonucu kemik yıkımının azaldığı ve alveolar kemiğin rezorpsiyona karşı korunduğu gösterilmiştir (195, 201, 202). Benzer şekilde, sklerostin kullanımının kemik hacmi ve implant fiksasyonunu artırdığını gösteren in-vivo çalışmalar da bulunmaktadır (203, 204).

2.7.5. TWEAK

Bir transmembran proteini olarak sentezlenen TWEAK (tümör nekroz faktörü benzeri zayıf apoptoz indükleyicisi), TNFSF12 geni tarafından eksprese edilir ve

etkilerine Fn14 aracılık eder (205). Yine bir transmembran proteini olan Fn14 ise tümör nekroz faktör reseptör süper ailesinin bir üyesidir ve çeşitli hücrelerde yaygın olarak eksprese edilir (206). TWEAK, proanjyogenik ve proinflamatuvar özelliklere sahiptir ve tümör hücre dizilerinde hücre ölümünü indükler (207). İnflamatuvar mediatörlerin interselüler adhezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve interlökin-6'nın ekspresyonunu artırır. Sağlıklı dokularda nispeten düşük oranda eksprese edilen Fn14 seviyeleri, inflamasyonda artar ve böylece proinflamatuvar tepkiler, anjyogenez, hücre ölümü ve fibrotik reaksiyonlar ile ilgili çeşitli hücreleri tetikler (208). TWEAK/Fn14 sinyal yolağı, kronik inflamasyonu desteklediğinden ve fibroz, kronik inflamasyonun yaygın bir sonucu olduğundan dolayı bu sinyal yolağı fibrozu destekleyebilir. TWEAK, bir yandan kolajen ekspresyonunu arttırırken, diğer yandan, matriks metalloproteinazları (MMP) indükleyerek kollajeni bozar (209). Bu özellikleri ve kronik inflamasyonda rol alması nedeniyle çeşitli kronik iltihabi hastalıklarda TWEAK oranları değerlendirilmiştir. Serum TWEAK oranlarının romatoid artrit (210, 211), periodontitiste ve peri-implantitiste (39, 212) arttığı gösterilmiştir. Bu çalışmalar, TWEAK'in, inflamatuvar hastalıkların teşhisinde önemli rol oynayabileceğine işaret etmektedir.

2.7.6. RANKL-RANK-OPG

RANKL-RANK-OPG sistemi, osteoklast olgunlaşması ve kemiğin remodelingindeki rolleriyle bilinir. Osteoblastlar, fibroblastlar ve aktive edilmiş T hücreleri gibi hücreler tarafından üretilen RANKL, osteoklastlar ve öncülleri tarafından eksprese edilen RANK'ı aktive eder. RANKL, preosteoklastların farklılaşmasını, osteoklastların kemik dokusuna adhezyonunu uyarmak gibi görevleri vardır. RANKL-RANK sinyalizasyonunun başka bir görevi ise osteoklast oluşumu indüksiyonu ve olgun osteoklastların rezorpsiyon işlevidir (213). Ayrıca mekanik stres varlığında osteositler tarafından RANKL üretimi olduğu gösterilmiştir (214). OPG ise osteoblastlar tarafından eksprese edilen çözünebilir bir moleküldür ve temel görevi osteoklast diferansiyasyonunu inhibe etmektir. OPG bu görevini RANKL'a direkt olarak bağlanarak ve böylece RANKL-RANK kompleksinin oluşmasını engelleyerek yerine getirir (215).

RANKL-RANK-OPG sisteminin kemik metabolizmasına olan etkisi düşünölmüş ve progresif kemik yıkımı ile karakterize olan peri-implantitisteki seviyeleri de araştırılmıştır. Literatürde RANKL oranının peri-implantitis vakalarında sağlıklı bölgelere kıyasla anlamlı olarak daha yüksek tespit edildiği çalışmalar olmasına rağmen (39), istatistiksel anlamlı sonuçlar bulamayan çalışmalar da mevcuttur (43, 192). OPG'yi araştıran çalışmalar değeriendirildiğinde de benzer durum karşımıza çıkmaktadır. Literatürde OPG seviyeleri ve peri-implantitis ile ilişkili olarak birbirleriyle çelişen sonuçlar bulunmaktadır (169, 215).

Sonuç olarak, peri-implantitis tedavisinde cerrahi olmayan tedaviye ek olarak diyet lazer uygulamalarının etkinliğiyle ilgili literatürde var olan çelişkiyi çözerek aydınlatabilmek için peri-implant dokulardaki klinik değerişikliklerin yanı sıra peri-implantitis patogenezi ile ilişkili biyobelirteçlerin tedavi başlangıç aşamasında ve tedavi sonrası takip süreçlerindeki düzeylerinin değeriendirilmesi faydalı olabilir.

Sunulan tüm bu bilgiler ışığında tez çalışmamızın amacı,

- 1) Peri-implantitis tedavisinde cerrahi olmayan tedaviye ek olarak diyet lazer uygulanmasının klinik ve biyokimyasal sonuçlarının değeriendirilmesi,
- 2) Peri-implantitis tedavisinde tek başına cerrahi olmayan mekanik tedavi uygulaması ile ek olarak diyet lazer uygulanmasının klinik ve biyokimyasal etkinliklerinin karşılaştırılması,
- 3) Başlangıç, 3. ay ve 6. ayda yapılan klinik değeriendirme ve alınan PİOS örneklerinin değeriendirilmesiyle zamana bağlı tedavi etkinliklerinin incelenmesi,
- 4) IL-1 β , IL-10, IL-17, Sklerostin, TWEAK, RANKL ve OPG'nin PİOS'taki seviyelerinin belirlenmesi ile bu biyobelirteçlerin peri-implant hastalıklarda diagnostik ve terapötik başarının takibinde kullanılabilir biyobelirteç olabilme potansiyellerinin değeriendirilmesidir.

3. GEREÇLER VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Çalışma, Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na tedavi görmek amacı ile başvuran sistemik olarak sağlıklı olan ancak peri-implantitis teşhisi konulan dental implanta/implantlara sahip olan ve çalışmada bulunmayı kabul eden bireyler üzerinde gerçekleştirildi.

- 1) Son 6 aydır herhangi bir periodontal tedavi görmemiş,
 - 2) Son 3 ay içerisinde çalışmanın sonuçlarını etkileyebilecek herhangi bir ilaç (antibiyotik, anti-enflamatuar ilaçlar, antibakteriyel gargaralar, kortikosteroid) kullanmamış,
 - 3) Ağız içerisinde bir veya daha fazla bölgesinde 6 mm veya daha derin cep derinliği bulunan en az bir implantı olan ve söz konusu implantı en az 1 yıldır fonksiyonda bulunan,
 - 4) En az 18 yaşında olan,
 - 5) Bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu onaylayan bireyler çalışmaya dahil edilirken,
-
- 1) Periodonsiyumu etkileyebilecek bir sistemik hastalığı bulunan,
 - 2) Periodonsiyumu etkileyebilecek düzenli ilaç kullanan,
 - 3) Sigara kullanan,
 - 4) Hamile olan veya laktasyon döneminde olan,
 - 5) Bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu onaylamayan bireyler çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma protokolü belirlendikten sonra 20.06.2019 tarihli, 2019/11-32 (KA-19059) karar no'lu Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ve Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun 68869993-511.06-E.109597 sayılı kararı ile birlikte hastalar alınmaya başlandı. Katılımcıların hepsi implant çevresi hastalıklarının durumu, yapılacak olan tedavi ile alternatif tedaviler ve çalışma

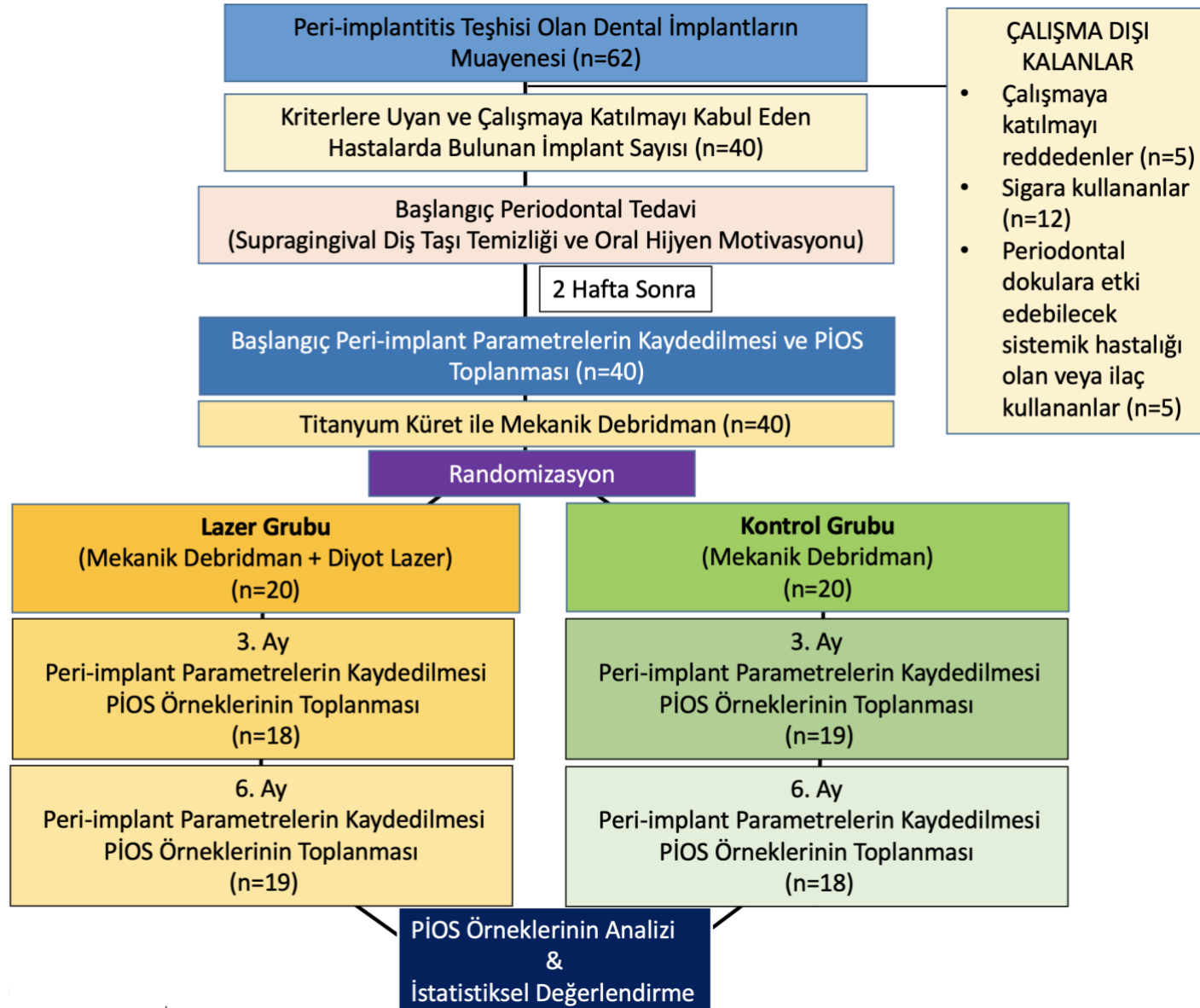
protokolü konusunda bilgilendirilerek, Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu imzalatıldı.

Gerçekleştirilen klinik ve radyografik muayeneler sonucu peri-implantitis teşhisine sahip 62 implant tespit edildi. Çalışmaya dahil edilmeme kriterlerine sahip bireylerin (sigara kullanan, periodontal dokuları etkileyebilecek sistemik rahatsızlığı olan veya ilaç kullanan, çalışmaya katılmayı istemeyen) çalışma dışı bırakılması sonucu peri-implantitis teşhisi konan toplam 40 dental implanta sahip 30 birey çalışmaya dahil edildi (Şekil 3.1.).

3.2. Çalışma Gruplarının Belirlenmesi ve Uygulanan Tedavi

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan bireylere çalışma ile ilgili bilgi verildi ve “Bilgilendirilmiş Olur Formu”nu dikkatlice okuyup imzalamaları istendi. Araştırmaya katılmayı kabul eden bireylerin hepsine, çalışma başlamadan önce tek seansta detertraj ve polisaj işlemleri yapıldı. Bu işlemlerde subgingival bölgeye müdahale edilmemesine ve supragingival alan ile sınırlı kalınmasına dikkat edildi. Bu seansta her bireye plak kontrol yöntemlerinin olabildiğince standardize edilmesi için ayrıntılı ağız hijyen eğitimi verildi ve motivasyon yapıldı. Bu seanstan iki hafta sonra gerçekleştirilen klinik muayenede plak skorunun tüm ağız için %20’den az olduğu teyit edildikten sonra çalışmaya başlandı (Şekil 3.1.).

Plak indeks değerleri kaydedildikten sonra, hacmin etkilenmemesi için diğer klinik ölçümlerden önce dental implantlar çevresindeki sulkustan PİOS toplama işlemi gerçekleştirildi. Yapılan klinik peri-implant ölçümler ve anestezi uygulamasını takiben titanyum küretlerle her bir implant çevresinde 10 dakika sürecek şekilde cerrahi olmayan mekanik tedavi gerçekleştirildi. Mekanik tedaviyi takiben implant çevresi serum fizyolojik ile irriga edildi.

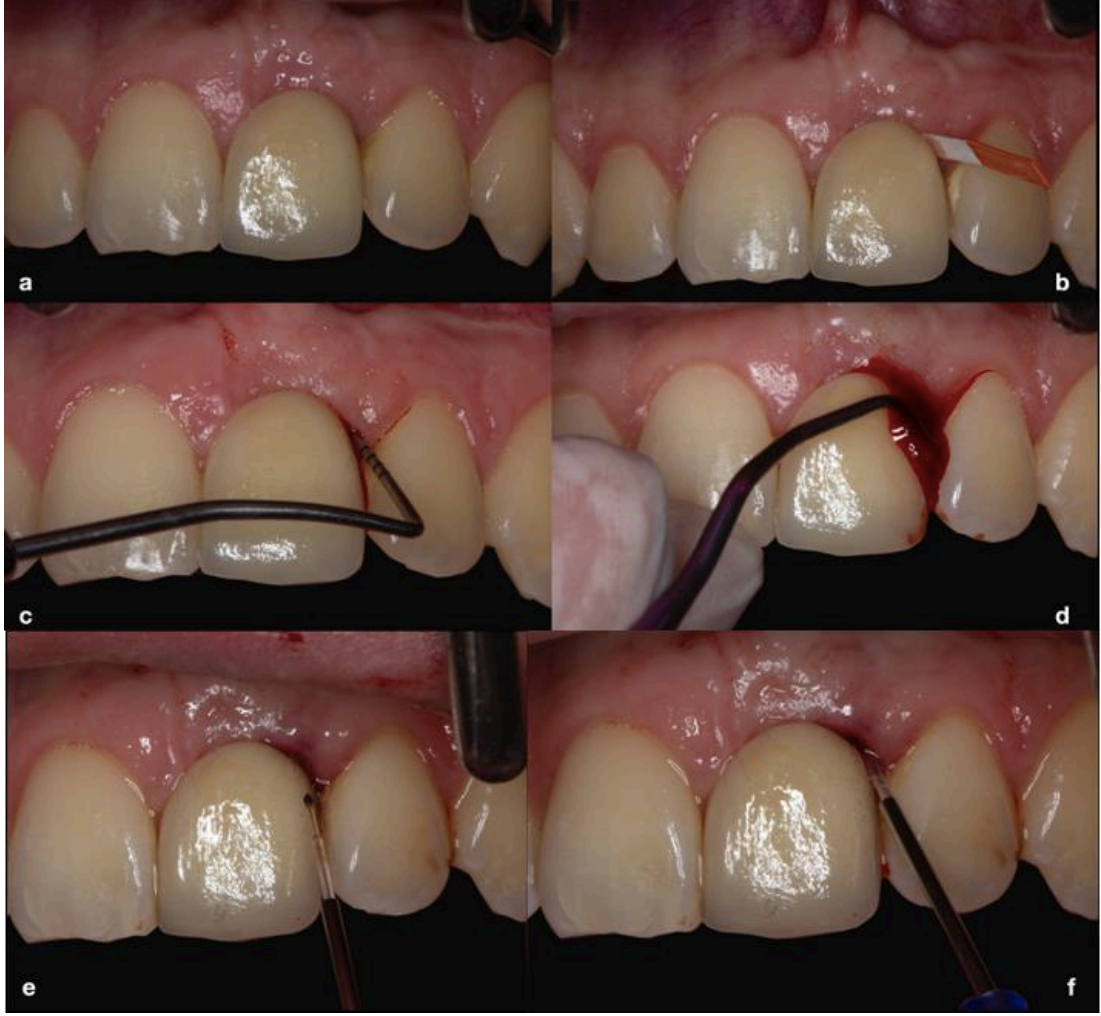


Şekil 3.1. Çalışma Akış Şeması

Çalışma gruplarına dental implantların atanması önceden bilgisayarda hazırlanan bir randomizasyon kodlamasına göre gerçekleştirildi. Yapılacak olan tedavinin kodunun yazdığı opak zarf bütün hastalarda titanyum küret (Titanium Implant Scaler, Hu-Friedy, Chicago, IL) ile mekanik temizlik yapıldıktan sonra açıldı ve bu şekilde mekanik tedavinin tarafsız gerçekleştirilmesi sağlandı.

A. Lazer Grubu: Bu gruba yukarıda detayları anlatılan randomizasyon yöntemiyle en az bir yüzeyinde 6 mm veya daha fazla cep derinliği bulunan peri-implantitis teşhisi olan 20 dental implant dahil edildi. Cerrahi olmayan mekanik tedavisi tamamlanan implant çevresi bölgelere 940 nm dalga boyu, 0.80 W güç ve 0.80 J/s enerji seviyesinde devamlı fazda diyet lazer uygulaması gerçekleştirildi (Şekil 3.2)(Epic Biolase Irvine, CA, ABD). Lazer ucunun cebin iç yüzeyine temas edecek ve implantın uzun aksına paralel olacak şekilde yerleştirilmesine ve uç kısmın arada serum fizyolojik ile nemlendirilmiş steril gazlı bez ile temizlenmesine dikkat edildi. İşlemden sonra hastalara 7 gün boyunca, günde 2 kez olmak üzere, klorheksidin glukonat içerikli gargara kullanımı önerildi. Bu gruptaki dental implantlar başlangıç tedavisini takiben 3. ve 6. aylarda klinik olarak değerlendirildi ve PİOS örneklerinin eldesi gerçekleştirildi (Şekil 3.1.). Bu grupta yer alan bir hastanın iş değişikliği sebebiyle taşınması nedeniyle 3.ay kontrolüne gelememesi sonucu gruptaki implant sayısı 19'a düştü.

B. Kontrol Grubu: Bu gruba yukarıda detayları anlatılan randomizasyon yöntemiyle en az bir yüzeyinde 6 mm veya daha fazla cep derinliği bulunan peri-implantitis teşhisi olan 20 dental implant dahil edildi. Titanyum küretlerle cerrahi olmayan mekanik tedavi tamamlandıktan sonra hastalara 7 gün boyunca, günde 2 kez olmak üzere, klorheksidin glukonat içerikli gargara önerildi. Bu gruptaki dental implantlar başlangıç tedavisini takiben 3. ve 6. aylarda klinik olarak değerlendirildi ve PİOS örneklerinin eldesi gerçekleştirildi (Şekil 3.1.). Bu grupta yer alan iki hastanın pandemi nedeniyle 3. ay kontrollerine gelmemeleri sonucu gruptaki implant sayısı 18'e düştü.



Şekil 3.2. Lazer grubunda yer alan bir peri-implantitis vakasının tedavi basamakları. a. Başlangıç, b. PİOS örneğinin toplanması, c. Cep derinliği ölçümü, d. Titanyum küretlerle mekanik temizlik, e ve f. Diyot lazer uygulanması.

3.3. Peri-implant Klinik Değerlendirmeler

Çalışmaya dahil edilen implantların klinik durumlarının belirlenmesi amacıyla cep derinliği miktarı, ataçman kaybı miktarı, plak indeksi, gingival kanama zamanı indeksi ve gingival indeks değerleri kaydedildi.

3.3.1. Cep derinliği (CD): Araştırmaya dahil edilen lazer ve kontrol grubundaki bütün hastaların implant çevresindeki ceplerin ölçümü periodontal sond (Michigan O Color-Coded Probe, Hu-Friedy, şikago, IL, ABD) ile yapıldı. Periodontal sond dışın uzun aksına paralel bir şekilde tutularak ve sondun ağırlığınca bir kuvvet uygulayarak cep derinliği ölçümü, gingival marjin ile cep tabanının arasındaki mesafe ölçülerek yapıldı. CD her implant için altı bölgeden (mezio-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal, mezio-lingual/palatal, mid-lingual/palatal, disto-lingual/palatal) ölçülerek milimetre (mm) cinsinden kaydedildi. Her implant için cep derinliği değeri, ölçülen altı değerin ortalamasının alınmasıyla elde edildi.

3.3.2. Gingival indeks (Gİ): Peri-implant alanda klinik iltihap varlığı ve bu iltihabın şiddetinin ölçümü için gingival indeks ölçümleri gerçekleştirildi (216). Her implant için bu değer dört bölgeden (meziobukkal, mid-bukkali distobukkal ve mid-lingual/midpalatal) ölçüldü ve kaydedildi. İmplantın Gİ değerı ise bu değerlerin aritmetik ortalaması alınarak hesaplandı.

Gingival indeks değerlendirmesi:

0: Dişeti sağlıklı ve herhangi bir iltihap bulgusu bulunmuyor.

1: Dişetinde inflamasyon başlaması ile hafif iltihap, dem ve renk değişikliği var, fakat sondlamada kanama henüz bulunmuyor.

2: Dişetinde inflamasyon ilerlemiştir ve orta derecede iltihap, dem ve hiperemiye artık sondlamada kanama bulgusu eşlik etmektedir.

3: Dişetinde şiddetli inflamasyon bulunmaktadır. dem ve hiperemi ile birlikte spontan kanama görülmektedir.

3.3.3. Dişeti kanama zamanı indeksi (DKZİ): Peri-implant alandaki inflamasyonun derecesini ölçebilmek adına dişeti kanama zamanı indeksi kullanıldı (217). Her implant için bu değerler dört bölgeden (meziobukkal, mid-bukkali distobukkal ve mid-lingual/midpalatal) ölçüldü ve kaydedildi. İmplantın DKZİ değeri ise bu değerlerin aritmetik ortalaması alınarak hesaplandı.

Dişeti kanama zamanı indeksi değerlendirmesi:

0: 15 saniye aralıkla yapılan iki sondlamada da kanama gerçekleşmemektedir.

1: İlk sondlamayı takiben kanama görülmemekte fakat 15 saniye sonra yapılan ikinci sondlamadan 6-15 saniye sonra kanama görülmektedir.

2: İlk sondlamada 11-15 saniye arasında kanama görülmektedir veya ilk sondlamada kanama görülmezken, ikinci sondlamadan sonra 5 saniye içinde kanama görülmektedir.

3: İlk sondlamayı takiben 10 saniye içinde kanama görülmektedir.

4: Spontan kanama mevcuttur.

3.3.4. Plak indeksi (Pİ): İmplantların etrafında plak miktarı Plak İndeksi (Pİ) aracılığı ile hesaplandı (216). Her implant için bu değerler dört bölgeden (meziobukkal, mid-bukkali distobukkal ve mid-lingual/midpalatal) ölçüldü ve kaydedildi. İmplantın Pİ değeri ise bu değerlerin aritmetik ortalaması alınarak hesaplandı.

Plak indeksi değerlendirmesi:

0: İmplant üzerinde ve çevresinde plak gözlenmemektir.

1: Serbest dişeti ile komşuluğundaki implant yüzeyine atake film şeklinde ve sond ile yüzeyden ayrılabilen plak mevcuttur.

2: İmplant yüzeyinde gözle görülen yumuşak eklenti bulunmaktadır.

3: İmplant yüzeyinde ve dişetinde ileri derecede yumuşak eklenti bulunmaktadır.

3.4. PİOS Örneklerinin Toplanması ve Hacim Ölçümlerinin Yapılması

PİOS örnekleri her implant için dört bölgeden yani meziobukkal, mid-bukkal, distobukkal ve mid-palatinal/lingual bölgelerden steril kağıt şeritler (Periopaper strips, OraFlow, Amityville, NY, ABD) aracılığı ile toplandı. İlgili implantın bukkal ve linguali pamuk rulolar ile izole edildikten sonra supragingival bölgedeki plak ve yumuşak eklentiler hava ve pamuk peletler ile nazıkçe uzaklaştırıldı. Mekanik travma yaratmayacak şekilde gingival sulkusa 1 mm derinlikte yerleştirilen steril kağıt şeritler 30 saniye boyunca bekletildikten sonra sulkustan çıkarıldı (218) ve buharlaşma riskinden ötürü hızlıca önceden kalibre edilmiş elektronik gingival sıvı ölçüm cihazına (Periotron 8000, OraFlow, Amityville, NY, ABD) yerleştirilerek örneğin hacmi ölçüldü. Belirlenen hacim ölçüm değerleri, bir yazılım programı (MLCONVERT.EXE software version 2.52, OraFlow, Amityville, NY, ABD) aracılığı ile mikrolitre değerlerine dönüştürüldü. Dört bölgeden elde edilen değerlerin aritmetik ortalaması ile ortalama PİOS hacmi bulundu. Hacim değerleri kaydedildikten sonra her bir implant için kullanılan tüm kağıt şeritler, tek bir eppendorf tüpüne alınarak -82°C'de ELISA değerlendirmesi için muhafaza edildi.

3.5. PİOS İçeriğindeki Sitokinlerin Miktarlarının Belirlenmesi

PİOS örneklerinin ekstraksiyonu amacı ile Eppendorf tüplerinde muhafaza edilen Periopaper'ların turuncu kısımları kesilerek atıldı. Periopaper örneklerinin geriye kalan kısımları ise 800 µl PBS (*Phosphate Buffered Saline*) eklenerek seyreltildi ve vortekslendi. Örnekler devamında ise 10.000 rpm hızda 5 dakika boyunca santrifüj

edildi. Örneklerdeki IL-1 β , IL-10, IL-17, Sklerostin, TWEAK, RANKL ve OPG miktarlarını belirlemek için ELISA (USCN Life Science Kit Inc., Wuhan, Hubei) yöntemi kullanıldı.

3.6. İstatistiksel Analiz

Çalışma gruplarında araştırılan parametrelerin dağılımlarının normal olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile incelendi. Dağılımların parametrik olduğu gruplar arasındaki farklılıkların tespit edilmesi için Ki kare testi, gruplar içerisindeki farklılıkların tespit edilmesi için ise T Testi kullanıldı. Dağılımların parametrik olmadığı gruplar arasındaki farklılıkların tespit edilmesi için Mann-Whitney testi, gruplar içerisindeki farklılıkların tespit edilmesi için ise Friedman testi kullanıldı. Çalışma gruplarında incelenen parametreler arasındaki korelasyonlar parametrik dağılım Pearson testi ile, parametrik olmayan dağılımlar ise Spearman korelasyon testi ile analiz edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda peri-implantitis teşhisi olan toplam 37 dental implanta öngörülen tedavi uygulamaları gerçekleştirildi ve altı aylık takip periyotları tamamlandı. Lazer grubuna, yaş ortalaması 56.88 ± 7.87 olan 11 kadın ve dört erkek toplam 15 birey dahil edilirken, kontrol grubuna yaş ortalaması 56.36 ± 12.59 olan 10 kadın ve iki erkek toplam 12 birey dahil edildi. Lazer ve kontrol gruplarına dahil olan implantlara sahip olan bireylere ait cinsiyet ve yaş dağılımları Tablo 4.1'de görülmektedir. Gruplar arasında yaş ($p=0.318$) ve cinsiyet ($p=0.225$) açısından anlamlı bir fark gözlenmedi.

Tablo 4.1. Lazer ve kontrol gruplarına dahil olan implantlara sahip olan bireylerin cinsiyet ve yaş dağılımları.

	Lazer Grubu	Kontrol Grubu	Toplam
Yaş (Ort \pm S.S)	56.88 ± 7.87	56.36 ± 12.59	55.08 ± 10.57
Kadın (n - %)	11 (% 73.3)	10 (% 83.4)	21 (% 77.7)
Erkek (n - %)	4 (% 26.7)	2 (%16.6)	6 (% 22.3)
Toplam (n - %)	15 (% 100)	12 (% 100)	27 (% 100)

4.1. Klinik Bulgular

Araştırmaya dahil edilen implantlara ait cep derinlikleri, gingival indeks, plak indeksi, dişeti kanama zamanı indeksi değerleri ve PİOS hacimleri başlangıç, 3. ve 6. aylarda kaydedildi ve grup içi ve gruplar arası farklar incelendi (Tablo 4.2., 4.3., 4.4., 4.5., 4.6., 4.7., Şekil 4.1., 4.2., 4.3., 4.4., 4.5., 4.6., 4.7., 4.8.).

4.1.1. Cep Derinliği (CD)

Araştırmaya dahil edilen implantların altı bölgesinden yapılan cep derinliği ölçümlerinin ortalama değerleri ile standart sapma değerleri milimetre cinsinden hesaplandı.

Lazer grubu için bu değerler başlangıçta 4.95 ± 0.88 mm, 3.ayda 3.58 ± 0.82 mm ve 6. ayda 2.83 ± 0.53 mm iken; kontrol grubu için başlangıçta 4.79 ± 1.13 mm, 3. ayda 3.13 ± 0.82 mm ve 6. ayda 3.11 ± 0.95 mm olarak belirlendi (Tablo 4.2).

Tüm gruplar için çalışma boyunca zamana bağlı değişimde istatistiksel fark anlamlı bulundu ($p < 0.0001$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Çalışma boyunca lazer ve kontrol gruplarına ait cep derinliği (CD) değerleri.

CD (mm)	Lazer Grubu	Kontrol Grubu	p
	Ort \pm S.S (min-maks)	Ort \pm S.S (min-maks)	
Başlangıç	4.95 ± 0.88 (3.75-6.75)	4.79 ± 1.13 (3.50- 7.25)	0.425
3.ay	3.58 ± 0.82^a (2-5)	3.13 ± 0.82^c (1.75-4.75)	0.061
6.ay	2.83 ± 0.53^b (2-3.75)	3.11 ± 0.95^d (1-4.5)	0.159
p	<0.0001*	<0.0001*	

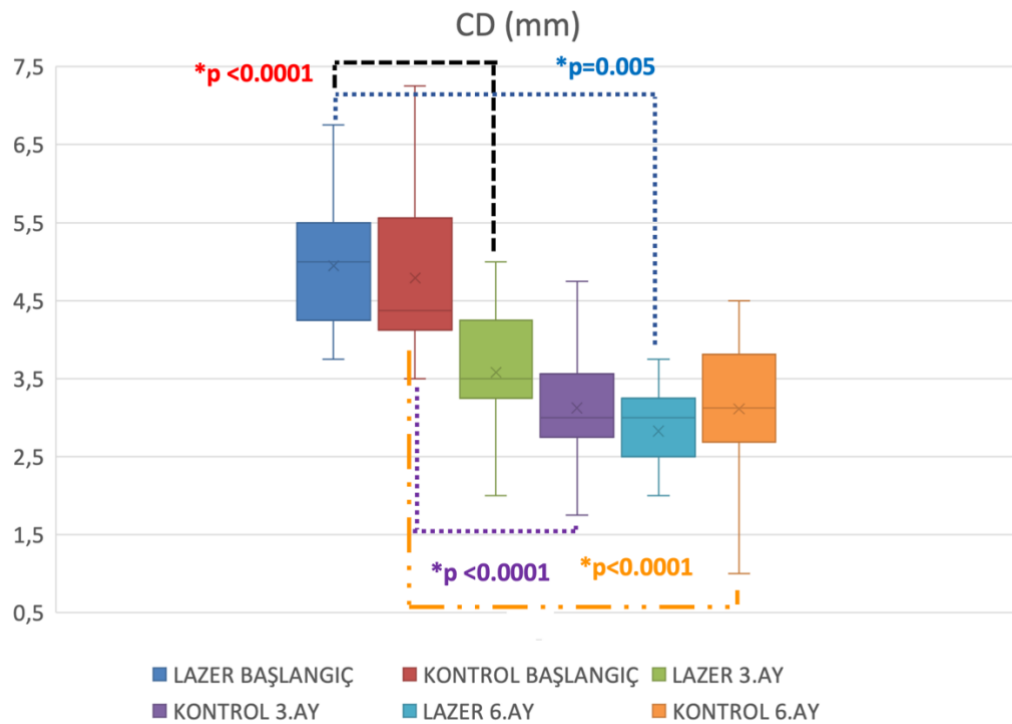
^a: Lazer grubunda başlangıç ve 3.ay arasında anlamlı fark bulunmaktadır ($p=0.001$).

^b: Lazer grubunda başlangıç ve 6.ay arasında anlamlı fark bulunmaktadır ($p < 0.0001$).

^c: Kontrol grubunda başlangıç ve 3.ay arasında anlamlı fark bulunmaktadır ($p < 0.0001$).

^d: Kontrol grubunda başlangıç ve 6.ay arasında anlamlı fark bulunmaktadır ($p < 0.0001$).

Grup içi cep derinliklerinin zaman içerisindeki değişimleri incelendiğinde lazer grubunda başlangıç - 3 ay ($p=0.001$) ve başlangıç - 6 ay ($p < 0.0001$) arasındaki fark anlamlı iken, kontrol grubunda da aynı şekilde başlangıç - 3 ay ($p < 0.0001$) ve başlangıç - 6 ay ($p < 0.0001$) arasında anlamlı fark tespit edildi (Tablo 4.2)(Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Lazer ve kontrol gruplarındaki CD değerlerinin başlangıç, 3. ay ve 6. ayda dağılımları ve grup içi karşılaştırmaları.

Bütün zamanlarda kontrol ve lazer grupları arasında CD değerleri açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi (Tablo 4.2).

4.1.2. Gingival İndeks (Gi)

Araştırmaya dahil edilen implantların dört bölgesinden alınan gingival indeks skorlarına ait ortalama değerler ve standart sapma miktarları hesaplandı. Lazer grubu için Gi değerleri başlangıçta 2.01 ± 0.73 , 3. ayda 0.29 ± 0.44 ve 6. ayda 0.09 ± 0.25 iken; kontrol grubu için başlangıçta 1.96 ± 0.32 , 3. ayda 1.04 ± 0.78 ve 6. ayda 0.29 ± 0.49 olarak belirlendi. Tüm gruplar için çalışma boyunca zamana bağlı değişimde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.0001$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Çalışma boyunca lazer ve kontrol gruplarına ait gingival indeks (Gi) değerleri.

Gİ	Lazer Grubu	Kontrol Grubu	p
	Ort ± S.S (min-maks)	Ort ± S.S (min-maks)	
Başlangıç	2.01 ± 0.73 (1-3)	1.96 ± 0.32 (1.25-2.75)	0.730
3.ay	0.29 ± 0.44 ^a (0-1)	1.04 ± 0.78 ^c (0-2)	0.002*
6.ay	0.09 ± 0.25 ^b (0-1)	0.29 ± 0.49 ^d (0-1.5)	0.313
p	<0.0001*	<0.0001*	

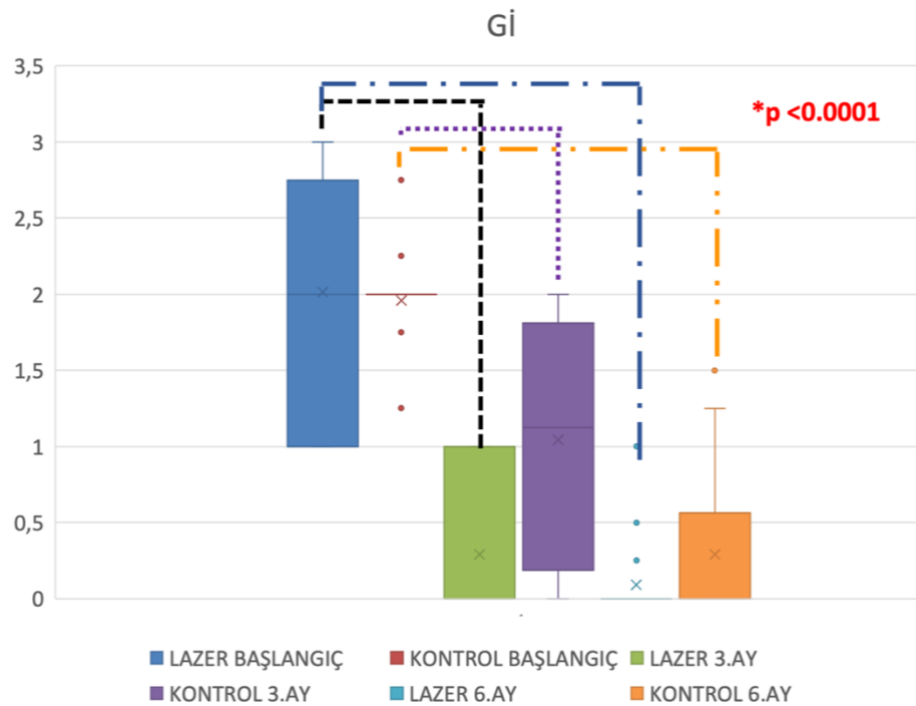
^a: Lazer grubunda başlangıç ve 3.ay arasında anlamlı fark bulunmaktadır (p<0.0001).

^b: Lazer grubunda başlangıç ve 6.ay arasında anlamlı fark bulunmaktadır (p<0.0001).

^c: Kontrol grubunda başlangıç ve 3.ay arasında anlamlı fark bulunmaktadır (p<0.001).

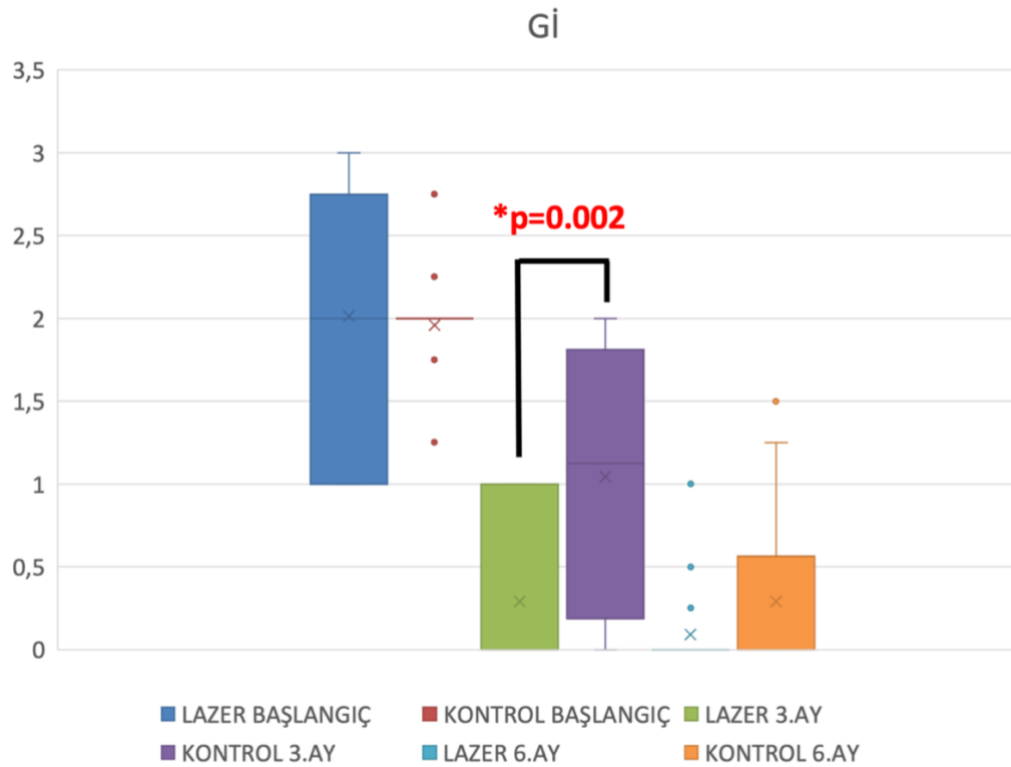
^d: Kontrol grubunda başlangıç ve 6.ay arasında anlamlı fark bulunmaktadır (p<0.0001).

Grup içi gingival indekslerin zaman içerisindeki değişimleri incelendiğinde lazer grubunda başlangıç - 3 ay (p<0.0001) ve başlangıç - 6 ay (p<0.0001) arasındaki fark anlamlı iken, kontrol grubunda da aynı şekilde başlangıç - 3 ay (p=0.014) ve başlangıç - 6 ay (p<0.0001) arasında anlamlı fark tespit edildi (Tablo 4.3) (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Lazer ve kontrol gruplarındaki GI değerlerinin başlangıç, 3. ay ve 6. ayda dağılımları ve grup içi karşılaştırmaları.

Gİ skorları için lazer ve kontrol grupları arasındaki fark incelendiğinde gruplar arasında 3. aydaki ($p=0.002$) fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 4.3) (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Lazer ve kontrol gruplarındaki GI değerlerinin başlangıç, 3. ay ve 6. ayda dağılımları ve gruplar arası karşılaştırmaları.

4.1.3. Plak İndeksi (Pİ)

Araştırmaya dahil edilen implantların dört bölgesinden plak indeksi skorlarının ortalama ve standart sapma değerleri hesaplandı. Bu değer, lazer grubu için başlangıçta 1.67 ± 0.66 , 3. ayda 0.26 ± 0.41 ve 6. ayda 0.07 ± 0.16 iken; kontrol grubu için başlangıçta 1.68 ± 0.59 , 3. ayda 0.71 ± 0.60 ve 6. ayda 0.31 ± 0.49 olarak belirlendi (Tablo 4.4). Tüm gruplarda Pİ değerleri çalışma boyunca zamana bağlı değişim açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.0001$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Çalışma boyunca lazer ve kontrol gruplarına ait plak indeksi (Pİ) değerleri.

Pİ	Lazer Grubu	Kontrol Grubu	p
	Ort ± S.S (min-maks)	Ort ± S.S (min-maks)	
Başlangıç	1.67 ± 0.66 (0-3)	1.68 ± 0.59 (0-2.5)	0.916
3.ay	0.26 ± 0.41 ^a (0-1)	0.71 ± 0.60 ^c (0-1.75)	0.013*
6.ay	0.07 ± 0.16 ^b (0-0.5)	0.31 ± 0.49 ^d (0-1.75)	0.169
p	<0.0001*	<0.0001*	

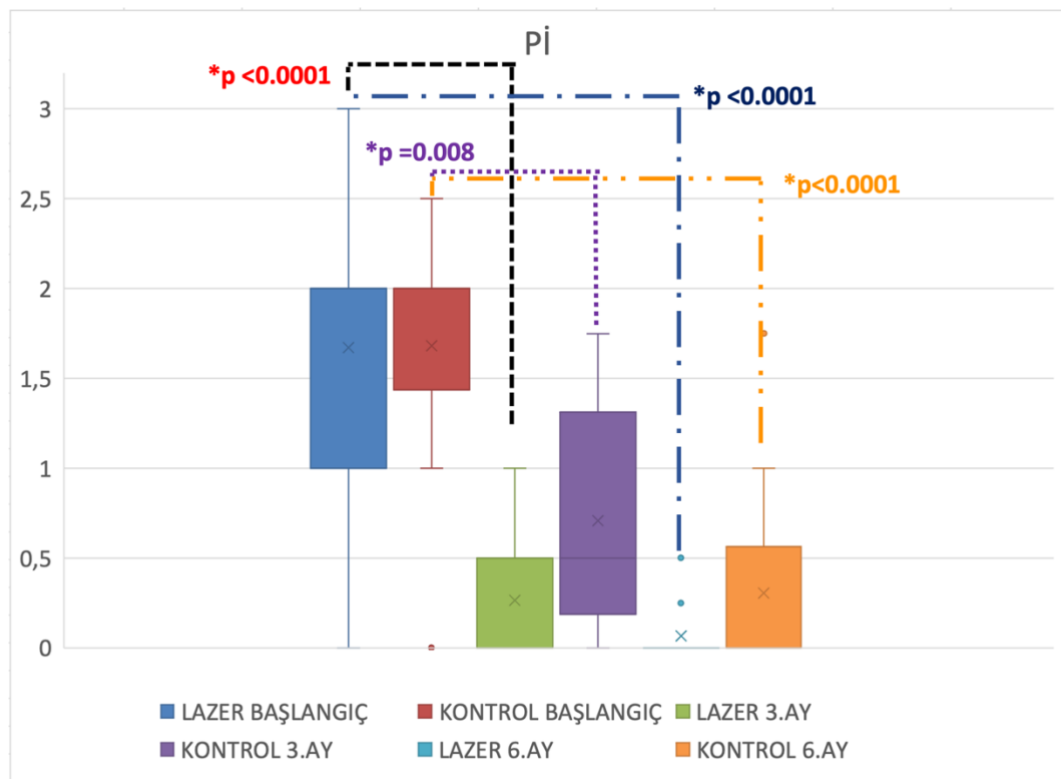
^a: Lazer grubunda başlangıç ve 3.ay arasında anlamlı fark bulunmaktadır (p<0.0001).

^b: Lazer grubunda başlangıç ve 6.ay arasında anlamlı fark bulunmaktadır (p<0.0001).

^c: Kontrol grubunda başlangıç ve 3.ay arasında anlamlı fark bulunmaktadır (p=0.008).

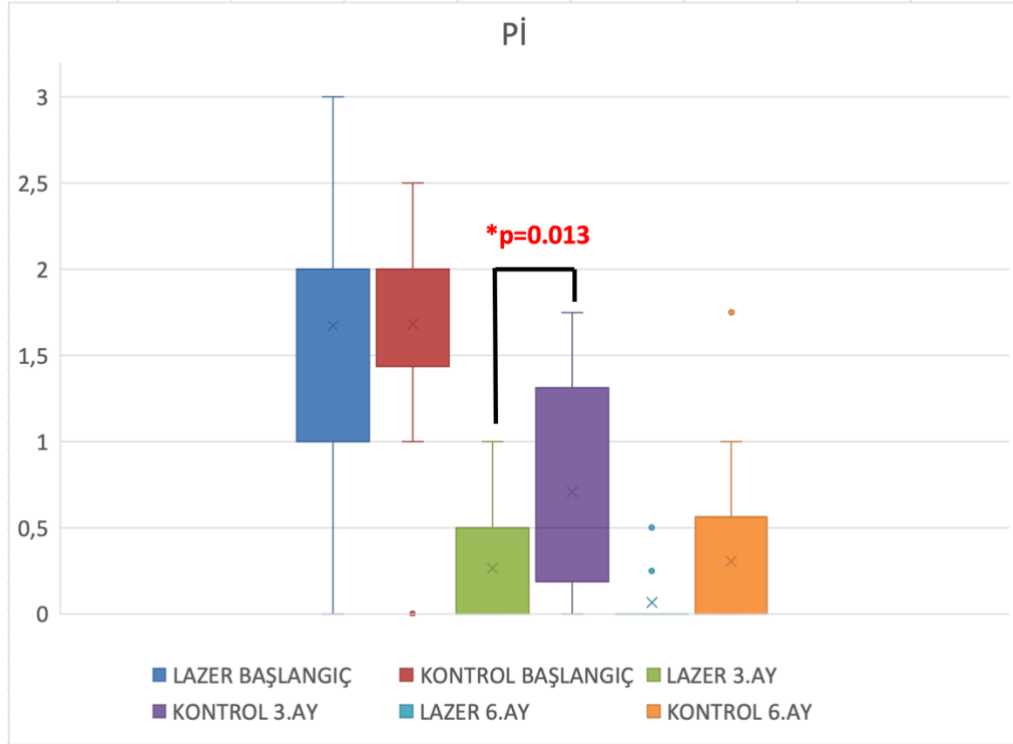
^d: Kontrol grubunda başlangıç ve 6.ay arasında anlamlı fark bulunmaktadır (p<0.0001).

Grup içi plak indeksinin zaman içerisindeki değişimleri incelendiğinde lazer grubunda başlangıç - 3. ay (p<0.0001) ve başlangıç - 6. ay (p<0.0001) arasındaki fark anlamlı iken, kontrol grubunda da aynı şekilde başlangıç - 3 ay (p=0.008) ve başlangıç - 6. ay (p<0.0001) arasında anlamlı fark tespit edildi (Tablo 4.4) (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Lazer ve kontrol gruplarındaki Pİ değerlerinin başlangıç, 3. ay ve 6. ayda dağılımları ve grup içi karşılaştırmaları.

Çalışma grupları karşılaştırıldığında plak indeksi için anlamlı fark 3. ayda ($p=0.013$) tespit edildi (Tablo 4.4) (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Lazer ve kontrol gruplarındaki PI değerlerinin başlangıç, 3. ay ve 6. ayda dağılımları ve gruplar arası karşılaştırmaları.

4.1.4. Dişeti Kanama Zamanı İndeksi (DKZİ)

Araştırmaya dahil edilen implantların dört bölgesinden alınan dişeti kanama zamanı indeks skorlarına ait ortalama değerler ve standart sapma miktarları hesaplandı. Lazer grubu için başlangıçta 2.80 ± 0.79 , 3. ayda 0.32 ± 0.49 ve 6. ayda 0.12 ± 0.32 iken, kontrol grubu için başlangıçta 2.44 ± 0.72 , 3. ayda 1.13 ± 0.79 ve 6. ayda 0.36 ± 0.50 olarak belirlendi (Tablo 4.5). Tüm gruplar için çalışma boyunca zamana bağlı değişimde istatistiksel fark anlamlı bulundu ($p<0.0001$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Çalışma boyunca lazer ve kontrol gruplarına ait dişeti kanama zamanı indeksi (DKZİ) değerleri.

DKZİ	Lazer Grubu	Kontrol Grubu	p
	Ort ± S.S (min-maks)	Ort ± S.S (min-maks)	
Başlangıç	2.80 ± 0.79 (1-4)	2.44 ± 0.72 (0,75-3,75)	0.189
3.ay	0.32 ± 0.49 ^a (0-1,5)	1.13 ± 0.79 ^c (0-2,25)	0.002*
6.ay	0.12 ± 0.32 ^b (0-1)	0.36 ± 0.50 ^d (0-1,75)	0.86
p	<0.0001*	<0.0001*	

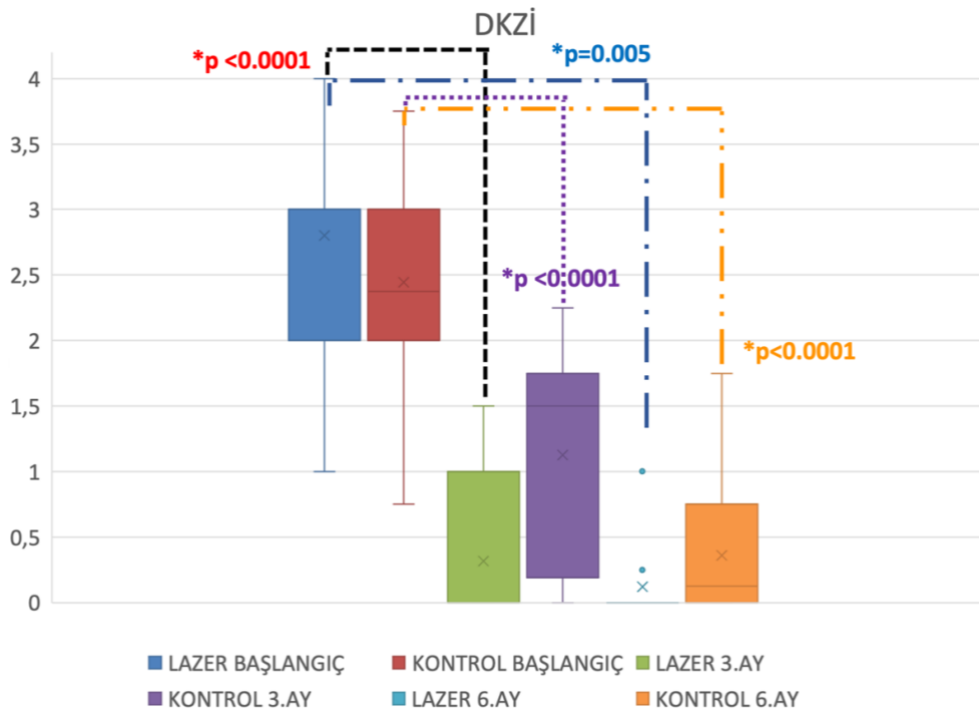
^a: Lazer grubunda başlangıç ve 3.ay arasında anlamlı fark bulunmaktadır (p<0.0001).

^b: Lazer grubunda başlangıç ve 6.ay arasında anlamlı fark bulunmaktadır (p=0.005).

^c: Kontrol grubunda başlangıç ve 3.ay arasında anlamlı fark bulunmaktadır (p<0.0001).

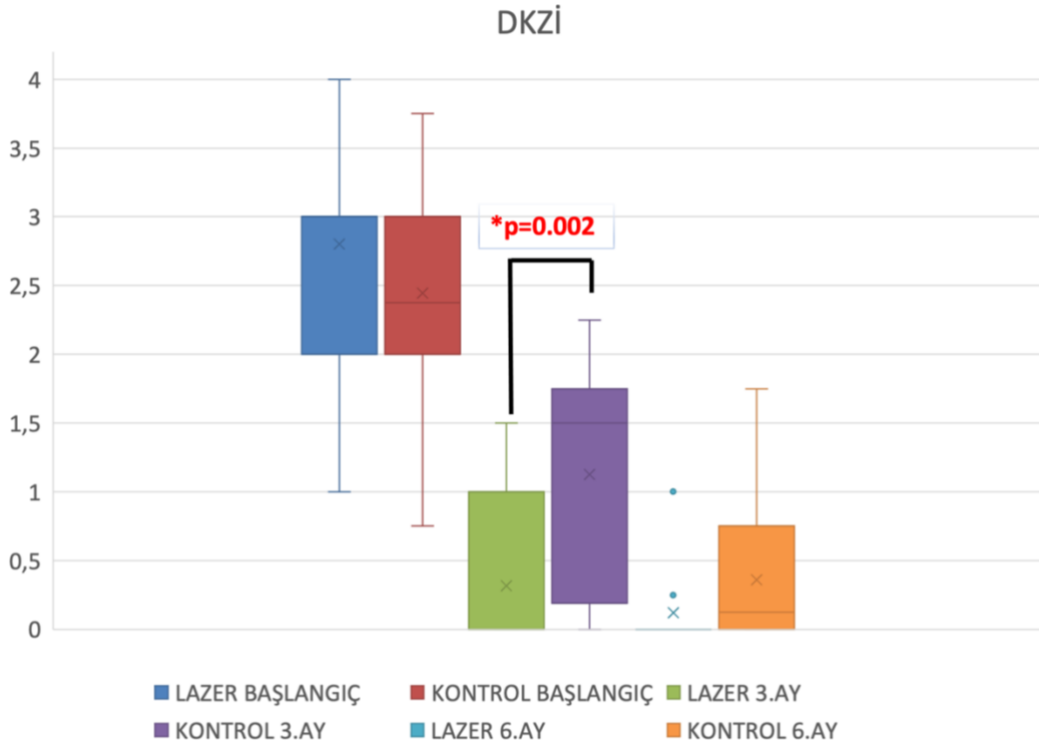
^d: Kontrol grubunda başlangıç ve 6.ay arasında anlamlı fark bulunmaktadır (p<0.0001).

Grup içi DKZİ'nin zaman içerisindeki değişimleri incelendiğinde lazer grubunda başlangıç - 3. ay (p<0.0001) ve başlangıç - 6. ay (p<0.0001) arasında, kontrol grubunda ise başlangıç - 3. ay (=0.005) ve başlangıç - 6. ay (<0.0001) arasında anlamlı fark gözlemlendi (Şekil 4.6) (Tablo 4.5).



Şekil 4.6 Lazer ve kontrol gruplarındaki DKZİ değerlerinin başlangıç, 3. ay ve 6. ayda dağılımları ve grup içi karşılaştırmaları.

DKZİ skorları için lazer ve kontrol grupları arasındaki fark incelenince, gruplar arasında 3. aydaki ($p=0.002$) fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Şekil 4.7) (Tablo 4.5).



Şekil 4.7. Lazer ve kontrol gruplarındaki DKZİ değerlerinin başlangıç, 3. ay ve 6. ayda dağılımları ve gruplar arası karşılaştırmaları.

4.1.5. Peri-implant Oluk Sıvısı Hacmi (PiOS) (μ l)

Araştırmaya dahil edilen implanterlerden elde edilen PiOS hacim ölçümlerinin ortalama ve standart sapma değerleri mikrolitre (μ l) cinsinden kaydedildi.

Lazer grubu için başlangıçta $1.31 \pm 0.64 \mu$ l, 3. ayda $0.70 \pm 0.36 \mu$ l ve 6. ayda $0.58 \pm 0.29 \mu$ l iken, kontrol grubu için başlangıçta $2.03 \pm 0.34 \mu$ l, 3. ayda $1.36 \pm 0.58 \mu$ l ve 6. ayda $0.97 \pm 0.50 \mu$ l olarak belirlendi (Tablo 4.6).

Tüm gruplarda çalışma boyunca zamana bağlı değişimde istatistiksel fark anlamlıydı ($p<0.0001$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Çalışma boyunca lazer ve kontrol gruplarına ait PİOS değerleri.

PİOS (μl)	Lazer Grubu	Kontrol Grubu	p
	Ort ± S.S (min-maks)	Ort ± S.S (min-maks)	
Başlangıç	1.31 ± 0.64 (0.51-2.4)	2.03 ± 0.34 (1.14-2.4)	0.217
3.ay	0.70 ± 0.36 ^{a,c} (0.17-1.73)	1.36 ± 0.58 ^{d,f} (0.27-2.4)	0.431
6.ay	0.58 ± 0.29 ^b (0.15-1.18)	0.97 ± 0.50 ^e (0.21-1.87)	0.195
p	<0.0001*	<0.0001*	

^a: Lazer grubunda başlangıç ve 3.ay arasında anlamlı fark bulunmaktadır (p<0.0001).

^b: Lazer grubunda başlangıç ve 6.ay arasında anlamlı fark bulunmaktadır (p<0.0001).

^c: Lazer grubunda 3. ay ve 6.ay arasında anlamlı fark bulunmaktadır (p<0.0001).

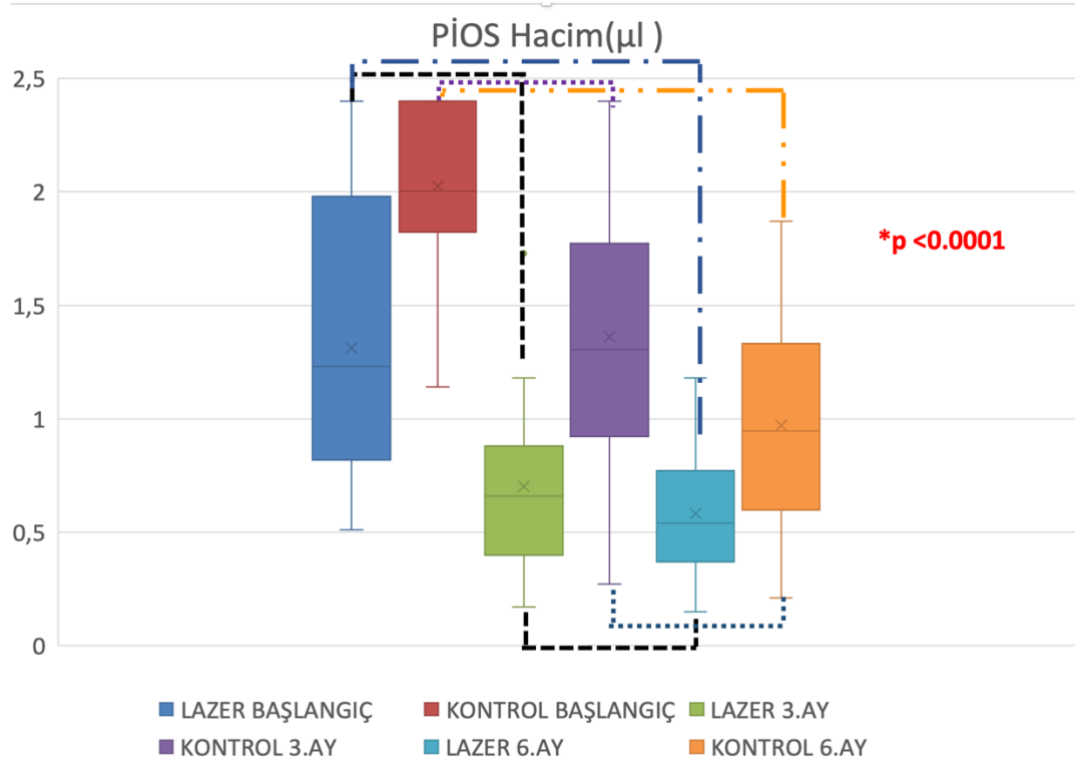
^d: Kontrol grubunda başlangıç ve 3.ay arasında anlamlı fark bulunmaktadır (p<0.001).

^e: Kontrol grubunda başlangıç ve 6.ay arasında anlamlı fark bulunmaktadır (p<0.0001).

^f: Kontrol grubunda 3. ay ve 6.ay arasında anlamlı fark bulunmaktadır (p<0.0001).

Grup içi PİOS değerlerinin zaman içerisindeki değişimleri incelendiğinde lazer grubunda başlangıç - 3 ay (p<0.001), başlangıç - 6 ay (p<0.0001) ve 3. ay – 6. ay arasındaki fark anlamlı iken, kontrol grubunda da aynı şekilde başlangıç - 3 ay (p<0.0001), başlangıç - 6 ay (p<0.0001) ve 3 ay – 6 ay arasında anlamlı fark tespit edildi (Şekil 4.8) (Tablo 4.6).

Bütün zamanlarda kontrol ve lazer grupları arasında PİOS hacim değerleri açısından anlamlı bir fark yoktu (Tablo 4.6).



Şekil 4.8. Lazer ve kontrol gruplarındaki PİOS hacim değerlerinin başlangıç, 3. ay ve 6. ayda dağılımları ve grup içi karşılaştırmaları.

4.1.6. En Derin Cep Derinlikleri (D-CD) ve Bu Bölgelerdeki Gingival İndeks (D-Gİ), Plak İndeksi (D-Pİ) ve Dişeti Kanama Zamanı İndeksi (D-DKZİ) Değerleri

Çalışmaya dahil edilen dental implantların en derin ceplerinin başlangıç, 3. Ay ve 6. Aydaki değerleri ile bu cep bölgelerinin Pİ, Gİ ve DKZİ değerleri karşılaştırıldığında tüm klinik parametrelerde her iki tedavi grubunda da çalışma boyunca zamana bağlı değişimde istatistiksel fark anlamlıydı ($p < 0.0001$) (Tablo 4.7).

Bu klinik parametreler açısından lazer ve kontrol grupları arasındaki fark incelendiğindeyse, gruplar arasında 3. Ayda D-DKZİ değerlerinde ($p = 0.003$) ve D-Pİ değerlerinde ($p = 0.007$) istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Çalışma boyunca lazer ve kontrol gruplarına ait en derin cep derinliği (D-CD) olan bölgelerin ve bu bölgelerdeki gingival indeks (D-Gİ), plak indeksi (D-Pİ) ve dişeti kanama zamanı indeksi (D-DKZİ) değerlerinin zaman içindeki değişimi

	D-CD				D-Gİ				D-DKZİ				D-Pİ			
	Ort ± S.S (min-maks)				Ort ± S.S (min-maks)				Ort ± S.S (min-maks)				Ort ± S.S (min-maks)			
	Başlangıç	3.Ay	6.Ay	p	Başlangıç	3.Ay	6.Ay	p	Başlangıç	3.Ay	6.Ay	p	Başlangıç	3.Ay	6.Ay	p
LAZER	6.63±0.68 (6-8)	4.32±0.95 (2-5)	3.21± 0.92 (2-5)	<0.0001*	2.11±0.74 (1-3)	0.42±0.61 (0-2)	0.16±0.38 (0-1)	<0.0001*	2.95±0.71 (2-4)	0.47±0.77 (0-3)	0.16±0.37 (0-1)	<0.0001*	1.74±0.65 (0-3)	0.26±0.45 (0-1)	0.11±0.32 (0-1)	<0.0001*
KONTROL	6.39±0.85 (5-8)	3.83±0.99 (2-5)	3.39±1.04 (1-5)	<0.0001*	2.06±0.24 (2-3)	1±0.97 (0-2)	0.39±0.70 (0-2)	<0.0001*	2.72±0.67 (1-4)	1.5±1.04 (0-3)	0.72±0.75 (0-2)	<0.0001*	1.78±0.88 (0-3)	1.06±0.87 (0-2)	0.50±0.71 (0-2)	<0.0001*
p	0.271	0.134	0.518		0.753	0.098	0.480		0.480	0.003*	0.026		0.775	0.007*	0.126	

4.2. Biyokimyasal Parametreler

Araştırmaya dahil edilen implantların etrafından PİOS örnekleri toplandı ve bu örneklerde IL-1 β , IL-10, IL-17, Sklerostin, TWEAK, RANKL ve OPG biyobelirteçleri incelendi. Grup içi ve gruplar arası farklılıklar değerlendirildi.

4.2.1 IL-1 β Düzeyleri (pg/ml)

Araştırmaya dahil edilen implantlara ait IL-1 β düzeyleri ortalama ve standart sapma değerleri (pg/ml) cinsinden kaydedildi. IL-1 β düzeyleri lazer grubu için başlangıçta 10.08 ± 4.89 pg/ml, 3. ayda 7.30 ± 3.89 pg/ml ve 6. ayda 4.25 ± 2.23 pg/ml iken; kontrol grubu için başlangıçta 14.92 ± 7.04 pg/ml, 3. ayda 9.62 ± 4.61 pg/ml ve 6. ayda 5.61 ± 2.21 pg/ml olarak belirlendi (Tablo 4.8). Tüm gruplar için çalışma boyunca zamana bağlı değişimde istatistiksel fark anlamlı bulundu ($p < 0.0001$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Çalışma boyunca lazer ve kontrol gruplarına ait IL-1 β değerleri.

IL-1B (pg/ml)	Lazer Grubu	Kontrol Grubu	p
	Ort \pm S.S (min-maks)	Ort \pm S.S (min-maks)	
Başlangıç	10.08 ± 4.89 (5.02-23.93)	14.92 ± 7.04 (6.47-28.387)	0.19
3.ay	$7.30 \pm 3.89^{a,c}$ (2.36-17.94)	9.62 ± 4.61^d (5.03-19.92)	0.049*
6.ay	4.25 ± 2.23^b (0.95-8.74)	5.61 ± 2.21^e (0.52-9.97)	0.07
p	<0.0001*	<0.0001*	

^a: Lazer grubunda başlangıç ve 3.ay arasında anlamlı fark bulunmaktadır ($p=0.002$).

^b: Lazer grubunda başlangıç ve 6.ay arasında anlamlı fark bulunmaktadır ($p < 0.0001$).

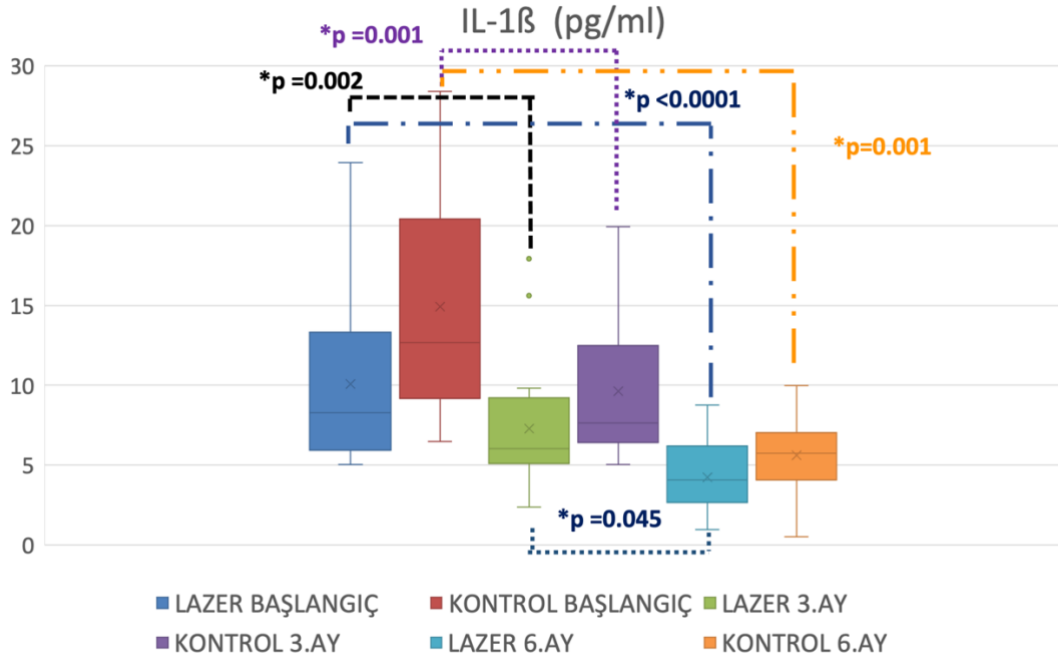
^c: Lazer grubunda 3. ay ve 6.ay arasında anlamlı fark bulunmaktadır ($p=0.045$)

^d: Kontrol grubunda başlangıç ve 3.ay arasında anlamlı fark bulunmaktadır ($p=0.001$).

^e: Kontrol grubunda başlangıç ve 6.ay arasında anlamlı fark bulunmaktadır ($p=0.0001$).

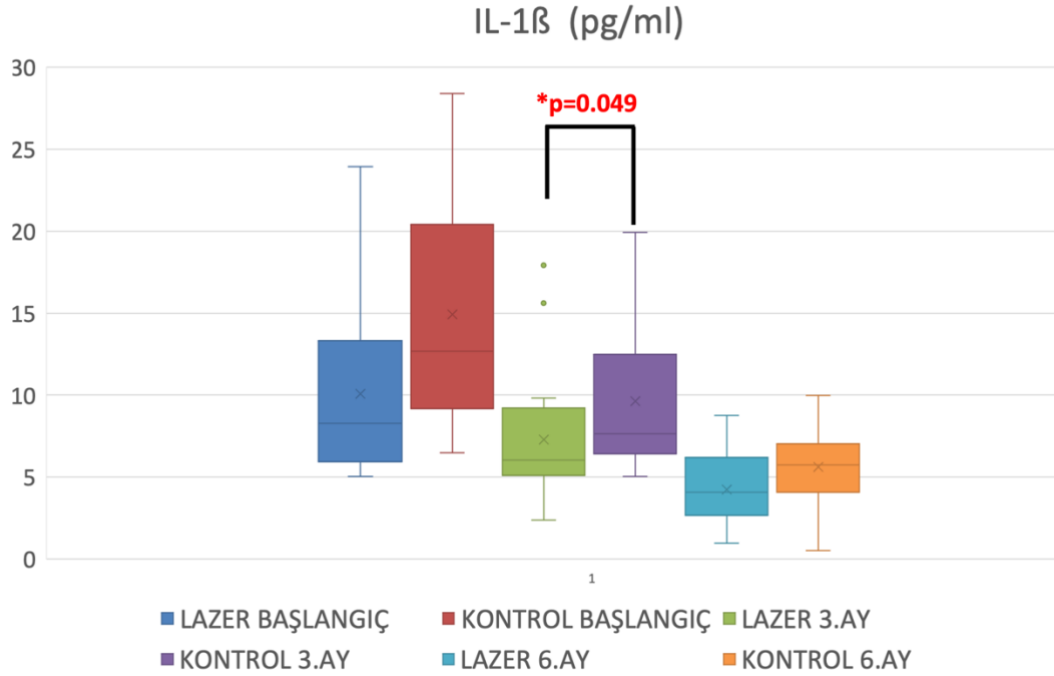
Grup içi IL-1 β seviyelerinin zaman içerisindeki değişimleri incelendiğinde lazer grubunda başlangıç - 3. ay ($p=0.002$), başlangıç - 6. ay ($p<0.0001$) ve 3 - 6. aylar ($p=0.045$) arasındaki fark anlamlı bulundu.

Kontrol grubu değerlendirildiğinde ise başlangıç - 3 ay ($p=0.001$) ve başlangıç - 6. aylar ($p=0.0001$) arasında IL-1 β seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (Tablo 4.8) (Şekil 4.9).



Şekil 4.9. Lazer ve kontrol gruplarındaki IL-1 β değerlerinin başlangıç, 3. ay ve 6. ayda dağılımları ve grup içi karşılaştırmaları.

Lazer ve kontrol grupları çalışma süresince karşılaştırıldığında IL-1 β seviyeleri açısından anlamlı tek fark 3. ayda ($p=0.049$) tespit edildi (Şekil 4.6) (Tablo 4.8).



Şekil 4.10. Lazer ve kontrol gruplarındaki IL-1 β değerlerinin başlangıç, 3. ay ve 6. ayda dağılımları ve gruplar arası karşılaştırmaları.

4.2.2 IL-10 Düzeyleri (pg/ml)

Araştırmaya dahil edilen implantlara ait IL-10 düzeyleri ortalama ve standart sapma değerleri pg/ml cinsinden hesaplandı. IL-10 değerleri lazer grubu için başlangıçta 4.33 ± 2.79 pg/ml, 3. ayda 2.35 ± 2.01 pg/ml ve 6. ayda 0.91 ± 1.05 pg/ml iken; kontrol grubu için başlangıçta 7.45 ± 5.34 pg/ml, 3. ayda 1.68 ± 1.79 pg/ml ve 6. ayda 1.59 ± 1.84 pg/ml olarak belirlendi (Tablo 4.9). Tüm gruplar için çalışma boyunca zamana bağlı değişimde istatistiksel fark anlamlı bulundu ($p<0.0001$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Çalışma boyunca lazer ve kontrol gruplarına IL-10 değerleri.

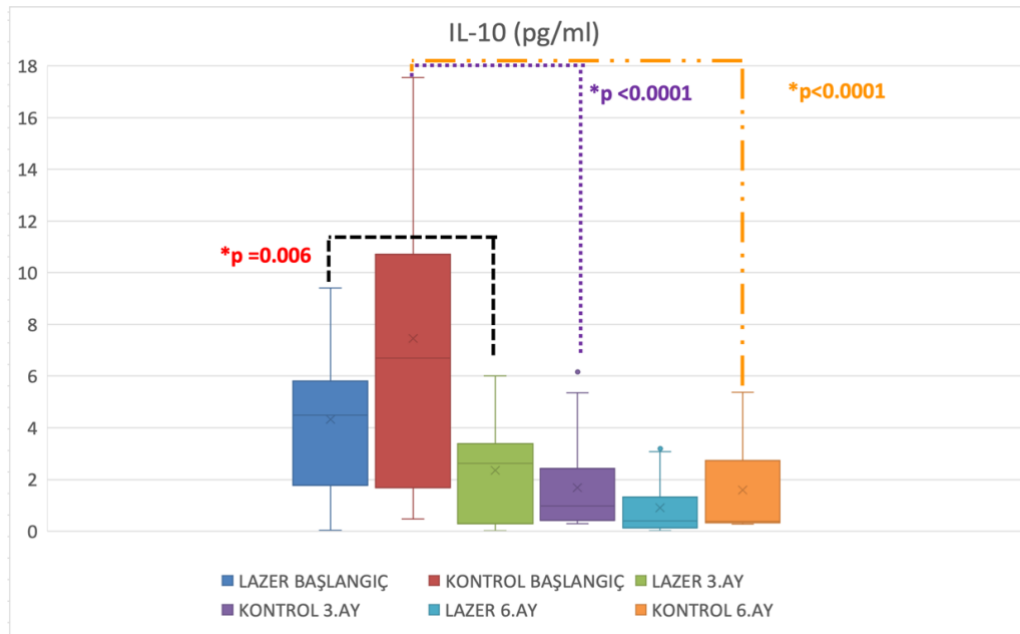
IL-10 (pg/ml)	Lazer Grubu	Kontrol Grubu	p
	Ort ± S.S (min-maks)	Ort ± S.S (min-maks)	
Başlangıç	4.33 ± 2.79 (0.04-9.42)	7.45 ± 5.34 (0.47-17.56)	0.053
3.ay	2.35 ± 2.01 (0.03-6.00)	1.68 ± 1.79 ^b (0.29-6.16)	0.538
6.ay	0.91 ± 1.05 ^a (0.03-3.19)	1.59 ± 1.84 ^c (0.27-5.37)	0.245
p	<0.0001*	<0.0001*	

^a: Lazer grubunda başlangıç ve 6.ay arasında anlamlı fark bulunmaktadır (p=0.006).

^b: Kontrol grubunda başlangıç ve 3.ay arasında anlamlı fark bulunmaktadır (p<0.0001).

^c: Kontrol grubunda başlangıç ve 6.ay arasında anlamlı fark bulunmaktadır (p<0.0001).

Grup içi IL-10 seviyelerinin zaman içerisindeki değişimleri incelendiğinde lazer grubunda başlangıç - 6. aylar (p=0.006) arasında, kontrol grubu için ise başlangıç - 3 ay (p<0.0001) ve başlangıç - 6. aylar (p<0.0001) arasında istatistiksel anlamlı değişimler görüldü (Tablo 4.)(Şekil 4.11).



Şekil 4.11. Lazer ve kontrol gruplarındaki IL-10 değerlerinin başlangıç, 3. ay ve 6. aydaki dağılımları ve grup içi karşılaştırmaları.

Çalışma süresince tüm zamanlarda IL-10 seviyeleri açısından lazer ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4.9).

4.2.3. IL-17 Düzeyleri (pg/ml)

Araştırmaya dahil edilen implantlara ait IL-17 düzeylerinin ortalama ve standart sapma değerleri pg/ml cinsinden hesaplandı. Lazer grubu için başlangıçta IL-17 değerleri 16.26 ± 4.80 pg/ml, 3. ayda 12.97 ± 5.07 pg/ml ve 6. ayda 7.50 ± 5.03 pg/ml iken, kontrol grubu için başlangıçta 19.74 ± 5.76 pg/ml, 3. ayda 18.60 ± 8.29 pg/ml ve 6. ayda 12.77 ± 8.22 pg/ml olarak belirlendi (Tablo 4.10). Tüm gruplar için çalışma boyunca zamana bağlı değişimde istatistiksel fark anlamlı bulundu ($p < 0.0001$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Çalışma boyunca lazer ve kontrol gruplarına ait IL-17 değerleri.

IL-17 (pg/ml)	Lazer Grubu	Kontrol Grubu	p
	Ort \pm S.S (min-maks)	Ort \pm S.S (min-maks)	
Başlangıç	16.26 ± 4.80 (6.90-24.53)	19.74 ± 5.76 (7.92-29.25)	0.245
3.ay	12.97 ± 5.07 ^{a,c} (5.11-24.13)	18.60 ± 8.29 ^{d,f} (2.03-32.48)	0.017*
6.ay	7.50 ± 5.03 ^b (1.66-18.26)	12.77 ± 8.22 ^e (1.61-27.94)	0.057
p	<0.0001*	<0.0001*	

^a: Lazer grubunda başlangıç ve 3.ay arasında anlamlı fark bulunmaktadır ($p=0.006$).

^b: Lazer grubunda başlangıç ve 6.ay arasında anlamlı fark bulunmaktadır ($p < 0.0001$).

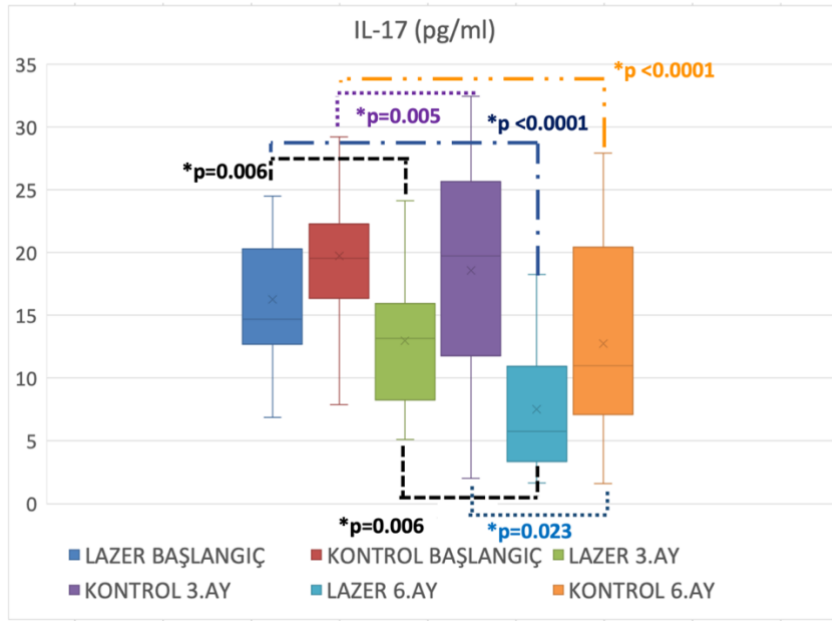
^c: Lazer grubunda 3. ay ve 6.ay arasında anlamlı fark bulunmaktadır ($p=0.006$).

^d: Kontrol grubunda başlangıç ve 3.ay arasında anlamlı fark bulunmaktadır ($p=0.005$).

^e: Kontrol grubunda başlangıç ve 6.ay arasında anlamlı fark bulunmaktadır ($p < 0.0001$).

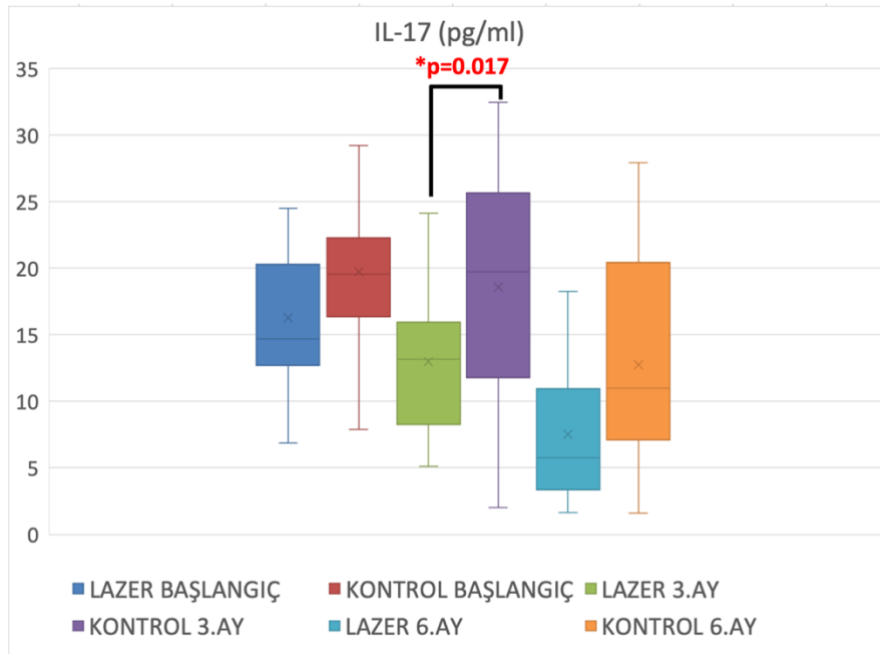
^f: Kontrol grubunda 3. ay ve 6.ay arasında anlamlı fark bulunmaktadır ($p=0.023$).

Grup içi IL-17 seviyelerinin zaman içerisindeki değişimleri incelendiğinde lazer grubunda başlangıç - 3. ay ($p=0.006$), başlangıç - 6. ay ($p < 0.0001$) ve 3 - 6. aylar ($p=0.006$) arasında, kontrol grubu için ise başlangıç - 3. ay ($p=0.005$), başlangıç - 6. ay ($p < 0.0001$) ve 3. - 6. aylar ($p=0.023$) arasında istatistiksel anlamlı değişimler görüldü (Tablo 4.10) (Şekil 4.12).



Şekil 4.12. Lazer ve kontrol gruplarındaki IL-17 değerlerinin başlangıç, 3. ay ve 6. ayda dağılımları ve grup içi karşılaştırmaları.

IL-17 seviyeleri açısından çalışma boyunca lazer ve kontrol grupları karşılaştırıldığında 3. ayda gruplar arası anlamlı fark ($p=0.017$) izlendi (Şekil 4.13).



Şekil 4.13. Lazer ve kontrol gruplarındaki IL-17 değerlerinin başlangıç, 3. ay ve 6. ayda dağılımları ve gruplar arası karşılaştırmaları.

4.2.4. Sklerostin Düzeyleri (ng/ml)

Araştırmaya dahil edilen implantlara ait sklerostin düzeylerinin ortalama ve standart sapma değerleri ng/ml cinsinden hesaplandı.

Lazer grubu için başlangıçta 0.16 ± 0.07 ng/ml, 3. ayda 0.11 ± 0.05 ng/ml ve 6. ayda 0.11 ± 0.10 ng/ml iken, kontrol grubu için başlangıçta 0.24 ± 0.13 ng/ml, 3. ayda 0.19 ± 0.13 ng/ml ve 6. ayda 0.13 ± 0.07 ng/ml olarak belirlendi (Tablo 4.11).

Çalışma boyunca zamana bağlı değişimde lazer ($p=0.008$) ve kontrol ($p=0.001$) gruplarında istatistiksel fark anlamlıydı (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Çalışma boyunca lazer ve kontrol gruplarına ait sklerostin (SCL) değerleri.

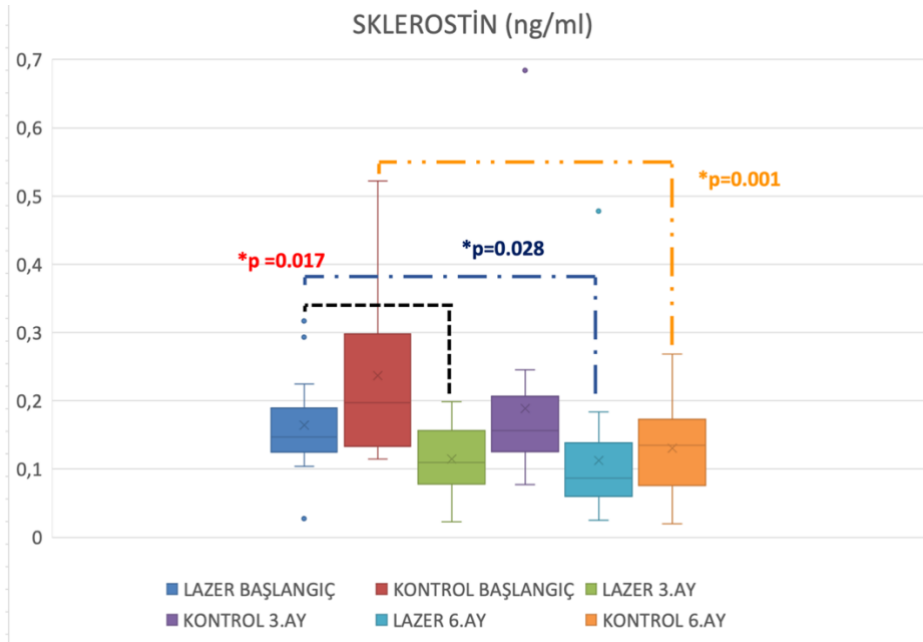
SCL (ng/ml)	Lazer Grubu	Kontrol Grubu	p
	Ort \pm S.S (min-maks)	Ort \pm S.S (min-maks)	
Başlangıç	0.16 ± 0.07 (0.03-0.32)	0.24 ± 0.13 (0.11-0.52)	0.070
3.ay	0.11 ± 0.05^a (0.02-0.2)	0.19 ± 0.13 (0.08-0.68)	0.022*
6.ay	0.11 ± 0.10^b (0.02-0.48)	0.13 ± 0.07^c (0.02-0.27)	0.150
p	0.008*	0.001*	

^a: Lazer grubunda başlangıç ve 3.ay arasında anlamlı fark bulunmaktadır ($p=0.017$).

^b: Lazer grubunda başlangıç ve 6.ay arasında anlamlı fark bulunmaktadır ($p=0.028$).

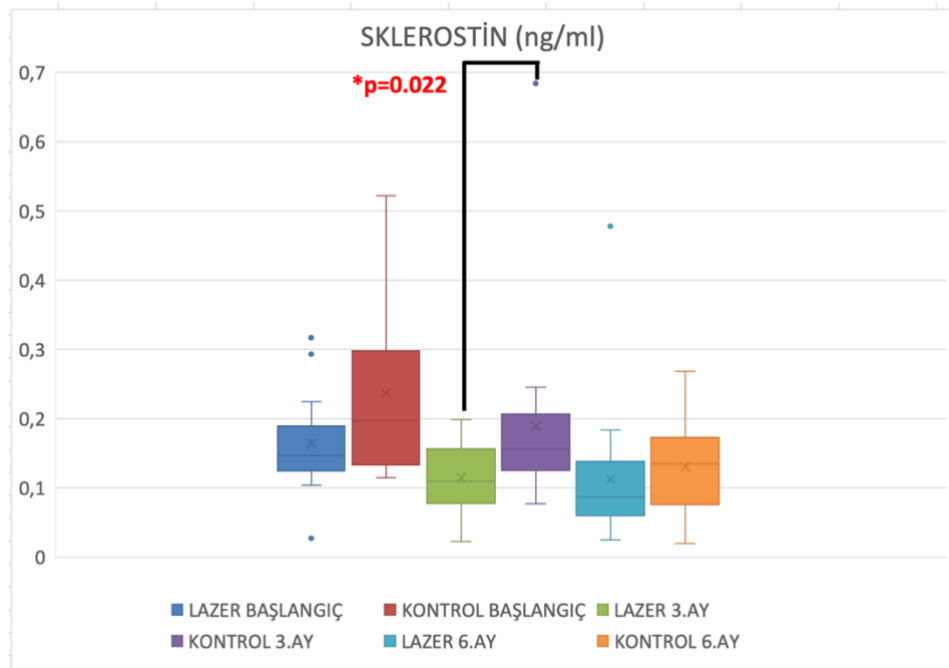
^c: Kontrol grubunda başlangıç ve 6.ay arasında anlamlı fark bulunmaktadır ($p=0.001$).

Grup içi sklerostin seviyelerinin zaman içerisindeki değişimleri incelendiğinde lazer grubunda başlangıç - 3. ay ($p=0.017$) ve başlangıç - 6. aylar ($p=0.028$) arasında, kontrol grubu için ise başlangıç - 6. ay ($p=0.001$) arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edildi (Tablo 4.11) (Şekil 4.14).



Şekil 4.14. Lazer ve kontrol gruplarındaki SCL değerlerinin başlangıç, 3. ay ve 6. ayda dağılımları ve grup içi karşılaştırmaları.

Çalışma boyunca lazer ve kontrol grupları sklerostin seviyeleri karşılaştırıldığında 3. ayda ($p=0.022$) anlamlı fark gözlemlendi (Tablo 4.11) (Şekil 4.15).



Şekil 4.15. Lazer ve kontrol gruplarındaki SCL değerlerinin başlangıç, 3. ay ve 6. ayda dağılımları ve gruplar arası karşılaştırmaları.

4.2.5. TWEAK Düzeyleri (pg/ml)

Araştırmaya dahil edilen implantlara ait TWEAK düzeylerinin ortalama ve standart sapma değerleri pg/ml cinsinden hesaplanmıştır. TWEAK düzeyleri, lazer grubu için başlangıçta 18.32 ± 4.67 pg/ml, 3. ayda 12.89 ± 4.27 pg/ml ve 6. ayda 5.33 ± 3.72 pg/ml iken; kontrol grubu için başlangıçta 17.46 ± 6.92 pg/ml, 3. ayda 11.66 ± 5.96 pg/ml ve 6. ayda 7.48 ± 6.11 pg/ml olarak belirlendi (Tablo 4.12).

Tüm gruplar için çalışma boyunca zamana bağlı değişimde istatistiksel fark anlamlı bulundu ($p < 0.0001$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Çalışma boyunca lazer ve kontrol gruplarına ait TWEAK değerleri.

TWEAK (pg/ml)	Lazer Grubu	Kontrol Grubu	p
	Ort \pm S.S (min-maks)	Ort \pm S.S (min-maks)	
Başlangıç	18.32 ± 4.67 (10-26.09)	17.46 ± 6.92 (2.83-28.31)	0.988
3.ay	$12.89 \pm 4.27^{a,c}$ (5.89-21)	$11.66 \pm 5.96^{d,f}$ (2.51-21.54)	0.461
6.ay	5.33 ± 3.72^b (2.2-14.54)	7.48 ± 6.11^e (1.47-19.48)	0.159
p	<0.0001*	<0.0001*	

^a: Lazer grubunda başlangıç ve 3.ay arasında anlamlı fark bulunmaktadır ($p=0.006$).

^b: Lazer grubunda başlangıç ve 6.ay arasında anlamlı fark bulunmaktadır ($p < 0.0001$).

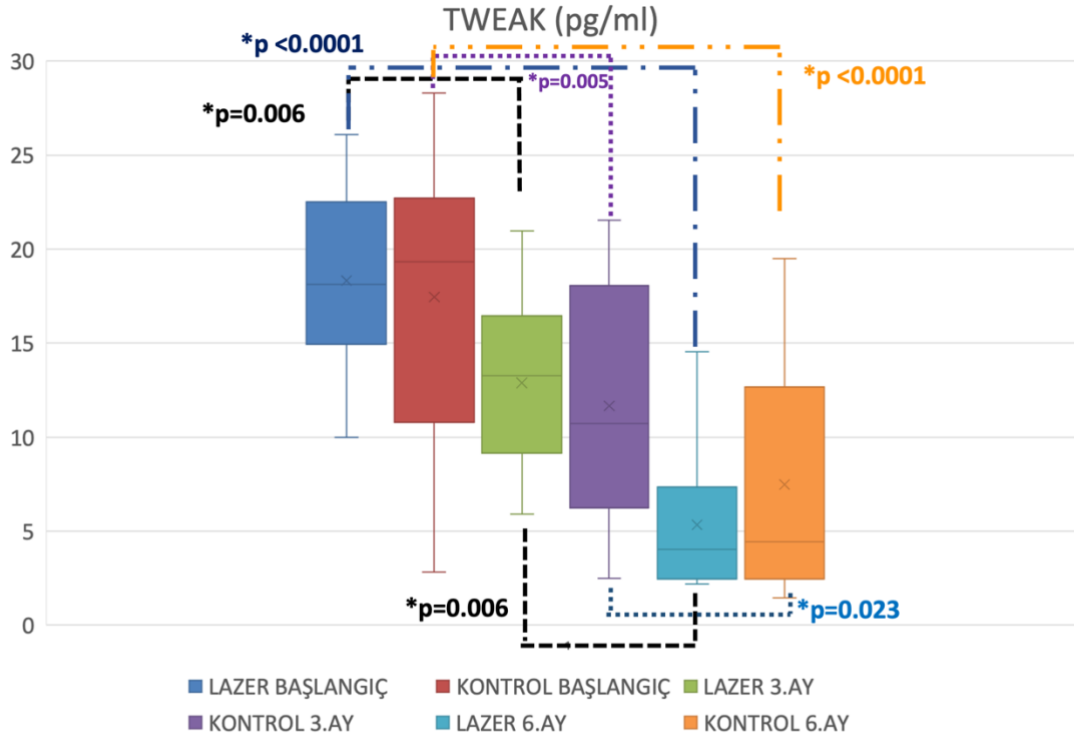
^c: Lazer grubunda 3. ve 6.ay arasında anlamlı fark bulunmaktadır ($p=0.006$).

^d: Kontrol grubunda başlangıç ve 3.ay arasında anlamlı fark bulunmaktadır ($p=0.005$).

^e: Kontrol grubunda başlangıç ve 6.ay arasında anlamlı fark bulunmaktadır ($p < 0.0001$).

^f: Kontrol grubunda 3. ve 6.ay arasında anlamlı fark bulunmaktadır ($p=0.023$).

Grup içi TWEAK seviyelerinin zaman içerisindeki değişimleri incelendiğinde lazer grubunda başlangıç - 3. ay ($p=0.006$), başlangıç - 6. ay ($p < 0.0001$) ve 3 - 6. aylar ($p=0.006$) arasında fark anlamlı iken, kontrol grubunda da aynı şekilde başlangıç - 3. ay ($p=0.005$), başlangıç - 6. ay ($p < 0.0001$) ve 3 - 6. aylar ($p=0.023$) arasında anlamlı fark tespit edildi (Tablo 4.12) (Şekil 4.16).



Şekil 4.16. Lazer ve kontrol gruplarındaki TWEAK değerlerinin başlangıç, 3. ay ve 6. aydaki dağılımları ve grup içi karşılaştırmaları.

TWEAK seviyeleri açısından bütün zamanlarda gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4.12)

4.2.6. RANKL Düzeyleri (pg/ml)

Araştırmaya dahil edilen implantlara ait RANKL düzeyleri ortalama ve standart sapma değerleri pg/ml cinsinden hesaplandı. Bu değerler, lazer grubu için başlangıçta 1.09 ± 0.71 pg/ml, 3. ayda 0.89 ± 0.60 pg/ml ve 6. ayda 0.66 ± 0.98 pg/ml iken, kontrol grubunda başlangıçta 1.34 ± 0.53 pg/ml, 3. ayda 1.09 ± 0.6 pg/ml ve 6. ayda 0.55 ± 0.47 pg/ml olarak belirlendi (Tablo 4.13). Tüm gruplar için çalışma boyunca zamana bağlı değişimde istatistiksel fark anlamlı bulundu ($p < 0.0001$) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Çalışma boyunca lazer ve kontrol gruplarına ait RANKL değerleri.

RANKL (pg/ml)	Lazer Grubu	Kontrol Grubu	p
	Ort ± S.S (min-maks)	Ort ± S.S (min-maks)	
Başlangıç	1.09 ± 0.71 (0.09-2.25)	1.34 ± 0.53 (0.1-2.29)	0.312
3.ay	0.89 ± 0.60 (0.09-2.26)	1.09 ± 0.6 ^{b,d} (0.1-1.92)	0.245
6.ay	0.66 ± 0.98 ^a (0.09-4.48)	0.55 ± 0.47 ^c (0.1-1.60)	0.730
p	<0.0001*	<0.0001*	

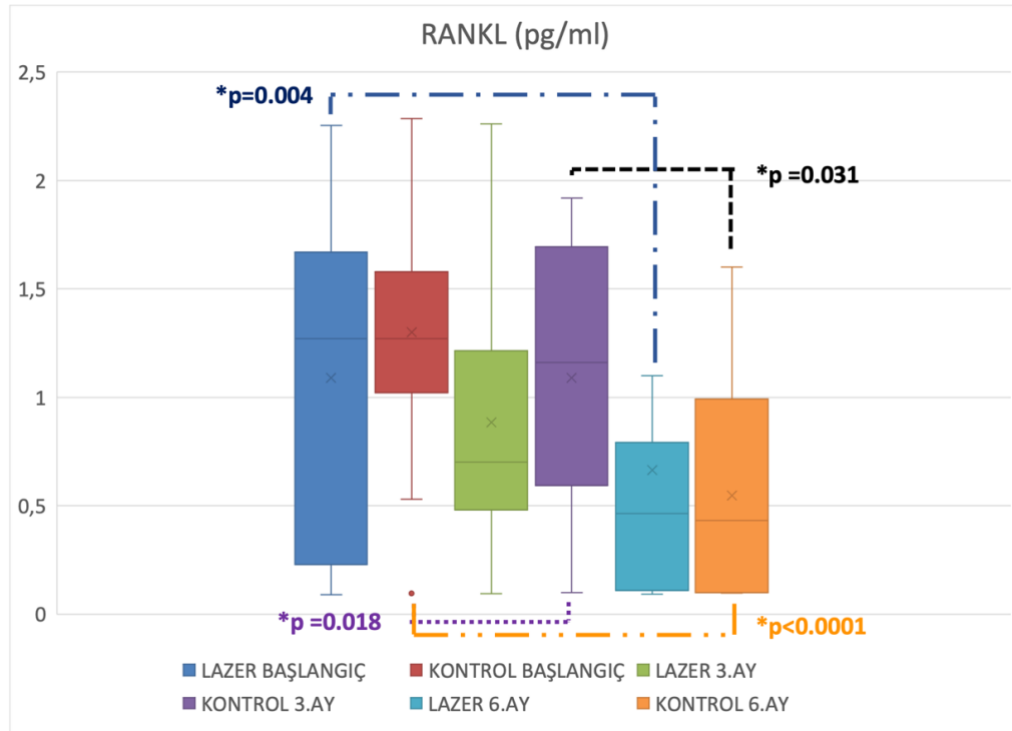
^a: Lazer grubunda başlangıç ve 6.ay arasında anlamlı fark bulunmaktadır (p=0.004).

^b: Kontrol grubunda başlangıç ve 3.ay arasında anlamlı fark bulunmaktadır (p=0.018).

^c: Kontrol grubunda başlangıç ve 6.ay arasında anlamlı fark bulunmaktadır (p<0.0001).

^d: Kontrol grubunda 3. ve 6. ay arasında anlamlı fark bulunmaktadır (p=0.031).

Grup içi RANKL değerlerinin zaman içerisindeki değişimleri incelendiğinde lazer grubunda başlangıç - 6. ay (p=0.004) arasında, kontrol grubu için ise başlangıç - 3. ay (p=0.018), başlangıç - 6. ay (p<0.0001) ve 3. - 6. aylar (p=0.037) arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edildi (Tablo 4.13) (Şekil 4.17).



Şekil 4.17. Lazer ve kontrol gruplarındaki RANKL değerlerinin başlangıç, 3. ay ve 6. aydaki dağılımları ve grup içi karşılaştırmaları.

RANKL seviyeleri açısından hiçbir zaman noktasında lazer ve kontrol grupları arasında anlamlı fark gözlenmedi (Tablo 4.13).

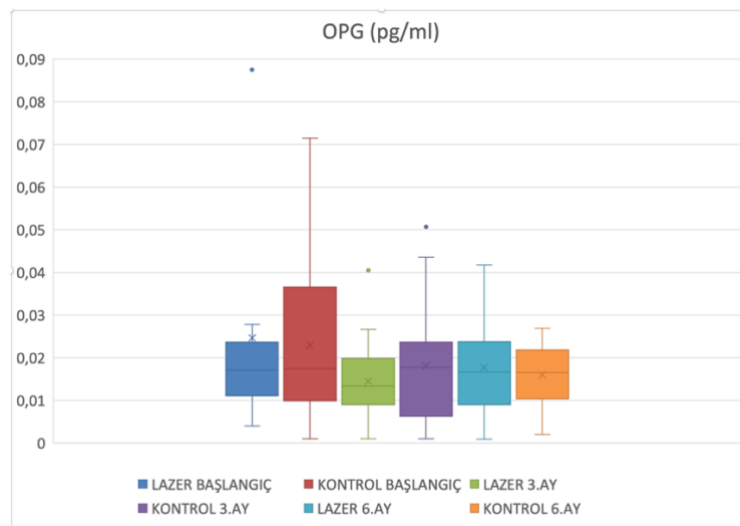
4.2.7. OPG Düzeyleri (ng/ml)

Araştırmaya dahil edilen implantlara ait OPG düzeyleri ortalama ve standart sapma değerleri ng/ml cinsinden hesaplandı. OPG değerleri, lazer grubu için başlangıçta 0.025 ± 0.031 ng/ml, 3. ayda 0.014 ± 0.009 ng/ml ve 6. ayda 0.018 ± 0.012 ng/ml iken, kontrol grubu için başlangıçta 0.023 ± 0.02 ng/ml, 3. ayda 0.018 ± 0.014 ng/ml ve 6. ayda 0.016 ± 0.007 ng/ml olarak belirlendi. Zamana bağlı değişim lazer ($p=0.069$) ve kontrol ($p=0.959$) grupları için istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Çalışma boyunca lazer ve kontrol gruplarına ait OPG değerleri.

OPG (pg/ml)	Lazer Grubu	Kontrol Grubu	p
	Ort ± S.S (min-maks)	Ort ± S.S (min-maks)	
Başlangıç	0.025 ± 0.031 (0.004-0.027)	0.023 ± 0.02 (0.001-0.07)	0.775
3.ay	0.014 ± 0.009 (0.001-0.041)	0.018 ± 0.014 (0.001-0.051)	0.443
6.ay	0.018 ± 0.012 (0.0009-0.041)	0.016 ± 0.007 (0.002-0.026)	0.916
p	0.069	0.959	

OPG seviyelerinin zaman içerisindeki değişimleri incelendiğinde her iki grupta da istatistiksel bir fark gözlenmedi. Bütün zamanlarda kontrol ve lazer grupları arasında OPG seviyeleri açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi (Tablo 4.14.) (Şekil 4.18).



Şekil 4.18. Lazer ve kontrol gruplarındaki OPG değerlerinin başlangıç, 3. ay ve 6. aydaki dağılımları.

4.3. Korelasyon Analizi

Çalışma süresince klinik ve biyokimyasal parametreler arası korelasyonlar ile biyokimyasal parametrelerin kendi aralarında saptanan korelasyonlar ayrı ayrı incelendiğinde belirlenen anlamlı korelasyonlar Tablo.4.15’de verilmiştir.

Tablo 4.15. Çalışma süresince klinik ve biyokimyasal parametreler ile biyokimyasal parametrelerin kendi aralarında saptanan anlamlı korelasyonlar

		p	r			p	r
GI	IL-10	0.016	0.546	IL-17	IL-10	<0.0001	0.861
	IL-17	0.011	0.567		RANKL	0.006	0.618
	TWEAK	0.033	0.503		TWEAK	<0.0001	0.857
DGI	IL-10	0.004	0.628	SCL	0.007	0.610	
	IL-17	0.008	0.587	IL-10	RANKL	0.026	0.521
	SCL	0.04	0.489		TWEAK	<0.0001	0.864
DKZİ	IL-10	0.012	0.564		SCL	0.001	0.717
	IL-17	0.008	0.587	TWEAK	RANKL	0.007	0.610
DDKZİ	IL-10	0.004	0.628		SCL	0.0017	0.556
	IL-17	0.008	0.587	OPG	RANKL	0.017	0.556
	SCL	0.011	0.583		IL-1B	RANKL	0.005
PI	SCL	0.013	0.575				
DPI	IL-17	0.045	0.478				
	SCL	0.0001	0.838				

5. TARTIŞMA

Günümüzde dental implantlar estetik ve fonksiyonu bir arada sağlayan protetik tedavi seçenekleri sunduğu için hem hastalar hem de hekimler tarafından sıklıkla tercih edilmektedir. Bu sebeple, dental implant uygulamalarının yaygınlaşması ile birlikte peri-implant hastalıkların görülme sıklığında da artış gözlenmiş (91, 219) ve son yıllarda gerçekleştirilen bir meta-analiz raporunda peri-implant mukozitis prevalansı %43 iken peri-implantitis prevalansı %22 olarak bildirilmiştir (6). Görülme sıklığındaki artış sebebi ile peri-implant hastalıkların teşhisi ve tedavisi günümüzde daha önemli hale gelmiştir.

Peri-implantitis osseointegre implantın etrafında gelişen, progresif kemik kaybı ve dişetinde sondlamada kanama ve pürülasyon gibi inflamatuvar bulgular ile karakterize geri dönüşümü olmayan bir hastalıktır (2). Peri-implant hastalıkların teşhisi, tedaviye karar vermek açısından önemlidir ve bu amaçla en sık kullanılan yöntem periodontal sond ile cep derinliğinin ölçümüdür. 5 mm'ye kadar olan sondlama derinlikleri sağlıklı implantların çevresinde gözlenebilirken, cep derinliğinin 6 mm ve daha derin olduğu durumda klinik olarak peri-implantitis teşhisi konulabilmektedir (89). Cep derinliği, implantın farklı dayanak çeşitleri ve geniş kron tasarımları gibi faktörlerden etkilendiği için her zaman doğru sonucu vermeyebileceğinden (38) ve peri-implantitis teşhisi koyabilmek ve gerçekleştirilen peri-implantitis tedavisinin etkinliğini ölçebilmek için geleneksel klinik teşhis yöntemleri yeterli sensitivite ve spesifiteyi göstermediğinden (169, 220, 221) yeni yöntemler araştırılmaktadır. Non-invaziv bir yöntem olan PİOS toplanmasının ardından içerisindeki biyobelirteçlerin analizinin yapılması ile teşhis açısından güvenilir sonuçlar elde etmek mümkün olabileceği gibi (169), PİOS içeriğindeki bazı biyobelirteçlerin tedavi öncesinde ve sonrasında değişimlerinin analizlerinin yapılmasıyla da uygulanan tedavilerin etkinliğinin değerlendirilmesi mümkün olacaktır (170, 176).

Biyofilm peri-implantitis gelişiminde anahtar role sahip olduğu için peri-implantitis tedavisi de bakteri ve plağın eliminasyonuna yönelik olmuştur (2, 222). Peri-

implantitis tedavisi için cerrahi ve cerrahi olmayan birçok tedavi seçeneği önerilmesine rağmen (7, 9, 91, 223) henüz altın standart sayılabilecek bir tedavi protokolü bulunmamaktadır. Cerrahi olmayan tedavi seçeneklerinden mekanik debridman non-invaziv olduğu, plak eliminasyonunu gerçekleştirdiği, inflamasyon bulgularını azalttığı, morbidite oranı düşük olduğu ve hastalar tarafından daha kabul edilebilir olduğu için tercih edilmektedir (91). Tek başına mekanik debridmanın etkinliğinin sınırlıdır ve bu etkinliğini artırmak için literatürde kemoterapötikler, antienfektif ajanlar ve lazerler kullanılmıştır (111, 112, 144). Peri-implantitis tedavisinde günümüze kadar Nd:YAG, Er:YAG, CO₂ ve diyet lazerler çeşitli amaçlarla kullanılmıştır (144). Bu araştırmada pigmente bakteriler üzerinde bakterisid etki göstermesi, koagülasyon yapması, uygulandığı bölgede fibroblast büyümesini indüklemesi, uygulandığı bölgede stabil bir birleşim epiteli oluşması ve belirli uygulama yöntemleri ile yara iyileşmesini stimüle etme özelliklerinden ötürü diyet lazer kullanımı tercih edildi (140, 143).

Peri-implantitisin tedavisinde söz konusu farklı lazer türlerinin kullanımın etkinliğini değerlendiren çalışmalar çelişkili sonuçlara sahiptirler (22, 30, 33-35); tedavi öncesi ve sonrası peri-implant dokulardaki klinik değişikliklerin yanı sıra dokudaki biyobelirteçlerdeki değişimlerin incelenmesi de literatürde var olan bu belirsizliği aydınlatılabilir. Literatürde, periodontitis ve peri-implantitiste yapılan tedavilerin etkinliklerini belirlemek için klinik ve biyokimyasal değerlendirmeler yapan çalışmalar mevcuttur (121, 146). Sondlama derinliğinde, sondlamada kanamada, implant ve çevre dokularda bulunan plak miktarında azalma gibi klinik bulguların yanı sıra peri-implant oluktan toplanan PİOS içerisindeki pro-inflamatuar ve kemik yıkımıyla ilişkili sitokinlerin miktarında azalma gibi biyokimyasal parametrelerde iyileşmeler ile tedavilerin etkinliği incelenebilmektedir (170). Literatürde peri-implantitis tedavisinde cerrahi olmayan tedaviye ek olarak diyet lazer kullanılmasına ait sınırlı sayıda randomize kontrollü klinik çalışma bulunmaktadır (32, 145, 146, 224) ve bu çalışmalardan sadece birinde PİOS'daki biyobelirteçlerin değerlendirilmesi gerçekleştirilmiştir (146).

Araştırmamızda peri-implantitis teşhisi konulan hastalara uygulanan konvansiyonel tedavi ve ek lazer tedavisi etkinliklerinin klinik ve biyokimyasal parametrelerle değerlendirilmesinin yanı sıra, iki yöntemin birbirlerine üstünlüklerinin incelenmesi de amaçlandı. Bu amaçla Hacettepe Üniversitesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na başvuran peri-implantitis teşhisi olan 40 dental implanta sahip 30 birey çalışmaya dahil edildi. Bireyler randomize olacak şekilde lazer ve kontrol gruplarına eşit bir şekilde atandı. Başlangıç tedavileri yapıldıktan sonra kontrol grubundan iki hasta pandemi sebebiyle, lazer grubundan ise bir hasta şehir dışına taşınması sebebiyle 3. ay kontrollerine gelemediği için çalışma dışı bırakıldı. Çalışmamızda lazer grubunda 19 implant ve kontrol grubunda 18 implant olmak üzere toplam 37 dental implanta öngörülen tedaviler uygulandıktan sonra altı aylık takip periyotları tamamlandı. Araştırmamıza dahil edilecek implantlar seçilirken, ağız içerisinde en az bir yıldır fonksiyonda olmalarına, bir veya daha fazla bölgelerinde en az 6 mm derinliğinde cebe sahip olmalarına dikkat edildi. Çalışmamıza dahil edilecek bireylerin son 6 aydır periodontal tedavi görmemiş olmaları, son 3 ay içerisinde çalışmanın sonuçlarını etkileyebilecek bir ilaç kullanmamış olmaları, sigara tüketmemeleri, 18 yaş üzerinde sistemik olarak sağlıklı bireyler olmaları önemliydi. Bu sayede, incelenecek klinik ve biyokimyasal parametrelerin standardize edilmesi amaçlandı.

Araştırmamızda incelediğimiz klinik parametreler arasında cep derinliği, gingival indeks, dişeti kanama zamanı indeksi, plak indeksi ve PİOS hacmi bulunmaktadır. Klinik parametrelerden cep derinliği ile ilgili tedavi öncesi ve takip süresince elde edilen veriler karşılaştırıldığında lazer grubunda ve kontrol grubunda zaman içerisindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Hem lazer hem de kontrol gruplarında başlangıçtan 3. aya ve başlangıçtan 6. aya kadar anlamlı azalmalar tespit edildi. Bu bulgular her iki tedavi yönteminin de cep derinliğini azaltmada etkili girişimler olduğunu desteklemektedir. Ancak tedavi gruplarının cep derinliğini azaltma etkinlikleri arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi. Literatürde, randomize kontrollü iki çalışmada (32, 146) sonuçlarımıza benzer şekilde diyot lazer uygulanan ve uygulanmayan gruplar arasında cep derinliğindeki azalma açısından fark görülmezken, Lerario ve ark.'nın (145) gerçekleştirdiği bir randomize kontrollü çalışmada tedavi

grupları arasında anlamlı fark olduğu bildirilmiştir. Bu farklılık Lerario ve ark.larının (145) çalışmasında implant değil bölge değerlendirilmiş olmasına, sadece lazer grubundaki hastalara klorheksidin içeren gargara reçete edilmesine ve kontrol grubundaki 6 hastadan 4'ünün sigara kullanmasına bağlı olabilir. Sigara kullanımı, peri-implantitis gelişimi için tanımlanmış risk faktörlerindedir (225) ve tüketilen sigara miktarının artması ile periodontal ve peri-implant tedavilerden sonra iyileşmenin negatif olarak etkilediği bilinmektedir (226-229). Sigara kullanımının bahsedilen etkilerinin araştırmamızın sonuçlarını etkilememesi adına bu çalışmaya sigara kullanan hastalar dahil edilmemiştir.

Çalışmamızda incelediğimiz diğer klinik bulgulardan olan gingival indeks ve gingival kanama zamanı indeksi, inflamasyonun şiddetini gösteren parametrelerdir (216, 217). Çalışmamızda, hem lazer hem de kontrol gruplarında Gİ ve DKZİ parametreleri için zaman içerisindeki grup içi değişim anlamlı olarak bulundu. Bu bulgular diyet lazerin etkinliğini araştıran literatürdeki çalışmalar ile uyumludur (21, 146). Ek olarak, hem lazer hem de kontrol gruplarında başlangıçtan 3. aya ve başlangıçtan 6. aya kadar anlamlı bir azalma tespit edildi. Bu sonuç, 2 yıllık takip sürecine sahip konvansiyonel tedaviye ek olarak diyet lazer uygulanan 23 implantın değerlendirildiği Mettraux ve ark.larının (21) sonuçlarıyla benzerdir. Tedavi grupları arasındaki fark değerlendirildiğinde ise Gİ ve DKZİ parametrelerinde 3. ayda lazer ve kontrol grupları arasında lazer lehine anlamlı bir fark bulunurken, 6. ayda bu farkın ortadan kalktığı tespit edildi. Tedaviyi takiben erken dönemde görülen bu anlamlı azalma Arisan ve ark.larının (32) 1. ayda gerçekleştirdikleri değerlendirme takip sonuçlarıyla benzerdir. Lazer uygulanmasından sonra erken dönemde görülen bu etkinin yumuşak dokuda görülen koagülasyon veya vaporizasyon sonucu olduğu düşünülmektedir (128). Ancak 6. ayda kontrol ve lazer grupları arasında 3. ayda gördüğümüz farkın artık görülmemesi diyet lazer tedavisinin kısa dönemde avantajlı olması şeklinde yorumlanabilir.

Çalışmamızda incelediğimiz bir başka klinik parametre ise plak indeksidir. Her iki tedavi grubunda grup içi değişimler değerlendirildiğinde başlangıçtan 3. aya ve

başlangıçtan 6. aya olan azalma anlamlı olarak saptandı. Gİ ve DKZİ parametrelerinde de gördüğümüz, 3. ayda lazer ve kontrol grupları arasındaki lazer grubunun lehine olan anlamlı farklılık ve takiben 6. ayda gruplara arasında anlamlı farklılık tespit edilememesi durumu Pİ verilerinde de saptandı. Bu sonuç, plak ile gingival inflamasyon arasındaki ilişkiyi destekler niteliktedir (222). Plak indeksindeki iki grupta da zamanla görülen bu azalma diyot lazerin etkinliğini inceleyen literatürdeki çalışmalar ile de uyumludur (32, 146). Ayrıca mevcut bulguları destekler şekilde 2020 yılında yapılan bir meta-analizde diyot lazerin peri-implant mukozitisin klinik parametreleri üzerinde etkisi araştırılmış ve sonuç olarak diğer klinik parametrelerle birlikte, özellikle plak indeksinde belirgin bir azalma tespit edildiği bildirilmiştir (230). Plak birikimi ile ilişkili bu sonuçlarda, iki grupta da verilen ayrıntılı oral hijyen eğitimlerinin ve hasta motivasyonunun sağlanması için uygulanan yöntemlerin önemli bir etkisinin bulunduğu da unutulmamalıdır.

Araştırmamızda başlangıç ve takip süresi boyunca inflamasyon ve sağlık durumlarında değişiklik gösteren PİOS hacmi de değerlendirilmiştir. Çalışmamızda hem kontrol hem de lazer grubunda PİOS hacmi açısından grup içi değişimler istatistiksel olarak anlamlıdır, başlangıçtan üçüncü aya ve üçüncü aydan altıncı aya PİOS hacmi değerlerinde anlamlı bir düşüş tespit edilmiştir. Hem lazer hem de kontrol grubu için zaman içerisindeki hacim değişikliklerinin anlamlı bulunmasının, inflamatuvar bir eksuda olan PİOS hacminin yapılan tedaviler sonucu azalmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Literatürde diyot lazer etkinliğini araştıran çalışmalarda PİOS hacmi değerlendiren çalışmaya rastlanmamıştır. Peri-implant sağlık ile peri-implantitis varlığında PİOS hacmini karşılaştıran bazı çalışmalarda, peri-implantitiste PİOS hacminin daha yüksek olduğu görülmüştür (39, 231-233) ki bu durum da çalışmamızın bulgularıyla uyumlu olarak inflamatuvar olaylar sonucu PİOS hacminin artacağı düşüncesini desteklemektedir. PİOS hacminde zaman ile birlikte görülen bu azalma inflamasyonun zaman ile çözülmesi şeklinde yorumlanabilir.

Çalışmamızda PİOS içeriğinde incelediğimiz biyokimyasal parametreler arasında proinflamatuvar sitokinlerden IL-1 β , IL-17, antiinflamatuvar sitokinlerden IL-10,

kemik yıkımı biyobelirteçlerinden SCL, RANKL ve OPG ile proinflamatuvar biyobelirteçlerden TWEAK bulunmaktadır. Bu biyobelirteçlerin tedavi etkinliğini değerlendirme amacıyla seçilmelerinin sebepleri inflamasyon kaskadının başlangıcında sinerjik etkileri olması, lokal olarak üretilmeleri ve osteoklast formasyonunda önemli rolleri olmasıdır.

Araştırmamızda immün sistemin ve inflamatuvar yanıtın önemli bir mediatörü olan IL-1 β seviyelerini incelediğimizde, her iki grupta da çalışma süresince zamanla birlikte anlamlı bir azalma tespit edildi. Literatürde, sonuçlarımızı destekler şekilde IL-1 β 'nın proinflamatuvar bir sitokin olması sebebiyle yoğun inflamatuvar olayların gerçekleştiği peri-implantitis bölgelerinde, peri-implant sağlık olan bölgelere kıyasla daha yüksek tespit edilen çalışmaların (36, 234-236) yanı sıra anlamlı fark görülmemiş çalışmalar (237, 238) da mevcuttur. IL-1 β seviyelerinde farklılık tespit edemeyen çalışmalarda bu duruma sebep olarak, örnekler elde edilmeden önce cerrahi veya cerrahi olmayan peri-implantitis tedavisinin yapılmış olması, hastalığın aktif döneminde ölçümlerin gerçekleştirilmemiş olması ve peri-implantitisin yavaş ilerleyen kronik marjinal bir infeksiyon olması gösterilmiştir (237, 238). Literatür taramamızda tespit ettiğimiz bulgular genel olarak peri-implantitis bölgesinde IL-1 β seviyelerinin arttığı yönündedir (38, 167, 169, 178-180, 235, 236, 239). Ayrıca çalışmamızda önemli bir bulgu olarak tedavi grupları arası karşılaştırma gerçekleştirildiğinde 3.ayda lazer grubundaki IL-1 β seviyesinin kontrol grubundaki seviyeye göre anlamlı derecede daha düşük olduğu tespit edildi. Lazer grubunda 3. ayda görülen bu anlamlı azalma, diyet lazer uygulanması sonucu bölgede erken dönemde vaskülarizasyonun artışı ile bölgedeki yara iyileşmesinin hızlanması ve diyet lazerin bakteriler üzerine bakterisidal etkisinden ötürü mikrobiyal yükün daha anlamlı bir şekilde düşüşüne bağlanabilir (143, 240). Ancak, bu durum sadece erken dönemde bir avantaj olarak gözükmemektedir ve 6. ayda lazer ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz diğer bir biyokimyasal parametre ise anti-inflamatuvar bir sitokin olan IL-10'dur. Araştırmamızda, her iki grupta da IL-10 seviyeleri zaman içerisinde düşüş gösterdi ve herhangi bir zaman diliminde farklılık tespit

edilmedi. Bu bulgular, peri-implantitis varlığında IL-10 seviyelerinin sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunduğu çalışmaların sonuçlarıyla uyumluyken (42, 182, 185, 241, 242), sağlıklı ve peri-implantitisli gruplar arasında anlamlı fark görülmeyen (243) veya sağlıklı gruplarda IL-10 seviyelerinin daha yüksek çıktığı çalışmaların sonuçlarıyla çelişmektedir (236). Duarte ve ark.'nın (243) çalışmasında sağlıklı ve peri-implantitisli gruplar arasında IL-10 seviyeleri açısından her ne kadar istatistiksel anlamlı bir fark tespit edilmemiş olsa da en düşük IL-10 seviyeleri, sağlıklı peri-implant bölgeden alınan örneklerde izlenmiştir. Mevcut sonuçlarımızla çelişen, peri-implant sağlık ile peri-implantitisli bölgeleri karşılaştıran çalışmalardan farklı olarak peri-implantitis bölgesindeki sığ cepler ile derin ceplerdeki IL-10 seviyeleri karşılaştırılan diğer bir araştırmada ise sığ ceplerdeki IL-10 seviyeleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (244). Bu çalışmalarda, IL-10 seviyesinin peri-implant bölgedeki derin ceplerde (244) veya peri-implantitis (236) varlığında azalmasının sebebi cep derinliği arttıkça inflamasyonun şiddetlenmesi ile birlikte pro-inflamatuar sitokinlerin lehine ve anti-inflamatuar sitokinlerin aleyhine olacak şekilde inflamasyon dengesinin değişmesine bağlı olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Çalışmamızda ise yapılan tedaviler sonrasında zamana bağlı IL-10 seviyelerinin anlamlı olarak azalması, tedavi ile inflamasyonun çözülmesi ve dolayısıyla pro-inflamatuar sitokinlerin seviyelerinin azalması ile bölgedeki anti-inflamatuar sitokinlerin azalması şeklinde yorumlanabilir (181). Lazer grubundaki zaman içerisinde değişimler incelendiğinde başlangıç ile 6. ay arasında, kontrol grubunda ise başlangıç ile 3. ay ve başlangıç ile 6. ay arasında anlamlı bir değişim izlendi. İki grup arasında IL-10 seviyeleri açısından anlamlı bir farkın bulunmaması, lazer uygulanmasının bu sitokinin seviyelerinin azalması üzerine ek bir fayda sağlamadığını düşündürmektedir. Fakat IL-10 seviyelerinin peri-implantitis varlığında yüksek olması, peri-implantitis teşhisi için diagnostik bir belirteç olabileceğini göstermektedir ki bu yorum, Zani ve ark. tarafından 2016 yılında yayınlanan çalışmanın sonuçlarını destekler niteliktedir (182).

Araştırmamızda incelediğimiz başka bir biyokimyasal parametre ise tek başına zayıf inflamatuvar etkisi olmasına rağmen doku yıkımına sebep olan diğer sitokinleri regüle ederek inflamasyonun gelişmesinde önemli rol oynayan IL-17'dir (184). Bu pro-

inflatuar sitokininin immüitedeki en önemli rolü, infeksiyon alanında nötrofilleri uyararak makrofajların aktive olmasını sağlamasıdır. Çalışmamızda IL-17 seviyelerinin zamanla değişimi iki grup için de anlamlıydı ve bu durum tedavi ile birlikte inflamasyonun azalması sonucu pro-inflatuar sitokinlerin azalması şeklinde yorumlanabilmektedir (186). IL-17'nin peri-implantitis varlığında sağlıklı kontrollere göre daha yüksek seviyelerde bulunduğunu tespit eden çalışmalar (182, 184, 190, 245) da mevcut çalışmamızın bulgularını desteklemektedir. Ancak literatürde bu bulguyu desteklemeyen peri-implantitisli ve sağlıklı örnekler arasında IL-17 seviyelerinde anlamlı fark tespit edemeyen tek bir çalışma da bulunmaktadır (191). Mardegan ve çalışma grubunun sonuçlarında görülen farklılığı gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile IL-17 gen ekspresyonunun ölçümünün yapılmasına bağlayabiliriz. Çalışmamızda 3. ay kontrollerinde gruplar arasındaki karşılaştırmalarda lazer grubundaki IL-17 seviyelerinin anlamlı derecede düşük olmasını lazerin bakterisidal etkisinin yanı sıra erken dönemde dişeti üzerindeki vaskülarizasyon artışına sebep olması sonucu bölgeye nötrofil gibi savunma hücreleri ile büyüme faktörlerinin göçünün hızlandırmasına bağlayabiliriz (143, 246). Lazerin erken dönemde görülen bu avantajı, klinik inflamasyon bulgularımızdan Gİ, DKZİ ve Pİ ile benzer şekilde, 6. ayda kontrol grubu ile benzer seviyelere gelmektedir. Her iki grup için de başlangıç ile 3. ay, 3. ay ile 6. ay ve başlangıç ile 6. ay arasındaki zamanla birlikte görülen değişimin anlamlı olduğu da tespit edildi. Pro-inflatuar belirteçlerden olan IL-17'nin seviyesinde iki grupta da anlamlı bir farklılık olmadan azalmasını, iki tedavi yönteminin de IL-17 seviyelerini azaltmada başarılı olduğu ve ek olarak lazer uygulamasının 6 aylık süreç sonunda inflamasyonu azaltmada herhangi bir avantaj sağlamadığı ancak erken dönemde inflamasyonu azaltma ve iyileşmeyi desteklemede etkili olması şeklinde yorumlanabilir.

Çalışmamızda incelediğimiz biyobelirteçler arasında kemik yıkımı ile ilişkili sklerostin de bulunmaktadır. Osteosit ve sementosit gibi hücreler tarafından eksprese edilen bir protein olan sklerostin, osteoblast diferansiyasyonunu ve fonksiyonunu kontrol ederek kemik metabolizmasında görevli bir yolağın inhibisyonu ile kemik yapımını inhibe etmektedir (193, 194). Çalışmamızda her iki grup için de sklerostin

seviyelerinde zaman ile birlikte anlamlı bir azalma olduğunu, yani, peri-implantitis varlığında sklerostin seviyelerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu tespit ettik. Literatür taramamız sonucunda bulduğumuz çalışmaların sonuçları da çalışmamızın sonuçlarıyla benzer şekilde peri-implantitis varlığında sağlıklı örneklerle kıyasla sklerostin seviyelerinin anlamlı olarak yüksek olduğunu göstermektedir (39, 43). Sklerostin seviyelerinde, 6. ayda toplanan örneklerde gruplar arasında herhangi bir fark olmamasına rağmen 3. aydaki örneklerde lazer grubunda bu biyobelirtecin anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlemlendi. Biyokimyasal mediatörlerden IL-17 seviyelerinde de aynı dönemde gördüğümüz azalmayı, yine lazerin erken dönemdeki anti-inflamatuar etkileri ile açıklayabiliriz (143). Pro-inflamatuar sitokinlerin varlığı ile sklerostinin *up*-regüle olduğu bilgisi (247), peri-implant patogenezi bilgileri ile birleştirildiğinde, implant çevresinde plak akümüasyonu ile peri-implant bölgede başlayan inflammatuar süreç sonucu proinflammatuar sitokinlerin sentezi ile birlikte sklerostin seviyelerinde artış görülmesi, peri-implantitiste gördüğümüz progresif kemik kaybının sebeplerinden biri olarak yorumlanabilir. Sklerostin seviyelerinin zaman içerisindeki değişimleri incelendiğinde ise lazer grubunda başlangıç ile 3. ay ve başlangıç ile 6. ay arasında, kontrol grubunda ise başlangıç ile 6. ay arasında anlamlı bir fark gözlenmesi de tedavi ile birlikte peri-implant bölgede inflamasyonun azalmasını destekler niteliktedir. Çalışmamızın sonuçlarına göre 6 ay sonundaki sklerostin biyobelirteçlerinin seviyeleri açısından iki grubun tedavi etkinlikleri açısından anlamlı bir fark bulunmamaktadır ki bu durum cerrahi olmayan mekanik tedaviye ek olarak diyet lazer uygulanmasının ek faydasının erken dönemde olduğunu göstermektedir.

Araştırmamızda incelediğimiz bir diğer proinflammatuar biyobelirteç olan TWEAK, proanjyogenik etkileri olan bir transmembran proteindir ve etkilerine yine bir transmembran proteini olan Fn14 eşlik etmektedir (207). TWEAK, otoimmün ve kronik inflammatuar hastalıklarda (210, 248) serumda uzun zamandır araştırılan bir biyobelirteç olmasına rağmen, periodontal (121, 249) ve peri-implant (39, 212) hastalık etyopatogeneziindeki rolünün incelenmeye başlanması yakın zamanda gerçekleşmiştir. Çalışmamızda her iki grupta da TWEAK seviyelerinin yapılan tedaviler sonrasında anlamlı olarak azalmasının, peri-implantitis ve peri-implant sağlık varlığındaki

örneklerin karşılaştırıldığı kesitsel çalışmaların sonuçları ile tutarlı olduğunu belirledik (39, 212). Yakar ve ark. (39) ile Jansson ve ark.'nın (212) düzenlediği çalışmalarda peri-implantitisli bölgelerdeki TWEAK seviyelerinin, sağlıklı bölgelere kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiş ve TWEAK'in peri-implantitis teşhisi için potansiyel bir biyobelirteç olabileceği düşünülmüştür. TWEAK seviyelerinde iki grup arasında herhangi bir zamanda anlamlı bir fark görülmemesinden ötürü iki tedavi yönteminin de peri-implantitis tedavisinde pro-inflamatuar belirteçlerin azalmasında etkili olduğunu söyleyebiliriz. Her iki tedavi grubunda da TWEAK seviyelerinde görülen, başlangıç ile 3. ay, 3. ay ile 6. ay ve başlangıç ile 6. ay arasındaki anlamlı azalma, tedavi yapıldıktan sonra iyileşmenin en az 6 ay boyunca devam etmesine bağlanabilir. Bölgedeki immünolojik değişimleri anlayabilmek ve lazer uygulamasının TWEAK seviyeleri üzerine etkinliği ile ilgili net sonuçlara ulaşabilmek için daha yüksek katılımlı ve daha uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Araştırmamızda incelediğimiz kemik yıkımı ile ilişkili biyobelirteçlerden bir diğeri de RANKL'dır. RANKL'ın, osteoklast diferansiyasyonunu stimüle edici etkisi ile kompleks moleküler etkileşimler sonucu peri-implant patolojideki kemik kaybı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (176). Çalışmamızda her iki tedavi grubunda da tedavi sonucunda RANKL düzeylerinin anlamlı olarak azaldığının tespit edilmesi, bu biyobelirteçin peri-implantitisli örneklerde sağlıklı örneklere göre daha yüksek bulunduğu çalışmalarla (192, 250) uyumludur. Öte yandan, sonuçlarımız sağlıklı ve peri-implantitisli örneklerdeki RANKL seviyeleri açısından anlamlı fark bulunmayan çalışma (251) ve sağlıklı bölgelerde RANKL seviyelerinin daha yüksek bulunduğu çalışma (252) ile ters düşmektedir. Arıkan ve ark. (252) sağlıklı gruplarda peri-implantitisli gruplara kıyasla daha yüksek konsantrasyonda RANKL tespit etmişler ve peri-implantitisli alanlarda PİOS miktarının inflamasyonla artması sonucu RANKL konsantrasyonunun düşmesini bu durumun sebebi olarak belirtmişlerdir (253). Peri-implantitis ve sağlıklı bölgelerde RANKL'ın çalışıldığı başka araştırmalar da mevcuttur fakat sağlıklı ve peri-implantitisli örneklerin sayıları arasındaki farkın yaklaşık yirmi kat olması veya RANKL seviyelerinin tespit edilebilen seviyenin altında kalması sebebi ile karşılaştırma gerçekleştirilememiştir (170, 176, 254). Çalışmamızın bulgularına göre tedavi grupları

arasında herhangi bir zamanda RANKL seviyeleri açısından anlamlı bir fark gözlenmedi. Zamanla birlikte görülen değişimler değerlendirildiğinde ise lazer grubunun başlangıç ile 6. ay, kontrol grubunun ise başlangıç ile 3. ay, 3. ay ve 6. ay ve başlangıç ile 6. ay arasındaki değişimi anlamlıdır. Bu sonuç, osteoklast aktivasyonunda görevli olan RANKL'in seviyelerindeki azalmanın her iki tedavi grubu için de 6. aya kadar devam etmesi şeklinde yorumlanabilir ve de peri-implantitis, progresif kemik yıkımı ile karakterize olduğun için bölgede RANKL seviyesinin azalması kemik kaybının azaldığına işaret edebilir.

Çalışmamızda incelediğimiz bir diğer molekül olan OPG'nin görevi, RANKL'a bağlanarak, RANKL'ın kemik yıkımı ile sonuçlanacak reaksiyonlara girmesini engellemesidir. Çalışmamızda yapılan tedaviler ile OPG seviyelerindeki değişimde anlamlı bir fark gözlenmemdi. Bu sonuç, sağlıklı ve peri-implantitisli bölgede OPG seviyeleri arasında anlamlı fark bulunmayan Hentenaar ve ark'nın (170) yapmış olduğu çalışma ile uyumluyken, sağlıklı ve peri-implantitisli örnekler karşılaştırıldığında peri-implantitisli grupta daha yüksek OPG bulunan (36, 39, 43, 192, 250) veya peri-implantitisli grupta daha yüksek OPG tespit edilen (253) çalışmalar ile ters düşmektedir. Peri-implantitisli gruplarda daha yüksek konsantrasyonda OPG tespit eden çalışmalar (36, 39, 192, 250, 255) bu durumu kemik *turn-over*'ını sağlayan RANKL ve OPG gibi moleküllerin, kemik yıkımı ile seyreden peri-implantitis durumunda artması ile açıklamışlardır. OPG seviyelerinin sağlıklı peri-implant bölgede arttığını gösteren Arıkan ve ark.(253) ise çalışmalarının sonucunun OPG'nin lokal seviyesinin alveolar kemik rezorpsiyonunu yansıttığı hipotezini desteklediğini belirtmişlerdir. Her ne kadar literatürde OPG seviyelerinin peri-implantitis varlığında arttığını tespit eden çalışmalar yoğunlukta olsa da, 2021 yılında Theoridis ve ark. (215) tarafından yayınlanan randomize kontrollü, kohort ve kesitsel çalışmaların incelenmesi sonucu belirlenen 11 yayından gerçekleştirilen meta-analizde, sağlıklı ve peri-implantitisli bölgeler karşılaştırıldığında OPG düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmediği rapor edilmiştir. Bu meta-analizin sonucu bizim çalışmamızı destekler niteliktedir. Elde ettiğimiz bulgular peri-implantitisli alanlarda cerrahi olmayan

mekanik ve ek olarak diyet lazer uygulamasının OPG seviyelerinde anlamlı bir değişikliğe sebep olmadığını gösterdi.

Peri-implantitis tedavisinde cerrahi olmayan mekanik tedaviye ek olarak diyet lazer uygulanmasının etkinliğini, klinik ve biyokimyasal parametrelerdeki değişimler üzerinden incelediğimiz çalışmamızda, cerrahi olmayan mekanik tedaviye ek olarak diyet lazer uygulaması tek başına konvansiyonel tedaviye göre erken dönemde daha başarılı sonuçlara ulaşırken, 6. ayda bu farklılığın ortadan kalktığı tespit edildi.

Peri-implantitis patogenezinde rol alan biyobelirteçlerden önde gelenlerinin incelendiği araştırmamızda elde edilen sonuçlar bir bütün olarak değerlendirildiğinde, 6 aylık takip periyodu tamamlandığında, her iki tedavi yaklaşımı sonucunda tüm peri-implant klinik parametreler ile OPG dışındaki tüm biyobelirteçlerin seviyelerinde anlamlı azalmalar gözlemlendi. Öte yandan, özellikle 3. ayda proinflatuar sitokinlerden IL-1 β ve IL-17 ile kemik metabolizmasında rol alan önemli bir biyobelirteç olan SCL seviyelerinde lazer grubunun lehine gördüğümüz anlamlı fark, mekanik tedaviye ek olarak lazer uygulanmasının erken dönemdeki klinik faydalarını destekler niteliktedir. IL-17, IL-1 β ve sklerostinin çalışma süresince tedaviyi takiben azalan seviyelere sahip olmalarının yanı sıra, iki tedavi grubu arasında anlamlı farklılıklar göstermeleri sebebiyle peri-implant hastalık teşhisi ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi açısından iyi birer biyobelirteç olabilecekleri sonucuna ulaşılmıştır. Tüm bu bulguların desteklenmesi ve ek olarak diyet lazer uygulamalarının etkinliklerinin netleşmesi için daha uzun dönemli yüksek katılımlı takip çalışmalarına ve söz konusu biyobelirteçlerinin doku düzeylerinin peri-implantitis tedavisini değerlendiren çalışmalarda immünohistokimyasal incelemelerle tespit edilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Peri-implantitis tedavisinde cerrahi olmayan mekanik tedaviye ek olarak diyet lazer uygulanmasının tedavi etkinliği üzerine etkisini klinik (cep derinliği, gingival indeks, gingival kanama zamanı indeksi, plak indeksi ve PİOS hacmi değerleri) ve biyokimyasal (PİOS IL-1 β , IL-10, IL-17, SCL, TWEAK, RANKL ve OPG seviyeleri) olarak değerlendirmeyi hedefleyen çalışmamızda:

1. Lazer ve kontrol gruplarında klinik parametrelerde zaman içinde anlamlı düzeyde iyileşme gözlenmesi her iki tedavi yaklaşımının da peri-implantitis tedavisinde 6 aylık sonuçlarının başarılı olduğunu göstermektedir.
2. Dişetindeki inflamasyonun derecesini gösteren gingival indeks ve dişeti kanama zamanı indeks değerlerinin 3. ayda lazer grubunda anlamlı derecede daha düşük seviyelerde belirlenmesi, cerrahi olmayan mekanik tedaviye ek olarak diyet lazer uygulamasının inflamasyonun kontrol altına alınmasında erken dönemde daha etkili bir tedavi olduğunu düşündürmektedir.
3. Lazer ve kontrol gruplarında OPG dışındaki tüm biyokimyasal parametrelerde zaman içinde anlamlı düzeyde azalma gözlenmesi her iki tedavi yaklaşımının da peri-implantitis tedavisinde 6 aylık sonuçların başarılı olduğunu göstermektedir.
4. Lazer tedavi grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, 3. ayda pro-inflamatuar mediatörlerden olan IL-1 β ile IL-17'nin ve kemik metabolizmasının önemli mediatörlerinden olan SCL'nin seviyelerinde anlamlı bir fark tespit edilmiştir. Bu fark, lazer grubunun erken dönem iyileşme açısından immünolojik olarak daha avantajlı olduğunu düşündürmektedir.
5. Peri-implantitis tedavisinde mekanik tedaviye ek olarak diyet lazer uygulanması erken dönemde hem klinik hem biyokimyasal açıdan

avantaj sağlamaktadır. Ancak bu etki 6 aylık dönemde ortadan kalkmaktadır.

6. Üçüncü ayda biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması sonucu gözlenen lazer ve kontrol grupları arasındaki anlamlı farklılık IL-1 β , IL-17 ve sklerostinin peri-implantitis teşhisinde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılabilir iyi birer aday olduklarını düşündürmektedir. Daha geniş gruplarda daha uzun takip süreleriyle gerçekleştirilecek klinik çalışmaların yanı sıra söz konusu mediatörlerin doku düzeylerinin tespit edileceği immünohistokimyasal çalışmaların gerçekleştirilmesiyle ile bu parametrelerin biyobelirteç olarak tanımlanması için daha detaylı sonuçlar elde edilmesi mümkün olacaktır.

KAYNAKLAR

1. 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 Suppl 1:S173-s82.
2. Schwarz F, Derks J, Monje A, Wang HL. Peri-implantitis. *J Clin Periodontol*. 2018;45 Suppl 20:S246-s66.
3. Araujo MG, Lindhe J. Peri-implant health. *J Clin Periodontol*. 2018;45 Suppl 20:S230-s6.
4. Heitz-Mayfield LJA, Salvi GE. Peri-implant mucositis. *J Clin Periodontol*. 2018;45 Suppl 20:S237-s45.
5. Hämmerle CHF, Tarnow D. The etiology of hard- and soft-tissue deficiencies at dental implants: A narrative review. *J Clin Periodontol*. 2018;45 Suppl 20:S267-s77.
6. Derks J, Tomasi C. Peri-implant health and disease. A systematic review of current epidemiology. *J Clin Periodontol*. 2015;42 Suppl 16:S158-71.
7. Mahato N, Wu X, Wang L. Management of peri-implantitis: a systematic review, 2010-2015. SpringerPlus. 2016;5:105.
8. 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. *British dental journal*. 2018;225(2):141.
9. Heitz-Mayfield LJ, Mombelli A. The therapy of peri-implantitis: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2014;29 Suppl:325-45.
10. Renvert S, Polyzois IN. Clinical approaches to treat peri-implant mucositis and peri-implantitis. *Periodontol 2000*. 2015;68(1):369-404.
11. Renvert S, Roos-Jansåker AM, Claffey N. Non-surgical treatment of peri-implant mucositis and peri-implantitis: a literature review. *J Clin Periodontol*. 2008;35(8 Suppl):305-15.
12. Karring ES, Stavropoulos A, Ellegaard B, Karring T. Treatment of peri-implantitis by the Vector system. *Clin Oral Implants Res*. 2005;16(3):288-93.
13. Renvert S, Lessem J, Dahlen G, Renvert H, Lindahl C. Mechanical and repeated antimicrobial therapy using a local drug delivery system in the treatment of peri-implantitis: a randomized clinical trial. *Journal of periodontology*. 2008;79(5):836-44.
14. Schwarz F, Sculean A, Romanos G, Herten M, Horn N, Scherbaum W, et al. Influence of different treatment approaches on the removal of early plaque biofilms and the viability of SAOS2 osteoblasts grown on titanium implants. *Clinical oral investigations*. 2005;9(2):111-7.
15. Mombelli A, Lang NP. Antimicrobial treatment of peri-implant infections. *Clin Oral Implants Res*. 1992;3(4):162-8.
16. Buchter A, Meyer U, Kruse-Losler B, Joos U, Kleinheinz J. Sustained release of doxycycline for the treatment of peri-implantitis: randomised controlled trial. *The British journal of oral & maxillofacial surgery*. 2004;42(5):439-44.

17. Mombelli A, Feloutzis A, Bragger U, Lang NP. Treatment of peri-implantitis by local delivery of tetracycline. Clinical, microbiological and radiological results. *Clin Oral Implants Res.* 2001;12(4):287-94.
18. Persson GR, Salvi GE, Heitz-Mayfield LJ, Lang NP. Antimicrobial therapy using a local drug delivery system (Arestin) in the treatment of peri-implantitis. I: Microbiological outcomes. *Clin Oral Implants Res.* 2006;17(4):386-93.
19. Salvi GE, Persson GR, Heitz-Mayfield LJ, Frei M, Lang NP. Adjunctive local antibiotic therapy in the treatment of peri-implantitis II: clinical and radiographic outcomes. *Clin Oral Implants Res.* 2007;18(3):281-5.
20. Renvert S, Lindahl C, Roos Jansaker AM, Persson GR. Treatment of peri-implantitis using an Er:YAG laser or an air-abrasive device: a randomized clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2011;38(1):65-73.
21. Mettraux GR, Sculean A, Burgin WB, Salvi GE. Two-year clinical outcomes following non-surgical mechanical therapy of peri-implantitis with adjunctive diode laser application. *Clin Oral Implants Res.* 2016;27(7):845-9.
22. Schwarz F, Bieling K, Bonsmann M, Latz T, Becker J. Nonsurgical treatment of moderate and advanced periimplantitis lesions: a controlled clinical study. *Clin Oral Investig.* 2006;10(4):279-88.
23. Lin GH, Suárez López Del Amo F, Wang HL. Laser therapy for treatment of peri-implant mucositis and peri-implantitis: An American Academy of Periodontology best evidence review. *Journal of periodontology.* 2018;89(7):766-82.
24. Cobb CM. Lasers in periodontics: a review of the literature. *Journal of periodontology.* 2006;77(4):545-64.
25. Morlock BJ, Pippin DJ, Cobb CM, Killoy WJ, Rapley JW. The effect of Nd:YAG laser exposure on root surfaces when used as an adjunct to root planing: an in vitro study. *Journal of periodontology.* 1992;63(7):637-41.
26. Behdin S, Monje A, Lin GH, Edwards B, Othman A, Wang HL. Effectiveness of Laser Application for Periodontal Surgical Therapy: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of periodontology.* 2015;86(12):1352-63.
27. Nguyen NT, Byarlay MR, Reinhardt RA, Marx DB, Meinberg TA, Kaldahl WB. Adjunctive Non-Surgical Therapy of Inflamed Periodontal Pockets During Maintenance Therapy Using Diode Laser: A Randomized Clinical Trial. *Journal of periodontology.* 2015;86(10):1133-40.
28. Aral CA, Dilber E, Aral K, Sarica Y, Sivrikoz ON. Management of Cyclosporine and Nifedipine-Induced Gingival Hyperplasia. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(12):Zd12-5.
29. Kumar P, Rattan V, Rai S. Comparative evaluation of healing after gingivectomy with electrocautery and laser. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2015;5(2):69-74.
30. Schwarz F, Hegewald A, John G, Sahm N, Becker J. Four-year follow-up of combined surgical therapy of advanced peri-implantitis evaluating two methods of surface decontamination. *J Clin Periodontol.* 2013;40(10):962-7.
31. Giannini R, Vassalli M, Chellini F, Polidori L, Dei R, Giannelli M. Neodymium:yttrium aluminum garnet laser irradiation with low pulse energy: a potential tool for the treatment of peri-implant disease. *Clin Oral Implants Res.* 2006;17(6):638-43.

32. Arisan V, Karabuda ZC, Arıcı SV, Topçuoğlu N, Külekçi G. A randomized clinical trial of an adjunct diode laser application for the nonsurgical treatment of peri-implantitis. *Photomedicine and laser surgery*. 2015;33(11):547-54.
33. Renvert S, Lindahl C, Roos Jansåker AM, Persson GR. Treatment of peri-implantitis using an Er:YAG laser or an air-abrasive device: a randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2011;38(1):65-73.
34. Schwarz F, Sculean A, Rothamel D, Schwenzer K, Georg T, Becker J. Clinical evaluation of an Er:YAG laser for nonsurgical treatment of peri-implantitis: a pilot study. *Clin Oral Implants Res*. 2005;16(1):44-52.
35. Schwarz F, John G, Mainusch S, Sahm N, Becker J. Combined surgical therapy of peri-implantitis evaluating two methods of surface debridement and decontamination. A two-year clinical follow up report. *J Clin Periodontol*. 2012;39(8):789-97.
36. Wang HL, Garaicoa-Pazmino C, Collins A, Ong HS, Chudri R, Giannobile WV. Protein biomarkers and microbial profiles in peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res*. 2016;27(9):1129-36.
37. Tozum TF, Akman AC, Yamalik N, Tulunoglu I, Turkyilmaz I, Karabulut E, et al. Analysis of the inflammatory process around endosseous dental implants and natural teeth: myeloperoxidase level and nitric oxide metabolism. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2007;22(6):969-79.
38. Duarte PM, Serrão CR, Miranda TS, Zanatta LC, Bastos MF, Favero M, et al. Could cytokine levels in the peri-implant crevicular fluid be used to distinguish between healthy implants and implants with peri-implantitis? A systematic review. *J Periodontal Res*. 2016;51(6):689-98.
39. Yakar N, Guncu GN, Akman AC, Pinar A, Karabulut E, Nohutcu RM. Evaluation of gingival crevicular fluid and peri-implant crevicular fluid levels of sclerostin, TWEAK, RANKL and OPG. *Cytokine*. 2019;113:433-9.
40. AlJasser R, Zahid M, AlSarhan M, AlOtaibi D, AlOraini S. The effect of conventional versus electronic cigarette use on treatment outcomes of peri-implant disease. *BMC oral health*. 2021;21(1):480.
41. Kashefimehr A, Pourabbas R, Faramarzi M, Zarandi A, Moradi A, Tenenbaum HC, et al. Effects of enamel matrix derivative on non-surgical management of peri-implant mucositis: a double-blind randomized clinical trial. *Clin Oral Investig*. 2017;21(7):2379-88.
42. Ghighi M, Llorens A, Baroukh B, Chaussain C, Bouchard P, Gosset M. Differences between inflammatory and catabolic mediators of peri-implantitis and periodontitis lesions following initial mechanical therapy: An exploratory study. *J Periodontal Res*. 2018;53(1):29-39.
43. Rakic M, Lekovic V, Nikolic-Jakoba N, Vojvodic D, Petkovic-Curcin A, Sanz M. Bone loss biomarkers associated with peri-implantitis. A cross-sectional study. *Clin Oral Implants Res*. 2013;24(10):1110-6.
44. Balemans W, Ebeling M, Patel N, Van Hul E, Olson P, Dioszegi M, et al. Increased bone density in sclerosteosis is due to the deficiency of a novel secreted protein (SOST). *Human molecular genetics*. 2001;10(5):537-43.

45. Park JS, Kwok SK, Lim MA, Oh HJ, Kim EK, Jhun JY, et al. TWEAK promotes osteoclastogenesis in rheumatoid arthritis. *The American journal of pathology*. 2013;183(3):857-67.
46. Newman MG, Takei H, Klokkevold PR, Carranza FA. Newman and Carranza's *Clinical Periodontology* 13th ed. California: Elsevier Health Sciences; 2018. Chapter 3, Anatomy, Structure, and Function of the Periodontium p. 19-49.
47. de Jong T, Bakker AD, Everts V, Smit TH. The intricate anatomy of the periodontal ligament and its development: Lessons for periodontal regeneration. *J Periodontal Res*. 2017;52(6):965-74.
48. Genco RJ, Slots J. Host responses in periodontal diseases. *J Dent Res*. 1984;63(3):441-51.
49. Kornman KS, Page RC, Tonetti MS. The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontol 2000*. 1997;14:33-53.
50. Socransky SS, Haffajee AD. Evidence of bacterial etiology: a historical perspective. *Periodontol 2000*. 1994;5:7-25.
51. Kilian M, Chapple ILC, Hannig M, Marsh PD, Meuric V, Pedersen AML, et al. The oral microbiome – an update for oral healthcare professionals. *British dental journal*. 2016;221(10):657-66.
52. Chapple ILC, 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(S1):S74-S84.
53. Slots J. Periodontitis: facts, fallacies and the future. *Periodontol 2000*. 2017;75(1):7-23.
54. 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. *J Clin Periodontol*. 2018;45 Suppl 20:S162-s70.
55. Greenstein G, Cavallaro J, Scharf D, Tarnow D. Differential Diagnosis and Management of Flared Maxillary Anterior Teeth. *The Journal of the American Dental Association*. 2008;139(6):715-23.
56. Brånemark PI. Osseointegration and its experimental background. *The Journal of prosthetic dentistry*. 1983;50(3):399-410.
57. Smeets R, Stadlinger B, Schwarz F, Beck-Broichsitter B, Jung O, Precht C, et al. Impact of Dental Implant Surface Modifications on Osseointegration. *Biomed Res Int*. 2016;2016:6285620.
58. Jemat A, Ghazali MJ, Razali M, Otsuka Y. Surface Modifications and Their Effects on Titanium Dental Implants. *Biomed Res Int*. 2015;2015:791725.
59. Abrahamsson I, Berglundh T, Moon IS, Lindhe J. Peri-implant tissues at submerged and non-submerged titanium implants. *Journal of clinical periodontology*. 1999;26(9):600-7.
60. Berglundh T, Lindhe J. Dimension of the periimplant mucosa: biological width revisited. *Journal of clinical periodontology*. 1996;23(10):971-3.

61. Ericsson I, Nilner K, Klinge B, Glantz PO. Radiographical and histological characteristics of submerged and nonsubmerged titanium implants. An experimental study in the Labrador dog. *Clinical Oral Implants Research*. 1996;7(1):20-6.
62. Araujo MG, Lindhe J. Peri-implant health. *Journal of Clinical Periodontology*. 2018;45(S20):S230-S6.
63. Lindhe J, Karring T, Lang NP. *Clinical periodontology and implant dentistry*. 7th ed. New Jersey: Wiley and Blackwell; 2021. Chapter 4, The Mucosa at Teeth and Implants; p. 83-99.
64. Egelberg J. The blood vessels of the dento-gingival junction. *Journal of periodontal research*. 1966;1(3):163-79.
65. Dhir S, Chauhan S, Sharma S. *A Focus on Soft Tissue Changes Around Implant vs Natural Tooth*. 2021.
66. Albrektsson T, Sennerby L. State of the art in oral implants. *Journal of clinical periodontology*. 1991;18(6):474-81.
67. Fiorellini J, Wada K, Stathopoulou P, Klokkevold P. Periimplant anatomy, biology, and function. *Carranza's clinical periodontology 12th ed United Kingdom: Elsevier saunders*. 2015;4.
68. Carcuac O, Berglundh T. Composition of human peri-implantitis and periodontitis lesions. *Journal of dental research*. 2014;93(11):1083-8.
69. Vandana K, Dalvi P, Nagpal D. Management of peri-implant infections. *Journal of the International Clinical Dental Research Organization*. 2015;7(3):160.
70. Rodríguez Ciurana X, Navajas Acedo Á, Vela X, Fortuño A, Jiménez García J, Nevins M. Arrangement of peri-implant connective tissue fibers around platform-switching implants with conical abutments and its relationship to the underlying bone: a human histologic study. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2016; 36(4):533-40
71. Salvi GE, Cosgarea R, Sculean A. Prevalence and Mechanisms of Peri-implant Diseases. *J Dent Res*. 2017;96(1):31-7.
72. Gouvoussis J, Sindhusake D, Yeung S. Cross-infection from periodontitis sites to failing implant sites in the same mouth. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 1997;12(5).
73. 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.
74. Shibli JA, Melo L, Ferrari DS, Figueiredo LC, Favari M, Feres M. Composition of supra-and subgingival biofilm of subjects with healthy and diseased implants. *Clinical oral implants research*. 2008;19(10):975-82.
75. Maximo MB, De Mendonça AC, Renata Santos V, Figueiredo LC, Feres M, Duarte PM. Short-term clinical and microbiological evaluations of peri-implant diseases before and after mechanical anti-infective therapies. *Clinical Oral Implants Research*. 2009;20(1):99-108.
76. Tabanella G, Nowzari H, Slots J. Clinical and microbiological determinants of ailing dental implants. *Clinical implant dentistry and related research*. 2009;11(1):24-36.

77. Nelson S, Thomas G. Bacterial Persistence in Dentoalveolar Bone Following Extraction: A Microbiological Study and Implications for Dental Implant Treatment. *Clinical implant dentistry and related research*. 2010;12(4):306-14.
78. Socransky SS, Haffajee AD. Periodontal microbial ecology. *Periodontol* 2000. 2005;38:135-87.
79. Lang NP, Berglundh T. Periimplant diseases: where are we now?--Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol*. 2011;38 Suppl 11:178-81.
80. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL, Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*. 1998;25(2):134-44.
81. Casado PL, Otazu IB, Balduino A, de Mello W, Barboza EP, Duarte ME. Identification of periodontal pathogens in healthy periimplant sites. *Implant dentistry*. 2011;20(3):226-35.
82. Leonhardt A, Renvert S, Dahlén G. Microbial findings at failing implants. *Clin Oral Implants Res*. 1999;10(5):339-45.
83. Ata-Ali J, Candel-Marti ME, Flichy-Fernández AJ, Peñarrocha-Oltra D, Balaguer-Martinez JF, Peñarrocha Diago M. Peri-implantitis: associated microbiota and treatment. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011;16(7):e937-43.
84. Jankovic S, Aleksic Z, Dimitrijevic B, Lekovic V, Milinkovic I, Kenney B. Correlation between different genotypes of human cytomegalovirus and Epstein-Barr virus and peri-implant tissue status. *Australian Dental Journal*. 2011;56(4):382-8.
85. Rutar A, Lang NP, Buser D, Bürgin W, Mombelli A. Retrospective assessment of clinical and microbiological factors affecting periimplant tissue conditions. *Clin Oral Implants Res*. 2001;12(3):189-95.
86. Zitzmann NU, Berglundh T, Marinello CP, Lindhe J. Experimental peri-implant mucositis in man. *J Clin Periodontol*. 2001;28(6):517-23.
87. Pontoriero R, Tonelli MP, Carnevale G, Mombelli A, Nyman SR, Lang NP. Experimentally induced peri-implant mucositis. A clinical study in humans. *Clin Oral Implants Res*. 1994;5(4):254-9.
88. Seymour G, Gemmell E, Lenz L, Henry P, Bower R, Yamazaki K. Immunohistologic analysis of the inflammatory infiltrates associated with osseointegrated implants. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 1989;4(3).
89. 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 Clinical Periodontology*. 2018;45(S20):S286-S91.
90. Mahato N, Wu X, Wang L. Management of peri-implantitis: a systematic review, 2010–2015. *SpringerPlus*. 2016;5(1):105.
91. Suárez-López Del Amo F, Yu SH, Wang HL. Non-Surgical Therapy for Peri-Implant Diseases: a Systematic Review. *Journal of oral & maxillofacial research*. 2016;7(3):e13.
92. Kim DM, Nevins M, Camelo M, Schupbach P, Kim SW, Camelo JM, et al. The feasibility of demineralized bone matrix and cancellous bone chips in conjunction

with an extracellular matrix membrane for alveolar ridge preservation: a case series. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2011;31(1):39-47.

93. Smeets R, Henningsen A, Jung O, Heiland M, Hammächer C, Stein JM. Definition, etiology, prevention and treatment of peri-implantitis--a review. *Head Face Med*. 2014;10:34.

94. de Waal YC, Raghoobar GM, Huddleston Slater JJ, Meijer HJ, Winkel EG, van Winkelhoff AJ. Implant decontamination during surgical peri-implantitis treatment: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Periodontol*. 2013;40(2):186-95.

95. Schwarz F, Sahm N, Bieling K, Becker J. Surgical regenerative treatment of peri-implantitis lesions using a nanocrystalline hydroxyapatite or a natural bone mineral in combination with a collagen membrane: a four-year clinical follow-up report. *J Clin Periodontol*. 2009;36(9):807-14.

96. Aghazadeh A, Rutger Persson G, Renvert S. A single-centre randomized controlled clinical trial on the adjunct treatment of intra-bony defects with autogenous bone or a xenograft: results after 12 months. *J Clin Periodontol*. 2012;39(7):666-73.

97. Keeve PL, Koo KT, Ramanauskaite A, Romanos G, Schwarz F, Sculean A, et al. Surgical Treatment of Periimplantitis With Non-Augmentative Techniques. *Implant dentistry*. 2019;28(2):177-86.

98. Esposito M, Grusovin MG, Coulthard P, Worthington HV. The efficacy of various bone augmentation procedures for dental implants: a Cochrane systematic review of randomized controlled clinical trials. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2006;21(5):696-710.

99. Chavda S, Levin L. Human studies of vertical and horizontal alveolar ridge augmentation comparing different types of bone graft materials: a systematic review. *Journal of Oral Implantology*. 2018;44(1):74-84.

100. Claffey N, Clarke E, Polyzois I, Renvert S. Surgical treatment of peri-implantitis. *J Clin Periodontol*. 2008;35(8 Suppl):316-32.

101. Ramanauskaite A, Obreja K, Sader R, Khoury F, Romanos G, Koo KT, et al. Surgical Treatment of Periimplantitis With Augmentative Techniques. *Implant dentistry*. 2019;28(2):187-209.

102. Renvert S, Samuelsson E, Lindahl C, Persson GR. Mechanical non-surgical treatment of peri-implantitis: a double-blind randomized longitudinal clinical study. I: clinical results. *J Clin Periodontol*. 2009;36(7):604-9.

103. Mombelli A, Feloutzis A, Brägger U, Lang NP. Treatment of peri-implantitis by local delivery of tetracycline. Clinical, microbiological and radiological results. *Clin Oral Implants Res*. 2001;12(4):287-94.

104. Renvert S, Lessem J, Lindahl C, Svensson M. Treatment of incipient peri-implant infections using topical minocycline microspheres versus topical chlorhexidine gel as an adjunct to mechanical debridement. *J Int Acad Periodontol*. 2004;6(4 Suppl):154-9.

105. Renvert S, Lessem J, Dahlén G, Lindahl C, Svensson M. Topical minocycline microspheres versus topical chlorhexidine gel as an adjunct to mechanical

- debridement of incipient peri-implant infections: a randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2006;33(5):362-9.
106. Gomi K, Matsushima Y, Ujiie Y, Shirakawa S, Nagano T, Kanazashi M, et al. Full-mouth scaling and root planing combined with azithromycin to treat peri-implantitis. *Australian Dental Journal*. 2015;60(4):503-10.
107. Blanco C, Pico A, Dopico J, Gándara P, Blanco J, Liñares A. Adjunctive benefits of systemic metronidazole on non-surgical treatment of peri-implantitis. A randomized placebo-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2022;49(1):15-27.
108. Øen M, Leknes KN, Lund B, Bunæs DF. The efficacy of systemic antibiotics as an adjunct to surgical treatment of peri-implantitis: a systematic review. *BMC oral health*. 2021;21(1):666.
109. Carr E, MacInnes A. Do adjunctive antimicrobials improve the outcome of non-surgical peri-implantitis treatment? *Evid Based Dent*. 2021;22(4):150-1.
110. Nart J, Pons R, Valles C, Esmatges A, Sanz-Martín I, Monje A. Non-surgical therapeutic outcomes of peri-implantitis: 12-month results. *Clin Oral Investig*. 2020;24(2):675-82.
111. De Waal YCM, Vangsted TE, Van Winkelhoff AJ. Systemic antibiotic therapy as an adjunct to non-surgical peri-implantitis treatment: A single-blind RCT. *J Clin Periodontol*. 2021;48(7):996-1006.
112. Sahm N, Becker J, Santel T, Schwarz F. Non-surgical treatment of peri-implantitis using an air-abrasive device or mechanical debridement and local application of chlorhexidine: a prospective, randomized, controlled clinical study. *J Clin Periodontol*. 2011;38(9):872-8.
113. John G, Sahm N, Becker J, Schwarz F. Nonsurgical treatment of peri-implantitis using an air-abrasive device or mechanical debridement and local application of chlorhexidine. Twelve-month follow-up of a prospective, randomized, controlled clinical study. *Clinical Oral Investigations*. 2015;19(8):1807-14.
114. Maiman T. Optical and microwave-optical experiments in ruby. *Physical review letters*. 1960;4(11):564.
115. David CM, Gupta P. Lasers in dentistry: a review. *Int J Adv Health Sci*. 2015;2(8):7-13.
116. Wigdor HA, Walsh JT, Jr., Featherstone JD, Visuri SR, Fried D, Waldvogel JL. Lasers in dentistry. *Lasers in surgery and medicine*. 1995;16(2):103-33.
117. Parker S. Surgical laser use in implantology and endodontics. *British dental journal*. 2007;202(7):377-86.
118. Parker S. Lasers and soft tissue: periodontal therapy. *British dental journal*. 2007;202(6):309-15.
119. Parker S. The use of the Nd:YAG dental laser as an adjunct to aesthetic restorative treatment. *Dent Today*. 2003;22(12):60-3.
120. Passanezi E, Damante CA, de Rezende MLR, Greggi SLA. Lasers in periodontal therapy. *Periodontology 2000*. 2015;67(1):268-91.
121. Gur AT, Guncu GN, Akman AC, Pinar A, Karabulut E, Nohutcu RM. Evaluation of GCF IL-17, IL-10, TWEAK, and sclerostin levels after scaling and root planing and adjunctive use of diode laser application in patients with periodontitis. *Journal of periodontology*. 2021.

122. Salvi GE, Stähli A, Schmidt JC, Ramseier CA, Sculean A, Walter C. Adjunctive laser or antimicrobial photodynamic therapy to non-surgical mechanical instrumentation in patients with untreated periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2020;47 Suppl 22:176-98.
123. Qadri T, Javed F, Johannsen G, Gustafsson A. Role of diode lasers (800-980 nm) as adjuncts to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis: a systematic review. *Photomedicine and laser surgery.* 2015;33(11):568-75.
124. Jia L, Jia J, Xie M, Zhang X, Li T, Shi L, et al. Clinical attachment level gain of lasers in scaling and root planing of chronic periodontitis: a network meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Lasers in Medical Science.* 2020;35(2):473-85.
125. Sgolastra F, Severino M, Petrucci A, Gatto R, Monaco A. Nd: YAG laser as an adjunctive treatment to nonsurgical periodontal therapy. *Lasers in medical science.* 2014;29(3):887-95.
126. Giannelli M, Formigli L, Lorenzini L, Bani D. Efficacy of combined photoablative-photodynamic diode laser therapy adjunctive to scaling and root planing in periodontitis: randomized split-mouth trial with 4-year follow-up. *Photomedicine and laser surgery.* 2015;33(9):473-80.
127. Al-Falaki R, Cronshaw M, Parker S. The adjunctive use of the erbium, chromium: yttrium scandium gallium garnet laser in closed flap periodontal therapy. A Retrospective Cohort Study. *The open dentistry journal.* 2016;10:298.
128. Mills MP, Rosen PS, Chambrone L, Greenwell H, Kao RT, Klokkevold PR, et al. American Academy of Periodontology best evidence consensus statement on the efficacy of laser therapy used alone or as an adjunct to non-surgical and surgical treatment of periodontitis and peri-implant diseases. 2018.
129. Matthews DC. Seeing the Light--the truth about soft tissue lasers and nonsurgical periodontal therapy. *J Can Dent Assoc.* 2010;76:a30.
130. Murugan T, Inbasekaran D, Murthykumar K. Enhanced Gingival Recession Coverage by Er,Cr:YSGG Laser Root Biomodification. *Contemp Clin Dent.* 2021;12(3):328-31.
131. Koochaki M, Hendi A, Ghasemi M, Seyedjafari E, Hamidain M, Chiniforush N. Comparative Evaluation of the Effects of Antimicrobial Photodynamic Therapy With an LED and a Laser on the Proliferation of Human Gingival Fibroblasts on the Root Surface: An In Vitro Study. *J Lasers Med Sci.* 2021;12:e47.
132. Mawardi H, Alsubhi A, Salem N, Alhadlaq E, Dakhil S, Zahran M, et al. Management of medication-induced gingival hyperplasia: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2021;131(1):62-72.
133. Al-Shibani N. Low-intensity laser for harvesting palatal graft for the treatment of gingival recession: A systematic review. *J Investig Clin Dent.* 2019;10(1):e12368.
134. Khosraviani F, Ehsani S, Fathi M, Saberi-Demneh A. Therapeutic effect of laser on pediatric oral soft tissue problems: a systematic literature review. *Lasers Med Sci.* 2019;34(9):1735-46.
135. Larionova EV, Diachkova EY, Morozova EA, Davtyan AA, Tarasenko SV. Laser-assisted tooth extraction in patients with impaired hemostasis. *Biomedicine (Taipei).* 2021;11(2):47-54.

136. Yadav RK, Verma UP, Tiwari R. Non-invasive treatment of pyogenic granuloma by using Nd:YAG laser. *BMJ Case Rep.* 2018;2018.
137. Andreadis D, Lazaridi I, Anagnostou E, Pouloupoulos A, Panta P, Patil S. Diode laser assisted excision of a gingival pyogenic granuloma: A case report. *Clin Pract.* 2019;9(3):1179.
138. Jha A, Gupta V, Adinarayan R. LANAP, Periodontics and Beyond: A Review. *J Lasers Med Sci.* 2018;9(2):76-81.
139. Sameera S, Aravind Kumar P, Nagasri M, Indeevar P, Raviraj K. ENAP vs LANAP: assessment of revascularization using ultrasound Doppler flowmetry-a split-mouth randomized controlled clinical trial. *Lasers Med Sci.* 2018;33(6):1181-8.
140. Hu ML, Zheng G, Lin H, Li N, Zhao PF, Han JM. Network meta-analysis of the treatment efficacy of different lasers for peri-implantitis. *Lasers Med Sci.* 2021;36(3):619-29.
141. Schwarz F, Sahm N, Iglhaut G, Becker J. Impact of the method of surface debridement and decontamination on the clinical outcome following combined surgical therapy of peri-implantitis: a randomized controlled clinical study. *J Clin Periodontol.* 2011;38(3):276-84.
142. Persson GR, Roos-Jansåker AM, Lindahl C, Renvert S. Microbiologic results after non-surgical erbium-doped:yttrium, aluminum, and garnet laser or air-abrasive treatment of peri-implantitis: a randomized clinical trial. *Journal of periodontology.* 2011;82(9):1267-78.
143. Mizutani K, Aoki A, Coluzzi D, Yukna R, Wang CY, Pavlic V, et al. Lasers in minimally invasive periodontal and peri-implant therapy. *Periodontol 2000.* 2016;71(1):185-212.
144. Natto ZS, Aladmawy M, Levi PA, Jr., Wang HL. Comparison of the efficacy of different types of lasers for the treatment of peri-implantitis: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2015;30(2):338-45.
145. Lerario F, Roncati M, Gariffo A, Attorresi E, Lucchese A, Galanakis A, et al. Non-surgical periodontal treatment of peri-implant diseases with the adjunctive use of diode laser: preliminary clinical study. *Lasers Med Sci.* 2016;31(1):1-6.
146. Alpaslan Yayli NZ, Talmac AC, Keskin Tunc S, Akbal D, Altindal D, Ertugrul AS. Erbium, chromium-doped: yttrium, scandium, gallium, garnet and diode lasers in the treatment of peri-implantitis: clinical and biochemical outcomes in a randomized-controlled clinical trial. *Lasers Med Sci.* 2022;37(1):665-74.
147. Mouhyi J, Sennerby L, Van Reck J. The soft tissue response to contaminated and cleaned titanium surfaces using CO2 laser, citric acid and hydrogen peroxide. An experimental study in the rat abdominal wall. *Clin Oral Implants Res.* 2000;11(2):93-8.
148. Gonçalves F, Zanetti AL, Zanetti RV, Martelli FS, Avila-Campos MJ, Tomazinho LF, et al. Effectiveness of 980-nm diode and 1064-nm extra-long-pulse neodymium-doped yttrium aluminum garnet lasers in implant disinfection. *Photomedicine and laser surgery.* 2010;28(2):273-80.
149. Wawrzyk A, Łobacz M, Adamczuk A, Sofińska-Chmiel W, Rahnama M. The Efficacy of a Diode Laser on Titanium Implants for the Reduction of Microorganisms That Cause Periimplantitis. *Materials (Basel).* 2021;14(23).

150. Schwarz GM, Harris DM. Laser-assisted treatment of peri-implantitis: a retrospective cohort study. *Gen Dent.* 2020;68(3):18-25.
151. Namour M, Mobadder ME, Mulongo B, Fagnart O, Harb A, Peremans A, et al. Assessment of Disinfection Potential of Q-Switch Nd: YAG Laser on Contaminated Titanium Implant Surfaces. *Materials (Basel).* 2021;14(20).
152. Li L, Deng J, Ren S. The clinical efficacy of Er:YAG lasers in the treatment of peri-implantitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med.* 2021;10(8):9002-14.
153. Huang P, Chen X, Chen Z, Chen M, He J, Peng L. Efficacy of Er:YAG laser irradiation for decontamination and its effect on biocompatibility of different titanium surfaces. *BMC oral health.* 2021;21(1):649.
154. Pirnat S. Versatility of an 810 nm Diode Laser in Dentistry: An Overview. *J Laser Health Acad.* 2006;4.
155. Elashiry M, Meghil MM, Arce RM, Cutler CW. From manual periodontal probing to digital 3-D imaging to endoscopic capillaroscopy: Recent advances in periodontal disease diagnosis. *J Periodontal Res.* 2019;54(1):1-9.
156. Highfield J. Diagnosis and classification of periodontal disease. *Australian Dental Journal.* 2009;54(s1):S11-S26.
157. Heitz-Mayfield LJ, Lang NP. Comparative biology of chronic and aggressive periodontitis vs. peri-implantitis. *Periodontol 2000.* 2010;53:167-81.
158. Fransson C, Wennström J, Berglundh T. Clinical characteristics at implants with a history of progressive bone loss. *Clin Oral Implants Res.* 2008;19(2):142-7.
159. Gibbs CH, Hirschfeld JW, Lee JG, Low SB, Magnusson I, Thousand RR, et al. Description and clinical evaluation of a new computerized periodontal probe-the Florida Probe. *Journal of Clinical Periodontology.* 1988;15(2):137-44.
160. Gleissner C, Kempfski O, Peylo S, Glatzel JH, Willershausen B. Local gingival blood flow at healthy and inflamed sites measured by laser Doppler flowmetry. *Journal of periodontology.* 2006;77(10):1762-71.
161. Birek P, McCulloch CA, Hardy V. Gingival attachment level measurements with an automated periodontal probe. *J Clin Periodontol.* 1987;14(8):472-7.
162. Chapple IL. Periodontal disease diagnosis: current status and future developments. *J Dent.* 1997;25(1):3-15.
163. Sennerby L, Meredith N. Implant stability measurements using resonance frequency analysis: biological and biomechanical aspects and clinical implications. *Periodontol 2000.* 2008;47:51-66.
164. Meredith N, Alleyne D, Cawley P. Quantitative determination of the stability of the implant-tissue interface using resonance frequency analysis. *Clin Oral Implants Res.* 1996;7(3):261-7.
165. Kung RT, Ochs B, Goodson JM. Temperature as a periodontal diagnostic. *J Clin Periodontol.* 1990;17(8):557-63.
166. Savage A, Eaton KA, Moles DR, Needleman I. A systematic review of definitions of periodontitis and methods that have been used to identify this disease. *J Clin Periodontol.* 2009;36(6):458-67.

167. Ghassib I, Chen Z, Zhu J, Wang HL. Use of IL-1 β , IL-6, TNF- α , and MMP-8 biomarkers to distinguish peri-implant diseases: A systematic review and meta-analysis. *Clinical implant dentistry and related research*. 2019;21(1):190-207.
168. Barros SP, Williams R, Offenbacher S, Morelli T. Gingival crevicular fluid as a source of biomarkers for periodontitis. *Periodontol 2000*. 2016;70(1):53-64.
169. Alassy H, Parachuru P, Wolff L. Peri-Implantitis Diagnosis and Prognosis Using Biomarkers in Peri-Implant Crevicular Fluid: A Narrative Review. *Diagnostics (Basel)*. 2019;9(4).
170. Hentenaar DFM, De Waal YCM, Vissink A, Van Winkelhoff AJ, Meijer HJA, Liefers SC, et al. Biomarker levels in peri-implant crevicular fluid of healthy implants, untreated and non-surgically treated implants with peri-implantitis. *J Clin Periodontol*. 2021;48(4):590-601.
171. Griffiths GS. Formation, collection and significance of gingival crevice fluid. *Periodontology 2000*. 2003;31(1):32-42.
172. Wassall RR, Preshaw PM. Clinical and technical considerations in the analysis of gingival crevicular fluid. *Periodontology 2000*. 2016;70(1):65-79.
173. Dursun E, Tozum TF. Peri-Implant Crevicular Fluid Analysis, Enzymes and Biomarkers: a Systemetic Review. *Journal of oral & maxillofacial research*. 2016;7(3):e9.
174. Cheng X, Zhou X, Liu C, Xu X. Oral Osteomicrobiology: The Role of Oral Microbiota in Alveolar Bone Homeostasis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2021;11.
175. Lopez-Castejon G, Brough D. Understanding the mechanism of IL-1 β secretion. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2011;22(4):189-95.
176. Duarte PM, de Mendonça AC, Máximo MB, Santos VR, Bastos MF, Nociti FH. Effect of anti-infective mechanical therapy on clinical parameters and cytokine levels in human peri-implant diseases. *Journal of periodontology*. 2009;80(2):234-43.
177. Caldeira FID, Hidalgo MAR, De Carli Dias ML, Scarel-Caminaga RM, Pigossi SC. Systematic review of ratios between disease /health periodontitis modulators and meta-analysis of their levels in gingival tissue and biological fluids. *Arch Oral Biol*. 2021;127:105147.
178. Ramseier CA, Eick S, Brönnimann C, Buser D, Brägger U, Salvi GE. Host-derived biomarkers at teeth and implants in partially edentulous patients. A 10-year retrospective study. *Clin Oral Implants Res*. 2016;27(2):211-7.
179. Gürlek Ö, Gümüş P, Nile CJ, Lappin DF, Buduneli N. Biomarkers and Bacteria Around Implants and Natural Teeth in the Same Individuals. *Journal of periodontology*. 2017;88(8):752-61.
180. Fonseca FJ, Moraes Junior M, Lourenço EJ, Teles Dde M, Figueredo CM. Cytokines expression in saliva and peri-implant crevicular fluid of patients with peri-implant disease. *Clin Oral Implants Res*. 2014;25(2):e68-72.
181. Ouyang W, Rutz S, Crellin NK, Valdez PA, Hymowitz SG. Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:71-109.

182. 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. *J Clin Periodontol*. 2016;43(10):825-32.
183. Casado PL, Canullo L, de Almeida Filardy A, Granjeiro JM, Barboza EP, Leite Duarte ME. Interleukins 1 β and 10 expressions in the periimplant crevicular fluid from patients with untreated periimplant disease. *Implant dentistry*. 2013;22(2):143-50.
184. Severino VO, Beghini M, de Araújo MF, de Melo MLR, Miguel CB, Rodrigues WF, et al. Expression of IL-6, IL-10, IL-17 and IL-33 in the peri-implant crevicular fluid of patients with peri-implant mucositis and peri-implantitis. *Arch Oral Biol*. 2016;72:194-9.
185. Farhad SZ, Rezazadeh F, Mohammadi M. Interleukin - 17 and Interleukin-10 as Inflammatory and Prevention Biomarkers in Periimplant Diseases. *Int J Prev Med*. 2019;10:137-.
186. Abusleme L, Moutsopoulos NM. IL-17: overview and role in oral immunity and microbiome. *Oral Dis*. 2017;23(7):854-65.
187. Severino VO, Napimoga MH, de Lima Pereira SA. Expression of IL-6, IL-10, IL-17 and IL-8 in the peri-implant crevicular fluid of patients with peri-implantitis. *Archives of oral biology*. 2011;56(8):823-8.
188. Liu X, Li H. A Systematic Review and Meta-Analysis on Multiple Cytokine Gene Polymorphisms in the Pathogenesis of Periodontitis. *Front Immunol*. 2021;12:713198.
189. Cheng WC, Hughes FJ, Taams LS. The presence, function and regulation of IL-17 and Th17 cells in periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2014;41(6):541-9.
190. de Araújo MF, Filho AF, da Silva GP, de Melo ML, Napimoga MH, Rodrigues DB, et al. Evaluation of peri-implant mucosa: clinical, histopathological and immunological aspects. *Arch Oral Biol*. 2014;59(5):470-8.
191. Mardegan GP, Shibli JA, Roth LA, Faveri M, Giro G, Bastos MF. Transforming growth factor- β , interleukin-17, and IL-23 gene expression profiles associated with human peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res*. 2017;28(7):e10-e5.
192. Rakic M, Struillou X, Petkovic-Curcin A, Matic S, Canullo L, Sanz M, et al. Estimation of bone loss biomarkers as a diagnostic tool for peri-implantitis. *Journal of periodontology*. 2014;85(11):1566-74.
193. Brunkow ME, Gardner JC, Van Ness J, Paeper BW, Kovacevich BR, Proll S, et al. Bone dysplasia sclerosteosis results from loss of the SOST gene product, a novel cystine knot-containing protein. *American journal of human genetics*. 2001;68(3):577-89.
194. Robinson JA, Chatterjee-Kishore M, Yaworsky PJ, Cullen DM, Zhao W, Li C, et al. Wnt/beta-catenin signaling is a normal physiological response to mechanical loading in bone. *The Journal of biological chemistry*. 2006;281(42):31720-8.
195. Li TJ, Wang R, Li QY, Li CY, Jiang L. Sclerostin regulation: a promising therapy for periodontitis by modulating alveolar bone. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(12):1456-61.
196. Zhou M, Li S, Pathak JL. Pro-inflammatory Cytokines and Osteocytes. *Curr Osteoporos Rep*. 2019;17(3):97-104.

197. Sakamoto E, Kido JI, Takagi R, Inagaki Y, Naruishi K, Nagata T, et al. Advanced glycation end-product 2 and Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide increase sclerostin expression in mouse osteocyte-like cells. *Bone*. 2019;122:22-30.
198. Balli U, Aydogdu A, Dede FO, Turer CC, Guven B. Gingival crevicular fluid levels of sclerostin, osteoprotegerin, and receptor activator of nuclear factor- κ B ligand in periodontitis. *Journal of periodontology*. 2015;86(12):1396-404.
199. Napimoga MH, Nametala C, da Silva FL, Miranda TS, Bossonaro JP, Demasi APD, et al. Involvement of the Wnt- β -catenin signalling antagonists, sclerostin and dickkopf-related protein 1, in chronic periodontitis. *Journal of clinical periodontology*. 2014;41(6):550-7.
200. Diao X, Li Z, An B, Xin H, Wu Y, Li K, et al. The Microdamage and Expression of Sclerostin in Peri-implant Bone under One-time Shock Force Generated by Impact. *Sci Rep*. 2017;7(1):6508.
201. de Vries TJ, Huesa C. The Osteocyte as a Novel Key Player in Understanding Periodontitis Through its Expression of RANKL and Sclerostin: a Review. *Curr Osteoporos Rep*. 2019;17(3):116-21.
202. Liu M, Kurimoto P, Zhang J, Niu QT, Stolina M, Dechow PC, et al. Sclerostin and DKK1 Inhibition Preserves and Augments Alveolar Bone Volume and Architecture in Rats with Alveolar Bone Loss. *J Dent Res*. 2018;97(9):1031-8.
203. Viridi AS, Liu M, Sena K, Maletich J, McNulty M, Ke HZ, et al. Sclerostin antibody increases bone volume and enhances implant fixation in a rat model. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2012;94(18):1670-80.
204. Liu S, Viridi AS, Sena K, Sumner DR. Sclerostin antibody prevents particle-induced implant loosening by stimulating bone formation and inhibiting bone resorption in a rat model. *Arthritis & Rheumatism*. 2012;64(12):4012-20.
205. Chicheportiche Y, Bourdon PR, Xu H, Hsu YM, Scott H, Hession C, et al. TWEAK, a new secreted ligand in the tumor necrosis factor family that weakly induces apoptosis. *The Journal of biological chemistry*. 1997;272(51):32401-10.
206. Wang A, Zhang F, Xu H, Xu M, Cao Y, Wang C, et al. TWEAK/Fn14 promotes pro-inflammatory cytokine secretion in hepatic stellate cells via NF- κ B/STAT3 pathways. *Molecular Immunology*. 2017;87:67-75.
207. Wiley SR, Cassiano L, Lofton T, Davis-Smith T, Winkles JA, Lindner V, et al. A novel TNF receptor family member binds TWEAK and is implicated in angiogenesis. *Immunity*. 2001;15(5):837-46.
208. Burkly LC, Dohi T. The TWEAK/Fn14 pathway in tissue remodeling: for better or for worse. *Adv Exp Med Biol*. 2011;691:305-22.
209. Girgenrath M, Weng S, Kostek CA, Browning B, Wang M, Brown SA, et al. TWEAK, via its receptor Fn14, is a novel regulator of mesenchymal progenitor cells and skeletal muscle regeneration. *The EMBO Journal*. 2006;25(24):5826-39.
210. Park MC, Chung SJ, Park YB, Lee SK. Relationship of serum TWEAK level to cytokine level, disease activity, and response to anti-TNF treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2008;37(3):173-8.
211. Dharmapatni AA, Smith MD, Crotti TN, Holding CA, Vincent C, Weedon HM, et al. TWEAK and Fn14 expression in the pathogenesis of joint inflammation and bone erosion in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(2):R51.

212. Jansson L, Lundmark A, Modin C, Abadji D, Yucel-Lindberg T. Intra-individual cytokine profile in peri-implantitis and periodontitis: A cross-sectional study. *Clinical Oral Implants Research*. 2021;32(5):559-68.
213. Li JY, Wang H-L. Biomarkers associated with periimplant diseases. *Implant dentistry*. 2014;23(5):607-11.
214. 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. *Nat Med*. 2011;17(10):1231-4.
215. Theodoridis C, Doulkeridou C, Menexes G, Vouros I. Comparison of RANKL and OPG levels in peri-implant crevicular fluid between healthy and diseased peri-implant tissues. A systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig*. 2021.
216. Mombelli A, van Oosten MA, Schurch E, Jr., Land NP. The microbiota associated with successful or failing osseointegrated titanium implants. *Oral microbiology and immunology*. 1987;2(4):145-51.
217. Nowicki D, Vogel RI, Melcer S, Deasy MJ. The gingival bleeding time index. *Journal of periodontology*. 1981;52(5):260-2.
218. Rüdin HJ, Overdiek HF, Rateitschak KH. Correlation between sulcus fluid rate and clinical and histological inflammation of the marginal gingiva. *Helv Odontol Acta*. 1970;14(1):21-6.
219. de Almeida JM, Matheus HR, Rodrigues Gusman DJ, Faleiros PL, Januário de Araújo N, Noronha Novaes VC. Effectiveness of Mechanical Debridement Combined With Adjunctive Therapies for Nonsurgical Treatment of Periimplantitis: A Systematic Review. *Implant dentistry*. 2017;26(1):137-44.
220. Heitz-Mayfield LJ. Peri-implant diseases: diagnosis and risk indicators. *J Clin Periodontol*. 2008;35(8 Suppl):292-304.
221. Hashim N, Kassim N, Sajali N. The Influence Factors Towards Mobile Advertising Message Content on Consumer Purchase Intention. *Global Business Review*. 2018;19:1-20.
222. Fu J-H, Wang H-L. Breaking the wave of peri-implantitis. *Periodontology 2000*. 2020;84(1):145-60.
223. Berglundh T, Jepsen S, Stadlinger B, Terheyden H. Peri-implantitis and its prevention. *Clin Oral Implants Res*. 2019;30(2):150-5.
224. Bach G, Neckel C, Mall C, Krekeler G. Conventional versus laser-assisted therapy of periimplantitis: a five-year comparative study. *Implant dentistry*. 2000;9(3):247-51.
225. Kormas I, Pedercini C, Pedercini A, Raptopoulos M, Alassy H, Wolff LF. Peri-Implant Diseases: Diagnosis, Clinical, Histological, Microbiological Characteristics and Treatment Strategies. A Narrative Review. *Antibiotics (Basel)*. 2020;9(11).
226. Alexandridi F, Tsantila S, Pepelassi E. Smoking cessation and response to periodontal treatment. *Aust Dent J*. 2018;63(2):140-9.
227. Chrcanovic BR, Albrektsson T, Wennerberg A. Smoking and dental implants: A systematic review and meta-analysis. *J Dent*. 2015;43(5):487-98.
228. Baig MR, Rajan M. Effects of smoking on the outcome of implant treatment: a literature review. *Indian J Dent Res*. 2007;18(4):190-5.

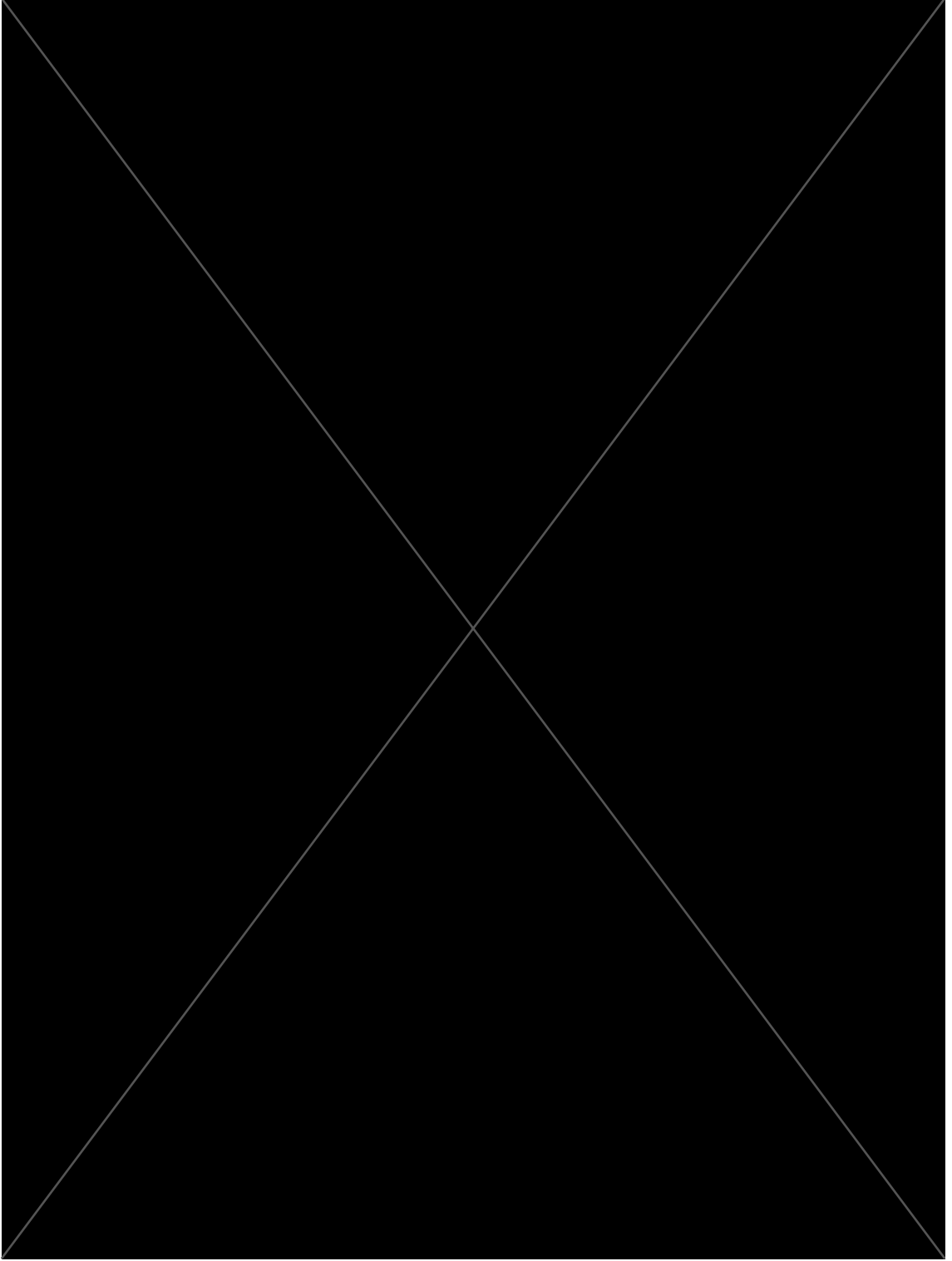
229. Casado PL, Aguiar T, Fernandes Pinheiro MP, Machado A, da Rosa Pinheiro A. Smoking as a Risk Factor for the Development of Periimplant Diseases. *Implant dentistry*. 2019;28(2):120-4.
230. Sánchez-Martos R, Samman A, Priami M, Arias-Herrera S. The diode laser as coadjuvant therapy in the non-surgical conventional treatment of peri-implant mucositis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*. 2020;12(12):e1171.
231. Güncü GN, Akman AC, Günday S, Yamalık N, Berker E. Effect of inflammation on cytokine levels and bone remodelling markers in peri-implant sulcus fluid: A preliminary report. *Cytokine*. 2012;59(2):313-6.
232. Günday S, TopÁu AO, Akman AC, editors. ANALYSIS OF POTENTIAL FACTORS AFFECTING PERI-IMPLANT SULCUS FLUID (PISF) VOLUME2011.
233. Acipinar S, Karsiyaka Hendek M, Olgun E, Kisa U. Evaluation of FGF-23 and 25(OH)D3 levels in peri-implant sulcus fluid in peri-implant health and diseases. *Clinical implant dentistry and related research*. 2019;21(5):1106-12.
234. Ata-Ali J, Flichy-Fernández AJ, Alegre-Domingo T, Ata-Ali F, Palacio J, Peñarrocha-Diago M. Clinical, microbiological, and immunological aspects of healthy versus peri-implantitis tissue in full arch reconstruction patients: a prospective cross-sectional study. *BMC oral health*. 2015;15:43.
235. Yaghobee S, Khorsand A, Rasouli Ghohroudi AA, Sanjari K, Kadkhodazadeh M. Assessment of interleukin-1beta and interleukin-6 in the crevicular fluid around healthy implants, implants with peri-implantitis, and healthy teeth: a cross-sectional study. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2014;40(5):220-4.
236. Casado PL, Canullo L, de Almeida Filardy A, Granjeiro JM, Barboza EP, Leite Duarte ME. Interleukins 1beta and 10 expressions in the periimplant crevicular fluid from patients with untreated periimplant disease. *Implant dentistry*. 2013;22(2):143-50.
237. Melo RF, Lopes BM, Shibli JA, Marcantonio E, Jr., Marcantonio RA, Galli GM. Interleukin-1 β and interleukin-6 expression and gene polymorphisms in subjects with peri-implant disease. *Clinical implant dentistry and related research*. 2012;14(6):905-14.
238. Hultin M, Gustafsson A, Hallström H, Johansson LA, Ekfeldt A, Klinge B. Microbiological findings and host response in patients with peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res*. 2002;13(4):349-58.
239. Murata M, Tatsumi Ji, Kato Y, Suda S, Nunokawa Y, Kobayashi Y, et al. Osteocalcin, deoxypyridinoline and interleukin-1 β in peri-implant crevicular fluid of patients with peri-implantitis. *Clinical oral implants research*. 2002;13(6):637-43.
240. Schwarz F, Aoki A, Sculean A, Becker J. The impact of laser application on periodontal and peri-implant wound healing. *Periodontol 2000*. 2009;51:79-108.
241. Ata-Ali J, Flichy-Fernandez AJ, Alegre-Domingo T, Ata-Ali F, Palacio J, Penarrocha-Diago M. Clinical, microbiological, and immunological aspects of healthy versus peri-implantitis tissue in full arch reconstruction patients: a prospective cross-sectional study. *BMC oral health*. 2015;15:43.

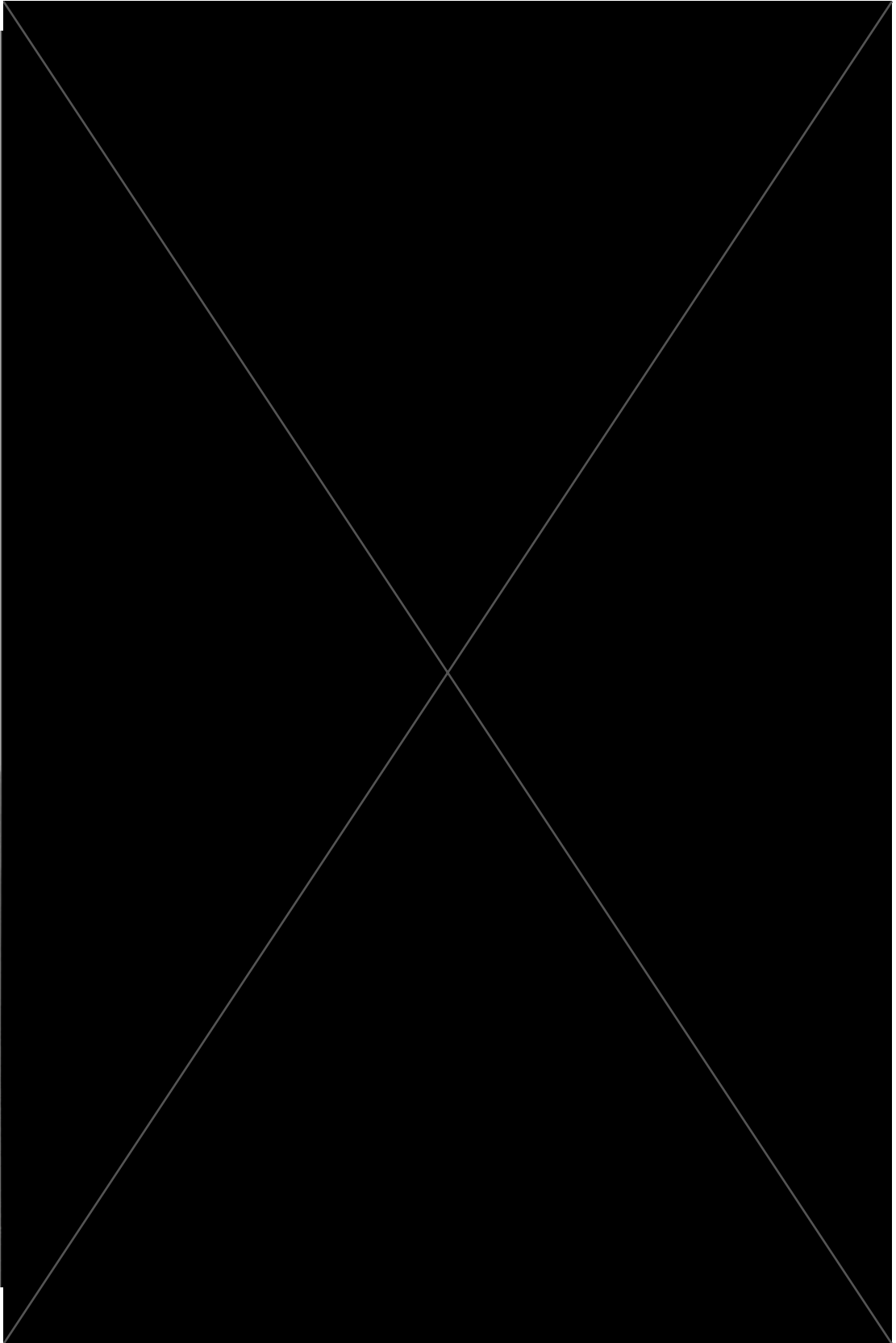
242. Guncu GN, Akman AC, Gunday S, Yamalik N, Berker E. Effect of inflammation on cytokine levels and bone remodelling markers in peri-implant sulcus fluid: a preliminary report. *Cytokine*. 2012;59(2):313-6.
243. Duarte PM, De Mendonça AC, Máximo MBB, Santos VR, Bastos MF, Nociti Junior FH. Differential cytokine expressions affect the severity of peri-implant disease. *Clinical oral implants research*. 2009;20(5):514-20.
244. Fonseca FJ, Moraes Junior M, Lourenco EJ, Teles Dde M, Figueredo CM. Cytokines expression in saliva and peri-implant crevicular fluid of patients with peri-implant disease. *Clin Oral Implants Res*. 2014;25(2):e68-72.
245. 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. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2013;12(1):75-80.
246. Feng J, Li X, Zhu S, Xie Y, Du J, Ge H, et al. Photobiomodulation with 808-nm diode laser enhances gingival wound healing by promoting migration of human gingival mesenchymal stem cells via ROS/JNK/NF- κ B/MMP-1 pathway. *Lasers in Medical Science*. 2020;35(8):1831-9.
247. Vincent C, Findlay DM, Welldon KJ, Wijenayaka AR, Zheng TS, Haynes DR, et al. Pro-inflammatory cytokines TNF-related weak inducer of apoptosis (TWEAK) and TNF α induce the mitogen-activated protein kinase (MAPK)-dependent expression of sclerostin in human osteoblasts. *Journal of bone and mineral research*. 2009;24(8):1434-49.
248. Bertin D, Stephan D, Khrestchatsky M, Desplat-Jégo S. Is TWEAK a Biomarker for Autoimmune/Chronic Inflammatory Diseases? *Frontiers in Immunology*. 2013;4.
249. Hosokawa Y, Hosokawa I, Ozaki K, Nakae H, Matsuo T. Proinflammatory effects of tumour necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) on human gingival fibroblasts. *Clin Exp Immunol*. 2006;146(3):540-9.
250. Rakic M, Monje A, Radovanovic S, Petkovic-Curcin A, Vojvodic D, Tatic Z. Is the personalized approach the key to improve clinical diagnosis of peri-implant conditions? The role of bone markers. *Journal of periodontology*. 2020;91(7):859-69.
251. Sarlati F, Sattari M, Gazar AG, Rafsenjani AN. Receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL) levels in peri-implant crevicular fluid. *Iran J Immunol*. 2010;7(4):226-33.
252. Arikan F, Buduneli N, Lappin DF. C-telopeptide pyridinoline crosslinks of type I collagen, soluble RANKL, and osteoprotegerin levels in crevicular fluid of dental implants with peri-implantitis: a case-control study. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2011;26(2):282-9.
253. Arikan F, Buduneli N, Lappin DF. C-telopeptide pyridinoline crosslinks of type I collagen, soluble RANKL, and osteoprotegerin levels in crevicular fluid of dental implants with peri-implantitis: a case-control study. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2011;26(2).
254. Arikan F, Buduneli N, Kütükçüler N. Osteoprotegerin levels in peri-implant crevicular fluid. *Clin Oral Implants Res*. 2008;19(3):283-8.

255. Rakic M, Lekovic V, Nikolic-Jakoba N, Vojvodic D, Petkovic-Curcin A, Sanz M. Bone loss biomarkers associated with peri-implantitis. A cross-sectional study. *Clinical oral implants research*. 2013;24(10):1110-6.

EKLER

EK. 1. Etik Kurul Onay Belgesi





EK. 2. Tıbbi Cihaz Kurumu Onay Belgesi



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

NORMAL

Sayı : 68869993-511.06-E.109597

11.07.2019

Konu : 2019-134

Sayın Prof. Dr. Güliz Nigar GÜNCÜ
Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Periodontoloji Anabilim Dalı
ANKARA

İlgi : Kurum evrak kayıt 03.07.2019 tarihli ve E.240716 sayılı başvurunuz.

Sorumlu araştırmacısı olduğunuz, aşağıdaki tabloda bilgileri verilen ilgi klinik araştırma başvuru dosyası ve belgeler; araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak 06.09.2014 tarihli ve 29111 sayılı Resmî Gazete 'de yayımlanan Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği gereğince incelenmiş olup **Uzmanlık Tezleri ve/veya Akademik Amaçlı Yapılacak Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Başvuru Formunda** belirtilen merkezde araştırmanın başlaması uygun bulunmuştur.

Araştırmanın Adı	Peri- implantitis Tedavisinde Cerrahi Olmayan Tedavi Yaklaşımlarının Etkinliğinin Klinik ve Biyokimyasal Olarak Değerlendirilmesi
Koordinatör Merkez	Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Koordinatör / Sorumlu Araştırmacı	Prof. Dr. Güliz Nigar GÜNCÜ
Protokol tarihi / versiyon no	29.05.2019/02
BGOF tarihi / versiyon no	13.05.2019/01
ORF tarihi / versiyon no	13.05.2019/01
Araştırma Broşürü tarihi / versiyon no	-
Proje Yürütücüsü	-

Bu kapsamda yukarıda ayrıntıları verilen çalışma ile ilgili olarak;

- Gönüllülerden alınan ve ülke dışına çıkarılacak olan numuneler için biyolojik materyal transfer formunda belirtilen şartların yerine getirilmesi,
- Araştırmanın başlamaması, iptali veya sonlandırılması halinde tarafımıza bilgi verilmesi,

Sığırcı Mahallesi, 2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Tel: (0 312) 218 30 00- Fax : (0 312) 218 34 60

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <http://ebs.ticck.gov.tr/Basvuru/EImza/Kontrol> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : SHY3SHYJRG83SHY3S3k0YnUyZ1Ax



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

- Araştırma süresince ortaya çıkan advers olayların/etkilerin tarafımıza bildirilmesi,
- Araştırmanın Helsinki Bildirgesi'nin son metni, İyi Klinik Uygulamalar İlkeleri ve ilgili mevzuata uygun olarak yürütülmesi,
- Araştırmada kullanılan her türlü araştırma ürününün ve ürünlerin kullanılmasına mahsus her türlü malzeme ile muayene, tetkik, tahlil ve tedavilerin bedeli için gönüllüden herhangi bir ücret talep edilmemesi,
- Araştırmaya ait yıllık bildirim formunun düzenli olarak Kurumumuza gönderilmesi,
- Sorumlu araştırmacı olarak yazımızın bir örneğinin ilgili etik kurula iletilmesi hususlarında bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Dr. Asım HOCAOĞLU
Kurum Başkanı a.
Daire Başkanı

EK. 3. Aydınlatılmış Onam

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

(Hekimin Açıklaması)

Peri-implantitis hastalarında diode laser uygulamasının etkinliğini araştırmak amacıyla bir klinik araştırma yürütmekteyiz. Araştırmanın ismi; "Peri-implantitis Tedavisinde Cerrahi Olmayan Tedavi Yaklaşımların Etkinliğinin Klinik ve Biyokimyasal Olarak Değerlendirilmesi" dir.

Sizin de bu çalışmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmaya davet edilmenizin nedeni; ağızınızda var olan implantlarınızda peri-implantitis adı verilen implant çevresi diş eti hastalığınızın olması ve tedavi ihtiyacınızdır. Hastalığınızın tedavisi geleneksel olarak el aletleriyle gerçekleştirilmektedir. Günümüzde gelişen teknoloji ile yeni tedavi seçenekleri ortaya çıkmaktadır. Bunlardan bir tanesi de diode laser uygulamasıdır. Bu uygulama ile tedavi sonucunun daha iyi yönde geliştiğini belirten çalışmalar vardır. Bu çalışma ile diode laser uygulayarak ve uygulamadan yapılan tedavilerin etkinliklerini karşılaştırarak sizin ve diğer bireylerin implant çevresi diş eti hastalıklarında tedavi planlamalarını ve tedavilerini daha etkili yapmayı amaçlamaktayız. Çalışma sonucunda elde edilecek olan verileri kişisel bilgileriniz gizli kalacak şekilde diş hekimliği öğrencilerinin eğitiminde ve meslektaşlarımızın katılacağı toplantılarda eğitim amacıyla kullanılmasını da amaçlanmaktadır. Çalışma esnasında implant ve implant çevresi diş eti ile ilgili gerekli tedavileriniz yapılacaktır. Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalında gerçekleştirilecek olan bu çalışmaya 40 gönüllü bireyin dahil edilmesi planlanmaktadır. Çalışmamız sizin ilk ağız içi muayeneniz yapıldıktan sonra 12 aylık bir sürede devam edecek, bu süreçte kontrollere gelmeniz istenecektir. Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz, Dt. Nazan Ece ERDURAN, Dt. Ali Tuğrul GÜR, Prof. Dr. Abdullah C. AKMAN, Prof. Dr. Güliz Nigar GÜNCÜ veya Prof. Dr. Rahime Meral NOHUTCU tarafından detaylı klinik muayeneniz yapılacaktır. Kayıtların tutulması ve tedavi öncesi ile sonrasının karşılaştırılması ve tedavinin değerlendirilmesi için yüzünüz görünmeyecek şekilde ağız ve diş

fotoğraflarınız alınabilir. Araştırmanın amacında veya işleyişinde bir değişiklik olması halinde mutlaka sizlere bilgilendirme yapılacaktır.

İmplant çevresi hastalıklarının tedavisi ağız hijyeninin düzeltilmesi, diş taşı temizliği gibi işlemlerle, lokal anestezi altında cerrahi olmayan mekanik temizliği kapsamaktadır. Buna ek olarak diode laser uygulaması yapılacaktır. Diode laser uygulanacak olan bireyler rastgele seçilecektir. Diode laser uygulaması esnasında ve sonrasında herhangi bir acı duymazsınız. Lokal anestezi uygulanırken iğnenin diş etinize girmesi sırasında acı duyabilirsiniz. Fakat daha sonra bir acı duymayacaksınız. Yapılan lokal anestezi sonrası oluşabilecek olası riskler oldukça düşüktür. Bunlar; kısa süreli sinir zedelenmesi, uzamış anestezi durumu, ilgili bölgede şişlik ve morarma, ağız açma güçlüğü gibi lokal riskler ve bayılma, döküntü, alerjik ve anafilaktik reaksiyonlar gibi genel riskler olarak ifade edilebilir. Bu düşük risklerden herhangi birinin meydana gelmesi durumunda acil müdahale için gerekli tüm ekipmanlar ve şartlar mevcuttur. İlgili bölgede uyuşukluk sağlanmazsa lokal anestezi işlemi tekrarlanacaktır. Bölgede uyuşukluk sağlandıktan sonra tedaviye başlanacaktır. Tedaviye başlamadan önce diş etinizle implantınız arasında kalan küçük boşluktan sıvı örnekleri kâğıt şeritler ile alınacaktır, bu işlem acı duymanıza sebep olmaz. Alınan bu sıvı örnekleri Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hastanesi Laboratuvarında incelenecektir. Muayeneniz esnasında diş etinizle ilgili objektif ölçümler yapılacaktır. Dişetleriniz tamamen iyileşene kadar aralıklarla kontrollere gelmeniz istenecektir. Kontroller sırasında da yüzünüz görünmeyecek şekilde tıpkı işleme başlanmadan önce olduğu gibi ağız fotoğraflarınız alınabilir.

Bizler bu araştırma ile implantınızın mevcut durumunu tespit etmek ve implant çevresi dokulardaki hastalığınızı tedavi etmek istemekteyiz. İmplant çevresi diş eti tedaviniz başarı ile sonuçlandıktan sonra ağız bakımınıza göre hastalığınız tekrarlayabilir. Böyle bir durumla karşılaşırsanız gerekli bilgilendirme ve müdahale yapılacaktır. Tedavi sonrasında beklenen yarar olsun veya olmasın sonuç hakkında da bilgilendirileceksiniz. Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size herhangi bir ödeme de yapılmayacaktır. Sizden istenen kontrol seanslarına düzenli gelmemeniz, doktorunuzca yapılan ağız bakımı ve diğer önerilerine uymamanız ve sorumluluklarınızı yerine getirmemeniz durumunda, size tıbbi veya herhangi başka bir açıdan zarar vermeyecek şekilde araştırmaya katılımınız sona erdirilebilir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Araştırmaya katılımınız isteğe bağlıdır ve istediğiniz zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkınızı

kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilirsiniz. Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacaktır, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen izleyiciler, yoklama yapan kişiler, Etik Kurul, Kurum ve diğer ilgili sağlık otoritelerinin orijinal tıbbi kayıtlarınıza doğrudan erişimleri bulunacaktır. Bu formun imzalanmasıyla söz konusu bu erişime izin vermiş olacaksınız.

Kimliğinizi ortaya çıkaracak kayıtlar gizli tutulacak, kamuoyuna açıklanamayacak; araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimliğinizin gizli kalacaktır.

Araştırma sırasında herhangi bir ağız sağlığı sorunu ile karşılaştığınızda durum hakkında daha fazla bilgi temin edebilmek için 554 190 04 62 no'lu telefon numarasından Dt. Nazan Ece Erduran'ı veya 312 305 22 17 no'lu telefon numarasından Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nı arayabilirsiniz.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (gönüllü) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük zen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan kilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan kileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağına bilincindeyim.) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışında tutulabilirim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Ayrıca araştırmaya katıldığım için bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunmün ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim.)

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; 554 190 04 62 no'lu telefondan Dt. Nazan Ece Erduran'ı ve 312 305 22 17 no'lu telefondan Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalını arayabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" (gönüllü) olarak yer alma kararını aldım. Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalı bu formun bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı, soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza

EK. 4. Tez Orjinallik Belgesi



Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Nazan Ece Erduran
 Ödev başlığı: tez
 Gönderi Başlığı: PERİ-İMLANTİTİS TEDAVİSİNDE CERRAHİ OLMAYAN TEDAVİ Y...
 Dosya adı: turnitin_tez.docx_1.pdf
 Dosya boyutu: 2.78M
 Sayfa sayısı: 78
 Kelime sayısı: 16,597
 Karakter sayısı: 108,106
 Gönderim Tarihi: 28-Mar-2022 10:44ÖÖ (UTC+0300)
 Gönderim Numarası: 1794886413



turnitin Nazan Ece Erduran | PERİ-İMPLANTİTİS TEDAVİSİNDE CERRAHİ OLMAYAN TEDAVİ YAK...

Eşleşmelere Genel Bakış

%14 1 / 57 Eşleşmesi

1	Hacettepe University' n... Öğrenci Yazılı Ödevi	%5
2	www.openaccess.hace... İnternet Kaynağı	%2
3	openaccess.hacettepe... İnternet Kaynağı	%2
4	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%1
5	www.acarindex.com İnternet Kaynağı	%1
6	Istanbul University' ne ... Öğrenci Yazılı Ödevi	%<1
7	polen.itu.edu.tr İnternet Kaynağı	%<1
8	9lib.net İnternet Kaynağı	%<1
9	Saglik Bilimleri Universi... Öğrenci Yazılı Ödevi	%<1
10	"Poster Özetleri / Poste... Yayın	%<1
11	docplayer.biz.tr	%<1

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HİJYENİ VE FAKÜLTESİ

PERİ-İMPLANTİTİS TEDAVİSİNDE CERRAHİ OLMAYAN TEDAVİ
YAKLAŞIMLARININ ETKİNLİĞİNİN KLİNİK VE BİYOKİMYASAL OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Nazan Ece ERDURAN

Periödontoloji Programı
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. GÜLT. N. GÜNÇÖ

ANKARA
2022

3