

T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ

**SAĞLIKLI PERİ-İMLANT DOKULARA SAHİP VE  
PERİ-İMLANTİTİSLİ İMLANTI BULUNAN HASTALARDA  
PERİ-İMLANT OLUĞU SIVISINDAKİ TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6,  
IL-17 ve IL-10 SEVİYELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dt. Ali Rıza KOLBAŞ**

**CERRAHİ PROGRAMI  
DOKTORA TEZİ**

**ANKARA**

**2016**



T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ

**SAĞLIKLI PERİ-İMLANT DOKULARA SAHİP VE  
PERİ-İMLANTİTİSLİ İMLANTI BULUNAN HASTALARDA  
PERİ-İMLANT OLUĞU SIVISINDAKİ TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6,  
IL-17 ve IL-10 SEVİYELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dt. Ali Rıza KOLBAŞ**

**CERRAHİ PROGRAMI  
DOKTORA TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Nuray ER**

**ANKARA**

**2016**

## ONAY SAYFASI

iii

Anabilim Dalı : Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi  
Program : Cerrahi  
Tez Başlığı : SAĞLIKLI PERİ-İMLANT DOKULARA SAHİP VE PERİ-İMLANTİTİSLİ  
İMLANTI BULUNAN HASTALARDA PERİ-İMLANT OLUĞU SIVISINDAKİ  
TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-17, IL-10 SEVİYELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI  
Öğrenci Adı-Soyadı :  
Savunma Sınavı Tarihi : ALİ RIZA KOLBAŞ  
14/12/2016

Bu çalışma jürimiz tarafından yüksek lisans/doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı : Prof. Dr. Osman Taha KÖSEOĞLU  
Hacettepe Üniversitesi

Danışman : Prof. Dr. Nuray ER  
Hacettepe Üniversitesi

Üye : Prof. Dr. Barış ŞİMŞEK  
Gazi Üniversitesi

Üye : Prof. Dr. Sedat ÇETİNER  
Gazi Üniversitesi

Üye : Prof. Dr. Ezel BERKER  
Hacettepe Üniversitesi

ONAY

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

  
Prof. Dr. Diclehan ORHAN  
Müdür

## 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.

o **Tezimin tamamı dünya çapında erişime açılabilir ve bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir.**

o **Tezimin 06/05/2017 tarihine kadar erişime açılmasını ve fotokopi alınmasını (İç Kapak, Özet, İçindekiler ve Kaynakça hariç) istemiyorum.** (Bu sürenin sonunda uzatma için başvuruda bulunmadığım takdirde, tezimin/raporumun tamamı her yerden erişime açılabilir, kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir)

■ **Tezimin/Raporumun 06/05/2017 tarihine kadar erişime açılmasını istemiyorum ancak kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisinin alınmasını onaylıyorum.**

15/12/2016

  
ALİ RIZA KOLBAŞ

## 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 özgün olduğunu, Prof. Dr. Nuray ER danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.



**ALİ RIZA KOLBAŞ**

## TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim ve tez çalışmam sũresince her tũrlũ desteği veren, bilgi ve tecrũbelerini hiçbir zaman esirgemeyen çok değerli hocam Prof. Dr. Nuray ER'e,

Eğitimim boyunca emek ve bilgilerini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Murak Akkocaoğlu, Prof. Dr. Osman Taha Kũseoęlu, Prof. Dr. Hakan Hıfzı Tũz, Doc. Dr. Mustafa Yiğit Saysel, Doc. Dr. Alper Aktaő, Yrd. Doc. Dr. Emre Tosun'a

Tez çalıőmamda teknik konularda ve labaratuvar aőamasında destek ve yardımları için Biyolog ağman Tan'a

Araőtirmamızın gerçekleőtirilebilmesi için gerekli maddi olanakları sağlayan Hacettepe Őniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne

Birlikte çalıőmaktan çok keyif aldığım, dostluklarını her zaman hissettiğim uzman ve asistan arkadaőlarıma,

Cerrahi bũlũmũnũn değerli ve fedakar ekibine,

Sonsuz emek, sevgi ve gũvenleri ile beni bugũnlere getiren, varlıklarını hep arkamda hissettiğim değerli aileme,

Sevgili eőim ve canım kızıma

En içten teőekkũrlerimle...

## ÖZET

**Kolbaş, A.R , Sağlıklı Peri-İmplant dokulara sahip ve Peri-İmplantitisli implantı bulunan hastalarda Peri-İmplant oluğu sıvısındaki TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL17 ve IL-10 seviyelerinin karşılaştırılması, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Diş(Cerrahi) Programı, Doktora Tezi, Ankara, 2016.**Bu çalışmanın amacı; sağlıklı peri-implant dokulara sahip ve peri-implantitisli implantı bulunan hastalarda peri-implant oluğu sıvısındaki TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL17 ve IL-10 seviyelerinin karşılaştırılması ve hangisinin daha etkin bir rol oynadığının saptanmasıdır. Toplam 32 hastada bulunan 20 sağlıklı ve 20 peri-implantitisli toplam 40 implant çalışmaya dâhil edildi ve bu implantlardan PIOS örnekleri toplandı. Alınan PIOS örneklerinde; TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL17 ve IL-10 seviyeleri *Human Cytokin 30-Plexi*® kiti kullanarak *Luminex 200™* ile değerlendirildi. Bu sitokinler içerisinde IL-17 seviyesinin peri-implantitisli implantlarda, sağlıklı implantlarla karşılaştırıldığında farklılık göstermediği görülmüştür. Diğer 4 sitokinde ise peri-implantitisli ve sağlıklı implantlar arasında anlamlı farklılıklar bulunsa da ölçülen sitokin değerlerinde en yüksek farklılığın IL-1 $\beta$  seviyesinde olduğu bulunmuştur. Ayrıca sondlamada cep derinliği ile IL-1 $\beta$  seviyesi arasında pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir. İncelenen diğer sitokinler ile sondlamada cep derinliği arasında istatistiksel olarak herhangi bir ilişki bulunmamaktadır. IL-1 $\beta$ , incelenen diğer sitokinlere kıyasla peri-implantitisin teşhisinde kullanılabilecek daha yararlı bir belirteç olabileceği düşünülmüştür. Periimplantitis patogenezindeki sitokinlerin rolünün anlaşılması, yeni tedavi paradigmalarının oluşturulmasına ve hastalığı önleme stratejilerinin geliştirilmesine ciddi katkı sağlayacaktır.

**Anahtar Kelimeler: Sitokin, dental implant, Peri-implantitis**



## ABSTRACT

**Kolbaş, A.R, The comparison of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL17 and IL-10 levels in the peri-implant channel fluids of patients with healthy peri-implant tissues and patients with peri-implantitis implants., Hacettepe University Health Sciences Institute PhD, Oral Surgery Program, Ankara, 2016.** The aim of this study was to compare TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL- 6, IL17 and IL-10 levels in the peri-implant crevicular fluid(PICF) between the group of implants with peri-implantitis and peri-implanter healthy implants and determine which one plays a more effective role in peri-implantitis pathogenesis. A total of 40 implants – 20 healthy implants (HI) and 20 implants with peri-implantitis (PI) - found in 32 patients were included in this study and PICF samples were obtained from these implants. ; TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL17 ve IL-10 levels of the obtained PICF samples were evaluated with Luminex 200TM by using Human Cytokine Plex kit. Within these cytokines, it was seen that there was no statistical difference in the IL-17 level between HI and PI groups. Although there were significant differences between HI and PI groups at the other 4 cytokines, the highest difference in the measured cytokine values was found to be IL-1 $\beta$ . Furthermore a positive correlation was determined between probing depth(PD) and IL-1 $\beta$  level. There was no statistical relationship between other examined cytokines and probing depth. In comparison with the other examined cytokines IL-1 $\beta$  was regarded as a more beneficial indicator for peri-implantitis diagnosis. The understanding of cytokines role in peri- implantitis pathogenesis will make a substantial contribution to the development of establishing new treatment paradigms and disease prevention strategies.

**Key Words: Cytokine, dental implant, Peri-implantitis**

## İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR	xii
ŞEKİLLER	xiii
TABLolar	xvi
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
2.1. Dental İmplantlar	3
2.1.1. Dental implantların Tanımı ve Tarihçesi	3
2.1.2. Dental İmplantların Sınıflandırılması	8
2.1.3. Dental İmplantların Yüzey Özellikleri	10
2.1.4. Osseoentegrasyon	10
2.1.5. Osseointegrasyonu Etkileyen Faktörler	14
2.1.6. Dental İmplantlarda Başarı Kriterleri	15
2.1.7. Dental İmplantlarda Başarısızlık	17
2.1.8. Dental İmplantlarda Görülen Komplikasyonlar	17
2.1.9. Peri-implant Dokular	19
2.1.10. Peri-implant Hastalıklarının Tanımı, Prevalansı ve Sınıflandırılması	20
2.1.11. Peri-implant Hastalıklarla İlişkili Mikroflora ve Konak Yanıtı	25
2.1.12. Peri-İmplant Hastalıklarda Risk Faktörleri	28
2.1.13. Peri-İmplant Hastalıklarda Teşhis	31
2.1.14. Peri - İmplant Oluğu Sıvısı, Toplama ve Analiz Yöntemleri	34
2.2. Sitokinler	37
2.2.1. İnterlökin 1 (IL-1)	40

2.2.2. Tümör Nekrotizan Faktör- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )	x 42
2.2.3. İnterlökin 6 (IL-6)	42
2.2.4. İnterlökin 10 (IL-10)	43
2.2.5. İnterlökin 17 (IL-17)	44
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>46</b>
3.1. Klinik Çalışmalar	46
3.1.1. Hasta Seçimi	46
3.1.2. Çalışma Gruplarının Belirlenmesi	46
3.1.3. Peri-implanter Cep Derinliğinin Belirlenmesi	47
3.1.4. Sondlamada Kanamanın Belirlenmesi	47
3.1.5. Peri-implant Oluğu Sıvısı Örneklerinin Elde Edilmesi	48
3.2. Laboratuvar Çalışmaları	51
3.3. İstatistiksel Analiz	59
<b>4. BULGULAR</b>	<b>60</b>
4.1. Klinik Çalışma Bulguları	60
4.2. Deneysel Çalışma Bulguları	62
4.2.1. IL1- $\beta$ Düzeyinin Sağlıklı Ve Periimplantitisli Gruplar Arası Kıyaslamaları	62
4.2.2. Tnf- $\alpha$ Düzeyinin Sağlıklı Ve Periimplantitis Gruplar Arası Kıyaslamaları	64
4.2.3. IL-6 Düzeyinin Sağlıklı Ve Periimplantitis Gruplar Arası Kıyaslamaları	65
4.2.4. IL-10 Düzeyinin Sağlıklı Ve Periimplantitis Gruplar Arası Kıyaslamaları	67
4.2.5. IL-17 Düzeyinin Sağlıklı Ve Periimplantitis Gruplar Arası Kıyaslamaları	69
4.2.6. Sondlama Derinliği ile Sitokin Seviyeleri Arasındaki Korelasyon	70
4.2.7. Periimplantitisli Hastalarda Sitokin Seviyelerinin Birbirleriyle Kıyaslanması	71
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>73</b>
<b>6. SONUÇ ve ÖNERİLER</b>	<b>90</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b>	<b>92</b>

## **8. EKLER**

Ek 1. Etik Kurul İzni

xi  
**108**

108

**SİMGELER VE KISALTMALAR**

<b>ELISA</b>	Enzyme-linked immunosorbent assay
<b>IL-10</b>	İnterlökin-10
<b>IL-17</b>	İnterlökin-17
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	İnterlökin-1 Beta
<b>IL-6</b>	İnterlökin-6
<b>ml</b>	mililitre
<b>mm</b>	milimetre
<b>MMP</b>	matriksmetalloproteinaz
<b>N</b>	Newton
<b>pg</b>	pikogram
<b>PGE2</b>	Prostoglandin E2
<b>PIOS</b>	Peri-implant Oluğu Sıvısı
<b>Pi</b>	Peri-implantitisli İmplant
<b>PMNL</b>	polimorfonükleer lökositler
<b>rpm</b>	dakikadaki devir sayısı
<b>Si</b>	Sağlıklı implant
<b>SK</b>	Sondlamada Kanama Skoru
<b>SKİ</b>	Sondlamada Kanama İndeksi
<b>sn</b>	saniye
<b>std</b>	standart
<b>Th17</b>	yardımcı T hücresi 17
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Tümör nekrotizan faktör Alfa
<b><math>\mu</math>l</b>	mikrolitre
<b><math>\mu</math>m</b>	mikron

## ŞEKİLLER

<b>Şekil</b>	<b>Sayfa</b>
2.1. Harvard Arkeoloji Müzesinde sergilenen çene kemiği	4
2.2. Subperiosteal İmplant	5
2.3. Blade İmplantlar	6
2.4. Blade implantın radyografik görüntüsü	6
2.5. IMZ implantlar	7
2.6. Dental implantların kemik ile olan ilişkilerine göre sınıflandırılması	8
2.7. Woven kemik ve Lameller kemiğin histolojik görüntüsü	13
2.8. Dental implant ve doğal dişin karşılaştırılması	19
2.9. Doğal dişte ve implantta kollajen fibrillerin seyri	20
2.10. Peri-implant Hastalığının Radyografik Görüntüsü	21
2.11. Peri-implant Hastalığının Klinik Görüntüsü	21
2.12. İnflamasyonda sitokinlerin rolü	39
3.1. Peri-implantitis'in radyografik görüntüsü	48
3.2. Peri-implantitis'in klinik görüntüsü	49
3.3. Sondlamada cep derinliğinin ölçülmesi	49
3.4. PIOS toplanmasında kullanılan kağıt şeritlerin görüntüsü	50
3.5. Örnekleme bölgesinin rulo pamuk ile izole edilerek hava spreyi ile kurutulması	50
3.6. Kağıt şerit yöntemiyle PIOS örneği elde edilmesi	50
3.7. A) Kağıt şeritlerin turuncu bölgeleri kesilerek PBS'de seyreltildi B) Çözülene kadar vortekslendi C) Örneklerin çözülmüş hali D) Örnekler; 1200rpm' de 10 dakika santrifüj edildi.	51
3.8. Human Cytokine 30-Plex Panel Kiti	52
3.9. Luminex-200TM Cihazı	52
3.10. 96 kuyucuklu plak ve çalışma dizaynı	53
3.11. Standart reaktiflerin seri dilüsyon yapılarak hazırlanması	54
3.12. Plağın vakum cihazı kullanılarak aspire edilişi	55
3.13. Her bir kuyucuğa 50µl inkübasyon tamponu ilave edilişi	55
3.14. Orbital Karıştırıcı	56

<b>3.15. Protokol Özeti</b>	<b>58</b>
<b>4.1. Peri-implantitisli ve sağlıklı implantların IL1-<math>\beta</math> değerlerinin ortalama çizgileri etrafındaki dağılımı, yoğunluğu ve sapan değerleri görülmektedir.</b>	<b>63</b>
<b>4.2. Peri-İmplantitis ve sağlıklı implantların IL1-<math>\beta</math> değerlerinin kutu (box-plot) grafiği görülmektedir. Grupların alt-üst limitleri, medyan çizgileri (kutulardaki dikey çizgiler), uç değerleri (yuvarlak) ve aykırı değerleri (yıldız) görülmektedir.</b>	<b>63</b>
<b>4.3. Peri-implantitis ve sağlıklı implantların TNF-<math>\alpha</math> değerlerinin ortalama çizgileri etrafındaki dağılımı, yoğunluğu ve sapan değerleri görülmektedir.</b>	<b>64</b>
<b>4.4. Peri-implantitis ve sağlıklı bireylerin TNF-<math>\alpha</math> değerlerinin kutu (box-plot) grafiği görülmektedir. Grupların alt-üst limitleri, medyan çizgileri (kutulardaki dikey çizgiler), uç değerleri (yuvarlak) ve aykırı değerleri (yıldız) görülmektedir.</b>	<b>65</b>
<b>4.5. Peri-implantitis ve sağlıklı implantların IL-6 değerlerinin ortalama çizgileri etrafındaki dağılımı, yoğunluğu ve sapan değerleri görülmektedir.</b>	<b>66</b>
<b>4.6. Peri-implantitis ve sağlıklı bireylerin IL-6 değerlerinin kutu (box-plot) grafiği görülmektedir. Grupların alt-üst limitleri, medyan çizgileri (kutulardaki dikey çizgiler), uç değerleri (yuvarlak) ve aykırı değerleri (yıldız) görülmektedir.</b>	<b>67</b>
<b>4.7. Peri-implantitis ve sağlıklı implantların IL-10 değerlerinin ortalama çizgileri etrafındaki dağılımı, yoğunluğu ve sapan değerleri görülmektedir.</b>	<b>68</b>
<b>4.8. Peri-implantitis ve sağlıklı bireylerin IL-10 değerlerinin kutu (box-plot) grafiği görülmektedir. Grupların alt-üst limitleri, medyan çizgileri (kutulardaki dikey çizgiler), uç değerleri (yuvarlak) ve aykırı değerleri (yıldız) görülmektedir.</b>	<b>68</b>
<b>4.9. Peri-implantitis ve sağlıklı implantların IL-17 değerlerinin ortalama çizgileri etrafındaki dağılımı, yoğunluğu ve sapan değerleri görülmektedir.</b>	<b>69</b>

- 4.10.** Peri-implantitis ve sağlıklı bireylerin IL-17 değerlerinin kutu (box-plot) grafiği görülmektedir. Grupların alt-üst limitleri, medyan çizgileri (kutulardaki dikey çizgiler), uç değerleri (yuvarlak) ve aykırı değerleri (yıldız) görülmektedir. 70
- 4.11.** Periimplantitisli Hastalarda Sondlama Derinliği ile IL-1 $\beta$  Seviyesi Arasındaki İlişkinin Dağılımı 71
- 4.12.** Hastalık Durumuna Göre Farklılık Yaratan Sitokin Değerleri Ortalamaları Dağılımı 71



**TABLolar**

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
2.1. İmplant Sağlık Kalite Skalası	16
2.2. Periimplantitis için literatürde geçen çeşitli klinik tanımlar	22
2.3. Peri-implant Hastalık Prevelansı ile İlgili Yapılmış Çeşitli Çalışmalar	23
2.4. Peri-implantitis'in Klinik Sınıflandırılması	25
2.5. Peri-İmplant Hastalıklarda Lokal ve Sistemik Risk Faktörleri	28
2.6. Sitokinlerin Etki Mekanizmasına Göre Sınıflandırılması	38
4.1. Demografik Bilgilerin Dağılımı	60
4.2. Sondlama derinliği ve Sondlamada Kanama İndeksi Dağılımları	61
4.3. Diş Kayıp Sebeplerinin Gruplar Arası Dağılımı	62
4.4. Çalışma gruplarının İL-1β konsantrasyonları	62
4.5. Çalışma Gruplarının TNF-α Konsantrasyonları	64
4.6. Çalışma Gruplarının IL-6 Konsantrasyonları	66
4.7. Çalışma Gruplarının IL-10 Konsantrasyonları	67
4.8. Çalışma Gruplarının IL-17 Konsantrasyonları	69
4.9. Peri-implantitisli Hastalarda Sondlama Derinliği ile Sitokin Seviyeleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi	70

## 1. GİRİŞ

Total dişsiz veya parsiyel dişsiz hastaların tedavisinde dental implantların kullanılması, diş hekimliği tedavilerinde yeni bir çığır açmıştır. İmplant destekli protezler, konvansiyonel protezlerle karşılaştırıldığında birçok avantaja sahiptir. Bu avantajlar; mevcut kemiğin korunması, protetik restorasyonun fonksiyonun artırılması, estetik ve doğru okluzyonun sağlanabilmesi, stabilite, retansiyon ve fonetiğin daha düzgün olarak sağlanabilmesi olarak sayılabilir.[1, 2]

Son yıllarda; yüksek klinik başarı oranı ve bireylerin yaşam kalitesini artırması nedeniyle implant destekli oral rehabilitasyon dünyada çok popüler bir yer kazanmıştır. Bununla birlikte implant çevresi hastalıklar da artmıştır.[3, 4]

Osseointegrasyon, ışık mikroskobu altında canlı kemik dokusu ile implant yüzeyi arasında herhangi bir fibröz bağ dokusu olmaksızın direkt bağlantı olmasıdır.[5] Başarılı bir osseointegrasyondan sonra görülen en önemli komplikasyon peri-implantitistir.[3, 6] Peri-implantitis, implant çevresi yumuşak ve sert dokuda görülen multifaktoriyel inflamatuvar bir lezyondur.[4] İmplant etrafındaki ilerleyici kemik yıkımını önlemek ve yerine koymak amacıyla kemik greft transplantasyonu, inflamatuvar dokuların küretajı sonrası laser uygulaması gibi birçok klinik prosedür denenmiştir. Ancak bu klinik teknikler, implant etrafındaki kemiğin yeniden osteoentegre olması ve peri-implant hastalığının tamamen tedavi edilmesi konusunda tam anlamıyla başarılı olamamıştır. Bu nedenle başlangıç ve devam eden periotlardaki kemik kayıplarının erken teşhisi, ileride oluşacak ciddi kemik kayıplarının önlenmesi için çok önemlidir.[7, 8]

1989 yılında Apse ve ark. Peri-implant çevresi sulkusta dişeti oluşu sıvısına benzer özellikleri taşıyan bir sıvı olduğunu rapor etmişler ve bu sıvıyı peri-implant oluşu sıvısı (PIOS) olarak adlandırmışlardır.[9] Peri-implant oluşu sıvısındaki inflamatuvar mediatörler ve sitokinler peri-implantitis patogenezinde önemli rol oynarlar ve bu nedenle peri-implantitisin erken teşhisinde oldukça önemlidirler.[10]

Sitokinler, aktive olmuş lenfositler ve makrofajlar başta olmak üzere birçok hücre tarafından sentezlenen, immun ve inflamatuvar reaksiyonları yönlendiren ve düzenleyen polipeptit yapısındaki mediatörlerdir.[11]

Peri-implantitiste, patojen mikroorganizmalar tetiği çeken etken olsa da, bu mikroorganizmalara karşı oluşan konak cevabı hastalığın ilerleyişinde ve şiddetinde önemli rol oynar.[12] Bakteriyel enfeksiyona cevap olarak gelişen inflamatuvar süreç peri-implant oluşu sıvısında bulunan tümör nekroz faktör (TNF- $\alpha$ ) , IL-1 $\beta$ , IL-6 ve IL17 gibi proinflamatuvar sitokinler ve IL-10 gibi anti-inflamatuvar sitokinler tarafından yönlendirilir.[12-14]

Literatürde peri-implantitiste konak cevabının rolünü inceleyen çalışma sayısı oldukça sınırlıdır ve çalışma sonuçları da birbirleriyle çelişmektedir.

Yukarıda sunulan bu bilgiler ışığında bu tez çalışmasının amacı; sağlıklı peri-implant dokulara sahip ve peri-implantitisli implantı bulunan hastalarda peri-implant oluşu sıvısındaki TNF- $\alpha$  , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL17 ve IL-10 seviyelerinin karşılaştırılması ve peri-implantitis patogenezinde hangisinin daha etkin bir rol oynadığının saptanmasıdır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Dental İmplantlar

#### 2.1.1. Dental implantların Tanımı ve Tarihçesi

İmplant sözcüğü Latince “in” içerisine, içerisinde ve “planto” ekme, dikme, yerleştirme anlamına gelen sözcüklerin birleşiminden oluşmuştur. Anlam olarak ise bir fonksiyon elde etmek amacıyla uygun bir yere yerleştirilen organik veya inorganik cisme verilen isimdir.[15]

Dental implant ise; eksik olan dişlerin fonksiyon ve estetiğini tekrar sağlamak amacıyla, alveoler kemik içerisine, üzerine veya mukozaya cerrahi olarak yerleştirilen, üzerine protetik üst yapının yapılacağı, doku uyumlu malzemelerden yapılan materyallerdir.[15]

Tarih boyunca çekilmiş dişler, tahta parçaları, kurumuş kemik, fil dişi, altın, altın teller, gümüş alaşımları implant maddesi olarak kullanılmıştır.[16]

Dental implantlara ait ilk bulgu, İzmir yakınlarında Kalabak Metropolis’ te M.Ö. 550 yıllarına ait kazı çalışmalarında tespit edilmiştir. Başta takıya benzetilen bu cisimlerin üst kaninlere benzeyen dişler olduğu anlaşılmıştır.[17]

Maya uygarlığı döneminde inorganik materyallerin, insanlarda eksik olan dişlerin yerlerine implante edildiği bildirilmiştir. 1931’ de Poponoe Honduras’ ta yapılan kazıda M.S. 600 yıllarına ait bir alt çene kemiği bulunmuştur. Harvard Arkeoloji ve Etnoloji Müzesinde sergilenen bu çene kemiğinde, eksik olan dişlerin yerine, deniz hayvanlarının kabuklarının diş formu verilerek çene kemiğine implante edildiği gözlemlenmiştir. (Şekil 2.1.) Yapılan incelemede bu kabukların etrafında ossifikasyon bulguları tespit edilmiştir. Bu da, implantasyonun, insan hayatı boyunca gerçekleşmiş olduğunun bir kanıtı olarak gösterilmiştir.[18]



**Şekil 2.1.** Harvard Arkeoloji Müzesinde sergilenen çene kemiği

12. yüzyılda Cordoba'da Abulcasis di Zaero, aktardığı cerrahi bilgilerinde, çekilen bir insan dişinin yerine bir inek dişinin transplante edilebileceğini bildirmiştir. Fransa'da Ambrose Pare tarafından, 1500'lü yıllarda, bir dişi çekilen prensesin çekilen dişinin yerine hizmetkarlarından birinin dişi transplante edilmiştir.[16, 19]

18. yüzyıla gelindiğinde, Pierre Fauchard, yazmış olduğu 'Le Chirurgien Dentiste' adlı kitabında, dişlerin reimplantasyonu ve transplantasyonundan detaylı bir şekilde söz etmektedir.[20] Yine aynı yüzyılda, Olivier Ledain, çene kemiğinin bir kısmını desteklemek amacıyla metalik bir implant geliştirmiştir.[15] 1780' de Lecluse adlı araştırmacı, molar dişleri çektikten sonra, içlerini kurşunla doldurarak reimplante etmiştir. Uygulamadan sekiz gün sonra, bu dişlerin doğal dişler gibi fonksiyon gördüğünü bildirmiştir.[21]

Maggiolo, 1809 yılında taze çekim boşluğuna altından yapılmış kök biçimli implant yerleştirerek daha yakın implant tarihine girmiştir.[1]

20. yüzyılın başlarında diş hekimleri çeşitli maddeler kullanarak değişik şekillerde implantlar uygulamaya başlamışlardır. Lambotte; alüminyum, pirinç, kırmızı bakır, nikel, magnezyum, altın ve gümüş ile kaplı yumuşak çelik implantlar tasarlamıştır.[1]

1913 yılında Greenfield, Philadelphia' da Stomatoloji Akademisinde yayınladığı makalede, alveol kemiği içerisine üzeri kapalı olarak yerleştirilen, böylelikle kemikle tutunmasını sağlayan platin-iridium

metalinden yapılmış olan kafes şeklindeki implantını açıklamıştır. Bu aynı zamanda, implant yerleşimi sırasında endosteal implant gövdesi ile abutmentin ayrıldığı ilk iki parçalı implanttır.[1]

1937 yılında Müller periost altına ve kemik üstüne yerleştirilen subperiosteal implantların temel fikrini ortaya atmıştır. Daha sonraları Gershkoff, Dahl, Ogus, Obwegeser gibi araştırmacılar subperiosteal implantları uygulanmışlardır. Fakat yüksek oranda görülen başarısızlık nedeniyle subperiosteal implantların kullanımı giderek azalmıştır.[16]



**Şekil 2.2.** Subperiosteal İmplant

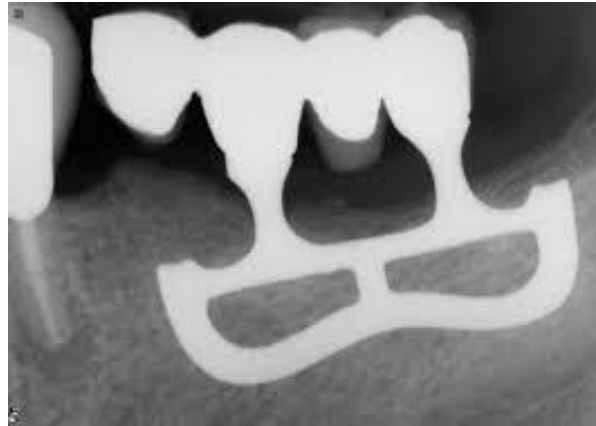
1938’ de Strock ilk defa içi dolu vida şeklinde bir implant geliştirmiştir. 1947’ de Formiggini, kemiğin implantın içindeki boşluklardan geçmesini sağlamak amacıyla içi boş vida şeklinde implantı tasarlanmıştır. Strock ve Formiggini’nin bu yaklaşımlarının ardından, 1953’te Sollier ve Chercheve, kemik içi implantın vertikal yönde boyunun uzatılarak kemiği tamamen geçecek, alt çenede endikasyonu bulunan transosseoz implantı geliştirmiştir. 1960’ da Chercheve içi boş vida şeklinde silindirik bir implant tasarlamıştır.[22]

1968’ de Linkow’ un implantolojide yeni bir boyut keşfetmesiyle blade implantlar ortaya çıkmıştır. O döneme kadar alveol kemiğinin ‘derinlik’ ve ‘yüzey’ olmak üzere yalnızca iki boyutu değerlendirilirken; Linkow, alveol kemiğin genişliğini de ele alarak ‘blade’ implantı geliştirmiştir. Blade implantlar, alveol kemiğinin vestibulo-lingual boyutlarının yetersiz olduğu durumlarda uygulamak amacıyla tasarlanmış çapa formundaki implantlarla

aynı düşünceden hareketle geliştirilmiştir. Muratori, Cranin, Grafelmann, Pasqualini, gibi araştırmacılar blade implantların benzerlerini piyasaya çıkararak bütün dünyada kullanımını sağlamıştır.[22, 23] (şekil 2.3.-şekil 2.4.)



**şekil 2.3.** Blade İmplantlar



**şekil 2.4.** Blade implantın radyografik görüntüsü

Daha sonraları Koch ve Kirsh'in IMZ implantları (şekil 2.5.) ve Doerre'nin ankor ve ok şeklindeki pinli implantları literatürde yerini almıştır.[23]



**Şekil 2.5.** IMZ implantlar

1960'ların başlangıcında İsveçli bilim adamı Branemark, köpeklerde yumuşak ve sert dokularda hiçbir reaksiyon olmaksızın on yıllık implant entegrasyonunun sağlandığı dental uygulamaların yolunu açtı. Branemark felsefesi ile insanlarda klinik implant çalışmaları 1965'te başladı, 10 yıllık takipleri yapıldı ve 1977' de yayınlandı.[5]

1965 yılında Branemark, insanda ilk titanium dental implantları 34 yaşında bir bayan hastanın alt çene kemiğine uyguladı ve bu implantlar hastanın yaşamının sonuna kadar, yaklaşık 40 yıldan fazla, başarılı bir şekilde hasta ağızında kaldı.[24]

Branemark; 1978 ve 1981 yılları arasında titanyum dental implantların kullanımı ile ilgili bir çok çalışma yayınladı ve dental implantların gelişimi ve bilimsel pazarlaması için bir firma kurdu.[25]

Branemark grubunun çalışmaları, oral implantolojide uzun süreli, bilimsel ve klinik araştırmaları gidermek bakımından çok önemli olmuştur.[23] Bugün; minimum risk ve komplikasyon bildirimiyle yılda yaklaşık 450.000 dental implant, %95 başarı oranıyla hastalara uygulanmaktadır.[24]



### 2.1.2. Dental İmplantların Sınıflandırılması

Dental implantlar kemik ile olan ilişkilerine göre şu şekilde sınıflandırılır. (Şekil 2.6)

#### 1) Endosseoz implantlar

Endosseoz implantlar, yani kemik içi implantlar, dişsiz alanda alveol kemik içerisine açılan yuvaya yerleştirilen implantlardır. Endosseoz implantlar günümüzde en çok kullanılan implant tipidir. Endosseöz implantlar kendi içinde kök(silindirik), blade (bıçak şeklinde) ve screw(vida) şeklinde formlara sahiptir.[26, 27]

#### 2) Subperiosteal implantlar

Subperiosteal implantlar, alveoler kret yüzeyi ile mukoza arasına yerleştirilen, hastaya özel olarak hazırlanan implantlardır. Bu tip implantlar, enfeksiyon riskinin yüksek olması nedeniyle günümüzde pek fazla tercih edilmemektedir.[26, 27]

#### 3) Transosseoz implantlar

Transosseoz implantlar, mandibulanın alt kenarından girip, oral mukozadan çıkan implantlardır. Zor ve kapsamlı cerrahi tekniğe sahip olmaları nedeniyle çok yaygın kullanım alanına sahip değildir.[27]



**Şekil 2.6.** Dental implantların kemik ile olan ilişkilerine göre sınıflandırılması

Dental implantlar yapımlarında kullanılan materyallere göre şu şekilde sınıflandırılır: [1, 28]

- 1) Metaller ve Alaşımlar
  - a. Titanyum ve Titanyum-6 Alüminyum-4 Vanadyum (Ti-6Al-4V)
  - b. Kobalt-Krom-Molibden Bazlı Alaşım
  - c. Demir-Krom-Nikel bazlı Alaşım
  - d. Paslanmaz çelik
  - e. Zirkonyum
  - f. Tantal
  - g. Altın
  - h. Platin
- 2) Seramikler ve Karbon
  - a. Alüminyum, Titanyum ve Zirkonyum Oksitleri
  - b. Kalsiyum fosfat bazlı biyoaktif ve biyodegrade olabilen seramikler
  - c. Karbon ve karbon silikon bileşikleri
- 3) Polimerler ve Kompozitler
  - a. Yapısal biyomedikal polimerler
  - b. Kompozitler
  - c. İnsertler ve intramobil elemanlar

Dental implant yapımında kullanılan materyalin sahip olması gereken özellikler şunlardır:[28]

- 1) Biyolojik olarak uyumlu olmalıdır.
- 2) Protetik fonksiyon için uygun sertlikte olmalıdır
- 3) Okluzal yükleri alveoler kemiğe uygun şekilde iletmelidir
- 4) Basınçla değişime uğramamalıdır
- 5) İrritan olmamalıdır
- 6) Yapımı ve sterilizasyonu zor olmamalıdır
- 7) Ekonomik olmalıdır

### 2.1.3. Dental İmplantların Yüzey Özellikleri

Dental implant ve kemik arasındaki bağlantının sağlanmasında implant uygulanacak kemiğin niteliği, implant materyalinin doku uyumu ve dizaynının yanında implant yüzey özelliklerinin de önemli bir işlevi bulunmaktadır.[29] İmplantın kemiğe ideal ankrajının sağlanması için yüksek oranda kemik implant temasına ihtiyaç vardır. Araştırmalar, osteoblastik hücrelerin pürüzlü yüzeylere düz yüzeylere oranla daha hızlı bağlandığını göstermiştir.[30]

Branemark grubunun geliştirdiği ilk implantlar düz yüzeyli olarak tasarlanmış ve implant yüzeyinde mikropürüzlülüğün artırılması amacıyla ekstra bir işlem gerçekleştirilmemiştir. Yüzey pürüzlülüğünün, yüzey alanını artırarak implant kemik temasını arttıracığı prensibinden yola çıkarak çeşitli yüzey kaplama teknikleri geliştirilmiştir.[31] Daniel Buser; farklı implant yüzey karakterlerinin, kemik implant bağlantısına (osseointegrasyona) etkisini incelemek için domuzlarda yaptığı çalışma sonucunda, yüzey pürüzlülüğünün artışı ile kemik-implant teması arasında pozitif bir korelasyon olduğunu bildirmiştir.[29]

İmplantlar yüzey özelliklerine göre şu şekilde sınıflandırılır.[1]

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

### 2.1.4. Osseointegrasyon

Biyolojik bir süreç olan osseointegrasyon; latince 'os' (kemik) ve 'entegrate' (birleşmek) kelimelerinin birleşmesiyle oluşmuş ve ilk olarak Per-Ingvar Branemark tarafından tanımlanmıştır. Branemark, osseointegrasyon terimini, yaptığı çalışmalar sonucu ilk kez 1969 yılında dile getirmiş ancak ilk klinik raporlar 1977 yılında yayınlanmıştır. Branemark'a göre osseointegrasyon '*ışık mikroskobu büyütmesi düzeyinde yaşayan kemiğin bir implantın yüzeyi ile doğrudan teması*' olarak tanımlanmıştır.[5]

Bu dönemden sonra pek çok araştırmacı osseoentegrasyonu farklı şekillerde tarif etmiştir.

Alberktsson, osseoentegrasyonu '*canlı kemik ile yük taşıyan bir implant yüzeyi arasında direkt, fonksiyonel ve yapısal bağlantı*' şeklinde tariflemiştir.[32]

Zarb'ın osseoentegrasyon tanımı ise '*alloplastik materyallerin fonksiyonel yükleme esnasında, kemikte klinik olarak asemptomatik rijit fiksasyonunun elde edilmesi ve devam ettirilmesi işlemi*' dir.[33]

El Askary' e göre osseoentegrasyon; '*normal olarak yeniden şekillenmiş kemik ile implant yüzeyi arasında bağ dokusu olmaksızın kurulan direkt bağlantı*' dır.[34]

Osseoentegrasyon zamanla ilgili bir durumdur. Albrektsson ve Johansson, yaptıkları çalışma sonucunda; implant yerleştirildikten birkaç hafta sonra yeterli osseoentegrasyona ait bulgu yok iken, implant yerleştirildikten birkaç ay sonra yüksek oranda kemik-implant teması olduğunu gözlemlemişlerdir. Bu da, osseoentegrasyon olayının, zamanla dereceli olarak artan biyolojik bir süreç olduğunun bir kanıtıdır.[35]

Cerrahi olarak hazırlanmış bir sokete implant yerleştirildiğinde, bir dizi vasküler ve immünolojik olay gerçekleşir. Zamanla kemik ve implant arasında reperatif osteogenez ile yeni kemik oluşumu gerçekleşmekte ve bu durum implantın klinik olarak fiksasyonu ile sonuçlanmaktadır.[36]

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

- İlk 3 gün : İnflamasyon fazı
- İlk 1 ay : Granülasyon dokusu oluşumu, anjiogenez ve fibroplazi
- 4 hafta – 2 ay : Primer kemik oluşumu
- 2 ay – 4 ay : Sekonder kemik oluşumu
- 3. aydan sonra : Kemiğin yeniden şekillenmesinin devam etmesi[37-39]

İnflamasyon Fazı: İmplant yuvasının cerrahi olarak hazırlanmasının hemen ardından kemik duvarlar kan ile kaplanır. İmplant yüzeyinin kan ile temasının ardından kan ve doku sıvılarından salınan plazma proteinleri, implant yüzeyinde bir tabaka oluşturur ve trombosit aktivasyonu ile birlikte kan pıhtısı oluşur.[40] Pıhtı oluşumunu takiben, yara bölgesinde öncelikle polimorfonükleer lökositler ardından lenfoid hücreler ve makrofajlar yara artıklarının fagositozunda görev alırlar. Bu fagositik aktivite, cerrahi sonrası 1. ve 3. günler arasında en yüksek seviyeye çıkar. Hücresel aktivite, oksijen ihtiyacının karşılanamadığı ve bu nedenle anaerobik metabolizmanın başladığı pıhtı merkezinde en yüksek seviyededir.[41]

İmplant Çevresi Granülasyon Dokusunun Oluşumu: Bu aşamada komşu kemik dokudaki post kapiller venüllerden implanta doğru angiogenez başlar.[2] Angiogenez, kemik oluşumu sırasındaki yüksek hücresel aktivitenin sürdürülmesi için çok önemlidir. Fibroblastlar ve osteoblastlar bölgede çoğalır ve kollajen üretimini sağlar. Kollajen ve yeni kapiller ağ kombinasyonu granülasyon dokusunu oluşturur.[42]

Granülasyon dokusunun oluşumu yaklaşık 4. günde başlar ve 3 hafta boyunca devam eder. Fibröz doku oluşumu ve anjiogenez vasıtasıyla geçici bir bağ dokusu matriksi meydana gelir. Makrofajlardan salınan büyüme faktörleri, hücresel aktiviteyi devam ettirecek hücresel matriksi sentezlemeleri için fibroblastları uyarır. Yara iyileşmesinin ileri safhalarında geçici matriksin yerini kollajenden zengin matriks alır. 7-10 günde, fibroblastların bir bölümü yara kontraksiyonunu sağlayan miyofibroblastlara dönüşür.[41, 42]

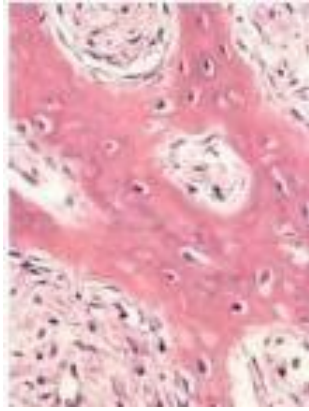
Primer Kemik Oluşumu: İmplant etrafında oluşan öncül kemik, rastgele dağılmış kollajen lifler, çok sayıda düzensiz şekilli osteositler ve düşük yoğunlukta mineral içeriğine sahiptir. Yeni oluşan bu kemiğe primer (woven-örgü) kemik adı verilir.[43](Şekil 2.7.)

Mineral yoğunluğu açısından oldukça zayıf olan bu kemiğin en önemli özelliği, çok kısa sürede onarım gereken bölgeye doğru proliferasyon olarak, defekt boşluğunu doldurmasıdır. Birkaç gün içerisinde bu öncül yapı vasküler ağla birlikte 1mm.'nin altındaki boşlukları doldurarak defekt içinde

bir alt yapı oluşturmaktadır. Bu kemik yapı, implant cerrahisi sonrasındaki 4-6. haftalarda yara iyileşmesi sürecinin tam olarak hakimidir.[42]

Sekonder Kemik Oluşumu: 2. aydan itibaren primer kemik yerini kuvveti karşılama ve dağıtma potansiyeline sahip sekonder (matur-lameller) kemiğe bırakır. Matur kemik, kemik dokusunun en önemli tipidir. Matur kemik, içinde Havers kanalları ve kemik iliği barındırır. Kollajen fibrillerin paralel tabakalar halinde dizilimi, sekonder kemiğe yüksek dayanıklılık kazandırır. (Şekil 2.7.) Yeni oluşan lamelli kemik, hem primer hem de sekonder osteonlara sahiptir. Bunlar implantın yüzeyi ile yakın temas halindedir.[43, 44]

Woven Kemik



Lameller Kemik



**Şekil 2.7.** Woven kemik ve Lameller kemiğin histolojik görüntüsü

Kemik Remodelasyonu: Kemik remodelasyonu osseointegrasyonun en son basamağı olarak değerlendirilmektedir. Üçüncü ayda başlayan bu olayın aktivitesi birkaç hafta içerisinde şiddetlendikten sonra tekrar hafiflemekte ancak hayat boyunca devam eden sürekli bir olay halini almaktadır. Osteoklastik rezorpsiyonla başlayan bu zincir lameller depozisyonla devam etmektedir.

Remodelasyon, bir olayın bittikten sonra diğerinin başladığı bir süreç değil kemiğin kendi fizyolojisi içerisinde yer alan yapıyla yıkımın aynı anda gerçekleştiği bir olay olarak gözlenmektedir. Histolojik olarak

gözlemlendiğinde ise; osteoklastların bir frez şeklinde sıralandıktan sonra kemikte bir osteonun çapına eşdeğer boyutlarda 150-200 µm çapında silindirik kanallar açtığı izlenmektedir. Osteoklastların bu şekilde dizilimiyle birlikte kemik içinde günde 50 µm düzeyinde rezorpsiyon meydana getirdiği görülmektedir. Osteoklastların 100 µm gerisinde ise çizgi şeklinde osteoblastlar kemik depozisyonu amacıyla sıralanmaktadır. 2-4 aylık süre içerisinde kompakt kemiğin yapı ünitesi olan osteonlar böylelikle tamamlanmış olmaktadır.[42]

Remodeling sürecinin hayat boyu devam etmesi, implantların uzun dönem ağızda kalabilmesi için oldukça önemlidir. Eski kemik doku ile yeni kemik dokunun sürekli olarak yer değiştirmesi mikro hasarı önlemektedir ve implant kaybının önlenmesine yardımcı olmaktadır.[29]

### **2.1.5. Osseointegrasyonu Etkileyen Faktörler**

#### Osseointegrasyonu Destekleyen Faktörler

- 1- İmplant dizaynı ve kimyasal kompozisyonu
- 2- İmplant yüzey topografisi
- 3- İmplant materyali
- 4- İmplant şekli
- 5- İmplant uzunluğu ve çapı
- 6- İmplant yüzey tabakaları
- 7- Mevcut kemiğin durumu ve kemiğin intrinsek iyileşme potansiyeli
- 8- Primer mekanik stabilizasyon
- 9- Yükleme koşulları
- 10- Osteojenik biyolojik tabakalar
- 11- Kemik greftleme gibi tedavilerin uygulanması
- 12- Biyolojik stimülasyon

#### Osseointegrasyonu Engellenen Faktörler

- 1- Aşırı implant mobilitesi ve mikrohareketler
- 2- Uygun olmayan implant yüzey pürüzlülüğü
- 3- Radyasyon terapisi

- 4- Farmakolojik ajanlar (bisfosfonatlar, siklosporin a, methotrexate ve cis-platinum, warfarin ve heparin, NSAİ ilaçlar ve özellikle COX-2 inhibitörleri)
- 5- Hastayla ilgili faktörler (osteoporosis, romatoid artrit, ileri yaş, besin yetersizlikleri, renal yetmezlik ve sigara kullanımı vb.) [42, 45-47]

### 2.1.6. Dental İmplantlarda Başarı Kriterleri

Dental implantların yaygın olarak kullanılmaya başlamasının ardından, uygulanan tedavilerin başarılarının değerlendirilmesi de büyük önem kazanmıştır. İmplant uygulamalarındaki başarının değerlendirilmesi amacıyla, Scnitmann ve Schulman[48], McKinney ve ark[49], Albrektsson ve ark.[50] ve Smith ve Zarb[51] gibi yazarlar tarafından implant başarı kriterleri ileri sürülmüştür.

Günümüzde osseoentegre implantlar için spesifik olan ve en çok kabul gören başarı kriterleri 1986'da Albrektsson ve Zarb tarafından bildirilmiştir.[50]

Bu kriterler:

1. Diğer bağımsız diş veya implantlara bağlı olmayan dental implant, klinik olarak test edildiğinde mobil olmamalıdır
2. Radyograf, periimplant alanda hiçbir radyolusensi kanıtı göstermemelidir
3. İmplantın bir yıllık kullanımından sonra vertikal kemik kaybı yıllık 0.2mm'den az olmalıdır
4. Bireysel implant performansı; ağrı, enfeksiyonlar, nöropatiler, parestezi veya mandibular kanalın ihlal edilmesi gibi ısrarlı veya irreversible belirti ve semptomların yokluğu ile karakterize olmalıdır
5. Hastaların 5 yıllık takip sonuçlarında başarı oranı en az %85, 10 yıllık takip sonrası başarı oranı en az %80 olmalıdır[50]

James ve Misch tarafından oluşturularak, 2007 yılında İtalya'da ICOI (International Congress of Oral Implantologists) kongresinde modifiye



edilerek kabul edilen “İmplant sağlık kalite skalası” klinik ve radyolojik değerlendirmeye dayanarak, dental implantların olası diaagnozuna göre sınıflandırılıp, uygun prognoz ve tedavi alternatiflerinin belirlenmesine olanak sağlar.[52] (Tablo 2.1.)

**Tablo 2.1. İmplant Sağlık Kalite Skalası**

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

### 2.1.7. Dental İmplantlarda Başarısızlık

Gerçekleştiği zaman ile ilişkili olarak bir implant başarısızlığını değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan iki periyot bulunmaktadır.[53]

- Erken Dönem Başarısızlıklar: Osseoentegrasyondan önce gerçekleşen başarısızlıklar, birincil olarak cerrahi ve postoperatif komplikasyonlar sonucu oluşmaktadır.
- Geç Dönem Başarısızlıklar: Osseoentegrasyon periyodundan sonra gerçekleşen başarısızlıklar, genellikle restoratif safha yada sonrasında ortaya çıkmaktadır.

İmplantların başarısızlığına etki eden genel faktörler:[54]

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

### 2.1.8. Dental İmplantlarda Görülen Komplikasyonlar

1- Intraoperatif komplikasyonlar

- Hemoraji
- Sinir zedelenmesi
- Maksillar ya da nasal sinüs perforasyonları
- Çene kemiği kırılması
- Uygunsuz implant yerleştirme tekniğinin olası sonuçları
  - ✓ Kemik dehisensi
  - ✓ Kemik perforasyonu
  - ✓ Komşu dişlerin zedelenmesi
  - ✓ Yetersiz primer stabilite
  - ✓ İmplantın kemiğin içine yeteri kadar gömülmemesi
  - ✓ İmplantın kemik içine gereğinden fazla gömülmesi

- ✓ İmplantın fazla açılı yerleştirilmesi
- ✓ Frez kullanırken hata yaparak implantın boy ve eninden daha farklı bir kavite hazırlanması
- ✓ Kronik sinüzit
- ✓ Kronik ağrı

## 2- Postoperatif komplikasyonlar

### A) Erken dönem komplikasyonlar

- ✓ Kapatma vidalarının gevşek kalmaları, düşmeleri
- ✓ Hemoraji
- ✓ Hematom
- ✓ Ödem
- ✓ Erken enfeksiyon
- ✓ Yara kenarı dehisensi ve mukozal perforasyon
- ✓ Cerrahi amfizem
- ✓ İmplant mobilitesi

### B) Geç dönem komplikasyonlar

- ✓ Periimplantitis
- ✓ Yumuşak doku patolojileri
- ✓ Sert doku patolojileri

## 3- Protetik komplikasyonlar

- ✓ İmplantların uygunsuz yerleşimi ve eksen yönü
- ✓ Protetik postun kaybı ve kırığı
- ✓ Oklüzal vidaların kaybı ve kırığı
- ✓ Estetik komplikasyonlar
- ✓ Fonksiyonel komplikasyonlar
- ✓ İmplant kaybı
- ✓ İmplant alt yapının kırılması[55, 56]

Başarılı bir osseointegrasyondan sonra görülen, implant mobilitesine ve kaybına neden olabilecek en önemli komplikasyon peri-implantitistir. [57, 58]

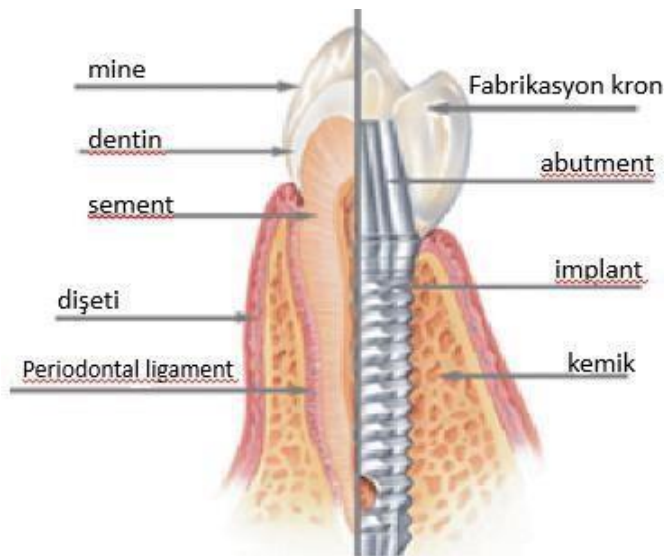
### 2.1.9. Peri-implant Dokular

Doğal dişi çevreleyen dokular ile implantı çevreleyen dokular incelendiğinde, aralarında benzerlikler olmasına rağmen histolojik ve anatomik olarak belirgin farklılıklar da mevcuttur.[59, 60]

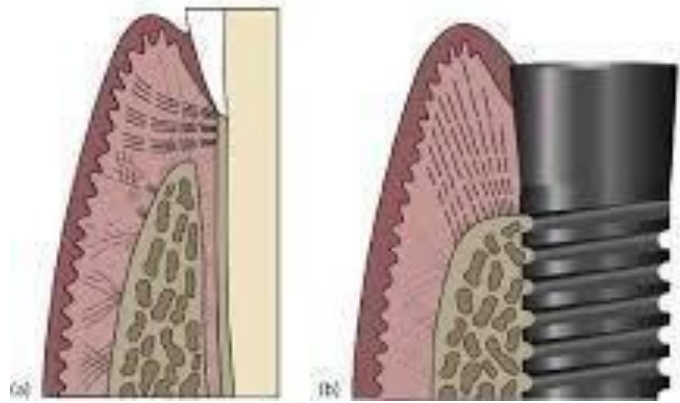
İmplant etrafındaki yumuşak dokular, doğal diş etrafındaki periodontal dokulara benzer şekilde keratinize ve keratinize olmayan epitelden oluşur. Hem doğal diş etrafında bulunan birleşim epiteli hem de implant etrafındaki bariyer epiteli yaklaşık 2mm uzunluğundadır ve supra alveoler bağ dokusu alanları benzer karaktere sahip olup 1-1.5mm yüksekliğindedir. Her iki doku etrafında bulunan epitel tabakası diş yüzeyine veya implant yüzeyine hemidesmozomlar aracılığı ile tutunmaktadır.[59]

Doğal dişin aksine, implant ile implantı çevreleyen kemik arasında periodontal ligament yoktur ve implant-kemik teması lifler aracılığı ile değil doğrudan doğruya sağlanır.(Şekil 2.8.)Dental implantlar, kemiğe direkt bağlandığından, uygulanan kuvvetler süspense edilememektedir. Buna ek olarak, peri-implant dokular dokunma duyusunu algılayan periodontal ligamentte bulunan mekanoreseptörlerden de yoksundur.[59, 60]

Dental implantlarda, doğal dişlerden farklı olarak kollajen lif demetleri implant yüzeyine paralel olarak seyretmektedir.(Şekil 2.9.) Bağlantı bölgesindeki bağ dokusu doğal dişlere oranla daha fazla kollajen içermesine rağmen daha az fibroblast ve damarsal yapı içermektedir.[59]



**Şekil 2.8.** Dental implant ve doğal dişin karşılaştırılması



**Şekil 2.9.** Doğal dişte ve implantta kollajen fibrillerin seyri

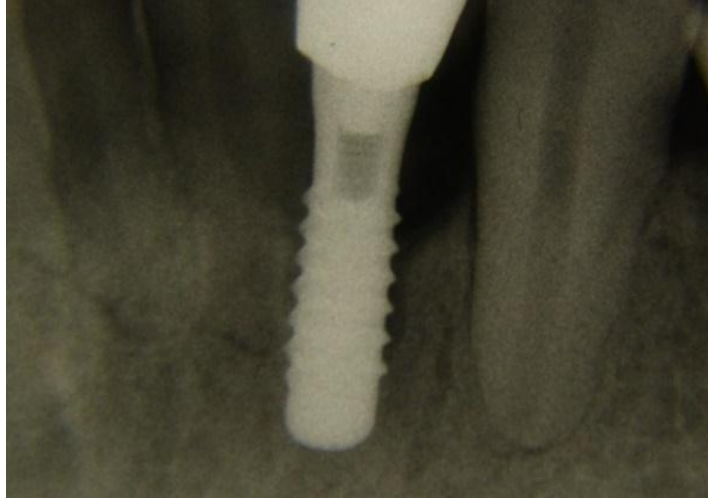
### **2.1.10. Peri-implant Hastalıkların Tanımı, Prevelansı ve Sınıflandırılması**

Peri-implant hastalıklar, dental implant etrafındaki dokularda gelişen inflamatuvar lezyonlardır. Peri-implant enfeksiyonlar; peri-implant mukozitis ve peri-implantitis isimleriyle iki klinik kategoride incelenmektedir.[4]

Periimplant mukozitis: Fonksiyon gören implantların etrafındaki yumuşak dokuların geri dönüşebilen (reversible) inflamasyonudur.[4]

Peri-implantitis: Fonksiyon gören osteointegre implantların etrafındaki yumuşak doku enflamasyonuna ek olarak destek kemiğin kaybı ile sonuçlanan geri dönüşümsüz (irreversible) inflamasyondur.[4]

Peri-implant mukozitisin klinik bulguları; implant çevresi yumuşak dokularda ödem, kızarıklık ve sondlamada kanamadır. Peri-implantitiste ise bu klinik semptomlara sondlama derinliğinde artış ve radyografda kemik kaybının artması gibi klinik bulgularda eklenir.[4, 61]



**Şekil 2.10.** Peri-implant Hastalığının Radyografik Görüntüsü



**Şekil 2.11.** Peri-implant Hastalığının Klinik Görüntüsü

Peri-implant hastalıklarının tanımı konusunda uzlaşma sağlanmış olsa da, literatürde yapılan çalışmalarda diagnostik kriterler farklılık göstermektedir.(Tablo 2.2)Bu nedenle çalışmalarda belirtilen peri-implant hastalık prevalansı da değişkenlik göstermektedir.[4, 62](Tablo 2.3)

**Tablo 2.2.** Periimplantitis için literatürde geçen çeşitli klinik tanımlar

Kaynak	Periimplantitisin klinik tanımı
Berglund ve ark. (2002)[63]	Radyografik kemik kaybı > 2.5mm Sondlama derinliği ≥ 6mm Sondlamada kanama ve/veya supurasyon varlığı
Karoussis ve ark.(2003)[64]	Yıllık kemik kaybı > 2mm Sondlama derinliği ≥ 5mm Sondlamada kanama varlığı
Fransson ve ark.(2005) [65]	Kemik kaybı ≥ 3 yiv
Bragger ve ark.(2005)[66]	Sondlama derinliği ≥ 5mm Sondlamada kanama ve/veya supurasyon varlığı
Roos-Jansaker ve ark.(2006) [67]	Bir yıllık fonksiyon sonrası kemik kaybı ≥ 3 yiv Sondlamada kanama ve/veya supurasyon varlığı
Fransson ve ark.(2008) [68]	Yıllık kemik kaybı ≥ 3 yiv Sondlama derinliği ≥ 6mm Sondlamada kanama ve/veya supurasyon varlığı
Zitzmann ve Berglundh (2008) [4]	Mukozada inflamasyon ve destek kemik kaybı varlığı

Roos-Jansaker ve ark. 2006 da yayınladıkları çalışmada, peri-implant mukositis prevalansı; hastalarda %48, implantlarda %16 ve peri-implantitis prevalansı hastalarda %16, implantlarda %6.6 olarak rapor edilmiştir. Bu çalışmada; peri-implant mukositis için diagnostik kriterler; sondlamada kanama varlığı ve sondlama derinliği ≥4mm olarak belirlenmiştir. Peri-implantitis için diagnostik kriterler ise 1.8 mm (implant üzerindeki 3 yiv)'den daha fazla kemik kaybına ek olarak sondlamada kanama ve/veya pü formasyonu olarak belirlenmiştir.[67]

Roos-Jansakar ve ark. çalışmasına benzer şekilde Fransson ve ark.'nın peri-implantitis için belirlediği diagnostik kriter, implant üzerindeki 3 yivden daha fazla ilerlemiş kemik yıkımı olarak belirlenmiş ve peri-implantitis prevalansı hastalar için %28, implantlar için %12.4 olarak bulunmuştur.[65]

Dierens ve ark. benzer kriterleri kullanmış ve peri-implantitis prevalansını, hastalar için %6 ,implantlar için %5 olarak rapor etmiştir.[69]

Mir-mari ve ark. ise peri-implantitis görülme oranını %16.3 olarak rapor etmişlerdir.[70]

Ferreira ve ark.'nın peri-implant mukozitis için belirlediği diagnostik kriter, yalnızca sondlamada kanama varlığı iken peri-implantitis için

belirlediği diagnostik kriterler; sondlamada kanama varlığına ek olarak sondlama derinliği  $\geq 5$ mm olmasıdır. Buna bağlı olarak hastalar için; peri-implant mukozitis'in prevalansı %64.6 iken, peri-implantitis prevalansı %8.9 olarak rapor edilmiştir.[3]

Gatti ve ark.'nın 2008 yılında yayınladıkları çalışmada kullanılan diagnostik parametreler; sondlama derinliği>5mm, sondlamada kanama varlığı ve 2mm den fazla peri-implanter kemik kaybı olarak belirlenmiştir. Peri-implantitis prevalansı hastalar için %3 ve implantlar için %1 olarak rapor edilmiştir.[71]

Maxiomo ve ark. çalışmasında, sondlama derinliği>4mm, sondlamada kanama ve/veya supurasyon varlığı ve 3mm'den fazla kemik kaybı olan vakalar peri-implantitis sınıfında değerlendirilmiş ve peri-implantitis prevalansı hastalar için %12 ve implantlar için %7 olarak rapor edilmiştir.[72]

**Tablo 2.3.** Peri-implant Hastalık Prevalansı ile İlgili Yapılmış Çeşitli Çalışmalar

Referans	İmplant sayısı/hasta sayısı	Fonksiyon süresi	Periimplantitis yüzdesi (İmplant/Hasta)	Peri-implant mukositis yüzdesi (İmplant/Hasta)
Mir-Mari ve ark.(2012)	964/245	6.3 yıl (1-18 yıl)	%9.1 / %16.3	%21.6 / %38.8
Dierens ve ark.(2012)	166/134	18.4 yıl (16-22 yıl)	%5.1 / %6	Belirtilmemiş
Gatti ve ark.(2010)	227/62	5yıl	%1/ %3	Belirtilmemiş
Maxiomo ve ark.(2008)	374/113	Belirtilmemiş	%7/ %12	Belirtilmemiş
Ferreira ve ark.(2006)	578/212	42.5 ay (6 ay-5 yıl)	%7.44 / %8.9	%62.6 / %64.6
RoosJansaker ve ark.(2006)	999/218	10.8 yıl	%6.6 / %16	%16 / %48
Fransson ve ark.(2005)	3413/662	9.1 yıl	%12.4 / %27.8	Belirtilmemiş



2012 de yapılan 3. EAO (European Association for Osseointegration) konferansında İmplant yerleştirilmesini takiben geçen 5-10 yıllık periyotta, peri-implantitis görülme oranı; implantlarda %10 ve hastalarda %20 olarak rapor edilmiştir.[73]

Derks ve ark.'nın 2015 yılında yayınladıkları sistemik derlemede, diagnostik kriterlerin standardizasyonunun olmamasına bağlı olarak peri-implant mukozitis prevalansının %19 ile %65 arasında, peri-implantitis prevalansının ise %1 ile %47 arasında değiştiğini bildirmiştir.[74]

Peri-implantitis teşhisinde kullanılan diagnostik kriterlerde standardizasyonun olmaması fikrinden yola çıkarak; Froum ve Rosen 2012 de yayınladıkları makalede, peri-implantitisin klinik sınıflamasını '*erken evre*', '*orta düzey*' ve '*ilerlemiş evre*' olarak 3 kategoride sınıflamıştır. Erken evre için diagnostik kriterleri; sondlama derinliği  $\geq 4$ mm, implant etrafında 2 veya daha fazla bölgede sondlamada kanama ve/veya supurasyon varlığı, implant uzunluğu boyunca kemik kaybı %25' den az olması olarak belirtmiştir. Orta düzey peri-implantitis için diagnostik kriterleri; sondlama derinliği  $\geq 6$ mm, implant etrafında 2 veya daha fazla bölgede sondlamada kanama ve/veya supurasyon varlığı, implant uzunluğu boyunca kemik kaybı %25 ile %50 arasında olarak belirtmiştir. İlerlemiş evre için diagnostik kriterleri; sondlama derinliği  $\geq 6$ mm, implant etrafında 2 veya daha fazla bölgede sondlamada kanama ve/veya supurasyon varlığı, implant uzunluğu boyunca kemik kaybı %50' den fazla olması olarak belirtmiştir. [62]

Froum ve Rosen'in peri-implantitis için yaptığı klinik sınıflama Tablo 2.3' de gösterilmiştir.[62]

**Tablo 2.4.** Peri-implantitis'in Klinik Sınıflandırılması

<b>PERI-İMLANTİTİS SINIFLAMASI</b>	
<b>ERKEN EVRE</b>	Sondlama derinliği $\geq 4$ mm İmplant etrafında 2 veya daha fazla bölgede sondlamada kanama ve/veya supurasyon varlığı İmplant uzunluğu boyunca kemik kaybı %25' den az
<b>ORTA DÜZEY</b>	Sondlama derinliği $\geq 6$ mm İmplant etrafında 2 veya daha fazla bölgede sondlamada kanama ve/veya supurasyon varlığı İmplant uzunluğu boyunca kemik kaybı %25 ile %50 arasında
<b>İLERLEMİŞ EVRE</b>	Sondlama derinliği $\geq 6$ mm İmplant etrafında 2 veya daha fazla bölgede sondlamada kanama ve/veya supurasyon varlığı İmplant uzunluğu boyunca kemik kaybı %50' den fazla

### 2.1.11. Peri-implant Hastalıklarla İlişkili Mikroflora ve Konak Yanıtı

Birçok araştırmada sağlıklı implantların subgingival florasında gram (+) kok ve çomak formundaki bakterilerin yüksek oranda olduğu, spiroketlerin ve gram(-) anaerop türlerin hiç olmadığı ya da düşük oranda olduğu rapor edilmiştir.[75-77]

Dental implantlar ağız ortamına yerleştirildikten 30 dakika sonra bakteriyel kolonizasyon başlar ve gram(+) fakültatif koklar yerleşir. Oluşan bu mikroflora 2 hafta içerisinde olgunlaşır ve stabil hale gelir.[78] Yapılan birçok çalışma; sağlıklı implantlar etrafındaki mikrofloranın, sağlıklı dişler etrafındaki mikrofloraya benzer olduğunu göstermiştir.[78, 79]

Pontoriero ve ark.'nın yaptıkları deneysel gingivitis ve deneysel peri-implant mukozitis çalışmasında; hem başlangıç hem de 3 haftalık plak birikimi sonrasındaki dişler ve implantlar etrafındaki mikroflorayı incelemiş ve benzer oranlarda kok türleri, hareketli rodler ve spiroketler belirlemişlerdir. Yine bu çalışmada, dişler ve implantlar etrafında plak oluşum hızının da benzer olduğu rapor edilmiştir.[80]

Yapılan birçok çalışmada; klinik olarak peri-implantitis bulgusu olan implantlarda, gram(-) anaerobik bakterilerin sayısında artış rapor edilmiştir. Bu çalışmaların sonuçlarına göre; periodontitisle de ilişkili türler olan; kırmızı kompleksten *Porphyromonas Gingivalis*, *Treponema Denticola*, *Tannerella Forsythia* ve turuncu kompleksten *Fuzobakterium Türleri* ve *prevotella intermedia*, peri-implantitisli bölgelerde yüksek oranda bulunmuştur. Bazı peri-implantitisli bölgelerde *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans (Aa)* varlığı da rapor edilmiştir.[77, 81, 82] *Stafilokokkus aureus (Sa)*, *enterik çomaklar* ve *kandida albicans'ın* peri-implantitisli bölgelerde bulunduğunu rapor eden çalışmalar da bulunmaktadır.[83]

Peri-implantitis ve periodontitisle ilişkili mikroflora yoğun olarak gram(-) bakteri içerir. Ağızda implant bulunan kısmi dişlenmesi olan bireylerde, peri-implant sulkusta da periodontopatojenler izole edilmiştir. Ancak bu bakterilerin varlığı her zaman peri-implantitis gelişimine neden olmamaktadır.[84] Bu durumda hangi bakterinin peri-implantitisi başlattığı ve hangisinin peri-implantitisin ilerlemesine neden olduğu bilinmediği gibi mikroflora içeriğinin peri-implant hastalığının nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu da açıklık kazanmamıştır.[83] Sonuç olarak; periodontal patojenlerin varlığı her zaman implantlar etrafında yıkıcı bir sürece neden olmamaktadır.[85, 86]

Peri-implantitis; patojen mikroorganizmalar, konak yanıtı, çevresel ve sistemik faktörler gibi birçok etkenin bulunduğu çok faktörlü bir durumdur. Patojen mikroorganizmalar tetiği çeken etken olsa da, bu mikroorganizmalara karşı oluşan konak kaynaklı immün yanıt, hastalığın ilerlemesi ve şiddetinde önemli rol oynar.[87]

Peri-implantitisli bölgelerdeki histopatolojik verileri aktaran çalışmalar, yüksek oranda, B lenfositler ve plazma hücrelerinin bulunduğunu rapor etmişlerdir. Bu da peri-implantitis'in kronik periodontitis ve agresif periodontitisle benzer özellikler gösterdiğini düşündürmektedir. [88-90] Peri-implantitis'in; mevcut peri-implant mukozitis sebebiyle oluşan yoğun plazma hücrelerinin cep epitelinin apikaline doğru ilerlemesiyle geliştiği düşünülmektedir.[88]

İmplant etrafındaki marjinal inflamatuvar doku reaksiyonu, gingivitis ve periodontitisteki mekanizmayla benzerlik gösterir.[91] Dental implant etrafında plak birikimi başlar başlamaz, bakteriyel endotoksinlere karşı cevap olarak peri-implanter cepte nötrofil infiltrasyonu meydana gelir. Bakterilerin epitel hücrelerine saldırması sonucu sitokinler açığa çıkar ve açığa çıkan bu sitokinler öncelikle nötrofiller olmak üzere lökositleri aktive eder. Nötrofillerin bakteriyel toksinlere karşı salgıladıkları enzimler, ekstrasellüler matris bileşenlerinin ve plazma proteinlerinin degradasyonuna yol açarak lokal doku yıkımına neden olurlar. Bu lokal doku yıkımının yumuşak dokularda sınırlı kaldığı klinik durum peri-implant mukozitistir. Eğer yıkım, marjinal gingivadan yayılarak çevre kemik dokuda da destrüksiyon meydana getirirse peri-implantitis meydana gelir.[80, 91]

Periodontal ve peri-implant hastalıklar, histopatolojik olarak benzer özellikler gösterse de klinik olarak; patojen floraya karşı gelişen doku yanıtı, her iki durum için farklı seyir gösterir. Bunun en önemli nedeni, dental implant ile alveoler kemik arasında periodontal ligamentin olmamasıdır. Periodontal lezyonlarda her zaman bağ dokusu bağlantısı vardır ve bu nedenle periodontitiste inflamatuvar hücreler genellikle alveoler kemik iliğine ulaşamaz. Peri-implant lezyonlarda ise, dental implantı alveoler kemikten ayıran bağ dokusu ataçmanı olmadığından, inflamasyon hızlı bir şekilde alveoler kemiğe ulaşır.[92, 93]

Köpeklerde yapılan deneysel bir çalışmada, 3 aylık plak birikimine karşı doğal dişler etrafındaki mukoza ve peri-implant mukozada gelişen konak yanıt karşılaştırılmıştır. Hem implant etrafındaki mukozada hem de dişler etrafındaki mukozanın histolojik değerlendirilmesinde, birleşim epitelinin apikalinde iltihabi hücre infiltrasyonunun olduğu ve inflamatuvar hücre içeriğinin her iki dokuda da benzerlik gösterdiği rapor edilmiştir. Ancak implantlar etrafındaki mukozada, inflamasyonun apikal yayılımının ve lezyonun boyutlarının diş etrafındaki inflamasyona kıyasla 3 kat daha büyük olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak 90 günlük bakteriyel plağa karşı oluşan konak yanıtı peri-implant mukozada doğal dişler etrafındaki dişetine oranla çok daha şiddetlidir.[94]

### 2.1.12. Peri-İmplant Hastalıklarda Risk Faktörleri

Henüz peri-implant hastalıklar için kesin risk faktörleri veya belirleyicilerini tespit edebilmek için yeterli çalışma bulunmamaktadır. Risk kelimesi, peri-implant hastalıklarla ilişkilendirilebilecek her türlü etkeni ifade etmektedir. [95] Peri implant hastalıklar ait lokal ve sistemik risk faktörleri Tablo 2.4' de gösterilmiştir.[95, 96]

**Tablo 2.5.** Peri-İmplant Hastalıklarda Lokal ve Sistemik Risk Faktörleri

Kötü Oral Hijyen	Sigara kullanımı
Geçmişte periodontitis hikayesi varlığı	Alkol bağımlılığı
İmplant yüzey özellikleri	Diabetes mellitus
Keratinize dişeti eksikliği	Genetik yatkınlık
Yetersiz kemik miktarı ve/veya kalitesi	Osteoporoz
Periost Travması	Kortikosteroid kullanan hastalar
Cerrahi Teknik	Bisfosfonat kullanan hastalar
Frezleme sırasında aşırı kemik ısınması	Kemoterapi ve radyoterapi görmüş hastalar
İmplant sırasında aşırı kemik ısınması	Erken veya geç yükleme
İmplant yerleştirilmesi sırasında oluşan aşırı stres	Siman artıkları

Kötü Oral Hijyen: Ferreira ve ark. yaptıkları çalışmada tüm ağız plak skoru ile peri-implant hastalık arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve kötü oral hijyene sahip olan bireylerde peri-implantitis risk katsayısı 14,3 olarak rapor edilmiştir.[3]

Lindquest ve ark. 10 yıllık takibi olan prospektif klinik çalışmasında da benzer şekilde kötü oral hijyenin peri-implant kemik kaybında çok ciddi etkisinin olduğu rapor edilmiştir. Yine bu çalışmada, kötü oral hijyene sahip hastalar içerisinde sigara içenlerde, içmeyenlere oranla 3 kat daha fazla kemik kaybı olduğu rapor edilmiştir.[97]

Geçmişte periodontitis hikayesi varlığı: Periodontitis, diş kaybına neden olan majör sebeplerden biridir ve bu nedenle daha önce periodontitis sebebiyle dişlerini kaybetmiş hastalar, dental implant uygulamasında büyük bir yüzde oluşturur.

Konakla ilgili faktörlerin benzer olması sebebiyle, periodontitise yatkın olan bireylerin, peri-implanter hastalığa da yatkın olması ihtimalini düşünmek oldukça mantıklıdır. Literatürde; bu sorudan yola çıkarak hazırlanmış birçok çalışma ve derleme bulunmaktadır. Bu çalışmalar göstermiştir ki, geçirilmiş periodontitis hikayesinin, dental implant kaybıyla herhangi bir ilgisi olmasa da uzun dönem takiplerde peri-implantitis gelişme olasılığında belirgin bir etkisi vardır. Yani, geçirilmiş periodontitis hikayesi varlığı implant tedavisi için bir kontraendikasyon oluşturulmasına rağmen, peri-implant hastalığa yatkınlığı artırmaktadır.[95,98-100]

Van der Weijden ve ark. tarafından 2005 yılında yayınlanan sistematik derlemede, en az 5 yıl takip süresi olan 4 makale ele alınmıştır. Geçmişte periodontitis hikayesi olan hastalarda, böyle bir hikayesi olmayan hastalara oranla dental implantlar etrafında daha fazla destek kemik kaybı meydana geldiği ve bu hastalarda implant kaybı görülme oranının daha yüksek olduğu rapor edilmiştir.[100]

Shou ve ark. yaptıkları çalışma sonucunda; periodontitis sebebiyle dişlerini kaybeden bireylerde, ciddi derecede artmış peri-implantitis insidansı ve implantlar etrafında ciddi derecede artmış peri-implant marjinal kemik kaybı rapor etmişlerdir.[99]

Karoussis ve ark. 2007 yılında yayınladıkları derlemeye 15 farklı klinik çalışma dahil etmişlerdir. Geçmişte periodontitis hikayesi olan hastalarda yapılan implantlarla, periodontal olarak sağlıklı olan hastalarda yapılan implantlara kıyasla implant kaybı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Ancak geçirilmiş periodontitis hikayesi olan hastalarda, uzun dönem takiplerde sondlama derinliğinde artış, peri-implant marjinal kemik kaybında artış, periimplantitis görülme oranında artış rapor edilmiştir.[98]

Sigara kullanımı: Sigara kullanımının peri-implant dokulara olan olumsuz etkisini rapor eden birçok çalışma mevcuttur. Örneğin; Strietzel ve ark. tarafından 2007'de yayınlanan derlemede 13 makale incelenmiş ve bu makalelerin 12'sinde sigara kullanımı ve peri-implantitis arasında anlamlı ve doğrusal bir ilişki rapor edilmiştir.[101]

Genetik Yatkınlık: Peri-implant hastalıklar için risk faktörü olabilecek genetik yatkınlığın belirlenmesine yönelik çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Gen polimorfizmlerinin peri-implant hastalıklarda risk oluşturduğuna dair hem pozitif hem de negatif yorumlar mevcuttur.[95] Örneğin; Lachmann ve ark. yayınlamış oldukları makalede, IL-1 genotipi ile peri-implantitis arasında ilişki olduğunu rapor etmişlerdir.[102] Buna karşılık Wilson ve Nunn yaptıkları çalışma sonucunda, IL-1 genotipi ile implant kaybı veya implant etrafındaki kemik kaybı arasında bir bağ olmadığını bildirmişlerdir.[103]

Keratinize diş eti eksikliği: Yeterli keratinize mukoza varlığı, peri-implant doku sağlığı için hekimlerin kendilerini güvende hissetmelerini sağlarken, keratinize dişeti yetersizliğinin peri-implant hastalıklar için risk oluşturduğu ile ilgili yeterli kanıt gösterilememiştir. Wennström ve ark. 171 implant üzerinde 5 yıl boyunca yaptıkları takip çalışmasında; yeterli keratinize dişeti genişliğine( $\geq 2$ mm) sahip olan dental implantları, keratinize dişeti eksikliği( $< 2$ mm) olan dental implantlarla karşılaştırmıştır. Her iki grup arasında; gingival indeks, periodontal indeks ve sondlamada cep derinliği açısından anlamlı bir fark bulunamadığı rapor edilmiştir.[104]

İmplant Yüzey Özellikleri: Değişik yüzey özelliklerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda hem implant yüzey özelliğinin risk oluşturduğunu gösteren çalışmalar hem de bunun aksini ispatlayan çalışmalar mevcuttur.[95] Ellegaard ve ark. yaptıkları çalışmada; minimal derecede pürüzlü yüzeye sahip implantlarda, orta dereceli pürüzlü yüzeye sahip implantlara oranla daha fazla marjinal kemik kaybı olduğunu rapor etmişlerdir.[105] Bunun aksine Wennström ve ark. yaptıkları randomize klinik çalışmada, farklı yüzey özelliklerine sahip implantlardaki marjinal kemik seviyesindeki değişiklikleri değerlendirilmiş ve implant yüzey özelliklerindeki farklılık ile

implant etrafındaki marjinal kemik seviyesindeki değişiklik arasında anlamlı bir fark olmadığını rapor etmiştir.[106]

**Alkol Bağımlılığı:** Literatürde alkol bağımlılığı ile peri-implantitisi ilişkilendiren tek bir çalışma mevcuttur. Galindo Moreno ve ark. yaptıkları çalışmada alkol ve tütün kullanım alışkanlığının implant çevresi marjinal kemik kaybı üzerindeki etkisi araştırılmış, 514 implanta sahip 185 hasta 3 yıl boyunca takip edilmiştir. Çalışmanın sonucunda, alkol bağımlılığı ile marjinal kemik kaybı arasında pozitif bir ilişki rapor edilmiştir. Aynı zamanda alkol bağımlılarında görülen marjinal kemik kaybının, sigara kullananlara oranla daha yüksek olduğu bildirilmiştir.[107]

Bu faktörlere ek olarak yetersiz kemik miktarı veya kalitesi, periost travması, cerrahi teknik (tek aşamalı veya iki aşamalı), frezleme sırasında aşırı kemik ısınması, implant yuvasının dar hazırlanması sonucu oluşan stres, erken veya geç yükleme, siman artıkları, hastayla ilişkili olarak diabetes mellitus, osteoporoz, uzun süreli kortikosteroid ve bifosfonat tedavisi, kemoterapi ve radyoterapi sayılabilir.[96]

### **2.1.13. Peri-İmplant Hastalıklarda Teşhis**

Peri-implant hastalıklarla mücadele edebilmek için doğru teşhis çok önemlidir. Peri-implant hastalıkların teşhisinde kullanılan klinik parametreler; sondlamada kanama, supurasyon, sondlama derinliği ve ataçman kaybı, mukozal çekilme, fistül oluşumu, peri-implant mukozada şişlik ve hiperplazidir. Teşhis edilmez ise peri-implantitis, osteoentegrasyonun tamamen kaybına ve implantın kaybına yol açar.[95]

**Sondlamada kanama:** Periodontal sond, peri-implant hastalıkların teşhisinde kullanılan en önemli araçtır. Sondlamada kanama, periodontal sondun kendi ağırlığına(0.25N), peri-implant sulkus içerisinde ilerletilmesi sonucu kanama meydana gelip gelmediğinin kaydedilmesi esasına dayanır.

Dental implantlar etrafında sondlamada kanamanın pozitif(+) olması, inflamatuvar bir durumu işaret ederken, negatif (-) olması peri-implant dokuların sağlıklı olduğunun göstergesi olarak kabul edilir.[108, 109]



Sondlamada kanama mukozal inflamasyonun değerlendirilmesinde kullanılan en önemli parametredir. Lang ve ark. yaptığı deneysel çalışmada sağlıklı peri-implant bölgelerde sondlamada kanama yok iken mukositis ve peri-implantitisli bölgelerde artmış sondlamada kanama yüzdeleri bildirilmiştir. Peri-implant mukozitis olan bölgelerde bu oran %67 iken peri-implantitisli bölgelerde %91 olarak rapor edilmiştir.[110]

Luterbacher ve ark. yaptığı prospektif klinik çalışmada, 2 yıl boyunca rutin kontrollere çağırılan implant hastalarında sondlamada kanama görülen sahalarda peri-implant hastalık ilerleyişinde artış rapor edilmiştir. Bu da, sondlamada kanamanın peri-implant hastalıkların teşhisinde ve ilerleyişinin belirlenmesinde önemli bir parametre olduğunu göstermektedir.[111]

Dental implantlarda sondlamada kanamanın diagnostik kesinliği dişlerinkinden belirgin oranda daha yüksektir. Buna bağlı olarak klinik açıdan bakıldığında, implantların çevresinde sondlamada kanama bulunmaması, peri-implant dokuların sağlıklı olduğunu göstermektedir.[53]

Sondlama derinliği / Ataçman seviyesindeki değişiklikler: Geçmişte, implant çevresinde yapılan sondlamanın, peri-implant dokulara zarar vereceği düşünülmekte ve rutin olarak kullanılmamaktaydı. Ancak Etter ve ark. yaptıkları çalışmada, 0.25 N kuvvetle kullanılan sondun peri-implant dokularda herhangi bir zarar oluşturmayacağını göstermişlerdir.[112] Peri-implant bölgenin değerlendirilmesinde, periodontal sond hafif bir kuvvetle (0.25N), diğer bir deyişle kendi ağırlığına kullanılmalıdır.[109]

Peri-implanter cep derinliği, sondun kendi ağırlığına (0.25 N) sulkus içerisine yerleştirilerek sulkus boyunca dental implant etrafında ilerletilerek serbest dişeti kenarına kadar olan mesafenin ölçülmesi ile kaydedilmektedir. Dişlerden farklı olarak, implantlar için belirlenmiş ortalama cep derinliği değeri mevcut değildir. Peri-implanter cep derinliği ölçümlerinin implantların formu ve yüzey yapısından, üst yapı dizaynından etkilenebilmesi ve implantın uygulandığı cerrahi bölge pozisyonuna ve durumuna göre farklı seviyede yerleştirilmiş olmaları implantlar için standart fizyolojik cep derinliği aralığı belirlenmesine engel olmaktadır.[113]

Standardize bir değer aralığı belirlenmemiş olsa da, deneysel peri-implantitis çalışmaları sondlama derinliğinde artış ile ataçman ve kemik kaybındaki artış arasında pozitif bir korelasyon rapor etmiştir.[95] İmplant evresi enflamasyon varlığında periodontal sond enflame bağ dokusu içinde epitelyal bağlantının da apikaline ilerleyecek ve sondlama derinliği daha yüksek olarak kaydedilecektir.[110, 114]

Radyografik değerlendirme: Panoramik radyograflar, paralel teknik kullanılarak alınan periapikal radyograflar, implant etrafındaki marjinal kemik seviyesinin görüntülenmesi ve interproksimal kemik kaybının değerlendirilmesi amacıyla uzun yıllardır kullanılmaktadır. Kemik kaybının belirlenmesinde, interproksimal kemiğin en st noktasının, implant boynu ya da implant-abutment bağlantısı gibi sabit bir referans noktasına olan mesafesi ölçülür.[113, 115]

Konvansiyonel radyograflar ve panoramik radyograflar, 2 boyutlu görüntü verdikleri için bukkal/labial ve lingual/palatinal kemik seviyesindeki değişiklikleri gösteremezler bu da erken kemik kayıplarının gözden kaçmasına neden olur.[116] Konvansiyonel radyografların 2 boyutlu olması, sadece interproksimal bölge hakkında bilgi vermesi ve standardizasyon problemlerinin olması gibi limitasyonları nedeniyle, konvansiyonel radyografların dental implant vre dokularının değerlendirilmesinde tek başına bir metod olarak kullanılmaması ve mutlaka diğer klinik bulgulara destekleyici olarak değerlendirilmesi önerilmektedir.[117]

Son yıllarda, distorsiyon ve uzama olmaksızın 3 boyutlu doğru bir görüntü elde edilmesine olanak sağlayan bilgisayarlı tomografiler implant diş hekimliğinde yaygın bir kullanım alanı edinmiştir. Mengel ve ark. domuzlarda peri-implant defektleri oluşturarak yaptıkları çalışmada; intraoral radyograflar, panoramik radyograflar, bilgisayarlı tomografi(BT) ve cone beam radyografların güvenilirliğini karşılaştırmışlardır. BT ve cone beam radyografların her ikisiyle de tam ve kesin 3 boyutlu görüntüler elde edilmiştir.[118]

İmplant mobilitesi: Mobil bir implant tam anlamıyla osseointegrasyonunu kaybetmiştir ve bir an önce uzaklaştırılmalıdır. Bu nedenle mobilite, peri-implant hastalıkların erken dönem teşhisinde yararlı bir parametre değildir.[95]

Supurasyon: Püy formasyonu, enfeksiyon ve inflamatuvar lezyon varlığını gösterir.[95] Yapılan histopatolojik incelemeler, implant çevresi enflamasyonun çeşitli lökositleri içeren bir yapıda olduğunu göstermiştir. Bu inflamatuvar lezyon içerisinde bulunan kollajen yıkımı ve doku nekroz alanları püy oluşumuna neden olmaktadır. Oluşan püy, implant çevresi sulkus ve ya implant çevresi mukozada oluşan fistül ağzından drene olur ve ağız içine boşalır. Bu histolojik özelliğinden dolayı supurasyon varlığı aktif doku yıkımı ile ilişkilidir.[111]

Peri-implant hastalık teşhisinde kullanılan klinik ölçümler, o anki hastalık aktivitesini göstermekten çok, daha önceki peri-implant doku yıkımı ile ilgilidir. Ayrıca hastalık sürecine değişik immünolojik mekanizmalar dahil olduğundan, hastalık teşhisinde peri-implant oluk sıvısındaki(PIOS) kemik yapım ve yıkım belirteçlerinin önemi büyüktür.[119]

#### **2.1.14. Peri - İmplant Oluğu Sıvısı, Toplama ve Analiz Yöntemleri**

1989'da Apse ve ark. peri-implant çevresi sulkusta dişeti oluğu sıvısına benzeyen bir sıvı olduğunu rapor etmişlerdir ve bu sıvıyı peri-implant oluğu sıvısı(PIOS) olarak adlandırmışlardır.[9]

PIOS, ozmotik basınç ile oluşan inflamatuvar bir eksudadır ve implant çevresi dokuların durumuna göre akış hızı ve içeriği değişiklik gösterir. PIOS, erken dönemde fark edilemeyen biyokimyasal durumların analizini sağlayarak, implantın uzun dönem başarısında önemli olan osteointegrasyon sürecini ve yüklemeye karşı implant etrafındaki kemikte oluşan cevabı değerlendirmemize yardımcı olur.[10]

Peri-implant oluğu sıvısı, implant çevresi dokulara olan yakınlığı ve kan ve doku kaynaklı birçok mediatörü içermesi sebebiyle, peri-implant kemik yapım ve yıkım mekanizmalarının anlaşılabilmesi için değerli bir

biyolojik sıvıdır. Peri-implantitisin erken teşhis edilebilmesi için oldukça önemlidir.[120]

İmplant çevresi dokuların sağlığını belirlemede peri-implant oluşu sıvısı içinde bulunan elastaz, alkalın fosfataz, matriksmetalloproteinazlar (MMP) ve sitokinler gibi biyokimyasal mediatörler son derece önemlidir.[81]

Yapılan çalışmalarda PİOS'un kağıt şerit yöntemiyle toplandığı belirtilmiştir. Bu yöntem gere, implant yüzeyi hava spreji ile kurutularak, bölge pamuk rulolar ile izole edilir. Kağıt şeritler 1-2 mm implant sulkusuna girecek şekilde yerleştirilir ve 30 saniye beklenir. Kanla kontamine olan örnekler geçersiz sayılmalıdır.[13, 57, 121]

Peri-implant oluşu sıvısından alınan örneklerin, mikrobiyolojik ve immünolojik olarak incelenmesinde ELISA(Enzyme-linked immunosorbent assay) ve Multipleks Sistemler kullanılmaktadır

#### ELISA(Enzyme-linked immunosorbent assay)

Antijen antikor reaksiyonlarını gösterebilmek için enzim kullanılan tüm tekniklere ve tahlil yöntemlerine genel olarak enzim immunotest (enzyme immunoassay, EIA, ELİSA) denmektedir. ELISA testinde antijen ya da antikor bir enzimle işaretlenmekte ve immünolojik reaksiyon, enzimatik bir aktivite sonucu ölçülmektedir. Bu teknikte çeşitli enzimler kullanılabilmesine rağmen fakat en fazla tercih edilenler; alkalın fosfotaz ve peroksidazdır.[122, 123] ELISA testinin direkt, indirekt ve sandviç ELISA gibi farklı şekilleri olmasına rağmen en sık tercih edileni sandviç ELISA yöntemidir.[124]

Bu en sık kullanılan ELISA yönteminde; aranan antikorun antijenle birleşip, birleşmediğini ortaya çıkarmak için enzimle işaretli ikinci bir antikor kullanılır. Enzimle işaretli anti-immunglobun yapısındaki bu ikinci antikor, immün komplekse bağlanır. Ortama enzimin etkilediği substratın eklenmesiyle renk oluşumu, temelde bir spektrofotometre olan özel ELISA okuyucularında ölçülerek, değerlendirilir.[124]

ELISA, pek çok mikrobik hastalığın tanısında kullanılmaktadır. Özellikle mikroskopi ve kültür yöntemleriyle gösterilmesi çok zor olan bakteri, virüs, parazit ve mantar infeksiyonlarında, hem özgül antikor

aranmasında, hem de mikrop antijenlerinin saptanmasında mikrobiyoloji laboratuvarlarına kolaylık ve yenilik getirmiştir. Ayrıca ELISA hormon, ilaç düzeyi, tümör işaretlerinin tayininde ve sitokin seviyelerinin belirlenmesinde kullanılabilen bir immunolojik testir.[124]

### MULTİPLEKS SİSTEMLER

Multipleks boncuk dizi teknolojisi; aynı anda birçok molekülün ölçümünü, çok küçük miktarlardaki örneklerde yapabildiği bir teknolojidir. Serum, plazma, göz yaşı, vitreus sıvısı, dişeti oluşu sıvısı, peri-implant oluşu sıvısı gibi vücut sıvıları ve hücre süpernatantlarından alınan çok küçük örneklerde analit seviyesi kısa zamanda ölçülebilmektedir.

Multipleks sistemler; hormon, ilaç ve sitokin seviyelerinin belirlenmesine olanak sağlayan immünolojik tanı sistemleridir. Aynı zamanda, bakteri ve virüs antijenleri ve bunlara karşı oluşan antikorların belirlenmesi amacıyla da kullanılabilirler.

Bu sistemde flow sitometri(akış sitometrisi), 5,6µ büyüklüğünde renkli kodlanmış boncuklar(mikrosferler), laser, dijital ileti işlemcisi kullanılmaktadır. Polistiren mikrosferler, kırmızı ve infrared floroforlar ile farklı konsantrasyonlarda internal olarak boyanır ve kodlanır. Her analit için antikor, boncuklara kovalent olarak bağlanır.

Boncuklar tek sıra halinde akış sitometrisinin önünden geçerken, kırmızı laser ışını internal kırmızı ve infrared boyayı uyarır ve hangi molekül olduğunu saptar, yeşil laser ışını ise turuncu rengi aktive eder ve konsantrasyonu saptar.[125]

Günümüzde kullanılan multipleks platformlar; Multi-array Platform, Searchlight Platform, Fast Quant System, Lumineks ve Cytometric Bead Array'dir. Multi-array Platform ve Fast Quant System, 10 analit değerlendirmeye izin verirken, Searchlight Platform 24 analit, Lumineks ve Cytometric Bead Array 100 ün üzerinde analit değerlendirme imkanı sunar.

Multipleks sistemler, ELISA ile benzer doğruluk, duyarlılık ve tekrarlanabilirlikte sonuçlar vermektedir. ELISA yönteminde yalnızca bir analit ölçümü yapılabilirken, multipleks sistemlerde 100'e varan analit ölçümü yapmak mümkündür. Multipleks sistemlerin ELISA protokolüne

üstünlüğü düşük örnek hacmi ile aynı koşullardaki analizlerde, zamandan ve paradan tasarruf sağlaması ve patolojik durumlar hakkında daha net bilgiler vermesidir.[126]

## 2.2. Sitokinler

Sitokinler; immün ve inflamatuvar reaksiyonlara katılan hücreler arasındaki etkileşimleri düzenleyen polipeptit yapısında kısa etkili ve çözünebilir moleküllerdir. Bu moleküller, hücre bölünmesi ve farklılaşmasının kontrolü, hematopoez ve immün sistemin regülasyonu, yara iyileşmesi, kemik apozisyon ve rezorpsiyonu, hücre sel metabolizmanın değiştirilmesi gibi birçok biyolojik olayda rol oynamaktadır. [127, 128]

Sitokinler; makrofajlar, lenfositler ve nötrofiller gibi immün sistem hücrelerinin yanı sıra endotel hücreleri ve fibroblastlar tarafından da salgılanırlar.[129]

Düşük molekül ağırlığına sahip olan protein ve glukoprotein yapıları sitokinlere "interlökin (IL)" adı verilir. İnterlökinler yalnızca T hücreleri, B lenfositler ve makrofajlar gibi immün sistem hücrelerince değil fibroblast, epitel hücreleri ve keratinositler gibi birçok farklı hücre tarafından da salgılanır.[130]

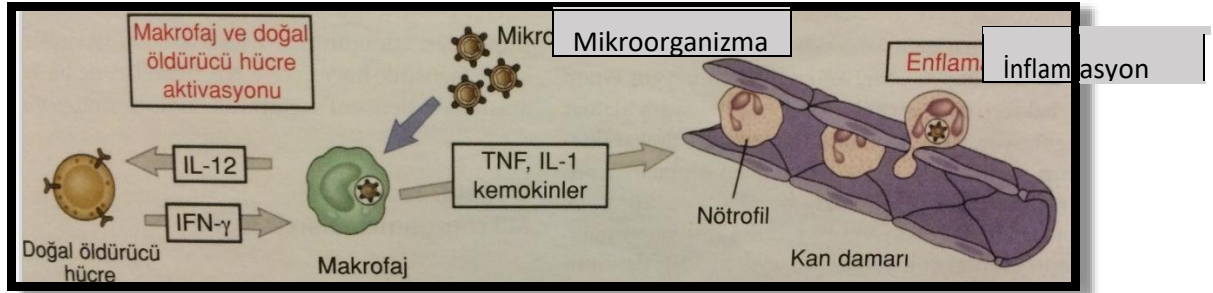
Bir hücre tarafından salgılanan sitokinin aynı hücre üzerine etki etmesine '*otokrin etki*', bir hücre tarafından salgılanan sitokinin komşu hücreler üzerine etki etmesine '*parakrin etki*' ve hormonlar gibi dolaşıma katılarak diğer doku ve organlara etki etmesine '*endokrin etki*' adı verilir. Bir tür sitokinin birden fazla hücreye etki etmesine '*pleiotropik etki*' denir. Sitokinler birbirleriyle sinerjik ya da antagonist etki gösterebilirler. İki sitokinin bir hücreye toplam etkisinin, her bir sitokinin tek başına etkilerinin toplamından daha fazla olmasına '*sinerjik etki*', bir sitokin tarafından oluşturulan etkinin diğer bir sitokince engellenmesi ya da baskılanmasına '*antagonist etki*' denir. Sitokinler sadece immün sistem hücrelerinde değil, tüm hücrelerde etki gösterebilirler.[128]

Sitokinler etki mekanizmalarına göre aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilirler.[128]

**Tablo 2. 6.** Sitokinlerin Etki Mekanizmasına Göre Sınıflandırılması

SİTOKİNLERİN ETKİ MEKANİZMASINA GÖRE SINIFLANDIRILMASI	
Proinflamatuvar sitokinler	Tümör nekrotizan faktör- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) İnterlökin-1 (IL-1) İnterlökin-2 (IL-2) İnterlökin-6 (IL-6) İnterlökin-8 (IL-8) İnterlökin-12 (IL-12) İnterlökin-17 (IL-17) İnterlökin-18 (IL-18) İnterferon gamma (IFN $\gamma$ )
Antiinflamatuvar Sitokinler	İnterlökin 1 reseptör antagonisti (IL-1Ra) İnterlökin-4 (IL-4) İnterlökin-10 (IL-10) İnterlökin-11 (IL-11) İnterlökin-13 (IL-13) Transforme edici büyüme faktörü – $\beta$ (TGF- $\beta$ )
Büyüme faktörü sitokinleri	Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) Platelet kökenli büyüme faktörü (PDGF) İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF) Fibroblast büyüme faktörü (FGF) Epitelial büyüme faktörü (EGF)
Koloni Stimüle Edici Faktörler	Monosit-makrofaj koloni stimüle eden faktör (M-CSF) Granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) Granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF)

Mikroorganizmalar tarafından uyarılan makrofajlar, T hücreleri ve diğer hücreler doğal direnç kapsamında gerçekleşen hücrel reaksiyonları yönlendiren sitokinleri salgırlarlar. Lökositlerin kendi aralarında ve diğer hücrelerle iletişimde rol oynayan sitokinler, inflamasyonu düzenleyen çözülmüş proteinlerdir. Sitokinler, konak savunmasında bir dizi etkinliğe sahiptir. TNF, IL-1 ve kemokinler enfeksiyon bölgesine nötrofil ve makrofajları çekme görevini üstlenmişlerdir. Makrofajlar lipopolisakkarit ve fagosit edilmiş mikroorganizmaların uyarısına karşı IL-12 üretirler. IL-12' de doğal öldürücü hücreleri(NK) uyarır. Doğal öldürücü hücrelerden salgılanan IFN- $\gamma$  de makrofajları uyarır. [128](Şekil 2.12)



**Şekil 2.12.** İnflamasyonda sitokinlerin rolü

Sitokinler; hücre yüzeyinde bulunan her sitokine veya sitokin grubuna spesifik reseptörlere bağlanarak etki gösterirler. Sitokin reseptörlerinin hücre üzerindeki ekspresyonu, bu reseptöre bağlanacak sitokin tarafından ya da başka bir sitokin tarafından regüle edilebilir. Sitokinler, spesifik reseptörüne bağlandıktan sonra hücre içine sinyal iletimi ile hücre çekirdeğindeki spesifik genlerin transkripsiyonu, yeni mRNA ve protein sentezi başlar. Sentezlenen sitokin ile hücrenin aktivasyonu, farklılaşması, büyüme ve çoğalması ve diğer efektör görevler sağlanır. [127]

Sitokinlerin salınımları kısa etkilidir ve kendi kendini sınırlandıran bir olaydır. Bazı sitokinler belirli bir hücre tarafından üretilirken diğer sitokinler birçok hücre tarafından üretilebilir. Örneğin; IL-2 sadece T hücreleri tarafından üretilirken, IL-1 ve IL-6 birçok hücre tarafından üretilmektedir.[128]

Belli bir biyolojik etkiyi sağlamak için gerekli sitokin miktarı genellikle çok düşüktür. Bir sitokinin aynı hedef hücre üzerinde farklı etkileri olabilir. Bu etkilerin bazıları hemen başlarken, bazıları ise saatler hatta günler sonra oluşabilir.[129]

Kısa yaşam süreleri, plazma konsantrasyonlarının düşük olması ve birçok sitokinin birçok hücreden salınıyor olması izolasyonlarını ve karakterlerinin anlaşılmasını zorlaştırır. Sitokinler vücutta depolanmazlar ve bir immün stimülasyona cevap amacıyla her defasında yeniden üretilirler.[128]

Sitokinler, inflamatuvar olaylarda hücreler arası iletişimi sağlamanın yanı sıra birçok hücre üzerinde büyüme faktörü olarak, kemik metabolizması üzerinde ve tümör gelişiminde görevler üstlenirler.[131]



Tüm bu etkilerinden dolayı, tıp ve diş hekimliğinde; hastalıkların ya da çeşitli lezyonların patogenezinin belirlenmesi ve yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi amacıyla sitokinler üzerine çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Günümüzde, romatoid artirit, inflamatuvar bağırsak hastalığı, psöriazis, ankilozan spondilit birçok inflamatuvar orjinli hastalıkta, anti-sitokin tedavisi uygulanmaktadır. [132] Diş hekimliği alanında da ameloblastoma ve keratokistik odontojenik tümör gibi çene kemiği lezyonlarında artmış sitokin seviyelerini gösteren çalışmalar bulunmaktadır.[133, 134]

### 2.2.1. İnterlökin 1 (IL-1)

IL-1, esas olarak monositler, makrofajlar ve polimorfonükleer lökositler (PMNL) tarafından üretilen, akut ve kronik inflamasyonda rol oynayan multifonksiyonel bir sitokindir. IL-1, bu hücrelerin haricinde, osteositler, B hücreleri, fibroblastlar, keratinositler ve birçok epitel hücresi tarafından da üretilir.[135]

IL-1' in çeşitli hücre tipleri üzerine farklı etkileri vardır. Prostaglandinler, trombosit-aktive edici faktör ve diğer sitokinler gibi inflamatuvar moleküllerin üretimini düzenleyerek ve endotelial hücre adezyon moleküllerinin regülasyonunu sağlayarak, doğal immün yanıtı etkiler. İmmün hücre adezyonu ve proliferasyonu, doku yıkımı, kemik rezorpsiyonu, vasküler düz kas hücre kasılması, kan basıncının düzenlenmesi ve merkezi sinir sistemi fonksiyonlarının düzenlenmesi gibi bir çok olayda etkin rolü olduğu bilinmektedir. Tüm bu etkileri sebebiyle IL-1, romatoid artrit, Alzheimer hastalığı, diyabet ve periodontitis gibi birçok kronik hastalık için anahtar sitokin olarak kabul edilmektedir.[136, 137]

Lipopolisakkaritler ve endotoksinler gibi bakteriyel ürünlerin makrofajlardan IL-1 sentezini arttırdığı gösterilmiştir. IL-1, nötrofillerin damar duvarına bağlanması gibi erken inflamatuvar cevapta rol oynar ve erken inflamatuvar yanıtındaki sistemik fonksiyonları da düzenleyerek karaciğerden akut faz proteinlerinin sentezini artırır.[136]

IL-1 sitokin ailesi, IL-1 $\alpha$ , IL1- $\beta$ , iki reseptör protein (IL-1 RI ve IL-1 RII) ve IL-1 reseptör antagonistinden (IL-1 Ra) oluşmaktadır. IL-1'in aynı

reseptöre bağlanan ve benzer biyolojik etkilere sahip  $\alpha$  ve  $\beta$  olmak üzere iki formu bulunmaktadır. İki formu da benzer pro-inflamatuar özelliklere sahip olmasına rağmen IL-1 $\beta$  daha güçlüdür. Bu iki form, hedef hücre membranındaki IL-1 RI ve IL-1 RII reseptörlerine bağlanarak hedef hücredeki etkisini gösterir. IL-1 Ra, IL-1 reseptörlerine bağlanarak antagonistik etki gösterir ve IL-1' in inhibisyonunu sağlar. [137]

Kanser, osteoporöz, diyabet, santral sinir sistemi hastalıkları, enfeksiyöz hastalıklar ve arteriyel hastalıklar gibi birçok patolojide IL-1'in bölgesel olarak aşırı sentezi veya IL-1Ra'nın yetersiz sentezi hastalık gelişimine öncülük etmektedir.[138] Ameloblastoma ve keratokistik odontojenik tümör gibi bazı odontojenik tümörlerde de artmış IL-1 seviyesi bildiren çalışmalar mevcuttur. Artmış IL-1 seviyesi, bu tip kemik içi patolojik lezyonların, kemik içindeki ekspansiyon derecesi ile ilişkilendirilmiştir.[131, 133]

Birçok klinik ve deneysel çalışma, IL-1 $\beta$ ' nın periodontal hastalıkların patogenezindeki önemini ortaya koymuştur. Koide ve ark. yaptıkları çalışmada, rekombinant insan IL-1 $\beta$ , ligatürle oluşturulan periodontitis modelinde sıçanlara uygulanmış ve 2 hafta sonunda, kemik kaybının kontrol grubuna göre daha fazla olduğu gösterilmiştir.[139] Benzer şekilde; Assume ve ark. yaptıkları çalışmada, primatlarda ligatürle oluşturulmuş periodontitis modelinde, IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  blokajının kemik yıkımında anlamlı azalma sağlayışı, bu mediatörlerin periodontal hastalıktaki etkin rolünü göstermektedir.[140]

IL-1 $\beta$ ' nın kemik rezorpsiyonunu stimüle ettiği[141, 142] ve kemik oluşumunu durduğu[143] çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bu inflamatuvar mediatör aynı zamanda prostoglandin sentezini ve proteaz üretimini de stimüle etmektedir.[119]

IL-1 $\beta$ ' nın bu etkilerinden dolayı, peri-implantitis patogenezinde de etkin rolü olduğu düşünülmektedir ve bu durum çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Örneğin; Murata ve ark. yaptığı çalışmada, peri-implantitisli hastaların peri-implant oluşu sıvısında, sağlıklı implantlara göre daha yüksek seviyede IL-1 $\beta$  saptanmıştır.[144]

Tüm bu bilgiler ışığında, IL-1 $\beta$ 'nin peri-implantitis patogenezinde önemli olduğu ve hastalığın teşhisinde, şiddetinin saptanmasında ve tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde önemli bir parametre olabileceği düşünülmektedir.

### 2.2.2. Tümör Nekrotizan Faktör- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )

TNF- $\alpha$  esas anlamda aktive mono-nükleer fagositler tarafından sentezlenen pro-inflamatuar bir sitokindir. TNF- $\alpha$ 'nın; nötrofil ve monositlerin, enfeksiyon bölgesine göçünün uyarılması ve bu hücrelerin bakteriyel toksinlerin ortadan kaldırması için uyarılması gibi görevleri vardır. Ciddi enfeksiyonlarda, TNF- $\alpha$  büyük miktarda sentezlenmekte ve ateş, karaciğerden akut faz reaktanlarının sentezi ve kaşeksi gibi sistemik etkiler oluşturmaktadır.[145]

TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ile benzer fonksiyonlar ve sinerjistik etkiler göstermektedir. TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ile birlikte inflamatuvar süreçteki anahtar sitokinlerin başında gelmektedir. Kemik rezorpsiyonu stimüle eder ve aynı zamanda kemik apozisyonu inhibe eder. Osteoblastlar ve fibroblastlardan proteolitik enzimlerin salınımını uyarır ve çeşitli hücrelerden prostoglandin sekresyonunu stimüle eder. Periodontal dokuların yıkımında rol aldığı bilinmektedir.[146]

Literatürde, periimplantitis patogenezinde TNF- $\alpha$ 'nın rolünü araştıran çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Petkovic ve ark. yaptığı çalışmada; hem başlangıç peri-implantitis hem de ilerlemiş peri-implantitis görülen implantların peri-implant oluşu sıvısındaki TNF- $\alpha$  ve IL1- $\beta$  düzeyi, sağlıklı implantların peri-implant oluşu sıvısındaki TNF- $\alpha$  ve IL1- $\beta$  düzeylerine oranla daha yüksek bulunmuştur.[120]

### 2.2.3. İnterlökin 6 (IL-6)

IL-6 esas olarak monosit kaynaklı proinflamatuvar bir sitokindir. Bunun yanında uyarı olduğunda fibroblastlar, endotel hücreleri, T ve B lenfositler ve keratinositlerden de salgılanmaktadır. IL-6'nın değişik dokuların farklılaşması ve büyümesini düzenleyici etkisi vardır. Hedef hücreye bağlı

olarak büyümei uyarır yada inhibe eder veya farklılaşmayı sağlar. Hücreler arası bilgi geçişinde sinyal molekülü işlevi görür. Gram negatif bakteri kaynaklı enfeksiyonlarda dolaşımında artmış miktarda IL-6 bulunmaktadır.[147]

Yapılan in vitro çalışmalarda, IL-6'nın osteoklast farklılaşmasını ve aktivasyonunu indüklediği gösterilmiştir. Synovial inflamasyona katıldığı ve kırıkta çevresi dokularda ve kemikte rezorpsiyona sebep olduğu gösterilmiştir. Serum IL-6 seviyeleri ile radyografik olarak kemik yıkım seviyesi arasında ilişki bulunmuştur.[148]

IL-6'nın önemli fonksiyonlarından biri, B hücrelerinin immunoglobulin salgılayan plazma hücrelerine olgunlaşmasını uyarmaktır. Periodontitis lezyonlarındaki plazma hücre yoğunluğunun, bu bölgelerde artmış IL-6 salınımına bağlı olabileceği ileri sürülmüştür.[149] Bozkurt ve ark. yaptıkları çalışmada, kronik periodontitisli ve agresif periodontitisli hastalarda, dişeti oluşu sıvısındaki IL-6 seviyeleri, periodontal olarak sağlıklı hastalara oranla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.[150]

IL-6'nın osteoblastlardan salgılandığı ve lokal kemik yapım ve yıkımında etkisi olduğu rapor edilmiştir.[151] Literatürde IL-6'nın peri-implant hastalıklarındaki rolü ile ilgili çok fazla çalışma bulunmamaktadır ve yapılan çalışmalarda birbirleriyle çelişkili sonuçlar rapor etmektedir. Örneğin; Luo ve ark. yaptıkları çalışmada peri-implant oluşu sıvısındaki IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyeleri peri-implantitisli grupta sağlıklı gruba oranla daha yüksek bulunmuştur.[152] Bu çalışmanın aksine, Severino ve ark. yaptıkları çalışmada; peri-implantitisli implantlar ve sağlıklı implantlardan alınan peri-implant oluşu sıvısı örneklerinde IL-6 seviyelerinde herhangi bir farklılık bulunmamıştır.[12]

#### **2.2.4. İnterlökin 10 (IL-10)**

IL-10 aktive makrofajlar ve bazı yardımcı T hücreleri tarafından sentezlenen ve temel görevi aktive makrofajları inhibe ederek doğal ve hücre aracılı immün reaksiyonların düzenlenmesi olan bir sitokindir.[145]

IL-10; IL-1, IL-6 ve TNF gibi monosit kaynaklı pro-inflamatuar sitokinleri inhibe eden anti-inflamatuar bir sitokindir.[153] IL-10, proinflamatuar sitokin seviyelerinin düzenlenmesinde etkin bir role sahiptir. Yapılan çalışmalarda, herhangi bir inflamatuvar stimülana karşı oluşan TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  seviyesinin, IL-10 tatbik edilmesiyle azaldığı gösterilmiştir.[154, 155]

Periodontal hastalıklarda, pro-inflamatuar sitokinlerin artmış olmasının yanı sıra pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar sitokinler arasındaki dengesizliğin patogeneizde rol aldığı düşünülmektedir. Literatürde, kronik periodontitisli hastaların dişeti oluğu sıvısında, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla düşük IL-10 seviyesi rapor eden çalışmalar olmakla birlikte bunun aksine periodontitisli hastalarda yüksek IL-10 seviyesi bildiren çalışmalarda mevcuttur.[156, 157] Teles ve ark. yaptıkları çalışmada IL-1 $\beta$ /IL-10 oranının agresif periodontitisli hastalarda sağlıklı gruba oranla artmış olduğu rapor edilmiştir.[158]

Periodontal hastalıklara benzer şekilde; IL-10, peri-implant hastalıklarda da inflamatuvar cevabın dengelenmesinde önemli antiinflamatuvar rol oynamaktadır. IL-10'un inflamasyonlu bölgede artmış olması kronik periodontal hastalıkta olduğu gibi peri-implant hastalıklarda da IL-10'un yıkıcı cevabın başlangıcını ve ilerlemesini kontrol ettiğini düşündürmektedir.[159] Sağlıklı, peri-implant mukozitisli ve peri-implantitisli bölgelerde peri-implant oluğu sıvısındaki IL-1 $\beta$  ve IL-10 seviyelerinin değerlendirildiği bir çalışmada, IL-1 $\beta$  seviyesi sağlıklı grupta diğer iki hastalıklı gruba göre düşük, IL-10 seviyesi ise daha yüksek olarak bulunmuştur.[160] Peri-implantitisli bölgelerde artmış IL-10 seviyesi bildiren çalışmalarda mevcuttur.[159, 161]

### **2.2.5. İnterlökin 17 (IL-17)**

Son yıllarda, Th17 (T-helper 17, yardımcı T hücresi 17) olarak adlandırılan yeni bir T hücre alt grubu tanımlanmıştır. Th 17 nötrofillerin aktivasyonunda ve bakterilere karşı immun yanıtta kilit bir rol üstlenir.[162] IL-17; Th17 tarafından salgılanan sitokindir. IL-17; Th17 haricinde CD4+T

hücreleri, doğal öldürücü hücreler, eozinofiller ve nötrofiller gibi doğal immün hücrelerden de sentezlenmektedir.[163]

Birçok inflamatuvar sitokin gibi IL-17'nin de immün sistemde koruyucu ve patojenik rolleri vardır. Klebsiella pneumoniae, candida albicans, toxoplasma gondii gibi organizmalara karşı konak savunmasında[164-166], romatoid artrit[167], sistemik sklerozis[168] ve sistemik lupus eritamatozis[169, 170] gibi inflamatuvar hastalıkların patogenezinde IL-17'nin rolü çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.

Romatoid artritli hastalarda Th17 hücrelerinin IL-17 salgılanması yoluyla osteoklastların farklılaşmasına ve kemik yıkımına neden olduğu gösterilmiştir.[171] Osteoklastlar üzerindeki etkisiyle kronik periodontitisli hastalarda da inflamasyonun ilerlemesinde rolü olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.[172, 173]

Literatürde IL-17' nin peri-implant hastalık patogenezindeki rolünü inceleyen çok az sayıda çalışma vardır. Severino ve ark. 2011 yılında yaptığı çalışmada; peri-implantitisli implantların implant oluşu sıvısında sağlam implantlara nazaran yüksek oranda IL-17 tespit edilmiştir.[12]

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Klinik Çalışmalar

##### 3.1.1. Hasta Seçimi

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'na başvuran ve en az bir yıldır dental implant kullanan gönüllüler üzerinde yürütüldü. Detaylı medikal ve dental kayıtlar alındıktan sonra çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan bireyler araştırmaya davet edildi.

Aşağıda belirtilen kriterlere sahip olan;

- Kemik metabolizmasını etkileyecek sistemik hastalığı olmayan
- Sigara kullanmayan
- Alkol ve ilaç bağımlılığı olmayan
- Hamile veya laktasyon döneminde olmayan
- Son 6 ay içerisinde antibiyotik yada antiinflamatuvar ilaç kullanmamış olan
- Ağızda en az 1 yıldır fonksiyonda olan dental implant kullanan
- Daha önce peri-implantitis nedeniyle tedavi görmemiş olan
- Yaş aralığı 30-65 olan bireyler çalışmaya dahil edildi.

Bu kriterler doğrultusunda toplam 32 (19 kadın, 13 erkek) hastada yer alan 40 dental implant çalışmamızda yer aldı. Tüm bireyler, çalışma öncesinde çalışma hakkında detaylı olarak bilgilendirilerek aydınlatılmış onam formu alındı. Bu çalışmada yürütülen her türlü işlem 11.09.2014 tarihli 2014/ 09-01 (KA-12035) karar numaralı Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı dahilinde gerçekleştirildi.

Çalışma Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir.

##### 3.1.2. Çalışma Gruplarının Belirlenmesi

Kriterlere uyan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 19 kadın, 13 erkek toplam 32 hastadaki 20 sağlıklı ve 20 peri-implantitisli toplam 40 implant çalışmaya dahil edildi ve gruplar şu şekilde oluşturuldu:

- 1- Sağlıklı İmplantlar(Sİ): Sondlamada cep derinliği maksimum 2 mm ve implant etrafında herhangi bir bölgede marjinal kanama görülmeyen 20 implant
- 2- Peri-implantitisli İmplantlar(Pİ): Sondlamada cep derinliği minimum 4mm olan ve İmplant etrafında 2 veya daha fazla bölgede sondlamada kanama ve/veya supurasyon varlığı olan 20 implant çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya katılan 8 hastada hem sağlıklı hem de peri-implantitisli implantlar çalışmaya dahil edildi.

### 3.1.3. Peri-implanter Cep Derinliğinin Belirlenmesi

Cep derinliğinin belirlenmesi amacıyla periodontal sond kullanıldı. Ölçümler, sond kendi ağırlığı ile dişin uzun aksına paralel olarak kullanılarak yapıldı. Cep derinliği her implant için 4 bölgeden(mezio-bukkal, disto-bukkal, mezio-palatinal/lingual, disto-palatinal/lingual) ölçülerek milimetre (mm) cinsinden kaydedildi.(Şekil 3.3.)

Her dental implant için cep derinliği değeri, ölçülen 4 değer in ortalamasının alınmasıyla elde edildi.

### 3.1.4. Sondlamada Kanamanın Belirlenmesi

Sondlamada implant etrafındaki dişetinde oluşan kanamanın değerlendirilmesinde Ainamo ve Bay tarafından geliştirilen Sondlamada Kanama İndeksi (SKİ) implantlar üzerine uyarlanarak kullanıldı.[174]

Sondlamada kanama, sondun kendi ağırlığınca peri-implant sulkus içerisinde basınç oluşturmasını takiben, her implant için 4 bölgeden (mezio-bukkal, disto-bukkal, mezio-palatinal/lingual, disto-palatinal/lingual) değerlendirilerek pozitif(+) veya negatif(-) olarak belirlendi.

Pozitif(+); Sondlamada kanama varlığını

Negatif(-); Sondlamada kanama olmadığını göstermektedir.

Sondlamada kanama skoru(SK)=(kanayan bölgelerin sayısı / ölçülen bölge sayısı) ×100 formülü ile hesaplandı ve kaydedildi.

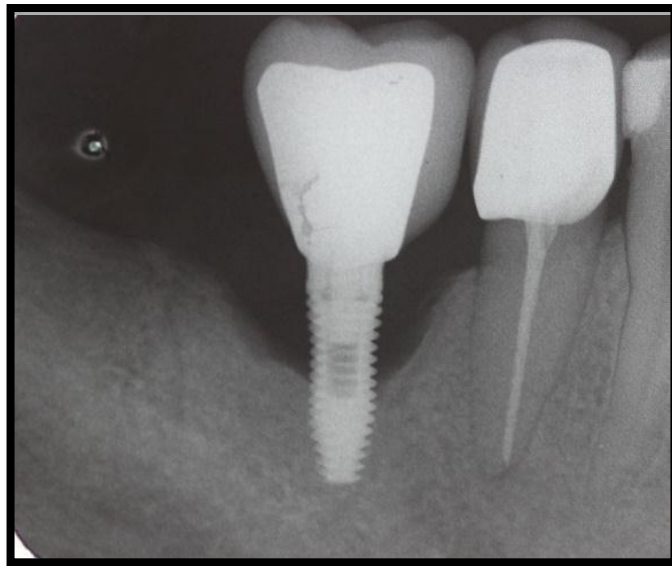


### 3.1.5. Peri-implant Oluğu Sıvısı Örneklerinin Elde Edilmesi

Klinik parametrelerin(sondlama derinliği, sondlamada kanama) ölçülmesi sırasında peri-implant oluğunda oluşacak kanama peri-implant oluğu sıvısından (PIOS) alınacak örneklerin kanla kontamine olmasına neden olacağı için çalışma 2 safhada gerçekleştirildi.

İlk randevuda, detaylı anamnez alınmasının ardından sondlamada kanama indeksi ve sondlama derinliği kaydedildi ve bir hafta sonra PIOS' dan örnek alma işlemi gerçekleştirildi. Örnek alma işlemi kağıt şerit yöntemi kullanılarak yapıldı.

Örnekleme bölgesi rulo pamuk ile izole edildikten sonra bölge salya kontaminasyonunun önlenmesi amacıyla hava ile nazikçe kurutuldu.(şekil 3.5.) Kağıt şeritler (Periopaper strips, Pro flow, Amityville, NY) mekanik travma yaratmamaya özen göstererek peri-implant oluğa yerleştirilerek 30 saniye bekletildi.(şekil 3.6.) Alınan örnekler eppendorf tüpler içinde -80  C derecede inceleme öncesi saklandı.



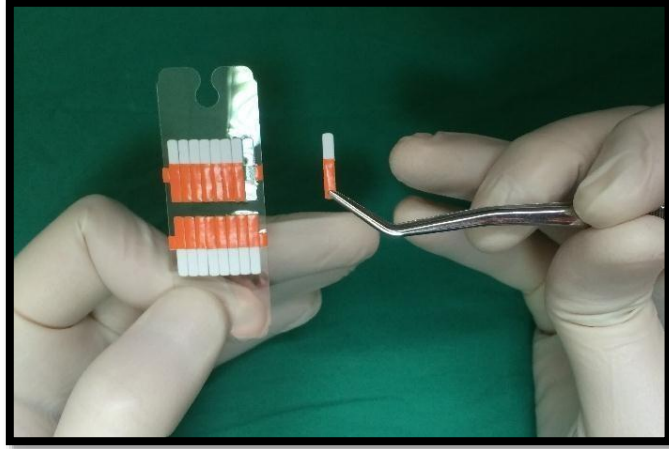
**şekil 3.1.** Peri-implantitis'in radyografik görüntüsü



**Şekil 3.2.** Peri-implantitis'in klinik görüntüsü



**Şekil 3.3.** Sondlamada cep derinliğinin ölçülmesi



**Şekil 3.4.** PIOS toplanmasında kullanılan kağıt şeritlerin görüntüsü



**Şekil 3.5.** Örnekleme bölgesinin rulo pamuk ile izole edilerek hava spreyi ile kurutulması



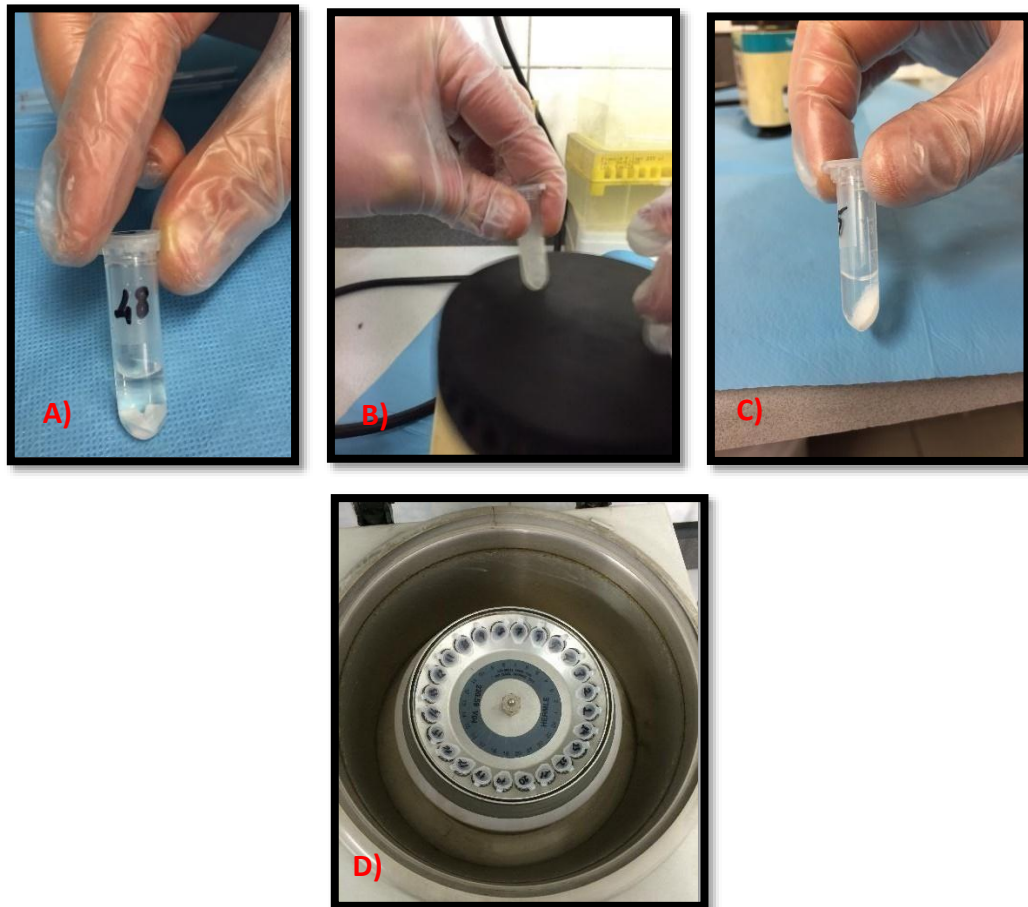
**Şekil 3.6.** Kağıt şerit yöntemiyle PIOS örneği elde edilmesi

### 3.2. Laboratuvar Çalışmaları

Çalışmanın laboratuvar aşaması; Hacettepe Üniversitesi Çocuk Hastanesi İmmünoloji Bilim Dalı' nda gerçekleştirildi.

Elde edilen PIOS örneklerinin incelenmesi amacıyla eppendorf tüpler içerisinde saklanan kağıt şeritlerin turuncu bölgeleri kesilerek uzaklaştırıldı. Kalan kağıt şeritler 1000µl PBS (Phosphate Buffered Salina) kullanılarak seyreltildi ve çözülene kadar vortekslendi. Daha sonra 1200 rpm (Revolution Per Minute- Dakikadaki Devir Sayısı) ' de 10 dakika santrifüj edildi. (Şekil 3.7.)

Örneklerdeki TNF- $\alpha$  , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL17 ve IL-10 seviyelerinin belirlenmesi Human Cytokine 30-Plex Panel kiti (Şekil 3.8.) ile birlikte Luminex-200™ (Şekil 3.9.) cihazı kullanılarak yapıldı.



**Şekil 3.7.** A) Kağıt şeritlerin turuncu bölgeleri kesilerek PBS'de seyreltildi B) Çözülene kadar vortekslendi C) Örneklerin çözülmüş hali D) Örnekler; 1200rpm' de 10 dakika santrifüj edildi.

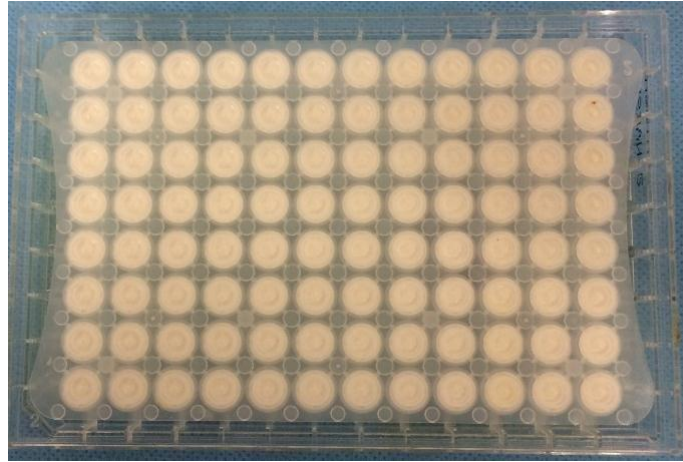


**Şekil 3.8.** Human Cytokine 30-Plex Panel Kiti



**Şekil 3.9.** Luminex-200TM Cihazı

Çalışmada plak dizaynı Şekil 3.10.' de gösterilen şekilde olan 96 kuyucuklu plak kullanıldı.



	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	B	B										
B	Std 7	Std 7										
C	Std 6	Std 6										
D	Std 5	Std 5										
E	Std 4	Std 4										
F	Std 3	Std 3										
G	Std 2	Std 2										
H	Std 1	Std 1										

**Şekil 3.10.** 96 kuyucuklu plak ve çalışma dizaynı

B= Blank, Std= Standart

Standartlar yüksek konsantrasyondan düşük konsantrasyona doğru standart 1' den standart 7' e doğru oluşturulmuştur.

Yıkama solüsyonu ve standart reaktifler aşağıda belirtilen şekilde firma (*Human Cytokine 30-Plex Panel Invitrogen LHC-6003*) protokolüne uygun olarak hazırlandı.

96 kuyucuk için yıkama solüsyonunun hazırlanması: Kitin içerisinde çıkan 20X konsantrasyonundaki yıkama solüsyonu 285ml deiyonize su ile dilüe edilerek 1X konsantrasyona getirildi.

96 kuyucuk için standart reaktiflerin hazırlanması: (Şekil 3.11.) Kitin içerisinde çıkan 2 adet liyofilize standart şişesinin her biri 0.5ml örnek

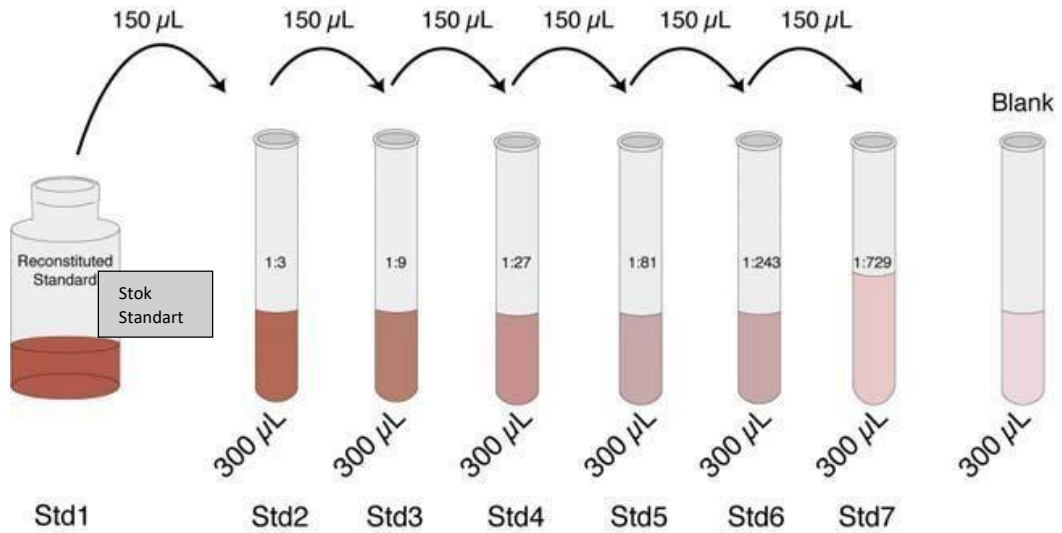


dilüent ile sulandırıldı ve 2 şişe birleştirildi. Böylece stok standart yani standart 1 (std 1) elde edildi.

7 adet boş tüp alındı ve her tüpün içine 150µl örnek dilüenti eklendi. Stok standart şişesinden 150µl alınarak standart 2(std 2) şişesine eklendi. Std 2 1/3 oranında seyreltilmiş oldu. Daha sonra Std 2 şişesinden 150µl alınarak standart 3(std 3) şişesine eklendi. Böylece Std 3 1/9 oranında seyreltilmiş oldu.

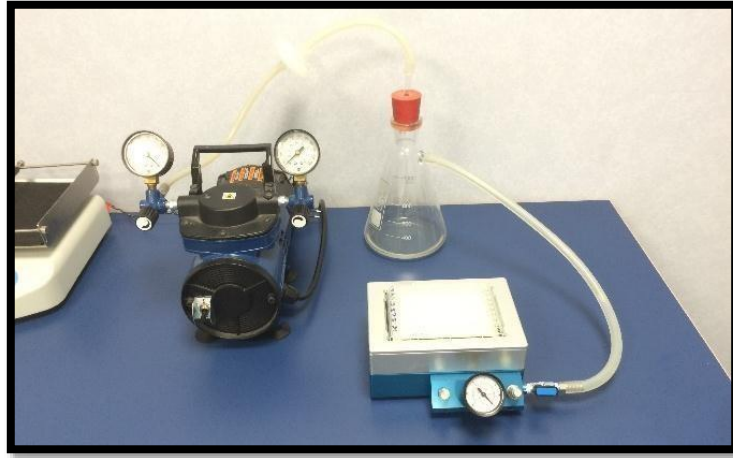
Std 3 şişesinden 150µl alınarak standart 4(std 4) şişesine, Std 4 şişesinden 150µl alınarak standart 5(std 5) şişesine, Std 5 şişesinden 150µl alınarak standart 6(std 6) şişesine, Std 6 şişesinden 150µl alınarak standart 7(std 7) şişesine eklendi ve sırasıyla 1/27, 1/81, 1/243 ve 1/729 oranında seyreltilmiş standart reaktifler hazırlandı.

Blank şişesine yalnızca 300µl örnek dilüenti eklendi.



**Şekil 3.11.** Standart reaktiflerin seri dilüsyon yapılarak hazırlanması

Yıkama solüsyonu ve standart reaktifler hazırlandıktan sonra; 96 kuyucuklu plak, 200µl yıkama solüsyonu ile ıslatıldı ve 15-20sn oda sıcaklığında bekletildikten sonra vakum cihazı kullanılarak aspire edildi. (Şekil 3.12.)



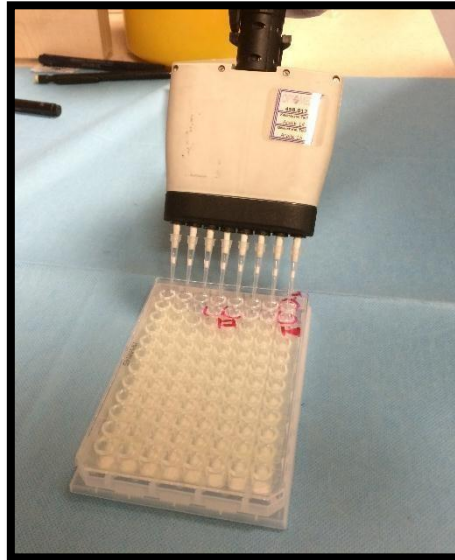
**Şekil 3.12.** Plağın vakum cihazı kullanılarak aspire edilişi

Boncuk solüsyonu 30sn vorteksledikten sonra her bir kuyucuğa 25µl boncuk solüsyonu eklendi.(Bu sırada plağın ışıktan korunması önemlidir.)

Tüm kuyucuklara 200µl yıkama solüsyonu eklenerek 15-20 sn kuyucukların ıslanması için beklendi. Vakum cihazı kullanılarak aspirasyon yapıldıktan sonra bu işlem bir kez daha tekrarlandı.

Herhangi bir kalmış solüsyondan arınması için plak temiz bir havlunun üzerinde bekletildi.

Standart kuyucukları da dahil olmak üzere her bir kuyucuğa 50µl inkübasyon tamponu ilave edildi. (Şekil 3.13.)



**Şekil 3.13.** Her bir kuyucuğa 50µl inkübasyon tamponu ilave edilişi



Standart kuyucuklarına 100µl uygun standart dilüenti eklendi.

Çalışma kuyucuklarına 50µl hasta örneği ve arkasından 50µl örnek dilüenti eklendi.

Plak alüminyum folyo ile kapatılarak karanlıkta 2 saat orbital karıştırıcıda (Şekil 3.14.) 500-600rpm' de inkübe edildi.



Şekil 3.14. Orbital Karıştırıcı

İnkübasyonun bitmesinden 10-15 dakika önce 96 kuyucuk için; 10X konsantre biotinli antikor stoğundan 0,96ml biotine, 9,6ml biotin dilüenti eklenerek 1X biotin solüsyonu hazırlandı

2 saat inkübasyondan sonra plak aspire edildi ve tüm kuyucuklara 200µl yıkama solüsyonu eklenerek 15-20 saniye kuyucukların ıslanması için beklendi. Vakum cihazı kullanılarak aspirasyon yapıldıktan sonra bu işlem bir kez daha tekrarlandı.

Herhangi bir kalmış solüsyondan arınması için plak temiz bir havlunun üzerinde bekletildi.

100µl 1X biotinli antikor tüm kuyucuklara eklendikten sonra plak oda sıcaklığında orbital shakerda 500-600rpm devirde 1 saat inkübe edildi.

İnkübasyonun bitmesinden 10-15 dakika önce 96 kuyucuk için; 10X konsantre Streptavidin-RPE stoğundan 0,96ml Streptavidin-RPE' ye, 9,6ml Streptavidin-RPE dilüenti eklenerek 1X Streptavidin-RPE solüsyonu hazırlandı.

1 saat inkübasyondan sonra vakum cihazı kullanılarak plak aspire edildi.

Tüm kuyucuklara 200µl yıkama solüsyonu eklenerek 15-20 saniye kuyucukların ıslanması için beklendi. Vakum cihazı kullanılarak aspirasyon yapıldıktan sonra bu işlem bir kez daha tekrarlandı.

Herhangi bir kalmış solüsyondan arınması için plak temiz bir havlunun üzerinde bekletildi.

100µl 1X Streptavidin-RPE tüm kuyucuklara eklendikten sonra plak oda sıcaklığında orbital karıştırıcıda 500-600rpm' de 30 dakika inkübe edildi.

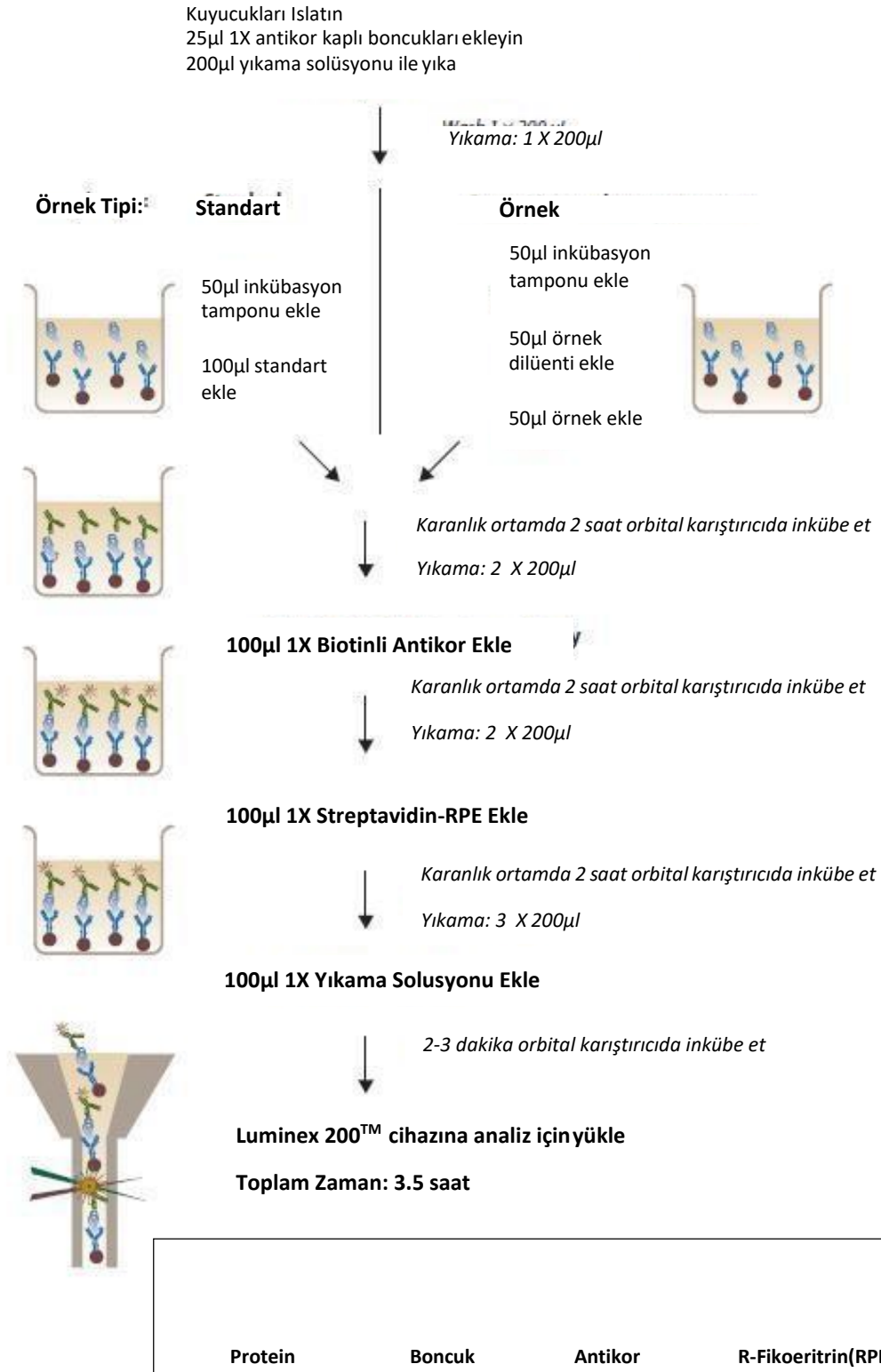
30 dakika inkübasyondan sonra vakum cihazı kullanılarak plak aspire edildi.

Tüm kuyucuklara 200µl yıkama solüsyonu eklenerek 10 saniye kuyucukların ıslanması için beklendi. Vakum cihazı kullanılarak aspirasyon yapıldıktan sonra bu işlem iki kez daha tekrarlandı.

Herhangi bir kalmış solüsyondan arınması için plak temiz bir havlunun üzerinde bekletildi.

Tüm kuyucuklara 100µl yıkama solüsyonu eklendikten sonra plak 2-3 dakika orbital karıştırıcıda inkübe edildi ve analiz için Luminex 200™ cihazına yüklendi. Örneklerin analizi 3,5 saat sürdü.

## PROTOKOL ÖZETİ



Şekil 3.15. Protokol Özeti

### 3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışma; 40 veri üzerinden değerlendirilmiştir. Veriler IBM SPSS Statistic's 22 ve GraphPad Prism 6 programlarına aktararak tamamlanmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma, minimum, maksimum), kategorik değişkenler için frekans dağılımları verilmiştir. İki Bağımsız grup arasında farklılık incelemek için, incelenecek sayısal değişkenlerin öncelikle normal dağılıma uyumu kontrol edilmiştir. Normal dağılıma uyumlu olan değişkenler için, iki bağımsız grup arasında farkı incelemek amacıyla bağımsız örneklem t testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uyumlu olmayan değişkenler için ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

## 4. BULGULAR

Çalışmamızın klinik aşaması 19 kadın, 13 erkek toplam 32 hasta üzerinde yürütüldü. Bu 32 hastada bulunan 20 sağlıklı implant, sağlıklı İmplant(Sİ) grubu ve 20 peri-implantitisli implant, peri-impantitisli implant(Pİ) grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Bireylerin başlangıçta tüm örnekleme bölgelerine ait sondlamada kanama indeksleri ve sondlama derinliği yüzdeleri kaydedilerek PIOS örnekleri toplandı.

PIOS örneklerindeki TNF- $\alpha$  , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL17 ve IL-10 düzeyleri Human Cytokine 30-Plex Panel kiti ile birlikte Luminex-200™ cihazı kullanılarak belirlendi.

### 4.1. Klinik Çalışma Bulguları

Çalışma gruplarına ait cinsiyet dağılımı ve yaş ortalamaları Tablo 4.1' de özetlendi. Buna göre araştırmaya katılan bireylerin %40,6'sı erkek iken %59,4'ü kadındır. Yaş ortalamaları kontrol grubu için 47,45 $\pm$ 11,949 ve hasta grubu için 52,10 $\pm$ 12,165 olup, gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı (p>0.05)

Araştırmaya katılan sağlıklı implantlı bireylerin %30's erkek iken %70'i ise kadındır. Peri-implantitis implantlı bireylerin %35'i erkek iken %65'i kadındır.

Araştırmaya katılan sağlıklı implanta sahip bireylerin implant kullanma yılı ortalaması 4,45 iken peri-impantitisli implanta sahip bireylerin implant kullanma yılı ortalaması ise 5,05' dir.(Tablo 4.1)

**Tablo 4.1.** Demografik Bilgilerin Dağılımı

Demografik Bilgilerin Dağılımı	Sağlıklı İmplantlar	Peri-İmplantitis
<b>İmplant Kullanma Yılı (Ort<math>\pm</math>SS)</b>	4,45 $\pm$ 1,73	5,05 $\pm$ 3,17
<b>Yaş(Ort<math>\pm</math>SS)</b>	47,45 $\pm$ 11,94	52,10 $\pm$ 12,16
<b>Erkek</b>	6 (%30)	7 (%35)
<b>Kadın</b>	14 (%70)	13 (%65)
<b>TOPLAM</b>	<b>20 (%100)</b>	<b>20 (%100)</b>

Çalışmaya dahil edilen sağlıklı implantlardaki sondlama derinliği ortalaması  $1,73\pm 0,45$  iken peri-implantitisli implantlardaki sondlama derinliği ortalaması  $5,69\pm 0,62$ 'dir. (Tablo 4.2)

Sağlıklı bireylerin Sondlama kanama indeksi 0 iken peri implantitis bireylerin sondlama kanama indeksi ortalaması ise  $76,25\pm 18,98$ 'dir. (Tablo 4.2)

**Tablo 4.2.** Sondlama derinliği ve Sondlamada Kanama İndeksi Dağılımları

Sondlama Dağılımı (Ort±SS)	Sağlıklı	Peri-İmplantitis
Sondlama Derinliği	$1,73\pm 0,45$	$5,69\pm 0,62$
Sondlama Kanama İndeksi	0	$76,25\pm 18,98$

Periimplantitis grubunda bulunan 20 bireyin 14'ü kronik periodontitis sebebiyle, 5'i çürük sebebiyle ve 1 tanesi de travmaya bağlı olarak dişlerini kaybetmiştir. Sağlıklı implant grubundaki 20 bireyin ise 7'si kronik periodontitis ve kalan 13'ü çürük sebebiyle dişlerinin kaybetmiştir. (Tablo 4.3)

Araştırmaya katılan periimplantitis grubundaki bireylerin %25'i dişlerini çürük nedeniyle kaybetmiş, %5,0'ı travma nedeniyle ve %70'i ise kronik periodontitis nedeniyle dişlerini kaybetmiş ve yerine implant yaptırmıştır. (Tablo 4.3)

Araştırmaya katılan kontrol grubundaki bireylerin %65'ı dişlerini çürük nedeniyle kaybetmiş iken %35'i ise kronik periodontitis nedeniyle dişlerini kaybetmiştir. Kontrol grubunda travma nedeniyle dişini kaybeden hasta bulunmamaktadır. (Tablo 4.3)

**Tablo 4.3.** Diş Kayıp Sebeplerinin Gruplar Arası Dağılımı

DİŞ KAYIP SEBEPLERİ (n/%)	KONTROL	HASTA	TOPLAM
Çürük	13 (%65,0)	5 (%25)	18 (%45,0)
Travma	0 (%0,0)	1 (%5,0)	1 (%2,5)
Kronik Periodontitis	7 (%35,0)	14 (%70)	21 (%52,5)
TOPLAM	20 (%100)	20 (%100)	40 (%100)

## 4.2. Deneysel Çalışma Bulguları

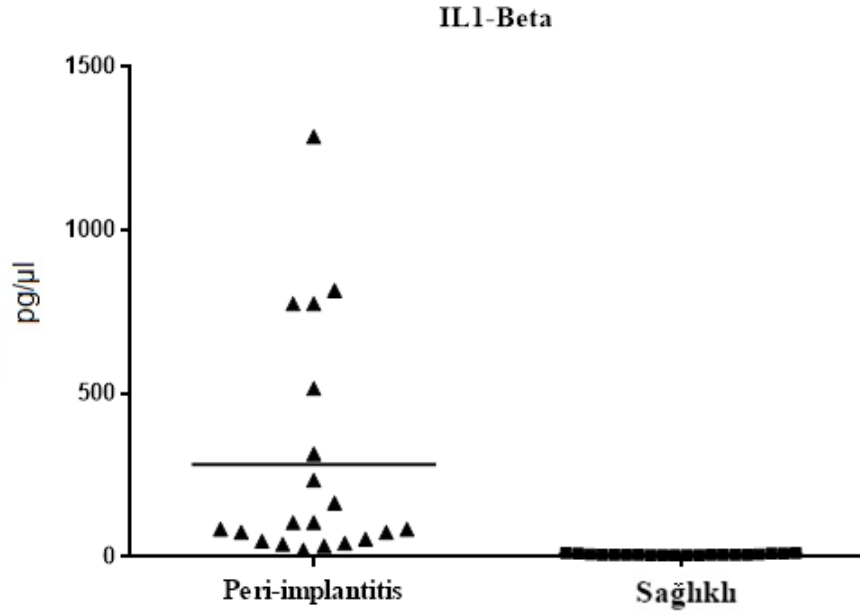
### 4.2.1. IL1-β Düzeyinin Sağlıklı Ve Periimplantitisli Gruplar Arası Kıyaslamaları

Çalışmaya dahil edilen sağlıklı implant grubunda IL-1β seviyesi medyanı 7,00 pg/μl iken peri-implantitisli implant grubunda IL1-β seviyesi medyanı ise 95,00 pg/μl'dır. Uygulanan Mann-Whitney U testi sonucunda, IL1-β seviyesi ile hastalık durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ( $p<0,05$ ). Buna göre peri-implantitisli implant grubunda IL1-β seviyesi sağlıklı implant grubuna oranla anlamlı derecede daha yüksektir.

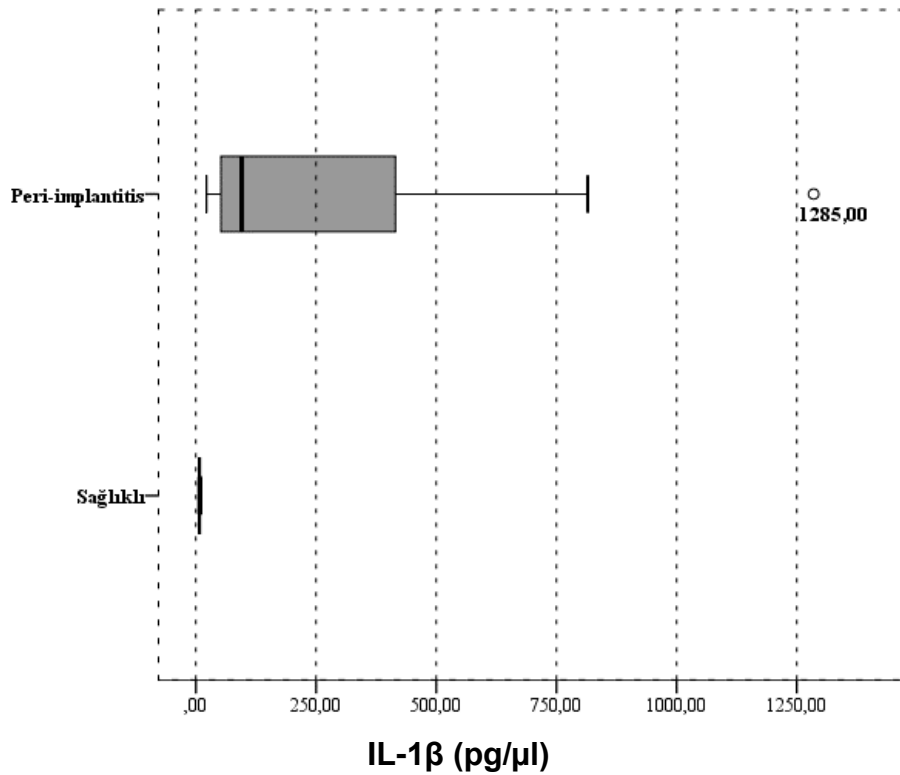
**Tablo 4.4.** Çalışma gruplarının il-1β konsantrasyonları

	N	Medyan	Minimum	Maksimum	Z	p
Sağlıklı	20	7,00 pg/μl	5,00 pg/μl	12,00 pg/μl		
Peri-implantitis	20	95,00 pg/μl	22,00 pg/μl	1285,00 pg/μl	-5,436	0,001***

\*:  $p<0,05$  \*\*:  $p<0,01$  \*\*\*:  $p<0,001$



**Şekil 4.1.** Peri-implantitisi ve sağlıklı implantların IL1- $\beta$  değerlerinin ortalama çizgileri etrafındaki dağılımı, yoğunluğu ve sapan değerleri görülmektedir.



**Şekil 4.2.** Peri-İmplantitis ve sağlıklı implantların IL1- $\beta$  değerlerinin kutu (box-plot) grafiği görülmektedir. Grupların alt-üst limitleri, medyan çizgileri (kutulardaki dikey çizgiler), uç değerleri (yuvarlak) ve aykırı değerleri (yıldız) görülmektedir.



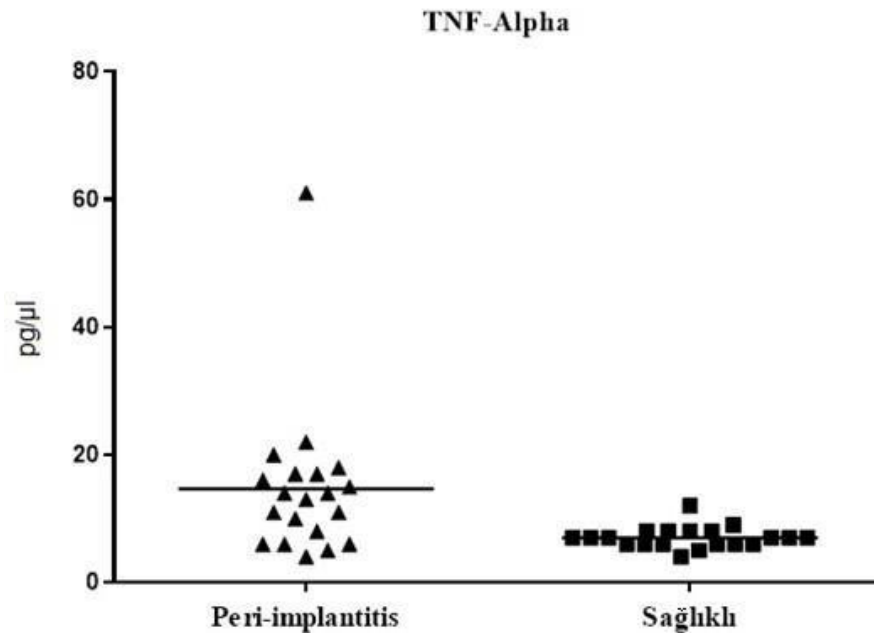
#### 4.2.2. Tnf- $\alpha$ Düzeyinin Sağlıklı Ve Periimplantitis Gruplar Arası Kıyaslamaları

Çalışmaya dahil edilen sağlıklı implant grubunda TNF- $\alpha$  seviyesi medyanı 7,00 pg/ $\mu$ l iken peri-implantitis implant grubunda TNF- $\alpha$  seviyesi medyanı ise 13,50 pg/ $\mu$ l' dir. Uygulanan Mann-Whitney U testi sonucunda, TNF- $\alpha$  seviyesi ile hastalık durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ( $p < 0,05$ ). Buna göre peri-implantitisli implant grubunda TNF- $\alpha$  seviyesi sağlıklı implant grubuna oranla anlamlı derecede daha yüksektir.

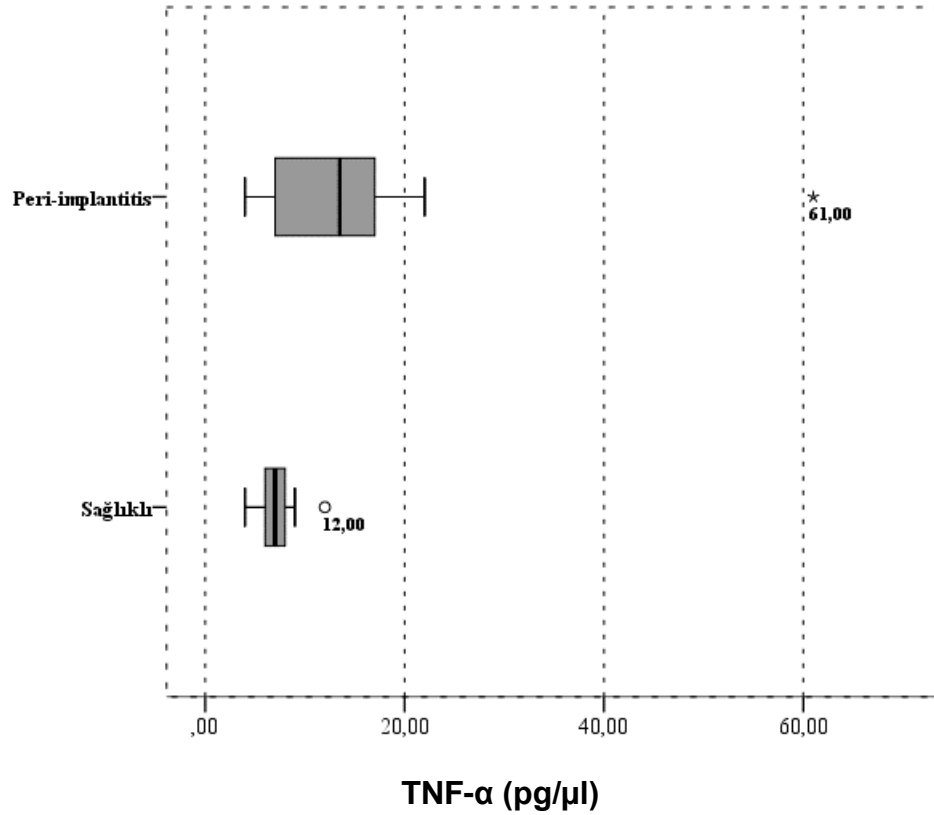
**Tablo 4.5.** Çalışma Gruplarının TNF- $\alpha$  Konsantrasyonları

	N	Medyan	Minimum	Maksimum	Z	p
Sağlıklı	20	7,00 pg/ $\mu$ l	4,00 pg/ $\mu$ l	12,00 pg/ $\mu$ l	-3,001	<b>0,003**</b>
Peri-implantitis	20	13,50 pg/ $\mu$ l	4,00 pg/ $\mu$ l	61,00 pg/ $\mu$ l		

\*:  $p < 0,05$  \*\*:  $p < 0,01$  \*\*\*:  $p < 0,001$



**Şekil 4.3.** Peri-implantitis ve sağlıklı implantların TNF- $\alpha$  değerlerinin ortalama çizgileri etrafındaki dağılımı, yoğunluğu ve sapan değerleri görülmektedir.



**Şekil 4.4.** Peri-implantitis ve sağlıklı bireylerin TNF- $\alpha$  değerlerinin kutu (box-plot) grafiği görülmektedir. Grupların alt-üst limitleri, medyan çizgileri (kutulardaki dikey çizgiler), uç değerleri (yuvarlak) ve aykırı değerleri (yıldız) görülmektedir.

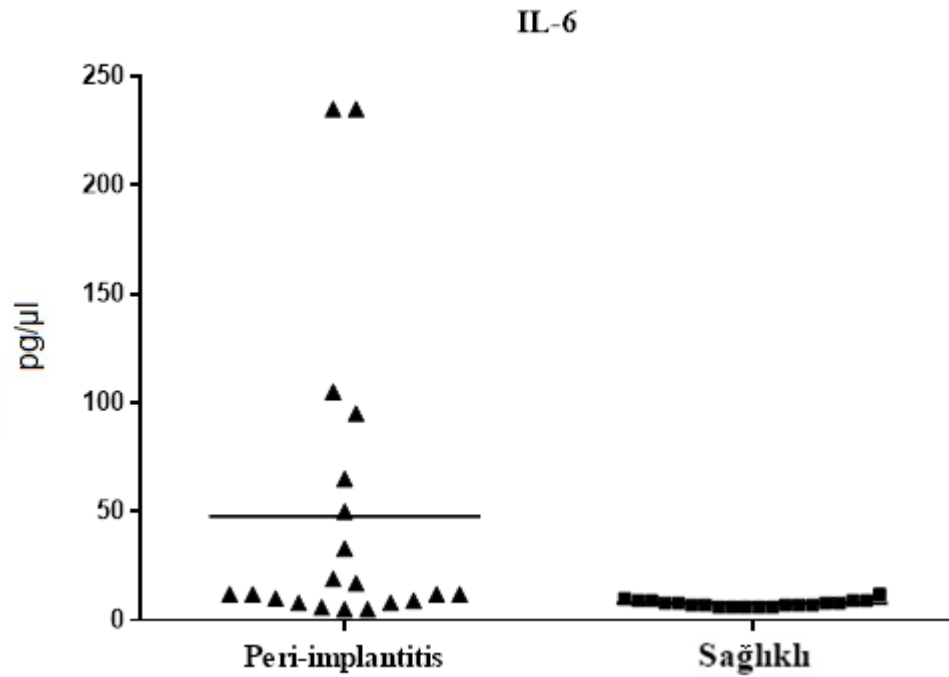
#### 4.2.3. IL-6 Düzeyinin Sağlıklı Ve Periimplantitis Gruplar Arası Kıyaslamaları

Çalışmaya dahil edilen sağlıklı implant grubunda IL-6 seviyesi medyanı 7,50 pg/μl iken peri-implantitisli implant grubunda IL-6 seviyesi medyanı ise 12,00 pg/μl'dir. Uygulanan Mann-Whitney U testi sonucunda, IL-6 seviyesi ile hastalık durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ( $p < 0,05$ ). Buna göre peri-implantitisli implant grubunda IL-6 seviyesi sağlıklı implant grubuna oranla anlamlı derecede daha yüksektir.

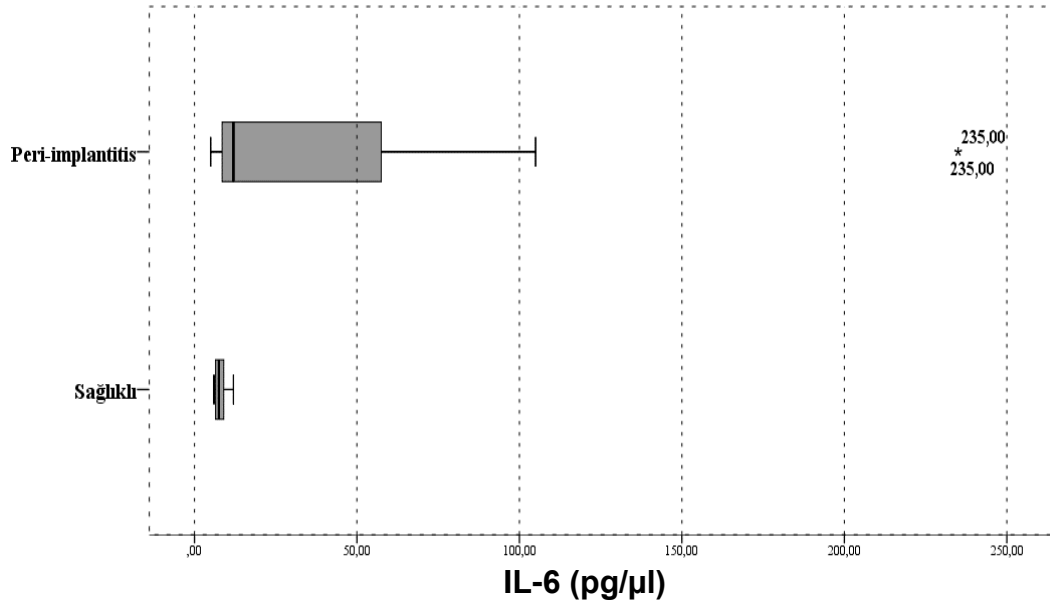
**Tablo 4.6.** Çalışma Gruplarının IL-6 Konsantrasyonları

	N	Medyan	Minimum	Maksimum	Z	p
Sağlıklı	20	7,50 pg/μl	6,00 pg/μl	12,00 pg/μl		
Peri-implantitis	20	12,00 pg/μl	5,00 pg/μl	235,00 pg/μl	-3,239	<b>0,001**</b>

\*:  $p < 0,05$  \*\*:  $p < 0,01$  \*\*\*:  $p < 0,001$



**Şekil 4.5.** Peri-implantitis ve sağlıklı implantların IL-6 değerlerinin ortalama çizgileri etrafındaki dağılımı, yoğunluğu ve sapan değerleri görülmektedir.



**Şekil 4.6.** Peri-implantitis ve sağlıklı bireylerin IL-6 değerlerinin kutu (box-plot) grafiği görülmektedir. Grupların alt-üst limitleri, medyan çizgileri (kutulardaki dikey çizgiler), uç değerleri (yuvarlak) ve aykırı değerleri (yıldız) görülmektedir.

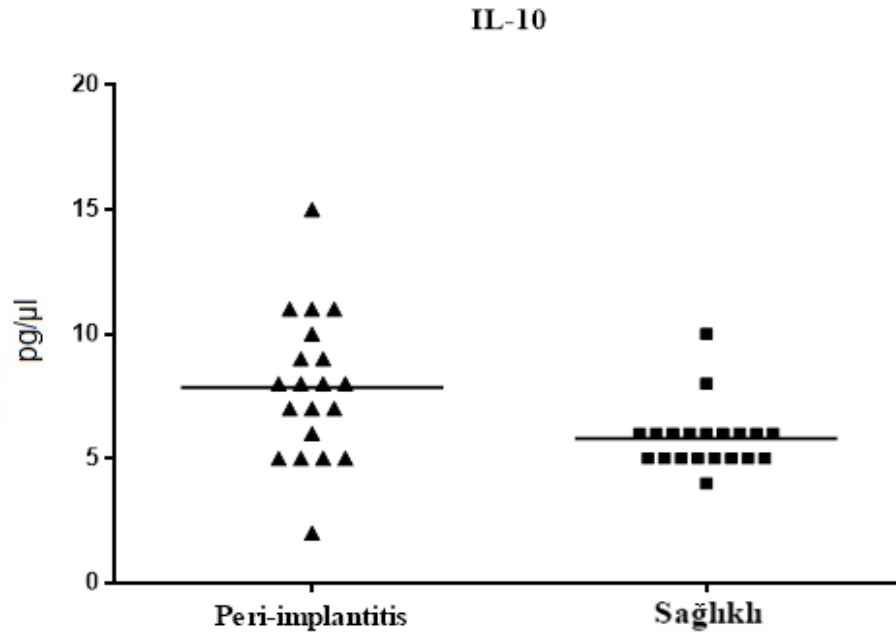
#### 4.2.4. IL-10 Düzeyinin Sağlıklı Ve Periimplantitis Gruplar Arası Kıyaslamaları

Çalışmaya dahil edilen sağlıklı implant grubunda IL-10 seviyesi medyanı 6,00 pg/μl iken peri-implantitisli implant grubunda IL-10 seviyesi medyanı ise 8,00 pg/μl'dir. Uygulanan Mann-Whitney U testi sonucunda, IL-10 seviyesi ile hastalık durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ( $p < 0,05$ ). Buna göre peri-implantitisli implant grubunda IL-10 seviyesi sağlıklı implant grubuna oranla anlamlı derecede daha yüksektir.

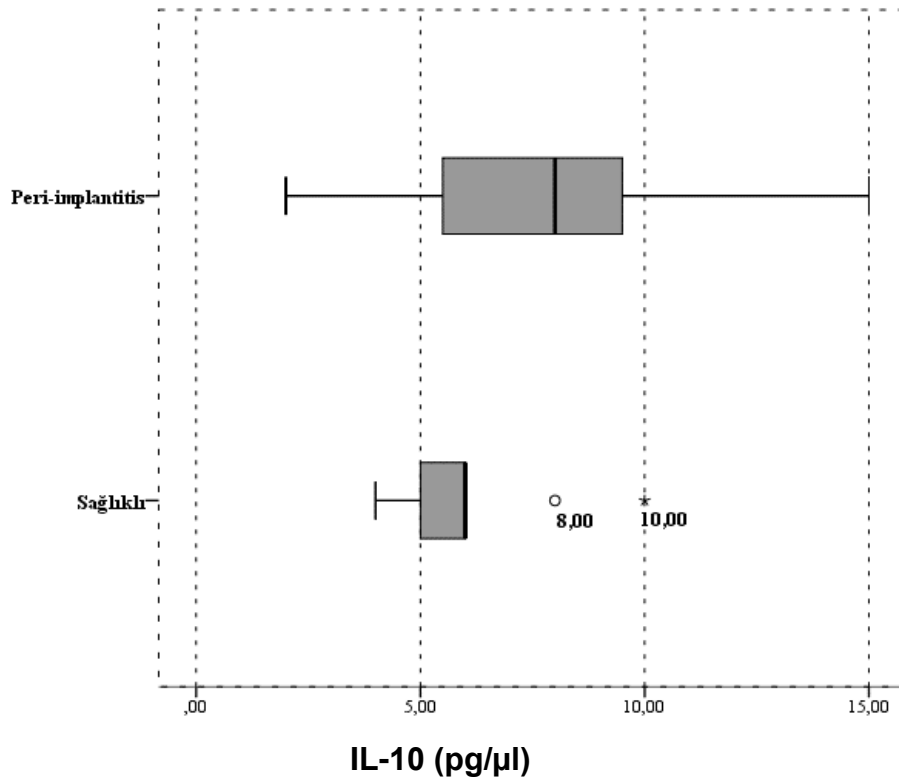
**Tablo 4.7.** Çalışma Gruplarının IL-10 Konsantrasyonları

	N	Medyan	Minimum	Maksimum	Z	p
Sağlıklı	20	6,00 pg/μl	4,00 pg/μl	10,00 pg/μl	-2,741	0,006**
Peri-implantitis	20	8,00 pg/μl	2,00 pg/μl	15,00 pg/μl		

\*:  $p < 0,05$     \*\*:  $p < 0,01$     \*\*\*:  $p < 0,001$



**Şekil 4.7.** Peri-implantitis ve sağlıklı implantların IL-10 değerlerinin ortalama çizgileri etrafındaki dağılımı, yoğunluğu ve sapan değerleri görölmektedir.



**Şekil 4.8.** Peri-implantitis ve sağlıklı bireylerin IL-10 değerlerinin kutu (box-plot) grafiği görölmektedir. Grupların alt-üst limitleri, medyan çizgileri (kutulardaki dikey çizgiler), uç değerleri (yuvarlak) ve aykırı değerleri (yıldız) görölmektedir.

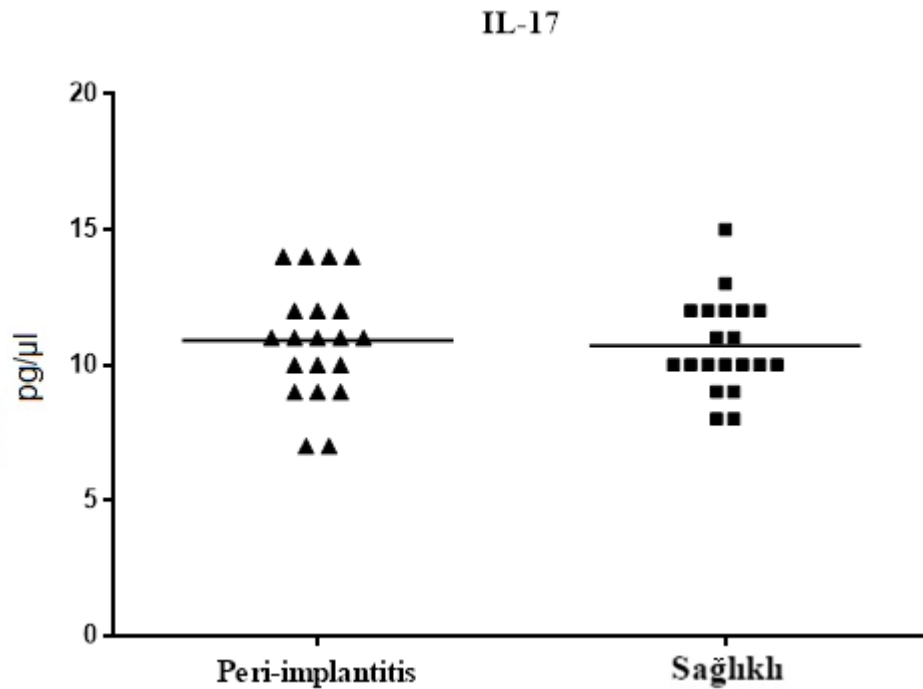
#### 4.2.5. IL-17 Düzeyinin Sağlıklı Ve Periimplantitis Gruplar Arası Kıyaslamaları

Çalışmaya dahil edilen sağlıklı implant grubunda IL-17 seviyesi medyanı 10,70 pg/μl iken peri-implantitisli implant grubunda IL-17 seviyesi ortalaması ise 10,90 pg/μl'dır. Uygulanan bağımsız örneklem t testi sonucunda, IL-17 seviyesi ile hastalık durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

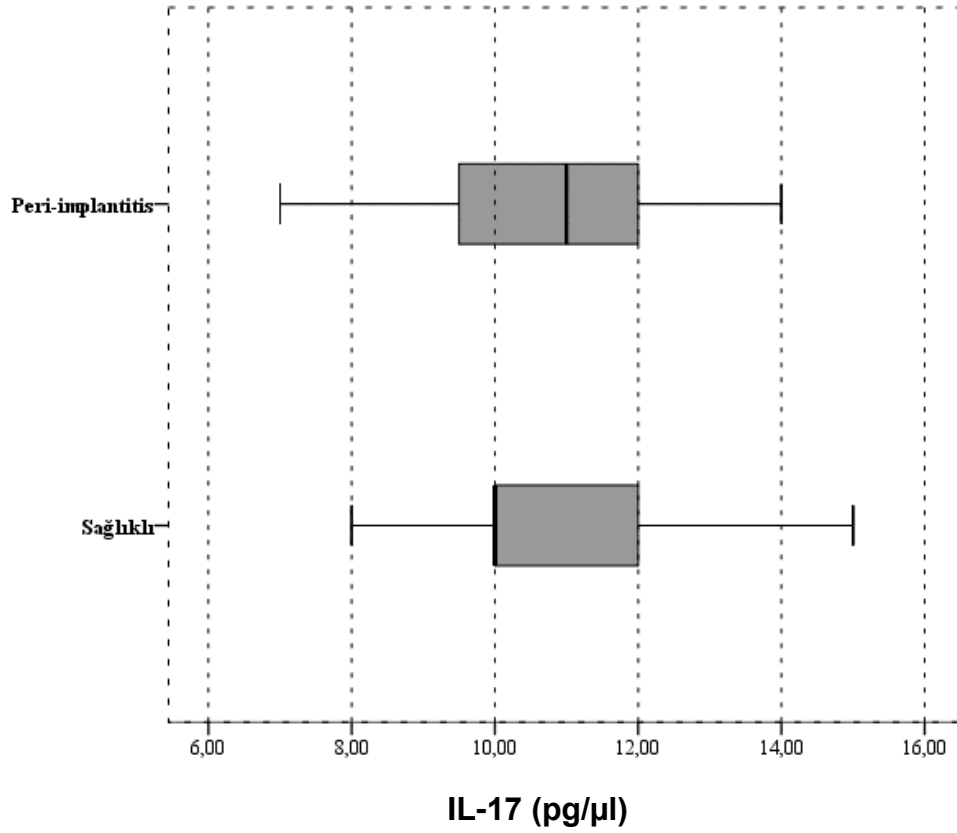
**Tablo 4.8.** Çalışma Gruplarının IL-17 Konsantrasyonları

	N	Ortalama	Standart Sapma	t	p
Sağlıklı	20	10,70 pg/μl	1,720 pg/μl		
Peri-implantitis	20	10,90 pg/μl	2,125 pg/μl	-0,327	0,745

\*:  $p<0,05$  \*\*:  $p<0,01$  \*\*\*:  $p<0,001$



**Şekil 4.9.** Peri-implantitis ve sağlıklı implantların IL-17 değerlerinin ortalama çizgileri etrafındaki dağılımı, yoğunluğu ve sapan değerleri görülmektedir.



**Şekil 4.10.** Peri-implantitis ve sağlıklı bireylerin IL-17 değerlerinin kutu (box-plot) grafiği görülmektedir. Grupların alt-üst limitleri, medyan çizgileri (kutulardaki dikey çizgiler), uç değerleri (yuvarlak) ve aykırı değerleri (yıldız) görülmektedir.

#### 4.2.6. Sondlama Derinliği ile Sitokin Seviyeleri Arasındaki Korelasyon

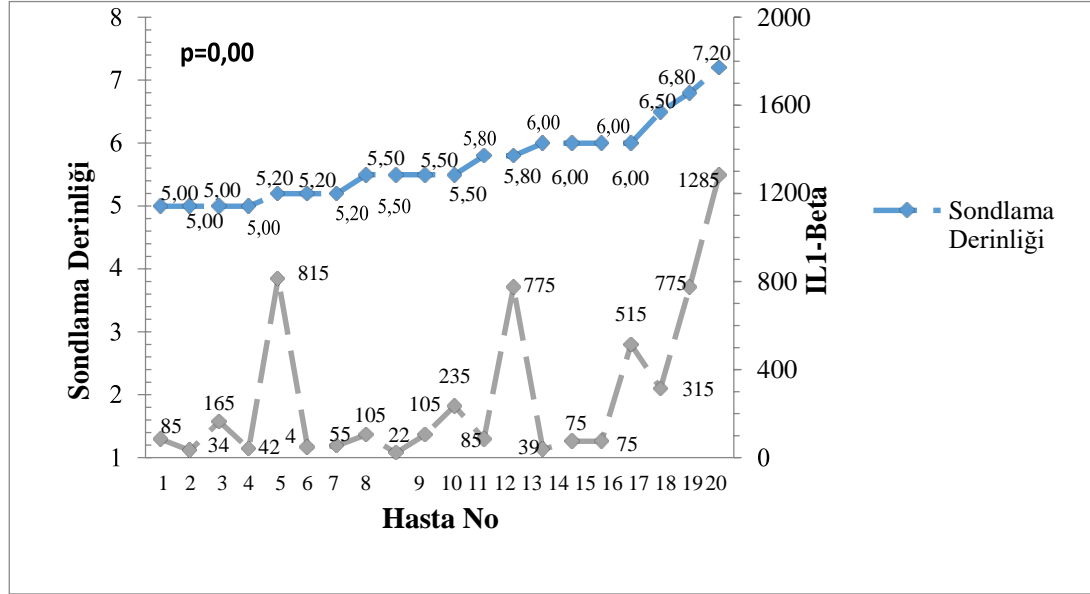
**Tablo 4.9.** Peri-implantitisli Hastalarda Sondlama Derinliği ile Sitokin Seviyeleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

	Sondlama Derinliği	TNF-Alpha	IL1-Beta	IL-6	IL-10	IL17
r	1	-0,222	0,624	0,228	-0,033	-0,384
<b>Sondlama Derinliği</b>	p	0,346	<b>0,003**</b>	0,333	0,889	0,095
	N	20	20	20	20	20

\*:  $p < 0,05$     \*\*:  $p < 0,01$     \*\*\*:  $p < 0,001$

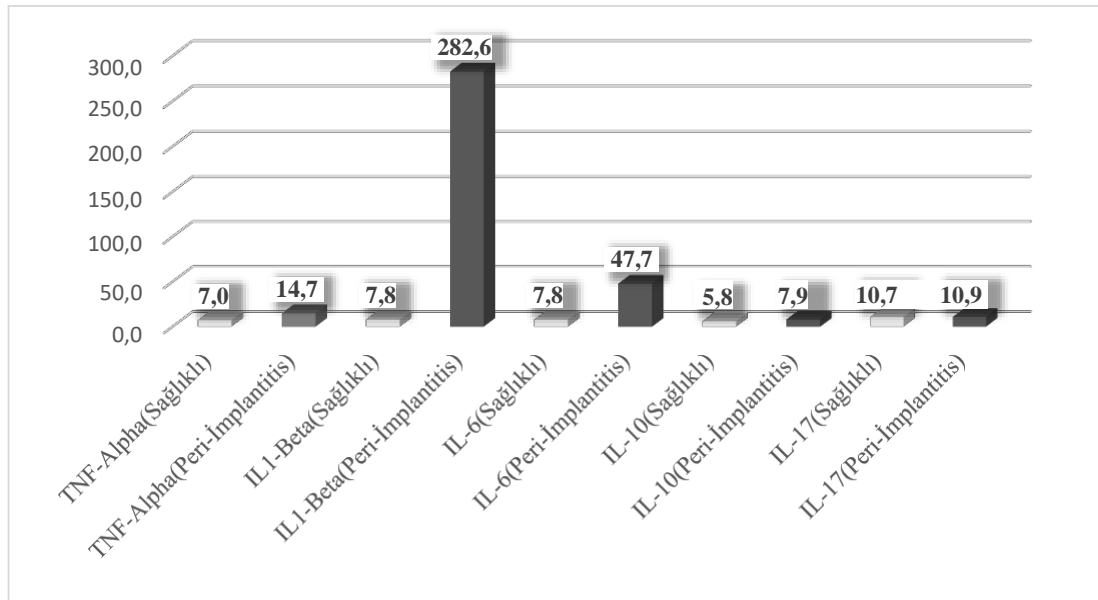
Uygulanan korelasyon analizi sonucunda, sondlama derinliği ile IL-1 $\beta$  arasında pozitif yönde orta düzeyde bir ilişki bulunmaktadır. ( $p < 0,05$ )

Sondlama derinliği ile diğer sitokinler arasında istatistiksel olarak herhangi bir ilişki bulunmamaktadır. ( $p>0,05$ )



**Şekil 4.11.** Periimplantitisli Hastalarda Sondlama Derinliği ile IL-1 $\beta$  Seviyesi Arasındaki İlişkinin Dağılımı

#### 4.2.7. Periimplantitisli Hastalarda Sitokin Seviyelerinin Birbirleriyle Kıyaslanması



**Şekil 4.12.** Hastalık Durumuna Göre Farklılık Yaratın Sitokin Değerleri Ortalamaları Dağılımı



Şekil 4.12 incelediğinde hastalık durumlarına göre farklılık yaratan sitokin değerleri ortalamaları arasındaki farklılıklar görülmektedir. Hastalık durumuna göre ölçülen sitokin değerlerinde en yüksek farklılığın IL1-Beta değerinde olduğu söylenebilir.

## 5. TARTIŞMA

Diş hekimliğinde son yıllarda, parsiyel ve total dişsiz hastalarda, geleneksel sabit ve hareketli protezlerin yerine dental implant destekli protezlerin kullanımı geniş ve kabul edilir bir yer kazanmıştır. Uygun hasta seçimi ve doğru cerrahi prosedür ardından 4 ila 5 ay içerisinde dental implant kemik ile tamamen çevrelenir ve osseointegrasyon gerçekleşmiş olur. Başarılı bir osseointegrasyonun ardından protez hazırlanarak implanta bağlanır ve implant fonksiyona getirilmiş olur.[23, 175]

Başarılı bir osseointegrasyonun ardından fonksiyona getirilen bir implantta, implant etrafındaki destek kemiğin ve yumuşak dokunun kaybına neden olan hatta ileri dönemlerde implant mobilitesine ve kaybına neden olan en önemli problem peri-implantitistir.[3, 6, 63]

Peri-implantitis, patojen mikroorganizmalar, konak yanıtı, çevresel ve sistemik faktörler gibi birçok etkenin neden olduğu çok faktörlü kronik inflamatuvar bir hastalıktır.[4] Peri-implanter dokular, mikroorganizmalar tarafından uyarılan konak yanıtı ile korunurken, bir yandan da yıkıma uğrar. Peri-implantitisin, dental plakta bulunan bakteriyel antijenlere karşı oluşan kontrolsüz konak cevabı neticesinde oluştuğu kabul gören bir hipotezdir.[176] Bu inflamatuvar süreç, lökositler ve makrofajlar gibi çeşitli hücrelerden salgılanan sitokinler tarafından yönlendirilir. Moleküler seviyede, osteoklastlar tarafından oluşturulan kemik rezorpsiyonu ve osteoblastlar aracılığıyla oluşturulan kemik apozisyonu da sitokinler tarafından yönlendirilir.[119]

Bakteriyel plağa karşı doğal dişler ve dental implantlarda benzer patolojik süreçler meydana geliyor olsa da periodontal ve peri-implanter dokular bakteriyel enfeksiyona karşı farklı dirençler gösterir. Dental implantlarda, doğal dişlerden farklı olarak kollajen lif demetleri implant yüzeyine paralel olarak seyretmektedir. Bağlantı bölgesindeki bağ dokusu doğal dişlere oranla daha fazla kollajen içermesine rağmen daha az fibroblast ve damarsal yapı içermektedir Dental implantlarda azalan hücre sayısı ve zayıflamış vasküler yapılar nedeniyle rejenerasyon kapasitesi

düşmüştür. Bu da doğal dişlere kıyasla dental implantları enfeksiyona karşı daha az dirençli bir hale getirir.[177]

İmplant etrafındaki ilerleyici kemik yıkımını önlemek ve yerini koymak amacıyla kemik greft transplantasyonu, inflamatuvar dokuların küretajı sonrası laser uygulaması gibi birçok klinik prosedür denenmiştir. Ancak bu klinik teknikler, implant etrafındaki kemiğin yeniden osseointegre olması ve peri-implant hastalığının tamamen tedavi edilmesi konusunda tam anlamıyla başarılı olamamıştır.[7, 8, 178] Bu nedenle başlangıç ve devam eden periodlardaki kemik kayıplarının erken teşhisi, ileride oluşacak ciddi kemik kayıplarının önlenmesi için çok önemlidir.

Literatür değerlendirildiğinde peri-implantitisin klinik tanımının birçok çalışmada farklılık gösterdiği görülmektedir. Berglund ve ark. peri-implantitis teşhisi için gerekli olan klinik parametreleri; minimum 6mm sondlama derinliği, 2.5mm kemik ve ataçman kaybına ek olarak sondlamada kanama ve/veya supurasyon varlığı olarak bildirmiştir.[63] Behneke ve ark. peri-implantitisi; klinik inflamasyona (kanama, mukozada ödem ve supurasyon) ek olarak aşırı kemik kaybı olması(milimetre olarak herhangi bir bilgi verilmeden) olarak bildirmiştir.[179] Kroussis ve ark. ve Bragger ve ark. benzer klinik parametreler kullanmıştır. Periimplantitis teşhisi için minimum sondlama derinliğini 5mm olarak belirlemiş ve buna ek olarak sondlamada kanama bulgusunun bulunması gerektiğini belirtmiştir.[64, 66] Fransson ve ark. periimplantitis teşhisi için minimum sondlama derinliğini 6mm olarak belirlemiş ve kemik kaybının mm cinsinden ifade etmeyerek implantın uzun aksı boyunca minimum 3 yiv olması gerektiğini belirtmiştir.[68] Roos-Jansaker ve ark. periimplantitis teşhisinde sondlama derinliğini klinik bir parametre olarak kullanmamış ve periimpantitis teşhisinde bir yıllık kullanım sonucu kemik kaybının 3 yivden fazla olduğu ve sondlamada kanama olan implantları periimplantitisli olarak kabul etmiştir.[67] Ferreira ve ark. peri-implantitis için belirlediği diagnostik kriterler sondlamada kanama varlığına ek olarak sondlama derinliği  $\geq 5$ mm olmasıdır. [3]

Peri-implantitis teşhisinde kullanılan diagnostik kriterlerde standardizasyonun olmaması fikrinden yola çıkarak; Froum ve Rosen 2012

de yayınladıkları makalede, peri-implantitisin klinik sınıflamasını 'erken evre', 'orta düzey' ve 'ilerlemiş evre' olarak 3 kategoride sınıflamıştır. Erken evre için diagnostik kriterleri; sondlama derinliği  $\geq 4$ mm, implant etrafında 2 veya daha fazla bölgede sondlamada kanama ve/veya supurasyon varlığı, implant uzunluğu boyunca kemik kaybı %25' den az olması olarak belirtmiştir. Orta düzey peri-implantitis için diagnostik kriterleri; sondlama derinliği  $\geq 6$ mm, implant etrafında 2 veya daha fazla bölgede sondlamada kanama ve/veya supurasyon varlığı, implant uzunluğu boyunca kemik kaybı %25 ile %50 arasında olarak belirtmiştir. İlerlemiş evre için diagnostik kriterleri; sondlama derinliği  $\geq 6$ mm, implant etrafında 2 veya daha fazla bölgede sondlamada kanama ve/veya supurasyon varlığı, implant uzunluğu boyunca kemik kaybı %50' den fazla olması olarak belirtmiştir.[62]

Peri-implantitis tanısında bu karışıklık, hastalığın prevalansının belirlenmesinde de farklılıklara yol açmaktadır. Koldslund ve ark. peri-implantitis tanımındaki farklı diagnostik kriterler kullanıldığında bir çalışmada elde edilen peri-implantitis prevalansının %11.3 ile %41.7 arasında değişebileceğini belirtmiştir.[180]

Biz de çalışmamızda Froum ve Rosen'in çalışmasında periimplantitis teşhisi için belirlediği sondlama derinliği ve sondlamada kanama kriterlerini kullandık. Periimplantitisli implantlar için belirlediğimiz diagnostik kriterler; sondlamada cep derinliğinin minimum 4mm olması ve implant etrafında 2 veya daha fazla bölgede sondlamada kanama ve/veya supurasyon varlığı olmasıdır. Sağlıklı implantlar için belirlediğimiz kriterler ise sondlamada cep derinliği maksimum 2 mm ve implant etrafında herhangi bir bölgede marjinal kanama olmamasıdır. Bu kriterler dikkate alındığında ortalama sondlama derinliği peri-implantitisli grupta  $5,69 \pm 0,622$  ve sağlıklı implant grubunda  $1,73 \pm 0,447$  olarak bulundu. Sağlıklı implant grubunda sondlamada kanama bulgusu yok iken periimplantitisli implant grubunda sondlamada kanama yüzdesi ortalama  $\%76,25 \pm 18,98$  olarak bulundu.

Konvansiyonel radyografların 2 boyutlu olması, sadece interproksimal bölge hakkında bilgi vermesi, bukkal/labial ve lingual/palatinal kemik seviyesindeki değişiklikleri göstermemesi ve

standardizasyon problemlerinin olması gibi limitasyonları nedeniyle, çalışmamıza dahil edilen hastaların radyografları, belirlediğimiz diagnostik kriterlere destekleyici olarak kullanılmıştır. Ayrı bir parametre olarak değerlendirilmemiştir. Periimplantitisli hasta grubundaki tüm implantların radyografik incelemesinde interproksimal bölgede kemik kaybı gözlemlenmiştir. Sağlıklı implantlarda ise herhangi bir kemik kaybı görülmemiştir.

Peri-implant hastalıklarının gelişimindeki en önemli risk indikatörleri sigara kullanımı, diabetes mellitus, kötü oral hijyen ve geçmişte periodontitis varlığıdır.[3, 95, 181, 182] Buna rağmen birçok peri-implantitis vakasının veya implant kaybının bu risk faktörleriyle ilişkili olmadan gerçekleştiği de görülmektedir. Bu nedenle çalışmamızda sigara kullanan ve sistemik olarak sağlıklı olmayan bireylerdeki implantlar, bu risk faktörlerinin yumuşak ve sert dokularda yapmış olabilecekleri değişiklikleri elimine etmek amacıyla çalışmaya dahil edilmemiştir.

Kronik periodontitis nedeniyle dişlerini kaybeden hastalar, dental implant uygulamasında büyük bir yüzde oluşturmaktadır. Konağa bağlı faktörlerin aynı olması nedeniyle geçirilmiş periodontitis hikayesi bulunan bireylere uygulanan implantlarda periimplantitis gelişmesi olasılığının da daha yüksek olabileceği fikrinden yola çıkılarak çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Brocard ve ark. yaptıkları prospektif klinik çalışmaya 440 hasta dahil edilmiş ve bu hastaların 147'sini yani %33.5'ini implant cerrahisi öncesi periodontal hastalık sebebiyle tedavi görmüş hastalar oluşturmaktadır. Diğer implant hastalarında herhangi bir perodontitis hikayesi bulunmamaktadır. Hastalara toplam 1022 implant yapılmış ve minimum 7 yıl takip edilmiştir. Geçmişte kronik periodontitis sebebiyle tedavi görmüş hastalarda başarı oranı %74,7 iken periodontal olarak sağlıklı bireylere uygulanan implantlarda başarı oranı %88,8 olarak rapor edilmiştir.[183]

Karoussis ve ark. yaptıkları çalışmaya; kronik periodontitis sebebiyle dişlerini kaybetmiş 8 hasta ve diğer nedenlerden dolayı dişlerini kaybetmiş 45 hasta dahil edilmiştir. 10 yıllık takip periodu sonrası periimplantitis görülme oranında iki grup arasında ciddi fark gözlemlenmiştir. Kronik

periodontitis sebebiyle tedavi görmüş hasta grubunda peri-implantitis görülme oranı %28,6 iken periodontitis sebebiyle tedavi görmemiş grupta periimplantitis oranı %5,8 olarak rapor edilmiştir.[64]

Evian ve ark. yaptıkları çalışmada; geçmişte kronik periodontitis tedavisi görmüş 77 hastaya 77 dental implant, periodontal hastalık hikayesi olmayan 72 hastaya 72 dental implant yerleştirilmiş ve ortalama 943 gün takip edilmiştir. Çalışma sonucunda kronik periodontitisli hastalarda implant kayıp oranı %21, periodontitis hikayesi olmayan hastalarda implant kayıp oranı %8 olarak rapor edilmiştir.[184]

Rosenberg ve ark. yaptıkları çalışmada geçmişte periodontitis hikayesi olan 151 hastadaki 923 implant ve geçmişte periodontal olarak sağlıklı olan 183 hastadaki 558 implant periimplantitis insidansı açısından değerlendirilmiştir. Protetik yüklemmeden 1 yıl sonra kaybedilen implantlar periimplantitisli implant olarak kabul edilmiş ve geçmişte periodontitis hikayesi olan hastalarda implant kaybı yüzdesi % 25.6, periodontitis hikayesi bulunmayan hastalardaki implant kaybı yüzdesi %5.4 olarak rapor edilmiştir.[185]

Karoussis ve ark.'nın 15 farklı klinik çalışmayı dahil ettikleri derleme sonucunda; geçmişte periodontitis hikayesi olan hastalara uygulanan implantlarla, periodontal olarak sağlıklı olan hastalara uygulanan implantlar arasında implant kaybı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığını rapor etmişlerdir. Ancak periodontitis sebebiyle dişlerini kaybeden hastalarda, periodontal olarak sağlıklı olan hastalara kıyasla uzun dönem takiplerde periimplantitis görülme oranında artış rapor edilmiştir.[98]

Bizim çalışmamızda; periimplantitis grubunda bulunan 20 bireyin 14'ü kronik periodontitis sebebiyle, 5'i çürük sebebiyle ve 1 tanesi de travmaya bağlı olarak dişlerini kaybetmiştir. Sağlıklı implant grubundaki 20 bireyin ise 7'si kronik periodontitis ve kalan 13'ü çürük sebebiyle dişlerinin kaybetmiştir. Yani, geçmişte periodontitis hikayesi olan hastalar periimplantitisli implant grubunun %70'ini oluştururken, sağlıklı implant grubunun %35'ini oluşturmaktadır. Periimplantitis gelişme olasılığının kronik

periodontitis sebebiyle dişlerini kaybeden hastalarda daha yüksek oranda bulunması literatürdeki diğer çalışmaların sonuçlarını destekler niteliktedir.

Peri-implantitis teşhisinde kullanılan klinik ölçümler, peri-implant bölgede mevcut olan inflamatuvar tablonun değerlendirilmesinde büyük katkı sağlasa da, subjektif olmaları ve hastalığın ilerlemesi ve aktivitesi hakkındaki hassasiyet ve spesifitelerinin düşük olması gibi limitasyonları vardır. Ve bu klinik parametreler, o anki hastalık aktivitesini göstermekten çok, daha önceki peri-implant doku yıkımı hakkında bilgi verir.[119] Bu nedenle; peri-implant bölgede gelişen erken inflamatuvar durumun teşhisi amacıyla peri-implant dokulardaki inflamatuvar moleküler mekanizmaların belirlenmesine yönelik çalışmalar artmıştır.

Lipopolisakkarit ve endotoksin gibi bakteriyel ürünlere karşı konak monosit ve makrofajlarından salgılanan sitokinlerin dişler etrafındaki periodonsiyumun yıkımına sebep olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir.[186, 187] Ancak peri-implantitisteki konak immün cevabını inceleyen çok az sayıda çalışma vardır. Dental implantolojideki gelişmelerle birlikte peri-implant bölgedeki bakteriyel enfeksiyona karşı gelişen konak cevabının belirlenmesi yeni bir araştırma sahası olmuştur.

Periimplantitis erken teşhisinde ve hastalığın durdurulması için peri-implant oluk sıvısındaki(PIOS) sitokin seviyesinin değerlendirilmesi oldukça önemlidir.[119] PİOS, dişeti pleksusundaki damarlardan köken alan, osmotik olarak düzenlenen inflamatuvar bir eksudadır. Konak kaynaklı enzimler ve inhibitörleri, inflamatuvar mediatörler, konak yanıtını modifiye eden ajanlar ve doku yıkım ürünlerini içerir.[9] Yapılan çalışmalar PİOS'nın hem hacimsel olarak hem de içerik olarak peri-implant dokulardaki peri-implant hastalıklar için diagnostik potansiyeli olduğu ortaya koymuştur.[10, 58, 95, 121]

Konak cevabının, invaziv olmayan bir yöntem olan PİOS elde edilmesiyle incelenmesi peri-implant hastalıkların teşhisi ve etiopatogenezi açısından önemli ve umut vadeci sonuçlar sunmaktadır.[95] PİOS'un kolay, tekrarlanabilir ve atravmatik bir şekilde elde edilmesi, farklı bölgelerde ve farklı zamanlarda örnekleme imkanı sağlaması, implant çevresi

hastalıklarda lokal yıkım alanlarında bulunması gibi bir çok avantajı ile peri-implantitis teşhisinde yararlanılan önemli bir biyolojik sıvı olmasını sağlamıştır.[81] Biz de çalışmamızda implant etrafındaki yumuşak ve sert dokudaki inflamasyonda rol oynadığı düşünülen TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL17 ve IL-10 seviyelerini inceleyebilmek amacıyla PIOS örneklerinden yararlandık. Peri-implantitis alana özgül bir durum olduğu için tüm ağız bulgularının yerine örnekleme bölgesindeki sitokin düzeyleri ve klinik ölçümleri incelemeyi uygun gördük.

Alınan PIOS örneklerinde; TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL17 ve IL-10 seviyeleri *Human Cytokin 30-Plexi*<sup>®</sup> kiti kullanarak *Luminex 200<sup>TM</sup>* ile değerlendirildi. Multipleks boncuk dizi teknolojisi olarak bilinen Luminex teknolojisi aynı anda birçok molekülün ölçümünü, çok küçük miktarlardaki örneklerde yapabilen ileri bir teknolojidir. Serum, plazma, göz yaşı, vitreus sıvısı, dişeti oluğu sıvısı, peri-implant oluğu sıvısı gibi vücut sıvıları ve hücre süpernatantlarından alınan çok küçük örneklerde sitokin seviyesi kısa zamanda ölçülebilmektedir.[125] Luminex, ELISA ile benzer doğruluk, duyarlılık ve tekrarlanabilirlikte sonuçlar vermektedir. Luminex protokolünün, ELISA protokolüne üstünlüğü düşük örnek hacmi ile aynı koşullardaki analizlerde zamandan ve paradan tasarruf sağlaması ve patolojik durumlar hakkında daha net bilgiler vermesidir.[126]

Araştırmamızda, sağlıklı ve peri-implantitisli implantlarda PIOS'ta TNF- $\alpha$  , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL17 ve IL-10 seviyeleri karşılaştırılmıştır. Bu sitokinler içerisinde IL-17 seviyesinin peri-implantitisli implantlarda, sağlıklı implantlarla karşılaştırıldığında farklılık göstermediği görülmüştür. Diğer 4 sitokinde ise peri-implantitisli ve sağlıklı implantlar arasında anlamlı farklılıklar bulunsa da ölçülen sitokin değerlerinde en yüksek farklılığın IL-1 $\beta$  seviyesinde olduğu bulunmuştur. Ayrıca sondlamada cep derinliği ile IL-1 $\beta$  seviyesi arasında pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir. İncelenen diğer sitokinler ile sondlamada cep derinliği arasında istatistiksel olarak herhangi bir ilişki bulunmamaktadır.

Yapılan in vitro ve in vivo çalışmalar IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$ 'nın osteoklast formasyonundan ve kemik rezorpsiyonundan sorumlu en önemli sitokinler



olduğunu göstermiştir.[188-191] Bu sitokinler osteoblast ve fibroblastlardan proteolitik enzimlerin salgılanmasını ve bir grup hücreden prostoglandin sentezini ve sekresyonunu stimüle eder.[119, 192, 193] IL-1 $\beta$ , inflamasyon ve yara iyileşmesi sırasında plazminojen aktivatör sistemin extraselüler matriks degradasyon aktivitesini kontrol eder ve kollajenaz aktivitesini regüle eder.[160] IL-1 $\beta$ , aynı zamanda prostoglandin E2 sentezini aktive ederek indirekt olarak osteoklast formasyonunu ve dolayısıyla kemik yıkımını başlatır.[194] IL-1 $\beta$ 'nin inhibisyonunun doku yıkımını ve doku inflamasyonundaki ilerleyişi azalttığı gösterilmiştir.[195] TNF- $\alpha$ 'nın lokal enfeksiyonlara karşı konak immun yanıtındaki görevi çok iyi dokümente edilmiştir. İnflamasyon durumunda TNF- $\alpha$ ; proinflamatuvar sitokinler, adezyon molekülleri, kemokinleri ve metalloproteinazları harekete geçirir. Aynı zamanda osteoklastogenesi başlattığı ve esansiyel osteoklast differansiyasyon faktörlerinin sekresyonunu uyararak lokal kemik yıkımını da stimüle ettiği gösterilmiştir. [196] Bu etkilerinden dolayı IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  hem doğal dişler hem de dental implantlar etrafındaki inflamasyonun patogenezinde en fazla araştırılan sitokin olmalarına neden olmuştur. Bu nedenlerden dolayı biz de araştırmamıza IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$ 'ı dahil ettik ve her iki sitokin seviyesi de PİOS'da peri-implantitisli implantlarda, sağlıklı implantlara oranla daha yüksek seviyede bulundu. Çalışmamızda değerlendirilen sitokinler arasında peri-implantitisli ve sağlıklı implantlar arasında en yüksek farklılık IL-1 $\beta$  seviyesinde bulundu. İncelenen sitokinler arasında yalnızca IL-1 $\beta$  seviyesi ile sondalama derinliği arasında pozitif yönlü bir korelasyon tespit edilmiştir. Yani; inflamasyonun şiddetinin artması IL-1 $\beta$ 'nin seviyesinin yükselmesine neden olmuştur.

Murata ve ark. yaptıkları çalışmada; sağlıklı, peri-implant mukositisli ve peri-implantitisli bölgelerden PİOS örnekleri alınarak IL-1 $\beta$ , osteokalsin ve deoxyridinoline seviyeleri değerlendirilmiştir. Deoxyridinoline; incelenen hiçbir örnekte tespit edilmemiştir. Periimplantitisli bölgelerdeki osteokalsin seviyesi, sağlıklı ya da periimplant mukozitisli bölgelerdeki osteokalsin seviyesine kıyasla ciddi farklılık göstermemiştir. Peri-implantitisli bölgelerden elde edilen PİOS da bulunan IL-1 $\beta$  seviyesi ise peri-

implant mukozitis ve sağlıklı implant bölgelerine kıyasla oldukça fazla bulunmuştur. Bir başka ifadeyle inflamasyonunun şiddetinin ilerlemesi ile birlikte PİOS IL-1 $\beta$  seviyesi de artış göstermiştir. Sonuç olarak incelenen biyolojik belirteçler arasında IL-1 $\beta$ 'nin periimplant inflamasyonda önemli rolü olduğu düşünülmüştür.[144]

Salcetti ve ark.'nın yaptıkları çalışmada başarısız dental implantlar klinik, mikrobiyolojik ve immünolojik açıdan incelenmiştir. Çalışmaya; ağızda sadece sağlıklı implantı bulunan 8 hasta, hem sağlıklı hem de başarısız implantı bulunan 15 hasta dahil edilmiştir. Başarısız implantlara sahip hastalarda PİOS'ta IL-1 $\beta$ , PGE2 (prostoglandin E2) ve PDGF (platalet kaynaklı büyüme faktörü) seviyelerinde belirgin artış saptanmıştır. Ağızda hem sağlıklı hem de sağlıklı implantı bulunan hastalardaki sağlıklı implantlardan da PİOS örnekleri alınmış ve sitokin seviyeleri, ağızda sadece sağlıklı implant bulunan hastalarla karşılaştırılmıştır. Hem sağlıklı hem de sağlıklı implantı bulunan hastalardaki sağlıklı implantlar için elde edilen sitokin seviyeleri, sadece sağlıklı implantı bulunan hastalarla kıyaslandığında daha yüksek bulunmuştur. Bu da ağızda mevcut olan hastalıklı bir implantın diğer implantlar için de risk oluşturabileceğini göstermiştir.[81] Bizim çalışmamızda da araştırmaya dahil edilen 8 hastanın ağızda hem sağlıklı hem de periimplantitisli implantlar bulunmaktadır. Salcetti ve ark. çalışmasının aksine elde edilen sitokin seviyeleri karşılaştırıldığında ağızdaki sağlıklı bir implantın diğer implantlar için risk oluşturabileceğini düşündürecek herhangi bir bulgu bulunmamıştır.

Kao ve ark.'nın en az bir sağlıklı implantı mevcut olan 12 hasta üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada sağlıklı ve peri-implantitisli implantlarda PİOS IL-1 $\beta$  seviyeleri değerlendirilmiştir. Sağlıklı implantlarda PİOS IL-1 $\beta$  seviyesi ortalaması 120,4 $\pm$ 73,4pg/ $\mu$ l iken periimplantitisli implantlarda PİOS IL-1 $\beta$  seviyesi ortalaması 385,95 $\pm$ 209 pg/ $\mu$ l'dir. Peri-implantitis grubunda IL-1 $\beta$  seviyesi sağlıklı gruba göre yaklaşık 3 kat artış göstermiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda IL-1 $\beta$ 'nin implant çevresi hastalıkların aktivitesinin belirlenmesinde yararlı bir belirteç olduğu

düşünülmüştür.[197] Bizim çalışmamızda IL-1 $\beta$  seviyesi; periimplantitisli grupta sağlıklı gruba oranla yaklaşık 13 kat daha fazla bulunmuştur.

Lachmann ve ark. yaptıkları çalışmada 29 hastada, 36 sağlıklı ve 11 periimplantitisli implant değerlendirilmiş ve peri-implantitis bulunan implantlarda sağlıklı implantlara kıyasla PIOS'da IL-1 $\beta$  seviyesinde artış rapor edilmiştir.[102]

Yaghobee ve ark. 2013 yılında yayınlanan ve 41 implantın değerlendirildiği çalışmasında peri-implantitisli implantların PIOS'daki IL-1 $\beta$  seviyeleri sağlıklı implantlara oranla çok daha yüksek bulunmuştur. Sondlama derinliğinin 3mm olduğu bölgelerde ortalama IL-1 $\beta$  seviyesi 43,31pg/ $\mu$ l iken sondlama derinliğinin 5mm olduğu bölgelerde ortalama IL-1 $\beta$  seviyesi 162,72pg/ $\mu$ l olarak tespit edilmiştir. Periimplant dokuların sağlığının belirlenmesinde; IL-1 $\beta$  seviyesinin, sondlama derinliği ve sondlamada kanama gibi klinik parametrelere ek olarak kullanılabilir yararlı bir belirteç olduğu sonucuna varılmıştır.[190]

Rocha ve ark. yaptıkları çalışmada peri-implantitisin erken teşhisi için peri-implant oluğu sıvısı yerine tükürük IL-1 $\beta$  seviyesi değerlendirilmiş. IL-1 $\beta$  seviyesi sağlıklı implantlara sahip grupta peri-implantitis bulgusu gösteren gruba oranla daha düşük olarak bulunmuştur. Ayrıca peri-implantitisli implantlardaki sondlama derinliği ile IL-1 $\beta$  seviyesi arasında pozitif bir korelasyon bildirilmiştir.[198] Bizim çalışmamızda da sondlama derinliği ile IL-1 $\beta$  seviyesi arasında pozitif yönlü bir ilişki bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda; sağlıklı implant grubunda IL-1 $\beta$  seviyesi ortalaması 7,00 pg/ $\mu$ l iken peri-implantitisli implant grubunda IL-1 $\beta$  seviyesi ortalaması ise 95,00 pg/ $\mu$ l olarak bulunmuştur. İncelenen 5 sitokin arasında en önemli fark IL-1 $\beta$  seviyesinde tespit edilmiştir. İncelenen sitokinler arasında yalnızca IL-1 $\beta$  seviyesi ile sondlama derinliği arasında pozitif yönlü bir korelasyon tespit edilmiştir. IL-1 $\beta$ , alveoler kemik rezorpsiyonunu stimüle eden en önemli proinflamatuvar sitokindir ve inflamatuvar peri-implant hastalık sırasında artış göstermesinin nedeni de bu durumun bir kanıtı olabilir.

Bizim çalışmamız ve literatürdeki diğer çalışmaların aksine Hultin ve ark. 2002' de yayınlanan çalışmasında; sağlıklı ve peri-implantitisli

implantlarda PIOS'daki IL-1 $\beta$  seviyesinde hiçbir anlamlı farklılık bulunamamıştır.[199]

PIOS IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  seviyelerinin değerlendirildiği bir çalışma olan Panagakos ve ark. yaptıkları çalışmada; 50 implant, sağlıklı, erken peri-implantitisli ve ilerlemiş peri-implantitisli olarak gruplandırılmış ve peri-implant oluşu sıvısındaki IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  seviyeleri ELISA testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Sağlıklı implantlarda IL-1 $\beta$  seviyesi ortalaması 59,47 $\pm$ 15,55pg/ $\mu$ l, erken periimplantitisli implantlarda IL-1 $\beta$  seviyesi ortalaması 460,77  $\pm$ 35,67pg/ $\mu$ l ve ilerlemiş periimplantitisli implantlarda IL-1 $\beta$  seviyesi ortalaması 191,10 $\pm$ 21,60pg/ $\mu$ l olarak bulunmuştur. Peri-implantitisli bölgelerde IL-1 $\beta$  seviyesinde ciddi bir artış rapor edilmiştir. Erken peri-implantitis grubunda, ilerlemiş peri-implantitisli gruba oranla IL-1 $\beta$  seviyesi daha yüksek bulunmuştur. Bu durumun erken peri-implantitisin, ilerlemiş peri-implantitise oranla daha akut bir dönem olması nedeniyle olduğu düşünülmüştür. İncelenen hiçbir örnekte TNF- $\alpha$  tespit edilememiştir.[119]

Schierano ve ark. 25 hasta üzerinde split-mouth olarak gerçekleştirdikleri çalışmada klinik parametreler ve PIOS örnekleri elde edildikten sonra hastaların 21 gün boyunca oral hijyeni kesmeleri sağlanmış, 21. günde örnekler tekrar kaydedildikten sonra ise rutin oral hijyen alışkanlıklarına devam edilerek 90. günde örnekler tekrar elde edilmiştir. Başlangıç, 21. gün ve 90. günlerde alınan PIOS örneklerindeki TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve TGF- $\beta$ 2 seviyeleri değerlendirilmiştir. IL-1 $\beta$  seviyesinde oral hijyen uygulanmayan dönemde ciddi artış rapor edilmiştir. TNF- $\alpha$  ve TGF- $\beta$ 2 seviyeleri için ise değerlendirilen zaman dilimlerinin hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Bu çalışma sonucunda plak birikimi ile dental implantların etrafında meydana gelen inflamasyonun değerlendirilmesinde IL-1 $\beta$  seviyesinin güvenilir olarak kullanılabileceği, oral hijyenin alışkanlıklarına devam edilmesinin ise meydana gelen inflamasyonun çözülmesinde etkin olduğu ortaya koyulmuştur.[200]

Panagakos ve ark. ve Schierano ve ark. yaptıkları çalışmalarda IL-1 $\beta$  ile ilgili sonuçlar bizim çalışmamızı destekler nitelikte iken TNF- $\alpha$  ile ilgili sonuçlar bizim çalışmamızla çelişmektedir.

Petkovic ve ark. kemik kaybı gözlenmeyen 90 dental implantı mevcut klinik inflamatuvar tablolarına göre sağlıklı, erken dönem peri-implant mukozitisli ve ileri dönem peri-implant mukozitisli olarak sınıflandırarak PİOS'da IL-1 $\beta$ , TNF  $\alpha$ , IL-8, MIP-1 $\alpha$  (makrofaj inflamatuvar protein 1 alfa) seviyelerini karşılaştırmışlardır. Çalışmanın sonuçlarında PİOS'ta incelenen tüm immünolojik parametrelerin seviyeleri, inflamasyon derecesi ile doğru orantılı olarak istatistiksel olarak anlamlı oranda artış göstermiştir. İmplant sağlığının değerlendirilmesinde sitokin seviyelerinin monitörize edilmesinin yararlı olabileceği ancak çalışma sayılarının artırılması gerektiği sonucuna varılmıştır.[120]

De Mendonça ve ark. yaptıkları çalışmada 10 peri-implantitisli implantta tedavi öncesinde, tedaviden 3 ay ve 12 ay sonra PİOS' daki TNF- $\alpha$  seviyelerini ve TNF- $\alpha$  seviyesinin, sondlamada kanama, sondlama derinliği, gingival plak indeksi gibi klinik parametrelerle korelasyonunu karşılaştırmıştır. Başlangıç, 3.ay ve 12.ayda PİOS'da ölçülen TNF- $\alpha$  seviyesi sırasıyla 2.8 $\pm$ 3.0 pg/bölge, 0.8 $\pm$ 2.2 pg/bölge ve 0.4 $\pm$ 0.9 pg/bölge' dir. TNF- $\alpha$  seviyesinin tedaviden sonra ciddi şekilde azaldığını göstermişlerdir. TNF- $\alpha$ 'nın periimplant inflamasyonda potansiyel belirteç olabileceği fikrine varılmıştır.[196]

Machetia ve ark. ve Kottinen ve ark. da yaptıkları çalışmalarda peri-implantitisli bölgelerde sağlıklı bölgelere oranla peri-implant oluşu sıvısındaki TNF- $\alpha$  seviyesinin yükseldiğini rapor etmiştir.[201, 202]

Biz de çalışmamızda peri-implantitisli implant grubunda TNF- $\alpha$  seviyesi'ni, sağlıklı implant grubuna oranla anlamlı derecede daha yüksek bulduk. Sağlıklı implant grubunda TNF- $\alpha$  seviyesi medyanı 7,00 pg/ $\mu$ l iken peri-implantitisli implant grubunda TNF- $\alpha$  seviyesi medyanı ise 13,50 pg/ $\mu$ l' dir. Ancak sondlama derinliğindeki artış ile TNF- $\alpha$  seviyesi arasında istatistiksel olarak herhangi bir ilişki tespit edilmemiştir.

IL-6 proinflamatuvar bir sitokindir ve akut faz cevabın ana mediatörlerinden biridir.[203] Esas olarak monosit kaynaklı bir sitokin olan IL-6'nın TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  ile birlikte osteoklastların aktivasyonunda rolü olduğu ve lokal kemik yapım ve yıkımında etkisi olduğu da rapor edilmiştir.[12] IL-6'nın, çeşitli hücrelerden doku yıkımından sorumlu sekonder mediatörlerin salınımını sağlayarak kemik rezorpsiyonunu başlattığı gösterilmiştir.[151, 204] Kono ve ark. yaptıkları çalışmada periodontitisli hastalarda, inflame gingival dokulardan izole edilen mononükleer hücrelerden spontan IL-6 üretimini rapor etmiştir.[205] İnflame gingival dokularda IL-6 üreten hücrelerin varlığı başka araştırmacılar tarafından da gösterilmiştir.[206, 207] Geivelis ve ark. yaptıkları çalışmada dişeti oluğu sıvısındaki IL-6 seviyesinin periodontal hastalık şiddetiyle pozitif korelasyonunu göstermiştir.[208] Literatürde, IL-6'nın dişler etrafındaki inflamasyondaki rolünü gösteren birçok çalışma olsa da dental implantlarda oluşan enfeksiyona karşı oluşan konak cevabındaki etkisi ile ilgili çok az çalışma mevcuttur. Yapılan çalışmalarda da birbiriyle çelişen sonuçlar rapor edilmiştir. Literatürdeki çalışma sayısının az olması, IL-6 ile daha fazla sayıda çalışma yapılmasını gerektirmektedir. Biz de çalışmamızda, dental implantlar etrafında oluşan inflamatuvar süreci yönlendiren sitokinlerden biri olduğu düşünülen IL-6 seviyesini incelemeyi uygun gördük.

Yaghobee ve ark. 2014 yılında yayınlanan çalışmasına 8 hastadaki 16 implant dahil edilmiştir. Bu hastalar en az bir sağlıklı implant ve bir de sağlıklı diş komşuluğunda bulunan periimplantitisli implanta sahiptir. PIOS'daki IL-1 $\beta$  ve IL-6 seviyeleri ELISA metodu kullanılarak değerlendirilmiş ve peri-implantitisli implantlarda hem IL-1 $\beta$  hem de IL-6 seviyesi sağlıklı implantlara oranla daha yüksek bulunmuştur. Periimplantitisli implantlarda IL-1 $\beta$  ve IL-6 seviyesi ortalaması sırasıyla  $20,76 \pm 6,86 \text{ pg}/\mu\text{l}$  ve  $8,87 \pm 5,84 \text{ pg}/\mu\text{l}$  olarak bulunmuştur. Sağlıklı implantlarda ise IL-1 $\beta$  ve IL-6 seviyesi ortalaması sırasıyla  $5,78 \pm 3,00 \text{ pg}/\mu\text{l}$  ve  $4,36 \pm 4,34 \text{ pg}/\mu\text{l}$  olarak tespit edilmiştir.[209]

Ata-Ali ve ark. yaptıkları çalışmada; sigara içmeyen sağlıklı hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. 77 implant üzerinde yürütülen çalışmada peri-

implant mukozitisli ve sağlıklı implantlarda PIOS' daki IL-1 $\beta$  ve IL-6 seviyeleri karşılaştırılmıştır. IL-6 seviyesi peri-implant mukozitisli grupta sağlıklı implant grubuna oranla ciddi derecede yüksek bulunmuş. IL-1 $\beta$  seviyesi ise peri-implant mukozitisli grupta sağlıklı implanta sahip gruba oranla daha yüksek olsa da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir.[210]

Luo ve ark. yaptıkları çalışmada peri-implant oluşu sıvısındaki IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyeleri peri-implantitisli grupta sağlıklı gruba oranla daha yüksek bulunmuştur.[152]

Zhang ve ark.'nın 56 hasta üzerinde yürüttükleri çalışmada 23 sağlıklı, 35 peri-implant mukozitisli ve peri-implantitisli implantta PIOS'da IL-6 seviyeleri değerlendirilmiş. PIOS'da IL-6 seviyesi peri-implantitisli grupta sağlıklı ve peri-implant mukozitisli gruba oranla çok daha yüksek seviyede bulunmuş. Ortalama IL-6 seviyesi sağlıklı implant grubunda  $1.740 \pm 1.660$  pg/ $\mu$ l, peri-implant mukozitis grubunda  $5.530 \pm 1.570$  pg/ $\mu$ l ve peri-implantitis grubunda  $9.360 \pm 5.560$ pg/ $\mu$ l olarak bulunmuştur.[211]

Bizim çalışmamızda da sağlıklı implant grubunda IL-6 medyanı 7.50 pg/ $\mu$ l iken peri-implantitisli implant grubunda IL-6 medyanı 12.00 pg/ $\mu$ l olarak bulunmuştur. Buna göre peri-implantitisli implant grubunda IL-6 seviyesi sağlıklı implant grubuna oranla anlamlı derecede daha yüksektir. Ancak sondlama derinliğindeki artış ile IL-6 seviyesi arasında istatistiksel olarak herhangi bir ilişki tespit edilmemiştir.

Ata-Ali ve ark.[210] , Luo ve ark.[152] , Zhang ve ark.[211] yaptıkları çalışmalarda IL-6 ile ilgili bulunan sonuçlar bizim çalışmamızın sonuçlarını desteklerken Fonseca ve ark[161] ve Severino ve ark.[12]'nin yaptıkları çalışmalarda peri-implantitisli implantlar ve sağlıklı implantlarda PIOS'da IL-6 seviyesinde herhangi bir farklılık bulunmamıştır.

Fonseca ve ark. yaptıkları çalışmada peri-implantitisli ve peri-implant mukozitisli implantı bulunan hastalarda PIOS ve tükürükteki GM-CSF (Granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör), IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, IFN- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$  seviyeleri multiplex immünolojik tanı yöntemi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Peri-implantitisli bölgelerde PIOS'

dan elde edilen total IL-1 $\beta$ , IL-4 ve IL-10 seviyeleri peri-implant mukozitisli bölgelere kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu sitokinler arasında IL-1 $\beta$  seviyesi diğerlerine nazaran daha yüksek orandadır. Değerlendirilen diğer sitokinlerin hiç birisinde gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir.[161] Yani PIOS incelemelerinde gruplar arasında IL-6 ve TNF- $\alpha$  seviyeleri arasında bizim çalışmamızın aksine anlamlı bir fark yok iken IL-1 $\beta$  ve IL-10 seviyesindeki farklılık bizim çalışmamızdaki sonucu desteklemektedir.

IL-10, hem hücrel hem de humoral immün cevapta rol alan, potent anti-inflamatuar özelliklere sahip bir sitokindir.[212, 213] Yapılan çalışmalar IL-10 eksikliğinin, konağı bakteri kaynaklı kronik inflamatuvar duruma yatkın hale getirdiğini göstermektedir.[214] IL-10, proinflamatuvar sitokin seviyelerinin düzenlenmesinde majör role sahiptir. Örneğin; herhangi inflamatuvar stimülana karşı oluşan TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  seviyesi, IL-10 eksikliğinde artış gösterirken, IL-10 tatbik edildiğinde bu proinflamatuvar sitokinlerin azaldığı gösterilmiştir.[203] İnflamatuar mediatörler ve onları kontra-regüle eden moleküller(IL-10 gibi) arasındaki denge peri-implanter hastalıkların patolojisinde çok kritiktir, bu nedenle biz de çalışmamıza IL-10'u dahil ederek, incelediğimiz proinflamatuvar sitokinlerle dengesini araştırmayı uygun gördük.

Güncü ve ark. yaptıkları çalışmada, 20 sağlıklı 27 inflame implant değerlendirilmiştir. Gingival indeks skoru 0 olan implantlar sağlıklı, 1' den büyük olan implantlar inflame olarak kabul edilmiştir. Sağlıklı implant grubunda IL-1 $\beta$  ve IL-10 seviyesi sırasıyla 108,20 $\pm$ 85,90 ve 7,50 $\pm$ 4,10 olarak bulunmuştur. İnflame implant grubunda ise IL-1 $\beta$  ve IL-10 seviyesi sırasıyla 302,20 $\pm$ 303,70 ve 10,23 $\pm$ 4,20 olarak bulunmuştur. İnflame implantlarda PIOS'daki IL-1 $\beta$  ve IL-10 seviyeleri sağlıklı implantlara oranla daha yüksek bulunmuştur.[159]

Bizim çalışmamızda, sağlıklı implant grubunda IL-10 seviyesi medyanı 6,00 pg/ $\mu$ l iken peri-implantitisli implant grubunda IL-10 seviyesi medyanı ise 8,00 pg/ $\mu$ l'dır. Buna göre peri-implantitisli implant grubunda IL-10 seviyesi sağlıklı implant grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı



derecede yüksektir. Ancak sondlama derinliğindeki artış ile IL-10 seviyesi arasında istatistiksel olarak herhangi bir ilişki tespit edilmemiştir. Anti-inflamatuar bir sitokin olan IL-10'un PIOS seviyesinin artmasının sebebi, inflammatuar periimplant hastalık sırasında oluşan yıkım sürecine karşı organizmanın bu süreci dengelenme çabası olabileceğini düşündürmüştür.

Casado ve ark. yaptıkları çalışmada 30 implant; sağlıklı, peri-implant mukozitisli ve peri-implantitisli olarak gruplandırılmış ve PIOS' daki IL-1 $\beta$  ve IL-10 seviyeleri değerlendirilmiştir. Sağlıklı implant grubunda IL-1 $\beta$  seviyesi, hem peri-implant mukozitisli implant grubuna hem de peri-implantitisli implant grubuna oranla düşük bulunmuştur. Bizim çalışmamızın aksine IL-10 seviyesi ise sağlıklı implantlarda diğer iki gruba oranla daha yüksek bulunmuştur.[160]

Son yıllarda, T-hücre alt grubu olan, nötrofil aktivasyonunda rol alan ve bakterilere karşı gelişen immün yanıtta görevli Th17 adında yeni bir hücre tespit edilmiştir. IL-17 de bu Th17 hücresinin sinyal molekülüdür.[12] IL-17'nin romatoid artritli hastalarda kemikteki yıkıcı etkide rol aldığı gösterilmiştir.[215] Diğer bir taraftan; IL-17'nin IL-1 $\beta$ , IL-6 ve IL-8 gibi proinflammatuar sitokinleri indüklediği de düşünülmektedir.[216] IL-17'nin diğer bir önemli fonksiyonu da osteoklastik hücrelerin aktivasyonunu indüklemesidir.[217] Literatürde periimplantitisli hastalarda peri-implant oluşu sıvısındaki IL-17'i inceleyen bugüne kadar yalnızca 2 çalışma bulunmaktadır. Literatüre yeni bir bulgu katmak amacıyla biz de çalışmamıza IL-17'yi dahil etmeyi uygun gördük.

Literatürdeki bu iki çalışma olan; Severino ve ark.[12] ve Darabi ve ark.[13] çalışmaları; IL-17'nin peri-implantitis patogenezinde potansiyel rolü olduğunu düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda ise sağlıklı ve peri-implantitisli implant grubunda PIOS' da IL-17 seviyeleri arasında hiçbir fark bulunamamıştır.

Severino ve ark.'nın 40 implant üzerinde yaptıkları çalışmada sağlıklı ve peri-implantitisli implantlardan PIOS örnekleri alınmış ve IL-17, IL-10, IL-6 ve IL-8 seviyeleri değerlendirilmiştir. Bu çalışmada IL-17 seviyesi peri-implantitisli grupta, sağlıklı implant grubuna oranla oldukça fazla

bulunmuştur. IL-6 ise her iki grupta anlamlı bir fark bulunamamıştır. IL-10 seviyesi ise sağlıklı grupta peri-implantitisli gruba kıyasla daha fazla bulunmuştur. Bu çalışmada IL-17'nin peri-implantitis patogenezinde kritik bir rolü olabileceği düşünülmüştür.[12]

Darabi ve ark. yaptıkları çalışmada 42 implant sağlıklı ve peri-implantitisli olarak gruplandırılmış ve PIOS' daki TNF- $\alpha$  ve IL-17 seviyeleri ELISA ile değerlendirilmiştir. En az 1 yıldır fonksiyonda olan implantlar çalışmaya dahil edilmiştir. Periimplantitis grubunda IL-17 ve TNF- $\alpha$  seviyeleri sırasıyla  $19,7 \pm 16,0$  pg/bölge ve  $38,9 \pm 9,3$  pg/bölge' dir. Sağlıklı implant grubunda ise IL-17 ve TNF- $\alpha$  seviyeleri sırasıyla  $14,5 \pm 8,9$  pg/bölge ve  $14,5 \pm 8,9$  pg/bölge' dir. Hem TNF- $\alpha$  hem de IL-17 seviyeleri peri-implantitisli grupta sağlıklı gruba oranla daha yüksek bulunmuştur.[13]

Bizim çalışmamızda; sağlıklı implant grubunda IL-17 seviyesi ortalaması  $10,70$  pg/ $\mu$ l iken peri-implantitisli implant grubunda IL-17 seviyesi ortalaması ise  $10,90$  pg/ $\mu$ l'dır. İki grup arasında, IL-17 seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Literatürde periimplantitis patogenezinde IL-17'nin etkisini değerlendiren diğer çalışmalar bizim çalışmamızın sonuçlarının aksine IL-17'nin periimplantitis patogenezinde etkin rolü olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle periimplantitis patogenezinde IL-17'nin etkisini araştıran yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda sağlıklı ve peri-implantitisli implanta sahip bireylerin klinik parametreleri ile sağlıklı ve peri-implantitisli implantlarda PİOS'ta TNF- $\alpha$  , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL17 ve IL-10 seviyeleri karşılaştırılmıştır.

Buna göre;

1. Periimplantitisli implantlarda sağlıklı implantlara oranla PİOS' da TNF- $\alpha$  , IL-1 $\beta$ , IL-6 ve IL-10 seviyeleri daha yüksektir. IL-17 seviyesinde ise iki grupta herhangi bir fark tespit edilememiştir.
2. İncelenen sitokinlerin sondlama derinliği ile korelasyonu değerlendirildiğinde yalnızca IL-1 $\beta$  ile pozitif yönlü bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Diğer sitokin seviyeleri ile sondlama derinliği arasında herhangi bir ilişki tespit edilmemiştir.
3. Geçmişte periodontitis hikayesi olan hastalar periimplantitisli implant grubunun %70'ini oluştururken, sağlıklı implant grubunun %35'ini oluşturmaktadır. Periimplantitis gelişme olasılığının kronik periodontitis sebebiyle dişlerini kaybeden hastalarda daha yüksek oranda bulunması literatürdeki diğer çalışmaların sonuçları tarafından da desteklenmektedir.
4. Literatürde yapılan çalışmalar incelendiğinde, periimplant hastalıkların klinik sınıflamasında herhangi bir standardizasyonun olmadığı görülmüştür. Periimplant hastalıklarındaki sitokin seviyelerini inceleyen çalışmalarda birbiriyle çelişen sonuçların olmasının nedeni klinik sınıflamadaki bu standardizasyon eksikliği olabilir. Bu nedenle klinik sınıflamada standardizasyon sağlanması ve yapılacak yeni çalışmaların bu doğrultuda yapılması daha sağlıklı sonuçlar elde edilmesine yardımcı olacaktır.
5. PİOS' da artmış TNF- $\alpha$  ,IL-1 $\beta$ , IL-6 ve IL-10 seviyelerinin peri-implantitis patogeneğinde önemli yeri vardır ve bu sitokinler hastalığın erken teşhisinde yararlı biyolojik belirteçlerdir. PİOS'daki bu sitokin seviyelerinin monitörize edilmesi, peri-implantitisin erken teşhisini sağlayarak implant etrafındaki ciddi

kemik kayıplarının oluşmasının engellenmesine ve olası implant kayıplarının önüne geçilmesine yardımcı olabilir.

6. Çalışmamızda incelenen sitokinler arasında en önemli fark IL-1 $\beta$  seviyesinde bulunmuştur. İncelenen sitokinler arasında yalnızca IL-1 $\beta$  seviyesi ile sondlama derinliği arasında pozitif yönlü bir korelasyon tespit edilmiştir. İncelediğimiz diğer sitokinlerle sondlama derinliği arasında herhangi bir ilişki görülmemiştir. Yani; inflamasyonun şiddetinin artması IL-1 $\beta$ ' nın seviyesinin yükselmesine neden olmuştur. Literatüderdeki çalışmaların büyük bir kısmı da bu sonucu desteklemektedir. Bu nedenle IL- 1 $\beta$ , incelenen diğer sitokinlere kıyasla peri-implantitisin teşhisinde kullanılabilecek daha yararlı bir beliteç olabileceği düşünülmüştür.
7. Periimplantitis patogenezindeki inceliklerin anlaşılması, yeni tedavi paradigmalarının oluşturulmasına ve hastalığı önleme stratejilerinin geliştirilmesine ciddi katkı sağlayacaktır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Misch, C.E., *Contemporary implant dentistry*. 2nd ed. 1999, St. Louis: Mosby. xviii, 684 p.
2. Adell, R., et al., *A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw*. *Int J Oral Surg*, 1981. 10(6): p. 387-416.
3. Ferreira, S.D., et al., *Prevalence and risk variables for peri-implant disease in Brazilian subjects*. *J Clin Periodontol*, 2006. 33(12): p. 929-35.
4. Zitzmann, N.U. and T. Berglundh, *Definition and prevalence of peri-implant diseases*. *J Clin Periodontol*, 2008. 35(8 Suppl): p. 286-91.
5. Branemark, P.I., et al., *Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period*. *Scand J Plast Reconstr Surg Suppl*, 1977. 16: p. 1-132.
6. Bragger, U., et al., *Biological and technical complications and failures with fixed partial dentures (FPD) on implants and teeth after four to five years of function*. *Clin Oral Implants Res*, 2001. 12(1): p. 26-34.
7. Kotsovilis, S., et al., *Therapy of peri-implantitis: a systematic review*. *J Clin Periodontol*, 2008. 35(7): p. 621-9.
8. Deppe, H., H.H. Horch, and A. Neff, *Conventional versus CO2 laser-assisted treatment of peri-implant defects with the concomitant use of pure-phase beta-tricalcium phosphate: a 5-year clinical report*. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 2007. 22(1): p. 79-86.
9. Apse, P., et al., *Microbiota and crevicular fluid collagenase activity in the osseointegrated dental implant sulcus: a comparison of sites in edentulous and partially edentulous patients*. *J Periodontal Res*, 1989. 24(2): p. 96-105.
10. Kaklamanos, E.G. and L. Tsalikis, *A review on peri-implant crevicular fluid assays potential in monitoring and predicting peri-implant tissue responses*. *J Int Acad Periodontol*, 2002. 4(2): p. 49-59.
11. Offenbacher, S., *Periodontal diseases: pathogenesis*. *Ann Periodontol*, 1996. 1(1): p. 821-78.
12. Severino, V.O., M.H. Napimoga, and S.A. de Lima Pereira, *Expression of IL-6, IL-10, IL-17 and IL-8 in the peri-implant crevicular fluid of patients with peri-implantitis*. *Arch Oral Biol*, 2011. 56(8): p. 823-8.
13. Darabi, E., Z. Kadkhoda, and A. Amirzargar, *Comparison of the levels of tumor necrosis factor-alpha 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): p. 75-80.

14. Faot, F., et al., *Can peri-implant crevicular fluid assist in the diagnosis of peri-implantitis? A systematic review and meta-analysis.* J Periodontol, 2015. 86(5): p. 631-45.
15. Chattman, R., *Implantology: history and review.* Bull Plainfield Dent Soc, 1970. 2(2): p. 15-9.
16. Gomez, M., R. Avila, and S. Landa, *[Historical development of dental implantology].* Rev Esp Estomatol, 1988. 36(4): p. 303-10.
17. Atilla, G., *A rare find in Anatolia--a tooth implant (mid-sixth century B.C.).* J Oral Implantol, 1993. 19(1): p. 54-7.
18. Searson, L.J., M. Gough, and K. Hemmings, *Implantology in General Dental Practice*, ed. N.H.F. Wilson. 2005, London.
19. Granat, J., *[Was there implantology 7000 years ago?].* Inf Dent, 1990. 72(22): p. 1959-61.
20. Linkow, L.I., *The blade vent--the most promising tooth abutment.* Oral Implantol, 1971. 1(3): p. 175-98.
21. Nakajima, H. and T. Okabe, *Titanium in dentistry: development and research in the U.S.A.* Dent Mater J, 1996. 15(2): p. 77-90.
22. Derome, J., *[A bit of history and dental implantology today].* Promot Dent, 1973(20): p. 12-8 passim.
23. Branemark, P.I., G. Zarb, and T. Alberktsson, *Tissue Integrated Prothesis- Osseointegration in Clinical Dentistry.* 1985, Chicago: Quintessence Publishing Co.
24. Sullivan, R.M., *Implant dentistry and the concept of osseointegration: a historical perspective.* J Calif Dent Assoc, 2001. 29(11): p. 737-45.
25. Gaviria, L., et al., *Current trends in dental implants.* J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg, 2014. 40(2): p. 50-60.
26. Spiekermann, H., *Implantology.* Color atlas of dental medicine. 1995, Stuttgart ; New York; New York: G. Thieme Verlag; Thieme Medical Publishers. xii, 388 p.
27. English, C., *An overview of implant hardware.* J Am Dent Assoc, 1990. 121(3): p. 360, 364, 366 passim.
28. Lemons, J. and J. Natiella, *Biomaterials, biocompatibility, and peri-implant considerations.* Dent Clin North Am, 1986. 30(1): p. 3-23.
29. Buser, D., et al., *Influence of surface characteristics on bone integration of titanium implants. A histomorphometric study in miniature pigs.* J Biomed Mater Res, 1991. 25(7): p. 889-902.
30. Triplett, R.G., et al., *Implant materials, design, and surface topographies: their influence on osseointegration of dental implants.* J Long Term Eff Med Implants, 2003. 13(6): p. 485-501.

31. Larsson, C., et al., *Bone response to surface-modified titanium implants: studies on the early tissue response to machined and electropolished implants with different oxide thicknesses*. *Biomaterials*, 1996. 17(6): p. 605-16.
32. Albrektsson, T., et al., *Osseointegrated titanium implants. Requirements for ensuring a long-lasting, direct bone-to-implant anchorage in man*. *Acta Orthop Scand*, 1981. 52(2): p. 155-70.
33. Zarb, G.A. and A. Schmitt, *Osseointegration and the edentulous predicament. The 10-year-old Toronto study*. *Br Dent J*, 1991. 170(12): p. 439-44.
34. el Askary, A.S., R.M. Meffert, and T. Griffin, *Why do dental implants fail? Part I*. *Implant Dent*, 1999. 8(2): p. 173-85.
35. Johansson, C. and T. Albrektsson, *Integration of screw implants in the rabbit: a 1-year follow-up of removal torque of titanium implants*. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 1987. 2(2): p. 69-75.
36. Tondevold, E. and P. Eliassen, *Blood flow rates in canine cortical and cancellous bone measured with <sup>99</sup>Tcm-labelled human albumin microspheres*. *Acta Orthop Scand*, 1982. 53(1): p. 7-11.
37. Marco, F., et al., *Peri-implant osteogenesis in health and osteoporosis*. *Micron*, 2005. 36(7-8): p. 630-44.
38. Roberts, W.E., *Bone tissue interface*. *J Dent Educ*, 1988. 52(12): p. 804-9.
39. Peterson, L.J., *Contemporary oral and maxillofacial surgery*. 4th ed. 2003, St. Louis: Mosby. xviii, 776 p.
40. Park, J.Y. and J.E. Davies, *Red blood cell and platelet interactions with titanium implant surfaces*. *Clin Oral Implants Res*, 2000. 11(6): p. 530-9.
41. Block, M.S., J.N. Kent, and L. Guerra, *Implants in dentistry : essentials of endosseous implants for maxillofacial reconstruction*. 1997, Philadelphia: Saunders. xxi, 301 p.
42. Cooper, L.F., *Biologic determinants of bone formation for osseointegration: clues for future clinical improvements*. *J Prosthet Dent*, 1998. 80(4): p. 439-49.
43. Watzek, G., *Endosseous implants : scientific and clinical aspects*. 1996, Chicago: Quintessence Pub. Co. 407 p.
44. Simmons, D.J., *Fracture healing perspectives*. *Clin Orthop Relat Res*, 1985(200): p. 100-13.
45. Esposito, M., et al., *Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants. (II). Etiopathogenesis*. *Eur J Oral Sci*, 1998. 106(3): p. 721-64.
46. Olmedo-Gaya, M.V., et al., *Risk factors associated with early implant failure: A 5-year retrospective clinical study*. *J Prosthet Dent*, 2015.

47. Guimaraes, M.B., et al., *Influence of the local application of sodium alendronate gel on osseointegration of titanium implants*. Int J Oral Maxillofac Surg, 2015. 44(11): p. 1423-9.
48. Schnitman, P.A. and L.B. Shulman, *Recommendations of the consensus development conference on dental implants*. J Am Dent Assoc, 1979. 98(3): p. 373-7.
49. McKinney, R.V., Jr., D.E. Steflik, and D.L. Koth, *Per, peri, or trans? A concept for improved dental implant terminology*. J Prosthet Dent, 1984. 52(2): p. 267-9.
50. Albrektsson, T., et al., *The long-term efficacy of currently used dental implants: a review and proposed criteria of success*. Int J Oral Maxillofac Implants, 1986. 1(1): p. 11-25.
51. Smith, D.E. and G.A. Zarb, *Criteria for success of osseointegrated endosseous implants*. J Prosthet Dent, 1989. 62(5): p. 567-72.
52. Misch, C.E., et al., *Implant success, survival, and failure: the International Congress of Oral Implantologists (ICOI) Pisa Consensus Conference*. Implant Dent, 2008. 17(1): p. 5-15.
53. Stern, J.K., Rosenberg, E.S., Evian, C.I., Waasdorp, J., *Implant failure: prevalence, risk factors, management, and prevention*. Dental Implant Complications Etiology, Prevention, and Treatment, ed. S.J. Froum. 2010.
54. Linkow, L.I., et al., *Factors influencing long-term implant success*. J Prosthet Dent, 1990. 63(1): p. 64-73.
55. Froum, S.J., *Dental implant complications : etiology, prevention, and treatment*. 2010, Chichester, West Sussex, UK ; Ames, Iowa: Wiley-Blackwell. xviii, 494 p.
56. Baumgarten, H.S. and G.J. Chiche, *Diagnosis and evaluation of complications and failures associated with osseointegrated implants*. Compend Contin Educ Dent, 1995. 16(8): p. 814, 816, 818 passim.
57. Arakawa, H., et al., *Matrix metalloproteinase-8 is the major potential collagenase in active peri-implantitis*. J Prosthodont Res, 2012. 56(4): p. 249-55.
58. Javed, F., et al., *Proinflammatory cytokines in the crevicular fluid of patients with peri-implantitis*. Cytokine, 2011. 53(1): p. 8-12.
59. Berglundh, T., et al., *The soft tissue barrier at implants and teeth*. Clin Oral Implants Res, 1991. 2(2): p. 81-90.
60. Buser, D., et al., *Soft tissue reactions to non-submerged unloaded titanium implants in beagle dogs*. J Periodontol, 1992. 63(3): p. 225-35.
61. Berglundh, T., et al., *Soft tissue reaction to de novo plaque formation on implants and teeth. An experimental study in the dog*. Clin Oral Implants Res, 1992. 3(1): p. 1-8.



62. Froum, S.J. and P.S. Rosen, *A proposed classification for peri-implantitis*. Int J Periodontics Restorative Dent, 2012. 32(5): p. 533-40.
63. Berglundh, T., L. Persson, and B. Klinge, *A systematic review of the incidence of biological and technical complications in implant dentistry reported in prospective longitudinal studies of at least 5 years*. J Clin Periodontol, 2002. 29 Suppl 3: p. 197-212; discussion 232-3.
64. Karoussis, I.K., et al., *Long-term implant prognosis in patients with and without a history of chronic periodontitis: a 10-year prospective cohort study of the ITI Dental Implant System*. Clin Oral Implants Res, 2003. 14(3): p. 329-39.
65. Fransson, C., et al., *Prevalence of subjects with progressive bone loss at implants*. Clin Oral Implants Res, 2005. 16(4): p. 440-6.
66. Bragger, U., et al., *Technical and biological complications/failures with single crowns and fixed partial dentures on implants: a 10-year prospective cohort study*. Clin Oral Implants Res, 2005. 16(3): p. 326-34.
67. Roos-Jansaker, A.M., et al., *Nine- to fourteen-year follow-up of implant treatment. Part III: factors associated with peri-implant lesions*. J Clin Periodontol, 2006. 33(4): p. 296-301.
68. Fransson, C., J. Wennstrom, and T. Berglundh, *Clinical characteristics at implants with a history of progressive bone loss*. Clin Oral Implants Res, 2008. 19(2): p. 142-7.
69. Dierens, M., et al., *Long-term follow-up of turned single implants placed in periodontally healthy patients after 16-22 years: radiographic and peri-implant outcome*. Clin Oral Implants Res, 2012. 23(2): p. 197-204.
70. Mir-Mari, J., et al., *Prevalence of peri-implant diseases. A cross-sectional study based on a private practice environment*. J Clin Periodontol, 2012. 39(5): p. 490-4.
71. Gatti, C., et al., *Outcome of dental implants in partially edentulous patients with and without a history of periodontitis: a 5-year interim analysis of a cohort study*. Eur J Oral Implantol, 2008. 1(1): p. 45-51.
72. Maximo, M.B., et al., *Peri-implant diseases may be associated with increased time loading and generalized periodontal bone loss: preliminary results*. J Oral Implantol, 2008. 34(5): p. 268-73.
73. Klinge, B., J. Meyle, and G. Working, *Peri-implant tissue destruction. The Third EAO Consensus Conference 2012*. Clin Oral Implants Res, 2012. 23 Suppl 6: p. 108-10.
74. Derks, J. and C. Tomasi, *Peri-implant health and disease. A systematic review of current epidemiology*. J Clin Periodontol, 2015. 42 Suppl 16: p. S158-71.

75. Mombelli, A., D. Buser, and N.P. Lang, *Colonization of osseointegrated titanium implants in edentulous patients. Early results.* Oral Microbiol Immunol, 1988. 3(3): p. 113-20.
76. Persson, L.G., et al., *Osseointegration following treatment of peri-implantitis and replacement of implant components. An experimental study in the dog.* J Clin Periodontol, 2001. 28(3): p. 258-63.
77. Mombelli, A., et al., *The microbiota associated with successful or failing osseointegrated titanium implants.* Oral Microbiol Immunol, 1987. 2(4): p. 145-51.
78. Furst, M.M., et al., *Bacterial colonization immediately after installation on oral titanium implants.* Clin Oral Implants Res, 2007. 18(4): p. 501-8.
79. Shibli, J.A., et al., *Composition of supra- and subgingival biofilm of subjects with healthy and diseased implants.* Clin Oral Implants Res, 2008. 19(10): p. 975-82.
80. Pontoriero, R., et al., *Experimentally induced peri-implant mucositis. A clinical study in humans.* Clin Oral Implants Res, 1994. 5(4): p. 254-9.
81. Salcetti, J.M., et al., *The clinical, microbial, and host response characteristics of the failing implant.* Int J Oral Maxillofac Implants, 1997. 12(1): p. 32-42.
82. Renvert, S., et al., *Infection at titanium implants with or without a clinical diagnosis of inflammation.* Clin Oral Implants Res, 2007. 18(4): p. 509-16.
83. Salvi, G.E., et al., *One-year bacterial colonization patterns of Staphylococcus aureus and other bacteria at implants and adjacent teeth.* Clin Oral Implants Res, 2008. 19(3): p. 242-8.
84. Heydenrijk, K., et al., *Microbiota around root-form endosseous implants: a review of the literature.* Int J Oral Maxillofac Implants, 2002. 17(6): p. 829-38.
85. Leonhardt, A., et al., *A longitudinal microbiological study on osseointegrated titanium implants in partially edentulous patients.* Clin Oral Implants Res, 1993. 4(3): p. 113-20.
86. Quirynen, M., et al., *Microbiological and clinical outcomes and patient satisfaction for two treatment options in the edentulous lower jaw after 10 years of function.* Clin Oral Implants Res, 2005. 16(3): p. 277-87.
87. Medzhitov, R., *Recognition of microorganisms and activation of the immune response.* Nature, 2007. 449(7164): p. 819-26.
88. Berglundh, T., et al., *Histopathological observations of human periimplantitis lesions.* J Clin Periodontol, 2004. 31(5): p. 341-7.

89. Gualini, F. and T. Berglundh, *Immunohistochemical characteristics of inflammatory lesions at implants*. J Clin Periodontol, 2003. 30(1): p. 14-8.
90. Esposito, M., et al., *Immunohistochemistry of soft tissues surrounding late failures of Branemark implants*. Clin Oral Implants Res, 1997. 8(5): p. 352-66.
91. Abrahamsson, I., T. Berglundh, and J. Lindhe, *Soft tissue response to plaque formation at different implant systems. A comparative study in the dog*. Clin Oral Implants Res, 1998. 9(2): p. 73-9.
92. Lindhe, J., et al., *Experimental breakdown of peri-implant and periodontal tissues. A study in the beagle dog*. Clin Oral Implants Res, 1992. 3(1): p. 9-16.
93. Albouy, J.P., et al., *Spontaneous progression of ligature induced peri-implantitis at implants with different surface characteristics. An experimental study in dogs II: histological observations*. Clin Oral Implants Res, 2009. 20(4): p. 366-71.
94. Ericsson, I., et al., *Long-standing plaque and gingivitis at implants and teeth in the dog*. Clin Oral Implants Res, 1992. 3(3): p. 99-103.
95. Heitz-Mayfield, L.J., *Peri-implant diseases: diagnosis and risk indicators*. J Clin Periodontol, 2008. 35(8 Suppl): p. 292-304.
96. Klinge, B., *Peri-implant marginal bone loss: an academic controversy or a clinical challenge?* Eur J Oral Implantol, 2012. 5 Suppl: p. S13-9.
97. Lindquist, L.W., G.E. Carlsson, and T. Jemt, *Association between marginal bone loss around osseointegrated mandibular implants and smoking habits: a 10-year follow-up study*. J Dent Res, 1997. 76(10): p. 1667-74.
98. Karoussis, I.K., S. Kotsovilis, and I. Fourmoussis, *A comprehensive and critical review of dental implant prognosis in periodontally compromised partially edentulous patients*. Clin Oral Implants Res, 2007. 18(6): p. 669-79.
99. Schou, S., et al., *Outcome of implant therapy in patients with previous tooth loss due to periodontitis*. Clin Oral Implants Res, 2006. 17 Suppl 2: p. 104-23.
100. Van der Weijden, G.A., K.M. van Bommel, and S. Renvert, *Implant therapy in partially edentulous, periodontally compromised patients: a review*. J Clin Periodontol, 2005. 32(5): p. 506-11.
101. Strietzel, F.P., et al., *Smoking interferes with the prognosis of dental implant treatment: a systematic review and meta-analysis*. J Clin Periodontol, 2007. 34(6): p. 523-44.

102. Lachmann, S., et al., *Associations between peri-implant crevicular fluid volume, concentrations of crevicular inflammatory mediators, and composite IL-1A -889 and IL-1B +3954 genotype. A cross-sectional study on implant recall patients with and without clinical signs of peri-implantitis.* Clin Oral Implants Res, 2007. 18(2): p. 212-23.
103. Wilson, T.G., Jr. and M. Nunn, *The relationship between the interleukin-1 periodontal genotype and implant loss. Initial data.* J Periodontol, 1999. 70(7): p. 724-9.
104. Wennstrom, J.L. and J. Derks, *Is there a need for keratinized mucosa around implants to maintain health and tissue stability?* Clin Oral Implants Res, 2012. 23 Suppl 6: p. 136-46.
105. Ellegaard, B., V. Baelum, and T. Karring, *Implant therapy in periodontally compromised patients.* Clin Oral Implants Res, 1997. 8(3): p. 180-8.
106. Wennstrom, J.L., et al., *Oral rehabilitation with implant-supported fixed partial dentures in periodontitis-susceptible subjects. A 5-year prospective study.* J Clin Periodontol, 2004. 31(9): p. 713-24.
107. Galindo-Moreno, P., et al., *Influence of alcohol and tobacco habits on peri-implant marginal bone loss: a prospective study.* Clin Oral Implants Res, 2005. 16(5): p. 579-86.
108. Lang, N.P., et al., *Absence of bleeding on probing. An indicator of periodontal stability.* J Clin Periodontol, 1990. 17(10): p. 714-21.
109. Lang, N.P., et al., *Bleeding on probing as it relates to probing pressure and gingival health.* J Clin Periodontol, 1991. 18(4): p. 257-61.
110. Lang, N.P., et al., *Histologic probe penetration in healthy and inflamed peri-implant tissues.* Clin Oral Implants Res, 1994. 5(4): p. 191-201.
111. Luterbacher, S., et al., *Diagnostic characteristics of clinical and microbiological tests for monitoring periodontal and peri-implant mucosal tissue conditions during supportive periodontal therapy (SPT).* Clin Oral Implants Res, 2000. 11(6): p. 521-9.
112. Etter, T.H., et al., *Healing after standardized clinical probing of the perimplant soft tissue seal: a histomorphometric study in dogs.* Clin Oral Implants Res, 2002. 13(6): p. 571-80.
113. Salvi, G.E. and N.P. Lang, *Diagnostic parameters for monitoring peri-implant conditions.* Int J Oral Maxillofac Implants, 2004. 19 Suppl: p. 116-27.
114. Schou, S., et al., *Probing around implants and teeth with healthy or inflamed peri-implant mucosa/gingiva. A histologic comparison in cynomolgus monkeys (Macaca fascicularis).* Clin Oral Implants Res, 2002. 13(2): p. 113-26.

115. Kullman, L., et al., *Comparison of radiographic bone height assessments in panoramic and intraoral radiographs of implant patients*. Int J Oral Maxillofac Implants, 2007. 22(1): p. 96-100.
116. De Smet, E., et al., *The accuracy and reliability of radiographic methods for the assessment of marginal bone level around oral implants*. Dentomaxillofac Radiol, 2002. 31(3): p. 176-81.
117. Hammerle, C.H. and R. Glauser, *Clinical evaluation of dental implant treatment*. Periodontol 2000, 2004. 34: p. 230-9.
118. Mengel, R., B. Kruse, and L. Flores-de-Jacoby, *Digital volume tomography in the diagnosis of peri-implant defects: an in vitro study on native pig mandibles*. J Periodontol, 2006. 77(7): p. 1234-41.
119. Panagakos, F.S., et al., *Detection and measurement of inflammatory cytokines in implant crevicular fluid: a pilot study*. Int J Oral Maxillofac Implants, 1996. 11(6): p. 794-9.
120. Petkovic, A.B., et al., *Proinflammatory cytokines (IL-1beta and TNF-alpha) and chemokines (IL-8 and MIP-1alpha) as markers of peri-implant tissue condition*. Int J Oral Maxillofac Surg, 2010. 39(5): p. 478-85.
121. Luo, Z., et al., *Expression of IL-22, IL-22R and IL-23 in the peri-implant soft tissues of patients with peri-implantitis*. Arch Oral Biol, 2013. 58(5): p. 523-9.
122. Svahn, A., et al., *Evaluation of three commercial enzyme-linked immunosorbent assays and two latex agglutination assays for diagnosis of primary Epstein-Barr virus infection*. J Clin Microbiol, 1997. 35(11): p. 2728-32.
123. Gartner, B.C., et al., *Evaluation of four commercially available Epstein-Barr virus enzyme immunoassays with an immunofluorescence assay as the reference method*. Clin Diagn Lab Immunol, 2003. 10(1): p. 78-82.
124. Fung, D.Y., *Predictions for rapid methods and automation in food microbiology*. J AOAC Int, 2002. 85(4): p. 1000-2.
125. Khan, S.S., et al., *Multiplex bead array assays for detection of soluble cytokines: comparisons of sensitivity and quantitative values among kits from multiple manufacturers*. Cytometry B Clin Cytom, 2004. 61(1): p. 35-9.
126. Adamcova, M., S. Ruzickova, and F. Simko, *Multiplexed immunoassays for simultaneous quantification of cardiovascular biomarkers in the model of H(G)-nitro-L-arginine methylester (L-NAME) hypertensive rat*. J Physiol Pharmacol, 2013. 64(2): p. 211-7.
127. Callard, R., A.J. George, and J. Stark, *Cytokines, chaos, and complexity*. Immunity, 1999. 11(5): p. 507-13.

128. Abbas, A.K. and A.H. Lichtman, *Basic immunology : functions and disorders of the immune system*. 3rd ed. 2009, Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier. viii, 312 p.
129. Rothman, P., et al., *Cytokines and growth factors signal through tyrosine phosphorylation of a family of related transcription factors*. *Immunity*, 1994. 1(6): p. 457-68.
130. Moscatelli, D., et al., *Both normal and tumor cells produce basic fibroblast growth factor*. *J Cell Physiol*, 1986. 129(2): p. 273-6.
131. Kubota, Y., et al., *Interleukin-1alpha-dependent regulation of matrix metalloproteinase-9(MMP-9) secretion and activation in the epithelial cells of odontogenic jaw cysts*. *J Dent Res*, 2000. 79(6): p. 1423-30.
132. Dinarello, C.A., *Therapeutic strategies to reduce IL-1 activity in treating local and systemic inflammation*. *Curr Opin Pharmacol*, 2004. 4(4): p. 378-85.
133. Kubota, Y., et al., *Discrimination of ameloblastomas from odontogenic keratocysts by cytokine levels and gelatinase species of the intracystic fluids*. *J Oral Pathol Med*, 2001. 30(7): p. 421-7.
134. Ninomiya, T., et al., *Marsupialization inhibits interleukin-1alpha expression and epithelial cell proliferation in odontogenic keratocysts*. *J Oral Pathol Med*, 2002. 31(9): p. 526-33.
135. Dinarello, C.A., *Inflammatory cytokines: interleukin-1 and tumor necrosis factor as effector molecules in autoimmune diseases*. *Curr Opin Immunol*, 1991. 3(6): p. 941-8.
136. Dinarello, C.A., *Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism*. *Blood*, 1991. 77(8): p. 1627-52.
137. Tocci, M.J., *Structure and function of interleukin-1 beta converting enzyme*. *Vitam Horm*, 1997. 53: p. 27-63.
138. Arend, W.P., *The mode of action of cytokine inhibitors*. *J Rheumatol Suppl*, 2002. 65: p. 16-21.
139. Koide, M., et al., *In vivo administration of IL-1 beta accelerates silk ligature-induced alveolar bone resorption in rats*. *J Oral Pathol Med*, 1995. 24(9): p. 420-34.
140. Assuma, R., et al., *IL-1 and TNF antagonists inhibit the inflammatory response and bone loss in experimental periodontitis*. *J Immunol*, 1998. 160(1): p. 403-9.
141. Dewhirst, F.E., et al., *Purification and partial sequence of human osteoclast-activating factor: identity with interleukin 1 beta*. *J Immunol*, 1985. 135(4): p. 2562-8.
142. Sabatini, M., et al., *Infusions of recombinant human interleukins 1 alpha and 1 beta cause hypercalcemia in normal mice*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1988. 85(14): p. 5235-9.

143. Nguyen, L., et al., *Interleukin-1 beta stimulates bone resorption and inhibits bone formation in vivo*. *Lymphokine Cytokine Res*, 1991. 10(1-2): p. 15-21.
144. Murata, M., et al., *Osteocalcin, deoxyypyridinoline and interleukin-1beta in peri-implant crevicular fluid of patients with peri-implantitis*. *Clin Oral Implants Res*, 2002. 13(6): p. 637-43.
145. Abul, K.A., Andrew H.L., Shiv, P., *Basic Immunology: Functions and disorders of the immune system*.
146. Okada, H. and S. Murakami, *Cytokine expression in periodontal health and disease*. *Crit Rev Oral Biol Med*, 1998. 9(3): p. 248-66.
147. Tilg, H., C.A. Dinarello, and J.W. Mier, *IL-6 and APPs: anti-inflammatory and immunosuppressive mediators*. *Immunol Today*, 1997. 18(9): p. 428-32.
148. Kishimoto, T., *Interleukin-6: discovery of a pleiotropic cytokine*. *Arthritis Res Ther*, 2006. 8 Suppl 2: p. S2.
149. Fujihashi, K., et al., *Cytokines and periodontal disease: immunopathological role of interleukins for B cell responses in chronic inflamed gingival tissues*. *J Periodontol*, 1993. 64(5 Suppl): p. 400-6.
150. Bozkurt, F.Y., et al., *Relationship between interleukin-6 levels in gingival crevicular fluid and periodontal status in patients with rheumatoid arthritis and adult periodontitis*. *J Periodontol*, 2000. 71(11): p. 1756-60.
151. Ishimi, Y., et al., *IL-6 is produced by osteoblasts and induces bone resorption*. *J Immunol*, 1990. 145(10): p. 3297-303.
152. Luo, L., et al., *Expression of HMGB1 and HMGN2 in gingival tissues, GCF and PICF of periodontitis patients and peri-implantitis*. *Arch Oral Biol*, 2011. 56(10): p. 1106-11.
153. Cassatella, M.A., et al., *Interleukin 10 (IL-10) inhibits the release of proinflammatory cytokines from human polymorphonuclear leukocytes. Evidence for an autocrine role of tumor necrosis factor and IL-1 beta in mediating the production of IL-8 triggered by lipopolysaccharide*. *J Exp Med*, 1993. 178(6): p. 2207-11.
154. Cuzzocrea, S., et al., *Absence of endogeneous interleukin-10 enhances the evolution of murine type-II collagen-induced arthritis*. *Eur Cytokine Netw*, 2001. 12(4): p. 568-80.
155. Puliti, M., et al., *Regulatory role of interleukin-10 in experimental group B streptococcal arthritis*. *Infect Immun*, 2002. 70(6): p. 2862-8.
156. Bozkurt, F.Y., et al., *Anti-inflammatory cytokines in gingival crevicular fluid in patients with periodontitis and rheumatoid arthritis: a preliminary report*. *Cytokine*, 2006. 35(3-4): p. 180-5.

157. Johannsen, A., N. Bjurshammar, and A. Gustafsson, *The influence of academic stress on gingival inflammation*. *Int J Dent Hyg*, 2010. 8(1): p. 22-7.
158. Teles, R.P., et al., *Relationships between subgingival microbiota and GCF biomarkers in generalized aggressive periodontitis*. *J Clin Periodontol*, 2010. 37(4): p. 313-23.
159. Guncu, G.N., et al., *Effect of inflammation on cytokine levels and bone remodelling markers in peri-implant sulcus fluid: a preliminary report*. *Cytokine*, 2012. 59(2): p. 313-6.
160. Casado, P.L., et al., *Interleukins 1beta and 10 expressions in the periimplant crevicular fluid from patients with untreated periimplant disease*. *Implant Dent*, 2013. 22(2): p. 143-50.
161. Fonseca, F.J., et al., *Cytokines expression in saliva and peri-implant crevicular fluid of patients with peri-implant disease*. *Clin Oral Implants Res*, 2014. 25(2): p. e68-72.
162. Stockinger, B. and M. Veldhoen, *Differentiation and function of Th17 T cells*. *Curr Opin Immunol*, 2007. 19(3): p. 281-6.
163. Miossec, P., T. Korn, and V.K. Kuchroo, *Interleukin-17 and type 17 helper T cells*. *N Engl J Med*, 2009. 361(9): p. 888-98.
164. Kelly, M.N., et al., *Interleukin-17/interleukin-17 receptor-mediated signaling is important for generation of an optimal polymorphonuclear response against Toxoplasma gondii infection*. *Infect Immun*, 2005. 73(1): p. 617-21.
165. Ye, P., et al., *Requirement of interleukin 17 receptor signaling for lung CXC chemokine and granulocyte colony-stimulating factor expression, neutrophil recruitment, and host defense*. *J Exp Med*, 2001. 194(4): p. 519-27.
166. Huang, W., et al., *Requirement of interleukin-17A for systemic anti-Candida albicans host defense in mice*. *J Infect Dis*, 2004. 190(3): p. 624-31.
167. Miossec, P., *Interleukin-17 in rheumatoid arthritis: if T cells were to contribute to inflammation and destruction through synergy*. *Arthritis Rheum*, 2003. 48(3): p. 594-601.
168. Kurasawa, K., et al., *Increased interleukin-17 production in patients with systemic sclerosis*. *Arthritis Rheum*, 2000. 43(11): p. 2455-63.
169. Crispin, J.C., et al., *Expanded double negative T cells in patients with systemic lupus erythematosus produce IL-17 and infiltrate the kidneys*. *J Immunol*, 2008. 181(12): p. 8761-6.
170. Crispin, J.C. and G.C. Tsokos, *Interleukin-17-producing T cells in lupus*. *Curr Opin Rheumatol*, 2010. 22(5): p. 499-503.
171. Korn, T., et al., *IL-17 and Th17 Cells*. *Annu Rev Immunol*, 2009. 27: p. 485-517.



172. Beklen, A., et al., *MMPs, IL-1, and TNF are regulated by IL-17 in periodontitis*. J Dent Res, 2007. 86(4): p. 347-51.
173. Vernal, R., et al., *Levels of interleukin-17 in gingival crevicular fluid and in supernatants of cellular cultures of gingival tissue from patients with chronic periodontitis*. J Clin Periodontol, 2005. 32(4): p. 383-9.
174. Ainamo, J. and I. Bay, *Problems and proposals for recording gingivitis and plaque*. Int Dent J, 1975. 25(4): p. 229-35.
175. Kuboki, T., et al., *Quality of life assessment of bone-anchored fixed partial denture patients with unilateral mandibular distal-extension edentulism*. J Prosthet Dent, 1999. 82(2): p. 182-7.
176. Page, R.C., et al., *Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions*. Periodontol 2000, 1997. 14: p. 216-48.
177. Lindhe, J. and T. Berglundh, *The interface between the mucosa and the implant*. Periodontol 2000, 1998. 17: p. 47-54.
178. Sahrman, P., T. Attin, and P.R. Schmidlin, *Regenerative treatment of peri-implantitis using bone substitutes and membrane: a systematic review*. Clin Implant Dent Relat Res, 2011. 13(1): p. 46-57.
179. Behneke, A., N. Behneke, and B. d'Hoedt, *A 5-year longitudinal study of the clinical effectiveness of ITI solid-screw implants in the treatment of mandibular edentulism*. Int J Oral Maxillofac Implants, 2002. 17(6): p. 799-810.
180. Koldslund, O.C., A.A. Scheie, and A.M. Aass, *Prevalence of peri-implantitis related to severity of the disease with different degrees of bone loss*. J Periodontol, 2010. 81(2): p. 231-8.
181. Clementini, M., et al., *Systemic risk factors for peri-implant bone loss: a systematic review and meta-analysis*. Int J Oral Maxillofac Surg, 2014. 43(3): p. 323-34.
182. Renvert, S., C. Lindahl, and G. Rutger Persson, *The incidence of peri-implantitis for two different implant systems over a period of thirteen years*. J Clin Periodontol, 2012. 39(12): p. 1191-7.
183. Brocard, D., et al., *A multicenter report on 1,022 consecutively placed ITI implants: a 7-year longitudinal study*. Int J Oral Maxillofac Implants, 2000. 15(5): p. 691-700.
184. Evian, C.I., et al., *Retrospective analysis of implant survival and the influence of periodontal disease and immediate placement on long-term results*. Int J Oral Maxillofac Implants, 2004. 19(3): p. 393-8.
185. Rosenberg, E.S., et al., *A comparison of characteristics of implant failure and survival in periodontally compromised and periodontally healthy patients: a clinical report*. Int J Oral Maxillofac Implants, 2004. 19(6): p. 873-9.

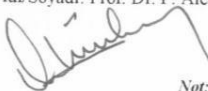
186. Stashenko, P., et al., *Tissue levels of bone resorptive cytokines in periodontal disease*. J Periodontol, 1991. 62(8): p. 504-9.
187. Kabashima, H., et al., *The presence of chemokine (MCP-1, MIP-1alpha, MIP-1beta, IP-10, RANTES)-positive cells and chemokine receptor (CCR5, CXCR3)-positive cells in inflamed human gingival tissues*. Cytokine, 2002. 20(2): p. 70-7.
188. Bertolini, D.R., et al., *Stimulation of bone resorption and inhibition of bone formation in vitro by human tumour necrosis factors*. Nature, 1986. 319(6053): p. 516-8.
189. Panagakos, F.S., L.P. Hinojosa, and S. Kumar, *Formation and mineralization of extracellular matrix secreted by an immortal human osteoblastic cell line: modulation by tumor necrosis factor-alpha*. Inflammation, 1994. 18(3): p. 267-84.
190. Yaghobee, S., A. Khorsand, and M. Paknejad, *Comparison of interleukin-1beta levels in gingival crevicular fluid and peri-implant crevicular fluid and its relationship with clinical indexes*. J Dent (Tehran), 2013. 10(1): p. 1-9.
191. Thomson, B.M., J. Saklatvala, and T.J. Chambers, *Osteoblasts mediate interleukin 1 stimulation of bone resorption by rat osteoclasts*. J Exp Med, 1986. 164(1): p. 104-12.
192. Otsuka, K., J. Sodek, and H. Limeback, *Synthesis of collagenase and collagenase inhibitors by osteoblast-like cells in culture*. Eur J Biochem, 1984. 145(1): p. 123-9.
193. Meikle, M.C., et al., *Gingival fibroblasts degrade type I collagen films when stimulated with tumor necrosis factor and interleukin 1: evidence that breakdown is mediated by metalloproteinases*. J Periodontal Res, 1989. 24(3): p. 207-13.
194. Kornman, K.S., et al., *The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease*. J Clin Periodontol, 1997. 24(1): p. 72-7.
195. Duarte, P.M., et al., *Effect of anti-infective mechanical therapy on clinical parameters and cytokine levels in human peri-implant diseases*. J Periodontol, 2009. 80(2): p. 234-43.
196. de Mendonca, A.C., et al., *Tumor necrosis factor-alpha levels after surgical anti-infective mechanical therapy for peri-implantitis: a 12-month follow-up*. J Periodontol, 2009. 80(4): p. 693-9.
197. Kao, R.T., et al., *Increased interleukin-1 beta in the crevicular fluid of diseased implants*. Int J Oral Maxillofac Implants, 1995. 10(6): p. 696-701.
198. Rocha, F.S., et al., *Saliva versus peri-implant inflammation: Quantification of IL-1beta in partially and totally edentulous patients*. J Oral Implantol, 2012.

199. Hultin, M., et al., *Microbiological findings and host response in patients with peri-implantitis*. Clin Oral Implants Res, 2002. 13(4): p. 349-58.
200. Schierano, G., et al., *TNF-alpha TGF-beta2 and IL-1beta levels in gingival and peri-implant crevicular fluid before and after de novo plaque accumulation*. J Clin Periodontol, 2008. 35(6): p. 532-8.
201. Machtei, E.E., E. Oved-Peleg, and M. Peled, *Comparison of clinical, radiographic and immunological parameters of teeth and different dental implant platforms*. Clin Oral Implants Res, 2006. 17(6): p. 658-65.
202. Konttinen, Y.T., et al., *Immunohistochemical evaluation of inflammatory mediators in failing implants*. Int J Periodontics Restorative Dent, 2006. 26(2): p. 135-41.
203. Liskmann, S., et al., *Correlations between clinical parameters and interleukin-6 and interleukin-10 levels in saliva from totally edentulous patients with peri-implant disease*. Int J Oral Maxillofac Implants, 2006. 21(4): p. 543-50.
204. Page, R.C., *The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease*. J Periodontal Res, 1991. 26(3 Pt 2): p. 230-42.
205. Kono, Y., et al., *Cytokine regulation of localized inflammation. Induction of activated B cells and IL-6-mediated polyclonal IgG and IgA synthesis in inflamed human gingiva*. J Immunol, 1991. 146(6): p. 1812-21.
206. Bartold, P.M. and D.R. Haynes, *Interleukin-6 production by human gingival fibroblasts*. J Periodontal Res, 1991. 26(4): p. 339-45.
207. Matsuki, Y., T. Yamamoto, and K. Hara, *Detection of inflammatory cytokine messenger RNA (mRNA)-expressing cells in human inflamed gingiva by combined in situ hybridization and immunohistochemistry*. Immunology, 1992. 76(1): p. 42-7.
208. Geivelis, M., et al., *Measurements of interleukin-6 in gingival crevicular fluid from adults with destructive periodontal disease*. J Periodontol, 1993. 64(10): p. 980-3.
209. Yaghobee, S., et al., *Assessment of interleukin-1beta and interleukin-6 in the crevicular fluid around healthy implants, implants with peri-implantitis, and healthy teeth: a cross-sectional study*. J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg, 2014. 40(5): p. 220-4.
210. Ata-Ali, J., et al., *Clinical, microbiologic, and host response characteristics in patients with peri-implant mucositis*. Int J Oral Maxillofac Implants, 2013. 28(3): p. 883-90.
211. Zhang Y, W.C., Jinbu Y, Itoh H, Kusama M., *Increased IL-6 levels in peri-implant crevicular fluid correlate with peri-implantitis*. . Oral MedPathol, 2005;. 10: p. 95-99.

212. Berg, D.J., et al., *Interleukin-10 is a central regulator of the response to LPS in murine models of endotoxic shock and the Shwartzman reaction but not endotoxin tolerance*. J Clin Invest, 1995. 96(5): p. 2339-47.
213. Itoh, K., et al., *The interplay of interleukin-10 (IL-10) and interleukin-2 (IL-2) in humoral immune responses: IL-10 synergizes with IL-2 to enhance responses of human B lymphocytes in a mechanism which is different from upregulation of CD25 expression*. Cell Immunol, 1994. 157(2): p. 478-88.
214. Al-Rasheed, A., et al., *Accelerated alveolar bone loss in mice lacking interleukin-10*. J Dent Res, 2003. 82(8): p. 632-5.
215. Yu, J.J., et al., *An essential role for IL-17 in preventing pathogen-initiated bone destruction: recruitment of neutrophils to inflamed bone requires IL-17 receptor-dependent signals*. Blood, 2007. 109(9): p. 3794-802.
216. Toh, M.L., et al., *Role of IL-17 in the Th1 systemic defects in rheumatoid arthritis through selective IL-12Rbeta2 inhibition*. Ann Rheum Dis, 2010. 69(8): p. 1562-7.
217. Sato, K., et al., *Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction*. J Exp Med, 2006. 203(12): p. 2673-82.

## 8. EKLER

## Ek 1. Etik Kurul İzni

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU					
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Peri-implantitisli Hastalarda Peri-implant oluğu sıvısındaki TNF- $\alpha$ , IL1- $\beta$ , IL-6, IL-10, IL-17 Düzeylerinin Değerlendirilmesi				
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU					
<b>ETİK KURUL BİLGİLERİ</b>	ETİK KURULUN ADI	Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu			
	AÇIK ADRESİ:	Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 06100 Altındağ / ANKARA			
	TELEFON	+90 (312) 305 1082			
	FAKS	+90 (212) 310 0580			
	E-POSTA	kliniketik@hacettepe.edu.tr			
<b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Nuray ER			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı			
	DESTEKLEYİCİ	Yoktur			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	Yoktur			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 4	<input type="checkbox"/>		
		Gözlemsel ilaç çalışması	<input type="checkbox"/>		
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz:					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	
<b>DEĞERLENDİRİLEN BELGELER</b>	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	03.09.2014	01	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	23.06.2014	01	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU	23.06.2014	01	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
Etik Kurul Başkanının Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. F. Alev TÜRKER İmza: 					
Not: Etik Kurul Başkanı'nın her sayfada imzası yer almalıdır.					

**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Peri-implantitisi Hastalarda Peri-implant oluğu sıvısındaki TNF- $\alpha$ , IL1- $\beta$ , IL-6, IL-10, IL-17 Düzeylerinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama
		SIGORTA	<input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>	03.09.2014 imza tarihli
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input checked="" type="checkbox"/>	
	İLAN	<input type="checkbox"/>	
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>	
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>	
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2014 / 09 – 01 (KA-12035)	Tarih: 11.09.2014	
	<p>Universitemiz Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Nuray ER'in sorumlu araştırmacısı olduğu, Dt. Ali Rıza KOLBAŞ'ın doktora tezi olan, Dr. Çağman TAN ile birlikte çalışacakları "Peri-implantitisi Hastalarda Peri-implant oluğu sıvısındaki TNF-<math>\alpha</math>, IL1-<math>\beta</math>, IL-6, IL-10, IL-17 Düzeylerinin Değerlendirilmesi" başlıklı proje öneri dosyası ile ilgili belge ve dokümanlar; araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, araştırmanın/çalışmanın gerçekleştirilmesinde tıbbi etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına toplantıya katılan üyelerin oy birliği ile karar verilmiştir.</p> <p>İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.</p>		

ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu							
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Başkan: Prof. Dr. Alev TÜRKER							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlişkisi		Katılım*		İmza
Prof. Dr. F. Alev Türker Başkan	İç Hst. Onkoloji	Hacettepe Ü. Tıp F.	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Zafer Çehreli, Başkan Yardımcısı	Pedodonti	Hacettepe Ü. Dişhek. F.	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mutlu Hayran, Raportör	Epidemiyoloji	Hacettepe Ü. Tıp F.	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Fatma Gümrük	Çocuk Sağl. ve Hst. Hematoloji	Hacettepe Ü. Tıp F.	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Murat Yurdakök	Çocuk Sağl. ve Hst. Neonatoloji	Hacettepe Ü. Tıp F.	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Türkan Eldem	Far. Biyoteknoloji	Hacettepe Ü. Ezc. F.	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Nülgün Sayınalp	İç Hst. Hematoloji	Hacettepe Ü. Tıp F.	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Nurten Akarsu	Tıbbi Genetik	Hacettepe Ü. Tıp F.	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ayşe Küçükdeveci	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	Ankara Ü. Tıp F.	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Nuket Örnek Buken	Tıp Tarihi ve Etik	Hacettepe Ü. Tıp F.	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mehmet Uğur	Biyofizik	Ankara Ü. Tıp F.	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ümit Yaşar	Farmakoloji	Hacettepe Ü. Tıp F.	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Erdem Karabulut	Biyostatistik	Hacettepe Ü. Tıp F.	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Av. Meltem Onurlu	Hukuk	Hacettepe Ü. Hukuk Müşavirliği	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Av. Ç. Ziya Akçağlayan	Hukuk	Emekli (sivil üye)	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	

\* :Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. F. Alev TÜRKER  
İmza:

Not: Etik Kurul Başkanı'nun her sayfada imzası yer almalıdır.