

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
PERİODONTOLOĞİ ANABİLİM DALI  
PERİODONTOLOĞİ DOKTORA PROGRAMI**

**İMLANT UYGULAMALARINDA HASTA MEMNUNİYETİ PERİ-  
İMLANT DOKU SAĞLIĞI VE SERUM IL-6, CRP, sST-2  
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ:  
PROSPEKTİF KESİTSEL BİR ÇALIŞMA**

**HAZIRLAYAN**

**ENGİN ÖZGÜR**

**DOKTORA TEZİ**

**ANKARA - 2022**

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI  
PERİODONTOLOJİ DOKTORA PROGRAMI**

**İMLANT UYGULAMALARINDA HASTA MEMNUNİYETİ, PERİ-  
İMLANT DOKU SAĞLIĞI VE SERUM IL-6, CRP, sST-2  
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ:  
PROSPEKTİF KESİTSEL BİR ÇALIŞMA**

**HAZIRLAYAN**

**ENGİN ÖZGÜR**

**DOKTORA TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**PROF. DR. NİLGÜN ÖZLEM ALPTEKİN**

**ANKARA - 2022**

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

Periodontoloji Anabilim Dalı Doktora Programı çerçevesinde Engin ÖZGÜR tarafından hazırlanan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 28/03/2022

**Tez Adı:** İmplant Uygulamalarında Hasta Memnuniyeti, Peri-implant Doku Sağlığı ve Serum IL-6, CRP, sST-2 Düzeylerinin Değerlendirilmesi: Prospektif Kesitsel Bir Çalışma

**Tez Jüri Üyeleri ( Unvanı, Adı - Soyadı, Kurumu )**

**İmza**

**ONAY**

Tarih: ... / ... / .....

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**YÜKSEK LİSANS / DOKTORA TEZ ÇALIŞMASI**  
**ORİJİNALLİK RAPORU**

Tarih: ... / ... / .....

Öğrencinin Adı, Soyadı Engin ÖZGÜR

Öğrencinin Numarası: 21620232

Anabilim Dalı: Periodontoloji

Programı: Periodontoloji

Danışmanın Unvanı/Adı, Soyadı:

Tez Başlığı: İmplant Uygulamalarında Hasta Memnuniyeti, Peri-implant Doku Sağlığı ve Serum IL-6, CRP, sST-2 Düzeylerinin Değerlendirilmesi: Prospektif Kesitsel Bir Çalışma

Yukarıda başlığı belirtilen Doktora tez çalışmamın; Giriş, Ana Bölümler ve Sonuç Bölümünden oluşan, toplam 152 sayfalık kısmına ilişkin, 02/03/2022 tarihinde tez danışmanım tarafından Turnitin adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 7'dir. Uygulanan filtrelemeler:

1. Kaynakça hariç
2. Alıntılar hariç
3. Beş (5) kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

“Başkent Üniversitesi Enstitüleri Tez Çalışması Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılması Usul ve Esaslarını” inceledim ve bu uygulama esaslarında belirtilen azami benzerlik oranlarına tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Öğrenci İmzası:.....

**ONAY**

Tarih: ... / ... / .....

Öğrenci Danışmanı Unvan, Ad, Soyad, İmza:

## TEŞEKKÜR

Tezimin planlanmasından, yürütülüp sonuçlandırılmasına kadar geçen sürede bilgisini, deneyimlerini, zamanını, motivasyonunu, desteğini ve sabrını esirgemeyen değerli tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Nilgün Özlem ALPTEKİN'e

Çalışmamın epidemiyolojik kısmında ve istatistiksel değerlendirmelerinin hazırlanmasında büyük emeği olan ve tüm sorularımı içtenlikle cevaplayan sevgili Doç. Dr. Okan Cem ÇIRAKOĞLU'na,

Çalışmamın biyokimyasal analizinin gerçekleştirilmesinde büyük emeği olan Prof. Dr. Nilüfer BAYRAKTAR ve Uzm. Dr. Deniz İlhan TOPCU'ya,

Bilgi ve tecrübesiyle daima yol gösteren her anlamda sevgi ve desteğini hissettiren, değerli hocam Prof. Dr. Emine Elif ALAADDİNOĞLU'na,

Doktora eğitimim süresince bana eleştirel bakış açısını aşıl原因, örnek aldığım ve öğrencisi olmaktan her zaman gurur duyacağım değerli hocam Doç. Bayazıt BAĞCI'ya,

Beni bu günlere getiren, hayatım boyunca maddi ve manevi her anlamda yanımda olan, eğitim hayatım boyunca sabır ve hoşgörülerini esirgemeyen ve bana her daim inanan AİLEM'e,

Tezimin her aşamasında yanımda olan, her daim beni destekleyip cesaretlendiren biricik eşim Çiğdem Çisil ÖZGÜR'e ve kızımız Bal ÖZGÜR'e,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**Engin ÖZGÜR, İmplant Uygulamalarında Hasta Memnuniyeti, Peri-implant Doku Sağlığı ve Serum IL-6, CRP, sST-2 Düzeylerinin Değerlendirilmesi: Prospektif Kesitsel Bir Çalışma, Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Periodontoloji Doktora Programı, Doktora Tezi, 2022**

**Amaç:** Dental implant tedavisi görmüş hastalarda idame döneminde hasta memnuniyetini ve hastaların tedaviye dair bilgi düzeylerini ölçmek ve peri-implant doku sağlığının peri-implant sulkuler sıvıda (PISS) ve serumda IL-6, CRP ve sST-2 üzerine etkisini değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya implant tedavisi görmüş 265 hasta dahil edilmiştir. Hastalara klinik ve radyografik değerlendirmenin yanında “OHIP-14” ile hazırlanan “Memnuniyet-Pozitif Tutum” ve “Bilgi” ölçekleri uygulanmıştır. Bunun yanında dahil edilme kriterlerini karşılayan 69 hastadan PISS ve serum örneklerinde IL-6, CRP ve sST-2 düzeyleri analiz edilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya katılan hastaların ortalama yaşı 53.07’dir. Katılımcıların %57.7’si (n=153) kadın, %42.3’ü (n=112) erkektir. 265 hastadan 113’ü (%42.6) peri-implant sağlık, 88’i (%33.2) peri-implant mukositis ve 64’ü (%24.2) peri-implantitis grubuna dahil edilmiştir. Uygulanan ölçek skorlarına göre OHIP-14 skorları peri-implantitis grubunda daha yüksektir (p<0.001). Katılımcıların implant tedavisinden genel olarak memnuniyet düzeyleri yüksek iken, peri-implantitis grubunda bu memnuniyetin anlamlı derece azaldığı gözlenmiştir (p<0.001). OHIP-14 skorları hasta memnuniyeti ile negatif, bilgi düzeyi ile pozitif yönlü korelasyon göstermiştir. OHIP-14, memnuniyet ve bilgi skorları katılımcıların yaşından ve cinsiyetiden etkilenmemektedir. PISS hacmi peri-implant hastalık şiddetiyle artış göstermektedir (p<0.001). PISS’de sST-2’nin total miktarı peri-implant hastalıklarda daha yüksek düzeydedir (p=0.043). PISS’de gruplar arasında IL-6 düzeyi açısından farklılık gözlenmemiştir (p=0.415). Serumda peri-implantitis grubunda CRP düzeyi daha yüksek seyrederken (p=0.034), IL-6 (p=0.110) ve sST-2 (p=0.247) açısından gruplar arasında bir fark bulunmamaktadır.

**Sonuç:** Genel olarak hastaların dental implant tedavisinden duydukları memnuniyet yüksektir. Bu memnuniyet peri-implant hastalıklarla birlikte azalmaktadır. Diğer taraftan hastaların OHIP-14 skorları ve hastalık şiddetinin artması bilgi düzeyindeki artışla

koreledir. Yani yaşanan olumsuz tecrübeler ve biyolojik komplikasyonlar hastaların tedavi memnuniyetini düşürürken, yaşanan olumsuz tecrübeler sonrasında hastaların bilgi düzeyi artmıştır. PISS hacmi hastalık şiddetiyle artış gösterirken, peri-implant hastalıklarda sST-2 total miktarı da artmıştır. Serumda ise peri-implant hastalıklarla CRP, IL-6 ve sST-2 açısından anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Dental İmplantlar, Hasta Tarafından Bildirilen Sonuç Ölçütleri, Hayat Kalitesi, C-reaktif Protein, Solubl ST-2

Bu tez çalışması Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından onaylanmıştır (Proje no: D-KA 19/31).

## ABSTRACT

**Engin OZGUR, Evaluation of Patient Satisfaction, Peri-implant Tissue Health and Serum IL-6, CRP, sST-2 Levels in Implant Treatments: A Prospective Cross-sectional Study, Baskent University Institute of Health Sciences Periodontology Doctorate Program, PhD Thesis, 2022**

**Objective:** To measure the patient satisfaction and knowledge level about the treatment during the maintenance phase in patients who received dental implant treatment, and to evaluate the effect of peri-implant tissue health on IL-6, CRP and sST-2 in peri-implant sulcular fluid (PISS) and serum.

**Material and Method:** 265 patients who received implant treatment were included in the study. In addition to the clinical and radiographic evaluation, the "Satisfaction-Positive Attitude" and "Knowledge" scales with "OHIP-14" were applied to the patients. In addition, IL-6, CRP and sST-2 levels were analyzed in PISS and serum samples from 69 patients who met the inclusion criteria.

**Results:** The mean age of the patients participating in the study was 53.07. 57.7% (n=153) of the participants were female and 42.3% (n=112) were male. Of the 265 patients, 113 (42.6%) were included in the peri-implant health group, 88 (33.2%) were included in the peri-implant mucositis group, and 64 (24.2%) were included in the peri-implantitis group. Compared to the applied scale scores, OHIP-14 scores were higher in the peri-implantitis group ( $p<0.001$ ). While the general satisfaction level of the participants from the implant treatment was high, it was observed that this satisfaction decreased significantly in the peri-implantitis group ( $p<0.001$ ). OHIP-14 scores showed a negative correlation with patient satisfaction and a positive correlation with knowledge level. OHIP-14, satisfaction and knowledge scores are not affected by the age and gender of the participants. PISS volume increases with peri-implant disease severity ( $p<0.001$ ). The total amount of sST-2 in PISS is higher in peri-implant diseases ( $p=0.043$ ). In PISS, no difference was observed between the groups in terms of IL-6 level ( $p=0.415$ ). While the serum CRP level was higher in the peri-implantitis group ( $p=0.034$ ), there was no difference between the groups in terms of IL-6 ( $p=0.110$ ) and sST-2 ( $p=0.247$ ).



**Conclusion:** In general, patients' satisfaction with dental implant treatment is high. This satisfaction decreases with peri-implant diseases. On the other hand, the increase in the OHIP-14 scores of the patients and the severity of the disease correlated with the increase in the level of knowledge. In other words, while the negative experiences and biological complications decreased the treatment satisfaction of the patients, the knowledge level of the patients increased after the negative experiences. While PISS volume increased with disease severity, sST-2 total amount also increased in peri-implant diseases. In serum, however, no significant relationship was observed with peri-implant diseases in terms of CRP, IL-6 and sST-2.

**Keywords:** Dental Implants, Patient Reported Outcome Measures, Quality of life, C-reactive Protein, Soluble ST-2

This study was approved by Baskent University Institutional Review Board (Proje no: D-KA 19/31).

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT .....	iv
İÇİNDEKİLER .....	vi
TABLolar LİSTESİ.....	x
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	xii
1.GİRİŞ .....	1
1.1. Periodontal Sağlık .....	2
1.2. Gingivitis .....	3
1.3. Periodontitis.....	5
1.4. Peri-implant Sağlık .....	10
1.5. Peri-implant Mukositis .....	12
1.6. Peri-implantitis.....	15
1.7. Periodontal Dokular ve Peri-İmplant Dokuların Kıyaslanması.....	18
1.8. Gingivitis ve Peri-implant Mukositisin Kıyaslanması .....	23
1.9. Periodontitis ve Peri-implantitisin Kıyaslanması.....	25
1.10. İmmün Yanıtta Pro-enflamatuvar Sitokinlerin Rolü .....	26
1.11. sST-2.....	28
1.11.1. Periodontal hastalık ve sST-2.....	32
1.11.2. Peri-implant doku sağlığında sST-2 .....	33
1.12. IL-6 .....	34
1.12.1. Periodontal hastalık ve IL-6.....	36
1.12.2. Peri-implant doku sağlığı ve IL-6 .....	38
1.13. CRP.....	39
1.13.1. Periodontal hastalık ve CRP .....	42

1.13.2. Peri-implant doku sağlığı ve CRP .....	43
1.14. Periodontal Hastalıkta Pro-enflamatuvar Sitokinlerin Sistemik Etkisi	43
1.15. Peri-İmplant Hastalıkta Pro-enflamatuvar Sitokinlerin Sistemik Etkisi .....	46
1.16. Dental İmplantlarda Sağ Kalım, Başarı ve Hasta Memnuniyeti.....	48
1.17. Literatürde Dental Tedavilere Yönelik Uygulanan Ölçekler.....	52
1.17.1. Dental hastalıkların sosyal etkileri (social impacts of dental disease) .....	52
1.17.2. Oral sağlık ve hastalık etki profili (oral health and sickness impact profile).....	52
1.17.3. Geriatrik ağız sağlığı değerlendirme indeksi (geriatric oral health assessment index).....	52
1.17.4. Dental etki profili (dental impact profile).....	53
1.17.5. Ağız sağlığı etki profili (oral health impact profile).....	53
1.17.6. Öznel ağız sağlık durumu göstergeleri (subjective oral health status indicators).....	54
1.17.7. Ağız sağlığıyla ilişkili hayat kalitesi (oral health related quality of life).....	55
1.18. Ölçeklerde Güvenirlik ve Geçerlik .....	55
1.18.1. Güvenirlik .....	55
1.18.2. Geçerlik .....	56
2. MATERYAL VE METOD.....	59
2.1. Hasta Memnuniyetinin Değerlendirilmesi.....	59
2.1.1. Çalışma grubu .....	59
2.1.2. Klinik ve radyografik değerlendirme.....	59
2.1.3. Anket .....	63
2.2. Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi.....	63
2.2.1. Çalışma grubu .....	63
2.2.2. Peri-implant sulkuler sıvı örneklerinin toplanması.....	64
2.2.3. Serum örneklerinin toplanması .....	65
2.2.4. Peri-implant sulkuler sıvı sST-2 biyokimyasal analizi .....	66

2.2.5. Peri-implant sulkuler sıvı IL-6 biyokimyasal analizi.....	66
2.2.6. Serum sST-2 biyokimyasal analiz.....	67
2.2.7. Serum IL-6 biyokimyasal analizi.....	68
2.2.8. Serum CRP biyokimyasal analizi .....	69
2.3. Verilerin İstatistiksel Analizi .....	69
2.3.1. Anket verilerinin istatistiksel analizi.....	69
2.3.2. Biyokimyasal verilerin istatistiksel analizi.....	70
3.BULGULAR.....	72
3.1. Anket Çalışmasının Bulguları.....	72
3.2. Biyokimyasal Çalışmanın Bulguları.....	83
3.2.1. Biyokimyasal örneklemin klinik periodontal parametreleri.....	85
3.2.2. PISS ve serumdaki biyobelirteçler .....	87
4.TARTIŞMA .....	96
4.1. İmplant Uygulamalarında Hasta Memnuniyetinin ve Bilgi Düzeyinin Değerlendirilmesi.....	96
4.1.1 Anketin faktör analizi sonuçları .....	97
4.1.2. Çalışmanın demografik verileri .....	99
4.1.3. Katılımcıların klinik ve radyografik bulgularının değerlendirilmesi .....	101
4.1.4. İmplant uygulamalarında hasta memnuniyeti sonuçları ve OHIP-14 ile kıyaslaması .....	104
4.1.5. İmplant uygulamalarında bilgi düzeyi sonuçları ve OHIP-14 ile kıyaslaması .....	108
4.2. İmplant Uygulamalarında Peri-implant Doku Sağlığı ve Serum IL-6, CRP, sST-2 Düzeylerinin Değerlendirilmesi.....	111
4.2.1. Biyokimyasal örneklemin demografik verileri.....	112
4.2.2. Biyokimyasal örneklemin tüm ağız klinik parametrelerinin değerlendirilmesi .....	114
4.2.3. Biyokimyasal örneklemin alan bazında klinik parametrelerinin değerlendirilmesi .....	115
4.2.4. Peri-implant sulkuler sıvı hacmi ve biyokimyasal parametreler.....	115
4.2.5. Peri-implant sulkuler sıvıda IL-6 düzeyindeki değerlendirilmesi... ..	116

4.2.6. Peri-implant sulkuler sıvıda sST-2 düzeyinin değerlendirilmesi.....	118
4.2.7. Serum CRP düzeyinin değerlendirilmesi.....	120
4.2.8 Serum IL-6 düzeyinin değerlendirilmesi .....	121
4.2.9 Serum sST-2 düzeyinin değerlendirilmesi .....	121
4.2.10. Biyokimyasal belirteçlerin korelasyonları .....	122

5. SONUÇLAR .....	125
-------------------	-----

KAYNAKLAR.....	127
----------------	-----

## **EKLER**

**EK 1: HASTA ONAM FORMU**

**EK 2: ETİK KURUL RAPORU**

**EK 3: ANKET FORMU**

**EK 4: PERİODONTAL MUAYENE FORMU**

## TABLULAR LİSTESİ

	<b>Sayfa</b>
Tablo 1. Hastaların demografik dağılımı .....	73
Tablo 2. Peri-implant sağlık, peri-implant mukositis ve peri-implantitis gruplarının demografik verileri.....	74
Tablo 3. Tüm katılımcıların tüm ağız içi klinik parametrelerinin dağılımı.....	75
Tablo 4. Katılımcıların tüm ağız içi klinik parametrelerinin peri-implant doku sağlığına göre dağılımı.....	75
Tablo 5. Memnuniyet-Pozitif Tutum ve Bilgi Ölçeklerinin faktör yükleri.....	76
Tablo 6. Hasta gruplarının anket cevaplarının dağılımı.....	79
Tablo 7. Hasta gruplarının cinsiyete göre anket cevaplarının dağılımı.....	80
Tablo 8. Hastaların yaş gruplarına göre anket cevaplarının dağılımı.....	81
Tablo 9. Klinik parametreler ve ölçeklerin spearman korelasyon çizelgesi.....	82
Tablo 10. Demografik veriler ve ölçeklerin spearman korelasyon çizelgesi.....	82
Tablo 11. Peri-implant tanı ve ölçeklerin korelasyonları.....	82
Tablo 12. Biyokimyasal analize dahil edilen hasta gruplarının demografik verileri.....	83
Tablo 13. Biyokimyasal analize dahil edilen hasta gruplarının tüm ağız içi klinik periodontal parametre değerleri.....	84
Tablo 14. Biyokimyasal analize dahil edilen hasta gruplarının implant çevresi klinik parametre değerleri.....	86
Tablo 15. Biyokimyasal analize dahil edilen hasta gruplarının PISS hacmi ve PISS'deki biyobelirteçlerin total miktar ve konsantrasyon değerleri.....	88
Tablo 16. Biyokimyasal analize dahil edilen hasta gruplarının serum biyobelirteç konsantrasyon değerleri.....	91
Tablo 17. Serumdaki biyokimyasal belirteçlerin klinik parametrelerle korelasyonlarının analizi.....	94
Tablo 18. PISS'deki biyokimyasal belirteçlerin periodontal parametrelerle korelasyonlarının analizi.....	95

## ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa
Şekil-1. PISS Toplanması.....	65
Şekil-2. Periotron Cihazı.....	65
Şekil-3. Hasta örneklerinin ELISA plağına pipetlenmesi.....	65
Şekil-4. İnkubasyon sonrasında ELISA yıkama cihazı ile yıkanması.....	65
Şekil-5. ELISA plağının GENTAUR MICRO READ 1000 cihazı ile 450 nm'de okunması.....	69
Şekil-6. Akış Şeması.....	71
Şekil-7. PISS hacminin gruplar arasında karşılaştırılması.....	88
Şekil-8. PISS IL-6 ve sST-2 konsantrasyonlarının gruplar arasında karşılaştırılması.....	89
Şekil-9. PISS IL-6 ve sST-2 total miktarlarının gruplar arasında karşılaştırılması.....	90
Şekil-10. Serum IL-6 ve sST-2 konsantrasyonlarının gruplar arasında karşılaştırılması....	92
Şekil-11. Serum CRP konsantrasyonlarının gruplar arasında karşılaştırılması.....	93

## SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

A. actinomycetemcomitans	: Aggregatibacter actinomycetemcomitans
BMP	: bone morphogenetic protein (kemik morfogenetik protein)
COX-2	: siklooksijenaz-2
DÇ	: dişeti çekilmesi
DOS	: dişeti oluğu sıvısı
F. nucleatum	: Fusobacterium nucleatum
FGF	: fibroblast growth factor (fibroblast büyüme faktörü)
G/M-CSF	: granulocyte/macrophage colony stimulating factor (granülosit/makrofaj konoli stimüle edici faktör)
ICAM-1	: intercellular adhesion molecule-1 (hücreler arası adezyon molekülü)
IFN- $\gamma$	: interferon gama
IGF	: insulin-like growth factor (insülin benzeri büyüme faktörü)
IL	: interlökin
IL-1Ra	: interlökin-1 reseptör antagonisti
KAK	: klinik ataşman kaybı
KMİ	: keratinize mukoza indeksi
LIF	: leukemia-inhibitory factor (lösemi baskılayıcı faktör)
LPS	: lipopolisakkarit
LTA	: lipoteikoik asit
LTB <sub>4</sub>	: lökotrien b <sub>4</sub>
MCP-1	: monocyte chemoattractant protein-1 (monosit kemoatraktan protein-1)
MIP-1 $\alpha$	: macrophage inflammatory protein-1 $\alpha$ (makrofaj enflamatuvar protein-1 $\alpha$ )



MMP	: matriks metalloproteinaz
mPI	: modifiye plak indeksi
mSKI	: modifiye sondlama kanama indeksi
NK	: natural killer cell (doğal öldürücü hücre)
OPG	: osteoprotegrin
P-I	: peri-implantitis
P. aeuroginosa	: Pseudomonas aeruginosa
P. gingivalis	: Porphyromonas gingivalis
P. intermedia	: Prevotella intermedia
PAMPS	: pathogen-associated molecular patterns (patojenle ilişkili moleküler yapılar)
PDGF	: platelet derive growth factor (trombosit türevi büyüme faktörü)
PG	: prostoglandin
PGE <sub>2</sub>	: prostoglandin e <sub>2</sub>
PISS	: peri-implant sulkuler sıvı
PI	: plak indeksi
PİMÇ	: peri-implant mukozal çekilme
PKİ	: papilla kanama indeksi
PM	: peri-implant mukositis
PMNL	: polimorfonükleer lökosit
PS	: peri-implant sağlık
PTH	: paratiroid hormon
RANK	: nükleer faktör-kb'nin reseptör aktivatörü
RANKL	: nükleer faktör-kb'nin reseptör aktivatör ligandı
RvE <sub>1</sub>	: resolvin e <sub>1</sub>
S. aureus	: Staphylococcus aureus
SCD	: sondlama cep derinliği
T. denticola	: Treponema denticola
T. forsythia	: Tannerella forsythia
TCR	: t cell receptor (t hücre reseptörü)
TGF-β	: transforming growth factor-β
Th	: t helper cell (t yardımcı hücre)

TIMP	: tissue inhibitör of metalloproteinases (metalloproteinaz doku inhibitörleri)
TLR	: toll like reseptör
TNF	: tümör nekroz faktör
Treg	: regulatory t cell (regülatör t hücre)

# 1.GİRİŞ

Oral kavite, vücutta mikroorganizma yoğunluğunun en fazla olduğu alanlarından biridir. Ağız içerisinde lokalizasyona göre farklılık göstermekle birlikte mikro oluklar içerisinde ortalama 2700'den fazla mikroorganizma cinsi, 700'den fazla bakteri türü bulunmaktadır (1,2). Mikroorganizma çeşitliliğinin artması, patojenler arasındaki etkileşimi karmaşılaştırıp, sağlığı olumsuz etkileyebilir. Filogenetik çeşitliliğin daha düşük olduğu durumlar, daha iyi ağız sağlığı, daha düşük biyofilm skorları, daha az çürük diş sayısı, daha az gingival kanama ve daha sık periodontal ceplerle ilişkilendirilmektedir (3).

Oral kavitede dil, tonsiller, diş yüzeyleri, gingival sulkuslar, damak, yanaklar ve bu yüzeylerdeki oluklar, mikroorganizmalar için rezervuar görevi görür (1,2,4). Rezervuar alanların bakteriyel düzeylerinde farklılıklar bulunmaktadır. Dil ve tükrük, dişler ve gingival sulkuslarla kıyaslandığında daha büyük bir rezervuardır (2). Ağız içerisindeki lokalizasyona bağlı olarak fiziko-kimyasal şartlarda değişiklik meydana gelebilmektedir. Bölgesel olarak oksijen düzeylerinde, pH seviyesinde, sıcaklıkta, redoks potansiyelinde farklılıklar gözlenebilir (1,4). Mikroorganizmaların bölgesel olarak yoğunluklarında gözlenen farklılıklar bu değişkenlerden kaynaklanıyor olabilir.

Oral kavitenin rezervuar alanlarında biriken tüm mikroorganizma türleri hastalıkla ilişkili değildir. Özellikle diş yüzeylerinde biriken dental biyofilm mikrobiyatısında bazı bakteriler, iki major hastalık olan çürük ve periodontal hastalıkla ilişkilidir. Supragingival biyofilm genellikle diş çürükleriyle ilişkili bir kompozisyon içerir. *Streptococcus* ve *Lactobacillus* çürükle ilişkili major etiyolojik ajanlar olarak değerlendirilir ve supragingival plakta yüksek düzeyde bulunur. Diğer taraftan periodontal hastalıkla ilişkili floranın önemli bölümü gingival sulkusta birikim gösterir (3,4).

Socransky ve ark. periodontal hastalıkla ilişkilendirdiği bakteri türlerini kırmızı kompleks olarak tanımlamış ve *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), *Treponema denticola* (*T. denticola*) ve *Tannerella forsythia*'yı (*T. forsythia*) bu gruba dahil etmiştir (5). Periodontal hastalık ve çürüğün gelişiminde biofilmin rolü üzerine 2017 yılında yapılan Dünya Çalışmayı Konsensus Raporu'nda ise *P. gingivalis*, *T. forsythia* ve *T. denticola*'ya ek olarak *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A. actinomycetemcomitans*) da major periodontopatojen olarak değerlendirilmektedir (6).

## 1.1. Periodontal Sağlık

Periodontal dokularda sağlık, mikroskobik, makroskobik, mikrobiyolojik ve klinik periodontal parametreler yönünden ele alınabilir. Sağlıklı periodontal dokuların makroskobik bulguları arasında, soluk pembe renkte görünüm, sıkı kıvam, keratinize dişetinde portakal kabuğu dokusu, bıçak sırtı sonlanma yer alır. Ayrıca sağlıklı dokular sondlamaya dirençlidir ve kanama gözlenmez (7).

Mikroskobik olarak dişetine bakıldığında, dişetin oral kaviteye bakan yüzünü çok katlı keratinize epitel dokusunun kapladığı gözlenir. Dişetin sulkusa bakan yüzünde sulkuler epitel yer alır. Sulkuler epitel keratinize olabilme özelliği taşımasına karşın keratinize değildir (8). Sulkuler epitelin apikalinden bağ dokusuna kadar birleşim epiteli yer alır ve birleşim epiteli diş yüzeyine hemidesmozomlar ile bağlanarak epitelyal ataşmanı oluşturur. Birleşim epitelinin apikalinden alveolar krete kadar bağ dokusu uzanır. Bu alanda diş her yönde saran kollajen fibriller bulunur. Bu kollajen fibrillerin sementin içerisine gömülen kısmına Sharpey lifleri denir ve Sharpey lifleri ile diş tutunan bu fibriller bağ dokusu ataşmanını oluşturur (9). Bağ dokusu fibrillerinin ve hemidesmozomlarla diş yüzeyine tutunan epitelin birlikte oluşturduğu yumuşak doku bariyerine suprakrestal doku ataşmanı denir. Suprakrestal doku ataşmanı klinik sağlık için büyük bir önem taşımaktadır. Bu dokuların mikroorganizmalara karşı gösterdiği direnç, öncü bir savunma hattı olarak değerlendirilmektedir (10).

Periodontal dokularda sağlık, mutlak sağlık ve klinik sağlık olarak ikiye ayrılır (11). Periodontal dokularda mutlak sağlıkla kastedilen periodontal dokuların histolojik olarak enflamasyona dair herhangi bir bulgunun bulunmaması ve periodonsiyumda anatomik bir değişikliğin olmamasıdır. Ancak, klinik şartlarda dişeti sulkusunun mutlak şekilde mikroorganizmadan arındırılması mümkün değildir. Yetişkin bireylerin tamamında değilse bile büyük çoğunluğunda mutlak sağlıktan söz edilemez. Klinik sağlıklı dişetinde, sulkuler bölgede az miktarda mikroorganizma birikimi gözlenir (12). Bu durumda mikroorganizma ve ürünlerinin neden olduğu kemotaktik uyarılarla damarsal yapılarda geçirgenlik bir miktar artmıştır. Nötrofillerin ve monositlerin dokuya geçişi başlamıştır ve sulkusta az miktarda nötrofil birikimi gözlenmektedir. Mikroorganizmaların sulkustaki organizasyonu arttıkça, dokuda biriken savunma hücrelerinin yoğunluğu ve buna bağlı olarak enflamasyonun şiddeti artacaktır ve klinik tabloda değişiklikler meydana gelecektir (13).

Klinik anlamda dokuların enflamasyon yönünden değerlendirilmesinin en kolay ve

etkili yolu sondlamada kanama varlığıdır (14). Enflamasyon sonucunda sulkuler epitelde meydana gelen mikro ülserasyonlar dokunun sondlamaya direncini azaltarak, kanamasına neden olur. Diğer taraftan sağlıklı dokunun sondlamaya direnci yüksektir. Ancak, sondlama sırasında uygulanan kuvvet de belirleyicidir. 0,25 N'dan yüksek kuvvetle sondlanması dokuda travma meydana getirerek hatalı pozitif yanıtı neden olabilir (14,15). Klinik histolojik çalışmalar sondlamada kanamanın şişlik, kızarıklık gibi enflamasyonun görsel bulgularına göre daha erken ortaya çıktığını göstermiştir (16). Bu nedenle klinik sağlığı değerlendirmede en etkili yöntem sondlamadır.

Sağlıklı periodontal dokularda sondlamada kanamanın yanında diğer klinik bulguları; sulkus derinliğinin 3 mm ve altında olması, dişin periodontal ataşmanında bir yıkım olmaması, dişetinde kızarıklık, şişlik, pürtüklülük kaybı, kıvam kaybı, pü akışı bulgularının gözlenmemesidir (11).

Radyografik değerlendirme, periodonsiyumun klinik değerlendirmesinin önemli bileşenlerinden biridir. Radyografik açıdan değerlendirildiğinde, bütünlüğünü koruyan bir periodonsiyumda dişler çevresinde bütünlüğü bozulmamış bir lamina dura gözlenir. Furkasyon bölgesinde kemik yıkımına dair bir bulgu yoktur. Mine sement birleşimi ile alveolar kretin en koronal kısmı arasındaki mesafe ortalama 2 mm'dir. Bu mesafenin sağlıklı bireylerde 1 mm ile 3 mm arasında değişebileceği gösterilmiştir (17,18). Hastanın yaşı, dişin tipi, angulasyonu, şiddetli atrizyon varlığı mine sement çizgisiyle alveolar kret arasındaki mesafeyi etkileyebileceği göz önünde bulundurularak, radyografik değerlendirmede dikkatli olunmalıdır.

Periodontal bölgede bakteriler kommensal bir etkişim içerisinde belirli harmoniyle varlıklarını sürdürürler. Mikoorganizma sağlıklı dokuların bir parçasıdır. Periodontal sağlıklı bölgelerde mikroorganizma yoğunluğu göreceli olarak daha azdır. Bakteriyel kolonizasyon içerisinde gram pozitif koklar ve çubuklar baskındır (19,20). *Streptococcus*, *Actinomyces*, *Veillonella*, *Capnocytophaga*, *Leptotrichia* periodontal sağlıklı florada baskın türler arasındadır (21,22). Diğer taraftan sağlıklı periodonsiyumda bağ dokusu içerisinde fibroblast ve lenfosit hücreleri baskındır (20).

## 1.2. Gingivitis

Gingivitis, genellikle dental biyofilm akümüasyonu ile başlayan, bölgeye özgü bir

durum olup, ataşman kaybı olmaksızın periodonsiyumda gelişen enflamasyondur (23). Gingivitis olgularında ağrının nadiren gözlenmesi nedeniyle hastalar sıklıklar durumun farkında değildir (24).

Klinik olarak gingivite, yumuşak dokunun renginde ve yüzey özelliklerinde değişiklikler meydana gelir. Dişeti soluk pembe rengini kaybetmiştir ve parlak kırmızı renktedir. Dişeti yüzeyindeki pürüklü yapı ortadan kalkmıştır ve daha pürüzsüz bir yüzeye sahiptir. Ödeme bağlı olarak dişeti sınırında büyümeler gözlenir, dişetin kıvamı bozulmuştur ve kanamaya yatkınlığı artmıştır (25). Şiddetli olgularda hasta; fırçalarken dişetlerinde kanama, tükürkte kan, ağız kokusu, dişetlerinde kızarıklık ve şişlik şikayetlerini bildirebilir (26).

Page ve Schroeder, gingiviti, erken ve yerleşmiş lezyon olmak üzere iki alt grupta incelemiştir (27). Erken lezyon, 7-10 günlük biyofilm akümüasyonu sonrasında gelişir. Biyofilmin matürasyonu ile birlikte konak yanıt gelişir ve bağ dokusunda nötrofil sayısında artış meydana gelir. Fibroblastlar dejenere olmasıyla, apoptozise uğramaya başlar ve kollajen fibrillerde yıkım gözlenir. Sulkuler epitel ve birleşim epiteli proliferasyon olarak mikroorganizma ve bağ dokusu arasında bariyer oluşturmaya çalışır (27). Yerleşmiş lezyon, plağın 2-3 hafta boyunca organizasyonunu sürdürmesiyle ortaya çıkar. Bu dönemde kollajen yıkımı artmıştır ve enflamatuvar infiltrat daha derin dokulara ilerlemiştir (28). Hastalık bu aşamada kronik gingivitis olarak değerlendirilmeye başlar. Yerleşmiş lezyona geçilmesiyle doğal immün yanıtın adaptif immün yanıtla geçmiştir (27). Enflamatuvar infiltratta baskın hücreler makrofajlar, T ve B lenfositlerdir. Lezyonun %10 ile %30'unu plazma hücreleri oluşturur (29). Bu aşamada birleşim epiteli ve sulkuler epitelin yapısı bozulmuştur ve cep epiteline dönüşüm başlamıştır. Subgingival mikroorganizmaların doku içerisinde daha derin bölgelere ilerlemesi kolaylaşmıştır. Bu aşamada enflamasyon epitel ve bağ dokusunu üzerinde etkilidir (30).

Gingivitis lezyonları mikrobiyolojik açıdan değerlendirildiğinde, hastalığın ortaya çıkmasıyla endojenöz türlerin düzeyinin arttığı bildirilmiştir (31). Gingivitisin gelişmesi ve ilerlemesiyle floradaki mikroorganizma çeşitliliği artış gösterir (32). Biyofilm örnekleri üzerinde yapılan araştırmalarda gram pozitif anaeroplardan (*Actinomyces viscosus*, *Parvimonas micra*), gram pozitif fakültatiflerin (*Streptococcus türleri*) ve gram negatif anaeroplardan (*Campylobacter gracilis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Veillonella parvula*) gingivitisle ilişkili olduğu bildirilmiştir (33).

Sondlamada kanamanın varlığı, gingival enflamasyonu belirlemenin en kolay yolu olup, hastalığın varlığının ve düzeyinin objektif ve en doğru şekilde belirlenmesine olanak tanır (34). Klinikte bütünlüğü bozulmamış bir periodonsiyumda, radyografik olarak dişler çevresinde alveolar kemik kaybı olmaksızın, sondlamada kanama skorunun %10 ila %30 arasında olduğu durum lokalize gingivitis olarak tanımlanırken, kanama skorunun %30'un üzerinde olduğu durumda generalize gingivitis tanısı konur. Azalmış bir periodonsiyum varlığında veya başarılı bir şekilde tedavi edilmiş periodontitis olgularında gingivitis tanısı konması için cep derinliğinin 3 mm ve altında olması gerekir. Bu durumda kanama skoru %10 ila %30 aralığındaysa lokalize, %30'dan fazlaysa generalize gingivitis olarak değerlendirilir (35).

### 1.3. Periodontitis

Periodontitis, kronik multifaktöryel enflamatuvar bir hastalık olup, disbiyotik biyofilmle ilişkilidir ve periodontal ataşmanda geri dönüşümsüz yıkımla ortaya çıkar (36).

Klinikte bir peridontitis hastası, hastalığın şiddetine bağlı olarak şişlik, kızarıklık, hiperemik dokular ve yoğun dıştaşı birikimiyle izlenir. Ataşman kaybının ve enflamasyonun şiddetine göre dişeti çekilmeleri veya dişeti büyümeleri gözlenebilir (37). Yumuşak doku rezilyensinin azalması ve sulkuler epiteldeki ülserasyonlar kanamaya yatkınlığı arttırmıştır. Destek dokularda ileri yıkımların gözlendiği durumlarda dişlerin mobilitelerinde artış ve hatta dişlerde migrasyon meydana gelebilir. Cep derinliğinin arttığı alanlarda süpürasyon gözlenebilir. Periodontal hastalıklarda genellikle ağrı gözlenmemesine karşın yıkımın ilerlediği durumlarda periodontal apselere ek olarak ağrı ortaya çıkabilir (38).

Radyografik olarak yapısal bütünlüğü bozulmamış bir periodonsiyumda alveolar kret, mine sement çizgisinden ortalama 1-3 mm uzaklıktayken, periodontitiste alveolar kemikte meydana gelen yıkım nedeniyle bu mesafe artmıştır (17,18,39). Periodontitis geliştiğinde enflamatuvar bir sürecin sonunda alveolar kemikte bir yıkım meydana gelir. Radyografik değerlendirme klinisyene geçmişte meydana gelen kemik kaybını ve uzun dönemli takiplerde kemik kaybının ilerleyişi hakkında bilgi verir. Ancak, azalmış periodonsiyum üzeri periodontal sağlık olgularını radyografik olarak karar vermek mümkün değildir (11).

Periodontitis olgularında bakteriyel çeşitlilik ve yoğunlukta artış meydana gelmektedir. Periodontopatojen olarak değerlendirilen *P. gingivalis*, *T. denticola*, *T. forsythia* ve *A. Actinomycetemcomitans* düzeylerinde artış gözlenir (40). Bu türler sağlıklı bireylerde de izole edilmesine karşın hastalıklı bölgelerdeki düzeyleri önemli ölçüde artmıştır (41). Bununla birlikte turuncu kompleks olarak adlandırılan *Fusobacterium*, *Campylobacter*, *Prevotella* türlerinin periodontitis olgularında arttığı bildirilmiştir (42).

Klinikte periodontitis tanısı koyarken,

1. Komşu olmayan en az 2 dişte interdental bölgede 2 mm ve/veya daha fazla klinik ataşman kaybının olması veya

2. Komşu olmayan iki dişte bukkal ya da oral 3 mm ve/veya daha fazla klinik ataşman kaybı ile birlikte 3 mm'den derin cep varlığı aranır. Burada önemli olan periodonsiyumda meydana gelen kaybın periodontal hastalık kaynaklı olmasıdır. Bu nedenle endo-perio lezyonların, vertikal kök kırıklarının, gömülü dişlerin, çürük veya hatalı restorasyonlar gibi lokal faktörlerin neden olduğu kayıplar değerlendirme dışı tutulmalıdır (43).

Subgingival biyofilm, dişeti ve periodontal dokularda enflamatuvar cevabı başlatır ve devam ettirir. Bakteriler, ürettiği toksik ürünlerle doğrudan doku hasarına neden olabilirler. Mikroorganizmaların patojenitesi yani hastalık yapma gücü virülans olarak tanımlanır ve değişkenlik gösterebilir. Periodontal hastalık patogenezinde çok çeşitli virülans faktörleri etkilidir. Bunlar arasında gram negatif bakterilerin dış membranında bulunan lipopolisakkarid (LPS)'ler, gram-pozitif hücre duvarında bulunan lipoteikoik asid (LTA) , amonyak (NH<sub>3</sub>) ve hidrojen sülfür (H<sub>2</sub>S) ürünleri ve bütirik asit ve propiyonik asit gibi bakteriyel enzimler ve zararlı ürünler, *P. gingivalis*'in ürettiği *gingipain*'ler, dişeti dokularına invaze olabilen *P. gingivalis* ve *A. Actinomycetemcomitans* gibi periodontal patojenler, *P. gingivalis*'in fimbriyası, bakteriyel deoksiribonükleik asit ve ekstraselüler deoksiribonükleik asit (eDNA) sayılabilir (44–50).

Konak hücreleri virülans faktörlerini Toll-like reseptörler (TLR) aracılığıyla tespit etmektedir. TLR'ler mikrop ile ilişkili moleküler yapılar "pathogen-associated molecular patterns" (PAMPs)'i tanıyan hücre-yüzey reseptörleridir ve farklı patojenlerde bulunan moleküler yapıları kapsar (51). Konakta TLR reseptörlerinin ekspresyonunu sağlayan başlıca hücreler dendritik hücreler, makrofajlar, epitel hücreleri ve osteoblastlardır (52). TLR-4 gram-negatif bakterideki LPS ile birlikte hücre-içi olayları başlatır ve sitokinler gibi



enflamatuvar mediyatörlerin artışına ve dendritik hücreler gibi immün hücrelerin farklılaşmasına neden olurlar (53). LTA doğrudan TLR-2'yi ve enflamatuvar yanıtı uyarır, damarların genişlemesine ve geçirgenliğin artmasına neden olur, böylece kemotaksisle bölgeye gelen lökositler tarafından pro-enflamatuvar mediyatörler salınır ve enflamatuvar yanıt güçlenir (54). TLR'lerin bağlantısı sadece sitokin artışını sağlayan doğal immünitinin uyarılması için değil, antijen sunan-hücrelerin aktivasyonu için de önemlidir (52).

Periodontitiste doku hasarının çoğu subgingival bakteriyel biyofilme karşı oluşan yanıtta, çeşitli enflamatuvar mediyatörler ve yıkıcı enzimlerin aşırı ve düzensiz olarak üretiminden kaynaklanmaktadır. Konak cevabını da düzenleyen bu mediyatörler arasında sitokinler, prostanoidler ve matriks metalloproteinaz (MMP)'lar yer alır (55,56).

Sitokinler, çözünebilen proteinlerdir ve bir hücreden diğer hücreye sinyalleri ileten araçlar olarak görev yaparlar. Sitokinler hücre yüzeylerindeki reseptörlere bağlanırlar, hücre-içi olaylar serisini tetiklerler, böylece hücrenin davranışını değiştirir ve daha çok sitokin üretimiyle birlikte enflamasyonun şiddetinin artmasına neden olur. Sitokinler; nötrofiller, makrofajlar ve lenfositler gibi immün sistem hücreleri ile fibroblastlar, endotelial hücreler ve epitelyal hücrelerin de dahil olduğu periodonsiyumdaki birçok hücre tarafından salgılanırlar. Enflamatuvar yanıtın ilk adımında sitokinler tarafından uyarılmasıyla endotelial hücrelerde kontraksiyon, damar geçirgenliğinde artış meydana gelecek ve savunma hücrelerinin dokuya geçişi artacaktır (57).

Mikroorganizmalar ilk olarak doğal bağışık yanıtı uyararak dokuda periodontal hastalıkla ilişkili sitokinlerden interlökin (IL)-1 $\beta$ , IL-6, tümör nekroz faktör alfa'nın (TNF- $\alpha$ ) artışına neden olmaktadır. IL-1 ve IL-6 doğal yanıtın karakteristik sitokinlerinden olup, enflamatuvar hücrelerin migrasyonundan ve osteoklastogenezisten sorumludurlar (58,59). TNF- $\alpha$  damar içindeki hücrelerin dokuya geçişini arttırmakta, kemokin üretimini uyarmakta, kollajen, jelatin ve elastin gibi hücreler-arası matriks moleküllerinin yıkımında etkin bir enzim olan proteolitik enzim ailesinden olan MMP salgısını arttırarak ve osteoklastları uyararak periodontal dokularda yıkıma neden olmaktadır (60). Bu sitokinlerin dışında IFN- $\gamma$  adaptif immün yanıt için karakteristik bir sitokin olup, antijen sunan hücrelerin antijene tutunmasını ve B lenfositlerin matürasyonunu yönetmektedir. Periodontal hastalıkta IFN- $\gamma$  dokularda yüksek oranda birikmesi şiddetli periodontal yıkımla ilişkilidir. Araşidonik asid kaynaklı lipid ürünlerinden olan ve birçok hücrenin plazma membranında bulunan prostaglandinlerden (PG), PGE<sub>2</sub> periodontal hastalık

varlığında dokuda yüksek miktarda gözlenmektedir. PGE<sub>2</sub>, MMP'leri ve osteoklastik kemik yıkımını artırır ve periodontitiste görülen doku hasarını düzenlemede önemli bir role sahiptir (55). Ayrıca, IL-1 ve TNF- $\alpha$ 'nın artışı dokudaki PGE<sub>2</sub> konsantrasyonunu artırıcı etki yapmaktadır (61). Konsantrasyonu artan PGE<sub>2</sub>, kemik yıkım mekanizmalarına katılmasının yanı sıra kronik hastalıkta IgG seviyesinin azalmasına da neden olmaktadır (62).

İleri düzeydeki enflamatuvar yanıtın alveoler kemiğe ulaşması, osteoklastik kemik yıkımının başlamasına neden olur. Bu bakteri invazyonunun önlenmesinde koruyucu bir mekanizma olmasına karşın dişi destekleyen dokuların ve hatta dişin kaybına neden olabilir. Kemik kaybının oluşmasında iki temel unsur vardır. Birincisi, dişeti dokularında enflamatuvar mediyatörlerin yoğunluğunun kemik yıkımına neden olan yolakları aktive edebilecek düzeyde olması ve ikincisi, enflamatuvar mediyatörlerin alveoler kemiğe yakın mesafesine kadar penetre olmasıdır (60).

Histolojik çalışmalarda, kemik yıkımı olan bölgelerde dahi kemiğe 0.5 – 1.0 mm yakınlıktaki bağ dokusunda enflamatuvar bulguların gözlenmediği sağlıklı bir bağ dokusunun olduğu ve hatta bakterilerin kemiğe 2.5 mm'den daha fazla yaklaşmadığı gösterilmiştir (63). Osteoklastlar pro-enflamatuvar sitokinlerle ve kemik yıkımına neden olan diğer mediyatörlerle uyarılırlar ve alveoler kemik şiddetli enflamatuvar yanıtı göre yeniden şekillenir. Osteoklastlar, makrofajlardan oluşan çok çekirdekli hücrelerdir ve osteoklastik kemik yıkımı IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6 ve PGE<sub>2</sub> gibi çeşitli mediyatörler ile aktive olur (55). Lösemi-baskılayıcı "leukemia-inhibitory" faktör (LIF), onkostatin M, bradikinin, trombin ve çeşitli kemokinlerin de dahil olduğu birtakım mediyatörler de kemik yıkımına katılırlar (56). Kemik turnover'nın kontrolünde nükleer faktör- $\kappa$ B'nin Reseptör Aktivatörü (RANK) ve RANK ligandı (RANKL) ile osteoprotegerin (OPG) bağlantısı oldukça belirleyicidir. RANK, olgun osteoklastlar gibi osteoklast projenitör hücreleri tarafından eksprese edilen bir yüzey reseptörüdür. RANKL ise RANK'a bağlanan bir ligand'dır ve kemik iliği hücreleri, osteoblastlar ve fibroblastlar tarafından eksprese edilir. RANK'a RANKL'ın bağlanması osteoklast farklılaşmasına, aktivasyonuna ve böylece kemik yıkımına neden olur. RANKL ve OPG RANK'a bağlanan ve hücrelerin cevabı sonucunda oluşan sitokinlerdir. Ancak, RANKL osteoklastların aktivasyonunu ve farklılaşmasını ayarlasa da OPG'nin, osteoklastların farklılaşmasını engelleyici zıt etkisi vardır. OPG ve RANKL aktivitesi arasındaki denge kemik yıkımını ve yapımını düzenlemektedir (64).

IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$ , RANKL ve OPG ekspresyonunu düzenler. T-hücreleri, IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  ile uyarıldıklarında RANKL eksprese eder, böylece osteoklast progenitörleri ve osteoklastların yüzeylerindeki RANK'a doğrudan bağlanarak hücre aktivasyonu ve olgun osteoklastlara dönüşümü yönetir. Periodontitiste IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin yoğunlaşması ve infiltre olmuş T-hücrelerin artışı, RANK aracılığıyla osteoklast aktivasyonuna ve böylece alveoler kemik kaybına neden olur. Artan RANKL düzeyi ile birlikte azalan OPG düzeylerinin olduğu bölgelerde periodontal doku yıkımının daha fazla olduğu rapor edilmiştir (65).

Adaptif immünite, doğal bağışıklığın yetersiz kaldığı durumda devreye giren antijen spesifik immün sistemdir. Antijene özel yanıt oluşturan bu sistemin hücreleri T ve B lenfositlerdir. Adaptif immünitinin aktive olabilmesi için patojeni tanıması gerekir. B lenfositler yüzeylerindeki IgM aracılığıyla patojenleri tanıyabilirken, T lenfositlerin patojenleri tanıyabilmesi için makrofajlar tarafından antijenin sunulması gerekir (66). Makrofajlar mikroorganizmayı fagosite edip, parçaladığında mikroorganizmaya ait bir protein yapısını MHC-II reseptörüne bağlayarak, T lenfositine sunar. Makrofajların antijen sunduğu T lenfosit türü, CD-4 T lenfosit yani yardımcı T lenfositlerdir. Yardımcı T lenfositler, makrofajın MHC-II'ye bağlayarak sunduğu antijeni, yine makrofaj tarafından üretilen TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 varlığında, yüzeyindeki T hücre reseptör "T cell receptor" (TCR) tarafından algılar ve CD3 reseptörü vasıtasıyla analiz eder. Antijen sunulan farklılaşmamış yardımcı T hücreler, T yardımcı "helper" (h)-1 ya da T h-2'ye dönüşerek daha sonra sentezledikleri sitokinleri sayesinde humoral ya da hücre sel bağışık yanıtı oluşturur (67).

Farklılaşmamış CD-4 T lenfositin makrofaj tarafından salgılanan IL-12'den etkilenmesi ile CD-4 T lenfositler, Th-1 hücrelerine dönüşürler (68). Th -1 tarafından IFN- $\gamma$  ve IL-2 sitokinleri salgılandığında makrofajlar, sitotoksik T lenfositler ve doğal öldürücü hücreler "natural killer" (NK) aktive olarak hücre sel immüniteyi başlatırlar. Aktive olan makrofajlar dokudaki bakteri ve mantarın ortadan kaldırılmasından sorumlu olurken, sitotoksik T lenfositleri ve NK hücreleri patojenler tarafından enfekte edilmiş hücreleri tanıyarak, bu hücrelerin apoptozisini gerçekleştirir (69).

Benzer şekilde farklılaşmamış CD 4 T lenfositleri, IL-4 tarafından aktive edildiğinde T yardımcı-2 hücrelerine dönüşür (68). T yardımcı-2 hücreleri tarafından IL-4, IL-5, IL-6 sitokinlerinin dokudaki yoğunluğu arttığında B lenfositlerinin maturasyonu ve B lenfositlerinin farklılaşması aktive edilmiş olunur ve bu şekilde humoral bağışıklığın

etkinliği başlar. B lenfositleri plazma hücrelerine farklılaştığında dokuda tanınan antijene özgü antikör üretimi gerçekleşir (66).

Adaptif immüitenin devreye girebilmesi için belirtilen mekanizmaların yerine gelmesi gerekliliği, doğal bağışıklığa göre daha geç bir yanıt oluşumunu doğurur. Ancak, adaptif immünite ile oluşturulan bağışık yanıt doğal immüniteden daha güçlüdür. Adaptif immünite bileşenlerinin özellikle plazma hücrelerinin dokudaki yoğunluğu kronik enflamasyonda artmaktadır (27). Klinik tablonun kronik gingivitis ya da periodontitise evrildiği durumda dokudaki infiltratın baskın hücreleri plazma hücreleri haline gelir. Dolayısıyla mikroorganizma ile ilişkili tablonun doğal immüniteden çıkıp, adaptif immüniteye geçmesi periodontal doku yıkımı için risk teşkil eder (67).

Sonuç olarak, patojenik mikroorganizmalara karşı immün yanıt, hücresel/doğal immün sistem ve adaptif immün sistemin bir parçası olarak kategorize olan moleküler, hücresel düzeydeki elemanların hepsini kapsar. Ayrıca, periodontal hastalıkta konak yanıtları, konağın mikrobiyal patojenleri tanınmasından, fagositik nötrofillerin etkisiyle düzenlenen doğal immün yanıtta, sitotoksik T hücreleri ve antikörler gibi antijen spesifik efektör hücrelerce sağlanan adaptif immün yanıtın oluşumuna kadar uzanır ve doğal immünite ile adaptif immünite birbiriyle bağlantılıdır. Bu kompleks ađ, pozitif ve negatif düzenlemenin etkisiyle değişebilen esnek ve dinamik bir durumdur (30).

#### **1.4. Peri-implant Sağlık**

Sağlıklı durumda peri-implant bölgede eritem, kanama, şişlik ve süpürasyon gözlenmemektedir. Bu açıdan bakıldığında sağlıklı periodontal dokularla peri-implant dokuların klinik görünümü arasında farklılık yoktur (70). Dişeti görünümü açısından bakıldığında sadece implant çevresinde papilla yüksekliği doğal dişler çevresindeki göre daha kısa olduğu gözlenir (71,72). Dokuların klinik sağlığı değerlendirilirken inspeksiyon, sondlama ve palpasyondan faydalanılır. Burada sond periodontal dokularda olduğu gibi peri-implant dokuların sağlığını değerlendirmede en önemli enstrümandır (38). Sond ile dokuların kanama eğilimi, cep derinliğindeki değişim, mukoza marjinin konumu değerlendirilebilir. Ancak, implant çevresindeki dokuları sondlamak diş çevresinde gerçekleştirildiği kadar kolay olmayabilir. Güçlü bir doku ataşmanı olmayışı ve uyumsuz restorasyon konturlarının varlığı implant çevresindeki dokularda sondlamayı zorlaştıran iki önemli faktör olarak değerlendirilmektedir (73). İmplant üstü restorasyonların konturu ve

restorasyon konturunun yarattığı zorlukla birlikte uygulanan yüksek sondlama kuvveti enflamasyonun varlığından bağımsız olarak implant çevresi dokularda travmaya bağlı kanamaya neden olabileceği için kanamanın travmatik sondlamadan ya da enflamasyondan kaynaklı olduğunu belirlemek önemlidir (74). Mombelli ve ark. peri-implant dokularda 0.5 N ve üzeri kuvvette, sondun bağ dokusunun içine penetre olduğunu ve kemiğe yakın bölgelere kadar ilerleyebildiğini göstermiştir (75).

Peri-implant dokularda periodontal dokulardan farklı olarak sağlıklı kabul edilen bir sondlama aralığından bahsedilememektedir. Bu nedenle enflamasyonun klinik bulgularının varlığı daha önemlidir. Klinik sağlıkta peri-implant mukoza implantın transmukozal kısmını sıkı şekilde sarar. İmplant çevresindeki mukozanın kalınlığı sondlanabilir alanın derinliğini belirler ve sağlıklı implant çevresi dokularda sondlanabilir cep derinliği 5 mm ve altında olmalıdır (75,76). İmplant çevresindeki dokular radyografik görüntülerde değerlendirildiğinde ilk yılda implant platformuna göre 2 mm'den fazla kemik kaybı meydana gelmemelidir. İmplantın çevresinde fonksiyona girdiği ilk yılda 2 mm'ye kadar meydana gelen değişiklikler fizyolojik olarak değerlendirilirken, 2 mm'yi aşan kemik kaybı patolojik kemik kaybı olarak kabul edilmektedir (70).

İmplant ve diş çevresi dokular değerlendirildiğinde, implant çevresindeki dokuların klinik karakteri ile doğal dişler benzese de diş ve implant arasında bir takım önemli yapısal farklılıklar bulunmaktadır. Dişler çevresinde bulunan sement, periodontal ligament ve demet kemik "bundle bone" yapıları implant çevresi dokularda bulunmamaktadır (77). Benzer şekilde dişler çevresinde diş her yönden saran ve sement içerisine giren fibriller implant çevresinde bulunmazlar. İmplant çevresinde sadece kemikten bağ dokusuna ilerleyen ve implantların yüzeyine paralel seyreden fibriller bulunur (78). İmplant ile doğal dişler arasındaki temel farklılıklardan diğeri implant çevresindeki yumuşak doku duvarının yüksekliğidir. Dişler çevresinde suprakrestal doku ataşmanı olarak değerlendirilen yumuşak doku bariyeri ortalama 2 mm iken, implant çevresindeki mukozanın kalınlığı 3-4 mm'dir ve bunun yaklaşık 2 mm'sini epitel geri kalan kısmını bağ dokusu oluşturur (79,80). İmplant çevresi bağ dokusunda kollajen içeriği dişe göre yüksek iken, hücresel içerik ve kan damarları açısından doku fakirdir (78). Diş çevresi dokular peridontal ligamentten, kemik iliği ve periosttan kan desteğini alırken, implant çevresi dokuların periodontal ligamentten gelen kan desteği bulunmaz (81).

Klinik sağlıklı peri-implant mukozada, tıpkı dişetinde olduğu gibi bölgedeki az sayıda mikroorganizmaya karşı bir konak yanıtı mevcuttur ve bu vasküler ve hücresel

değişikliklere neden olur. Klinik olarak bir değişiklik gözlenirse de mikroskopik olarak epitelin hemen lateralindeki bağ dokusunda esas olarak polimorfonükleer lökositler (PMNL) olmak üzere, küçük miktarda makrofaj ve lenfosit kümeleri gözlenir (82).

Sağlıklı implant çevresi dokularında gram pozitif koklar ve az miktarda spiroketlerin varlığı gösterilmiştir (83). Bunun tersine peri-implant mukosistide gram negatif bakteriler daha yüksek oranda bulunma eğilimindedir (84). Bu açıdan değerlendirildiğinde peri-implant hastalıkların mikrobiyotası ile periodontal hastalıkların içeriği benzerdir, periodontal hastalık geçmişi olan bireylerde, implantlar oral kaviteye açıldıktan 6 ay sonra implant çevresi dokularında periodontopatojen yoğunluğunun arttığı gözlenmiştir (85).

Yu ve ark.'nın çalışmasında, peri-implant sağlıklı, periodontal sağlıklı, peri-implant lezyonlu ve periodontal lezyonlu ceplerden alınan biyofilm örneklerinin bakteriyel içeriğinin %90'dan fazla benzerlik gösterdiği bildirilmiştir (86). Subgingival biyofilmle kıyaslandığında peri-implant biyofilmde bakteriyel çeşitlilik daha düşüktür (87,88). Sağlıklı peri-implant mukozada gelişen biyofilmde en yaygın rastlanan mikroorganizmalar *Streptococcus*, *Leptotrichia*, *Prevotella* ve *Haemophilus* olmuştur (89).

*Klinikte Peri-implant sağlık teşhis kriterleri (70);*

- Klinik enflamasyon bulgusunun gözlenmemesi
- Nazik sondlamada kanama/süpürasyonun olmaması
- Bir önceki değerlendirmeye göre sondlanan cep derinliğinde artış gözlenmemesi
- Başlangıç kemik remodelasyonunu takiben kemikte yıkım olmamasıdır.

## **1.5. Peri-implant Mukositis**

Peri-implant mukositis, implant çevresinde ilerleyen bir kemik kaybı olmaksızın yumuşak dokunun enflamasyonudur. Buna bağlı olarak sondlamada kanama, eritem, şişlik, süpürasyon gibi klinik bulgular gözlenir (90). İmplant çevresi dokularında gerçek bir doku ataşmanı olmadığı için peri-implant mukositis olgularında enflamasyonla birlikte dokunun direncinin azalmakta ve ödem nedeniyle sondlama cep derinliği artmaktadır. Klinik özellikleri değerlendirildiğinde peri-implant mukositis, implant çevresinde gelişen gingivitis olarak değerlendirilebilir (91).

Histolojik verilere göre iyi bir oral hijyen ile mikrobiyal dental biyofilm uzaklaştırıldığında peri-implant yumuşak doku klinik sağlıklı özellikler göstermekte ve birleşim epitelinin lateralindeki bağ dokusunda enflamatuvar hücre akümüasyonu gerçekleşmemektedir (92). Ancak, oral hijyen uygun şekilde gerçekleştirilmediğinde titanyum yüzeyinde büyük oranda biyofilm ve dıştaşı birikimi meydana gelmekte ve bu durum da enflamatuvar yanıtı neden olmaktadır (93).

Gingivite olduğu gibi peri-implant mukositisinde de primer etiyolojik faktör plaklardır. Zitzmann ve ark. 12 kısmi dişsiz hastada yaptıkları çalışmada deneysel biyofilm akümüasyonu ile implant çevresi dokularında enflamatuvar yanıt geliştiğini ve dokuda T ve B lenfosit düzeyinin arttığını rapor etmişlerdir. Çalışmada 21 günün sonunda peri-implant mukoza ile gingivitisli doğal dişlerden elde edilen biyopsilerde enflamatuvar hücre popülasyonu açısından farklılık gözlenmemiştir (94).

Histolojik olarak değerlendirildiğinde peri-implant mukositis olgularında cep epitel ve birleşim epitelinin lateralinde vasküler yapılarda, plazma hücrelerinde ve lenfosit düzeyinde artış meydana gelir. Ancak, enflamatuvar infiltrat ile kemik arasında sağlıklı bağ dokusu bariyeri mevcuttur (76).

İnsanlarda doğal dişler ve dental implantlar çevresindeki dokuların mikrobiyal dental biyofilme verdiği yanıtı bakıldığında, eşit sürede mikrobiyal birikime bırakılmalarına karşın doğal dişler çevresinde biyofilm tutulumunun dental implantlardan daha fazla olduğu rapor edilmiştir (95,96). Ancak, klinik değerlendirmelerde biyofilm skorlarının implantlar çevresinde daha düşük olmasına karşın enflamasyon ve kanama düzeylerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (95,96). Ek olarak çevre dokular mikrobiyal dental biyofilme uzun süre mağruz kaldıklarında, enflamatuvar infiltratın doku içerisindeki yoğunluğu ve yayılımı peri-implant dokularında doğal dişlere kıyasla çok daha fazladır (92). Bu sonuçlara bağlı olarak da implant çevresi dokuların mikrobiyal biyofilme karşı doğal dişlere kıyasla daha duyarlı olduğu bildirilmiştir (92).

Biyofilm akümüasyonu engellendiğinde gingivitis olgularında olduğu gibi peri-implant mukositisinde enflamasyonun çözülmesi meydana gelir. Ancak, periodonsiyumla kıyaslandığında peri-implant dokuların sağlığı kazanması daha uzun sürer. Deneysel biyofilm akümüasyonunun etkisinin değerlendirildiği çalışmalarda 3 haftalık dönemde biyofilm birikimi ile TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , IL-1 $\beta$  sitokin düzeylerindeki değişime bakılmıştır. TNF- $\alpha$  ve TGF- $\beta$  düzeyinde önemli bir değişiklik olmadığını bildirilirken, IL-1 $\beta$  düzeyinin

arttığı rapor edilmiştir (95,96). Schierano ve ark.'nın çalışmasına göre implant çevresi dokularda IL-1 $\beta$  düzeyinin deney öncesi seviyesine düşmesi 69 gün almıştır (97). Bu çalışmalarda hastaların tekrar ağız bakımlarını yapmaya başlamalarıyla klinik bulguların normale dönüşü gingivite 3 haftada gerçekleşirken implant çevresi dokularda bu sürenin uzayabildiği gözlenmiştir (95,96).

Lindhe ve ark. tarafından 1992'de köpeklerde ipek ligatürlerle gerçekleştirilen biyofilm akümülyasyon deneyinde, dişlerle kıyaslandığında implant çevresinde lezyonun daha apikaldeki dokulara yayıldığı ve implant çevresinde daha fazla kemik kaybı meydana geldiği gözlenmiştir (98). Doğal dişler çevresinde enflamatuvar infiltrat ile kemik arasında non-enflamatuvar sağlıklı bağ dokusu bariyeri bulunurken, implant çevresinde gerçek bir doku ataşmanı olmadığı için enflamatuvar infiltrat kemiğe daha yakın mesafede konumlanmıştır (98,99). Bu çalışmadaki köpeklerden elde edilen histolojik verilere göre çalışmaya dahil edilen 5 köpektan 4'ünde mikrobiyal birikimin kemiğe kadar ulaştığı gözlenmiştir. Bu nedenle uzun dönemde yetersiz oral hijyen ile biyofilm birikimine izin verildiğinde implant çevresinde doğal dişlere göre daha yıkıcı bir enflamatuvar süreç meydana geldiği bildirilmiştir (100).

Dişlerle kıyaslandığında enflamatuvar yanıtla implant çevresindeki bağ dokusunun kollajen içeriğinde azalma daha fazladır. Yani implant çevresinde enflamatuvar infiltrat yoğunluğu artışına paralel olarak kollajen fibrillerde yıkım gerçekleşir (94,99). Enflamatuvar infiltratta dişler çevresinde makrofaj ve lenfositler baskın hücreler iken, implant çevresinde plazma hücreleri daha yoğundur (98).

Peri-implant mukositis ve gingivitis benzer biyolojik özelliklere sahiptir. Peri-implant mukositis olgularında IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IL-6 düzeylerinde artış gözlenmektedir (102,103). Ayrıca, hem dişler hem de implant çevresinde gelişen enflamasyon varlığında *Selenomonas*, *Prevotella*, *Tannerella*, *Fusobacterium*, *Porphyrromonas* düzeylerinde belirgin artış gözlenmektedir (101).

Peri-implant mukositis teşhis kriterleri (76);

- Bir önceki değerlendirmeye göre cep derinliğinde artış olsun/olmasın, nazik sondlama ile birlikte kanama/süpürasyonun gözlenmesi

- Başlangıç kemik remodelasyonunu takiben kemikte yıkım olmaması durumunu ifade eder.



## 1.6. Peri-implantitis

Doğal dişler çevresinde gingivitisin ilerlemesi sonucunda periodontitisin ortaya çıkması gibi peri-implant mukositisin ilerlemiş formu olarak değerlendirilen peri-implantitis, yumuşak dokunun enflamasyonu ile birlikte implantı destekleyen kemik dokusundaki yıkımla karakterizedir (102).

Peri-implantitis lezyonları sıklıkla asemptomatiktir ve kontrol randevularında sondlamada kanamayla tespit edilir (103). Bunun dışında hastalığın klinik bulguları; mukozal şişlik, cep derinliğinde artış, süpürasyon, mukoza marjinde çekilme ve radyografik kemik kaybıdır (104). Cep derinliği ile kemik kaybı korelasyon gösterdiği için cep derinliği hastalık şiddeti için önemli bir indikatördür (90). Yine de sağlıklı peri-implant sulkus derinliği 1,6 - 7 mm arasında değişebildiği için hastalığın tanısında radyografik değerlendirme cep derinliğine kıyasla daha büyük önem taşır (105). Radyografik değerlendirmede interproksimal kemiğin durumu paralel teknikle alınmış periapikal radyografiler üzerinden değerlendirilmesi tavsiye edilmektedir (106). Radyografi cihazı implanta tam karşıdan konumlandırılmadığında defektin gerçek boyutu ile radyografide ölçülen boyutu arasında 3 mm'ye kadar sapma olabileceği bildirilmiştir (107). Radyografik görüntülerde peri-implantitis'in en belirgin özelliği kemikiçi ve kemik üstü defektlerin varlığıdır ve olguların %79'unda bunlar kombine defektler şeklinde gözlenir (108).

Peri-implantitis için tanımlanmış spesifik bir mikroorganizma ve sitokin bulunmamaktadır. Zayıf plak kontrolü, periodontitis geçmişi, sigara, diyabet, idame tedavilerinin yapılmaması peri-implantitis gelişim riskini arttıran faktörlerdir. Bunların dışında taşkın siman, uyumsuz protez konturları, implantın yanlış pozisyonu ve cerrahi travmanın kemik kaybı üzerine etkili olabileceğine dair sınırlı kanıt bulunmaktadır (104).

Peri-implantitiste hastalığın başlangıcı ve ilerleyişi üzerine genellikle hayvanlar üzerinde deneysel ligatür modelleri uygulanmaktadır. Bu çalışmalarda ligatürler subgingival dokulara yerleştirilerek yumuşak doku bariyerinin yapısı bozulup mikrobiyal birikimin alveolar kemiğe ulaşması ve doğal gelişen hastalığı taklit etmesi amaçlanır (98). Carcuac ve ark yaptığı deneysel hayvan çalışmasında enflamatuvar infiltratın periodontitis ile kıyaslandığında peri-implantitis olgularında daha yoğun olduğu ve alveolar kemikte daha hızlı bir yıkım yarattığını bildirilmiştir (109).

Periodonsiyumda enflamatuvar infiltrat ile kemik dokusu arasında sağlıklı bir bağ dokusu bariyeri mevcuttur. Benzer şekilde deneysel hayvan çalışmalarında implant çevresi dokularında enflamatuvar infiltrat ile kemik arasında sağlıklı bağ dokusu bariyerinin bulunduğu gösterilmesine karşın bu bariyerin doğal dişlere göre daha kısa olduğu gözlenmiştir (94,110).

3 haftalık plak birikiminde enflamatuvar infiltrat düzeyinde implant çevresi ile periodonsiyum arasında farklılık bulunmazken, 3 aylık birikimde implant çevresinde infiltrat boyutunun dişe kıyasla çok daha fazla olduğu ve kemiğe daha yakın bölgelere ilerlediği bildirilmiştir (92,100). Güncel bir çalışmanın bulgularına göre, implant çevresinde lezyonun boyutu, periodontitis bölgesiyle kıyaslandığında iki katından daha fazladır (111). Periodontitis ile kıyaslandığında peri-implant hastalıkların gelişimi ve ilerleyişinin daha hızlı olmasında enflamatuvar infiltrat düzeyinin daha fazla olması ve kemiğe daha yakın bölgeye ulaşmasının etkili olabileceği düşünülmektedir (112).

Deneysel hayvan çalışmalarının yanında peri-implantitisin histopatolojik özelliklerini inceleyen çalışmalar, peri-implantitis gelişmiş bireylerde doku biyopsileri üzerinde gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalar peri-implantitis olgularında peri-implant mukositisine göre nötrofil ve B lenfosit birikimin daha fazla olduğunu ortaya koymuştur (115). Peri-implantitiste enflamatuvar infiltratta baskın hücreler periodontitiste olduğu gibi plazma hücreleri ve lenfositlerdir (113,114). Diğer taraftan peri-implantitis olgularında dokudaki makrofaj ve nötrofil yoğunluğu periodontitisli dokulardan fazladır (115). Bunun yanında peri-implantitis olgularında dokuda IL-1 $\beta$  seviyesinin daha yüksek olduğu bildirilmektedir (116). Venza ve ark.'nın periodontal ve peri-implant dokular üzerindeki çalışmasında peri-implantitis durumunda dokuda IL-6, IL-8 ve TNF- $\alpha$  düzeyinin arttığı gözlemlenmiştir (117). Benzer durum peri-implant sağlıklı kıyaslandığında peri-implant mukositisin ve peri-implantitisin geliştiği olgularda da geçerlidir ve IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  seviyesi önemli ölçüde artmıştır (118). Ancak peri-implant mukositis ve peri-implantitis arasında farklılık tespit edilememiştir.

Hücre kültür çalışmalarında periodontopatojenler hem sağlıklı hem de hastalıklı implant çevresi dokularında izole edilmiştir (119). Botero ve ark. çalışmalarında peri-implant lezyonlu ve sağlıklı bireylerden alınan peri-implant sulkus örneklerinde mikroorganizmal farklılıkları değerlendirmiştir (120). Buna göre peri-implantitisli olgularda gram negatif çubuklar ve *Prevotella intermedia* (*P. intermedia*) gözlenme sıklığı daha fazladır. *P.*

*gingivalis* peri-implantitisli olgularda tespit edilirken, stabil olgularda gözlenmemiştir. Genel olarak, peri-implantitis olgularındaki periodontopatojen bakteri yoğunluğu daha fazladır.

Yan ve ark.'nın 2020'de yaptıkları çalışmada, peri-implant hastalıklarda periodontopatojenlerin değişimini değerlendirmiştir (121). Buna göre peri-implantitis olgularında *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticola*, *F. nucleatum* ve *P. intermedia*'nın peri-implant mukositisten daha yoğun gözlendiğini belirtilmiştir. Bu patojenler peri-implant sağlıkta peri-implant sulkus sıvısında tespit edilememiştir.

Bunun yanında Sahrman ve ark.'nın güncel çalışmasında peri-implantitiste, peri-implant sağlık ve periodontitis ile kıyaslandığında *A. actinomycetemcomitans*, *P. intermedia* ve *T. forsythia* türlerinin artmasına rağmen periodontitiste, peri-implant sağlıkta ve peri-implantitiste ortak bakterilerin yoğun olarak bulunduğu ve bakteri profillerinin belirgin şekilde ayrıldığını bildirmiştir (122). Heitz-Mayfield ve ark.'nın çalışmasına göre, klinik tablolar ve mikrobiyaya arasında farklılıklar olmasına karşın, periodontal hastalık ve peri-implant dokuların hastalıklarındaki mikrobiyolojik benzerlikleri, farklılıklardan daha fazladır (123). Periodontal lezyonlarda Sokransky'nin tanımladığı kırmızı ve turuncu kompleks bakterilerin peri-implant lezyonlarda da izole edildiği bildirilmektedir (124). Periodontal mikroflorada hastalıkla birlikte birikimi arttığı kanıtlanan bakterilerin (*A. actinomycetemcomitans*, *T. forsythia*, *P. gingivalis*) peri-implant hastalıkların ilerleyişinden de sorumlu olduğu bildirilmiştir (125). Peri-implantitis olgularında aralarında *P. Gingivalis* ve *T. Forsythia*'nın yanı sıra fırsatçı *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeuroginosa*) ve *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) ve bazı mantar (*Candida albicans*) ve virüs (*Sitomegalovirüs*, *Epstein-Barr virüsü*) düzeylerinin de arttığı rapor edilmiştir. Peri-implantitis olgularında *T. forsythia*, *P. gingivalis*, *T. socranskii*, *S. aureus*, *S. anaerobius*, *S. intermedius* ve *S. Mitis* türleri peri-implantitis lezyonunda toplam mikrobiyatanın %30'unu oluşturmaktadır (126–128).

Ek olarak *S. aureus*'un titanyum implant yüzeyine yüksek affinite gösterdiği ve erken dönemde kolonize olan mikroorganizmalar arasında yer aldığı gösterilmiştir. Bunun yanında başarısız implant bölgelerinde miktarı fazladır. Bu nedenle peri-implantitis gelişiminde önemli olabileceği düşünülmektedir (129,130).

Klinikte peri-implantitis tanısı koyduran kriterler (76);

- Nazik sondlamada kanama/süpürasyon gözlenmesi

- Bir önceki değerlendirmeye göre ölçülen cep derinliğinde artış
- Başlangıç kemik remodelasyonunu takiben kemikte yıkım olmasıdır.

Eğer hastanın başlangıç verileri yoksa;

- Nazik sondlamada kanama/süpürasyon gözlenmesi
- Cep derinliğinin 6 mm ya da daha fazla olması

- İmplantın kemik içerisindeki en koronal kısmına göre radyografik olarak 3 mm ya da daha fazla kemik kaybının gözlenmesidir.

### **1.7. Periodontal Dokular ve Peri-İmplant Dokuların Kıyaslanması**

Dişsiz bölgenin rehabilitasyonunda dental implant uygulandığında, çevre dokuların organizasyonu için zamana ihtiyaç vardır. Bu zaman kemik dokusunda proliferasyon ve remodelasyon için 2-3 ay demektir (131). Yumuşak dokunun organizasyonu implant transmukozal olarak oral kaviteye açıldıktan sonra başlar. Kollajen fibrillerin organizasyonu için 4-6 hafta sürerken, epitelyal bariyerin tamamlanması için 6-8 haftaya ihtiyaç vardır (132).

Cerrahi bir prosedürle yerleştirildiği için iyileşen dokularda diş çevresi dokularla kıyaslandığında belirli benzerlikler ve farklılıklar bulunmaktadır. İmplant çevresinde epitel doğal dişlere benzerlik gösterir. Yumuşak dokunun ağız içine bakan kısmı oral epitel olarak adlandırılır. İmplant çevresindeki oral epitel cerrahi öncesindeki mukozanın karakterine bağlı olarak keratinize olabilir veya olmayabilir. Yapılan araştırmalarda ortak bir konsensus olmamakla birlikte tedavinin uzun dönemdeki başarısı için oral epitelinin keratinize olmasının faydalı olacağını bildirmektedir (133,134).

Oral epitel peri-implant sulkus içerisine doğru sulkuler epitel olarak devam eder burası sondlanabilir sulkus derinliğini oluşturur. Dişler çevresinde sondlanabilir sulkus derinliği sağlık için önemli bir belirleyici olarak değerlendirilir. İmplant çevresi dokularda da bir hastalık geliştiğinde hastalığın şiddetini göstermek için önemli bir indikatör olmakla birlikte, implantlar çevresinde sağlığı göstermek için tanımlanmış bir cep derinliği yoktur. Bu değer dişetin fenotipi ve implantın yerleştirilme derinliğinden etkilenebilir (76). Fuchigami ve arkadaşlarının çalışmasında sağlıklı bir peri-implant mukozada sondlanabilir sulkus derinliğinin 1,6 ile 7 mm arasında değişebileceğini göstermiştir (105).

Sulkuler epitelin apikalinden bağ dokusuna kadar birleşim epiteli yer almaktadır. Birleşim epiteli dişler çevresindekiyle aynı yapısal özellikleri taşır. İmplant çevresinde epitelyal ataşman, doğal dişlerde olduğu gibi birleşim epiteli aracılığıyla implant yüzeyine tutunur (135). Diğer epitelyal dokulardan farklı olarak birleşim epiteli dişe/implanta ve bağ dokusuna bakan tarafta bulunmak üzere iki bazal laminaya sahiptir. Bu bazal laminanın epitel hücrelerine bakan kısmını lamina lusida oluştururken, diş/implant ve bağ dokusuna bakan yüzünde lamina densa yer alır. Epitel hücrelerinin dişe/implanta bakan yüzünde internal bazal lamina, bağ dokusuna bakan yüzünde eksternal bazal lamina bulunur. Eksternal bazal lamina tip IV kollajen içerir ve vücudun diğer bölgelerinde olduğu gibi epitelle bağ dokusunu birbirine bağlar, internal bazal lamina ise farklı olarak tip IV kollajen yerine laminin içerir ve hemidesmozomlarla yüzeye adezyonu sağlar (136,137). İmplant çevresi mukozada yumuşak dokuda epitelin adezyonu hemidesmozomlarla sağlanır ve buradaki doku ataşmanın dirençli olduğundan söz edilemez.

Epitelyal bağlantının apikalden alveoler kemiğe kadarki alanı bağ dokusu kaplar. Bu alandaki bağ dokusu yüksekliğinin ortalama 1.5-2 mm olduğu bildirilmiştir (77,80). İmplant çevresindeki bağ dokusunda dişlere göre farklılıklar bulunur. İmplant çevresinde periodontal ligament ve sement yapıları bulunmadığı için bu yapılardan çıkan bağ dokusu fibrilleri implant çevresinde bulunmaz. İmplant çevresindeki bağ dokusunda bulunan kollajen fibriller alveolar kretten ve periosttan implant yüzeyine paralel uzanır. Bu bölgedeki dokuların stabilitesi ve direnci peri-implant dokuların sağlığı için büyük önem taşımaktadır (77,100,132).

Dişlerle kıyaslandığında gerçek bir bağ dokusu ataşmanının bulunmaması ve bağ dokusunun koronalinde de hemidesmozomlarla implant yüzeyine tutunmuş epitelyal bağlantı implant çevresindeki dokuların sondlamaya direncinin zayıf olmasına neden olur. Mombelli ve ark. 0.5 N ve üzeri kuvvette sondun bağ dokusunun içine penetre olduğunu ve kemiğe yakın bölgelere kadar ilerleyebildiğini göstermiştir (75). İmplant çevresi dokularda güvenilir bir değerlendirme yapmak için sondlama yaparken hafif bir kuvvet (0.2-0.3 N) uygulamak tavsiye edilmektedir. Peri-implant dokuların sağlıklı olduğu durumda periodontal sond kemiğe 1.5 mm'ye kadar yaklaşabilirken, kontrolsüz bir kuvvetle sondlandığında veya enflamasyonla dokuların direncinin azaldığı durumda sond alveolar kemiğe kadar uzanabilir (138,139).

Moon ve arkadaşları implant çevresinde bağ dokusunun yapısını inceledikleri çalışmalarında bağ dokusunun implanta komşu alanda ve daha derin bölgede iki ayrı karakter gösterdiğini bildirmiştir (140). Titanyum yüzeyine komşu bölgede kan damarları bulunmazken, fibroblast düzeyi fazla, hücreler arası kollajen fibriller incedir. Diğer taraftan daha derin bölgedeki bağ dokusunda fibroblast düzeyi azalmış, kan damarı ve kollajen fibril miktarı artmıştır. İmplant çevresinde kan damarı olmaması nedeniyle buradaki dokunun turn-overı zayıftır. Titanyum yüzeyine komşu bölgedeki fibroblastların bakterilere karşı yumuşak doku sızdırmazlığında ve doku sağlığında önemli olduğu düşünülmektedir (140). Dişetiyle kıyaslandığında implant çevresindeki dokuların kollajen yoğunluğu daha fazlayken, hücresel ve vasküler içerikleri zayıftır. Bu nedenle buradaki dokunun rejenerasyon kapasitesi de zayıftır. Berglundh ve arkadaşları bu farklılıklar gözetildiğinde implant çevresindeki dokunun dişeti olarak tanımlanamayacağını bildirmiştir (77). Abrahamsson da implant çevresindeki yumuşak dokunun içerik olarak skar dokusu kompozisyonuna sahip olduğunu belirtmiştir (141).

Plak birikimine izin verildiğinde kısa dönemde diş çevresindeki dokulara kıyasla bir farklılık olmamasına rağmen, uzun dönemde implant çevresi dokuların direncinin zayıf olması nedeniyle bakteriyel biyofilm daha geniş alana yayılma imkanı bulur (92,100).

İmplantlar çevresinde yumuşak dokunun yüksekliği de dişlerden farklılık gösterir. Biyolojik genişlik (2017 sınıflamasına göre “suprakrestal doku ataşmanı”) olarak değerlendirilen birleşim epiteli ve bağ dokusu yüksekliği dişler çevresinde ortama 2 mm olduğu ve bunun 1 mm’sinin epitel, 1 mm’sinin bağ dokusu olduğu kabul edilmektedir (10,142). İmplant çevresinde gerçek bir doku ataşmanı olmadığı için biyolojik genişlikten söz edilememektedir. Bu tanım doğal dişler çevresindeki dokular için tanımlanmış olup, implant çevresinde buna karşılık gelen tanım suprakrestal doku yüksekliğidir (143). Suprakrestal doku yüksekliğinin ortalama 3-4 mm olduğu ve bunun 2 mm’sinin epitelyal bağlantı, 1-2 mm’sinin ise suprakrestal bağ dokusu olduğu gösterilmiştir (133).

İmplant çevresinde periodontal ligament olmaması nedeniyle dişlerden farklı olarak proprioseptif uyarılara duyarlılıkları daha zayıftır (144). Ayrıca, kemikle doğrudan bir bağlantı içerisinde olduğu için yüksek kuvvet altında bunu tolere edebilecek hareketliliğe sahip değildir. Doğal dişler ömür boyu sürme eğilimindeyken implantlar hareket edemezler. Bu da uzun dönemde dişler ve implant üstü restorasyonlar arasında kontakt problemlerine neden olabilir (145).

Klinik olarak dişler ve implantlar arasındaki farklılıklardan biri de papil yüksekliğidir. Tarnow ve arkadaşları komşu iki diş arasında oluşabilecek papil yüksekliğini ortalama 5 mm olarak bildirmiştir (71,72). Bu değer doğal diş ile komşuluk yapan implantlarda 4.5 mm iken iki komşu implant arasında oluşabilecek papil yüksekliği 3.5 mm'dir (146,147).

Peri-implant dokularda gerçek bir ataşman olmaması nedeniyle uzun dönemde biyofilmin daha derin dokularda alveolar kemiğin yakınlarına kadar uzanabilmesi, peri-implant dokuların kanlanması ve hücresel içeriğinin düşük skar benzeri bir doku olarak iyileşmesi, rejenerasyon kapasitesi ve turn-overının zayıf olması hastalık geliştiğinde hastalığın ilerleme hızının ve şiddetinin daha yüksek olmasına neden olabilir (123,140).

Doğal dişler germ olarak gelişmeye başladıklarında, alveoler kemikte dental folikül içerisinde gelişimini sürdürür. Gelişen diş yapıları doğrudan kemikle temas halinde değildir. Diş yapıları alveolar kemik içerisinde ektomezenşimal kökenli bir dental kese içerisinde gelişimini gerçekleştirir. Dişler sürüp ağız içerisindeki yerini almaya başladığında da benzer durum devam eder (148). Dişlere dişeti seviyesinde, hemidesmozomlarla epitel, çeşitli fibriller aracılığıyla da bağ dokusu tutunur. Daha apikalde kemik dokusu içerisinde diş yapıları doğrudan kemikle bir temas halinde değildir. Bu bölgede ektomezenşimal yapılardan köken alan bir bağ dokusu olan periodontal ligament fibrilleri, kemik ile diş arasındaki bağlantıyı sağlar (149). Bu fibriller bir yandan dişin konumunun korunmasını sağlarken, diğer yandan bir süspansiyon görevi görerek diş ve kemik dokularını korur. Ayrıca, periodontal ligament kan damarları ve hücresel içerik açısından son derece zengindir. Bu sayede çevre dokuların beslenmesinde ve rejenerasyonunda da önemli görev alır (150,151). Dişlerin kaybıyla birlikte, epitelyal ataşman, bağ dokusu ataşmanı ve periodontal ligament yapılarının bütünlüğü bozulur. İyileşen çekim soketinde periodontal ligament fibrilleri ortadan kaybolur ve bu fibrillerin tutunduğu demet kemiğin hacminde kayıplar meydana gelir (152).

Daha sonraki dönemde dişsiz sahaya dental implantlar uygulandığında, implant çevresinde periodontal ligamentten bahsedilemez. İmplantlar kemik içerisine osseointegre olarak fonksiyonel kuvvetlere karşı direnç kazanırlar. İlk olarak Branemark tarafından 1965 yılında titanyum implantların kemiğe doğrudan bağlanabildiği keşfedilmiştir. Branemark ışık mikroskobu altında bu durumu kemik ve implantın doğrudan teması ile meydana geldiğini bildirmiş ve bunu osseointegrasyon olarak tanımlamıştır. Başlangıçta bu

durumun sadece titanyum materyaliyle mümkün olabileceğine inanılsa da günümüzde farklı alaşım ve materyallerin de osseointegre olabileceği gösterilmiştir. Donath ve arkadaşları osseointegrasyonu, vücudun kendi dokularını, bir yabancı cisimden korumak amacıyla etrafının dens kemik dokusuyla sınırlamasından ileri geldiğini bildirmektedir (153). Albrektsson'un güncel tanımlamasına göre osseointegrasyon, konağın kendi dokularını korumak amacıyla implant çevresinde oluşturduğu bir yabancı cisim reaksiyonudur (154). Klinik anlamda osseointegrasyon implant ile kemiğin mekanik kuvvetlere direnç gösterecek şekilde, fibröz doku oluşmaksızın birbirine tutunması olarak değerlendirilmesinin yanında kemik ile implantın doğrudan teması belirsizdir (155). Klinik olarak implantın kuvvete direncini yüzey düzensizliklerinin arasına doğru büyüyen kemik ile kilitlenmeden sağlaması olasıdır. Işık mikroskop görüntülerinde kemik implant yüzeyinin yakın ilişkide olduğunun bildirilmesinin yanında elektron mikroskobunda titanyum yüzeyi ile bu yüzeye doğru uzanan kollajen ligamentler arasında 20-40 nm'lik bir proteoglikan tabakasının varlığından bahsedilmektedir (156,157).

Osseointegrasyonda biyomekanik kilitlenmenin yanında titanyum implant yüzeyi ve kemik arasında biyokimyasal bir tutunma da meydana gelmektedir. Dolayısıyla osseointegrasyon, implant yüzeyindeki düzensizlikler içerisine büyümüş kemik ile ortaya çıkan ve dinamik kemik remodelasyonu ile stabilitesi sağlanan bir kilitlenmeden ibaret değildir (158). Bu noktada Van der Waals bağları, hidrojen bağları, iyonik bağlar gibi kimyasal bağlar kemik ile implant arasında biyokimyasal bağlanmaya katkı sağlarlar (159). İmplant yüzeyindeki elektriksel ve kimyasal moleküler polarite elektrostatik ve elektrodinamik olarak etkileşime geçerek kemik iyileşmesini etkileyebilir ve bunun sonucunda kemik ile implant yüzeyi arasında biyokimyasal bir bağ ortaya çıkar. Bunda bölgedeki elektrotlar, kan, ekstraselüler vücut sıvıları, iyonik proteinler, hücrel olaylar etkili olabilir. Bunun yanında implantın yüzey pürüzlülüğü implanta yakın bölgedeki elektromanyetik alanı etkileyerek oluşan Van der Waals kuvvetleriyle tutunmayı etkileyebilir (160,161).

Biyomoleküllerin sert yüzeylere tutunmasını sağlayan kuvvetler arasında Van der Waals kuvvetleri, hidrojen bağları, kovalent bağlar, iyonik bağlar yer almaktadır. Van der Waals ve hidrojen bağlarının yaklaşık 10 kcal/mol bir tutunma kuvveti varken, kovalent bağlar ve iyonik bağlarda tutunma çok daha güçlüdür. Kovalent bağlar ve iyonik bağlarda tutunma kuvveti 10-100 kcal/mol değerindedir (160). Biyolojik çevrede en yoğun bulunan bileşim sudur. Bu nedenle su molekülleri hidrojen bağına ve bunun yanında iyonik



bağların oluşumuna katılabilir. İmplant kemik içerisine yerleştirildiği ilk anda kanla birlikte çeşitli biyomoleküller bölgeye gelerek bu bağlar sayesinde implant yüzeyine tutunurlar. İyileşme süreci boyunca bölgedeki kimyasal etkileşim dokuların gelişimi ve maturasyonunda etkili olduğu için implant yüzeyindeki kimyasal özelliklerin osseointegrasyonda etkili bir faktör olduğu ortadadır (159).

Sul ve ark. implant kemik yüzeyi arasında biyokimyasal bağların olduğunu ortaya koymanın yanında bu bağların kuvvetini de ölçmeyi başarmıştır. 10 haftalık bir iyileşme sonucunda tavşan tibiasına yerleştirilmiş bir implantta titanyum implant yüzeyi ile kemik arasındaki biyokimyasal bağın kuvvetini 0.09 MPa olarak bildirilmiştir (158).

Bu açıdan bakıldığında implant yüzey teknolojilerinin gelişmesi sağlanarak biyoaktif yüzeylerde kimyasal bağların etkinliğiyle daha güçlü bir kemik yanıtının oluşması sağlanabilir. Sul ve ark.'nın yaptığı çalışmalarda test gruplarındaki implantların yüzey pürüzlülükleri kontrol grubuna kıyasla daha az olmasına karşın, test grubunu oluşturan implantların yüzey aktivasyonları arttırıldığında implant yüzeyinde daha güçlü osseointegrasyon davranışı geliştiğini bildirilmiştir (162,163).

## **1.8. Gingivitis ve Peri-implant Mukositisin Kıyaslanması**

Gingivitis ve peri-implant mukositis, diş ve implant çevresindeki dokuların enflamasyonu ile karakterize hastalıklardır (23). Her ikisi de benzer klinik tablolarla ortaya çıkar. Bu açıdan peri-implant mukositis, implant çevresinde gelişen gingivitis olarak değerlendirilebilir (91). En yaygın klinik bulguları yumuşak dokunun enflamasyonuna bağlı olarak, dişetinde kızarıklık ve ödemdir (25,90). Dokuların kıvamında meydana gelen bozulmalar nedeniyle kanamaya yatkınlık artmıştır. En önemli klinik bulgu sondlamada kanamadır (34). Peri-implant mukositis olgularında bu bulgulara ek olarak sondlamada veya palpasyonda süpürasyon gözlenebilir. Enflamasyonun şiddetine bağlı olarak dişler çevresinde dişeti büyümesi nedeniyle cep derinliğinde artış gözlenebilir. Bu durum ataşman kaybından bağımsız olarak ortaya çıktığı için psödocep olarak adlandırılır. İmplant çevresi dokularda ise durum biraz daha farklıdır. Peri-implant mukozada gerçek bir doku ataşmanı olmadığı için enflamasyonlu dokunun direnci azaldığında sond alveolar kemiğe kadar ilerleyebilir (91). Yani peri-implant mukosistide cep derinliğinde artış hem

ödemden kaynaklı mukozada ortaya çıkan büyümeden hem de sondun daha derin dokulara kadar ilerleyebilmesinden kaynaklı olabilir.

Her iki hastalığın da primer etiyolojik faktörü bakteriyel plak biyofilmidir (23,93). Plak birikiminin hastalık gelişimi üzerine etkisini araştıran çalışmalarda erken dönemde gingivitis ve peri-implant mukositisin histolojik bulgularının benzer olduğu bildirilmiştir. Her iki durumda da diş/implant yüzeyindeki biyofilmin organizasyonuna bağlı olarak sulkuler epitelin lateralinde enflamatuvar infiltrat gelişimi meydana gelmiştir. Enflamatuvar infiltrat düzeyi ve içeriği her iki olguda da benzerdir. Enflamatuvar infiltrat içerisinde makrofajlar, T ve B lenfositeler baskındır ve peri-implant mukositis ve gingivitis olgularından enflamatuvar hücre açısından farklılık gözlenmemiştir (94). Enflamatuvar infiltrat ile alveolar kemik arasında sağlıklı bir bağ dokusu bariyeri bulunmaktadır (99).

Hastalığın ortadan kalması enflamasyonun çözülmesiyle mümkün olur. Bunun için bakteriyel biyofilmin yapısının bozulması ve uzaklaştırılması gereklidir. Bu noktada implant ve diş çevresi dokuların iyileşmesinde farklılıklar gözlenir. Dişlerle kıyaslandığında peri-implant mukozanın hücresel ve vasküler içeriği daha zayıf, kollajen içeriği ise yüksektir. Bu dokuyu Abrahamsson ve ark. skar benzeri bir doku olarak değerlendirmektedir (141). Peri-implant dokuların bu açıdan rejeneratif potansiyeli diş çevresi dokulara göre daha düşüktür. Etiyolojik faktör olarak biyofilm uzaklaştırıldıktan sonra gingivitis gelişen bir bölgede enflamasyonun çözülmesi ve dokunun iyileşmesi 3 hafta alırken, peri-implant dokularda bu süre iki aydan daha fazladır (95,97).

Bakteriyel biyofilme dokuların erken dönemdeki yanıtı benzer olsa da uzun dönemde histolojik farklılıklar ortaya çıkar. İmplant çevresi dokularda gerçek bir doku ataşmanı olmamasından kaynaklı olarak 90 günlük plak akümülyasyonunda gingivitisli bölgelerle kıyaslandığında peri-implant mukositisli alanlarda enflamatuvar infiltrat düzeyi daha fazladır ve doku içerisinde daha geniş bir alana yayılır (92). Peri-implant mukozada lezyonun kemiğe kadar ulaşabileceği de bildirilmiştir (98).

Peri-implant mukositis ve gingivitis mikrobiyolojik açıdan benzer özelliklere sahiptir. Her iki durumda da IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IL-6 düzeylerinde artış gözlenmektedir. Her iki klinik tabloda da *Prevotella*, *Tannerella*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas* düzeylerinde belirgin artış olduğu bildirilmiştir (101).

## 1.9. Periodontitis ve Peri-implantitisin Kıyaslanması

Enflamatuvar bir sürecin sonucunda dişler çevresinde ataşman kaybıyla karakterize bir hastalık olan periodontitisin, implant çevresinde benzer bir süreç sonucunda gelişen hali peri-implantitistir (102). Her iki hastalığın da klinik tabloları benzer olup, dişetinde ve mukozada kızarıklık, ödem, sondlamada kanama en belirgin bulgularıdır. Ataşman kaybının ilerlediği olgularda dişeti ve mukoza marjiniinde çekilmeler gözlenebilir (104). Diğer taraftan tanım itibariyle periodontitis diş çevresi dokularında ataşman kaybı olarak tanımlanırken, implant çevresinde gerçek bir yumuşak doku ataşmanından söz edilemez. Her iki hastalığın ortak özelliği diş ve implant çevresinde kemikte meydana gelen yıkımdır (108). Yıkımın paterni açısından diş ve implant çevresinde farklılıklar gözlenebilir. Periodontitis bölge spesifik bir hastalıktır ve etkilenim gösteren bir dişin bir tarafında hastalık ilerlerken, diğer tarafında destek dokular yapısal bütünlüğünü devam ettirebilir (164). Kemik dokusunun kalınlığına bağlı olarak diş çevresinde hastalık ilerlediğinde oluşan kemik defektleri kemik üstü veya kemik içi olabilir. İmplant çevresinde ise hastalık meydana geldiğinde yıkım implant etrafında çepeçevre ortaya çıkar. Genellikle peri-implantitis olguları çanak şeklinde kemik defekti ile karakterizedir (165,166).

Diş ve implantlar çevresinde yıkım sonucunda cep derinliğinde artış önemli klinik bulgulardan biridir. Dişler çevresinde kanamayla eşlik eden 4 mm ve daha derin cepler aktif hastalık olarak değerlendirilirken, implant çevresinde hastalık için tanımlanmış bir cep derinliği yoktur. Bu nedenle implant çevresinde en önemli tanı koydurucu bulgular, takip radyografilerinde kemikte meydana gelen değişim ve sondlamada kanamadır (105).

Her iki hastalık için gingivitis ve peri-implant mukositis öncü durumlar olarak değerlendirilir. Gingivitiste enflamatuvar yanıtın kontrolsüz şekilde ilerlediği durumda kemikte yıkım yıllar içerisinde yavaş yavaş gerçekleşebilir. Kimi durumda hastalık başlangıçta hızlı seyretse de bir süre sonra remisyona uğrar ve yıllarca benzer seviyede kalır. Yıllar sonra tekrar aktive olabilir. İmplant ağız içerisine açıldıktan sonra implant çevresinde ilk yılda meydana gelen 2 mm'ye kadarki kemik kayıpları normal kabul edilir. Bunu takip eden dönemde enflamasyona bağlı olarak implant çevresinde yıkım meydana geldiğinde yıkımın hızı yıllar içerisinde artarak devam eder (167). Bu nedenle dişlerle kıyaslandığında implant çevresinde kemik kaybı çok daha hızlı ve agresiftir. Bunda implant çevresinde skar benzeri bir dokunun olmasının ve rejenerasyon kapasitesinin çok daha sınırlı olmasının etkili olabileceği bildirilmektedir (141). Ayrıca, implant çevresinde

gerçek bir doku ataşmanı olmaması nedeniyle biyofilmin ve enflamatuvar lezyonun kemiğe kadar ulaşabilmesi de önemli olabilir (75).

Hücre kültür çalışmaları üzerinde periodontitis ve peri-implantitisin gelişimindeki patojen değişimleri araştırılmıştır. Periodontitisle ilişkili görülen patojenlerden *A. actinomycetemcomitans*, *P. intermedia* ve *T. forsythia* türlerinin peri-implantitis olgularında da arttığı ve iki hastalık arasındaki bakteriyel yoğunluğun ve bakteriyel profilin birbirinden net şekilde ayrılmadığı bildirilmiştir (123).

Hücre kültür çalışmalarında periodontopatojenler hem sağlıklı hem de hastalıklı implant çevresi dokularda izole edilmiştir (119). Botero ve ark., çalışmalarında peri-implant lezyonlu ve sağlıklı bireylerden alınan peri-implant sulkus örneklerinde mikroorganizmal farklılıkları değerlendirmiştir (120). Buna göre peri-implantitisli olgularda gram negatif çubuklar ve *P. intermedia* gözlenme sıklığı daha fazladır. *P. gingivalis* peri-implantitisli olgularda tespit edilirken, stabil olgularda gözlenmemiştir. Genel olarak, peri-implantitis olgularındaki periodontopatojen bakteri yoğunluğu daha fazladır. Diş ve implant çevresindeki dokuların, klinik tablonun birtakım farklılıklar göstermesine karşın, iki hastalık arasındaki benzerliğin çok daha belirgin olduğu ortaya konmuştur. Periodontitis ile peri-implantitis olgularında hastalıkla ilişkili patojen anlamında en belirgin farklılık, peri-implantitis olgularında bölgede fırsatçı patojenlerin de düzeyinin artmasıdır. *P. aeuroginosa*, *S. aureus*, bazı mantar (*Candida albicans*) ve virüsler (*Sitomegalovirüs*, *Epstein-Barr virüsü*) peri-implantitisli sulkusta izole edilmiştir (126–128). Etkinliği tam olarak anlayamamış olsa da burada *S. aureus*'un hastalık gelişiminde önemli olabileceğine inanılmaktadır. Bunda *S. aureus*'un titanyuma yüksek affinitesi, bakteri kolonisinde öncü mikroorganizmalardan biri olması ve başarısız olmuş implant bölgelerinde düzeyinin artması etkili olmaktadır (129,130).

### **1.10. İmmün Yanıtta Pro-enflamatuvar Sitokinlerin Rolü**

IL-1 periodontitis patogeneğinde etkili olan bir sitokindir. Üretilen IL-1'in büyük kısmı mikrobiyal yapılar, immün kompleks ve lenfositler tarafından uyarılmış makrofajlarca üretilirken, geri kalanı trombositler, fibroblastlar, keratinositler ve endotel hücrelerince üretilir. IL-1, nötrofil ve makrofajların enflame doku içerisinde birikimini artırır (168). PGE<sub>2</sub> salgısını indükler ve bu yolla kemik demineralizasyonu üzerinde etkili olur. Bunun yanında proteazların üretimini de arttırarak, bağ dokusu yıkımını da uyarır

(169). Periodontal dokularda ve dişeti oluğu sıvısında (DOS) IL-1, IL-6, IL-12, IL-17, IL-18, IL-21, TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$ 'nın periodontitis patogenezinde rolü olduğu bilinmektedir (170). Bunlar arasında IL-1 ve IL-6 periodontitis ilerleyişiyle karakterizedir ve baskın olarak plazma hücreleri tarafından üretilir (171). Bunun yanında IL-6, bakteriyel LPS'ye yanıt olarak epitel hücreleri, lenfositler, monositler ve fibroblastlar tarafından üretilir ve osteoklastların uyarılmasında etkilidir (172). Dişeti oluğu sıvısında ve gingival dokularda artmış IL-6 seviyesi hastalığın şiddeti ve ilerleyişiyle korelasyon göstermektedir. Buna benzer olarak da başarıyla tedavi edilmiş olgularda klinik parametrelerdeki iyileşmeyle birlikte IL-6 seviyesindeki azalma da bildirilmiştir (173,174).

IL-1 ve TNF- $\alpha$  da periodontitis patogenezinde önemli rol oynarlar. Enflamatuvar yanıtın başlangıcında mast hücrelerinin uyarılmasıyla dokudaki seviyesi artan TNF- $\alpha$  diğer hücreler de uyarılarak enflamatuvar mediatör üretimini artırır (60). IL-6'ya benzer olarak IL-1 ve TNF- $\alpha$ 'nın aktif hastalığın bulunduğu bölgelerde artışı gösterilmiştir. Bu iki sitokin mast hücrelerinin yanında, endotel hücreleri, makrofajlar, fibroblastlar, nötrofiller, osteoblastlar tarafından üretilebilir (175). Düzeylerindeki artış osteoklastların farklılaşmasını uyararak ataşman kaybına neden olur (181). Bu sitokinlerin hücreleri uyarması sonucunda IL-6, IL-8, PGE<sub>2</sub>, MMP üretimi de stimüle edilir. Dolayısıyla bu iki sitokin diğer mediatörlerin düzeylerinin belirlenmesi ve hastalığın ilerleyişi açısından kilit öneme sahiptir (176).

Kemokinler hücrelerde kemotaksisi uyarıcı sitokinlerdir. Periodontitiste IL-8, monosit kemoatraktan protein-1 "Monocyte Chemoattractant Protein-1" (MCP-1), makrofaj enflamatuvar protein-1 $\alpha$  "Macrophage Inflammatory Protein-1 $\alpha$ " (MIP-1 $\alpha$ ) nötrofil ve diğer lökositlerinin bölgeye hareketini uyarıcı kemokinlerdir. IL-8, epitel hücreleri, endotel hücreleri, fibroblastlar, lenfosit ve monositler tarafından IL-1, TNF- $\alpha$  ve LPS'ye yanıt olarak üretilen en önemli kemoatraktandır (177). Daha önceki sınıflamaya göre agresif periodontitis olarak tanımlanan şiddetli ve hızlı ilerleyen hastalık olgularında artmış IL-8 seviyesiyle bölgedeki nötrofil düzeyinin arttığı gösterilmiştir (178). MCP-1, LPS ve enflamatuvar mediatörlere fibroblast, endotel hücreleri ve epitel hücrelerinin yanıtı olarak üretilir. MCP-1 ve MIP-1 $\alpha$ 'nın periodontitis olgularında düzeyleri artan kemokinler olduğu gingival biyopsi ve DOS örnekleri üzerinde yapılmış çalışmalarla gösterilmiştir (179-181).

Çeşitli gen polimorfizmleri periodontal hastalıkla ilişkilendirilmiştir. IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10'da meydana gelen gen polimorfizmleri periodontitise yatkınlık oluşturduğu bildirilmiştir (182,183).

### 1.11. sST-2

IL-1 ailesi, IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1Ra, IL-18 ve IL-33'ü kapsamaktadır. IL-1 ailesinin bir üyesi olan ve endotelial hücreler tarafından üretilen IL-33 ve doğal ve kazanılmış immün yanıtta kilit bir rol oynar (184). IL-33 ST-2 reseptörü için bir ligand görevi görmektedir (184). ST-2, IL-1 reseptör ailesinin bir üyesidir. Bu nedenle hücre sinyalizasyonunda immün yanıt düzenlenmesinde ve enflamasyonla ilgili süreçte görev almaktadır. İnsanda 2. kromozom üzerinde yer alan ST-2 geninde kodlanmış iki izoformu bulunmaktadır. Bunlardan ilki serumda serbest halde bulunan sST-2, diğeri ise transmembran formda olan ST-2L'dir (185). ST-2'nin transmembran formu olan ST-2L primer olarak hematopoetik hücrelerden salgılanırken, sST-2'nin kaynağı belirsizdir.

Başlangıçta ST-2'nin astım, pulmoner fibrozis, romatoid artrit, septik şok gibi çeşitli enflamatuvar hastalıklarla ilişkili süreçte etkili olan önemli bir mediatör olduğu düşünülmekteydi (184,186). IL-33 ile ST-2'nin etkileşimi keşfedildikten sonra yeni bir sinyal mekanizmasının bir parçası olduğu anlaşılmıştır. IL-33; fibroblast, mast, dendritik hücre, makrofaj, osteoblast, hasarlı veya nekrotik endotelial ve epitelyal hücreler tarafından salınır ve enfektif ve otoimmün hastalıkların modülasyonunda etkilidir (187). IL-33 doku homeostazına katılır ve çevresel strese yanıt olarak üretilir. IL-33, T hücrelerin, eozinofillerin, bazofillerin, mast hücrelerinin sitokin üretimini indükler.

IL-33 için reseptör görevi gören ST-2, Th-2 hücreleri tarafından üretilir. ST-2, Th2-hücreleri yanında, mast hücreleri, Th-1, Treg, CD-8 T hücreleri ve NK hücreleri tarafından eksprese edilebilir (188). IL-33/ST-2L birleşimi Th-2 ile ilişkili immün yanıtı aktive etmek ve bu yanıtla ilişkili sitokinlerin sentezini uyarma etkisine sahiptir (189). Yani ST-2 sistemi IL-33'ün biyolojik etkinliğini artırma ve inhibe etme özelliğine sahiptir (190). İn vitro olarak, nötrofillerin ürettiği proteazların IL-33'ü aktive ettiği gösterilmiştir. İlginç şekilde apoptoziste IL-33 çekirdeğin içerisinde kalarak, pro-enflamatuvar yapıların inaktivasyonunu sağlar. Nekroz durumunda ise IL-33 ekstraselüler matriks içerisinde salgılanıp, alarmin görevi görür (191).

Astım, romatoid artrit, santral sinir sistemi enflamasyonu, psöriasis gibi enflamatuvar hastalıklarda, hastalığın şiddetiyle ilişkilendirilmesine karşın IL-33/ST-2L etkileşimi kalp hastalıklarında koruyucu bir etkiye sahiptir. IL-33/ST-2L etkileşiminin miyokardiyal fibrozisi azalttığı ve kardiyomiyosit hipertrofini engellediği, apoptozisi azalttığı ve miyokardiyal fonksiyonu düzelttiği gösterilmiştir (192). ST-2L reseptörünün bloke edilmesiyle de kardiyomiyositlerdeki koruyucu etkinin ortadan kalktığı gözlenmiştir. Bir başka deyişle IL-33/ST-2L reseptörüyle tutunması kardiyak dokulara spesifik faydalı bir etki oluşturmaktadır.

IL-33 üzerindeki güncel çalışmalar farelerde Th-2 lenfositlerin üretimini arttırdığını ve Th-2 hücreler için kemoatraktan görevi gördüğünü göstermektedir (193). IL-33/ST-2 kompleksi IL-5, IL-13, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-17, IFN- $\gamma$  pro-enflamatuvar sitokinlerinin yapımını uyarır. Mast hücrelerinde NF- $\kappa$ B aktivasyonunu sağlar, pro-enflamatuvar sitokin ve kemokinlerin salgısını artırır (194). IL-33'ün iki temel görevi bulunmaktadır. Bunlardan ilki IL-4, IL-5 ve IL-13 yapımını artırarak Th-2 bağışık yanıtı uyarmak, ikincisi ise mukozal iyileşmede fibrozis ve yara kapanmasını düzenlemektir (184).

IL-33 iki ucu keskin bir bıçak gibidir. Bir taraftan parazit enfeksiyonlarında ve sepsiste koruyucu etki gösterirken, diğer taraftan çeşitli enflamatuvar hastalıklarda yıkımı şiddetlendirir (184,195). Romatoid artrit hastalarında IL-33 ve sST-2 düzeyinin arttığı tespit edilmiştir. Bu olgularda IL-33'ün inhibisyonu hastalığın şiddetinin azalmasını sağlamıştır (196). Zaiss ve ark. farelerde TNF- $\alpha$  düzeyini aşırı arttırdıklarında spontan eklem enflamasyonları ve kıkırdak yıkımları tespit etmişlerdir. Bu hayvanlara IL-33 uyguladıklarında, IL-33/ST-2L etkileşimi üzerinden TNF- $\alpha$ 'nın inhibe olduğunu ve benzer şekilde osteoklastların miktarının azaldığını gözlemlemiştir (197). Saidi ve ark. yaptıkları çalışmada IL-33'ün normal kemik homeostazında görev almadığını, ancak enflamatuvar sitokinler varlığında IL-33 ve ST-2L'nin düzeyinin artarak kemik dengesini etkilediğini bildirmiştir (198). Schulze ve ark. ST-2 geni bulunmayan farelerde yürüttükleri çalışmada IL-33'ün osteoblastlarca OPG üretimini azaltıp, çeşitli sitokinler üzerinden osteoklastogenezisi uyardığını gözlemlemiştir. Ancak IL-33/ST-2 etkileşimi geliştiğinde osteoklastogenezisin inhibe olduğunu bildirmiştir (199). Schulze ve ark.'nın yaptığı bir diğer deneysel fare çalışmasında IL-33'ün ST-2 üretimini arttırdığı, bu sayede de osteoklastogenezisin inhibisyonunu sağladığını rapor etmiştir. Bu bulgular ışığında IL-33'ün en azından farelerde kemik metabolizması üzerinde etkili olabileceği ortaya çıkmaktadır (199). Keller ve ark. ise IL-33'ün osteoblastlarca aşırı üretildiği durumlarda

farelerde kemik matriksindeki değişimi değerlendirmiştir. Bu alışmada IL-33'ün aşırı arttığı durumda kemik formasyonu etkilenmemiş ve osteoklast düzeyi düşmüştür (200).

sST-2'nin doku hasarı veya streste kardiyak fibroblastlardan ve kardiyomiyositlerden, diastolik yüklemeye yanıt olarak da endotelial hücrelerden salgılandığı düşünülmektedir (201). Serumda serbest halde dolaşan sST-2 bir tuzak reseptörü görevi görerek IL-33/ST-2L etkileşimini engelleyerek, enflamatuvar süreçle ilgili yanıt gelişimini bozar. Kardiyak dokularda ortaya çıkan gerilim sST-2 ekspresyonunu arttırır ve kalpte patolojik remodelasyon ve dokularda meydana gelen hasar bunu destekler (202). sST-2 çözünebilir bir tuzak reseptörü olarak değerlendirilip, IL-33'n antihipertropik etkisini bloke eder (184). Buna bağlı olarak da sST-2 konsantrasyonu ile kardiyak yapılar ve fonksiyonlarındaki bozulma arasında güçlü bir korelasyon vardır (203). Özetle ST-2 ve IL-33 arasındaki etkileşim sağlıklı durumda enflamasyon ve nöro hormonal dengeyi sağlayıp, kardiyak dokularda meydana gelebilecek patolojik durumlardan korur. Ancak bu sinyalizasyonda denge bozulursa remodelasyon riski ve buna bağlı olarak kalp yetmezliğinin şiddetinde artış meydana gelecektir (204). Klinik olarak etkisine bakıldığında sST-2 nefes darlığı için bir belirteç olarak değerlendirilir. Akut kalp yetmezliği olgularında, kardiyak nedenlerle ilgili olmayan olgular kıyaslandığında serum sST-2 düzeyi, kalp hastası ve nefes darlığı olanlarda daha yüksektir (205). Bunun yanında sST-2 düzeyi 1 yıllık dönemde olası mortalite riski için de fikir vermektedir. sST-2 düzeyi düşük olgularda 1 yıllık dönemde mortalite oranı %5 iken, sST-2 düzeyi en yüksek olgularda ölüm riski %45'e çıkmaktadır. sST-2 konsantrasyonu median değerinin üstünde olan olgular, median değerinin altında olduğu olgularla kıyaslandığında mortalite riski 11 kat artmaktadır (205). Rehman ve ark.'nın 5 farklı biyobelirtein ilk yıldıki mortalite açısından prognostik etkinliğini araştırdığı çalışmada, sST-2 en önemli risk belirteci olarak değerlendirilmiştir (206). Miyokardiyal gerilimde, natriüretik peptidler indüklenir ve vazodilatasyon düzenlenir. Natriüretik peptidler kalp yetmezliği olan hastaların birçoğunda önemli lde artış eğilimindedir. Buna karşılık sST-2, kalp dokularının hasarında ve fibroziste daha merkezi bir rol oynar (205). Kalp yetmezliği olan her olguda sST-2 artış göstermezken, arttığı durumlarda kardiyak komplikasyonların gelişme riski yükselir. Bu nedenle natriüretik peptidler hastalığın varlığını değerlendirmek için bir biyobelirteç iken, sST-2 kalpte patolojik remodelasyonu yansıtır. Bununla birlikte natriüretik peptidler yaş, vücut kitle indeksi, böbrek fonksiyonlarından etkilenirken, sST-2 daha tutarlı bir sonuç verir (207).



sST-2, IL-33'ü bloke ederek etkisini sınırlandırır ve IL-33'ün kalp hastalıklarından korunmak için önemli olan antihipertrofik etkisini inhibe eder (202). ST-2'den yoksun farelerde yapılan çalışmalarda miyosit hipertrofisi ve fibrosis daha yüksek oranda gözlenmiştir (208). Yine farelerde yapılan bir çalışmaya göre IL-33 etkinliği azaldığında aortta aterosklerotik plak formasyonu artmaktadır (209). sST-2, IL-33'ün koruyucu etkinliğini engelleyerek, aterosklerotik plak oluşumuna neden olabilir. Dahası sST-2, arteriyel sertlik, sistolik hipertansiyon için belirteç olabilir (210).

Dolaşımdaki sST-2'nin olası kaynaklarını belirlemek zordur. Kardiyomiyosit hücrelerinde ST-2 için mesajcı ribonükleik asit ekspresyonu bulunmasına rağmen bulgular sST-2'nin ekstramiyokardiyal kökenli bir kaynaktan üretildiğini göstermektedir. Bu bağlamda sST-2'nin olası kaynağının damar sistemindeki hücreler olduğu düşünülmektedir (211).

İn vivo bir çalışmanın sonuçlarına göre IL-33 ve ST-2L arasındaki etkileşim hipertansiyon, miyokard infarktüsü gibi mekanik streslerin indükleyebileceği bozukluklara karşı kalbi koruyucu etkiye sahiptir (202). Ek olarak farelerde gerçekleştirilmiş bir çalışmada IL-33/ST-2L kompleksi makrofajların köpük hücre oluşumunu engelleyerek, ateroskleroz plağı gelişim riskini azaltmıştır (212). Bunun tersi olarak sST-2 ise ST-2L ile IL-33 arasında oluşan sinyalizasyonu bozmaktadır. sST-2 düzeyinin artması IL-33'ün kardiyoprotektif etkisini ortadan kaldırır (202,208). Klinik çalışmalarda koronar kalp hastalarında sST-2 düzeyinde artış, kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Bunun yanında sST-2 gelecekte oluşabilecek kalp hastalıkları için güçlü bir biyobelirteç olarak değerlendirilmektedir (213).

Miller ve ark. IL-33/ST-2L yolağının aterosklerozis gelişimini inhibe edebileceğini bildirmesine rağmen, IL-33/ST-2L yolağının ateroskleroz ve kalp hastalıkları üzerine etkisini bildiren çalışmaların sonuçları tartışmalıdır (214). Hayvanlarda gerçekleştirilen bir çalışma, IL-33/ST-2L etkileşiminin makrofajların köpük hücre oluşumunu azalttığını göstermiştir (212). Bu şekilde IL-33/ST-2L etkileşimi ateroskleroz gelişimini inhibe etmektedir. Ancak bunun yanında IL-33/ST-2L ilişkisinin anjiogenezisi yönettiği ve endotel hücrelerin pro-enflamatuvar sitokin sentezini arttırdığı bu sayede de IL-33/ST-2L'nin hasarlı endotel duvarında hastalık gelişimini arttırabileceğini bildiren çalışmalar da mevcuttur (215,216). Demyanets ve ark. endotel hücrelerin IL-33 ve ST-2L ekspresyonuyla aterosklerotik doku birikimi arasında korelasyon bildirmiştir (215). Tu ve

ark.'nın çalışması ise IL-33 ve ST-2L ile ilişkili genlerde ortaya çıkan polimorfizmle koronar arter hastalıklarının ilişkili olduğunu göstermiştir (217). Farelerde yapılmış bir çalışmaya göre makrofajların köpük hücre oluşturması IL-33/ST-2L sinyalizasyonu ile engellenebilir. Bu da ateroskleroz gelişimini sınırlandırmaktadır (208). Bu açıdan IL-33/ST-2L etkileşimi kalp hastalıkları gelişimi ve hastalıktan korunma için önemli bir hedef olabilir. Deneysel çalışmalar miyokardiyal strese yanıt olarak IL-33 ve sST-2 ekspresyonunun arttığını göstermektedir. Biyomekanik stres ve miyokard infarktüsü olgularında serbest ST-2'nin arttığı gösterilmiştir (214).

Sıçanlarda gerçekleştirilmiş bir çalışmada akut miyokard infarktüsünde ilk 4 haftalık dönemde sST-2 düzeyinin hızlı şekilde arttığı ve bu düzeyin enflamasyon ve fibrozis belirteçleriyle doğrusal ilişki gösterdiği gözlenmiştir (218). sST-2, güncel bir biyobelirteç olup, enflamasyon, fibrozis ve kardiyak stresin belirtisi olarak kullanılmaktadır. İnsanda kalp hastalıklarında kan sST-2 düzeyinin artması önemli bir prognostik veri olarak değerlendirilmektedir. Bunun yanında romatoid artrit, diyabet, kanser, sepsis, akut karaciğer enflamasyonu, hipertansiyon, Crohn, astım gibi enflamatuvar yanıtla seyreden birçok hastalıkta serum sST-2 düzeyi artmaktadır (185).

Kronik lokal enflamatuvar bir hastalık olarak periodontitisin de sST-2 üzerinde bir etki oluşturabileceği bildirilmiştir (219). Ayrıca, insanlarda yapılan çalışmalarda LPS uygulanarak kısa süreli IL-6 ve TNF- $\alpha$  düzeyinin artışının uyarılmasını takiben serum sST-2 düzeyinin önemli ölçüde yükseldiği bildirilmiştir (220,221).

### **1.11.1. Periodontal hastalık ve sST-2**

IL-33'ün, periodontitiste üç temel rolü vardır. IL-33 doku nekrozunda alarmin olarak, patojenlere karşı kemoatraktan olarak ve sistemik sitokin olarak görev alır. IL-33 doku nekrozunda özellikle fibroblast ve epitelyal hücrelerden salgılanır. Enflamatuvar hastalıkta IL-33 mast hücrelerinin aktivasyonunu ve pro-enflamatuvar hücrelerin üretimini artırır (184). Ayrıca, salınan enflamatuvar mediatörler sayesinde IL-33 osteoblastları aktive ederek, RANKL üretimini artırır ve OPG yapımını azaltarak, osteoklastik aktivasyonu uyarır (198). Daha önce belirtildiği gibi IL-33'ün anti-enflamatuvar bir özelliği de bulunmasına karşın, bakteriyel atak nedeniyle pro-enflamatuvar sitokin düzeyi arttığı durumda IL-33'ün etkisi osteoklastogenezise kayar. Bu nedenle periodontal hastalıkta IL-33'ün monositlerin farklılaşmasını uyarıp, mast hücre aktivasyonu üzerinden osteoklastik

aktiviteyi arttırdığı düşünülmektedir. Ayrıca, IL-33 osteoblastların RANKL üretimini artırıp, OPG salgısını da azaltarak yine kemik yıkımını uyarmaktadır (222).

Beklen ve ark. hücre kültüründe gingival fibroblastların TNF-  $\alpha$  ile uyarıldıklarında IL-33 seviyesinin önemli ölçüde arttığını gözlemlemiştir (223). Malcolm ve ark.'nın farelerde yaptığı çalışmada P. gingivalis ile enfekte ettiği test grubunda kontrol grubuna kıyasla IL-33 ekspresyonunun arttığını bildirmiştir (224). Periodontal dokularda IL-33'e ek olarak ST-2 düzeyinde de artış gözlenmiştir. IL-33 ve ST-2 RANKL ekspresyonunu artırarak kemik yıkımını şiddetlendirdiğini rapor etmiştir.

Diğer taraftan, Buduneli ve ark. periodontitisli hastalarda ve sağlıklı bireylerde DOS'taki IL-33 düzeyini değerlendirmiş ve periodontitis olgularında IL-33 düzeyinin anlamlı şekilde azaldığını gözlemlemiştir (225). Sağlam ve ark. ise periodontal hastalık olgularında, periodontal sağlığa kıyasla IL-33'ün DOS'taki total miktarının önemli düzeyde artış gösterdiğini, bu düzeyin sondlamada kanama, plak indeksi ve gingival indeksle pozitif korelasyon içinde olduğunu rapor etmiştir (226).

Kronik enflamatuvar hastalıkların sST-2 yapımını artırıcı etkisi gösterilmiştir (185). Bu bağlamda kronik enflamatuvar bir hastalık olan periodontitiste de sST-2 düzeyini etkiliyor olabilir. sST-2 düzeyindeki değişiminin değerlendirildiği kesitsel bir çalışmada sistemik sağlıklı bireylerde periodontitis varlığında sST-2 ve CRP düzeyindeki değişime bakılmıştır. Bu çalışma verilerine göre periodontal klinik parametrelerdeki bozulmayla serum sST-2 ve CRP düzeyinin arttığı gözlenmiştir. Periodontitis ve kötü oral hijyenin serum sST-2 düzeyindeki artışla ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (219).

### **1.11.2. Peri-implant doku sağlığında sST-2**

Severino ve ark.'nın gerçekleştirdiği çalışmada IL-33 düzeyi, peri-implant mukositis ve peri-implantitis gruplarından toplanan sulkus sıvısı örneklerinde sağlıklı gruba göre daha yüksek ölçülmüştür (227). IL-33, ST-2 reseptörü üzerinden NF- $\kappa$ B aktivasyonu sağlar. Bu da RANKL ekspresyonunu sağladığı için periodontal hastalıkla ilişkili olduğu düşünülmektedir (224).

Literatürde yapılan çalışmalarda peridontal hastalıklarla sST-2 arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışma sınırlıdır. Serum düzeyinin yanında DOS'taki değişimi analiz etmiş bir çalışma bulunmamaktadır. Dental implant çevresindeki dokularla periodontal dokular arasında belirli benzerlikler ve farklılıkların bulunmasının yanında peri-implant dokularda

gelişen hastalıklar da enflamatuvar karakterdedir. İmplant çevresinde gelişen hastalıkların lokal ve sistemik sST-2 düzeyi üzerine etkisini değerlendirmiş bir çalışma bulunmamaktadır.

### 1.12. IL-6

IL-6 multifonksiyonel bir sitokin olup, B lenfosit, monosit, makrofaj, keratinosit, endotelial hücre, fibroblast gibi çok sayıda hücre tarafından üretilir. Normal şartlarda sağlıklı bir dokuda IL-6'nın üretimi gerçekleşmemektedir. Bunun için bir uyarana ihtiyaç vardır. Bu uyarın patojenle ilişkili LPS gibi yapılar olabileceği gibi IL-1 $\beta$  veya TNF- $\alpha$  gibi sitokinler de olabilir (228).

IL-6 monosit, makrofaj, T lenfositler, endotelial hücreleri, adipositler ve fibroblastlar gibi birçok hücre tarafından sentezlenebilen bir pro-enflamatuvar sitokindir. İlk keşfedildiğinde B lenfositlerin stimülasyonu ve farklılaşmasında etkin olduğu bildirilse de güncel kanıtlar ışığında immün yanıtın düzenlenmesinde, akut faz yanıtta, hematopoeziste ve enflamasyonda görev aldığını ortaya koymuştur. IL-6, lökositlerin bir araya gelmesi, aktivasyonu ve uzaklaştırılmasında etkili olarak akut enflamasyondan kronik enflamasyona geçişte rol oynar (229). Bunun yanında T hücrelerinin proliferasyonunun artırılmasını ve osteoklast formasyonunu üzerinden kemik rezorpsiyonunu hızlandırıcı etkisi vardır (59).

Mello ve ark. doğrudan nedensel ilişkiyi ortaya koyamasa da serum IL-6 düzeyinin arttığı durumda diabet, obezite, insülin direnci, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olduğunu bildirmiştir. IL-6, karaciğerden CRP sentezini artırarak kalp hastalıkları ve diabet üzerinde etki oluşturduğu düşünülmektedir (230).

Kalp yetmezliği olgularında sempatik sinir sistemi üzerinden renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonu hastalık ilerleyişi için esas belirleyici iken, güncel veriler serumda artmış sitokin düzeyi gibi farklı sistemlerin de kalp yetmezliğinde etkili olabileceğini göstermiştir (231,232). Çeşitli hücrelerin stimülasyonu ile üretilen TNF- $\alpha$ , IL-1 ve IL-6 bağışık yanıtta ve doku tamirinde etkin olan pro-enflamatuvar sitokinlerdir. IL-6 kalp yetmezliği yanında idiyomatik kardiyomiopati olgularında zayıf sol ventrikül fonksiyonuyla da ilişkilendirilmektedir. Bu açıdan bakıldığında sitokin aktivasyonları kalp hastalıklarının prognozu için bir fikir verebilirler (233).

Orus ve ark.'nın çalışmasına göre IL-6 konjestif kalp yetmezliği olgularında yeni kalp yetmezliği epizotlarında, ölümden, kalp nakli ihtiyacında en güçlü bağımsız belirleyici olarak bildirilmiştir (234). Bu açıdan bakıldığında IL-6 olumsuz sonuçların gelişme riskini belirlemede kullanışlı bir belirteç olabilir. Tsutamoto ve ark. da IL-6 düzeyinin kalp yetmezliği olgularında mortalite riski için bir öncü belirteç olabileceğini göstermiştir (235). Kardiyomiyopati olgularında IL-6 seviyesindeki artış kronik kardiyak hasarla ilişkili olabileceği rapor edilmiştir. IL-6 kalpte miyokardiyumda lokal olarak üretilmesine karşın, bilimsel veriler kalp yetmezliğinde IL-6'nın periferik olarak salındığını göstermektedir (235–237). Kalp hastalıklarının prognozu için bir öncü belirteç olarak değerlendirilen serum düzeyi artmış IL-6, anjiyotensin II, plazma renin aktivasyonu, norepinefrin düzeyleri daha yüksek IL-6 ile ilişkilendirilmektedir. Bu sistemlerin aktivasyonu vasküler düz kaslar, endotel hücreler, lökositler tarafından lokal olarak üretilimi uyarılarak, kalp hastalıklarında rol oynayabileceği rapor edilmiştir (235,238). Bunlara ek olarak enflamatuvar bir hastalık olan periodontitis ile ilişkili olarak da IL-6 düzeyinin artabileceği gösterilmiştir (239,240).

İn vitro ve hayvan çalışmaları IL-6 ve TNF- $\alpha$ 'nın fibrinojen ve faktör VIII gibi aterosklerotik kalp hastalıkları için risk olarak değerlendirilen akut faz proteinlerinin sentezinin düzenlenmesinde önemli bir rolü olduğunu ortaya koymaktadır (241). Bu sitokinler insülin direncine neden olup lipid ve glukozla ilişkili mekanizmaları bozarak kardiyovasküler hastalıklar için risk teşkil eder (242). Sitokinler ürettikleri lokal ortam yanında biyokimyasal gelişmeler sayesinde yüksek hassasiyet gösteren yöntemler kullanılarak, serumda da düzeylerinin arttığı ortaya konmuştur. Bu sayede lokal bir uyararla üretilen sitokinler sistemik etkiye de neden olabilmektedir (243).

Mendall ve ark.'nın gerçekleştirdiği kesitsel çalışmaya göre serum IL-6 ve TNF- $\alpha$  seviyeleri ile elektrokardiyogram verilerinde düzensizlik arasında bir ilişki gösterilmiştir. Elektrokardiyogramdaki bu düzensizlikler mevcut ya da geçmiş iskemik hastalıkları ve miyokard infarktüsü semptomları ile ilişkilidir. IL-6 düzeyi gastrik ve bronşial enflamasyonla ilişki olarak artış göstermektedir. Bunun yanında sigara ve alkol bağımlılığı serum IL-6 düzeyini arttırmaktadır (244). İn vitro ve in vivo çalışmaların verilerine göre düzeyi artan IL-6 ve TNF- $\alpha$  aterosklerotik lezyonların gelişiminde önemli bir etkiye sahiptir (245). Her iki pro-enflamatuvar sitokin kuagulan etki yaparak aterosklerotik lezyonların büyümesinde etkili olur. Bu sayede IL-6 damar duvarındaki bir uyararla üretildiğinde doğrudan aterosklerotik plak oluşumuna katılabileceği gibi vücudun farklı bir

bölgesindeki enflamatuvar bir reaksiyona bağlı olarak üretildiğinde dolaşımdaki lökositleri uyararak düzeylerindeki artışla da dolaylı olarak ateroskleroz gelişimine etki edebilir (245).

IL-6'nın birçok otoimmün hastalıkta ekspresyonu artmaktadır. Romatoid artrit, sedef hastalığında, aterosklerozda serum IL-6 seviyesi artmaktadır (228,246,247). IL-6 enflame dokuda lokal olarak LPS veya IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  gibi diğer pro-enflamatuvar sitokinlerce hücrelerin uyarılması sonucunda üretilmektedir. IL-6 enflamasyon ilişkili bir hastalık olan periodontitiste de artmaktadır ve artmış cep derinliğiyle DOS'undaki IL-6 düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmiştir (248). IL-6 inatçı periodontitis olgularında ataşman kayıplarıyla da ilişkilendirilmiştir. Guillot ve ark. faz I tedaviye yetersiz yanıt vermiş olgularda kemik içi defektlere komşu bölgedeki bağ dokusunda artmış IL-6 seviyesi bildirmiştir (249).

#### **1.12.1. Periodontal hastalık ve IL-6**

IL-6; B lenfositlerin farklılaşması, T lenfositlerin proliferasyonu ve akut faz proteinlerinin üretiminde kilit rol oynar. Romatoid artrit, psöriasis gibi enflamatuvar hastalıkların yanında periodontal hastalık durumunda IL-6 ekspresyonu artmaktadır (250). Periodontal hastalığın aktif olduğu bölgelerden alınan DOS örneklerinde IL-6 konsantrasyonunun arttığı bildirilmektedir. DOS'ta tespit edilen IL-6 seviyesi, stabil periodontal bölgelerle kıyaslandığında hastalığın ilerleyişi için de bir bulgu olabilir (246). Reinhardt ve ark. stabil ve aktif hastalık bölgeleri arasında IL-6 konsantrasyonu açısından bir farklılık gözlemlemese de Lee ve ark. aktif hastalık bölgesinde IL-6 konsantrasyonunun belirgin artış gösterdiğini bildirmektedir (251,252). Benzer şekilde gingival dokulardaki IL-6 konsantrasyonu enflamasyonlu bölgelerde sağlıklı bölgelere göre daha yüksektir. Gingival dokularda yapılan immünohistokimyasal analizler enflame dokuda IL-6 seviyesinin arttığını göstermektedir. Aynı zamanda periodontitis olgularında gingivitise kıyasla IL-6 düzeyi yüksektir. Periodontal hastalığın başarılı şekilde tedavi edildiği olgularda gingival dokudaki IL-6 düzeyi azalırken, ilginç şekilde DOS'taki IL-6 seviyesinin hala yüksek kalabildiği de rapor edilmiştir (249).

IL-6 mRNA ekspresyonu üzerine yapılmış çalışmaların bulgularında da tutarsızlıklar vardır. Buna göre Yamazaki ve ark. sağlıklı dişetinde epitel ve bağ dokusunda IL-6 gen ekspresyonunun yüksek olabileceğini göstermiştir (253). Matsuki ve ark. IL-6 mRNA ekspresyonunun sağlıklı dişetine kıyasla periodontitis olgularında daha yüksek olduğunu

bildirmiştir. Periodontal dokularda T ve B lenfositler ile endotelyal hücreler, makrofajlar ve fibroblastlar IL-6 genini eksprese etme kabiliyetine sahiptir.

Bunun yanında. IL-6, kemik rezorpsiyonunda etkin rol alan IL-1 ve TNF- $\alpha$  ile birlikte osteoblastlarca üretilen bir diğer sitokindir. Bir in vitro çalışmada IL-6'nın osteoklast formasyonunu uyarabileceği gösterilmiştir (253). IL-6, IL-1 ve TNF- $\alpha$  ile birlikte kemik rezorpsiyonunu yönetebileceği gibi tek başına da kemik rezorpsiyonunda etkin olabilir. İn vivo bir çalışmada farelere yüksek düzeyde IL-6 uygulandığında hiperkalsemiye yol açtığı, IL-6'nın etkisi kısıtlandığında ise serum kalsiyum düzeyinin normale döndüğü bildirilmektedir (254).

IL-6'nın bazı patolojik durumlarda kemik kaybı üzerinde etkisi gözlenmiştir. Romatoid artrit hastalarında sinovial sıvıda artmış IL-6 düzeyi tespit edilmiştir (248). Ayrıca, multiple miyelom hastalarında kemik iliği hücrelerinin IL-6 üretiminin arttığı gösterilmiştir. Yine benzer şekilde Paget hastalarında serumda IL-6 düzeyi yüksek seyretmektedir (248). Bunun yanında gonadal fonksiyon yetersizlikleriyle IL-6 ve kemik kaybı ilişkilendirilmektedir. Poli ve ark.'nın farelerde yaptığı çalışmaya göre IL-6'dan yoksun farelerde östrojen eksikliğine rağmen kemikte herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir (255).

Periodontal hastalıkta bağ dokusu yıkımı üzerinde temelde etkin olan sitokinler IL-1 ve TNF- $\alpha$ 'dır. Bu sitokinlerin belirgin şekilde MMP üretimini arttırdığı gösterilmiştir. IL-6 hem MMP hem de TIMP ekspresyonunu etkilemektedir. Dermal dokularda, sinoviyal ve servikal fibroblast hücrelerinde, kondrositlerde, endotelyal hücrelerde ve alveolar makrofajlarda IL-6 TIMP üretimini uyararak IL-1 ve TNF- $\alpha$ 'nın oluşturduğu yıkıcı etkiyi dengelemektedir (256). Ayrıca, in vitro bir çalışmada keratinositlerin proliferasyonunu uyardığı gösterilmiştir. Fibroblastların IL-6'nın da bulunduğu bir grup sitokin tarafından uyarılmasıyla kollajen sentezinin arttığı bildirilmektedir. Buna göre IL-6 fibromatozis ve gingival hiperplazi olgularının patolojik mekanizmasında da etki göstermektedir (257).

Bilimsel araştırmalar, peridontitisle sistemik enflamasyon arasında nedensel ilişkiyi ortaya koymaktadır. Buna göre periodontitis dışında tıbbi bir problemi bulunmayan bireyler üzerinde yapılmış çalışmalarda periodontal sağlıklı bireylerle kıyaslandığında, periodontitisli bireylerin serum IL-6 düzeylerinin arttığı rapor edilmiştir (258). Bunun yanında el aletleri ya da ultrasonik cihazlarla uygulanan subgingival enstrümantasyonun hemen ardından serum IL-6 düzeyi artmaktadır. Son olarak da periodontal enflamasyonun

çözülmesiyle serum IL-6 düzeyinde anlamlı bir düşüş meydana gelmektedir (259). Raunio ve ark.'nın çalışmasına göre cep derinliği, ataşman kaybı, kemik kaybı gibi periodontal parametreler serum IL-6 seviyesiyle ilişkilendirilmektedir (260). Bu periodontal parametrelerin her birinin serum IL-6 seviyesi için birer belirleyici olabileceği rapor edilmiştir. Buna göre lokal olarak üretilen enflamatuvar mediatörler ülsere cep epiteli üzerinden sistemik dolaşıma katıldığında serum IL-6 düzeyinde artışa neden olabilmektedir. Yaş, cinsiyet, sigara alışkanlığı ve vücut kitle indeksinin serum IL-6 üzerine etkili olabileceği gösterilmiştir (261). Bu durumun altındaki mekanizma net olarak anlaşılamasa da obez, yaşlı, sigara içen bireylerde mononükleer hücrelerin IL-6 üretimi için daha yüksek düzeyde aktive oldukları bildirilmiştir. Ayrıca, adipositlerin de IL-6 üretimine katılması etkili olabilir (262).

### **1.12.2. Peri-implant doku sağlığı ve IL-6**

Dişler etrafında olduğu gibi peri-implant hastalıkların varlığında da dokudaki sitokin düzeylerinin değişebileceği bildirilmektedir. Peri-implant-sulkuler sıvı (PISS)'da artmış sitokin konsantrasyonu kemik kaybı, osseointegrasyonun yetersizliği ve implant başarısızlığı ile ilişkili olabilir. Kemik dinamik bir doku olarak, yapım ve yıkım süreci lokal olarak üretilen sitokinlerce kontrol edilmektedir (263).

Bazı çalışmalar peri-implant hastalıklarda IL-6, IL-8, IL-10 ve IL-12'nin düzeyindeki artışın, peri-implant dokularda yıkımı gösterdiğini bu nedenle araştırmalarda bir belirteç olarak değerlendirilebileceğini bildirmektedir (263–265). Diğer taraftan IL-6 ve IL-10'nun peri-implant hastalıklarla ilişkili olmadığını rapor etmiş çalışmalar da mevcuttur.

IL-6 ile ilgili olarak Liskmann ve ark. peri-implantitis hastalarında sağlıklı hastalara kıyasla PISS miktarının arttığını ve bu artışın klinik parametrelerle korelasyon içinde olduğunu rapor etmektedir (265). Bu araştırmacılar sitokinlerin peri-implant hastalıklar için bir belirteç olup olmayacağını değerlendirmeyi amaçlamış ve enflamatuvar dengenin korunmasında hasta immünesinin etkisine bakmıştır. Kontinen ve ark. peri-implantitis olgularında PISS'de IL-6'nın sağlıklı implantlara kıyasla arttığını göstermiştir (116). Bu açıdan peri-implantitis tedavisinde sitokin modülasyonunun bir seçenek olabileceğini belirtmiştir. Mengel ve ark. şiddetli periodontal yıkımı bulunan hastalarda implant çevresindeki IL-6 ve IL-1 düzeyini değerlendirdikleri çalışmada, periodontiti bulunmayan bireylerdeki implant çevresindeki sitokin düzeyinin istatistiksel olarak



farklılık göstermediğini rapor etmiştir (266). Salcetti ve ark. da benzer şekilde sağlıklı implantlarla başarısız olmuş implantlar için IL-6 düzeyinin bir farklılık göstermediğini bildirmiştir (267). Campos ve ark IL-6 ile ilişkili gende meydana gelen polimorfizmin erken implant kayıpları üzerine etkisine bakmış ve bu polimorfizmin erken implant kaybı için bir risk faktörü olmadığını göstermiştir (268).

Bir implant kaybetmiş hastaların daha sonraki dönemde bir başka implantını kaybetme riskinin önemli ölçüde artması bu hastalarda sistemik ya da genetik bir faktörün etkili olabileceğini düşündürse de güncel bir sistematik derlemenin sonuçlarına göre implant çevresinde biyolojik komplikasyonlar ve erken dönemde implant kayıpları ile TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 ile ilişkili genetik polimorfizmlerin bir ilişkisi bulunmamaktadır (269).

Bir başka sistematik derlemede, klinik ve radyografik değerlendirmeler yanında hastalığın şiddetini, hastalığa yatkınlığı değerlendirmede invaziv olmayan ilave yöntemlerin önemli olduğu bildirilmiştir (270). Bu açıdan PISS'deki sitokin düzeylerindeki değişimin sağlık ve hastalıkla ilişkili durumu takip etmede uygun bir yöntem olabileceği belirtilmiştir. Bu bağlamda yapılan çalışmalarda TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-12, IL-17, RANKL, IL-8, IL-10, IL-1Ra gibi çok sayıda pro-enflamatuvar ve anti-enflamatuvar sitokin düzeyindeki değişimin değerlendirilebileceği gösterilmiştir. Bu sistematik derlemeye dahil edilen çalışmaların büyük çoğunluğu IL-6 ve diğer sitokinlerin hastalıklı durumda artış gösterdiğini bildirmesine karşın, bunun aksini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Dahil edilen çalışmaların çoğunun olgu kontrol çalışmaları ya da kesitsel çalışmaların oluşturuyor olması nedeniyle peri-implant hastalıkta belirtilen sitokinlerin artış gösterdiğine dair mevcut bilimsel kanıtın orta düzeyde olduğu rapor edilmiştir (270).

### **1.13. CRP**

CRP, sistemik enflamasyona yanıt olarak üretilen pentamerik bir plazma proteindir. Enflamasyonda spesifik olmayan tanımlayıcı bir akut faz belirteci olup, yaralanmanın birçok şeklinde ve hücre ölümü sırasında ortaya çıkan veya patojenlerin yüzeyinde bulunan spesifik moleküler yapıların etkisiyle üretilir (271). CRP, IL-6 başta olmak üzere, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  sitokinlerinin etkisiyle düzenlenir (272). Bunların etkisiyle karaciğerden çeşitli plazma proteinlerinin, aktive olmuş kompleman sistem proteinlerinin ve çeşitli biyolojik bileşenlerin salınımı gerçekleşir (273).

CRP seviyesi sigara, obezite, diabet ve periodontal hastalıkla ilişkili olarak değişme eğilimindedir. CRP, sistemik enflamasyonu ortaya koymak için kullanılan kilit biyobelirteçlerden biridir (274). Enflamasyon ve doku hasarı durumunda temelde karaciğerdeki hepatositlerden olmak üzere lokal olarak arteriyel dokulardan da üretilebilir (275).

CRP ve diğer akut faz proteinleri genellikle sağlıklı bir dokuda düşük değerlerde bulunmaktadır. Bir doku hasarı veya enfeksiyon durumunda bunu takip eden 72 saat içerisinde dramatik şekilde artış gösterir (276). CRP bakterileri opsonize ederek kompleman sistemin aktivasyonunda görev alır. Normal kabul edilen CRP aralığı populasyonlara göre değişiklik gösterebilse de ortalama 1.0 ila 3.0 mg/l değerinde seyrederek. Hassas metodlar kullanıldığında CRP'nin 1.0 mg/l altındaki değerleri de tespit edilebilir.

Akut faz reaksiyonu konağın bakteriyel, viral, parazitik enfeksiyonlarda erken bir yanıt olarak ortaya çıkarken, bu yanıt aynı zamanda mekanik ve termal travma, iskemik nekroz ve malign büyümeler de uyarabilir. Bu yanıtın temel amacı etken olan faktörü uzaklaştırıp, homeostazı tekrar sağlamaktır (272). CRP, herhangi bir travma, enfeksiyon veya enflamasyona yanıt olarak ortaya çıkabildiği için spesifik olmayan bir biyobelirteçtir ve tek başına diagnostik bir anlamı yoktur. Bu nedenle bu değerlerin başka klinik veya laboratuvar bulgularıyla korele edilmesi gerekmektedir.

Diş çevre dokularında yıkıma neden olan enflamatuvar bir hastalık olarak periodontitis, temelde dental plakta bulunan gram negatif bakterilerin etken olduğu bir hastalıktır. Bu hastalık konakta uzun süre boyunca asemptomatik olarak devam edebileceği için ancak klinik ve radyografik muayene sonucunda tanısı konabilir. Dolayısıyla bu durum, araştırmacılarda başlangıçta kommensal karakterde olan bu mikrofloranın patolojik etkisinin sonucunda lokal ve sistemik enflamasyona olan etkisini belirleme isteği doğurmuştur. Gingival enflamasyon ve periodontitis ile akut faz proteinlerinin düzeyinde artış meydana geldiği bildirilmektedir (277).

CRP, çeşitli enflamatuvar yanıtlarla ilişki olarak karaciğerde üretilen bir akut faz proteini olduğu için, periodontal hastalıktaki düzeyi araştırılmaya başlanmıştır. Araştırmaların bir kısmında periodontal hastalık ile CRP arasında korelasyon bildirirken, bir kısmında ilişki gösterilememiştir. Bu sonuçlardaki farklılıklar hastalığın şiddeti ve ilerleyişiyle ilgili olarak farklı örneklerde farklı sonuçlar ortaya çıkmasına neden olmuş olabilir. Geçmiş dönemlerde CRP'nin düşük değerlerindeki değişikliğin analizi tutarlı

şekilde gerçekleştirilemediği için 10 mg/l üzerindeki değerlerin analizi yapıp, altındaki değerler göz ardı edildiği bildirilmiştir. Ancak günümüzde yüksek hassasiyetli metodlar sayesinde serumdaki CRP değerlerinde 0.15 mg/l değişime kadar tespiti mümkün olabilmektedir (275,276).

CRP, parçalanmış bakteri veya konak hücresinden ortaya çıkan, kromatin, küçük nükleer RNA, laminin, fibronektin gibi proteinlere tutunarak aktive olur ve aşamalı olarak kompleman sistemi uyarır. Aynı zamanda makrofaj, monosit, nötrofillerin yüzeyinde CRP reseptörleri bulunmaktadır. Bu sayede lokal enfeksiyon, travma ve nekroz durumunda CRP etken hücreye tutunarak, bu yüzey reseptörleri aracılığıyla makrofaj, monosit ve nötrofilleri doğrudan uyarabilir. Akut enflamasyonda serum CRP düzeyi 100 mg/l üzerine çıkabilirken, kronik enflamasyonda bu değer azalır (278).

Boucher ve ark.'nın yıllar önce yaptıkları çalışmanın sonuçlarının net şekilde ortaya koyduğu üzere oral kavitedeki bazı enflamatuvar hastalıklar serum CRP düzeyini etkileyebilmektedir. Bunlar arasında CRP ile en güçlü etkileşimi gösteren durum akut alveolar apse olmuştur. Bu çalışma oral hastalıklarla serum CRP düzeyi arasındaki etkileşimi gösteren öncü çalışmalardan biri olmuştur (279).

Bunun yanında güncel çalışmalar şiddetli periodontitis olgularında serum CRP, düzeyinin sağlıklı kontrol gruplarına kıyasla daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır (274). Ancak CRP'yi etkileyen birçok faktör (yaş, yüksek kan basıncı, alkol kullanımı, sigara, insülin direnci, düşük fiziksel aktivite, depresyon, yüksek protein içerikli diet uyku problemleri) olması nedeniyle periodontal hastalığın doğrudan CRP üzerine etkisini göstermekte yetersiz kalmaktadır (280). Çeşitli çalışmalar kronik periodontitis ile yüksek serum CRP düzeyi arasındaki pozitif ilişkiyi kanıtlamayı başarmıştır (277,281). Periodontitisin patogenezinde etkili olan IL-6, IL-1 ve TNF- $\alpha$  gibi enflamatuvar mediyatörlerin sistemik dolaşıma geçerek hepatositlerin CRP üretimini uyarmaları biyolojik olarak mantıklı bir yaklaşımdır. Benzer bir yaklaşımla kronik periodontitis durumunda serum CRP'sinin daha yüksek düzeyde seyretmesi beklenebilir. Saito ve ark. dişler çevresinde alveolar kemik kaybı düzeyiyle artmış CRP düzeyi arasında bir ilişki gözlemlemiştir (282). Benzer şekilde Persson ve ark. da periodontitis olgularında şiddetli kemik kaybının arttığı durumda hs-CRP düzeyinin 10.0 mg/l üzerinde ölçüldüğünü bildirmiştir. Bu nedenle CRP'nin, periodontal hastalığı takiben ortaya çıkan kemik kaybıyla artış eğiliminde olduğu bildirilmektedir (283).

Salberz ve ark. şiddetli generalize periodontitiste, lokalize periodontitis ve sağlıklı olgulara kıyasla CRP düzeyinin daha yüksek olduğunu bildirmiştir (284). Dolayısıyla periodontitisten etkilenmiş bölge miktarı arttıkça serum CRP düzeyindeki değişim de artmaktadır. Güncel klinik çalışmalar periodontal hastalığın tedavisi sonrasında serum CRP düzeyinin önemli şekilde düştüğünü göstermektedir. D'aiuto ve ark. periodontal tedaviyi tamamladıktan 6 ay sonra serum CRP düzeyinin 0.5 mg/l düştüğünü bildirmiştir (259). Araştırmacılar bu sonuca göre periodontal hastalığın cerrahisiz tedavisini takiben klinik periodontal parametrelerle birlikte akut faz yanıtının da azaltılabileceğini rapor etmiştir. CRP'nin serum konsantrasyonundaki değişimin yanında Tüter ve ark. CRP'yi DOS'ta da tespit etmişler ancak klinik parametrelerle ilişkilendirememişlerdir (285). Kumar ve ark. ise hastalığın şiddeti ve aktivitesiyle ilişkili olarak DOS'ta CRP düzeyinin önemli ölçüde arttığını bildirmiştir (286). Cerrahisiz tedavi de DOS'taki CRP düzeyini azalmada etkili olmuştur. Ayrıca, CRP düzeyi ile enflamasyonun şiddeti ve kemik yıkımı arasında korelasyon gözlenmiştir. Mevcut sonuçlar değerlendirildiğinde periodontitis CRP düzeyiyle ve bununla bağlantılı olarak aterosklerotik kalp hastalıklarıyla ilişkili olabilir.

### **1.13.1. Periodontal hastalık ve CRP**

Lokal olarak bakteriyel dental biyofilme yanıt olarak gelişen periodontal hastalık, ilerlediği durumda lokal ve sistemik enflamatuvar süreci başlatabilir. Gingival enflamasyon ve periodontitis olgularında akut faz proteinlerinin arttığı gösterilmiştir (271). Güncel veriler, şiddetli periodontitis olgularında sağlıklı bireylerle kıyaslandığında serumdaki CRP düzeyinin arttığını göstermektedir. Ancak yaş, yüksek tansiyon, alkol, sigara, diyabet, kahve tüketimi, yüksek protein içerikli diyet gibi çok sayıda faktörün CRP düzeyini etkileyebilmesi nedeniyle ölçülen serum değerinin doğrudan periodontal hastalığı etkisi olduğunu söylemek güçtür (280).

Çeşitli çalışmalarda kronik periodontitis ile yüksek serum CRP düzeyi arasındaki ilişki kanıtlanmıştır. Bunun olası nedeni periodontal hastalık gelişiminde etkili olan IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  gibi sitokinlerin hepatositlerde CRP sentezini uyarabilmesidir (274,275,279,281,284,287). Periodontal hastalığın ilerleyişiyle ilgili klinik ve radyografik bulgulardan biri alveolar kemik kaybıdır. Saito ve ark. alveolar kemik kaybıyla artmış CRP düzeyi arasındaki ilişkiyi göstermiştir (282). Benzer şekilde Persson ve ark. periodontitis tanısı yeni konmuş hastalarda şiddetli kemik kaybı tespit edildiği durumda hs-CRP'nin 10.0 mg/l'nin üzerinde seyrettiğini rapor etmiştir (283). Salberz ve ark. genç bireylerde

şiddetli yıkımla seyreden periodontitis olgularında CRP'nin önemli düzeyde arttığını bildirmenin yanında bu şiddetli yıkımını generalize olduğu durumda lokalize yıkımdakine kıyasla CRP düzeyinin anlamlı olarak artış gösterdiğini belirtmiştir (284).

Güncel klinik çalışmalar periodontal hastalığın tedavi edildiği durumda CRP düzeyinin düştüğünü göstermektedir. D'aiuto periodontal tedavinin tamamlanmasından 6 ay sonra serum CRP düzeyinin düştüğünü göstermiştir (259). Araştırmacılar bu sonuca göre periodontitisin kontrol altına alınmasıyla serumda akut faz yanıtının da azalacağını belirtmiştir. Dye ve ark. *P. gingivalis* serumda arttığı durumda CRP seviyesinin yükseldiğini rapor etmiştir (288). Bunun aksine *A. actinomycetemcomitans* ile CRP düzeyi arasında bir ilişki gözlenmemiştir.

### **1.13.2. Peri-implant doku sağlığı ve CRP**

Periodontal hastalığa benzer şekilde gelişen peri-implant hastalıklarda da CRP düzeyinin değişebildiği gösterilmiştir. Vohra ve ark. obezitenin peri-implant hastalıkların gelişiminde ve artmış CRP'de bir faktör olabileceğini bildirmiştir. Ayrıca, peri-implant cep derinliği ve kanama indeksi ile CRP düzeyi arasında bir korelasyon gözlenmiştir (289).

Kulkarni ve ark.'nın 40 hasta üzerinde gerçekleştirdiği klinik çalışmada PISS'de CRP düzeyi peri-implant sağlık ve peri-implantitis gruplarında kıyaslanmıştır. Bu çalışma sonuçlarına göre peri-implantitis olgularında PISS'de CRP düzeyinde sağlıklı implantlara göre iki kat artmaktadır (290). Khichy ve ark. yaptıkları çalışmada CRP ve IL-6'nın serumdaki düzeyinin peri-implant dokuların sağlığıyla ilişkili olup olmadığını araştırmıştır. Çalışma bulgularına göre serumdaki CRP ve IL-6 düzeyi klinik parametrelerle pozitif korelasyon göstermiştir. Peri-implantitis olgularında, sağlıklı gruba kıyasla CRP ve IL-6 konsantrasyonu daha yüksek çıkmıştır (291).

Bu çalışmaların aksine Hultin ve ark.'nın 36 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada peri-implantitis olgularında serumda CRP düzeyinin peri-implant sağlık grubuna kıyasla artış gösterdiğini ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını rapor etmiştir (124).

## **1.14. Periodontal Hastalıkta Pro-enflamatuvar Sitokinlerin Sistemik Etkisi**

Geçen 50 yıl içerisinde periodontal hastalığın etiyolojisi, patogenezi ve konakla etkileşimi üzerine bilgi, yapılan çalışmalarla birlikte katlanarak artmıştır. Bu alanda

yapılan çalışmalarla ilk olarak hastalığın etiopatogenezi, daha sonra risk faktörleri son olarak da periodontal hastalıklarla sistemik hastalıklar arasındaki ilişki üzerinde çalışılmıştır (292). Bu alanda yapılan ilk çalışmalarda gingivitisin ve periodontitisin mikrobiyal etiyojisi ve patogenezi araştırıldığında, hastalıkla ilişkili spesifik patojenler, bakteriyel kolonizasyonun öncü patojenleri, bu bakterilerin virülans faktörleri, son olarak da oluşan biyofilm içerisindeki bakterilerin kompleks etkileşimleri açığa çıkarılmıştır. Bunu takip eden diğer çalışmalarda bu bakteriyel biyofilme konağın verdiği enflamatuvar ve immün yanıt mekanizmaları araştırılmış ve konak ile patojen etkileşimi sonucunda gingivitis ve periodontitiste ilgili dokularda meydana gelen değişimler anlaşılmasına çalışılmıştır. Bunun sonucunda periodontal hastalıkla ilişkili yıkımın konak immün cevabı ve enflamatuvar yanıtı ile ilişkili olduğu anlaşılmıştır (292).

Periodonsiyumda oluşan lokal enflamasyonun sistemik translokasyonu ile birlikte hiperenflamatuvar yanıtta neden olabilecek genetik bir yatkınlık da söz konusuysa periodontitisle birlikte farklı organları ve hastalıkların seyrini etkileyebilecek bir durum ortaya çıkabilir (292). Bu bağlamda periodontitis kronik enflamatuvar bir hastalık olup, sadece diş kaybına sebep olmakla kalmayıp, ateroskleroz, hamilelik komplikasyonları, romatoid artrit, solunum yolu hastalıkları ve kanserle ilişkilendirilmektedir (293–296).

Çok sayıda olgu kontrollü, kesitsel ve kohort çalışma dizaynına sahip bilimsel epidemiyolojik çalışmaların sonuçlarına göre sigara, obezite, ailesel yatkınlık gibi faktörlerden bağımsız olarak periodontal hastalığın aterosklerotik kalp hastalıklarıyla ilişkili olabileceği ortaya konmuştur (297). Bununla birlikte girişimsel klinik çalışmalarda periodontal hastalığın tedavi edilmesiyle sistemik enflamasyonun azaltılabileceği ve bunun endotelial fonksiyonları düzenleyerek aterosklerozun subklinik belirteçlerini olumlu yönde etkileyebileceği bildirilmiştir. Yapılan güncel bir longitudinal çalışmada da periodontal sağlığın uzun dönemde korunmasıyla karotiste ateroskleroz ilerleyişinin azaltıldığı gösterilmiştir (298,299).

Aterosklerotik kalp hastalıklarıyla periodontal hastalık arasında ilişkiyi ortaya koymada olası iki olası mekanizma bulunmaktadır. Buna göre periodontitis olgularında ülser epitelinden patojen bakteriler sistemik dolaşıma katılma imkanı bulabilir ve periodontal hastalıkla ilişkili bu bakteriler aterosklerotik stimulusu başlatabilir (300). Bu hipotez hiperkolesterölü olan ve olmayan deney hayvanları üzerinde *P. gingivalis*'in devamlı bakteriyemiye neden olduğu bir deney ortamında test edilmiş ve periodontal

hastalıkla ilişkili patojenin tekrarlayan bakteriyemi durumunda koronar arter ve aortta ateroskleroza başlatabileceği görülmüştür (280,298). Ek olarak şiddetli periodontal hastalığı bulunan bireylerin ülsere cep epitellerinde TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IL-6 gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin seviyelerinde artış meydana gelmektedir (301). Bu sitokinlerin ülsere cep epiteli aracılığıyla sistemik dolaşıma katılması karaciğerde CRP, fibrinojen, amiloid A gibi akut faz proteinlerinin sentezini uyarabilir. Sistemik enflamasyonun ve akut faz proteinlerinin düzeyinin artması ateroskleroza neden olabilir (298,300). Bu olası mekanizmanın etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubuyla kıyaslandığında şiddetli periodontitisi olan bireylerde sistemik enflamasyonun arttığı ve buna bağlı olarak serumda IL-6, CRP gibi enflamatuvar belirteçlerin düzeyinin de yükseldiği gözlenmiştir (299,300). Bu hastalara periodontal tedavinin uygulandığı durumda kardivasküler hastalık hikayesi olsun ya da olmasın, sistemik enflamasyon düzeyinin düştüğü gözlenmiştir. Ayrıca, periodontal hastalıkta artan *P. gingivalis* 'in dendritik hücrenin fonksiyonlarını etkileyerek, bu hücrelere aterojenik potansiyel kazandırdığı ve plak rüptürasyonu için risk indikatörü olarak tanımlanan MMP-9 ve kompleman C1q proteinlerinin sentezini de arttırdığı rapor edilmiştir (302). Şiddetli periodontal hastalık veya sistemik enflamasyonu etkileyen mekanizmalarla serumda enflamatuvar mediatör düzeylerindeki artış trombosit veya lipid metabolizmasında bozulmaya neden olabileceğinden periodontitis olgularında antikor ve antijen düzeylerindeki aşırı artış lokal ve sistemik enflamasyonu başlatabilir veya düzeyini arttırabilir (303).

Periodontal tedavinin kardivasküler hastalıklar üzerindeki etkisinin araştırıldığı araştırmada periodontal tedavi ile serum enflamatuvar mediatörlerin düzeyinin azalması, lipid profilinin düzelmesinin mümkün olabileceği gösterilmiş olmasına karşın, bu değerlerde meydana gelen azalmanın kardiyovasküler hastalık gelişme riskini ne ölçüde azalttığı veya miyokard infarktüsü, inme gibi durumların periodontitis hastalarındaki insidansına dair veriler sınırlıdır (304).

Periodontitisli bireylerde lokal dokularda düzeyi artan enflamatuvar sitokinlerin, sistemik dolaşıma katılmasıyla insülin direncini arttırabileceği, hiperglisemik duruma neden olarak diabetle ilişkili komplikasyonlara, hamile bireylerde plasenta ve fetüste olumsuz sonuçlara neden olabileceği rapor edilmiştir (305,306). Ayrıca, bu sistemik etkinin romatoid artrit, metabolik sendrom, kanser ve Alzheimer için de geçerli olabileceği saptanmıştır (307–314).

### 1.15. Peri-İmplant Hastalıkta Pro-enflamatuvar Sitokinlerin Sistemik Etkisi

Peri-implantitis osseointegre dental implantlar çevresinde lokal olarak gelişmiş patolojik bir durumu tanımlamaktadır. Klinik olarak, yumuşak dokunun enflamasyonu, sondlamada kanama, süpürasyon, artmış sondlama cep derinliği, radyografik değerlendirmede gözlenebilen kemik kaybıyla karakterizedir (76). Yapılan çalışmalardaki örneklem grubuna göre implant tedavisi görmüş bireylerin %1 ila %47'sinde ve uygulanan implantların %1 ila %85'ini etkileyebildiği için önemli bir hastalıktır (315). Toplumda ortaya çıkma sıklığı yüksek olduğu için hastalıktan korunmanın yolu, hastalıkla ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesinden geçmektedir. Oral hijyen, sigara, idame programına katılma sıklığı gibi risk faktörlerinin yanında periodontitis geçmişi de hastalık olarak bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir (316). Bilimsel kanıtlara göre periodontitis, implant uygulanan hastalarda implant çevresinde hastalık gelişme riskini arttırmaktadır. 2018 yılında yayınlanmış bir sistematik derlemenin sonuçlarına göre peridental açıdan sağlıklı bireylerle kıyaslandığında, periodontitisli hastalara implant uygulandığında peri-implantitis gelişme riski 2.15 kat artmaktadır. Periodontitisle olan ilişkisi nedeniyle benzer enflamatuvar karakterde bir hastalık olan peri-implantitis olgularının sistemik sağlık üzerine etkisi olabileceği düşünülmektedir (317).

Periodontal ve peri-implant hastalıkların histopatolojisini değerlendirmek için, Carcuac ve Berglundh 2014 yılında 40 yumuşak doku biyopsisinde analizler yapmıştır. İlginç şekilde her iki lezyon türünde de enflamatuvar hücrelerin göreceli olarak oranları benzer olsa da peri-implantitis lezyonlarında nötrofillerin baskınlığı periodontal lezyonlara kıyasla daha yüksektir. Bunun yanında peri-implantitis lezyonlarında yumuşak dokudaki enflamatuvar infiltratın kapladığı alan periodontitis lezyonlarına kıyasla 4 kat fazladır ve enflamasyon sürecine dahil olmuş plazma hücresi, makrofaj, nötrofil miktarı daha yüksektir (111). Bu verilere göre implantlar çevresinde bir hastalık geliştiğinde yumuşak dokudaki enflamatuvar yanıtın dişlere kıyasla daha yoğun olduğu ortaya çıkmaktadır. Ayrıca, diş ve implantlar arasındaki yapısal farklılıklar nedeniyle implant çevresindeki enflamatuvar infiltratın anatomik olarak sınırlandırılması daha zayıftır. Diş ve implantlar çevresindeki hastalıkların kıyaslandığı bir başka çalışmada da implantlar çevresinde nötrofil, makrofaj ve enflamatuvar hücrelerin sayısının daha yüksek olduğunu rapor etmektedir (318). Mikrobiyolojik olarak değerlendirildiğinde peri-implantitiste tıpkı,



periodontal hastalıklarda olduğu gibi IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-17, TNF- $\alpha$ , RANK/RANKL etkileşimleri, MMP-2, MMP-9 gibi proteaz enzimler etkili olmaktadır (319).

Peri-implant hastalıkların sistemik hastalıklar üzerine etkilerini değerlendiren çalışmaların sonuçları arasında yüksek heterojenite varlığı nedeniyle, kanıtların kantitatif olarak değerlendirilmesi mümkün olamamaktadır. Bu nedenle mevcut kanıtlar ayrı ayrı yapılan çalışmalar üzerinden değerlendirilebilir.

Periodontitis ve peri-implantitis arasındaki benzerlikler nedeniyle peri-implant hastalıklar sistemik hastalıkları başlangıç mekanizmaları ve immün yanıtla ilişki olarak etkileyebilir. Chaushu ve ark.'nın yaptıkları çalışmada deneysel peri-implant lezyonlarının hematolojik parametreleri değiştirebileceğini göstermiştir (320). Köpeklerde gerçekleştirilen bir başka çalışmada peri-implant hastalıklarla anemi arasında bir korelasyon tespit edilmiştir. Deneysel peri-implantitis geliştirilen köpeklerde total kan sayımı dinamiklerindeki değişim değerlendirilmiş ve hemoglobin düzeyinin azaldığı rapor edilmiştir. Daha sonra ligatür uzaklaştırılıp, açık flep debridmanı ile implant yüzeyinde dekontaminasyon sağlandığında bozulan kan değerlendirmenin düzeldiği bildirilmiştir. Buna göre lokal olarak gelişen peri-implant hastalığın sitokinlerle ilişkili mekanizmalar üzerinden tespit edilebilir sistemik etkiler yaratabileceği gösterilmiştir (321).

Gerçekleştirilen bir başka çalışmada sağlıklı peri-implant dokuya sahip bireylerde, peri-implant mukositis olgularında ve peri-implantitiste serumda biyokimyasal parametrelerde değişiklikler değerlendirilmiştir. Peri-implantitis olgularında kanda trigliseridler, ürik asit ve beyaz kan hücreler sayıca diğer gruplardan daha yüksek seviyededir. Ayrıca, D vitamini düzeyi, peri-implantitis grubunda en düşüktür (322).

Periodontitiste olduğu gibi peri-implant hastalıkların da gelişiminde ve ilerleyişinde birçok sitokin etkili olmaktadır (323–325). Bu sitokinlerin peri-implant sağlık ve hastalıkta diagnostik olarak kullanılabilmesi tavsiye edilmektedir. Peri-implant hastalıklarda konak immün yanıtı tarafından modülasyonu belirlenen IL-1, IL-8, IL-10 ve MMP-8 gibi biyobelirteçler peri-implant dokulardaki yıkımla ilgili olarak erken dönemde prognostik bilgi sağlayabilir (324). Lokal olarak ekspresyonu artan bu sitokinler periodontal hastalıkta olduğu gibi sistemik dolaşıma dahil olduklarında sistemik enflamasyonla ilişki hastalıkların ilerleyişini de etkileyebilir.

Periodontitisin sistemik hastalıklar üzerine etkisi birçok araştırmacı tarafından araştırılıp ortaya konmuştur ancak peri-implantitisin sistemik etkisi üzerine veriler

sınırlıdır. Mikrobiyolojik açıdan peri-implant hastalıklar, periodontal hastalıklara benzer sistemik etkiler yapabilir. Sınırlı sayıda araştırmada peri-implantitisin sistemik durum üzerine etkisi araştırılmıştır. Mevcut veriler arasındaki heterojenite de kantitatif bir değerlendirme yapılamayacağını ve yeni araştırmalara ihtiyaç olduğunu ortaya koymaktadır.

Bu araştırmada peri-implant dokularda yumuşak ve sert dokuda görülen yıkımın şiddetine paralel olarak pro-enflamatuvar sitokinlerde değişim olmayacağı ve lokal olarak üretilen sitokinlerin sistemik dolaşıma etki etmeyeceği  $H_0$  hipotezinden yola çıkılarak peri-implant sağlık, peri-implant mukositis ve peri-implantitis olgularında peri-implant sulkuler sıvı (PISS) IL-6, sST-2, serum IL-6, sST-2 ve CRP düzeylerinin belirlenmesi ve gruplar arasındaki farkın kıyaslanması amaçlanmıştır.

### **1.16. Dental İmplantlarda Sağ Kalım, Başarı ve Hasta Memnuniyeti**

Diş hekimliğinde eksik dişlerinde tedavisinde sıklıkla dental implantlara başvurulmaktadır. Diş eksikliklerinin tedavisinde dental implantlar, başarısı kanıtlanmış bir tedavi seçeneğidir. Bunu göstermek için periodontoloji ve implantolojide araştırmacılar klinik ve radyografik değerlendirmelerden faydalanmaktadır (326). Literatürde genellikle implant başarısını ortaya koymak amacıyla kullanılan veri, implant sağ kalımıdır. On seneden daha uzun takibi olan çalışmalarda implant sağ kalımının % 95'in üzerinde olduğu bildirilmiştir (327–329).

Sağ kalım terimi implant çevresi dokularının sağlığından bağımsız olarak, implantın ilgili bölgede fiziksel varlığını ifade eder. İmplant çevresi dokularda şiddetli yıkım meydana gelmesine rağmen implant ağızda kaldığı sürece implant sağ kalımının içerisinde sayılır. Bu nedenle sağ kalım olarak değerlendirilen implantlar her zaman başarılı denilemez. İmplant sağ kalımına alternatif olarak literatürde tedavi başarısını ortaya koymak adına çeşitli başarı kriterleri tanımlanmıştır (330). Literatürdeki çalışmalarda sıklıkla Albrektson'un ve Buser'in bildirdiği başarı kriterleri kullanılmaktadır (327,331–334). Bu kriterler arasında ağrı, yabancı cisim reaksiyonu, süpürasyon, mobilite, implant çevresinde ilerleyen radyolüseni gibi bulguların varlığı yer alır. Bunun dışındaki araştırmacıların kriterlerine bakıldığında; Mombelli ve ark. başarılı bir implantı, sondlamada cep derinliğinin 5 mm'den derin olmaması ve sondlamada kanama gözlenmemesi olarak tanımlamaktadır (335). Misch'in başarı kriterlerine göre implant

fonksiyondayken ağrı gözlenmemeli, mobilite olmamalı, başlangıç cerrahisine göre 2 mm'den fazla kemik kaybı gözlenmemelidir (330). Simonis ve arkadaşlarının uzun dönem implant sağ kalım ve başarısını değerlendirdikleri çalışmasına göre implant başarısı herhangi bir biyolojik (peri-mukositis, peri-implantitis) veya mekanik (porselen kırığı, implant kırığı, vida kırığı) komplikasyon gelişmemesi durumudur (336).

Yüksek sağ kalım ve başarı oranları implant tedavilerinin klinik ve biyolojik değerlendirmelerde başarısını ortaya koysa da hastanın tedaviden duyduğu memnuniyeti yansıtamaz. Yapılan çalışmalarda sonuçları sadece teknik açıdan ele almak ve hastayla ilgili sonuçları göz ardı edilmesi nedeniyle tedavi etkinliğinin tam olarak anlaşılmasına neden olabilir. Bu nedenle araştırmalarda klinik ve radyografik parametreler yanında hastanın bildirdiği sonuçların da bu çalışmalara dahil edilmesi gerekliliği ortaya çıkmıştır (337,338). Bu bağlamda son yıllarda implant tedavisinin hastanın bakış açısıyla değerlendirilmesine duyulan ilgi artmıştır (339). Hastayla ilişkili sonuçları ele alan çalışmalar implant destekli restorasyonlarla tedavi edilen dişsiz sahaların ağız sağlığıyla ilişkili hayat kalitesini arttırdığını, estetik ve fonksiyonla ilişkili kayıpları düzelttiğini bildirmiştir (340,341). Ancak, diğer taraftan sınırlı literatür verisine göre implant çevresinde gelişebilecek patolojiler ve risk faktörleri konusunda hastaların farkındalıkları düşüktür (342). Bu da hastalarda gerçekçi olmayan beklentilere neden olabilir (343). Diş eksikliklerinin tedavisinde dental implantlara duyulan talebin artması nedeniyle hastaların da dental implantlarla ilgili farkındalıklarının artması önemlidir.

Insua ve ark.'nın yayınladıkları çalışmaya göre, dental implant uygulanan hastaların %88'i tedavi sonuçlarından memnundur (344). Bu hastalar ihtiyaç duymaları halinde tekrar implant tedavisine başvuracaklarını bildirmiştir. Diğer taraftan hastaların büyük kısmı peri-implantitis diye bir hastalık duymamış ve peri-implant hastalık gelişimi ile ilgili çok kısıtlı bilgiye sahiptir. Bu nedenle araştırmacılar, tedaviden duyulan yüksek memnuniyete karşın hastaların standardize açıklayıcı formlarla hastalık gelişimi, risk faktörleri ve hastalıktan korunma yöntemleri açısından bilgilendirilmesini tavsiye etmektedir (344).

Boven ve ark.'nın yayınladığı sistematik derlemeye göre diş eksiklikleri konvansiyonel tedavi yöntemleri ile tedavi edildiğinde hastaların bu tedavilerden duyduğu memnuniyetin sınırlı olduğu bildirilmiştir (345). Diş eksikliklerinin tedavisinde dental implantlardan faydalandığında hastaların memnuniyet düzeylerinin arttığı görülmüştür. Dahil edilen çalışmalarda tedaviden duyduğu memnuniyeti değerlendiren anketler

çalışmaya özgü düzenlenmiştir. Bu anketlerde kullanılan yöntemler de çeşitlilik göstermektedir. Kullanılan ölçekler araştırmacılar tarafından oluşturulurken, yapılan çalışmaların bir kısmında ölçeğin geçerliliği gösterilmiş bir kısmında ise gösterilmemiştir (345).

Korfage ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği sistematik derlemede; 16 çalışma dahil edilme kriterlerini karşılamıştır. Bu çalışmalarda katılımcı sayısı 18 ila 300 arasında değiştiği belirtilmiştir. Bunun yanında dahil edilen çalışmaların dizaynları da farklılık göstermektedir. Dahil edilen çalışmaların bulgularına göre dental implant tedavisinin hasta beklentilerini karşılamada başarılı olduğu belirtilmiş ve hastaların tedaviden yüksek memnuniyet duydukları rapor edilmiştir. Buna karşın hasta beklentilerini değerlendirmede kullanılan yöntemler büyük farklılıklar göstermektedir (346).

McGrath ve ark.'nın gerçekleştirdiği sistematik derlemede de 31 makale dahil edilme kriterlerini karşılamıştır. Bunlardan 22 tanesi hastanın tedaviden duyduğu memnuniyeti ele alırken, geri kalan 9 tanesi uygulanan tedavinin ağrı, kullanım rahatlığı, fiziksel, sosyal, psikolojik etkilerini değerlendirmiştir (347). Bu derlemede hastaların memnuniyetleri değerlendirmek amacıyla kullanılan ölçekler farklılık göstermektedir ve ölçeklerin standardizasyonu bulunmamaktadır. Hazırlanan anketler çalışmalara özgüdür. Bu çalışmalarda kullanılan ölçeğin güvenilirlik ve geçerliliği değerlendirilmemiştir. Ölçeklerde hasta memnuniyetini değerlendiren ifadeler 3 ile 33 arasında değişmektedir. Ölçekte yer alan ifadelerdeki farklılıklar yanında ölçme yöntemleri de farklılık göstermektedir.

Son yıllarda hastayla ilişkili sonuçlara duyulan ilginin artmasıyla bu alanda yapılan çalışma sayısı da artmıştır. Ancak verilerin toplanması ve değerlendirilmesiyle ilgili bir standardizasyon bulunmamaktadır. Dahası uygulanan ölçeklerin güvenilirlik ve geçerlilikleri de belirsizdir. Bu da hem çalışma sonuçlarını değerlendirmeye hem de çalışmalar arasında kıyaslamalar yapmaya engel olmaktadır (347).

Strassburger ve ark.'nın yaptığı derlemeye göre tedaviye dair memnuniyeti değerlendirmek için çiğneme, estetik, komfor gibi durumların geniş içerikli soruların yanında daha spesifik sorularla desteklenmesi gerekmektedir. Geniş çaplı ifadeler üzerinden yapılan değerlendirmeler, hatalı pozitif yanıtı neden olabileceği belirtilmektedir. Bu nedenle spesifik sorular üzerinden genel memnuniyetin değerlendirilmesi daha doğru sonuç verecektir (348).

Uygulanan tedavinin fiziksel, psikolojik, ekonomik ve sosyal etkileri olabilir. Bu etkisi değerlendirmenin en iyi yolu tedavi uygulanan hastalarının görüşlerine başvurmaktır. Locker ve ark. tarafından yapılan literatür derlemesinin sonuçlarına göre uygulanan tedavinin hastayla ilişkili sonuçlarının değerlendirirken, hastanın düşüncelerini yansıtacak ölçüm tekniği dikkatli seçilmelidir (338).

Zarb ve ark. dental implantların tedavi sonuçlarını en uygun şekilde değerlendirebilmek için başarı kriterleri içerisine hastayla ilişkili sonuçların da dahil edilmesi gerektiğini belirtmiştir. Gelecekte yapılacak çalışmalara, hastanın memnuniyet derecesi, tedavinin hayat kalitesi üzerine etkisi, hastanın oral sağlık durumu, tedavinin morbiditesi ve ekonomik etkilerinin dahil edilmesi gerektiği bildirilmiştir(349).

Locker ve ark.'nın derlemesine dahil edilen 19 makalede çalışma türleri ve hastayla ilişkili sonuçların ölçüm teknikleri değişkenlik göstermektedir. Araştırmacı dahil edilen çalışmalarda yapılan ölçümler ve değerlendirme yöntemleriyle ilgili sınırlı bir konsensus olduğunu belirtmiştir. Bu nedenle gelecekte yapılacak çalışmaların hastanın düşüncelerini daha iyi yansıtacak şekilde düzenlenmesi gerektiğini bildirmiştir (338).

Literatürde hastanın tedaviye duyduğu memnuniyeti göstermek için çeşitli ölçekler geliştirilmiştir. Davies ve ark. geliştirdiği ölçekte 19 ifadede hastanın dental tedaviye ulaşımı, tedavinin uygulanabilirliği, maliyeti, tedavi sürecinde yaşanan ağrı ve tedavinin etkisini değerlendirerek hastanın memnuniyet düzeyini değerlendirmeyi amaçlamıştır (350). Chapko ve ark. 42 ifadeden oluşan bir ankette hastanın diş tedavilerine duyduğu memnuniyeti analiz etmiştir (351).

Ayrıca dental implant tedavilerinin hastayla ilişki sonuçlarını değerlendiren çeşitli anketler düzenlenmiştir (352–354). Ancak oluşturulan ölçeklerin metodolojik olarak güvenirlik ve geçerliliklerinin gösterilmesi önemli olacaktır.

Uygulanan tedavinin hastanın hayat kalitesi üzerine etkisini değerlendirmek için geliştirilen ölçüm yöntemlerinin az bir kısmı test edilip, klinik çalışmalarda geçerliliği gösterilmiştir.

## **1.17. Literatürde Dental Tedavilere Yönelik Uygulanan Ölçekler**

### **1.17.1. Dental hastalıkların sosyal etkileri (social impacts of dental disease)**

Bu ölçek ilk olarak 1980 yılında Wolinsky ve Wolinsky tarafından geliştirilmiştir (355). Bu yöntemin geliştiriliş amacı dental problemlerin ağız sağlığı üzerine etkisini araştırmaktır. Bu yöntemle dental hastalıkların sebep olduğu memnuniyetsizlik, fiziksel, sosyal ve psikolojik etkilerin değerlendirilmesi mümkündür. Dental Hastalıkların Sosyal Etkileri indeksi sosyo-ekonomik arka planı, kişisel bakımla ilişkili davranışsal faktörleri ve inanış, tutum, kaygı, beklentiyle ilişkili motivasyonel boyutu ölçmeye yardımcı olur (356).

Bu yöntem dental hastalıkların etkisini değerlendirebilir ancak şiddetini belirleyememektedir.

### **1.17.2. Oral sağlık ve hastalık etki profili (oral health and sickness impact profile)**

Hastalık etki profili 1970 yılında geliştirilmiştir ve hastalıkla hissedilen sorunların ölçülmesinde kullanılmaktadır. Bu indeks sağlık çalışanları tarafından bildirilmektedir. 12 alt başlıkta toplam 136 ifadeden oluşmuş, davranış temelli sağlık durumunu gösteren bir ölçektir (357). Bu yöntem kardiyovasküler, nörolojik, iskeletsel hastalıklarda ve yaşlı bireylerde fonksiyonel durumlarını değerlendirmek için kullanılabilir. İçeriğinde sağlık durumunun; uyku, yeme, çalışma durumunda, duygusal davranışlarda, sosyal etkileşim ve iletişimde etkileri değerlendirilmektedir (358).

Kapsamlı olmasına rağmen uzun olması nedeniyle uygulaması pratik değildir ve diş hekimliğinde kullanımı sınırlıdır.

### **1.17.3. Geriatrik ağız sağlığı değerlendirme indeksi (geriatric oral health assessment index)**

Geriatrik Ağız Sağlığı Değerlendirme İndeksi, hasta tarafından bildirilen oral fonksiyon sorunlarını değerlendirmektedir. Ağız hastalıklarıyla ilişkili psikososyal etkilerin derecesinin değerlendirilmesi için geliştirilmiştir (359). Ayrıca dental tedavilerin etkinliğini de ölçmektedir. 12 ifadeden oluşan bu ölçekte 5'li Likert skalası

kullanılmaktadır. Ölçekte yer alan ifadeler, ağrı, enfeksiyon, hastanın sosyal durumuyla ilgilidir.

Hastaların sosyoekonomik durumlarını ve dental tedavilerin etkinliğini ölçmede elverişlidir. Ayrıca genç popülasyonlara da uygulanabilir. Geriatrik terimi daha sonra Genel Ağız Sağlığı Değerlendirme İndeksi (General Oral Health Assessment Index) olarak değiştirilmiştir.

#### **1.17.4. Dental etki profili (dental impact profile)**

Dental etki profili dişlerin ve ağızın insan hayatı üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir. Bu indeks ağız sağlığı ve oral yapıların hayat kalitesini nasıl etkilendiğini, düşürdüğünü ya da arttırdığını değerlendirmektedir (360). Başlangıçta 37 ifadeden oluşan ölçek son halinde yeme, görünüm, sağlık durumu ve duygusal ilişkilerle alakalı 25 ifadeden oluşmaktadır. Kısa ve basit bir yöntemdir ve ırksal ve etnik etkilerin hasta hayatında etkilerini değerlendirir.

#### **1.17.5. Ağız sağlığı etki profili (oral health impact profile)**

Slade ve Spencer tarafından geliştirilen Ağız Sağlığı Etki Profili, ağız sağlığı ve çeşitli dental tedavi uygulamalarından sonra ortadan kaldırılan problemin etkisini ölçmektedir (361). OHIP, ağız hastalıklarıyla ilişkili psikolojik, fonksiyon, sosyal etkileri değerlendirmektedir. Ölçek hastalar tarafından bildirilen oral problemlerden yola çıkarak oluşturulmuştur. OHIP, hastalıkların neden olduğu olumsuz durumlarla ilişkilidir (362).

Ağız Sağlığı Etki Profiline 49 ifade yer almaktadır. Bu ifadelere 5'li Likert Skalası kullanılarak cevap verilir. OHIP skorları toplam puan ya da ortalama puan olmak üzere iki şekilde hesaplanabilir. Total dişsiz bireylerde fiziksel ve fonksiyonel kısıtlanmalar daha belirgin olduğu için, OHIP skorları daha yüksek çıkmaktadır. Diş hekimliğinde ağız sağlığının hayat kalitesi üzerine etkisini araştırmak amacıyla sıklıkla kullanılmasına karşın ilk geliştirilen halinde yer alan 49 ifade klinik uygulanabilirliğini kısıtlamaktadır (363).

Bu nedenle Slade tarafından 14 ifadeli daha kısa versiyonu olan OHIP-14 geliştirilmiştir. OHIP anketi 7 alanda değerlendirme yapmaktadır. Bunlar; fonksiyonel kısıtlama (besinleri çiğnemedi zorluk), fiziksel ağrı (diş ağrısı), psikolojik rahatsızlık (farkındalık), fiziksel yetersizlik (besinlerden uzak durma), psikolojik yetersizlik (utanma), sosyal yetersizlik (işini yapmada zorlanma) ve engelliliktir (işini tamamen yapamayacak

hale gelme). OHIP, farklı tedavi türlerine hasta yaklaşımlarını belirlemede kullanışlıdır. Awad ve ark. OHIP ölçeğini kullanarak iki hasta grubunda konvansiyonel protez seçenekleriyle implant destekli protetik restorasyonları kıyaslamışlardır. Buna çalışmanın verileri göre implant destekli protetik çözümlerin OHIP sonuçlarının daha başarılı olduğu gösterilmiştir (364,365).

Allen ve ark. OHIP ölçeği ile yaptığı bir başka çalışmada, uygulama öncesinde hastanın talep ettiği tedavi seçeneği konuşulduğunda hastanın ağız sağlığının hayat kalitesi üzerine etkisini gösteren skorların pozitif anlamda değiştiği bildirilmiştir. Buna göre hastalara talep ettikleri tedavileri uygulamak ölçek skorları üzerinde güçlü bir etki yapmıştır (366).

Brennan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, araştırmacılar literatürde kendi amaçlarına uygun bir ölçeğin bulunmadığını belirterek, farklı çalışmalarda kullanılan anketleri modifiye ederek kendi ölçeğini oluşturmuştur. Kendi oluşturduğu memnuniyet anketine ek olarak da OHIP-14 ile ağız sağlığının hayat kalitesi üzerine etkisini değerlendirmeyi amaçlamıştır (367). Buna göre, dental implant uygulanan hastalar çiğneme, estetik, konuşma, temizleme kolaylığı açısından büyük memnuniyet göstermektedir. Uygulanan protezin hareketli ya da sabit olmasından bağımsız olarak dental implantlar hastanın hayat kalitesini arttırmıştır (367).

Başol ve ark. OHIP-14 ölçeğini Türkçeleştirmişlerdir (368). Türkçeleştirilen OHIP-14 ölçeği tam dişsiz hastalarda uygulanan protetik restorasyon tiplerinden, farklı cerrahi uygulamalarına hastanın hayat kalitesine etkisine kadar farklı alanlardaki çalışmalarda kullanılmıştır.

Literatürde hastayla ilişkili sonuçları değerlendiren çok sayıda araştırmada kullanılan OHIP, iç güvenilirliği yüksek ve geçerliliği çok sayıda kesitsel çalışmayla kanıtlanmış bir ölçektir (361).

#### **1.17.6. Öznel ağız sağlık durumu göstergeleri (subjective oral health status indicators)**

Ağız hastalıkları ve yarattığı hasarın fonksiyonel, sosyal ve psikolojik sonuçlarını tahmin etmek amacıyla Dünya Sağlık Örgütü tarafından geliştirilmiştir. Başlangıçta yaşlı bireylerde ağız sağlığı anketi olarak kullanılsa da daha sonra genel popülasyonda da



kullanılmıştır. Bu ölçeğin geliştirilme amacı ağızdaki hastalıklar ve tedavi sonuçları arasındaki ilişkiyi belirlemektir (369).

Çiğneme kapasitesi, oral ve fasiyal ağrı ve bulgular ve psikolojik etkileri değerlendiren indeksler yer alır.

#### **1.17.7. Ağız sağlığıyla ilişkili hayat kalitesi (oral health related quality of life)**

McGrath ve ark. tarafından geliştirilen bu ölçeğin güvenilirliği ve geçerliliği yapılmış pek çok çalışmayla gösterilmiştir. OHIP-14 ölçeğiyle belirli benzerlikleri ve farklılıkları bulunmaktadır. Bu ölçek tıpkı OHIP'te olduğu gibi hastalar dinlenerek oluşturulmuştur. 4 kategoride toplam 16 sorudan oluşan bu ankette ağız sağlığının fiziksel, psikolojik ve sosyal etkileri değerlendirilmektedir. 5'li Likert skalası kullanılarak skorlanır. OHIP'te sadece negatif ifadeler üzerinden değerlendirme yapılırken, bu ölçek ağız sağlığının kişinin hayat kalitesi üzerindeki pozitif etkilerini değerlendirmektedir (370). Bu açıdan OHIP'te düşük skorlar ağız sağlığıyla ilişkili hayat kalitesinin daha yüksek olduğunu gösterirken, bu ölçekte daha yüksek skorlar, yüksek yaşam kalitesiyle ilişkilendirilir (371).

Bu ölçekler ağız sağlığının hayat kalitesini değerlendirmede kullanılan, güvenilirliği ve geçerliliği kanıtlanmış yöntemlerdir. Bunların yanında hastanın tedaviden memnuniyetini ölçmede araştırmaya özgü oluşturulmuş anket çalışmaları da mevcuttur.

### **1.18. Ölçeklerde Güvenirlik ve Geçerlik**

Bilimsel araştırmaların anlamlı olmasını sağlayan çalışmalarda toplanan verilerdir. Toplanan verilerin standardize bir ölçme tekniğiyle saptanması önemlidir. Çünkü verilerin istatistiksel özelliklere sahip olabilmesi ölçme aracının standart bir ölçme aracı olmasıyla mümkündür.

Oluşturulan bir ölçütte verilen kararların doğruluğu ve yeterliliği değerlendirme sonuçlarına, dolayısıyla da ölçütün uygun olmasına bağlıdır. Bu nedenle ölçütün standardize olması önemlidir. Oluşturulan ölçütün standardize olabilmesi, istenen ölçmeyi yapabilmesi ve hedeflenen bilgiyi sunabilmesi için güvenilir ve geçerli olması istenir (372).

#### **1.18.1. Güvenirlik**

Kullanılan ölçeğin güvenilir olması, tekrarlanan ölçümlerde ölçüm değerinin istikrarının bir göstergesidir (372). Güvenilir bir ölçekte tekrarlanan ölçümlerde bireyin grup içerisindeki yerinin değişmemesi veya tekrarlanan ölçümlerde ölçme hatalarının mümkün olduğunca düşük olması yani tekrarlanan ölçümlerde sonuçların mümkün olduğunca aynı çıkması istenir.

Ölçek kullanılarak elde edilen verilerin ölçme hatalarından mümkün olduğunca temizlenmiş olması ve ikinci ölçümlerde mümkün olduğunca yakın veya aynı sonuçların elde edileceğine güvenilmesi önemlidir. Kullanışlı bir ölçeğin güvenilir olması öncül şarttır (373).

Kullanılan ölçek ne kadar kusursuz olursa olsun, hatasız ölçüm yapmak mümkün değildir. Ancak güvenilir bir ölçekte ölçme hatası en aza indirgenmiştir. Ölçme aracından kaynaklı hataları ortadan kaldırmak için ölçeğin güvenilirliğinin araştırılması gerekir (374). Birkaç yöntem kullanılarak ölçeğin güvenilirliği değerlendirilebilir. Bir ölçek tekrarlanan uygulamalarda toplanan verinin tutarlılığına bakılarak, aynı ölçümü yapan iki eşdeğer ölçek kullanılarak yapılabilir. Ölçek eğer bir kez uygulanacaksa ölçeğin iç tutarlılığın değerlendirilmesi gerekir. Bir ölçek bir kez uygulanmasıyla güvenilirlik tahmini yapıldığında, tekrarlanan ölçümlerden kaynaklı olarak güvenilirlik tahmininde meydana gelebilecek hata olasılığı ortadan kalkmış olur (372,373).

Farklı iç tutarlılık ölçüm yöntemleri olmasının yanında Cronbach alfa güvenilirlik katsayısı bir ölçeğin iç tutarlılığını göstermek amacıyla en sık kullanılan yöntemdir. Cronbach alfa, ölçekteki veriler Likert skalasında olduğu gibi 1-3, 1-5, 1-7 şeklinde puanlandığında kullanılması uygun olan bir yöntemdir (372).

### **1.18.2. Geçerlik**

Geçerlik, ölçmeyi amaçlanan durumu ölçen test olarak tanımlanmaktadır. Geçerlik oluşturulan ölçeğin hedeflenen yargıyı doğru ölçtüğünü gösterir (375).

Bir ölçeğin güvenilirliği gösterilse de güvenilirlik tek başına yeterli değildir. Güvenilirlik tekrarlanan ölçümlerde tutarlı veriler elde edileceğinin kanıtıdır. Ancak tutarlı sonuçlar sunan bir ölçek hedeflenen durum üzerine ölçüm yapamıyorsa, güvenilirliğin bir anlamı olmaz (375). Bu nedenle davranışsal özelliklerin ölçümünde kullanılan ölçeğin

hedeflenen özelliği ölçüp ölçmediğinin gösterilmesi gerekmektedir (373). Kullanılan ölçeğin hedeflenen özelliği ölçme gücü ölçeğin geçerliliğiyle ilgilidir. Somut bir özellik doğrudan ölçüm yapan ölçme aracıyla kullanılabilir ancak davranışsal özelliklerin bu yöntemle ölçülmesi mümkün değildir. Geçerliğin özellikle davranışsal ölçümlerde önemi büyüktür.

Bir ölçek geçerlidir ya da geçerli değildir denilemez. Geçerlik; düşük, orta, yüksek şeklinde nitelendirilmelidir (376). Ölçülmek istenen değişkenin ifade edilebilirliği geçerliği etkiler. Doğrudan ölçümlerde geçerlik daha yüksek iken, dolaylı ölçümlerde ve yeterince iyi tanımlanamamış durumlarda geçerlik daha düşük olacaktır.

Ölçeğin güvenilirliği ve geçerliği birlikte yorumlanmalıdır. Geçerliği zayıf bir ölçekte, ölçeğin içerisindeki verilerin tutarlılığındaki yetersizlikten ziyade güvenirliliğinin zayıf olmasından kaynaklanıyor olabilir (377). Geçerli olduğu kabul edilen bir ölçeğin öncelikle güvenilir olduğu kabul edilir. Geçerliği sağlanan her ölçek güvenirlir olsa da güvenilir her ölçek geçerli demek değildir. Sonuç olarak geçerliği yüksek bir olan bir ölçeğin bir dereceye kadar güvenilirliği de yüksektir (374).

Oluşturulan bir ölçeğin istatiki yoldan geçerliliğini değerlendirmek için daha önceden geliştirilmiş ve kabul görmüş bir ölçekle birlikte uygulanarak iki ölçek arasındaki korelasyonun gösterilmesi gerekir (376).

Bir davranış ya da düşünce gibi soyut bir duruma ilişkin analiz yapıldığında ölçeğin yapısal geçerliği değerlendirilmelidir. Yapısal geçerlik, hazırlanan ölçeğin ölçtüğü kavramları incelemektedir (373). Yapısal geçerlik ile ölçeğin, araştırılmak istenen alana uygunluğu gösterilir. Faktör analizi kullanılarak değişkenlerin yapısal geçerliğe uygunluğu test edilir. Ancak faktör analizine ek olarak faktörleri oluşturan ifadelerin kuramla uyumunun da bakılması gerekir (372).

Diş eksikliklerinin tedavisinde dental implantlar sıklıkla başvurulan bir tedavi seçeneğidir. Diş eksikliğini gidermenin yanında hastanın fonetik, fonksiyon, estetik problemlerinin de çözülmesine yardımcı olur (347,367). Bilimsel araştırmacılar yıllar boyu dental implant uygulamalarının güvenilir ve başarılı bir tedavi seçeneği olduğunu ortaya koymak amacıyla çalışmalar yürütmüştür. Bu çalışmalarda değerlendirilen kriterler yıllar içerisinde değişiklik göstermiştir. Bunda biyolojinin daha iyi anlaşılması,

biyomateryallerde meydana gelen değişiklikler ve hasta talepleri etkili olabilir. Bu bağlamda ilk olarak implant sağ kalımı yerine implant başarısı değerlendirilmeye başlanmıştır. Farklı araştımacılar farklı kriterleri kullanarak implant başarısını değerlendirmeyi amaçlasa da genellikle kullanılan parametreler mekanik ve biyolojik problemlerin varlığını değerlendirmektedir. Değişen zamanla birlikte bu teknik verilerin değerlendirilmesinin yanında hastanın bildirdiği sonuçlara duyulan ilgi artmıştır (347). Hastaların tedaviden beklentilerini anlamak, tedaviye dair yaklaşımlarını bilmek önem kazanmıştır. Ayrıca bir tedavinin uzun dönemdeki başarısını korumada hekim kadar hastanın da sorumlulukları bulunmaktadır. Hastanın dental implant tedavisiyle ilgili sorumluluklarını, tedaviye dair riskleri ve gelişebilecek sorunları bilmesi önemlidir.

Bu bağlamda hastanın tedaviye dair beklentisini, yaklaşımını, bilgi düzeyini değerlendirmek dental implant tedavisinde hastayla ilgili kısımda eksikliklerin belirlenmesine yardımcı olabilir.

Bu çalışmanın amacı dental implantlarda hastanın tedaviyle ilgili pozitif tutumunu ve bilgi düzeyini değerlendiren bir ölçek oluşturmak ve beraberinde OHIP-14 ölçeğinden faydalanarak geliştirilen ölçeğin güvenilirlik ve geçerliğini ortaya koymaktır.

## 2. MATERYAL VE METOD

### 2.1. Hasta Memnuniyetinin Değerlendirilmesi

#### 2.1.1. Çalışma grubu

Bu kesitsel çalışmaya Başkent Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Kliniği'ne tedavi olmak için başvuran ve dental implant tedavisi görmüş hastalar dahil edilmiştir. Hastaların peri-implant sağlık / hastalık hakkında bilgi düzeylerinin ölçülmesi ve tedaviye yönelik memnuniyetlerinin değerlendirilmesi amacıyla anket uygulanmıştır. Klinik değerlendirme öncesinde ağızda implant bulunan hastalara uygulanan ankette hastaların yaşlarını, cinsiyetlerini ve ağızdaki implantların kaç yıldır bulunduğu not edilmiştir. Ankette peri-implant patolojiler, etiyojileri, semptomları, tedavisi, risk faktörleri ile ilgili ve implant tedavisinden memnuniyetlerini irdeleyen ifadeler bulunmaktadır. Ankette 5'li Likert Skalası kullanılmıştır (344,378).

Anket uygulaması yapıldıktan ve klinik parametreler kaydedildikten sonra hastalar peri-implant doku sağlığının durumuna göre PS, PM ve P-I olmak üzere üç alt gruba ayrıldı. Çalışmada gruplar arasında %90 güçle ve %5 hata oranı ile anketteki herhangi bir sayısal ölçüm ortalamasında orta derecede (effect size  $f=0.26$ ) bir farklılığı ortaya çıkarmak için her bir grupta en az 64 kişi olmak üzere toplam 192 hastanın çalışmaya dahil edilmesi gerektiği hesaplanmıştır (344). Çalışmanın akış şeması Şekil 6'da verilmiştir. Araştırma, 113 PS, 88'i PM ve 64'ü P-I olmak üzere toplam 265 hasta olarak tamamlanmıştır.

#### 2.1.2. Klinik ve radyografik değerlendirme

Kliniğe davet edilen hastalardan güncel panoramik radyografiler alındı. Ayrıca, hastaların, cinsiyet, yaş, eğitim durumu, sigara alışkanlıkları, sistemik hastalıklarıyla ilgili veriler kaydedildi. Bir değişken olarak yaşın veriler üzerindeki etkisini analiz etmek için 44 yaş ve altı hastalar “genç”, 45 ile 64 yaş arasındakiler “orta yaş”, 65 yaş ve üzeri hastalar “ileri yaş” olarak gruplandırıldı (379).

Çalışmaya dahil edilen hastalarda yapılan klinik değerlendirmede dişler çevresinde sondlamada cep derinliği (SCD), klinik ataşman kaybı (KAK), Silness ve Løe Plak İndeksi (Pİ) (380), Papil Kanama İndeksi (PKİ) (381) değerlendirildi. Buna göre dişler çevresinde;

Plak indeksi (380);

0 = Mikrobiyal plak yok

1 = Serbest dişeti kenarı boyunca ince bir film olarak mikrobiyal plak, sondun ucuyla diş yüzeyine sürttüğünde görülebilmektedir.

2 = Sulkusta plak varlığıyla orta düzeyde birikim, çıplak gözle görülebilen birikim

3 = Serbest dişeti kenarı boyunca sulkus ya da cep içerisinde büyük miktarda plak birikimi

Papil Kanama İndeksi (381);

0 = Kanama yok

1 = Sadece bir noktada kanama vardır

2 = Küçük bir alanda çeşitli kanama noktaları vardır

3 = İnterdental bölge kan ile doludur.

4 = Marjinal dişetine doğru yayılan bolca kanama vardır.

Sondlamada Cep Derinliği (SCD): Tüm dişlerin mezyobukkal, vestibül, distobukkal, distolingual (veya distopalatinal), lingual (veya palatinal), mezyolingual (veya mezyopalatinal) olmak üzere toplam altı noktasından cep tabanı ile dişeti kenarı arasındaki mesafe Williams periodontal sondu (Hu-Friedy, Chiacago, Illinois, USA) kullanılarak ölçüldü. Ölçüm esnasında sondun dişin uzun aksına paralel olmasına ve aşırı kuvvet uygulanmamasına dikkat edildi. Daha sonra tüm ölçümlerin aritmetik ortalamaları alınarak her diş ve hastaya ait değerler belirlendi. Ayrıca, "0-3 mm", "4-5 mm" ve "6 mm <" olan alanların yüzde dağılımları her hasta için kaydedildi.

Klinik Ataşman Kaybı (KAK): Tüm dişlerin mine-sement sınırı ile sulkus tabanı arasındaki mesafe olarak hesaplandı. Her bir dişin mezyobukkal, vestibül, distobukkal, distolingual (veya distopalatinal), lingual (veya palatinal), mezyolingual (veya mezyopalatinal) olmak üzere toplam 6 noktasından ölçüldü. Ayrıca, "0-3 mm", "4-5 mm" ve "6 mm <" olan alanların yüzdeleri hesaplanarak hastalara ait değerler kaydedildi.

Dışeti Çekilmesi Miktarı (DÇ): Mine-sement sınırı ile dışeti kenarı arasındaki mesafe milimetrik olarak ölçüldü.

Hastaların implant çevresinde sondlamada cep derinliği, klinik ataşman kaybı, Modifiye plak indeksi (382), Modifiye sulkus kanama indeksi (382), keratinize mukoza indeksi (383) ve peri-implant mukoza çekilme miktarı (PİMÇ) ölçümleri yapıldı.

İmplant çevresinde klinik parametreler;

Modifiye plak indeksi (382);

0 = plak tespit edilmemiştir

1 = implant yüzeyinde sondu gezdirdiğinde sondun ucunda plak birikmektedir.

2 = plak çıplak gözle tespit edilebilmektedir.

3 = çok yoğun plak birikimi vardır.

Modifiye sulkus kanama indeksi (382);

0 = implant çevresinde cep derinliği ölçümü yapıldığında kanama olmamıştır.

1 = implant çevresinde nokta şeklinde kanama meydana gelmiştir.

2= peri-implant mukoza marjini ince bir hat olarak kanama olmuştur.

3= peri-implant mukoza marjini de aşacak şekilde artmış kanama varlığıdır.

Keratinize yapışık mukoza indeksi (383);

0= implant çevresinde keratinize epitel yoktur

1= implant çevresinde 1mm ya da daha az keratinize epitel varlığı

2= implant çevresinde 2mm  $\geq$  keratinize epitel varlığı > 1mm

3= implant çevresinde 2mm'den fazla keratinize epitel varlığı

kriterleri göz önünde bulundurularak kaydedilmiştir.

Sondlama Cep Derinliği: Dental implant çevresinde sondun kendi ağırlığı ölçüsünde kuvvet uygulandığında, peri-implant mukoza marjini ile peri-implant sulkus tabanı arasında kalan mesafe olarak değerlendirilmektedir. Bu ölçümler dışin/implantın mezyal, mid-bukkal, disto-bukkal, distopalatinal, mid-palatinal, mezyo-palatinal olmak üzere altı bölgeden kayıt altına alınmıştır.

Peri-implant Mukozal Çekilme Miktarı (PİMÇ): Protetik restorasyonun apikal sınır ile peri-implant mukoza marjini arasında kalan mesafe milimetrik olarak ölçüldü.

Radyografik Kemik Kaybı: Panoramik radyograflar alınarak ve radyografik kemik kaybı ölçümleri implant-üst yapı "abutment" ve alt-yapı "fixture" birleşim yeri ile alveoler kemiğin en apikal kısmı arası mesafe olarak ölçüldü.

Klinik değerlendirmesi yapılan hastaların peri-implant patolojiler yönünden endikasyonları 2017 Periodontal ve Peri-İmplant Hastalıklarının ve Durumlarının Sınıflandırılması Dünya Çalıştayı 4. Çalışma Grubu Konsensus Raporu'na göre belirlenmiştir (76). Buna göre;

Peri-implant sağlık (PS) (76);

- klinik enflamasyon bulgularının bulunmadığı,
- sondlamada kanama ve süpürasyonun bulunmadığı,
- daha önceki değerlendirmeye göre sondlama derinliğinin artmadığı
- radyografik değerlendirmede krestal kemik seviyesinde kaybın gözlenmediği durumu ifade eder.

Peri-implant mukositis (PM) (76);

- sondlamada kanama ve/veya süpürasyonun gözlendiği
- ancak bir önceki değerlendirmeye göre sondlamada derinliğinin artmadığı,
- başlangıç kemik remodelasyonu sonrasında krestal kemik seviyesinde kaybın olmadığı durumdur.

Peri-implantitis (P-I) (76);

- sondlamada kanama ve/veya süpürasyonun gözlendiği,
- bir önceki değerlendirmeye göre cep derinliğinin arttığı ve
- başlangıç kemik remodelasyonu sonrasında krestal kemik kaybının gözlendiği durumdur.

Eğer hasta takibi yapılamamış veya önceki veriler mevcut değilse peri-implantitis,

- sondlamada kanama ve/veya süpürasyon,
- sondlamada cep derinliği  $\geq 6\text{mm}$ ,



- radyografide implantın en koronal noktasından kemik seviyesine mesafe  $\geq 3$ mm olduğu durumdur.

### **2.1.3. Anket**

Hastalara mevcut klinik durumlarıyla ilgili bilgi vermeden önce, implant tedavisinden memnuniyeti ve hastaların tedaviyle ilgili bilgi düzeylerini ölçen bir anket doldurmaları istendi. Oluşturulan ölçeğin anlaşılabilirliğini değerlendirmek için çalışmaya dahil edilen ilk 15 hastanın düşünceleri not edilerek, ölçek üzerinde düzenlemeler yapıldı.

Ankette hastaların dental implantlarla ilgili bilgi düzeyini, memnuniyetini, tedavi sonrasındaki tutumunu, peri-implantitis etiolojisini, tedavisini, risk faktörlerini değerlendiren toplam 31 ifade yer almaktaydı. Oluşturulan ölçeklerin geçerliliğini değerlendirmek amacıyla Slade ve arkadaşları tarafından tanımlanan ve Başol ve arkadaşları tarafından Türkçeleştirilen toplam 14 ifadenin yer aldığı OHIP-14 (Ağız Sağlığı Etki Ölçeği) ölçeği kullanıldı (361,363,368). Böylece katılımcıların ağız sağlığı ve hayat kaliteleri üzerine etkisi de değerlendirildi. Bu iki anketin birleştirilmesiyle katılımcılardan toplam 45 ifadeyi değerlendirmeleri istendi.

Katılımcıların ifadeleri değerlendirmesi için oluşturulan ölçekte 5'li Likert Skalası kullanıldı. Katılımcılar ölçekteki ifadelere 1= kesinlikle katılmıyorum ile 5= tamamen katılıyorum arasında değişen yanıtlar verdi. Ölçek iç tutarlılığını değerlendirmek için Cronbach- $\alpha$  güvenilirlik analizi kullanıldı.

Anket uygulaması yapıldıktan ve klinik parametreler kaydedildikten sonra biyokimyasal analiz için hastalar peri-implant doku sağlığının durumuna göre PS, PM ve P-I olmak üzere üç alt gruba ayrıldı.

## **2.2. Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi**

### **2.2.1. Çalışma grubu**

Çalışmanın bu kısmına klinik ve radyografik değerlendirmeleri tamamlanmış olan hastalar arasından aşağıdaki kriterlere sahip olanlar dahil edilmiştir.

Dahil edilme kriterleri:

- 1) 18-65 yaş arasında,

2) sistemik enfeksiyon veya enflamasyonu bulunmayan (sistemik lupus eritamatozus, romatoid artrit, psöriasis vb),

3) sigara içmeyen,

4) kemoterapi ya da radyoterapi tedavisi almamış,

5) hamile / hamilelik riski olmayan ya da emzirmeyen,

6) diyabet, guatr gibi metabolik hastalık teşhisi konulmayan,

7) kardiyovasküler hastalığı bulunmayan,

8) son 6 ayda antibiyotik kullanmayan ve

9) daha önce peri-implantitis tedavisi görmemiş olan

bireyler olarak belirlenmiştir.

Çalışmanın biyokimyasal parametrelerin değerlendirildiği bu kısımda dahil edilme kriterlerine uygun olan hastalar peri-implant doku sağlığının durumuna göre PS, PM ve P-I olmak üzere üç alt gruba ayrılmıştır. Araştırmada, gruplar arasında %80 güçle ve %5 hata oranı ve büyük etki gücü (effect size  $f=0.40$ ) ile biyokimyasal parametredeki herhangi bir sayısal ölçüm ortalaması arasındaki farklılığı ortaya çıkarmak için her bir grup için en az 22 hasta olmak üzere toplam 66 hasta olması gerektiği hesaplanmıştır (227). Bu araştırma PS grubu 23, PM grubu 24 ve P-I grubu 22 olmak üzere toplam 69 hasta ile tamamlanmıştır.

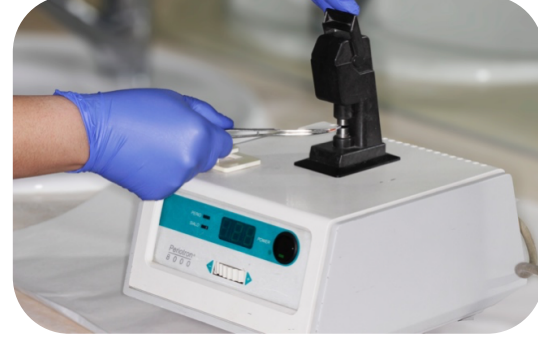
### **2.2.2. Peri-implant sulkuler sıvı örneklerinin toplanması**

PISS örneği, implant yüzeyindeki supramukozal alandaki plak mukozaya değmeden bir küret yardımı ile uzaklaştırıldıktan, pamuk tamponlarla izole edildikten ve bölge nazikce havayla kurutulup olası tükrük kontaminasyonu engellendikten sonra standart kağıt stripler (Oraflow Inc, Periopaper Strips, New York, ABD) kullanılarak alınmıştır. PISS örneği alınırken, kağıt stripler, peri-implant sulkusun içine yaklaşık olarak 1mm içine yerleştirilmiş ve burada 30 sn bekletilmiştir. Örneklerin salya / kan ile kontamine olmamasına dikkat edilmiştir. Kağıt stripin üzerinde kan vs gözlendiği durumda bu strip çalışma dışı tutulmuştur. Alınan örneklerdeki PISS hacim ölçümü Periotron 8000 cihazı (Oraflow Inc, Plainview, New York, ABD) ile ( $\mu$ l) yapılmıştır. Her bir implantın mezobukkal ve distobukkal olmak üzere iki bölgesinden alınan iki kağıt şerit bir

Eppendorf tüp içerisine konulduktan sonra biyokimyasal analiz yapılncaya kadar  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de saklanmıştır.



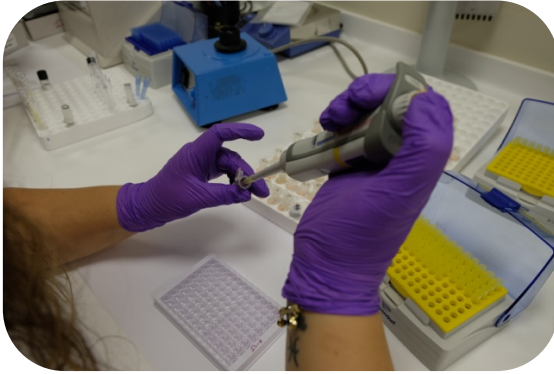
Şekil-1. PISS'nın toplanması



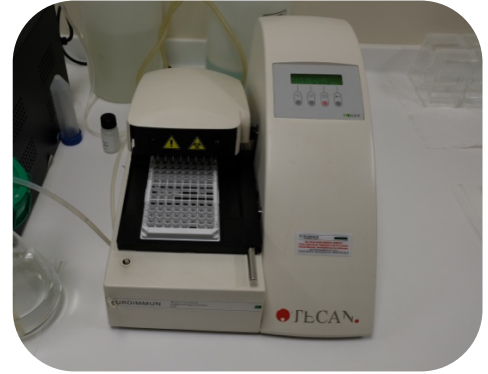
Şekil-2. Periotron Cihazı

### 2.2.3. Serum örneklerinin toplanması

Venöz kan örnekleri, 2 cc olarak antekubital fossadan alınmıştır. Alınan örnekler en geç 30 dakika içinde laboratuvara ulaştırıldı. Laboratuvara gelen örnekler rölatif santrifüj kuvveti 1500 g olacak şekilde 10 dakika santrifüj edildi Santrifüj işlemi sonrası bekletilmeden örneklerin serum kısmı ayrıldı ve çalışma gününe kadar  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de muhafaza edilmesi sağlandı. Tüm örneklerin toplanması tamamlandıktan sonra test çalışmasına geçildi.



Şekil 3. Hasta örneklerinin ELISA plağına pipetlenmesi



Şekil 4. İnkubasyon sonrasında ELISA yıkama cihazı ile yıkanması

#### **2.2.4. Peri-implant sulkuler sıvı sST-2 biyokimyasal analizi**

PISS sST-2 düzeyleri için USCN marka (Wuhan, Çin) IL1RL1 ELISA kiti, kullanılarak üretici firma talimatlarına uygun olacak şekilde sST-2 test çalışmaları gerçekleştirildi. Test için ön dilüsyon adımı bulunmamaktaydı. Çalışma gününde PISS örnekleri 250 µl tampon ile elue edildi ve ELISA çalışmasına alındı. sST-2 kiti için gün içi tekrarlanabilirlik < %10 olarak, günler arası tekrarlanabilirlik ise <%12 olarak belirtildi.

Standart eğri oluşturmak amacıyla 8 adet kalibratör örneği çift olarak pipetlendi. 100 µL hasta örneği kuyucuklara pipetlendikten sonra 1 saat 37 °C inkübe edildi. 1 saat sonunda kuyucuklardaki fazla sıvı alınarak üzerlerine 100 µL Detection Reagent A konjugatı (biotin-conjugated antibody specific to Interleukin 1 Receptor Like Protein 1) eklenerek 1 saat 37 °C’de inkübe edildi. İnkübasyon sonunda kuyucuklar otomatik ELISA yıkama cihazı kullanılarak 3 defa yıkandı. Daha sonra kuyucuklara 100 µL Detection Reagent B konjugatı (Avidin conjugated to Horseradish Peroxidase) konarak 30 dk 37 °C’de inkübe edildi. İnkübasyon sonunda kuyucuklar otomatik ELISA yıkama cihazı kullanılarak 5 defa yıkandı. 3,3’5,5’-tetrametil benzidin dihidroklorid substrat çözeltisi (TMB-Substrate) eklenerek karanlıkta 15 dakika süreyle 37 °C’de inkübe edildi. İnkübasyon sonunda reaksiyonu durdurmak amacıyla 50 µL 0,15 mol/L’lik sülfürik asit içeren stop solüsyonu eklendi. 10 dk içinde GENTAUR Micro Read 1000 (Geel, Belçika) cihazı kullanılarak 450 nm’de 620 nm referans dalga boyuna karşı örnekler okutuldu. Kalibratör örneklerinden elde edilen absorbans değerleri kullanılarak standart eğri oluşturuldu. Oluşturulan standart eğri kullanılarak interpolasyon yöntemiyle hasta sonuçları elde edildi.

Birim hacimdeki sST-2 konsantrasyonları hesaplanırken okunan sST-2 değerleri (pg/µl) 0.25 mL sulandırma miktarı ile çarpıldı ve PISS (µl) hacmine bölündü.

#### **2.2.5. Peri-implant sulkuler sıvı IL-6 biyokimyasal analizi**

PISS IL-6 düzeyi için USCN marka (Wuhan, Çin) IL-6 ELISA kiti kullanılarak üretici firma talimatlarına uygun olacak şekilde IL-6 test çalışmaları gerçekleştirildi. Test için ön dilüsyon adımı bulunmamaktaydı. Çalışma gününde PISS örnekleri 250 µl tampon ile elue edildi ve ELISA çalışmasına alındı. IL-6 kiti için gün içi tekrarlanabilirlik < %10 olarak, günler arası tekrarlanabilirlik ise < %12 olarak belirtildi.

Standart eğri oluşturmak amacıyla 8 adet kalibratör örneği çift olarak pipetlendi. 100 µL hasta örneği kuyucuklara pipetlendikten sonra 1 saat 37 °C inkübe edildi. 1 saat sonunda kuyucuklardaki fazla sıvı alınarak üzerlerine 100 µL Detection Reagent A konjugatı (biotin-conjugated antibody specific to IL-6) eklenerek 1 saat 37 °C'de inkübe edildi. İnkübasyon sonunda kuyucuklar otomatik ELISA yıkama cihazı kullanılarak 3 defa yıkandı. Daha sonra kuyucuklara 100 µL Detection Reagent B konjugatı (Avidin conjugated to Horseradish Peroxidase) konarak 30 dk 37 °C'de inkübe edildi. İnkübasyon sonunda kuyucuklar otomatik ELISA yıkama cihazı kullanılarak 5 defa yıkandı. 3,3',5,5'-tetrametil benzidin dihidroklorid substrat çözeltisi (TMB-Substrate) eklenerek karanlıkta 15 dakika süreyle 37 °C'de inkübe edildi. İnkübasyon sonunda reaksiyonu durdurmak amacıyla 50 µL 0,15 mol/L'lik sülfürik asit içeren stop solüsyonu eklendi. 10 dk içinde GENTAUR Micro Read 1000 (Geel, Belçika) cihazı kullanılarak 450 nm'de 620 nm referans dalga boyuna karşı örnekler okutuldu. Kalibratör örneklerinden elde edilen absorbans değerleri kullanılarak standart eğri oluşturuldu. Oluşturulan standart eğri kullanılarak interpolasyon yöntemiyle hasta sonuçları elde edildi.

Birim hacimdeki IL-6 konsantrasyonları hesaplanırken okunan IL-6 değerleri (pg/µl) 0.25 mL sulandırma miktarı ile çarpıldı ve PISS (µl) hacmine bölündü.

#### **2.2.6. Serum sST-2 biyokimyasal analiz**

Çalışma günü serum örnekleri çözdürüldü ve VELP Scientifica ZX3 marka vorteks karıştırıcı ile vortekslenerek çalışmaya hazır hale getirildi.

Test çalışmaları serum sST-2 düzeyleri için USCN marka (Wuhan, Çin) IL1RL1 ELISA kiti kullanılarak üretici firma talimatlarına uygun olarak gerçekleştirildi. Test için ön dilüsyon adımı bulunmamaktaydı. sST-2 kiti için gün içi tekrarlanabilirlik < %10 olarak, günler arası tekrarlanabilirlik ise < %12 olarak belirtildi.

Standart eğri oluşturmak amacıyla 8 adet kalibratör örneği çift olarak pipetlendi. 100 µL hasta örneği kuyucuklara pipetlendikten sonra 1 saat 37 °C inkübe edildi. 1 saat sonunda kuyucuklardaki fazla sıvı alınarak üzerlerine 100 µL Detection Reagent A konjugatı (biotin-conjugated antibody specific to Interleukin 1 Receptor Like Protein 1) eklenerek 1 saat 37 °C'de inkübe edildi. İnkübasyon sonunda kuyucuklar otomatik ELISA yıkama cihazı kullanılarak 3 defa yıkandı. Daha sonra kuyucuklara 100 µL Detection Reagent B konjugatı (Avidin conjugated to Horseradish Peroxidase) konarak 30 dk 37 °C'de inkübe edildi. İnkübasyon sonunda kuyucuklar otomatik ELISA yıkama cihazı

kullanılarak 5 defa yıkandı. 3,3',5,5'-tetrametil benzidin dihidroklorid substrat çözeltisi (TMB-Substrate) eklenerek karanlıkta 15 dakika süreyle 37 °C'de inkübe edildi. İnkübasyon sonunda reaksiyonu durdurmak amacıyla 50 µL 0,15 mol/L'lik sülfürik asit içeren stop solüsyonu eklendi. 10 dk içinde GENTAUR Micro Read 1000 (Geel, Belçika) cihazı kullanılarak 450 nm'de 620 nm referans dalga boyuna karşı örnekler okutuldu. Kalibratör örneklerinden elde edilen absorbans değerleri kullanılarak standart eğri oluşturuldu. Oluşturulan standart eğri kullanılarak interpolasyon yöntemiyle hasta sonuçları elde edildi.

### **2.2.7. Serum IL-6 biyokimyasal analizi**

Çalışma günü serum örnekleri çözdürüldü ve VELP Scientifica ZX3 marka vorteks karıştırıcı ile vortekslenerek çalışmaya hazır hale getirildi.

Serum IL-6 düzeyi için USCN marka (Wuhan, Çin) IL-6 ELISA kiti kullanılarak üretici firma talimatlarına uygun olacak şekilde IL-6 test çalışmaları gerçekleştirildi. Test için de ön dilüsyon adımı bulunmamaktaydı. IL-6 kiti için gün içi tekrarlanabilirlik < %10 olarak, günler arası tekrarlanabilirlik ise < %12 olarak belirtildi.

Standart eğri oluşturmak amacıyla 8 adet kalibratör örneği çift olarak pipetlendi. 100 µL hasta örneği kuyucuklara pipetlendikten sonra 1 saat 37 °C inkübe edildi. 1 saat sonunda kuyucuklardaki fazla sıvı alınarak üzerlerine 100 µL Detection Reagent A konjugatı (biotin-conjugated antibody specific to IL-6) eklenerek 1 saat 37 °C'de inkübe edildi. İnkübasyon sonunda kuyucuklar otomatik ELISA yıkama cihazı kullanılarak 3 defa yıkandı. Daha sonra kuyucuklara 100 µL Detection Reagent B konjugatı (Avidin conjugated to Horseradish Peroxidase) konarak 30 dk 37 °C'de inkübe edildi. İnkübasyon sonunda kuyucuklar otomatik ELISA yıkama cihazı kullanılarak 5 defa yıkandı. 3,3',5,5'-tetrametil benzidin dihidroklorid substrat çözeltisi (TMB-Substrate) eklenerek karanlıkta 15 dakika süreyle 37 °C'de inkübe edildi. İnkübasyon sonunda reaksiyonu durdurmak amacıyla 50 µL 0,15 mol/L'lik sülfürik asit içeren stop solüsyonu eklendi. 10 dk içinde GENTAUR Micro Read 1000 (Geel, Belçika) cihazı kullanılarak 450 nm'de 620 nm referans dalga boyuna karşı örnekler okutuldu. Kalibratör örneklerinden elde edilen absorbans değerleri kullanılarak standart eğri oluşturuldu. Oluşturulan standart eğri kullanılarak interpolasyon yöntemiyle hasta sonuçları elde edildi. IL-6 testinin okuma sınırı 2 pg/mL, CV < %5 olarak belirtilmiştir.

### 2.2.8. Serum CRP biyokimyasal analizi

Serum CRP düzeyi Abbott Alinity C Sistemi (Abbott Diagnostics, IL, ABD) kullanılarak immunoturbidimetrik yöntem ile ölçülmüştür. CRP testinin alt okuma saptama sınırı 0,4 mg/L, gün içi tekrarlanabilirliği < % 2, günler arası < % 2.2 olarak belirtilmiştir.



Şekil 5. ELISA plağının GENTAUR MICRO READ 1000 cihazı ile 450 nm’de okunması

## 2.3. Verilerin İstatistiksel Analizi

### 2.3.1. Anket verilerinin istatistiksel analizi

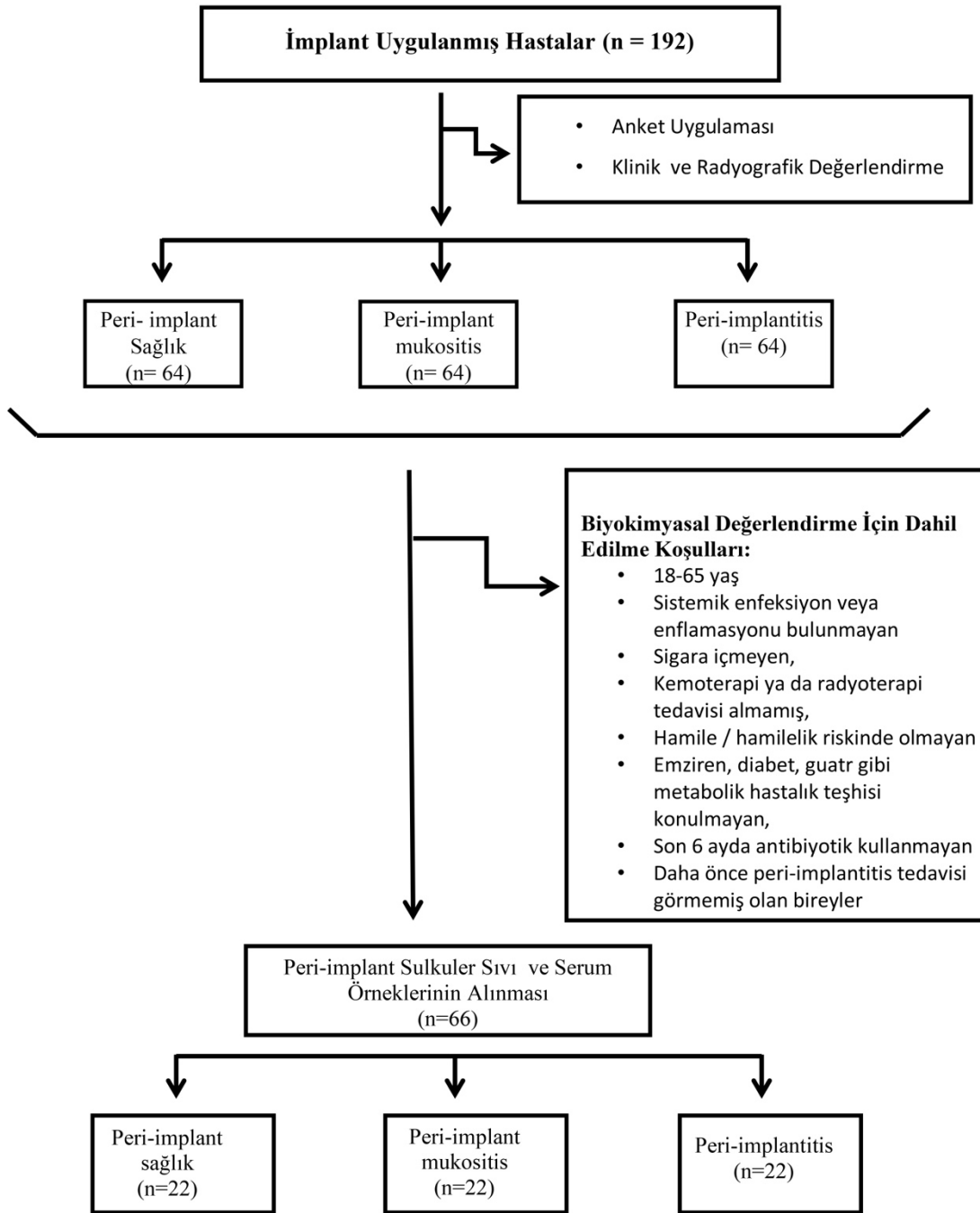
Hastaların dental implant tedavisine dair memnuniyetlerinin ve bilgilerinin değerlendirilmesi amacıyla oluşturulan ankette yer alan ifadelerin yapısal geçerliğini göstermek amacıyla faktör analizi uygulanmıştır. Anlamsal olarak ters oluşturulmuş 3 ifadenin Likert değerleri ters çevrildi (10., 28., 30. ifadeler). Faktör analizinde kesme noktası 0.30 olarak belirlendiğinde scree plot 3 faktör gösterdi. Anlamsal bütünlüğü değerlendirilen gruplarda 3 faktörün net olarak ayrışmadığı değerlendirilip, ölçek 2 faktöre zorlandı. İki faktörlü analiz sonucunda 3 ifadenin yüklenmediği gözlemlendi (3.,15., 29. ifadeler). Anlamsal bütünlüğe göre ifadelerin yer aldığı birinci faktör Memnuniyet-pozitif tutum olarak değerlendirilirken, ikinci faktör Bilgi olarak tanımlandı. Oluşturulan ölçekte yer alan 17. ifade anlamsal olarak bilgiye daha yakın olduğu için 2. faktöre dahil edildi. İlk

başta 31 ifadeden oluşan ölçek, 3 ifadenin çıkarılmasıyla 28 ifadenin yer aldığı iki faktörlü bir ölçek olarak değerlendirildi. Ölçeklerin güvenirliği Cronbach- $\alpha$  ile değerlendirildi. Buna göre Memnuniyet-Pozitif tutum leğinin Cronbach- $\alpha$  değeri 0.864 olarak hesaplandı. Bilgi leğinin Cronbach- $\alpha$  değerinin ise 0.779 olduğu görüldü. Tüm leğin Cronbach- $\alpha$  değeri ise 0.855 idi.

### **2.3.2. Biyokimyasal verilerin istatistiksel analizi**

Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk normallik testi ile incelenmiş ve sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistik olarak, normal dağılıma uygun değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma, normal dağılıma uygunluk göstermeyen değişkenler medyan (minimum-maksimum) değerleri verilmiştir. Demografik veriler ve tanımlayıcı istatistikler, sayı (n) ve yüzde (%) olarak bildirilmiştir. Sayısal değişkenlerin dağılımları açısından gruplar arasında istatistiksel farklılık olup olmadığı normal dağılım varsayımları sağlandığında Tek Yönlü Varyans Analizi (One Way ANOVA), varsayımlar sağlanmadığında ise Kruskal Wallis testi ile incelenmiş ve sonrasında ikili karşılaştırmalar için Bonferroni Testi kullanılmıştır. Bunun yanında PISS ve serum değerlerinde etkisi olabilecek parametrelerin birbiriyle olan ilişkileri incelemek için Korelasyon analizi yapılmıştır. Parametrik test varsayımları sağlandığında Pearson Korelasyon Katsayısının nemlilik testi, sağlanmadığında ise Spearman Korelasyon Katsayısının nemlilik testi yapılmıştır. Tüm hipotez testlerinde I. Tip hata olasılığı  $\alpha=0,05$  olarak belirlenmiş ve istatistiksel değerlendirmeler için SPSS v25.0 paket programı kullanılmıştır.





Şekil 6. Akış şeması

## 3.BULGULAR

### 3.1. Anket Çalışmasının Bulguları

Katılımcılarla ilgili demografik veriler, sistemik hastalıklar ve peri-implant dokular ile ilgili bilgiler Tablo 1 ve Tablo 2’de yer almaktadır. Çalışmaya dahil edilen 265 hastada toplam 897 dental implant bulunmaktadır. Bu implantların fonksiyonda olma süreleri ortalama  $6.69 \pm 2.99$  yıldır (ortanca: 6.0 sene, 2.0-14.0 sene). İmplant bazında peri-implant dokuların sağlığı değerlendirildiğinde çalışmaya dahil edilen implantlarında %56.85’inde (n=510) peri-implant dokular sağlıklıdır. İmplantların %27.09’unda (n=243) peri-implant mukositis ve %16.05’inde (n=144) peri-implantitis tanısı konmuştur. Hasta bazında değerlendirildiğinde hastaların %42.6’sı (n=113) peri-implant sağlık, %33.2’si (n=88) peri-implant mukositis ve %24.2’si (n=64) peri-implantitis hastasıdır.

Hastaların dental implant tedavilerine dair memnuniyet-pozitif tutum ve bilgi düzeylerinin değerlendirildiği anket çalışmasına yaşları 24 ile 78 (ortalama  $53.07 \pm 12.21$  yaş) arasında değişen toplam 265 katılımcı (112 erkek, 153 kadın) dahil edilmiştir. Anket uygulamasının yanında, katılımcıların tamamına klinik ve radyografik değerlendirmeler yapılmıştır.

Dental implant tedavisine dair Memnuniyet-Pozitif Tutum ve Bilginin değerlendirildiği anket çalışmasına katılan tüm hastalardan klinik parametreler kayıt altına alınmıştır. Tablo 3’te değerlendirilen klinik parametreler ve Tablo 4’te peri-implant doku sağlığına göre bu parametrelerdeki değişimler yer almaktadır. Peri-implant doku sağlığına göre katılımcılar; peri-implant sağlık (Grup PS), peri-implant mukositis (Grup PM) ve peri-implantitis (Grup P-I) olmak üzere üç grupta değerlendirilmiştir.

**TABLO 1:** Hastaların demografik dağılımı (n=265).

<b>Yaş (Ort ± Ss)</b>	53.07±12.21	
<b>İmplantın fonksiyonda olma süresi (Ort±Ss)</b>	6.69±2.99	
	<b>n=265</b>	<b>%</b>
<b>Cinsiyet</b>		
Kadın	153	57.7
Erkek	112	42.3
<b>Öğrenim Düzeyi</b>		
İlkokul	5	1.9
Ortaokul	16	6.0
Lise	69	26.0
Yüksekokul	44	16.6
Üniversite ve üstü	131	49.4
<b>Bilgi Kaynağı</b>		
Diş hekimi	189	71.3
Televizyon/internet	16	6
Aile/Arkadaşlar	57	21.5
Diğer	3	1.1
<b>Sigara</b>		
İçmiyor	145	54.7
10'dan az	66	24.9
10'dan fazla	54	20.4
<b>Sistemik Hastalık</b>		
Sağlıklı	139	52.5
Kalp	13	4.9
Şeker	20	7.5
Tansiyon	51	19.3
Romatoid Artrit	3	1.1
Tiroid	18	6.8
Anemi	12	4.5
Osteoporoz	1	0.4
Diğer	8	8.7
<b>Peri-implant Tanı</b>		
Peri-implant Sağlık	113	42.6
Peri-implant Mukositis	88	33.2
Peri-implantitis	64	24.2

**TABLO 2:** Peri-implant sağlık, peri-implant mukositis ve peri-implantitis gruplarının demografik verileri

	PS Grubu (n=113)		PM Grubu (n=88)		P-I Grubu (n=64)		p
<b>Yaş (Ort ± Ss)</b>	49.16 ± 12.49		54.80 ± 11.16 <sup>a</sup>		57.59 ± 11.10 <sup>a</sup>		<b>&lt;0.001§</b>
<b>İmplantın Fonksiyonda olma süresi (Ort±Ss)</b>	6.37 ± 2.67 <sup>a</sup>		6.19 ± 2.99 <sup>a</sup>		7.93 ± 3.22		<b>&lt;0.001§</b>
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>p</b>
<b>Cinsiyet</b>							
Erkek	47	17.7	34	12.8	31	11.7	p=0.474‡
Kadın	66	24.9	54	20.4	33	12.5	
<b>Öğrenim Düzeyi</b>							
İlköğretim	15 <sup>a</sup>	1.9	11 <sup>a</sup>	4.2	5 <sup>a</sup>	1.6	
Lise	25 <sup>a</sup>	9.4	24 <sup>a</sup>	9.1	20 <sup>a</sup>	7.9	<b>p=0.043‡</b>
Yüksekokul	14 <sup>a</sup>	5.3	17 <sup>a</sup>	6.4	13 <sup>a</sup>	4.9	
Üniversite	69 <sup>a</sup>	26	36 <sup>b</sup>	13.6	26 <sup>b</sup>	9.8	
<b>Bilgi Kaynağı</b>							
Diş hekimi	82	30.9	61	23.0	46	17.4	
Televizyon/internet	9	3.5	4	1.6	6	2.3	p=0.859‡
Aile/Arkadaşlar	16	39.0	17	6.4	8	3.0	
<b>Sigara</b>							
İçmiyor	66	24.9	46	17.4	33	12.5	
10'dan az	32	12.1	22	8.3	12	4.5	p=0.101‡
10'dan fazla	15	5.7	20	7.5	19	7.2	

Ort±Ss: Ortalama±Standart Sapma, PS grubu: Peri-implant Sağlık, PM grubu: Peri-implant mukositis, P-I grubu: Peri-implantitis,

\*: p<0.05, §: Tek yönlü varyans analizi ANOVA ‡: Kikare analizi

**TABLO 3:** Tüm katılımcıların tüm ağız içi klinik parametreleri (n=265).

Klinik Periodontal Parametreler	(Ort ± Ss)
Sondalama Cep Derinliği (SCD)	2.67 ± 0.58
Klinik Ataşman Kaybı (KAK)	3.01 ± 0.71
Papil Kanama İndeksi (PKİ)	1.03 ± 0.36
Plak İndeksi (Pİ)	1.37 ± 0.38
Dişeti Çekilmesi (DÇ)	0.33 ± 0.25
İmplant sayısı	3.38 ± 2.51

**TABLO 4:** Katılımcıların tüm ağız içi klinik parametrelerinin peri-implant doku sağlığına göre dağılımı (n=265).

	PS Grubu (n=113)	PM Grubu (n=88)	P-I Grubu (n=64)	p
<b>Ortalama İmplant Sayısı</b>	1.90 ± 1.19 (1.00 – 8.00)	3.97 ± 2.14 (1.00 – 9.00)	5.18 ± 3.13 (1.00 – 14.00)	<b>&lt;0.001</b>
<b>SCD</b>	2.42 ± 0.33 (1.90 – 3.90)	2.61 ± 0.42 (1.90 – 3.80)	3.20 ± 0.77 (2.10 – 5.50)	<b>&lt;0.001</b>
<b>KAK</b>	2.69 ± 0.43 <sup>a</sup> (1.90 – 4.20)	2.97 ± 0.57 <sup>a</sup> (2.10 – 5.40)	3.58 ± 0.91 (2.20 – 6.20)	<b>&lt;0.001</b>
<b>PKİ</b>	0.88 ± 0.29 (0.31 – 1.59)	1.03 ± 0.31 (0.46 – 1.74)	1.30 ± 0.40 (0.50 – 2.25)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Pİ</b>	1.21 ± 0.32 (0.48 – 1.82)	1.39 ± 0.33 (0.54 – 1.96)	1.63 ± 0.41 (0.50 – 2.78)	<b>&lt;0.001</b>
<b>KMİ</b>	2.55 ± 0.44 (1.50 – 3.00)	2.00 ± 0.41 (1.00 – 3.00)	1.77 ± 0.54 (0.15 – 3.00)	<b>&lt;0.001</b>
<b>DÇ</b>	0.28 ± 0.21 <sup>a</sup> (0.00 – 1.43)	0.34 ± 0.25 <sup>a,b</sup> (0.00 – 1.57)	0.39 ± 0.27 <sup>b</sup> (0.00 – 1.30)	<b>0.009</b>

-Ort±Ss: Ortalama±Standar Sapma, SCD: Sondalama Cep Derinliği, KAK: Klinik Ataşman Kaybı, PKİ: Papilla Kanama İndeksi, Pİ: Plak İndeksi, KMİ: Keratinize Mukoza İndeksi, DÇ: Dişeti Çekilmesi. Çoklu karşılaştırmalar için ANOVA testi ve sonrasında ikili karşılaştırmalar için Bonferroni Testi kullanılmıştır.

**TABLO 5:** Memnuniyet-Pozitif Tutum ve Bilgi Ölçeklerinin Faktör Yükleri

İfadeler	Ort ± SS	Faktör 1	Faktör 2
		(Memnuniyet – Pozitif Tutum)	(Bilgi)
M-1 Genel olarak implantlarımdan memnunuz.	3.97 ± 0.963	0.865	
M-2 Dişlerimi kaybetmiş başka insanlara implant tedavisini tavsiye ederim.	3.99 ± 0.866	0.853	
M-3 İmplant tedavisinin harcadığım paraya değdiğini düşünüyorum.	3.94 ± 0.989	0.845	
M-4 Genel olarak implant tedavisi beklentilerimi karşıladı.	4.02 ± 1.051	0.844	
M-5 Zorunda kalsam tekrar implant yaptırırım.	3.87 ± 1.029	0.784	
M-6 İmplant tedavisi diş eksikliğini gidermek için uygulanabilecek en iyi tedavi yaklaşımıdır.	3.97 ± 0.943	0.757	
M-7 Başlangıçta implantlarla ilgili kapsamlı bir şekilde bilgilendirildim.	4.04 ± 0.929	0.716	
M-8 İmplantların doğal dişler kadar güzel göründüğünü düşünüyorum.	3.85 ± 0.854	0.664	
M-9 İmplantları ömür boyu kullanabiliyim.	3.32 ± 1.011	0.542	
M-10 İmplant çevresinde hastalık görürse de tedavisi kolaydır.	2.84 ± 0.957	0.537	
M-11 İmplantların neden olduğu herhangi bir hastalık ya da yan etki yoktur.	2.78 ± 1.048	0.512	
M-12 İmplant çevresinde gelişebilecek sorunlarla ilgili hekimim beni yeterince bilgilendirmedi.	3.63 ± 1.124	0.486	
M-13 İmplantlar doğal dişlerden daha uzun ömürlüdür.	3.16 ± 1.048	0.462	
M-14 İmplant çevresinde problem gelişmesi implantımı yapan hekimim hatasıdır.	3.51 ± 0.981	0.458	

M-15 Tüm hastalarda diş kayıplarını gidermek için implant yapılabilir.	2.95 ± 1.017	0.430	
M-16 İmplantlar doğal dişler gibi çürümezler.	3.24 ± 1.063	0.430	
B-1 Dişeti hastalıkları implant için ciddi bir sorundur.	3.62 ± 0.994		0.804
B-2 Daha önce dişeti hastalığı geçirmiş bireylerde implantlar çevresinde problem gelişme riski daha yüksektir.	3.23 ± 0.926		0.682
B-3 Bakteriler implantın sağlığına zarar verir.	3.55 ± 0.908		0.673
B-4 Ağız bakımının yetersiz olduğu hastalarda implant sağlığı bozulur.	4.05 ± 0.694		0.635
B-5 Sigara implant sağlığının bozulmasının önemli bir nedenidir.	3.52 ± 0.875		0.588
B-6 Şeker hastalarında implant çevresinde problem gelişme riski daha yüksektir.	3.37 ± 0.754		0.549
B-7 Kemigi ince olan bireylerde implant çevresinde daha fazla problem gelişir.	3.49 ± 0.892		0.465
B-8 İmplantları doğal dişler kadar fırçalanama gerek yoktur.	4.09 ± 0.866		0.455
B-9 İmplant çevresinde hastalık gelişirse implant kaybedilebilir.	3.73 ± 0.871		0.448
B-10 İmplant çevresinde hastalık gelişebilir.	3.73 ± 0.765		0.429
B-11 İmplantın sağlıklı kalabilmesi için düzenli kontroller önemlidir.	4.23 ± 0.681		0.419
B-12 Peri-implantitis diye bir şey duydum/biliyorum.	1.96 ± 1.219		0.333

**Öz Değer**

**Açıkladığı Varyans**

**Cronbach-α**

7.456	3.873
26.628	13.833
0.864	0.779

Ort ± SS: ortalama ± standart sapma. Tüm ölçek için Cronbach-α: 0.855, Açıklanan Toplam Varyans: 40.461

Katılımcıların implant tedavisinden memnuniyetlerini ve tedaviye dair bilgi düzeylerini değerlendirmek amacıyla uygulanan ölçeğin yapısal geçerliğini ortaya koymak için faktör analizi yapılmıştır. Bunun için temel bileşenler (principal components) ve doğrudan eğik döndürme (direct oblimin) yöntemleri kullanılmıştır. Öncelikle Kaiser-Meyer-Olkin örneklem yeterliği değeri 0.867 olarak bulunmuş ve örneklem büyüklüğünün faktör analizi için yeterli olduğu gösterilmiştir. Ayrıca Barlett Testi sonucunda  $\chi^2(378) = 3448.153$   $p < 0.05$  olarak ölçülmüş ve maddeler arasındaki korelasyonların faktör analizi için yeterince büyük olduğu gösterilmiştir. Faktör analizine göre ölçeğin 2 alt boyutlu bir yapıdan oluştuğu ve bu iki faktörün toplam varyansın %40.461'ini açıkladığı tespit edilmiştir. Faktör analizinde 3 ifade (3., 15., 29. ifadeler) herhangi bir alt gruba yüklenmemiştir. Tablo-5'te ölçekteki ifadelerin faktörlere göre dağılımı ve faktör yükleri verilmiştir. Alt boyutlardan ilki varyansın %26.628'ini, ikincisi ise %14.215'ini açıklamaktadır.

Faktör analizi sonucunda oluşan ilk alt gruba "Memnuniyet-Pozitif Tutum Ölçeği" diğerine "Bilgi Ölçeği" adı verilmiştir. Memnuniyet-Pozitif Tutum Ölçeği 16 ifadeden, Bilgi Ölçeği 12 ifadeden oluşmaktadır.

Tablo-6'da çalışmaya katılan tüm katılımcıların ortalama OHIP-14 skoru ile Memnuniyet-Pozitif Tutum ve Bilgi ölçeklerinden aldıkları skorların ortalamaları yer almaktadır. Ayrıca bu ölçeklerden elde edilen skorların peri-implant doku sağlığı değerlendirildiğinde hastaların tanılarına göre değişimleri de bulunmaktadır. Buna göre Peri-implantitis tanısına sahip grupta (P-I grubu), OHIP-14 skorları diğer iki gruba kıyasla daha yüksektir. Diğer taraftan, P-I grubunun memnuniyet düzeyi PS ve PM gruplarına kıyasla daha düşüktür. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0.001$ ). Ayrıca, P-I grubunda Bilgi düzeyinin ortalama skoru diğer gruplara kıyasla daha yüksektir. Ancak, gruplar arasında Bilgi düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p = 0.067$ ).



**TABLO 6:** Hasta gruplarının anket cevaplarının dağılımı (n=265).

	<b>PS Grubu</b> <b>(n=113)</b>	<b>PM Grubu</b> <b>(n=88)</b>	<b>P-I Grubu</b> <b>(n=64)</b>	<b>p</b>
<b>Yaş (Ort ± Ss)</b>	49.16 ± 12.49	54.80 ± 11.16	57.59 ± 11.10	<b>&lt;0.001</b>
<b>OHIP-14</b>	20.23 ± 6.09 <sup>a</sup>	22.82 ± 9.51 <sup>a</sup>	27.85 ± 9.59	<b>&lt;0.001</b>
<b>Memnuniyet</b>	3.73 ± 0.41 <sup>a</sup>	3.57 ± 0.56 <sup>a</sup>	3.25 ± 0.87	<b>&lt;0.001</b>
<b>Bilgi</b>	3.51 ± 0.43	3.50 ± 0.44	3.66 ± 0.57	0.067

-Ort±Ss: Ortalama±Standar Sapma, Çoklu karşılaştırmalar için ANOVA testi ve sonrasında ikili karşılaştırmalar için Bonferroni Testi kullanılmıştır.

Çalışmaya katılan hastalardan elde edilen verilerdeki cinsiyete göre ortaya çıkan farklılıklar Tablo 7’de gösterilmektedir. Buna göre kadın ve erkekler arasında yaş, peri-implant sağlıklı implant sayısı, peri-implant mukositisli implant sayısı, peri-implantitisli implant sayısı, implantların fonksiyonda kalma süreleri, OHIP-14 ölçek skorları, memnuniyet ve bilgi ölçeklerinin skorları değerlendirilmiştir. Cinsiyete göre değerlendirilen ölçek skorlarında ve diğer değişkenlerde gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamaktadır.

Anket çalışmasına katılan hastalar yaşlarına göre üç alt gruba ayrılmıştır. Buna göre 45 yaşının altındakiler genç, 45-65 yaş arasındakiler orta ve 65 yaş üzerindeki ileri yaş grubundaki hastalar olarak değerlendirilmiştir. Bu üç grupta yer alan hastalar arasında implantların sayısı, sağlığı, fonksiyon süresi ve ölçeklerden aldıkları ortalama skorları Tablo 8’de bildirilmiştir. Buna göre yaş grupları arasında ölçeklere verilen yanıtlar açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. İleri yaş grubundaki bireylerin ağızda yer alan implant sayısı, implantların fonksiyonda kalma süreleri ve peri-implantitis tanısı konmuş implant sayısı diğer gruplara göre anlamlı düzeyde daha fazladır. Diğer taraftan genç bireylerde peri-implant sağlık tanısı konmuş implant sayısı diğer gruplardan daha yüksektir.

**TABLO 7:** Hasta gruplarının cinsiyete göre anket cevaplarının dağılımı (n=265).

	<b>Kadın (n=153)</b>	<b>Erkek (n=112)</b>	<b>p</b>
<b>Yaş (Ort ± Ss)</b>	52.56 ± 12.20	53.76 ± 12.25	0.877
<b>İmplant sayısı</b>	3.37 ± 2.47	3.40 ± 2.57	0.968
<b>Peri-implant Sağlık</b>	66 (% 43.1)	47 (% 42)	0.702
<b>Peri-implant Mukositis</b>	54 (% 35.5)	34 (% 30.4)	0.317
<b>Peri-implantitis</b>	33 (% 21.6)	31 (% 27.7)	0.259
<b>Fonksiyon süresi</b>	6.46 ± 2.82	7.01 ± 3.20	0.065
<b>OHIP-14</b>	22.50 ± 7.47	23.51 ± 10.25	0.080
<b>Memnuniyet</b>	3.51 ± 0.66	3.63 ± 0.57	0.066
<b>Bilgi</b>	3.54 ± 0.46	3.54 ± 0.49	0.805

-Ort±Ss: Ortalama±Standar Sapma, İki değişkenli gruplar arasında karşılaştırmalar için t testi kullanılmıştır.

Hastalardan toplanan verilerin OHIP-14, Memnuniyet ve Bilgi Ölçekleri ile olan korelasyonları değerlendirilmiştir. Buna göre Tablo 9’da klinik parametrelerin birbiriyle ve değerlendirilen ölçeklerle olan korelasyonları bulunmaktadır. Tablo 10’da demografik veriler ve peri-implant sağlıklı, peri-implant mukositisli, peri-implantitisli implant sayısı ile ölçeklerin korelasyonları yer almaktadır. Son olarak da Tablo 11’de peri-implant hastalıkların tanısı OHIP-14, memnuniyet ve bilgi ölçeklerinin birbiriyle korelasyonları bildirilmiştir.

Klinik ve radyografik değerlendirmeden sonra çalışmaya katılmaya gönüllü olan 265 hastadan dahil edilme kriterlerini karşılayan ve biyokimyasal belirteçlerin değerlendirilmesi için gönüllü olan 69 hastadan (31 erkek, 38 kadın) serum ve PISS örneklerinde enflamatuvar süreçle ilişkili biyobelirteçlerin düzeyleri değerlendirilmiştir.

**TABLO 8:** Hastaların yaş gruplarına göre anket cevaplarının dağılımı (n=265).

	<b>Genç Bireyler (n=65)</b>	<b>Orta Yaş (n=151)</b>	<b>İleri Yaş (n=49)</b>	<b>p</b>
<b>Peri-implant Sağlık</b>	39 (% 60)	62 (% 41.1)	12 (% 24.5)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Peri-implant Mukositis</b>	17 (% 26.2)	52 (% 34.4)	19 (% 38.8)	0.231
<b>Peri-implantitis</b>	9 (% 13.8) <sup>a</sup>	37 (% 24.5) <sup>a,b</sup>	18 (% 36.7) <sup>b</sup>	<b>0.018</b>
<b>İmplant sayısı</b>	2.27 ± 1.57	3.69 ± 2.62	3.89 ± 2.77	<b>&lt;0.001</b>
<b>Fonksiyon süresi</b>	5.39 ± 2.39	6.88 ± 3.05	7.79 ± 2.99	<b>&lt;0.001</b>
<b>OHIP-14</b>	22.09 ± 9.90	23.44 ± 8.73	22.49 ± 7.05	0.540
<b>Memnuniyet</b>	3.58 ± 0.55	3.52 ± 0.67	3.67 ± 0.58	0.365
<b>Bilgi ve Tutum</b>	3.59 ± 0.51	3.52 ± 0.47	3.54 ± 0.44	0.633

-Ort±Ss: Ortalama±Standar Sapma, Çoklu karşılaştırmalar için ANOVA testi ve sonrasında ikili karşılaştırmalar için Bonferroni Testi kullanılmıştır.

**TABLO 9: Klinik Parametreler ve Ölçeklerin Spearman Korelasyon Çizelgesi**

	KAK	PKİ	PI	KMİ	DÇ	OHIP-14	Memnuniyet	Bilgi
SCD	0.92**	0.61**	0.48**	-0.32**	0.38**	0.23**	-0.13**	0.01
KAK		0.61**	0.50**	-0.33**	0.66**	0.17**	-0.08	0.01
PKİ			0.81**	-0.26**	0.25**	0.28**	-0.07	0.02
PI				-0.30**	0.26**	0.27**	-0.05	0.02
KMİ					-0.19**	-0.22**	0.06	-0.16**
DÇ						0.01	0.06	0.01
OHIP-14							-0.20**	0.23**
Memnuniyet								0.07

- Spearman korelasyon analizi, \*\*korelasyon  $p<0.01$ , \* korelasyon  $p<0.05$  seviyesinde istatistiksel anlamlılık.

**TABLO 10: Demografik Veriler Ve Ölçeklerin Spearman Korelasyon Çizelgesi**

	Cinsiyet	İmplant Sayısı	PS	PM	PI	OHIP-14	Memnuniyet	Bilgi
Yaş	-0.04	0.28**	0.01	0.26**	0.20**	0.10	0.06	-0.07
Cinsiyet		-0.01	0.06	-0.04	-0.07	-0.01	-0.09	0.02
İmplant Sayısı			0.57**	0.68**	0.40**	0.27**	-0.02	0.03
PS				0.07	-0.29**	-0.05	0.11	-0.03
PM					0.32**	0.21**	-0.07	0.01
PI						0.35**	-0.16**	0.15*
OHIP-14							-0.20**	0.23**
Memnuniyet								0.07

- Ps:peri-implant sağlık tanısı konmuş implant sayısı, PM: peri-mukositis tanısı konmuş implant sayısı, PI: peri-implantitis tanısı konmuş implant sayısı. Spearman korelasyon analizi, \*\*korelasyon  $p<0.01$ , \* korelasyon  $p<0.05$  seviyesinde istatistiksel anlamlılık.

**TABLO 11: Peri-İmplant Tanı Ve Ölçeklerin Korelasyonları**

	Peri-İmplant Tanı	OHIP-14	Memnuniyet	Bilgi
Peri-İmplant Tanı		0.33**	-0.17**	0.12*
OHIP-14			-0.20**	0.23**
Memnuniyet				0.07

- Spearman korelasyon analizi, \*\*korelasyon  $p<0.01$ , \* korelasyon  $p<0.05$  seviyesinde istatistiksel anlamlılık.

### 3.2. Biyokimyasal Çalışmanın Bulguları

Yaşları 27 ile 65 arasında değişen (ortalama  $51.8 \pm 11.3$  yaş) 69 hastadan 23'ü PS grubuna, 24'ü PM grubuna ve 22'si P-I grubuna dahil edilmiştir. Biyokimyasal değerlendirmeye dahil edilen hastaların demografik verileri Tablo 12'de verilmiştir.

**TABLO 12:** Biyokimyasal analize dahil edilen hasta gruplarının demografik verileri.

	PS Grubu (n=23)		PM Grubu (n=24)		P-I Grubu (n=22)		p
<b>Yaş (Ort ± Ss)</b>	45.2 ± 12.8		54.08 ± 12.2 <sup>a</sup>		56.30 ± 7.08 <sup>a</sup>		<b>0.009†</b>
<b>İmplantın Fonksiyonda olma süresi (Ort±Ss)</b>	6.08 ± 2.27 <sup>a</sup>		6.50 ± 2.28 <sup>a,b</sup>		8.40 ± 3.17 <sup>b</sup>		<b>0.027†</b>
	n	%	n	%	n	%	p
<b>Öğrenim Düzeyi</b>							
İlkokul	0	0	0	0	0	0	
Ortaokul	3	13.0	1	4.2	2	9.1	p=0.262‡
Lise	2	8.7	7	29.2	9	40.9	
Yüksekokul	4	17.4	4	16.7	3	13.6	
Üniversite	14	60.9	12	50	8	36.4	
<b>Bilgi Kaynağı</b>							
Diş hekimi	13	56.5	18	75	16	72.2	p=0.778‡
Televizyon/internet	2	8.7	1	4.2	1	4.5	
Aile/Arkadaşlar	8	34.8	5	20.8	5	22.7	

Ort±Ss: Ortalama±Standart Sapma, PS grubu: Peri-implant Sağlık, PM grubu: Peri-implant mukositis, P-I grubu: Peri-implantitis,

\*: p<0.05, †: *Kruskall Wallis varyans analizi*, ‡: Kikare analizi (Fischer's exact testi)

**TABLO 13:** Biyokimyasal analize dahil edilen hasta gruplarının tüm ağız içi klinik periodontal parametre değerleri

	PS Grubu (n=23)	PM Grubu (n=24)	P-I Grubu (n=22)	p
SCD	2.40±0.30 <sup>a</sup> (1.90-3.10)	2.70±0.40 <sup>a</sup> (2.00-3.50)	3.40±0.50 (2.40-4.30)	<0.001 <sup>†</sup>
KAK	2.70±0.50 (1.90-3.80)	3.10±0.50 (2.20-4.20)	3.70±0.60 (2.50-4.60)	<0.001 <sup>§</sup>
PKİ	0.82 ± 0.27 (0.31 – 1.30)	1.06 ± 0.22 <sup>a</sup> (0.60 – 1.67)	1.25 ± 0.34 <sup>a</sup> (0.53 – 2.00)	<0.001 <sup>§</sup>
Pİ	1.16 ± 0.32 <sup>a</sup> (0.53 – 1.75)	1.39 ± 0.26 <sup>a,b</sup> (0.81 – 1.88)	1.62 ± 0.41 <sup>b</sup> (0.63 – 2.78)	<0.001 <sup>§</sup>
DÇ	0.30±0.26 (0.01-1.13)	0.38±0.32 (0.70-1.43)	0.30±0.18 (0.10-0.78)	0.501 <sup>†</sup>
SCD (1-3 mm %)	94.90±4.30 (80.36-98.81)	88.43±7.10 (75.31-98.44)	72.13±18.48 (25.93-95.33)	<0.001 <sup>†</sup>
SCD (4-5 mm %)	4.32±2.60 (1.19-11.90)	8.80±4.69 (1.56-16.67)	17.51±11.60 (3.33-46.30)	<0.001 <sup>†</sup>
SCD (6 mm < %)	0.78±1.92 <sup>a</sup> (0.00-7.74)	2.77±2.98 <sup>a</sup> (0.00-10.42)	10.36±7.29 (1.33-27.78)	<0.001 <sup>†</sup>
KAK (1-3 mm %)	77.54±11.05 <sup>a</sup> (45.83-92.22)	63.41±17.05 (28.03-86.67)	65.63±21.33 <sup>a</sup> (12.96-93.33)	0.010 <sup>†</sup>
KAK (4-5 mm %)	18.31±10.25 (6.67-47.62)	23.68±11.36 (8.62-43.48)	21.09±12.91 (4.67-55.56)	0.253 <sup>†</sup>
KAK (6 mm < %)	4.15±4.08 (10.8-17.86)	12.91±10.55 <sup>a</sup> (3.13-37.88)	13.28±8.76 <sup>a</sup> (2.00-37.04)	<0.001 <sup>†</sup>

- SCD: Sondalama cep derinliği, KAK: Klinik ataşman kaybı, PKİ: Papilla kanama indeksi, Pİ: Plak indeksi, KMİ: Keratinize mukoza indeksi, DÇ: Dişeti çekilmesi, PS grubu: Peri-implant Sağlık, PM grubu: Peri-implant mukositis, P-I grubu: Peri-implantitis,

\*: p<0.05, †: Kruskall Wallis varyans analizi, §: Tek yönlü varyans analizi ANOVA, Ortalama ± Standart sapma

### 3.2.1. Biyokimyasal örneklemin klinik periodontal parametreleri

PISS'nin toplandığı implantın peri-implant doku sağlığına göre örnekler; peri-implant sağlık (PS Grubu), peri-implant mukositis (PM Grubu) ve peri-implantitis (P-I Grubu) olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Biyokimyasal değerlendirmeye dahil edilen katılımcıların periodontal parametrelerinin dağılımı Tablo 13'de yer almaktadır.

Biyobelirteçlerin değerlendirildiği 69 hastada implantların ortalama fonksiyonda kalma süreleri  $6.97 \pm 2.74$  senedir. PS grubundaki implantlar ortalama  $6.08 \pm 2.27$  sene, PM grubundakiler  $6.5 \pm 2.28$  sene ve P-I grubundakiler  $8.40 \pm 3.17$  senedir fonksiyondadır. P-I grubundaki implantların fonksiyonda kalma süreleri PS ve PM grubundan daha fazladır ( $p=0.009$ ). Fonksiyonda kalma süreleri açısından PS ve PM gruplarındaki implantlar arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır.

Katılımcıların periodontal klinik parametreleri yanında PISS'nin toplandığı implant bölgesinden yapılan klinik parametrelerin ölçümleri de kaydedilmiştir. Peri-implant dokularda; sondlama cep derinliği, sondlamada kanama indeksi, plak indeksi, keratinize mukoza indeksi ve peri-implant mukozal çekilme ölçümleri Tablo 14'te yer almaktadır.

Biyokimyasal değerlendirmeye dahil edilen tüm örneklem grubunun ortalama cep derinliği  $2.8 \pm 0.6$  mm'dir. PS grubunda ortalama cep derinliği  $2.4 \pm 0.3$  mm, PM grubunda  $2.7 \pm 0.4$  mm ve P-I grubunda  $3.4 \pm 0.5$  mm'dir. İstatistiksel olarak P-I grubundaki katılımcılarda hem PS hem de PM grubuna kıyasla tüm ağız klinik parametrelerine göre ortalama cep derinliği daha yüksektir ( $p < 0.001$ ). PISS'nin toplandığı implant özelinde cep derinliğine bakıldığında PS grubunda  $2.29 \pm 0.45$  mm, PM grubunda  $3.32 \pm 2.39$  mm ve P-I grubunda  $5.88 \pm 1.30$  mm'dir. Buna göre PISS örneklerinin alındığı implantlar çevresinde cep derinliği P-I grubunda PS ve PM grubuna kıyasla daha yüksektir ( $p < 0.001$ ). PS ve PM grubu arasında anlamlı bir fark ölçülmemiştir.

**TABLO 14:** Biyokimyasal analize dahil edilen hasta gruplarının implant çevresi klinik parametre değerleri

	<b>PS Grubu</b> (n=23)	<b>PM Grubu</b> (n=24)	<b>P-I Grubu</b> (n=22)	<b>p</b>
<b>SCD</b>	2.29±0.34 <sup>a</sup> (1.50-3.00)	3.32±2.39 <sup>a</sup> (2.00-4.25)	5.88±1.30 (4.00-8.67)	<b>&lt;0.001</b>
<b>mSKİ</b>	-	1.86 ± 0.42 (1.17 – 2.50)	2.25 ± 0.44 (1.33 – 3.00)	<b>&lt;0.001</b>
<b>mPİ</b>	0.71 ± 0.29 <sup>a</sup> (0.17 – 1.33)	1.60 ± 0.56 <sup>a</sup> (0.83 – 2.83)	2.07 ± 0.43 (1.33 – 2.83)	<b>&lt;0.001</b>
<b>KMİ</b>	2.30 ± 0.63 <sup>a</sup> (0.00 – 0.83)	2.00 ± 0.83 <sup>a,b</sup> (1.00 – 3.00)	1.63 ± 0.95 <sup>b</sup> (0.00-3.00)	<b>0.043</b>
<b>PİMÇ</b>	0.12±0.24 (0.00-0.83)	0.20±0.33 (0.00-1.17)	0.42±0.53 (0.00-1.53)	0.159

- SCD: Sondalama cep derinliği, KAK: Klinik ataşman kaybı, mSKİ: Modifiye Sondalama kanama indeksi, mPİ: Modifiye Plak indeksi, KMİ: Keratinize Mukoza indeksi, PİMÇ: Peri-implant mukozada çekilme, PS grubu: Peri-implant Sağlık, PM grubu: Peri-implant mukositis, P-I grubu: Peri-implantitis, \*: p<0.05, †: *Kruskall Wallis varyans analizi, ortalama ± standart sapma.*

PS grubunda tüm ağız periodontal indeks verilerine göre, ölçüm yapılan bölgelerin %94.9'unda cep derinliği 1-3 mm arasındadır. Cep derinliği 4-5 mm olan bölgelerin oranı %4.32 ve 6 mm'den derin ölçülen ceplerin oranı %0.78'dir. PM grubunda tüm ağız periodontal indeks verilerine göre, ölçüm yapılan bölgelerin %88.43'ünde cep derinliği 1-3 mm arasındadır. Bölgelerin %8.80'ninde cep derinliği 4-5 mm ve %2.77'sinde 6 mm ve daha fazladır. P-I grubunda tüm ağız periodontal indeks verilerine göre, ölçüm yapılan bölgelerin %72.13'ünde cep derinliği 1-3 mm arasında, %17.51'inde 4-5 mm ve %10.36'sında 6 mm ve daha fazladır. Buna göre P-I grubunda diğer gruplara kıyasla daha fazla bölgede 6 mm ve daha derin cep ölçümü yapılmıştır. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.001). PS ve PM grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Biyokimyasal değerlendirmeye dahil edilen hastaların ağızındaki tüm implantların etrafındaki keratinize mukoza indeksi (KMİ) değerlendirilmiştir. PS grubunda ortalama



KMİ değeri  $2.41 \pm 0.47$  iken, PM grubunda  $1.92 \pm 0.57$  ve P-I grubunda  $1.83 \pm 0.43$ 'tür. Buna göre sağlıklı peri-implant dokulara sahip bölgelerde keratinize mukoza miktarı peri-mukositis ve peri-implantitis tanısı konmuş bölgelere göre istatistiksel olarak daha fazladır ( $p < 0.001$ ). Sadece PISS'nin toplandığı implant çevresindeki keratinize mukoza değerlendirildiğinde de PS grubu P-I'ya kıyasla istatistiksel olarak daha yüksek KMİ değerleri göstermiştir ( $p = 0.043$ ).

### 3.2.2. PISS ve serumdaki biyobelirteçler

Toplam 69 PISS ve serum örneğinde IL-6, sST-2 ve CRP düzeyleri analiz edilmiştir. Peri-implant sağlık grubunda (PS grubu) 23, peri-implant mukositis grubunda 24 (PM grubu) ve peri-implantitis grubunda (P-I grubu) 22 PISS ve serum örneği değerlendirilmiştir. PISS örneklerinden 8 tanesi (% 12.3) maksiller keser bölgeye yerleştirilmiş implantlar çevresinden, 34 tanesi (% 52.3) maksilla posterior bölgeye yerleştirilmiş implantlar çevresinden, 3 tanesi (% 4.6) mandibular keser dişler bölgesine yerleştirilmiş implantlar çevresinden ve 20 tanesi (% 30.8) mandibula posterior bölgeye yerleştirilmiş implantlar çevresinden toplanmıştır.

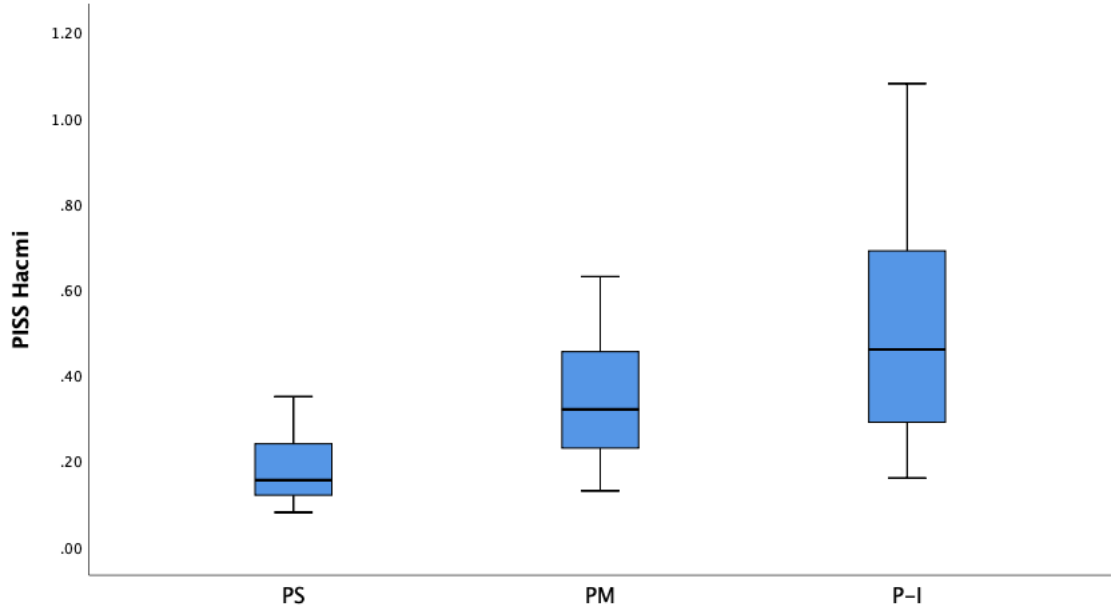
Toplanan PISS örneklerinde, IL-6 ve sST-2'nin toplam konsantrasyonu ve total miktarı analiz edilmiştir. PISS'de IL-6 ve sST-2'yle ilişkili veriler Tablo 15'te yer almaktadır.

PISS'de sST-2 konsantrasyonuna bakıldığında tüm örneklemede sST-2 konsantrasyonunun medyan değeri  $138.88$  ( $0.00-627.27$ )  $\text{pg}/\mu\text{l}$ 'dir. sST-2 konsantrasyonunun medyan değeri PS grubunda  $199.50$  ( $0.00-627.27$ )  $\text{pg}/\mu\text{l}$ , PM grubunda  $166.10$  ( $0.00-406.72$ )  $\text{pg}/\mu\text{l}$  ve P-I grubunda  $86.48$  ( $0.00-314.06$ )  $\text{pg}/\mu\text{l}$ 'dir. Peri-implantitis grubunda toplam sulkus sıvısı hacminin artışı ile birlikte sST-2 konsantrasyonu diğer gruplara göre daha düşük gözlenmiştir. PS ve PM grupları arasında istatistiksel bir fark bulunmamakla birlikte, her iki grupta da P-I grubuna kıyasla sST-2 konsantrasyonunda gözlenen artış istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p = 0.039$ ). Bunun yanında birim zamanda ölçülen sST-2 total miktarı değerlendirildiğinde PS grubunun medyanı  $19.95$   $\text{pg}/30\text{s}$ ; PM grubunun  $26.81$   $\text{pg}/30\text{s}$  ve P-I grubunun  $22.24$   $\text{pg}/30\text{s}$ 'dir. PS grubuna kıyasla birim zamanda sST-2 total miktarı PM ve P-I grubunda daha yüksektir. P-I ve PM grubu istatistiksel olarak PS grubundan daha yüksektir ( $p = 0.043$ ).

**TABLO 15:** Biyokimyasal analize dahil edilen hasta gruplarının PISS hacmi ve PISS'deki biyobelirteçlerin total miktar ve konsantrasyon değerleri

	<b>PS Grubu (n=23)</b>	<b>PM Grubu (n=24)</b>	<b>P-I Grubu (n=22)</b>	<b>p</b>
<b>PISS Hacmi (µl)</b>	0.16 (0.08-0.43)	0.32 <sup>a</sup> (0.13-0.63)	0.46 <sup>a</sup> (0.16-1.08)	<b>&lt;0.001</b>
<b>IL-6 (pg/µl)</b>	102.27 (0.00-853.13)	35.85 (0.00-391.75)	58.52 (0.00-275.61)	0.115
<b>sST-2 ( pg/µl)</b>	199.50 (0.00-627.27)	166.10 (0.00-406.72)	86.48 (0.00-314.06)	<b>0.039</b>
<b>IL-6 (pg/30s)</b>	0.90 (0.00-6.14)	2.49 (0.00-11.24)	3.02 (0.00-14.98)	0.415
<b>sST-2 (pg/30s)</b>	19.95 (0.00-35.14)	26.81 <sup>a</sup> (0.00-60.21)	22.24 <sup>a</sup> (0.00-40.43)	<b>0.043</b>

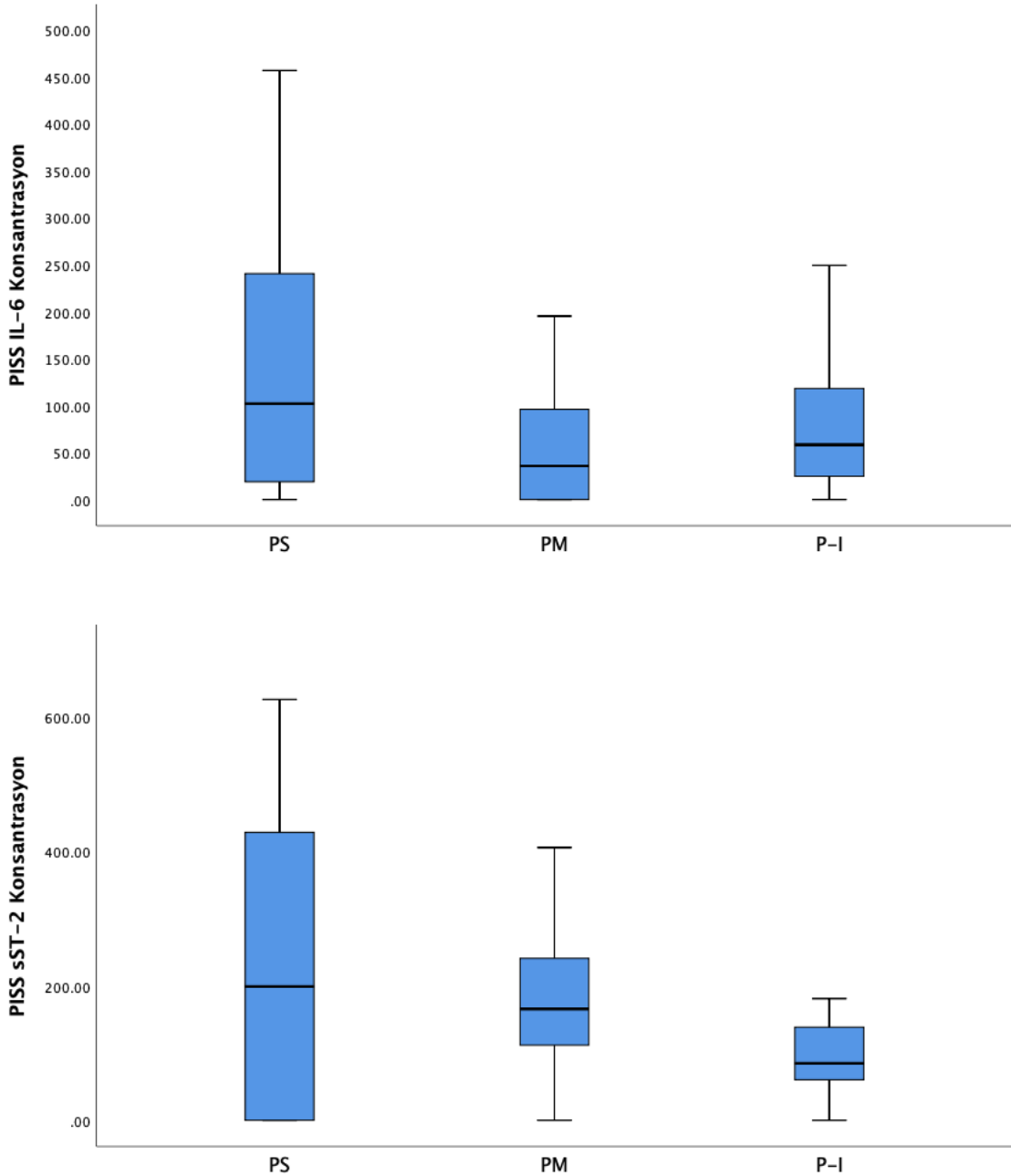
- PS grubu: Peri-implant Sağlık, PM grubu: Peri-implant mukositis, P-I grubu: Peri-implantitis, PISS: Peri-implant Sulkuler Sıvı, \*: p<0.05, *Kruskall Wallis varyans analiz testi, Medyan (minimum - maksimum)*



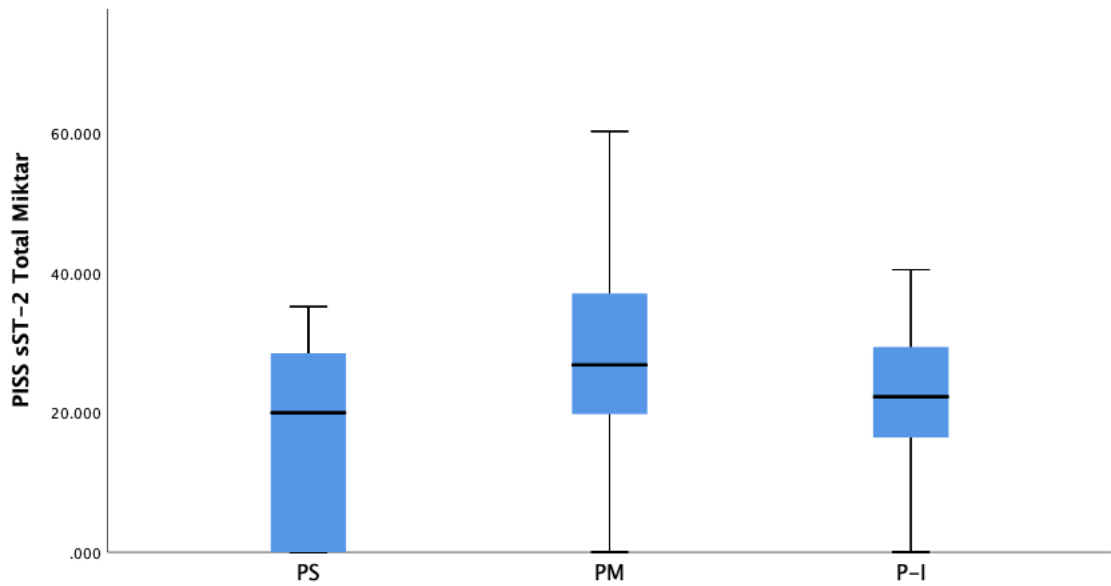
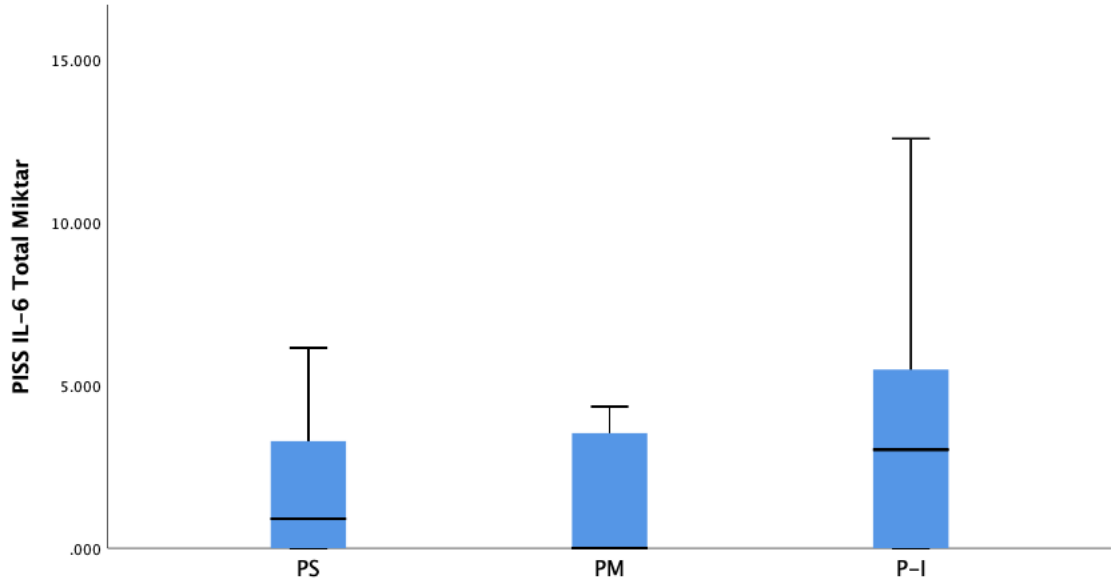
Şekil-7. PISS hacimlerinin gruplar arasında karşılaştırılması (p<0.001).

PISS'de ölçülen IL-6 konsantrasyonunun medyan değeri 45.42 (0.00–853.13) pg/µl'dir. PS grubunda IL-6 konsantrasyonu 102.27 (0.00–853.13) pg/µl, PM grubunda 35.85 (0.00–406.72) pg/µl ve P-I grubunda 58.52 (0.00–275.61) pg/µl'dir. PISS hacmindeki artış sonucunda IL-6 konsantrasyonu PM ve P-I grubunda daha düşük

ölçülmüştür. PS grubunda ölçülen IL-6 konsantrasyonu daha yüksek olmasına karşın gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p=0.115$ ). Diğer taraftan birim zamanda ölçülen IL-6 total miktarının medyanı PS grubunda 0.90 pg/30s; PM grubunda 2.49 pg/30s ve P-I grubunda 3.02 pg/30s'dir. Birim zamanda ölçülen IL-6 total miktarı PM ve P-I grubunda PS grubuna kıyasla daha yüksek olmasına karşın gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0.415$ ).



Şekil-8. PISS IL-6 ve sST-2 konsantrasyonlarının gruplar arasında karşılaştırılması (IL-6;  $p=0.115$ , sST-2;  $p=0.039$ )



Şekil-9. PISS IL-6 ve sST-2 total miktarlarının gruplar arasında karşılaştırılması (IL-6 için  $p=0.415$ , sST-2 için  $p=0.043$ )

PISS'nin yanında serumdaki biyobelirteçlerde meydana gelen değişiklikler de analiz edilmiştir. Serumda gruplar arasında CRP, sST-2 ve IL-6 konsantrasyonları arasındaki farklılıklar değerlendirilmiştir. Serumda bakılan biyobelirteçlerin düzeyleri Tablo-16'da verilmiştir.

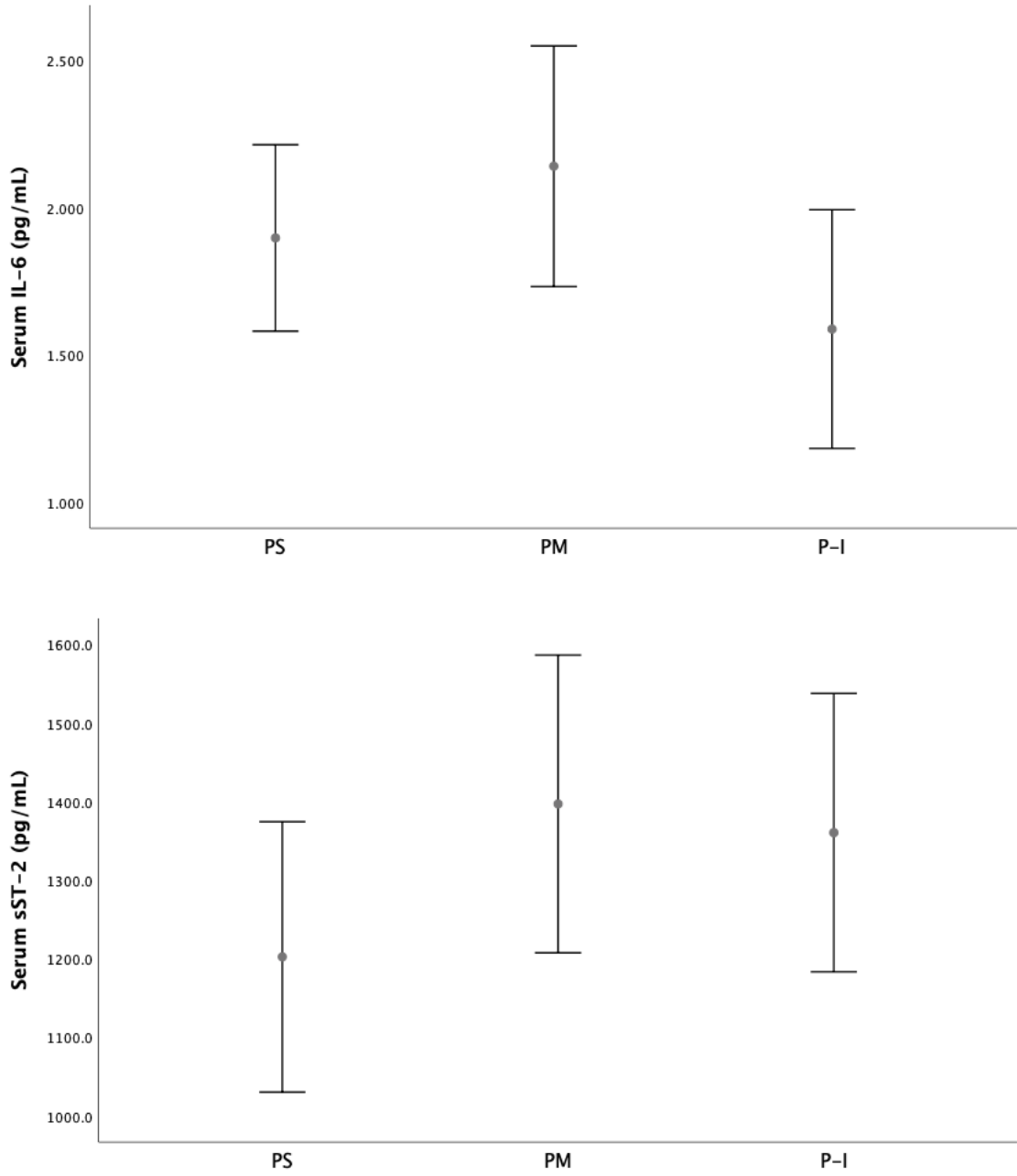
**TABLO 16:** Biyokimyasal analize dahil edilen hasta gruplarının serum biyobelirteç konsantrasyon değerleri.

	<b>PS Grubu (n=23)</b>	<b>PM Grubu (n=24)</b>	<b>P-I Grubu (n=22)</b>	<b>p</b>
<b>CRP (mg/L)</b>	0.40 (0.40-4.50)	0.40 <sup>a</sup> (0.40-9.50)	1.20 <sup>a</sup> (0.40-28.20)	<b>0.034<sup>†</sup></b>
<b>Serum IL-6 (pg/mL)</b>	1.99 (0.72-3.24)	2.03 (0.35-4.17)	1.39 (0.10-4.08)	0.110 <sup>§</sup>
<b>Serum sST-2 (pg/mL)</b>	1066.6 (514.2-1882.4)	1467.1 (228.1-2232.0)	1294.1 (701.0-2143.1)	0.247 <sup>§</sup>

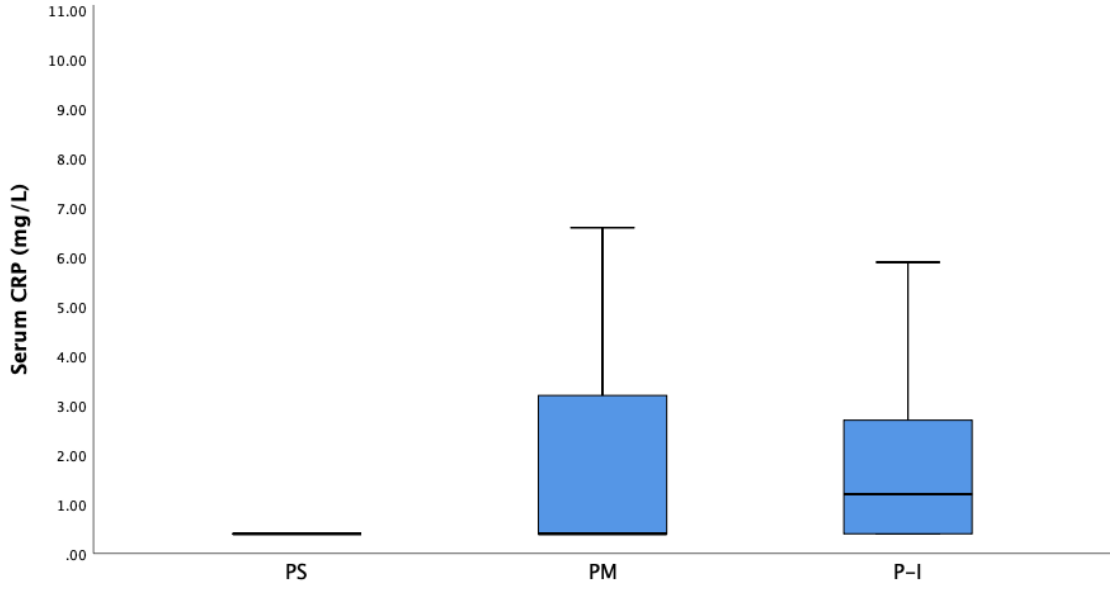
- \*:  $p < 0.05$ , †: *Kruskall Wallis varyans analizi*, §: *Tek yönlü varyans analizi, Medyan (minimum - maksimum)*

Serum IL-6 değeri tüm örnekler birlikte değerlendirildiğinde 1.744 (0.10 – 4.17) pg/ml'dir. PS grubu örneklerinde serum IL-6 seviyesi medyanı 1.99 pg/ml, PM grubunda 2.03 pg/ml ve P-I grubunda 1.39 pg/ml'tir. Peri-implant mukositis olgularında peri-implant sağlık ve peri-implantitis gruplarına kıyasla serum IL-6 seviyesi artış göstermesine karşın grupların serum IL-6 değerleri arasında istatistiksel bir farklılık gözlenmemiştir ( $p=0.110$ ).

Toplam 69 serum örneğinden elde edilen ortalama CRP değeri 3.2 mg/L'dir. PS grubunda CRP değeri 0.40 mg/L, PM grubunda 0.40 mg/L ve P-I grubunda 1.2 mg/L'dir. PS ile PM gruplarında CRP düzeyleri arasında farklılık bulunmaktadır. PS ve P-I grupları arasında CRP düzeyi açısından farklılık bulunmaktadır. PM ve P-I gruplarının CRP düzeyleri PS grubuna kıyasla istatistiksel olarak daha fazladır ( $p=0.104$ ). PM ve P-I grupları arasında CRP düzeyi açısından anlamlı bir fark bulunmamaktadır.



Şekil-10. Serum IL-6 ve sST-2 konsantrasyonlarının gruplar arasında karşılaştırılması (IL-6 için  $p=0.110$ , sST-2 için  $p=0.247$ )



Şekil-11. Serum CRP konsantrasyonlarının gruplar arasında karşılaştırılması (p=0.034)

Serum ve PISS'deki biyobelirteçlerin klinik parametrelerle olan korelasyonları Tablo 17'de (Serumdaki biyobelirteçler) ve Tablo 18'de (PISS'deki biyobelirteçler) yer almaktadır. Veriler arası korelasyonların değerlendirilmesinde Spearman Korelasyon Testi kullanılmıştır. Serumdaki verilerin korelasyon testine göre IL-6 düzeyi ile klinik ataşman kaybı miktarı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon göstermiştir (p=0.013). Buna göre klinik ataşman kaybı düzeyi 1-3 mm olan bölgelerin sayısı arttıkça serum IL-6 konsantrasyonu azalmaktadır. 1-3 mm ataşman kaybı gösteren bölgelerin düzeyiyle serum IL-6 konsantrasyonu arasında ters korelasyon gözlenmiştir. IL-6'ya benzer şekilde Serum CRP seviyesi de klinik parametrelerden etkilenmektedir (p=0.001). Sondalama cep derinliği ve klinik ataşman kaybı düzeyi arttıkça CRP seviyesi de artış eğilimindedir (p=0.028).

PISS'de ölçülen biyobelirteçlerle klinik parametreler arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmemiştir.

**TABLO 17:** Serumdaki biyokimyasal belirteçlerin klinik parametrelerle korelasyon analizi

<b>sST-2 (Serum)</b>		
	Korelasyon katsayısı	p
SCD (1-3mm %)	-0.14	0.236
SCD (4-5mm %)	0.16	0.184
SCD (6 mm ve üzeri %)	0.14	0.250
KAK (1-3 mm %)	-0.12	0.317
KAK (4-5 mm %)	0.12	0.296
KAK (6 mm ve üzeri %)	0.06	0.605

<b>IL-6 (Serum)</b>		
	Korelasyon katsayısı	p
SCD (1-3mm %)	0.02	0.816
SCD (4-5mm %)	-0.01	0.943
SCD (6 mm ve üzeri %)	0.03	0.783
KAK (1-3 mm %)	-0.29	<b>0.013</b>
KAK (4-5 mm %)	0.22	0.063
KAK (6 mm ve üzeri %)	0.18	0.123

<b>CRP</b>		
	Korelasyon katsayısı	p
SCD (1-3mm %)	-0.33**	<b>0.005</b>
SCD (4-5mm %)	0.38**	<b>0.001</b>
SCD (6 mm ve üzeri %)	0.22	0.066
KAK (1-3 mm %)	-0.26*	<b>0.028</b>
KAK (4-5 mm %)	0.25*	<b>0.037</b>
KAK (6 mm ve üzeri %)	0.23	0.054



- Spearman korelasyon analizi, \*\*korelasyon  $p<0.01$ , \* korelasyon  $p<0.05$  seviyesinde istatistiksel anlamlılık.

**TABLO 18:** PISS'deki biyokimyasal belirteçlerin klinik parametrelerle korelasyon analizi

PISS'nin aldığı implant çevresi klinik parametreler	sST-2 (PISS)	
	Korelasyon katsayısı	P
SCD	-0.22	0.061
mSKİ	-0.19	0.103
mPİ	-0.09	0.418
PİMÇ	-0.03	0.787
KMİ	0.01	0.898

PISS'nin aldığı implant çevresi klinik parametreler	IL-6 (PISS)	
	Korelasyon katsayısı	p
SCD	0.01	0.987
mSKİ	-0.15	0.203
mPİ	-0.13	0.281
PİMÇ	-0.04	0.701
KMİ	0.04	0.723

- Spearman korelasyon analizi, \*\*korelasyon  $p<0.01$ , \* korelasyon  $p<0.05$  seviyesinde istatistiksel anlamlılık.

## 4.TARTIŞMA

### 4.1. İmplant Uygulamalarında Hasta Memnuniyetinin ve Bilgi Düzeyinin Değerlendirilmesi

Diş hekimliğinde eksik dişlerin tedavisinde sıklıkla dental implantlara başvurulmaktadır. Diş eksikliklerinin tedavisinde dental implantlar, başarısı kanıtlanmış bir tedavi seçeneğidir. Bunu göstermek için Periodontoloji ve İmplantolojide araştırmacılar klinik ve radyografik değerlendirmelerden faydalanmaktadır (326). Literatürde genellikle implant başarısını ortaya koymak amacıyla kullanılan veri, implant sağ kalımıdır. On seneden daha uzun takibi olan çalışmalarda implant sağ kalımının % 95'in üzerinde olduğu bildirilmiştir (327–329).

Sağ kalım terimi implant çevresi dokularının sağlığından bağımsız olarak, implantın ilgili bölgede fiziksel varlığını ifade eder. İmplant çevresi dokularda şiddetli yıkım meydana gelmesine rağmen implant ağızda kaldığı sürece implant sağ kalımının içerisinde sayılır. Bu nedenle sağ kalım olarak değerlendirilen implantlar her zaman sağlıklı olmayabilir. İmplant sağ kalımına alternatif olarak literatürde tedavi başarısını ortaya koymak adına çeşitli başarı kriterleri tanımlanmıştır (330). Literatürdeki çalışmalarda sıklıkla Albrektson'un ve Buser'in bildirdiği başarı kriterleri kullanılmaktadır (332–334). Bu kriterler arasında ağrı, yabancı cisim reaksiyonu, süpürasyon, mobilite, implant çevresinde ilerleyen radyolüseni gibi bulguların varlığı yer alır. Bunun dışındaki araştırmacıların kriterlerine bakıldığında; Mombelli ve ark. başarılı bir implantı, sondlamada cep derinliğinin 5 mm'den derin olmaması ve sondlamada kanama gözlenmemesi olarak tanımlamaktadır (335). Misch'in başarı kriterlerine göre implant fonksiyondayken ağrı gözlenmemeli, mobilite olmamalı, başlangıç cerrahisine göre 2 mm'den fazla kemik kaybı gözlenmemelidir (330). Simonis ve arkadaşlarının uzun dönem implant sağ kalım ve başarısını değerlendirdikleri çalışmasına göre implant başarısı herhangi bir biyolojik (peri-mukositis, peri-implantitis) veya mekanik (porselen kırığı, implant kırığı, vida kırığı) komplikasyon gelişmemesi durumudur (336).

Yüksek sağ kalım ve başarı oranları implant tedavilerinin klinik ve biyolojik değerlendirmelerde başarısını ortaya koysa da hastanın tedaviden duyduğu memnuniyeti yansıtamaz. Alınan sağlık hizmetinin kalitesi ve hastanın hayat kalitesi üzerine etkisini

değerlendirmek zordur. Yapılan çalışmalarda sonuçların sadece teknik açıdan ele alınması ve hastayla ilgili sonuçların göz ardı edilmesi tedavi etkinliğinin tam olarak anlaşılmasına neden olabilir. Bu nedenle araştırmalarda klinik ve radyografik parametreler yanında hastanın bildirdiği sonuçların da bu çalışmalara dahil edilmesi gerekliliği ortaya çıkmıştır (337,338). Son yıllarda hastayla ilişkili sonuçların değerlendirilmesine duyulan ilgi artmıştır. Ancak bilimsel çalışmalar uygulanan tedavi kalitesiyle hasta memnuniyeti arasında doğrusal bir ilişki tespit edilemediğini de göstermiştir (384). Yine de tedavi başarısının hastanın bakış açısıyla değerlendirmek önemli olacaktır. Bu sayede elde edilen sonuçları hekimin bakış açısıyla değerlendirmenin yanında farklı bir perspektiften ele alınmış olur. Ayrıca, güncel literatür tüm klinik çalışmalarda klinik başarıyı ortaya koymak amacıyla hastanın bildirdiği sonuçlar, çalışmaların klinik parametrelerine ek olarak paylaşılmasını tavsiye etmektedir (385). Bu bağlamda son yıllarda hastanın bildirdiği sonuçları ele alan çalışmalar hızla artmıştır. Ancak hastayla ilişkili sonuçların bildirildiği çok sayıda çalışma olmasına karşın çalışmalarda kullanılan ölçeklerin standardizasyonu bulunmamaktadır. Ayrıca araştırmacıların o çalışma için kullandıkları ölçeklerin güvenilirlik ve geçerliği de belirsizdir. McGrath ve ark. implant tedavisi uygulanan hastalarda hastayla ilişkili sonuçların değerlendirildiği çalışmaları derlemiştir (347). Araştırmacı bu derlemenin sonucu olarak, bu alanda yapılmış çalışmalarda kullanılan veri toplama yöntemlerinin standardizasyonunun olmamasını hastayla ilişkili sonuçları değerlendirirken ortaya çıkan en büyük limitasyon olarak bildirmiştir. Bunun yanında kullanılan ölçeklerin metodolojik uygunlukları da belirsizdir. Ayrıca, memnuniyet gibi genel bir ifade üzerinde birçok faktör etkili olabilir. Bu nedenle memnuniyeti tek bir ifade ile değerlendirmek yerine daha spesifik ifadelerle verilen skorlar üzerinden değerlendirilmesi tavsiye edilmektedir (348,385).

#### **4.1.1 Anketin faktör analizi sonuçları**

Bu çalışmada ölçeklerin güvenilirlik ve geçerliliğini göstererek oluşturulan ölçeklerin uygunluklarının gösterilmesi amaçlanmıştır. Çalışmada oluşturulan ölçeğin yapısal geçerliliğini değerlendirmek amacıyla faktör analizi yapılmıştır. Faktör analizinin gösterdiği 2 alt grupta toplanan ifadelerin anlam bütünlüğüne göre ölçeklerden biri “Memnuniyet-Pozitif Tutum”, diğeri ise “Bilgi” olarak adlandırılmıştır. Başlangıçta ankette yer alan 31 ifadeden 3 tanesi faktör analizinde herhangi bir alt gruba yüklenmediği için bunlar ölçeklerin analizinden çıkarılmıştır. Bunlar; “İmplant pahalı bir tedavi seçeneğidir.”,

“İmplant kemik tarafından reddedilebilir.” ve “İmplant çevresinde gelişebilecek sorunlarla ilgili yeterince bilgiye sahibim” şeklinde yer alan ifadelerdir. Bu üç ifadenin dışında “Memnuniyet-Pozitif Tutum” ölçeğinde 16, “Bilgi” ölçeğinde 12 olmak üzere oluşturulan iki ölçekte toplam 28 ifade yer almaktadır. Yapısal geçerliği göstermek için faktör analizinin kullanılmasının yanında oluşturulan anketin herkesçe kabul görmüş, güvenilirliği ve geçerliği bildirilmiş bir ölçekle olan korelasyonunun da gösterilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla toplanan örnekleme, Memnuniyet-Pozitif Tutum ve Bilgi anketleri yanında OHIP-14 ölçeği de uygulanmıştır. Memnuniyet-Pozitif Tutum ve Bilgi ölçeklerinin güvenilirlikleri Cronbach- $\alpha$  ile ortaya konmuştur. Buna göre Memnuniyet Ölçeğinin Cronbach- $\alpha$  katsayısı 0.864 iken, Bilgi Ölçeğinin 0.779’dur. Insua ve ark.’nın, implant tedavisi görmüş hastalarda memnuniyet ve peri-implant hastalıkların gelişimine dair hastaların bakış açısını değerlendirdiği çalışmada oluşturdukları ölçeklerin Cronbach- $\alpha$  değerleri 0.654-0.873 arasında değişmektedir (344). Araştırmacılar anketlerinin güvenilirliği bildirmesine rağmen geçerlikle ilgili bir analiz gerçekleştirmemişlerdir. Bizim çalışmamızın güvenilirlik katsayısı literatür verilerine uygunluk gösterirken, ek olarak faktör analizi ile geçerliği de sunulmuştur. Layton ve ark. çalışmamıza benzer şekilde bir metodoloji ile sabit protez kullanan hastaların memnuniyetini değerlendiren bir ölçek geliştirmiştir (386). Estetik fonetik, temizlenebilirlik, fonksiyon ve tedavi maliyeti yönünden memnuniyeti değerlendirdiği ölçeğini VAS skalası ile oluşturmuş ve güvenilirliğini Cronbach- $\alpha$  testi ve geçerliği Faktör analizi ile değerlendirmişlerdir. Bir başka çalışmada Bennett ve ark. ise Ortodontik Tedavi Memnuniyetini değerlendirmek amacıyla ölçek geliştirip, öncü geçerliğini sunmuştur (387). Varolan dental memnuniyet ölçeklerinden yararlanarak kendi amacına uygun 41 ifadelik bir anket oluşturmuştur. Çalışmamızda kullandığımız gibi 5’li Likert Skalası ile yürüttüğü çalışmada ölçeğinin güvenilirliğini Cronbach- $\alpha$  testi ile geçerliğini ise faktör analizi ile test etmiştir. Bu çalışmaların yanında Skaret ve ark. ise Dental Memnuniyet Ölçeğinin, Norveçli gençlerden oluşan popülasyonunda güvenilirlik ve geçerliğini göstermeyi amaçlamıştır (375). Çalışmalarında faktör analizi ve Cronbach- $\alpha$  testini kullanmalarının yanında ölçeğinin kabul görmüş başka bir ölçekle korelasyonunu da göstererek geçerliğini kanıtlamayı amaçlamıştır. Mevcut çalışmada biz de, faktör analizi ve Cronbach- $\alpha$  testi yanında oluşturduğumuz ölçeğin OHIP-14 ile korelasyonunu da araştırdık.

#### 4.1.2. Çalışmanın demografik verileri

Mevcut çalışmaya yaşları 24 ile 78 arasında değişen (ortalama yaş 53.07 sene) toplam 265 katılımcı dahil olmuştur. Katılımcıların %57.7'si kadın (n=153), %42.3'ü erkektir (n=112). Anket çalışmasına dahil olan tüm katılımcıların ağızında en 1 yıldır fonksiyonda olan implantları bulunmaktadır. Çalışmaya dahil edilen 265 hastada toplam 897 implantta klinik ve radyografik değerlendirme yapılmıştır. Buna göre bir katılımcının ağızında bulunan ortalama implant sayısı 3.38 iken, bu implantların ortalama fonksiyonda olma süreleri 6.69 yıldır. Çalışmamıza dahil edilen hastaların %19.3'ü tansiyon, %7.5'i diabet, %6.8'i tiroid, %4.5'i anemi, %0.4'ü osteoporoz ve %1.1'i romatoid artrit olan bireylerdir. Tüm hastaların medikal durumları düzenli takip altındadır.

Peri-implant dokuların sağlığı 2017 Dünya Çalıştayında bildirilen kriterler göz önünde bulundurularak belirlenmiştir (76). İmplant çevresi dokular 6 noktadan sondlanmış ve beraberinde CD, KAK, PI, SKI, PİMÇ, KMI kayıt altına alınmıştır. Klinik ve radyografik değerlendirme sonucunda katılımcıların %42.6'sına peri-implant sağlık, %33.2'sine peri-implant mukositis ve %24.2'sine peri-implantitis tanısı konmuştur. İmplant bazında bir değerlendirme yapıldığında değerlendirilen 897 implantın %56.85'i (n=510) peri-implant sağlık, %27.09'u (n=243) peri-implant mukositis ve %16.05'i (n=144) peri-implantitis tanısına sahiptir.

Zitzmann ve Berglundh peri-implant hastalıkların prevalansını değerlendirdiği derlemesinde peri-implant mukositisin birey bazında %50 olduğunu bildirmiştir (388). Bunun yanında peri-implantitis katılımcıların %28-%56'sında, araştırmaya dahil edilen implantların ise %12-%43'ünde tespit edilmiştir. Derks ve Tomasi peri-implant mukositisin görülme sıklığının %43 (%19-%65) ve peri-implantitisin prevalansının %22 (%1-%47) olduğunu bildirmiştir (315). Insua ve ark. da hastayla ilişkili sonuçları değerlendirdiği çalışmasında peri-implantitisin görülme sıklığını hasta bazında %17.8, implant bazında %9.97 olarak rapor etmiştir (344). Literatürde peri-implant hastalıkların ortaya çıkma sıklığını bildiren araştırmalar geniş bir aralıkta sonuçlar sunmaktadır. Çalışmamızdaki katılımcılarda peri-implant hastalıkların gelişme sıklığının literatür verisi ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Katılımcıların öğrenim düzeyleri şu şekildedir; %1.9'u ilkokul, %5.7'si ortaokul, %26.4'ü lise ve %66'sı yüksekokul ve üniversitedir. Dolayısıyla oluşturulan örneklemin öğrenim düzeyinin yüksek olduğu söylenebilir. Eğitim durumu artan hastalarda implant

uygulamalarının da arttığı gözlenmiştir. Literatürde eğitimin durumunun dental implant uygulamaları üzerine etkisini araştıran çalışmalar karşıt sonuçlar bildirmektedir. Çalışmamızın bulgularını destekler şekilde Norveçli hasta popülasyonunda yapılmış bir çalışmada yüksek eğitim düzeyine sahip hastaların dental implant tedavisine başvurma oranının daha yüksek olduğunu belirtmiştir (389). Baracat ve ark.'nın Brezilyalı popülasyonda uyguladıkları çalışmada eğitim düzeyinin hasta memnuniyeti üzerine etkisi bulunmadığını bildirmiştir (390). Çalışmamızda eğitim düzeyi ile memnuniyet ve bilgi düzeyi arasında bir ilişki gözlenmemiştir. Sermsiripoca ve ark. eğitim düzeyi düşük bireylerin kapsamlı şekilde bilgilendirilmelerine karşın gerçekçi olmayan beklentiler içerisinde olduklarını rapor etmiştir (391). Düşük eğitim düzeyindeki hastaların dental implantın daha az bakım gerektirdiğine inandıklarını ve kontrol randevularına uyumun yetersiz olduğunu bildirmiştir. Biz de çalışmamızda toplanan verilere göre öğrenim düzeyi ile peri-implant hastalıkların görülme sıklığı arasında anlamlı bir ilişki gözlemledik ( $p=0.043$ ). Üniversite ve üzeri eğitim düzeyine sahip bireylerde peri-implant sağlık görülme sıklığı peri-implant mukositis ve peri-implantitis görülme sıklığından fazladır. Yine bu durumu destekler şekilde, Chatzopoulos ve ark. düşük eğitim düzeyiyle implant kayıpları arasında anlamlı bir ilişki rapor etmiştir (392). Ancak bunun tersine eğitim düzeyi ile peri-implant hastalık arasında ilişki olmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (393).

Çalışmamızı oluşturan popülasyonunun büyük bölümünün sigara alışkanlığı bulunmamaktadır. Katılımcıların %54.7'si sigara içmezken, %24.9'u günde 10 adetten az, %20.4'ü günde 10 adetten fazla sigara içmektedir. Literatüre göre sigara peri-implant hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür. Mombelli ve ark.'nın peri-implantitisin gözlenme sıklığının ve peri-implantitis gelişiminde etkili olan risk faktörlerini değerlendirdiği çalışmasında sigara ve periodontal hastalık geçişinin yüksek peri-implantitis prevalansı ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (394). Schwarz ve ark. tarafından gerçekleştirilen çalışmaya göre peri-implant hastalıkların gelişiminde zayıf plak kontrolü, periodontitis geçmişi, diyabet, hastanın idame tedavilerine uyumu ve bunların yanında sigara alışkanlığının etkili olduğunu rapor etmiştir (104). Mevcut örnekleminizde peri-implantitis tanısının konma eğilimi sigara içen bireylerde artmaktadır. Ancak gruplar arasında istatistiksel bir farklılık gözlenmemiştir ( $p=0.051$ ). İstatistiksel olarak sigara alışkanlığıyla peri-implant tanı arasında anlamlılık eğilimi olduğu gözlenmiştir. Çalışmamıza dahil olan katılımcıların büyük çoğunluğunun sigara içmemesi ve sigara içen

örneklemin sınırlı olması sigara ile peri-implant hastalıklar arasında istatistiksel olarak net bir ilişki gözlenememesinde etkili olabilir.

Çalışmamızda katılımcıların %71.3'ü dental implantlara dair diş hekimi tarafından bilgilendirilmiştir. Diş hekiminden sonra hastaların dental implantı seçmelerindeki en önemli faktör yakın çevresindeki insanların dental implant tedavisine dair tavsiyeleri olmuştur. Katılımcıların %21.6'sı aile ve arkadaşlarından dental implant tedavisini duymuştur. Televizyon ve internetin ise dental implant tedavisine karar verme aşamasındaki etkisi daha sınırlı kalmıştır. Katılımcıların sadece %6'sı televizyon ve internette gördüğü bir haberden sonra dental implant talep etmiştir. Çalışmamızın verileri literatür verilerini desteklemektedir. Dental implanta başvuran hastaların öncelikli bilgi kaynakları diş hekimleri ve bu takip eden durumda yakın çevresi olduğu bildirilmiştir (395–397). Daha sonra da internet, televizyon ve gazetenin hastanın tedaviye dair bilgi alma kaynakları olabileceği belirtilmiştir. Rustemeyer yaptığı çalışmada katılımcıların %41'inin dişhekiminden, %11'nin yakın çevreden, %5'inin televizyondan ve sadece %0.3'ünün internetten etkilendiğini bildirmiştir (397). Kohli, hastaların karar sürecinde tedaviye dair bilgiyi %53.6'sının dişhekiminden, %45.3'ünün yakın çevreden ve %9.5'inin televizyondan edindiğini rapor etmiştir (396). Tepper ve ark. ise hastaların %68'inin bilgiyi dişhekiminden aldığını bunu takip eden durumda %26 oranında yakın çevreden ve %23 oranında dergilerden edindiklerini bildirmiştir (395). Mevcut literatür verileri çalışmamızın bulgularını destekler niteliktedir. Leira ve ark. internet üzerinden paylaşılan kaynakların içeriğini ve hastalar açısından anlaşılabilirliğini değerlendirmiştir. Buna göre internet paylaşılan veriler yetersiz ve hastalar tarafından anlaşılması güç olarak değerlendirilmiştir (398). Çalışmamızda hastaların sınırlı kısmının internet üzerinden aldığı bilgi doğrultusunda dental implant tedavisini seçmesi bu açıdan olumlu değerlendirilebilir.

#### **4.1.3. Katılımcıların klinik ve radyografik bulgularının değerlendirilmesi**

Çalışmamızda katılımcıların tamamına klinik periodontal ve radyografik değerlendirme yapılmıştır. Dişler çevresinde altı noktadan SCD, KAK, PKİ, Pİ, DÇ kayıt altına alınırken, implant çevresinde bu parametrelere ek olarak KMİ değerlendirilmiştir. Katılımcıların tüm ağız klinik parametreleri değerlendirildiğinde PS grubuna kıyasla PM ve P-I grubundan SCD, KAK, PKİ, Pİ ve DÇ istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış göstermektedir. Yani tüm ağız klinik parametrelerin artış gösterdiği durumlarda peri-implant dokularda hastalık gelişme riski de artış göstermektedir (394). Bunun yanın

implantlar çevresinde KMİ, PS grubundan P-I gruba doğru anlamlı düzeyde azalmaktadır. P-I grubunda ortalama KMİ seviyesi en düşüktür. Literatür verileri peri-implant sağlığın korunması için keratinize mukozaya ihtiyaç olduğunu belirtmektedir (399,400). Sistematik bir derlemede 2 mm'den az keratinize mukoza plak akümülyasyonu ve yumuşak doku enflamasyonu ile ilişkilendirilmiştir (134). Souza ve ark. keratinize mukozanın 2 mm'den az olduğu durumda hastaların diş fırçala sırasında rahatsızlık hissettiğini bildirmiştir (401). Araştırmacı bununla ilgili olarak yetersiz keratinize mukozanın olduğu bölgelerde artmış plak ve kanama skoru gözlemlendiğini rapor etmiştir. Canullo ve ark. periodontal sağlıklı bireylerde peri-implantitis tanısı konmuş implant bölgelerinin yetersiz keratinize mukoza kalınlığı ile ilişkilendirilmiştir (402). Mevcut literatür verileri çalışmamızın bulgularını destekler niteliktedir. Ancak 2017 yılında gerçekleştirilen Dünya Çalıştayında peri-implant doku sağlığında keratinize mukozanın önemine dair kanıtın sınırlı olduğu bildirilmiştir (104).

Tüm ağız klinik parametrelerde bozulmanın şiddetiyle P-I gelişme riski artmış olsa da bazı katılımcılarda tüm ağız periodontal parametreleri sağlıklı grubun ortalamalarına yakın olmasına karşın implant çevresinde hastalık geliştiği gözlenmiştir. Buna göre klinik periodontal parametrelerin yanında implant cerrahi ve protetik fazla ilgili aşamada hekimin yaklaşımı, becerisi, tedavi planlaması da peri-implant sağlık üzerinde etkili olabilir. Literatür verilerine göre implant cerrahisinde ortaya çıkan travma, kompresyon nekrozu, enfeksiyon, osteotomi sırasında aşırı ısınma, aşırı okluzal kuvvetler, yetersiz bukkal veya lateral kemik hacmi, yetersiz keratinize mukoza, implantın hatalı pozisyonu implant çevresinde kemik kaybına neden olabilir (403–406). Bunun tam tersi olarak PS grubundaki bazı hastalarda SCD ve KAK düzeyinin 6mm fazla olduğu bölgeler kaydedilmiştir. Dişler çevresinde kaydedilen periodontal parametrelerin aksine implant çevresi dokuda herhangi bir hastalık gelişmemiştir. Yani periodontal hastalık öyküsü peri-implant hastalık gelişim riskini arttırdığı bildirilse de bazı durumlar uygulanan doğru tedaviyi takiben peri-implant dokular sağlıklı kalmayı sürdürmüştür.

Çalışmamızda yaşın klinik parametreler ve peri-implant doku sağlığı üzerine etkisine de bakılmıştır. Hastalar yaş aralıklarına göre üç gruba ayrılmıştır. 45 yaşının altındaki hastalar genç, 45-65 yaş arasındaki orta, 65 yaş üstündeki bireyler ileri yaş grubuna sokulmuştur. Buna göre yaş arttıkça hastaların ağızda bulunan dental implant sayıları artmaktadır. Ayrıca implantların fonksiyonda bulunma süresi de anlamlı düzeyde artış gösterir. Yaşla birlikte dişlerde kaybın artması ve bu bölgelerdeki eksikliklerin giderilme



ihtiyacı artan yaş grubunda implanta duyulan ihtiyacı açıklayabilir. Bunun yanında genç bireylerde ağızdaki implantların büyük çoğunluğu peri-implant sağlık tanısına sahipken, ileri yaş grubunda anlamlı düzeyde peri-implantitis tanısında artış ortaya çıkmıştır. Literatürde yaşın peri-implant hastalıklar için bir risk faktörü olup olmadığına dair veriler tartışmalıdır. Dreyer ve ark.'nın gerçekleştirdikleri sistematik derlemede dahil edilen 8 çalışmaya göre yaş peri-implant hastalıklarını gelişimi için bir risk değildir denmiştir (407). Diğer taraftan Marrone ve ark.'nın Belçikalı hasta popülasyonunda düzenledikleri çalışmada en az 5 yıldır implantları fonksiyonda olan 103 hasta üzerinde peri-implant risk faktörlerini analiz etmişlerdir. Araştırmacılar, çalışma verilerine göre 65 yaş üstü bireylerin peri-implantitise yatkınlık gösterdiğini rapor etmiştir (408). Moy ve ark.'nın çalışmaya dahil ettikleri hastaları yaşlarına göre alt gruplara ayırmışlardır. Buna göre 40 yaşın altındaki bireylerle kıyaslandığında 60 yaşın üzerindeki bireylerde implant başarısızlık oranları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (409). Araştırmacılar yaşla kemik rezorpsiyonundaki artışın ve kemik kalitesinde ortaya çıkan azalmanın bunda etkili olabileceğini belirtmişlerdir. Bunun yanında immünitinin ve iyileşme kapasitesinin azalması, yaşla birlikte motor fonksiyonların zayıflamasına bağlı olarak oral hijyen etkinliğinin azalması etkili olabilir (408). Bu bağlamda çalışmamızın bulguları literatür verilerine uyumludur. İleri yaş grubunda peri-implant hastalıkların gelişme riski artış göstermiştir.

Çalışmamızda katılımcıların %57.7'si kadın, %42.3'ü erkektir. Kadın ve erkeklerin yaşlarının ortalaması açısından anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Benzer şekilde ağızda fonksiyonda bulunan implant sayısı, fonksiyonda olma süresi ve peri-implant dokuların sağlığı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Cinsiyetin peri-implant doku sağlığı üzerine etkisini gösteren literatür verileri tartışmalıdır. Ferreira ve ark. erkeklerin kadınlara kıyasla önemli ölçüde peri-implantitis gelişimine yatkınlık gösterdiğini rapor etmiştir (410). Diğer taraftan Swierkot ve ark. bunun tam tersi olarak kadınlarda peri-implantitis gelişme riskini daha yüksek olduğunu bildirmiştir (411). Bunun dışında literatürde birçok çalışmada cinsiyetle peri-implant doku sağlığı arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir (344,407–409). Çalışmamızın bulgularına göre cinsiyetle peri-implant doku sağlığı arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Bu açıdan çalışmamızın sonuçları literatür verilerine uygundur.

#### 4.1.4. İmplant uygulamalarında hasta memnuniyeti sonuçları ve OHIP-14 ile kıyaslaması

Literatürde dental uygulamaların yaşam kalitesi üzerine etkisini değerlendiren çok sayıda çalışma bulunmaktadır (364,365,368). OHIP-14 güvenilirliği ve geçerliği kanıtlanmış ve literatürde dental tedavilerin yaşam kalitesi üzerine etkisini araştırmada en sık kullanılan ölçeklerden biridir (361). OHIP-14 ölçeğini Türkçeleştiren Başol ve ark. kendi örneklemelerinde ölçeğin güvenilirliğini ve geçerliğini göstermişlerdir (368). OHIP-14 katılımcıların olumsuz tecrübeleri üzerinden aldıkları tedavinin yaşam kalitesi üzerine etkisini göstermeyi amaçlar (362). Bu nedenle yüksek OHIP-14 skoru yaşam kalitesinin kötü yönde etkilendiğini gösterirken, düşük OHIP-14 skoru pozitif olarak yorumlanmaktadır. Çalışmamızda dental implant uygulamalarının oral sağlıkla ilgili yaşam kalitesine etkisini değerlendirmek ve oluşturduğumuz ölçeklerle korelasyonunu göstermek amacıyla referans ölçek olarak OHIP-14 ölçeği kullanılmıştır.

Dental implant tedavisinin yaşam kalitesi üzerine etkisini inceleyen birçok çalışma yaşam kalitesini önemli ölçüde arttırdığını göstermektedir (364,367). Literatür verisine göre implant destekli sabit restorasyonlar konvansiyonel protetik restorasyonlara göre daha yüksek yaşam kalitesi skoru sunmaktadır (346,367). Konvansiyonel protetik restorasyon kullanan bireylerde OHIP skorları implant destekli sabit protezlere kıyasla daha yüksek çıkmıştır (367). Çalışmamızda katılımcılara uygulanan ölçekler OHIP-14, Memnuniyet-Pozitif Tutum ve Bilgi anketleridir. Tüm katılımcıların toplam OHIP-14 skorunun ortalama değeri 22.93'tür. Bu değer PS grubundan P-I grubuna doğru istatistiksel olarak anlamlı olacak düzeyde arttığı gözlenmiştir. Buna göre PS grubunda ortalama OHIP-14 skoru 20.23 iken PM grubunda 22.82 ve P-I grubunda 27.85'tir. Kendi örneklemimizde peri-implant doku sağlığı bozulmuş bireylerde OHIP-14 skorlarının arttığı gözlenmiştir. Peri-implant doku sağlığının OHIP-14 skorları üzerine etkisini bildiren literatür verisi tartışmalıdır. Çalışmaların bir kısmı peri-implant hastalık bulgularının hasta tarafından algılanmadığını, bu nedenle OHIP-14 skorlarının peri-implant hastalık tanısından etkilenmediğini bildirmektedir (412,413). Gargallo-Albiol ve ark.'nın çalışmasına göre implantın çıkarılmasının gerektiği durumlarda dahi OHIP-14 skorunda anlamlı bir yükselme meydana gelmemiştir. OHIP-14 skorunda artışa neden olan faktör süpürasyon gibi hasta tarafından algılanabilen durumların varlığıdır (413). Diğer taraftan bazı araştırmalar peri-implantitisin yaşam kalitesini olumsuz etkileyerek hasta memnuniyetini

azaltacağını da bildirmektedir (344,414–416). Çalışmamızda OHIP-14 skorları P-I grubunda en yüksektir ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Buna göre peri-implant kemik kaybı ve iltihap artışı ile karakterize peri-implantitisin bu çalışmayı oluşturan bireylerin ağız sağlığı ve hayat kalitesi düzeylerini olumsuz yönde etkilediği görülmektedir.

Literatür verilerine göre cinsiyetin OHIP-14 skorları üzerine etkisi tartışmalı bir konudur. Bazı araştırmalarda ağız sağlığının yaşam kalitesi üzerine etkisini değerlendiren skorlara göre kadınların memnuniyet düzeylerinin daha yüksek olduğunu rapor etmiştir (340,417). Buna karşıt sonuçlar bildiren çalışmalar da mevcuttur. Erkeklerin ağız sağlığıyla ilişkili yaşam kalitesi skorlarının daha yüksek olduğunu rapor eden çalışmaların yanında cinsiyetin herhangi bir etkisinin bulunmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (366,418). İmplant destekli sabit protezlerle fonksiyonu geri kazandırılmış çalışmaların çoğunda cinsiyetin anlamlı bir etkisinin bulunmadığı gösterilmiştir (339,419–421). Çalışmamızın verileri mevcut literatür verisine paralellik göstermektedir. Buna göre cinsiyet OHIP-14 skorları üzerinde anlamlı bir etki yapmamıştır. Dental implant uygulamaları kadınlarda ve erkeklerde yaşam kalitesi üzerine benzer bir etki yapmıştır.

Benzer şekilde yaş değişkeninin OHIP skorları üzerine etkisini değerlendiren çalışmalar birbiriyle karşıt sonuçlar bildirmiştir. Bir grup araştırmada hasta yaşı arttıkça yaşam kalitesi skorlarının olumsuz etkilendiği rapor edilmiştir (365,417). Bunun yanında implant destekli sabit protezlerin yaşam kalitesi üzerine etkisini araştıran çalışmaların önemli bir bölümü yaşı önemli bir etkisinin bulunmadığını bildirmiştir (419–421). Mevcut çalışmamızda hastalar yaşlarına göre üç alt gruba ayrılmıştır ve gruplar arasında OHIP-14 skoru açısından istatistiksel düzeyde anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Dolayısıyla yaş, dental implant uygulamalarında yaşam kalitesi üzerine bir etki oluşturmamıştır.

Literatürde implant destekli protezler için bildirilen memnuniyet düzeyi oldukça yüksektir (344–346). Literatürde memnuniyeti değerlendiren çalışmaların birçoğunda Likert skalası üzerinden değerlendirme yapıldığı görülmektedir. Bu çalışmalarda hastaların tedaviden memnuniyet düzeyleri %80-95 arasında değişmektedir (344–346,348). Çalışmamıza katılan bireylerin oluşturulan Memnuniyet-Pozitif Tutum ölçeğinde ortalama skoru 3.56'dır. Katılımcıların %78.5'i zorunda kalsam tekrar dental implant yaptırırım demiştir. Ayrıca katılımcıların %83'ü diş eksiliğini tedavi ettirmek isteyen kişilere

öncelikli olarak implant tedavisini tavsiye etmektedir. Bu veriler mevcut literatür verileri ile uyumlu görünmektedir ve yüksek memnuniyeti destekler niteliktedir. Bununla birlikte memnuniyet-Pozitif tutum ölçeğinin peri-implant dokuların tanısından etkilendiği gözlenmektedir. Buna göre P-I grubunda Memnuniyet skoru PS ve PM gruplarına göre anlamlı düzeyde düşüş göstermektedir. Literatür verileri peri-implantitisin hastanın yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilediğini ortaya koymaktadır (344,414–416).

Literatürde cinsiyetin hasta memnuniyeti üzerine etkisi derğerlendiren çalışmalarda karşıt sonuçlarla karşılaşılmaktadır. Erkeklerin daha yüksek memnuniyet gösterdiğini bildiren çalışmaların yanında, kadınlarda memnuniyetin daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (345,365,417). Bunların yanında cinsiyetin hasta memnuniyeti üzerinden etkisi olmadığını rapor etmiş çalışmalar da bulunmaktadır (422). Çalışmamıza katılan hastaların memnuniyetinin cinsiyete göre değişimi değerlendirildiğinde, kadın hastaların ortalama memnuniyet skorları, erkek hastalara göre daha düşük olma eğilimdedir. Ancak gruplar arasında bu fark istatistiksel bir anlamlılık göstermemiştir ( $p=0.066$ ). Insua ve ark. kendi örneklemelerinde cinsiyetin memnuniyet, kaygı, bilgi düzeyi ve peri-implantitis varlığı üzerinde bir olmadığını bildirmiştir (344). Literatürde implant destekli protezlerde hasta beklentisinin, çiğneme, konuşma becerisinin, yakınlarına tavsiye etme düzeyinin cinsiyetten etkilenmediği gösterilmiştir (390,423). Bu veriler çalışma bulgularımızı destekler niteliktedir.

Benzer şekilde Memnuniyet ölçeğinin yaşla olan ilişkisi de değerlendirilmiştir. Yaş değişkeninin hasta memnuniyeti üzerine etkisini inceleyen çalışmalar tartışmalı sonuçlar bulmuşlardır. Bu alanda yapılmış olan çalışmaların birçoğu sonuçların yaştan etkilenmediğini bildirmektedir (424,425). Diğer taraftan Müller ve ark. kendi örnekleminde yaşla birlikte hastaların memnuniyet düzeylerinin arttığını, genç hastaların memnuniyet skorlarının daha düşük olduğunu bildirmiştir (426). Tepper ise bunun tam tersi olarak genç bireylerde memnuniyet düzeylerini yaşlılara kıyasla daha yüksek olduğunu rapor etmiştir (395). Çalışma verilerimiz değerlendirildiğinde katılımcılar yaşlarına göre genç, orta ve ileri yaş olmak üzere üç grupta değerlendirilmiştir. Buna göre genç, orta ve ileri yaş grupları arasında hasta memnuniyeti açısından anlamlı bir fark bulunmamaktadır ( $p=0.365$ ). Literatürde de Lima hastaların dental implant uygulaması öncesi ve sonrasındaki memnuniyet düzeylerini karşılaştırdığında uygulanan tedavinin hasta beklentilerini karşıladığını bildirmektedir. Hastaların beklentilerinin karşılanma düzeyleri yaş değişkeninden etkilenmemiştir (427). Levi de hastayla ilişkili sonuçlarını

Likert skalası üzerinden değerlendirmiş ve tedavinin hastalarda yüksek memnuniyet yarattığını bunun da yaştan etkilenemediğini rapor etmiştir (423). Yaşın hasta memnuniyeti üzerine etkisi olmadığına dair mevcut literatür sonuçları çalışma verilerimizi destekler niteliktedir. Çalışmamızda hastaların konuşma rahatlığı, çiğneme becerisi, hasta beklentisi, yakınlarına tavsiye etme düzeyi, mecbur kaldığında tekrar implant tedavisine başvurma durumu değerlendirildiğinde hastaların yüksek Likert skorları işaretlediği gözlenmektedir.

Tekrar implant yaptırma talebi hastaların önceki tecrübelerinden etkilenebilir. Yeni implant talebinin oluşan biyolojik komplikasyonlardan etkilenip etkilenmediği araştırıldığında mevcut çalışma verilerine göre peri-implantitis tanısı konmuş hastalarda tekrar implant yaptırma fikri peri-implant sağlık ve peri-implant mukositis gruplarına göre anlamlı düzeyde düşmektedir ( $p=0.004$ ). Literatürde yapılan bir çalışmaya göre kaybedilen bir implantın tekrar yaptırma fikri hastalarda yaşamak zorunda kalacağı ağrı ve aynı komplikasyonun tekrar oluşma riski yüzünden tedirginlik yarattığı gözlenmiştir. Buna göre katılımcıların %30'unun yeni implant yapılması teklifini reddettiği rapor edilmiştir (428). Bu verilerin tersine Gargallo-Albiol ve ark. ise bir implant başarısız olduğunda çıkarılan implant yerine yeni bir implant yerleştirilebildiğinde hastaların memnuniyet düzeylerinin etkilenmediğini ve hastaların gelecekte tekrar implant yaptırmak zorunda kalma fikrinin birçoğunda tedirginlik yaratmadığını bildirmiştir (413).

Memnuniyet ölçüm yöntemi ve ölçekte yer alan ifadelerin sonuçları etkileyebileceği ve genel memnuniyetin tedavi sonucu olarak yansıtılmasının hasta memnuniyetini inceleme konusunda yetersiz kalabileceği önerilmiştir (348). Misch ve ark tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada hastalara genel olarak protezinden ne kadar memnun oldukları sorulduğunda hastaların %79 yüksek skorlar işaretlemiştir. Ancak çiğneme, konuşma, estetik, konfor gibi faktörler ayrı ayrı sorulduğunda tatmin düzeyinin düştüğü belirtilmiştir (418). Mcgrath ve ark değerlendirilmesi amaçlanan bir durumun genel ifadeler yerine spesifik ifadeler üzerinden değerlendirilmesini tavsiye etmektedir (347). Mevcut araştırmada da bu literatür verilerine uygun olarak oluşturulan ölçeklerde ifade sayısı arttırılarak, hastaların memnuniyet düzeylerinin araştırılması hedeflenmiştir.

#### 4.1.5. İmplant uygulamalarında bilgi düzeyi sonuçları ve OHIP-14 ile kıyaslaması

Tüm katılımcıların Bilgi ölçeğine verdiği ortalama puan 3.54'tür. Bilgi ölçeğinden alınan puan PS grubundan P-I grubuna doğru artış gösterme eğilimindedir. Ancak P-I grubunda ortaya çıkan bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0.067$ ). Bilgi ölçeğinden alınan ortalama skorun cinsiyete göre değişimine bakıldığında grupların aldığı ortalama puan birbirine denktir. Bunun yanında farklı yaş grupları arasında Bilgi ölçeğinden alınan skor açısından da bir fark gözlenmemiştir. Genç, orta ve ileri yaş grubundaki bireylerin aldığı puanlar denktir. Insua ve ark. peri-implant hastalıklarla ilgili hastaların farkındalıkları, bilgi ve kaygı düzeylerini değerlendirdiği çalışmasında cinsiyetin ve takip süresinin anlamlı bir etkisinin olmadığını ancak yaşın bilgi düzeyi üzerinde etkili olduğunu rapor etmiştir. Genç bireylerin bilgi düzeyleri yaşlı bireylere kıyasla daha yüksek bulunmuştur (344). Yao ve ark. da hastaların çok azının peri-implant dokularda meydana gelen hastalıklarla ilgili bilgiye sahip olduğunu raporlamıştır (429). Burada hastanın farkındalık ve bilgi düzeyinin artırılması hekimin sorumluluğundadır. Ancak tedavi seçeneklerinin değerlendirildiği aşamada bunların çok ayrıntılı konuşulması hastanın dental implant tedavisine bakış açısını olumsuz etkileyebilir. Diğer taraftan hiç bilginin verilmemesi gerçek dışı beklentiler oluşturabilir (343,429).

Klinik parametrelerin ve değerlendirilen üç ölçeğin birbiriyle olan ilişkisi Spearman korelasyon analizi üzerinden değerlendirilmiştir. Klinik parametreler birbiriyle tutarlılık içerisinde bulgular vermiştir. SCD, KAK, PKİ, Pİ, DÇ birbiriyle pozitif yönlü korelasyon göstermektedir. Buna göre Pİ ve PKİ'nin arttığı durumda SCD, KAK, DÇ artış gösterme eğilimindedir. Klinik periodontal parametreler ile KMİ negatif yönlü korelasyon göstermektedir. Yine bu bulgu ışığında peri-implant dokuların sağlığının korunmasında keratinize mukozanın etkili olabileceği ortaya çıkmaktadır. Buna göre KMİ yetersiz olduğu bölgelerde Pİ'de bir artış meydana gelmekte ve beraberinde SKI, SCD, KAK ve DÇ düzeyinde artış gözlenme eğiliminde olur. Klinik periodontal parametrelerde yıkım yönünde bir artış meydana geldiğinde yani Pİ, SKI, SCD, KAK, DÇ'nin arttığı durumla OHIP-14 pozitif yönlü korelasyon göstermiştir. Buna göre klinik periodontal parametrelerin yıkımı gösterdiği durumda hastalar için olumsuz klinik tecrübeleri gösteren OHIP-14 skoru da artış gösterme eğiliminde olmuştur. OHIP-14 ile KMI ise negatif yönlü

korelasyon gösterir. Buna KMI'nin yetersiz olduğu durumda OHIP-14 skorları artış gösterir.

OHIP-14 skorları memnuniyet ölçeği skorlarıyla negatif yönlü korelasyon içerisindedir. Buna göre OHIP-14 skorları artmış yani ağız sağlığıyla ilgili olumsuz tecrübeleri fazla olan bireylerin memnuniyet düzeyleri düşme eğilimindedir ve bu sonuç kendi içerisinde tutarlıdır.

Diğer taraftan OHIP-14 skorlarıyla Bilgi ölçeğinden alınan skorlar arasında pozitif yönlü doğrusal bir korelasyon gözlenmiştir. OHIP-14 skoru yüksek yani olumsuz tecrübeleri fazla olan bireylerin yüksek bilgi düzeyiyle ilişkili olması, hastaların olumsuz tecrübeleri arttıktan sonra farkındalıklarının artış gösterdiğini düşündürebilir. Yani OHIP skorları düşük ve ağız sağlığının olumsuz etkilerini yaşamamış bireylerde farkındalık düşüktür. O halde başlangıçta hekimlerin hastaları bilgilendirmeleri ya da hastaların hekimin tavsiyelerine ilgisiyle ilgili eksiklikler bulunabilir. Dişhekimleri hastaların bilgilendirilmesi konusunda en önemli kaynaktır. Ancak, hastalara tedavi sürecinde verilen bilgilerin %30 ila %60'ı ilk 1 saat içerisinde unutulmakta ve bu nedenle hekim tavsiyelerinin yarısı olması gerektiği şekilde uygulanamamaktadır (430). Bu nedenle hastaları bilgilendirmek için sözlü yönlendirmelerin dışında yazılı ve görsel kaynaklardan faydalanmak bir seçenek olabilir. Dahası her hastaya tedaviden önce ortalama 30 dk boyunca implant tedavisine dair bilinmesi gerekenler anlatılmasına ve bilmesi gerekenler bir kitapçık olarak kendisine verilmesine rağmen düşük eğitim düzeyindeki hastaların tedaviye dair bilgi düzeylerinin düşük olduğu ve gerçek dışı beklentilere sahip oldukları gözlenmiştir (391). Dolayısıyla bilgilendirilme şeklinin de hastanın sosyokültürel durumu göz önünde bulundurularak şekillendirilmesi faydalı olabilir.

Yaşın ve cinsiyetin OHIP-14, Memnuniyet ve Bilgi ölçekleriyle arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmemiştir. Diğer taraftan yaş ile ihtiyaç duyulan implant sayısı arasında pozitif yönlü doğrusal bir korelasyon bulunmaktadır. Yaşla birlikte diş eksikliklerinde meydana gelen artışın bir sonucu olarak implant ihtiyacının da artması beklenen bir durumdur. Ancak yaşla birlikte pozitif yönlü korelasyon gösteren bir başka değişken P-I tanısıdır. Buna göre ilerleyen yaşlarda P-I görülme sıklığında bir artış meydana gelmektedir. Literatür verileri ağız bakım etkinliğinin azalması, vücudun iyileşme kapasitesinin düşmesi, immünitenin zayıflaması, kemik rezorpsiyonunun yaşla artması ile

ilişkili olarak peri-implantitis gelişiminin ilerleyen yaşlarda artabileceğini göstermektedir (408,409).

P-I tanısı, yaş, implant sayısı, OHIP-14 ve Bilgi ölçeği skorları ile pozitif yönlü, Memnuniyet ölçeği skorları ile negatif yönlü korelasyon göstermiştir. Benzer şekilde peri-implant dokuları sağlığı peri-implant sağlıktan peri-implantitise doğru ilerledikçe OHIP-14 ve Bilgi ölçeği skorları artış eğilimindeyken, Memnuniyet skorları düşme eğilimindedir.

Ölçeklerde metodolojik olarak 2 alt gruba dahil olmayan 3 ifade ölçekler değerlendirilirken analiz dışında tutulsa da bu ifadelere katılımcıların verdiği skorların paylaşılmasının faydalı olabileceği düşünülmüştür. Buna göre “İmplant pahalı bir tedavi seçeneğidir” ifadesine, tüm örneklemin %81.5’i Likert Skalasında 4 ya da 5’i işaretleyerek bu ifadeye katılmışlardır. Katılımcıların sadece %12.1’i implant tedavisinin pahalı olmadığını düşünmektedir. Buna göre katılımcıların büyük bölümü implanta ulaşmanın ekonomik olarak kolay olmadığını düşünmektedir. Literatürde benzer şekilde implant tedavisinin hastalar tarafından maliyetli bulunduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (332,431). Ancak bu verilerin toplumların sosyo-ekonomik düzeylerinden etkilenebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle verilerin toplumların kendi içerisinde değerlendirilmesi daha sağlıklı olabilir. Oluşturulan ölçeklerin dışında tutulan bir diğer ifade “İmplant kemik tarafından reddedilebilir.” ifadesidir. Katılımcıların %72’si bu ifadeye katılırken, sadece %5.3’ü buna katılmamıştır. Katılımcıların %22.6’sı ise bu ifadenin katılıp katılmama konusunda kararsız kalmıştır. Ölçeklere dahil edilmeyen son ifade ise “İmplant çevresinde gelişebilecek sorunlarla ilgili yeterince bilgiye sahibim.” ifadesi olmuştur. Katılımcıların %55.1’i bu ifadeye katılırken, %26.8’i kararsızdır. %18.1’i ise bu ifadeye katılmamaktadır.

Tüm veriler değerlendirildiğinde hastaların genel olarak implant tedavisinden yüksek memnuniyet duydukları ortaya çıkmaktadır. Ancak bu memnuniyet hastaların olumsuz tecrübelerinden etkilenmektedir. İmplant çevresinde meydana gelen biyolojik komplikasyonlar anlamlı düzeyde tedavi memnuniyetini düşürmüştür. Düşen memnuniyet skorlarıyla birlikte OHIP-14 skorları negatif korelasyon göstermektedir. Peri-implant hastalıkların geliştiği gruplarda OHIP-14 skorları anlamlı düzeyde artmıştır. OHIP-14’ün olumsuz tecrübelerin bildirildiği bir ölçek olması düşük memnuniyetle negatif korelasyon göstermesini açıklayabilir. Son olarak katılımcıların bilgi düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki gözlenmese de P-I grubundaki katılımcıların bilgi skorları artış eğilimindedir.



Bununla birlikte bilgi skorlarının OHIP-14 ve peri-implant tanyla pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Buna göre peri-implant hastalıkların gelişimi ve olumsuz tecrübeler bilgi skorlarında artışla ilişkilidir.

#### **4.2. İmplant Uygulamalarında Peri-implant Doku Sağlığı ve Serum IL-6, CRP, sST-2 Düzeylerinin Değerlendirilmesi**

Dişler çevresinde gelişen bir enflamasyonun lokal ve sistemik sağlığı etkileyebileceği gösterilmiştir (292). Dişler çevresinde artan enflamasyonun sonucu olarak damar dışına çıkan eksuda, DOS miktarında bir artış meydana getirir. Buna bağlı olarak DOS'un içerisinde yıkımla ilişkili olarak IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-12, TNF- $\alpha$ , PGE<sub>2</sub> düzeyinin arttığı gösterilmiştir (170). Lokal enflamasyona neden mikroorganizmanın ve dokuda düzeyi artmış sitokinlerin ülsere periodontal dokularda ortaya çıkan kanama aracılığıyla dolaşıma geçmesiyle dolaşımdaki enflamatuvar biyobelirteçlerin de düzeyinde artış meydana gelebilmektedir. Periodontal hastalığın sistemik enflamasyon belirteçlerinin düzeyinde artışa neden olabileceği gösterilmiştir (300,301).

Periodontal hastalığa benzer karakterdeki peri-implant hastalıklar da enflamasyonla eşlik eder (123). Peri-implant hastalıkların gelişimi ile dişler çevresinde DOS'ta bir artış olduğu gibi PISS'de de artış rapor edilmiştir. PISS'nin içerisinde IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  gibi enflamatuvar sitokinler diştekine benzer şekilde artış gösterir (263–265).

Dişler ve implantlar çevresinde yıkımla ilişkilendirilmiş en önemli sitokinlerden biri IL-6'dır. Sağlıklı dokuda bulunmazken, doku yıkımında düzeyi arttığı ve doku yıkımıyla IL-6 arasında pozitif yönlü bir korelasyon olduğu bildirilmiştir (173,174,265). Lokal olarak enflamasyonla ve yıkımla ilişkili en önemli sitokinlerden biri IL-6 iken, sistemik enflamasyonun varlığını gösteren en önemli belirteçlerden biri ise CRP'dir. CRP enflamatuvar sitokinlerin düzeylerinde artışa bağlı olarak karaciğerden salgılanır ve düzeyindeki artış beraberinde enflamatuvar sitokinleri üretimini uyarır . (272)Enflamatuvar karakterdeki periodontal ve peri-implant hastalıkların sistemik enflamasyonda artışa neden olabileceği bilinmektedir (274,277,281). Ancak literatürde karşıt sonuçlar bildiren çalışmalar da mevcuttur. Vohra peri-implant cep derinliği ve kanama indeksinin CRP düzeyiyle pozitif yönlü korelasyon gösterdiğini bildirmiştir (289). Benzer şekilde Kulkarni ve ark. da P-I grubunda PS grubuna kıyasla CRP düzeyinin iki kat arttığını rapor etmiştir

(290). Diğer taraftan bunların aksine Hultin ise peri-implant hastalıklarla ilişki olarak serum CRP düzeyinde anlamlı bir değişim gözlemlememiştir (124).

Çalışmamıza özgünlük katan ve mevcut biyobelirteçlerin dışında enflamatuvar hastalıkların patogeneziyle ilişkili olabileceği düşünülen bir diğer belirteç sST-2'dir. sST-2, IL-33'ün etki mekanizmasında önemli bir reseptör olan ST-2L ile etkileşimini engelleyen bir tuzak reseptörüdür. Kardiyovasküler hastalıklarda önemli bir prognostik belirteç olarak değerlendirilmesinin yanında allerji, ateroskleroz, romatoid hastalıklar, kanser, sepsis, diabet, Crohn hastalığı, ülseratif kolit, astım gibi birçok enflamatuvar yanıtla ilişkili hastalıkta düzeyinin arttığı gözlenmiştir (185). Bu bağlamda enflamatuvar yanıtla karakterize olan periodontal ve peri-implant hastalıklarda düzeylerinin etkilenebileceği düşünülerek çalışmamızda lokal ve sistemik olarak IL-6, sST-2 ve CRP biyobelirteçlerinin değişimi analiz edilmiştir.

Literatürde enflamatuvar bir hastalık olan periodontitiste serum sST-2 düzeyinin değerlendirildiği bir araştırma tespit edilmiştir (219). Literatürde bildirilen araştırmadan farklı olarak çalışmamızda biyobelirteçlerin düzeyi hem serumda ve hem de implant çevresinde PISS'de analiz edilmiştir. Peri-implant hastalıklarda PISS'de IL-6 ve sST-2, serumda ise CRP, IL-6 ve sST-2 düzeyleri kıyaslanmıştır.

#### **4.2.1. Biyokimyasal örneklemin demografik verileri**

Biyokimyasal belirteçlerin değerlendirildiği çalışmaya tüm örneklemden yaşları 27 ile 65 (ortalama  $51.8 \pm 11.3$  yaş) arasında değişen 69 hasta dahil edilmiştir. Bu hastalardan 23'ü PS, 24'ü PM ve 22'si P-I tanısına sahiptir. PS grubundaki katılımcıların yaş ortalaması 45.2, PM grubundakilerin 54.08 ve P-I grubundakilerin 56.30 senedir. Peri-implantitis grubunun yaş ortalaması anlamlı derece daha yüksektir ( $p=0.014$ ). Bu hastaların implantlarının ortalama fonksiyonda olma süreleri de gruplar arasında farklılık göstermektedir. P-I grubundaki implantların ortalama fonksiyonda olma süreleri 8.40 sene iken, PM grubundaki implantların 6.50 sene ve PS grubundakilerin 6.08 senedir. P-I grubundaki implantların fonksiyonda olma süreleri istatistiksel olarak PS grubundakilerden daha yüksektir ( $p=0.027$ ). P-I grubunda hem yaş ortalaması hem de implantların fonksiyonda kalma süreleri artış göstermiştir. Literatürde ilerleyen yaşın peri-implant doku sağlığı üzerine etkisini değerlendiren çalışmalar değerlendirildiğinde, Marrone ve ark. ilerleyen yaş grubunda peri-implantitis riskinin arttığını rapor etmiştir (408). Moy ve ark. da yaşlı bireylerde implant başarısının önemli ölçüde düştüğünü bildirmiştir (409).

Araştırmacılar ilerleyen yaşa bağlı olarak el becerisinde bozulmanın ve vücudun iyileşme kapasitesinin azalmasının bunda etkili olabileceğini belirtmektedir (408). Mevcut literatür verileri çalışmamızın bulgularını destekler niteliktedir. Çalışmamızda peri-implantitis grubundaki implantların fonksiyonda olma süreleri diğer gruplara göre daha yüksektir. Çalışmamızın bulgularını destekler şekilde Maximo ve ark. 113 hastada 347 implant üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada peri-implant hastalıklarının implantın fonksiyonda olma süresiyle ilişkili olacak şekilde arttığını bildirmiştir (393). Derks ve Tomasi 15 çalışmanın dahil edildiği sistematik derlemede 11 çalışmanın verisini meta analize dahil etmiştir. 11 çalışma ile gerçekleştirilen meta analiz verilerine göre fonksiyon süresiyle peri-implantitis prevalansı pozitif korelasyon göstermiştir (315). Yine benzer şekilde Dreyer ve ark.'nın gerçekleştirdiği sistematik derlemede dahil edilen çalışmaların verilerinin büyük heterojenite gösterdiği belirtilmesinin yanında fonksiyon süresiyle peri-implant hastalık gelişme riskinin ilişkili olabileceği kabul edilmiştir (407). Belirtilen literatür verileri çalışmamızın bulgularını destekler niteliktedir.

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların %50'si yüksekokul ve üniversite mezundur. %40.9'u lise, %9.1'i ise ortaokul mezunudur. Eğitim durumu açısından gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Bu araştırmaya dahil edilen katılımcılar Ankara Başkent Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'ne başvuran hastalar arasından seçilmiştir. Oluşturulan örneklemin eğitim düzeyinin yüksek olduğu gözlenmiştir. Öğrenim düzeyinin dental implant tedavisine etkisini değerlendiren çalışmalar incelendiğinde, Berge ve ark. yüksek öğrenim düzeyine sahip bireylerin dental implant tedavisini daha çok tercih ettiğini belirtmiştir (389). Bunun yanında düşük eğitim düzeyine sahip bireyler dental implantları tercih ettiğinde hekimle olan iletişimlerinin yetersizliğine bağlı olarak gerçek dışı beklentilere sahip olabilecekleri ve hekim tavsiyelerine uyumlarının düşük olduğu rapor edilmiştir (390). Bu bağlamda düşük eğitim düzeyinin implant kayıplarıyla ilişkili olabileceği belirtilmektedir (392). Diğer taraftan çalışmamızda biyokimyasal analizin yapıldığı örnekleme değerlendirdiğimizde öğrenim düzeyinin memnuniyet, bilgi ve OHIP-14 skorları üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı gözlenmiştir. Çalışmamızın bulguların destekler şekilde Baracat ve ark.'nın Brezilyalı popülasyonda uyguladıkları çalışmada da eğitim düzeyinin hasta memnuniyeti üzerine etkisi bulunmadığı bildirilmiştir (390). Canallatos ve ark. ise eğitim düzeyi daha yüksek bireylerin ağız sağlığı ile ilişkili hayat kalitelerine dair skorları daha yüksek olma eğiliminde olduğunu rapor etmiştir (432). Preciado ve ark. da eğitilmiş bireylerde OHIP-14 skorlarının anlamlı düzeyde düştüğünü

belirtmiştir (419). Araştırmacılar yüksek eğitim düzeyine sahip bireylerin protezin fonksiyonunu, implant tedavisini ve limitasyonlarını daha iyi anladığını ayrıca eğitilmiş kişilerin ağız bakımlarına daha fazla dikkat ettiğini ve idame fazında düzenli kontrollere daha çok uyduğunu belirtmiştir. Böylece yüksek eğitim düzeyindeki insanların tedavilerden daha memnun kalabileceklerini belirtmiştir (432). Ancak çalışmamızın üniversite ortamında ve yüksek eğitim düzeyinin hakim olduğu bir grupta gerçekleştirilmesi sonuçların genellenmesinde dikkatli olmayı gerektirmektedir.

Biyokimyasal belirteçlerin değerlendirildiği 69 hastanın %72.2'si dental implantlarla ilgili bilgiyi dişhekiminden, %22.7'si aile ve yakın çevresinden %4.5'i ise televizyon ve internetten aldığını belirtmiştir. PS, PM ve P-I grupları arasında bilgi kaynağı yönünden istatistiksel bir farklılık gözlenmemiştir ( $p=0.778$ ). Bu bulgular çalışmanın tüm örnekleme benzerdir. Literatür verileri hastaların günümüzde hala öncelikle hekimlerden bilgi almayı tercih ettiklerini göstermektedir (395–397). İnternetteki verilerin doğruluğu ve anlaşılabilirliği sınırlı olması nedeniyle hastaların gerçek dışı beklentiler taşımaya neden olabilir (342). Bu nedenle hastaların öncelikle hekimlerden bilgi talep etmesi olumlu bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir.

#### **4.2.2. Biyokimyasal örneklemin tüm ağız klinik parametrelerinin değerlendirilmesi**

Peri-implant doku sağlığına göre alt gruplara ayrılmış hastaların tüm çene klinik parametreleri ölçülüp kayıt altına alınmıştır. P-I grubunda SCD, KAK, PKİ anlamlı derece yüksektir. Bunun yanında SCD'nin ve KAK'nin 6 mm'den fazla olduğu bölge sayısı P-I grubunda anlamlı derece yüksek olduğu görülmektedir. Dolayısıyla tüm ağız klinik parametrelerin olumsuz yönde artış gösterdiği bireylerde peri-implantitis gelişme ihtimali de artış göstermiştir. Literatürde periodontal hastalığın peri-implantitis gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir (104,316,403,433). Güncel bir sistematik derlemeye göre periodontitis hastalarında peri-implantitis gelişme riski periodontitis olmayanlara göre iki katından daha fazladır (316). Literatür verileri değerlendirildiğinde, çalışma bulgularımıza uyumlu olduğu gözlenmiştir.

Klinik parametrelerin ortalama değerlerinde artışın yanısıra, örneklemelerin minimum-maksimum değerleri analiz edildiğinde klinik parametrelerin kesiştiği durumlar olduğu göze çarpmaktadır. Yani klinik parametreleri sağlıklı grubun değerlerine uyumlu

hasta grubundaki katılımcılar olduğu gözlenmiştir. Buna göre SCD, KAK, PKİ, Pİ'nin sağlıklı gruptaki katılımcılara uyumlu olduğu bazı bireylerde implant çevresinde PM ve P-I geliştiği görülmektedir. Literatüre göre mikrobiyal dental biyofilmin oluşturduğu enflamatuvar yanıtın yanında tedavinin planlama ve uygulama aşamasından protetik restorasyon aşamasına kadarki eksiklikler ya da uygulama yanlışlıklarının kemik kaybını etkileyebileceği belirtilmektedir (403–406). Çalışmamızda tüm çene klinik parametreleri sağlıklı bir tabloyu yansıtırken, implant özelinde yıkım olması bu eksikliklerle ilişkili olabilir.

#### **4.2.3. Biyokimyasal örneklemin alan bazında klinik parametrelerinin değerlendirilmesi**

Tüm çene klinik parametrelerin yanında sadece PISS'nin alındığı implant çevresindeki klinik parametreler kıyaslandığında hastalık şiddetine paralel olarak gruplar arasında belirgin farklılıklar ortaya çıkmaktadır. SCD, mSKİ, mPİ, belirgin şekilde P-I grubunda daha yüksektir. Beklenen bir durum olarak P-I grubunda yıkımın artmasıyla cep derinliğinde, kanama indeksinde, plak indeksinde belirgin bir artış meydana gelmiştir. Diğer taraftan KMİ peri-implantitis grubunda daha düşüktür. Yapılan araştırmalarda bir fikir birliği bulunmamakla birlikte peri-implant keratinize mukoza uzun dönem implant başarısı için önemli olduğu bildirilmiştir (133,134). 2 mm'den az olan keratinize mukoza kalınlığı fırçalama sırasında hastanın ağrı hissetmesine neden olabilir (401). Bununla da ilişkilendirebileceğimiz şekilde 2 mm'den yetersiz keratinize mukoza varlığında plak akümüasyonu ve kanamanın daha yaygın gözlemlendiği rapor edilmiştir (134). Canullo ve ark. peri-implantitis tanısı konmuş bölgeler ile keratinize mukoza yetersizliği arasında bir korelasyon gözlemlemiştir (402). Ancak bunların yanında 2017 Dünya Çalıştayında peri-implant doku sağlığı için keratinize mukoza önemi bildiren çalışmaların sunduğu kanıtın sınırlılığı olduğu bildirilmiştir (104). Çalışmamızda bu literatür verilerine paralel olarak KMİ yetersiz olduğu bölgelerle, peri-implantitis tanısı ilişkilendirilmiş ve bu bölgelerde kanama ve plak indeksinin de arttığı gözlenmiştir.

#### **4.2.4. Peri-implant sulkuler sıvı hacmi ve biyokimyasal parametreler**

Çalışmamızda implant çevresinde enflamasyon düzeyiyle birlikte biyobelirteçlerde meydana gelen lokal değişiklikler değerlendirilmiştir. PISS, peri-implant sağlık durumunu değerlendirmek amacıyla kullanılabilir invaziv olmayan tekniktir (434). Peri-implant

dokularda sitokin düzeylerini değerlendirmeye olanak sağlayarak, aktif peri-implant yıkımla ilişkilendirilebilecek sitokinlerin analizine imkan tanır. PISS, implant çevresi dokularda enflamasyona bağlı damarsal geçirgenliğin bir sonucu olarak doku dışına çıkan eksudayla ilişkili olduğu gösterilmiştir (265). PISS, gingival pleksustaki damarsal yapılardan meydana gelen osmotik değişimle düzenlenen enflamatuvar eksudadır ve konakla ilişkili enzimler, enflamatuvar mediatörler ve doku yıkım ürünleri içermesi açısından DOS'a benzerdir (435). Peri-implantitis hastalarında enflamasyon ve enflamatuvar mediatörlerin artışıyla ilişkili olarak PISS düzeyinin artacağı gösterilmiştir (436,437). Mevcut çalışmadaki bulgular implant çevresinde toplanan PISS hacmi açısından anlamlı şekilde ayrılmıştır. PISS hacminin hastalık şiddetine paralel olarak artış gösterdiği saptanmıştır. PS toplanan PISS hacminin medyanı 0.16 µl iken, PM'de 0.32 µl ve P-I'da 0.46 µl'dir (p<0.001). Literatür verileri çalışmamızın bulgularını destekler niteliktedir. Ayrıca bu yöntemle biyobelirteçler analiz edilerek hastalığın erken dönemdeki tanısı, hasta yatkınlığı değerlendirilebilir. Belirli spesifik belirteçlerin tespit edilmesi hastalığın başlangıcı ve ilerlenmesinin anlaşılmasıyla etkilenmiş implantların prognozunda farklı tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine yardımcı olabilir (438).

#### **4.2.5. Peri-implant sulkuler sıvıda IL-6 düzeyindeki değerlendirilmesi**

Çalışmamızda lokal değişimini değerlendirdiğimiz biyobelirteçlerden biri IL-6'dır. IL-6, B lenfosit, monosit, makrofaj, keratinosit, endotelyal hücre, fibroblast gibi çok sayıda hücre tarafından üretilen bir sitokindir. Normal şartlarda sağlıklı bir dokuda üretilmemesine karşın periodontopatojenlerin varlığında ve enflamatuvar doku yıkımı gerçekleştiğinde artış göstermektedir. Diğer taraftan makrofajlar ve T lenfositlerin diferansiyasyon ve aktivasyonunda önemli rolü olduğu bilinmektedir (58,59). Çalışmamızda PISS'de IL-6'nın total miktarı PS grubunda 0.90 pg/30s, PM grubunda 2.49 pg/30s ve P-I grubunda 3.02 pg/30s'dir. P-I'nın IL-6 düzeyi PS ile kıyaslandığında iki katından fazla artmasına karşın gruplar arasında istatistiksel fark ölçülmemiştir. Literatürde peri-implant hastalıkta IL-6 düzeyinde meydana gelen değişimi bildiren çalışmalarda karşıt bulgular rapor edilmiştir. Çalışmaların bir kısmında IL-6'nın peri-implant dokularda meydana gelen yıkımın göstergesi olarak artış eğiliminde olduğu bildirilmektedir (263–265). Diğer taraftan araştırmaların bir kısmında ise IL-6 düzeyinde yıkımla ilişkili olabilecek bir değişim olmadığı rapor edilmektedir. Mengel ve ark. periodontal yıkımı olan ve olmayan hastalarda peri-implant sulkus sıvısındaki IL-6 düzeyini kıyaslamış ve gruplar

arasında istatistiksel bir farklılık bulunmadığını bildirmiştir (266). Salcetti ve ark. sağlıklı implantlarla, başarısız olmuş implant bölgelerinde IL-6 düzeyini analiz etmiş ve başarısız olmuş implant bölgesinde IL-6 düzeyinde belirgin bir artış meydana gelmediğini rapor etmiştir (267). Yine benzer bulguları bildiren bir başka çalışmada Severino ve ark. 40 örneklemeden toplanan PISS'de peri-implant doku sağlığının sitokin düzeyi üzerine etkisini araştırmıştır (439). Buna göre P-I grubunda IL-17'nin anlamlı düzeyde arttığı rapor edilirken, IL-6, IL-8 ve IL-10 düzeyi PS ve P-I gruplarında denktir. Belirtilen literatür çalışmalarıyla uyumlu olarak, çalışmamızda peri-implant hastalıklarda IL-6 düzeyi artmış olsa da gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. IL-6 total miktarının peri-implantitise doğru ilerledikçe artış eğiliminde olduğu saptanmasına karşın verilerin standart sapma değerlerinin yüksek olması istatistiksel olarak sonuçları etkilemiş olabilir.

Literatürde, sigaranın peri-implant doku yıkımında olumsuz etkilerinin olması ve sigara içen peri-implantitis hastalarının sigara içmeyen peri-implantitis hastalarıyla kıyaslandığı bir çalışmada sigara içen grupta daha yüksek düzeyde doku yıkımı ve buna paralel olarak PISS hacminde ve PISS IL-6 düzeylerinde artış gösterdiği bildirilmiştir (440). Bu araştırmada sigaranın olumsuz etkilerini ortadan kaldırmak ve gruplar arasında sigara yönünden homojenizasyon oluşturmak amacıyla çalışma örnekleme sigara içmeyen bireylerden oluşturulmuştur.

PISS IL-6 konsantrasyonlarının değerlendirildiği araştırmalarda enflamasyon şiddetiyle IL-6'nın arttığını gösteren bulguların yanısıra, sitokin konsantrasyonlarının yıkımla ilişkisini gösteremeyen araştırmalar da vardır (439,441–443). Melo ve ark. peri-implantitis ve sağlıklı implantlardaki PISS IL-6 konsantrasyonlarını araştırmış ve elde edilen verilerin her iki grupta da benzer düzeyde olduğunu rapor etmişlerdir (443). Bu çalışmanın verilerinde PISS IL-6 konsantrasyonları incelendiğinde ise IL-6'nın toplam konsantrasyonu PS grubunda 102.27 pg/μl, PM grubunda 35.85 pg/μl ve P-I grubunda 58.52 pg/μl'dir. IL-6 konsantrasyonu en yüksek peri-implant sağlık grubunda bulunmuştur. Ancak elde edilen sonuçlar, IL-6 konsantrasyonu açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir (p=0.115). PISS hacmi PS'den P-I'e doğru belirgin bir artış göstermesi, IL-6 konsantrasyonunun P-I grubunda en düşük olmasını açıklayabilir. IL-6'nın total miktarı, konsantrasyon verisinin tam tersine P-I grubunda en yüksek düzeyde ölçülmüş olması bunu desteklemektedir. Literatürde PISS hacminin konsantrasyonu doğrudan etkilediği gösterilmiştir (225,226,444–446). Fonseca ve ark.'nın peri-implant hastalıklarda PISS'de sitokin düzeyini değerlendirdiği çalışmada sitokin miktarı yerine

konsantrasyonu hesapladıklarında örneklerin çok fazla dilüe olduğu rapor edilmiştir (445). PISS hacminin daha yüksek düzeyde olduğu durumlarda damarsal yapılardan sızan plazmanın buna neden olabileceğini düşündükleri belirtilmiştir. Bunu destekleyecek şekilde farklı biyobelirteçlerin hastalıkla ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalarda hastalıklı gruplarda sulkus hacminin en fazla olduğu ve buna bağlı olarak hastalıkla ilişkili biyobelirteç düzeyinin konsantrasyonunun düşük ölçüldüğü bildirilmiştir (225,226).

Benzer durum dişler için DOS örneklerinde sitokin düzeylerinin değerlendirilmesinde de geçerlidir. Kağıt strip'e toplanan sıvı miktarının, cep içerisinde hali hazırda bulunan sıvı ile işlem süresince sulkus içerisine dokudan geçen sıvı belirlemektedir (446). Sulkus içerisinde var olan oluk sıvısı miktarı cep derinliğinden etkilenmektedir. İşlem sırasında dokudan geçen oluk sıvı miktarı ise işlem süresinden ve akım hızından etkilenir. Bu nedenle toplanan sıvının hacmi konsantrasyonu etkileyebilir (446). Tymkiw ve ark. enflamasyon varlığında sağlıklı bölgelere kıyasla DOS akımının 30 kat arttığını belirtmiş ve periodontitiste düzeyini inceledikleri 22 sitokin konsantrasyonu yerine miktarını değerlendirmiştir (180). Benzer şekilde Buduneli ve ark. IL-15 için hem total miktar hem de konsantrasyonu rapor etmiştir (447). Enflamasyon varlığında DOS hacminin iki kat arttığı bunun da konsantrasyon ve total miktar için ters etki yaptığı gösterilmiştir.

#### **4.2.6. Peri-implant sulkuler sıvıda sST-2 düzeyinin değerlendirilmesi**

IL-1 ailesi, IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1Ra, IL-18 ve IL-33'ü kapsamaktadır. IL-1 ailesinin bir üyesi olan ve endotel hücreler tarafından üretilen IL-33 ve doğal ve kazanılmış immün yanıtta kilit bir rol oynar (184). IL-33 ST-2 reseptörü için bir ligand görevi görmektedir (184). ST-2, IL-1 reseptör ailesinin bir üyesidir. Bu nedenle hücre sinyalizasyonunda immün yanıt düzenlenmesinde ve enflamasyonla ilgili süreçte görev almaktadır. İnsanda 2. kromozom üzerinde yer alan ST-2 geninde kodlanmış iki izoformu bulunmaktadır. Bunlardan ilki serumda serbest halde bulunan sST-2, diğeri ise transmembran formunda olan ST-2L'dir (185). ST-2'nin transmembran formu olan ST-2L primer olarak hematopoetik hücrelerden salgılanırken, sST-2'nin kaynağı belirsizdir. sST-2'nin doku hasarı veya strese kardiyak fibroblastlardan ve kardiyomiyositlerden, diastolik yüklemeye yanıt olarak da endotel hücrelerden salgılandığı düşünülmektedir (201). Serumda serbest halde dolaşan sST-2 bir tuzak reseptörü görevi görerek IL-33/ST-2L etkileşimini bozar. Severino ve ark.'nın gerçekleştirdiği çalışmada IL-33 düzeyi, peri-implant mukositis ve peri-



implantitis gruplarından toplanan sulkus sıvısı örneklerinde sağlıklı gruba göre daha yüksek ölçülmüştür (227). IL-33, ST-2 reseptörü üzerinden NF-κB aktivasyonu sağlar. Bu da RANKL ekspresyonunu sağladığı için periodontal hastalıkla ilişkili olduğu düşünülmektedir (224). sST-2, IL-33 ve ST-2L yolağı üzerinden etki göstermesi ve IL-33'ün periodontal ve peri-implant hastalıklarla ilişkilendirilmesi nedeniyle hastalık patogenezinde etkili bir sitokin olabileceğini düşünülmektedir (184,223,224,439). Şu ana kadar literatürde periodontal hastalıklarda sST-2 düzeyindeki değişimi değerlendiren tek bir çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada araştırmacılar kesitsel bir çalışma dizaynında serum sST-2 ve CRP düzeyini değerlendirmiştir. Buna göre periodontitis ve kötü oral hijyen alışkanlığının artmış serum sST-2 ve CRP ilişkili olduğu rapor edilmiştir (219). Bu çalışmada implant çevresinde enflamasyon şiddetiyle birlikte sST-2 düzeyinin artış gösterdiği hipotezinden yola çıkılarak PISS sST-2 total miktarı ve konsantrasyonları araştırılmıştır. PISS sST-2 total miktarının PM ve P-I arasında farklı bulunmamasına karşın, P-I ve PM grubundaki PISS sST-2 total miktarının, PS'ye kıyasla önemli ölçüde daha yüksek olduğu saptanmıştır (p=0.043). Bu araştırma literatürde PISS sST2 düzeyinin araştırıldığı ilk çalışmadır ve bu araştırmanın sınırları içerisinde PISS sST2 total miktarının peri-implant hastalık gelişimi ile artış gösterdiği tespit edilmiştir.

PISS sST-2'nin konsantrasyonu düzeyinin, PISS IL-6 konsantrasyonunda olduğu gibi, PISS hacmindeki artışın tam tersi yönde enflamatuvar yıkım arttıkça artan hacime ters yönde azalma eğilimde olduğu saptanmıştır. sST-2 konsantrasyonunun PS grubunda medyanı 199.50 pg/μl, PM grubunda 166.10 pg/μl ve P-I grubunda 86.48 pg/μl'dir. sST-2 konsantrasyonu PS grubunda en yüksek olmasına karşın gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır (p=0.073). Diğer taraftan biyobelirtecin total miktarı değerlendirildiğinde ise peri-implant hastalık durumunda sST-2'nin arttığı tespit edilmiştir (p=0.043). Literatürde konsantrasyonun hacimden etkilenmesi nedeniyle konsantrasyon ile miktarın birlikte paylaşılmasını tavsiye etmektedir (226,444,445). Bunun yanında peri-implant hastalıklarda sitokin düzeyini değerlendiren çalışmaların bir kısmı sadece PISS sitokin miktarını rapor etmiştir (436). Literatür verileri göz önünde bulundurulduğunda çalışmamızda konsantrasyon ölçümlerinde sST-2'nin artmış PISS hacmi ile dilüe olduğu ancak konsantrasyon verilerinin tesrine hastalık gelişiminde total miktarının arttığı gözlenmiştir.

#### 4.2.7. Serum CRP düzeyinin değerlendirilmesi

Çalışmamızda peri-implant doku sağlığına göre 3 gruba ayırdığımız hastalarda serumda CRP düzeyi değerlendirilmiştir. PS grubunun ortanca CRP düzeyi 0.40 mg/L iken, PM grubunda 0.40 mg/L ve P-I grubunda 1.20 mg/L olarak ölçülmüştür. CRP düzeyi açısından P-I ve PM grupları PS grubundan daha yüksektir ( $p=0.034$ ). PM ve P-I arasında istatistiksel bir fark gözlenmemiştir. CRP, sistemik enflamasyona yanıt olarak üretilen pentametrik bir plazma proteindir. Enflamasyonda spesifik olmayan tanımlayıcı bir akut faz belirteci olup, yaralanmanın birçok şeklinde ve hücre ölümü sırasında ortaya çıkan veya patojenlerin yüzeyinde bulunan spesifik moleküler yapıların etkisiyle üretilir (271). CRP, IL-6 başta olmak üzere, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  sitokinlerinin etkisiyle düzenlenir (272). Bunların etkisiyle karaciğerden çeşitli plazma proteinlerinin, aktive olmuş kompleman sistem proteinlerinin ve çeşitli biyolojik bileşenlerin salınımı gerçekleşir (273). Periodontal hastalıklarda bakteriyemi ve periodontal lezyona bağlı olarak sistemik sitokin düzeyinde artış olabileceği gösterilmiştir (448,449). Bilimsel çalışmalarda kronik periodontitis ile yüksek serum CRP düzeyi arasındaki ilişki kanıtlanmıştır. Buna göre periodontal hastalık patogenezinde etkili olan IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  gibi sitokinlerin hepatositlerde CRP sentezini uyardığı bildirilmiştir (274,275,281,284,287). Diğer taraftan literatürde peri-implant hastalıklarda CRP düzeyindeki değişimle ilgili karışık bulgular sunan çalışmalar bulunmaktadır. Araştırmaların bir kısmında CRP düzeyinin peri-implantitiste sağlıklı gruba kıyasla arttığı rapor edilmiş ve klinik parametrelerle pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (289,290). Bu bulguların aksine Hultin ve ark. ise 36 hastada peri-implantitits olgularında serum CRP düzeylerindeki değişimi analiz etmiştir. Buna göre peri-implant sağlık grubuna kıyasla peri-implantitis grubunda serum CRP düzeyi artış gösterse de gruplar arasındaki fark anlamlı değildir (124). Çalışmamızın bulgularında istatistiksel olarak anlamlı olarak sağlıklı gruba kıyasla PM ve P-I gruplarında CRP düzeyi artış göstermiştir. Mevcut literatür çalışmamızın bulgularını desteklemektedir.

CRP'yi etkileyen birçok faktör (yaş, yüksek kan basıncı, alkol kullanımı, sigara, insülin direnci, düşük fiziksel aktivite, depresyon, yüksek protein içerikli diet uyku problemleri) olması nedeniyle periodontal ve peri-implant hastalıkların doğrudan CRP üzerine etkisini göstermek zor olabilir (280). Çok fazla faktör etkisiyle değişmesi nedeniyle çalışmamızda CRP düzeyinin hastalıklı grupta artış eğilimini gözlemlese de bu veri dikkatli yorumlanmalıdır.

#### 4.2.8 Serum IL-6 düzeyinin değerlendirilmesi

Çalışmamızda serumda sistemik düzeyi değerlendirilen sitokinlerden biri IL-6'dır. IL-6, sağlıklı durumda dokuda üretimi olmayan ve LPS gibi patojenle ilişkili bir yapının etkisiyle enflamasyonda düzeyi artan multifonksiyonel bir sitokindir (228). Keratinosit, endotel hücresi, monosit, makrofaj, B lenfosit gibi çok sayıda hücre tarafından üretilir. Enflamasyonla üretimi gerçekleştiği ve CRP sentezini arttırıcı etkisi nedeniyle yüksek IL-6 seviyesi diabet, obezite, insülin direnci ve kardiyovasküler hastalıklar için risk faktör olarak değerlendirilmektedir (230). Çalışmamızda serum IL-6 düzeyinin medyanı PS grubunda 1.99 pg/ml, PM grubunda 2.03 pg/ml ve P-I grubunda 1.39 pg/ml olarak ölçülmüştür. Çalışmamız bulgularına göre peri-implant hastalık durumu ile serum IL-6 seviyesi arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir ( $p=0.110$ ). Literatürde herhangi sistemik hastalığı bulunmayan bireylerde periodontitis varlığında, sağlıklı periodonsiyuma sahip kontrol grubuna kıyasla, serum IL-6 konsantrasyonunun arttığı rapor edilmiştir (258,450). Periodontal hastalığı olan bireylere mekanik tedavi uygulamasını takiben alınan örneklerde serum IL-6'nın yine arttığı ve enflamasyon çözüldükten sonra ise seviyesinin düştüğü bildirilmiştir (259,451). Peri-implantitis olgularında lokal olarak IL-6 düzeyinde artış olabileceği rapor edilmesinin yanında, peri-implantitis olgularında serumdaki IL-6 düzeyini değerlendiren çok fazla çalışma bulunmamaktadır (264,265). Lokal sitokin düzeyindeki artışın sistemik dolaşıma geçebileceği ve periodontitis lezyonlarına benzerliği nedeniyle peri-implantitis olgularında serum IL-6 seviyesinin artabileceği düşünülmektedir (111,452). Chaushu ve ark. peri-implantitis olgularında serumda değişen biyokimyasal yapıları analiz etmiştir (320). Çalışmada peri-implantitis olgularında serum IL-6 miktarı değerlendirilmese de enflamatuvar biyobelirteçlerin peri-implantitis olgularında artış gösterdiği ve tedavi sonrasında bu belirteçlerin seviyelerinde anlamlı azalma olduğu bildirilmiştir. Literatür verilerinin aksine mevcut çalışmamızın bulgularını değerlendirdiğimizde serumda IL-6 düzeyinin peri-implant dokuların sağlığından etkilenmediğini gözlemledik. Peri-implantitis grubunun serum IL-6 düzeyi peri-implant mukositis ve peri-implant sağlık grubuna denkti.

#### 4.2.9 Serum sST-2 düzeyinin değerlendirilmesi

Serumda sST-2 düzeyi açısından gruplar kıyaslandığında PS'ye göre PM ve P-I'da sST-2 düzeyi artmasına karşın gruplar arasında fark anlamlılık göstermemiştir ( $p=0.247$ ). Serum sST-2 düzeyinin medyanı PS grubunda 1066.6 pg/ml, PM grubunda 1467.1 pg/ml

ve P-I grubunda 1294.1 pg/ml olarak ölçülmüştür. Literatürde serum sST-2 değerini peri-implant dokuda meydana gelen hastalıklarda değişimini değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Torrungruang ve ark.'nın 799 periodontitis hasta üzerinde gerçekleştirdikleri kesitsel çalışmada sST-2 ve CRP'yi kardiyak biyobelirteç olarak değerlendirilip, sistemik sağlıklı bireylerde serumdaki değişimini analiz etmiştir (219). Hastaları hafif, orta ve şiddetli periodontitis olarak ayırdıkları çalışmada şiddetli periodontitis olgularında serum sST-2 ve serum CRP düzeyinin anlamlı düzeyde artış gösterdiğini bildirmiştir. Çalışmada ayrıca daha yüksek SCD, KAK değerlerinin serumda artmış sST-2 düzeyiyle ilişkili olduğu rapor edilmiştir (219). Çalışmamızda peri-implant hastalıkların lokal enflamatuvar karakterinin sistemik sağlığı etkileyebileceği ve sistemik biyobelirteçlerin düzeyinde değişime neden olabileceği hipotezi, çalışmanın bulguları tarafından desteklenmediği görülmüştür. sST-2 miktarı çalışmamızla birlikte ilk defa lokal olarak ölçülmüş ve peri-implant hastalıkla düzeyi arttığı görülmüştür (p=0.043). Benzer şekilde peri-implant hastalıkla serum sST-2 miktarında da gözlene de bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir.

#### **4.2.10. Biyokimyasal belirteçlerin korelasyonları**

Düzeği değerlendirilen biyobelirteçlerin klinik parametrelerle olan korelasyonlarına bakılmıştır. Buna göre PISS'de değerlendirilen IL-6 ve sST-2 için istatistiksel anlamlılık gösteren bir klinik parametre bulunmamaktadır. SCD ve KAK düzeyi ile PISS'deki biyobelirteçler anlamlı bir korelasyon göstermemiştir.

PISS'dekine benzer şekilde serum IL-6 ve sST-2 düzeyleriyle klinik parametreler arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Sadece CRP düzeyi ile SCD ve KAK düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki gözlenmiştir. Buna göre SCD'nin 1-3 mm arasında olduğu bölge sayısının artmasıyla CRP düzeyi arasında negatif korelasyon vardır (p=0.005). Diğer taraftan cep derinliğinin daha derin olduğu bölge sayısının artması CRP düzeyiyle pozitif korelasyon göstermiştir (p=0.001). Benzer durum KAK için de geçerlidir. KAK'nın 1-3 mm arasında olduğu bölge sayısı arttıkça CRP düzeyi azalma eğilimindeyken, KAK arttığı durumda CRP düzeyi artış göstermektedir (p=0.037). Literatürde yapılmış çalışmalar bulgularımızı destekler niteliktedir. Periodontal ve peri-implant dokularda yıkımın arttığını gösteren parametrelerin artmış serum CRP düzeyi ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (219,289). Ortalama SCD ve KAK'nın arttığı ve oral hijyenin yetersiz olduğu durum yüksek CRP düzeyiyle ilişkilendirilmiştir (219). Periodontal ve peri-implant dokularda

sağlığın bozulduğu durumda IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , PGE<sub>2</sub> sitokin düzeylerinin arttığı ve bunun da dolaşıma geçebildiği gösterilmiştir (173,174,265). Dolaşıma geçen IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  hepatositleri etkileyerek karaciğerde CRP salgısını arttırabileceği gösterilmiştir (274,275,281,284,287). Vohra ve ark. peri-implant hastalıkların gelişimiyle peri-implant cep derinliğini ve kanama indeksinin ilişkili olduğunu ve bu iki indeksin serum CRP düzeyiyle pozitif yönlü korelasyon gösterdiğini bildirmiştir (289). Benzer şekilde Khichy ve ark. da serum CRP ve IL-6 konsantrasyonunun klinik parametrelerle korelasyon gösterdiğini rapor etmiştir (291). Bu çalışmaların aksine Hultin ve ark. ise peri-implant doku sağlığının serum CRP üzerinde etkisinin bulunmadığı belirtmektedir (124).

Serumda CRP düzeyini araştıran çalışmaların yanında lokal düzeyde CRP miktarını analiz etmiş çalışmalar da bulunmaktadır. Tüter ve ark. DOS'taki CRP düzeyini analiz etmiş ancak klinik parametrelerle anlamlı bir ilişki gözlemleyememiştir (285). Kumar ve ark. ise hastalık şiddetiyle ilişkili olarak DOS'taki CRP düzeyinin arttığını rapor etmiştir (276). Kulkarni ve ark. ise PISS'de CRP düzeyine bakmış ve peri-implantitis grubunda CRP düzeyinin sağlıklı gruba kıyasla iki kat yüksek olduğunu rapor etmiştir (290).

Doku yıkımıyla birlikte düzeyi artan biyobelirteçlerin hastalığın tedavi edilmesi ile lokal ve sistemik düzeylerinde azalma meydana geldiği bildirilmektedir. Bu bağlamda dokuda bulunan IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , PGE<sub>2</sub> sitokinlerin ve serumdaki CRP gibi sistemik enflamatuvar biyobelirteçlerinin birlikte azalması, yıkımda lokal ve sistemik mediyatörlerin birbiri üzerine etki ettiğini göstermektedir (173,174,259,321). Dolayısıyla lokal olarak gelişen peri-implant hastalıkta sitokinler ilişkili mekanizmalar sistemik etkiler yaratabileği düşünülmektedir. Lokal olarak üretilen sitokinlerin sistemik dolaşıma dahil olmasıyla karaciğerde CRP üretimini arttırabileceğinin gösterilmesinin yanında serumda konsantrasyonu artan CRP, kompleman sistemi yöneterek fagositlerin bakterileri yoketmesine yardımcı olur (272). Ayrıca CRP makrofaj fonksiyonlarını modüle ederek, pro-enflamatuvar sitokin üretimini arttırıcı etki yapabilir. Bu nedenle CRP'nin IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  ve IL-6'nın makrofajlar ve periferal kan hücreleri tarafından sentezini arttırabileceği gösterilmiştir (272). Dolayısıyla başlangıçta sitokinlerin dolaşımdaki konsantrasyonunun artması CRP sentezini başlatırken, sonrasında düzeyi artan CRP hücrelerin sitokin sentezini uyarır. Bu sayede enflamatuvar yanıtın şiddetlenmesini rol oynar.

Biyobelirteçlerin değerlendirildiği hastalarda tüm ağız klinik parametrelerin ortalamaları PS'den P-I'ya doğru kötüleşse de değerlerin minimum maksimum değerlerinde kesişimler gözlenmiştir. Tüm çene klinik parametreleri sağlıklı duruma benzerlik gösterip, peri-implantitis grubuna dahil olan örneklemeler sitokin düzeylerinde gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemesinin nedeni olabilir.

Gerçekleştirilen bu çalışmanın sonuçları değerlendirilirken göz önünde bulundurulması gereken limitasyonları vardır. Öncelikle kesitsel bir çalışma dizaynına sahip olması nedeniyle sonuçların genellenebilmesi için prospektif dizayna sahip çalışmalarla desteklenmesine ihtiyaç vardır. Çalışmamızda geniş bir popülasyon üzerinden değerlendirme yapılmıştır. Bu aynı anda birçok değişkenin etkinliğini değerlendirmeye olanak sağlarken, verilerin heterojenitesini de arttırmaktadır. Bu nedenle kıyaslama yapılan bazı değişkenlerde etkili olabilecek değişkenlerin etkinliği gösterilememiş olabilir.

Epidemiyolojik çalışmada oluşturulan ölçeğin uzun olması uygulanabilirliğiyle ilişkili zorluklara neden olmaktadır. Bu noktada ölçeği puanlamada sıkılan hastaların okumadan işaretlemelerine neden olabilir. Diğer taraftan hazırlanan ölçeğin uygunluğunu desteklemek amacıyla kullanılan OHIP-14 ölçeği, içerdiği ifadeler nedeniyle tam dişsizlikte ya da çok sayıda diş kaybının yaşandığı durumlarda uygulanabilirliği daha yüksektir. OHIP-14'te yer alan bazı ifadelerin az sayıda diş kaybı yaşamış hastalara bir anlam ifade etmemesi olasıdır.

Biyokimyasal belirteçlerin değerlendirildiği aşamayla ilgili de çeşitli limitasyonlar olabilir. Öncelikle implant çevresinden PISS toplanması, diş çevresinden DOS alımı kadar kolay gerçekleştirilememektedir. Uygulama zorluğu nedeniyle bu aşamada farkında olmadan hata yapılabilmesi olasıdır. Peri-implantitisli hastalarda doku çok fragil ve kanamaya yatkın iken, sağlıklı grupta peri-implant mukozanın çok sıkı olması kağıt stripi yerleştirmeyi zorlaştırır. Bunun yanında biyokimyasal belirteçlerin serumdaki konsantrasyonlarını etkileyebilecek çok sayıda faktör olabilir. Bu nedenle peri-implant doku sağlığının sistemik etkisini doğrudan değerlendirebilmek kolay değildir.

## 5. SONUÇLAR

1. Öğrenim düzeyi yüksek hastaların implant tedavisine başvurma oranı daha yüksektir.
2. Öğrenim düzeyi yüksek hastalarda peri-implant sağlık tanısı konmuş birey sayısı, peri-implant mukositis ve peri-implantitisten anlamlı düzeyde daha yüksektir.
3. Sigara içen bireylerde peri-implantitis tanısı konma eğilimi artar.
4. Hastalar dental implantlarla ilgili bilgiyi ve yönlendirmeyi en çok diş hekiminden almaktadır. Dişhekiminden sonra ise en etkili faktör yakın çevre ve arkadaşlarının tavsiyeleri ve tecrübeleridir.
5. Peri-implantitis grubunda SCD, KAK, PKİ, Pİ ve DÇ düzeyleri istatistiksel olarak diğer gruplardan daha yüksektir.
6. Peri-implantitis grubunda KMİ istatistiksel olarak peri-implant sağlık ve peri-implant mukositisten daha düşüktür.
7. İleri yaştaki bireyleri dental implant tedavisine uyduğu ihtiyaç daha fazladır. Diğer taraftan ileri yaş grubunda peri-implantitis tanısı konmuş implant sayısı da istatistiksel bir artış göstermiştir.
8. Cinsiyet ile peri-implant hastalık tanısı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.
9. OHIP-14 skoru peri-implantitis grubunda, peri-implant sağlık ve peri-implant mukositise göre daha yüksektir. OHIP-14 skorunun yaş ve cinsiyetle arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir.
10. Tüm örneklemin dental implant tedavisinden ortalama memnuniyeti yüksek iken, peri-implant tanıya göre P-I grubunun memnuniyet düzeyi diğer iki gruptan anlamlı derecede düşüktür. Memnuniyet skorları, cinsiyet ve yaşa göre değişiklik göstermemiştir.
11. P-I grubunun bilgi ölçeğinde daha yüksek puan alma eğiliminde olduğu gözlenmiştir. Ancak gruplar arasında bilgi skorları açısından anlamlı bir fark bulunmamaktadır ( $p=0.067$ ). Bunun yanında bilgi skorları yaş ve cinsiyet grupları arasında farklılık göstermemiştir.
12. P-I tanısı; SCD, KAK, PKİ, Pİ, DÇ ile pozitif yönlü, KMİ ile negatif yönlü korelasyon göstermektedir.
13. SCD, KAK, PKİ, Pİ, DÇ periodontal dokularda yıkımı gösteren parametrelerdeki artış ile OHIP-14 arasında pozitif yönlü, KMİ ile OHIP-14 arasında negatif yönlü korelasyon bulunmaktadır.

14. OHIP-14 skorları ile memnuniyet skorları negatif yönlü, bilgi skorları pozitif yönlü korelasyon göstermiştir.
15. P-I tanısı hastanın yaşı, implant sayısı, OHIP-14 ve Bilgi ölçeği skoru ile pozitif yönlü, memnuniyet ile negatif yönlü korelasyon göstermiştir.
16. PISS hacmi peri-implant dokulardaki enflamasyon düzeyinden etkilenmektedir. Sağlıklı durumdan peri-implantitise doğru PISS hacmi anlamlı düzeyde artış göstermektedir.
17. PISS'nin alındığı implant çevresi klinik parametreler değerlendirildiğinde P-I grubunda SCD, mSKİ, mPI, KMİ istatistiksel olarak anlamlı düzeyde kötüleşmiştir.
18. Biyobelirteçlerin toplandığı hasta popülasyonunda tüm çene klinik parametreleri değerlendirildiğin P-I grubunun klinik parametreleri, sağlıklı gruba kıyasla daha yüksektir.
19. PISS'de IL-6 konsantrasyonu peri-implant hastalıklarda peri-implant sağlığa göre daha yüksek olmasına karşın fark istatistiksel anlamlı değildir.
20. PISS'de sST-2 konsantrasyonu peri-implant hastalıklarda PS grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksektir.
21. Serumda CRP düzeyi P-I ve PM gruplarında PS'ye kıyasla daha yüksektir. P-I ve PM grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır.
22. Serumda IL-6 düzeyinde gruplar arasında istatistiksel bir farklılık yoktur.
23. Serum sST-2 konsantrasyonu peri-implant hastalıklarda artış gösterse de gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir.
24. Biyobelirteçlerin klinik parametrelerle ilişkisi değerlendirildiğinde sadece CRP düzeyi için anlamlı bir korelasyon gözlenmiştir. Buna göre CRP düzeyi düşük SCD ve KAK ile negatif, artmış SCD ve KAK ile pozitif korelasyon göstermektedir.



## KAYNAKLAR

1. Paster BJ, Stokes LN, Olsen I, Dewhirst FE, Aas JA. Defining the Normal Bacterial Flora of the Oral Cavity. *J Clin Microbiol.* 2005;43(11):5721–32.
2. Simón-Soro Á, Tomás I, Cabrera-Rubio R, Catalan MD, Nyvad B, Mira A. Microbial geography of the oral cavity. *J Dent Res.* 2013;92(7):616–21.
3. Takeshita T, Kageyama S, Furuta M, Tsuboi H, Takeuchi K, Shibata Y, vd. Bacterial diversity in saliva and oral health-related conditions: The Hisayama Study. *Sci Rep.* 2016;6:1–11.
4. Spratt DA, Pratten J. Biofilms and the Oral Cavity. *Rev Environ Sci Biotechnol* 2003 22. 2003;2(2):109–20.
5. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol.* 1998;25(2):134–44.
6. Sanz M, Beighton D, Curtis MA, Cury JA, Dige I, Dommisch H, vd. Role of microbial biofilms in the maintenance of oral health and in the development of dental caries and periodontal diseases. Consensus report of group 1 of the Joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 2017;44:S5–11.
7. Reddy S. *Essentials of Clinical Periodontology and Periodontics.* 5th baskı. Essentials of Clinical Periodontology and Periodontics. Jaypee Brothers Medical Publishers; 2018.
8. Caffesse RG, Karring T, Nasjleti CE. Keratinizing Potential of Sulcular Epithelium; Keratinizing Potential of Sulcular Epithelium.
9. Carranza FA, Newman MG, H.Takei H, Klokkevold PR, H.Tahei H, Klokkevold PR, vd. Newman and Carranza's Clinical Periodontology, 13th Edition. İçinde: Clinical Periodontology. 2019. s. 30–2.
10. Gargiulo AW, Wentz FM, Orban B. Dimensions and Relations of the Dentogingival Junction in Humans. *J Periodontol.* 1961;
11. Lang NP, Bartold PM. Periodontal health. *J Clin Periodontol.* 2018;45(April 2017):S9–16.
12. Page RC. Gingivitis. *J Clin Periodontol.* 01 Mayıs 1986;13(5):345–55.
13. Brex MC, Schlegel K, Gehr P, Lang NP. Comparison between histological and

- clinical parameters during human experimental gingivitis. *J Periodontal Res.* 1987;
14. Lang NP, Joss A, Tonetti MS. Monitoring disease during supportive periodontal treatment by bleeding on probing. *Periodontol 2000.* 01 Ekim 1996;12(1):44–8.
  15. Lang NP, Nyman S, Senn C, Joss A. Bleeding on probing as it relates to probing pressure and gingival health. *J Clin Periodontol.* 01 Nisan 1991;18(4):257–61.
  16. Greenstein G. The Role of Bleeding upon Probing in the Diagnosis of Periodontal Disease: A Literature Review. *J Periodontol.* 01 Aralık 1984;55(12):684–8.
  17. Schei O, Waerhaug J, Lovdal A, Arno A. Alveolar Bone Loss as Related to Oral Hygiene and Age. *J Periodontol.* 01 Ocak 1959;30(1):7–16.
  18. Wikner S, Söder PÖ, Frithiof L, Wouters F. The approximal bone height and intrabony defects in young adults, related to the salivary buffering capacity and counts of *Streptococcus mutans* and *lactobacilli*. *Arch Oral Biol.* 01 Ocak 1990;35(SUPPL.):S213–5.
  19. Listgarten MA. Structure of the Microbial Flora Associated with Periodontal Health and Disease in Man: A Light and Electron Microscopic Study. *J Periodontol.* 01 Ocak 1976;47(1):1–18.
  20. Lindhe J, Liljenberg B, Listgarten M. Some Microbiological and Histopathological Features of Periodontal Disease in Man. *J Periodontol.* 01 Mayıs 1980;51(5):264–9.
  21. Tanner A, Maiden MFJ, Macuch PJ, Murray LL, Kent RL. Microbiota of health, gingivitis, and initial periodontitis. *J Clin Periodontol.* 01 Şubat 1998;25(2):85–98.
  22. Chen C, Hemme C, Beleno J, Shi ZJ, Ning D, Qin Y, vd. Oral microbiota of periodontal health and disease and their changes after nonsurgical periodontal therapy. *ISME J.* 2018;12(5):1210–24.
  23. Löe H, Theilade E, Jensen SB. Experimental Gingivitis in Man. *J Periodontol.* 01 Mayıs 1965;36(3):177–87.
  24. Blicher B, Joshipura K, Eke P. Validation of self-reported periodontal disease: A systematic review. C. 84, *Journal of Dental Research.* SAGE Publications; 2005. s. 881–90.
  25. Murakami S, Mealey BL, Mariotti A, Chapple ILC. Dental plaque–induced gingival conditions. *J Clin Periodontol.* 01 Haziran 2018;45:S17–27.
  26. Quirynen M, Dadamio J, Van den Velde S, De Smit M, Dekeyser C, Van Tornout M, vd. Characteristics of 2000 patients who visited a halitosis clinic. *J Clin Periodontol.* 01 Kasım 2009;36(11):970–5.
  27. Page RC, Schroeder HE. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease: a

- summary of current work. Laboratory Investigation. 1976.
28. Payne W, Page RC, Ogilvie A, Hall W. Histopathologic features of the initial and early stages of experimental gingivitis in man. *J Periodontal Res.* 01 Nisan 1975;10(2):51–64.
  29. Kinane DF. Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol* 2000. 2001;25(1):8–20.
  30. Kurgan S, Kantarci A. Molecular basis for immunohistochemical and inflammatory changes during progression of gingivitis to periodontitis. *Periodontol* 2000. 2018;76(1):51–67.
  31. Kroes I, Lepp PW, Relman DA. Bacterial diversity within the human subgingival crevice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 07 Aralık 1999;96(25):14547–52.
  32. Moore WE, Holdeman L V, Smibert RM, Good IJ, Burmeister JA, Palcanis KG, vd. Bacteriology of experimental gingivitis in young adult humans. *Infect Immun.* 1982;38(2).
  33. Tatakis DN, Kumar PS. Etiology and pathogenesis of periodontal diseases. C. 49, *Dental Clinics of North America.* W.B. Saunders; 2005. s. 491–516.
  34. Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J.* 01 Aralık 1975;25(4):229–35.
  35. Chapple ILC, Mealey BL, Van Dyke TE, Bartold PM, Dommisch H, Eickholz P, vd. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol.* 01 Haziran 2018;45:S68–77.
  36. Tonetti MS, Eickholz P, Loos BG, Papapanou P, van der Velden U, Armitage G, vd. Principles in prevention of periodontal diseases. *J Clin Periodontol.* 01 Nisan 2015;42(S16):S5–11.
  37. Armitage GC, Cullinan MP. Comparison of the clinical features of chronic and aggressive periodontitis. *Periodontol* 2000. 01 Haziran 2010;53(1):12–27.
  38. Armitage GC. Clinical evaluation of periodontal diseases. *Periodontol* 2000. 1995;7(1):39–53.
  39. Persson RE, Rollender LG, Laurell L, Persson GR. Horizontal Alveolar Bone Loss and Vertical Bone Defects in an Adult Patient Population; Horizontal Alveolar Bone Loss and Vertical Bone Defects in an Adult Patient Population. *J Periodontol.* Mart 1998;69(3):348–56.

40. All RW, Johannessen AC, Dahlen G, Socransky S, Skaug N. Comparison of the subgingival microbiota of periodontally healthy and diseased adults in Northern Cameroon. *J Clin Periodontol.* 01 Kasım 1997;24(11):830–5.
41. Frisken KW, Tagg JR, Laws AJ, Orr MB. Suspected periodontopathic microorganisms and their oral habitats in young children. *Oral Microbiol Immunol.* 01 Haziran 1987;2(2):60–4.
42. Ximénez-Fyvie LA, Haffajee AD, Socransky SS. Comparison of the microbiota of supra- and subgingival plaque in health and periodontitis. *J Clin Periodontol.* 01 Eylül 2000;27(9):648–57.
43. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol.* 2018;89(January):S159–72.
44. Iino Y, Hopps RM. The bone-resorbing activities in tissue culture of lipopolysaccharides from the bacteria *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Bacteroides gingivalis* and *Capnocytophaga ochracea* isolated from human mouths. *Arch Oral Biol.* 1984;
45. Standiford TJ, Arenberg DA, Danforth JM, Kunkel SL, VanOtteren GM, Strieter RM. Lipoteichoic acid induces secretion of interleukin-8 from human blood monocytes: A cellular and molecular analysis. *Infect Immun.* 1994;
46. Fine DH, Mandel ID. Indicators of periodontal disease activity: an evaluation. *J Clin Periodontol.* 1986;
47. Lamont RJ, Chan A, Belton CM, Izutsu KT, Vasel D, Weinberg A. *Porphyromonas gingivalis* invasion of gingival epithelial cells. *Infect Immun.* 1995;
48. Popadiak K, Potempa J, Riesbeck K, Blom AM. Biphasic Effect of Gingipains from *Porphyromonas gingivalis* on the Human Complement System . *J Immunol.* 2007;
49. Okinaga T, Ariyoshi W, Nishihara T. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* Invasion Induces Interleukin-1 $\beta$  Production Through Reactive Oxygen Species and Cathepsin B. *J Interf Cytokine Res.* 2015;
50. Nonnenmacher C, Dalpke A, Zimmermann S, Flores-de-Jacoby L, Mutters R, Heeg K. DNA from periodontopathogenic bacteria is immunostimulatory for mouse and human immune cells. *Infect Immun.* 2003;
51. Beklen A, Hukkanen M, Richardson R, Kontinen YT. Immunohistochemical localization of Toll-like receptors 1-10 in periodontitis. *Oral Microbiol Immunol.* 2008;

52. Mahanonda R, Pichyangkul S. Toll-like receptors and their role in periodontal health and disease. *Periodontol 2000*. 2007;43(1):41–55.
53. Mochizuki S, Kobayashi M, Suzuki T, Oikawa A, Koseki T, Nishihara T, vd.  $\gamma$ -Interferon enhances expression of CD14/MyD88 and subsequent responsiveness to lipopolysaccharide from *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in human gingival fibroblasts. *J Periodontal Res*. 2004;39(5):333–43.
54. Schwandner R, Dziarski R, Wesche H, Rothe M, Kirschning CJ. Peptidoglycan- and lipoteichoic acid-induced cell activation is mediated by Toll-like receptor 2. *J Biol Chem*. 1999;
55. Cekici A, Kantarci A, Hasturk H, Van Dyke TE. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol 2000*. 2014;64(1):57–80.
56. Lerner UH. Inflammation-induced bone remodeling in periodontal disease and the influence of post-menopausal osteoporosis. *Journal of Dental Research*. 2006.
57. Ara T, Kurata K, Hirai K, Uchihashi T, Uematsu T, Imamura Y, vd. Human gingival fibroblasts are critical in sustaining inflammation in periodontal disease. *J Periodontal Res*. 2009;
58. Chiang CY, Kyritsis G, Graves DT, Amar S. Interleukin-1 and tumor necrosis factor activities partially account for calvarial bone resorption induced by local injection of lipopolysaccharide. *Infect Immun*. 1999;
59. Ishimi Y, Miyaura C, Jin CH, Akatsu T, Abe E, Nakamura Y, vd. IL-6 is produced by osteoblasts and induces bone resorption. *J Immunol* . 1990;
60. Graves DT, Cochran D. The Contribution of Interleukin-1 and Tumor Necrosis Factor to Periodontal Tissue Destruction. *J Periodontol*. 2003;
61. Saito S, Saito M, Ngan P, Lanese R, Shanfeld J, Davidovitch Z. Effects of parathyroid hormone and cytokines on prostaglandin e synthesis and bone resorption by human periodontal ligament fibroblasts. *Arch Oral Biol*. 1990;
62. Harrell JC, Stein SH. Prostaglandin E 2 Regulates Gingival Mononuclear Cell Immunoglobulin Production . *J Periodontol*. 1995;
63. Waerhaug J. The angular bone defect and its relationship to trauma from occlusion and downgrowth of subgingival plaque. *J Clin Periodontol*. 1979;
64. Cochran DL. Inflammation and Bone Loss in Periodontal Disease. *J Periodontol*. 2008;
65. Bartold PM, Cantley MD, Haynes DR. Mechanisms and control of pathologic bone

- loss in periodontitis. *Periodontol 2000*. 2010;
66. Meyle J, Chapple I. Molecular aspects of the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol 2000*. 2015;69(1):7–17.
  67. Berglundh T, Donati M. Aspects of adaptive host response in periodontitis. İçinde: *Journal of Clinical Periodontology*. 2005.
  68. Gaffen SL, Hajishengallis G. A new inflammatory cytokine on the block: Rethinking periodontal disease and the Th1/Th2 paradigm in the context of Th17 cells and IL-17. *Journal of Dental Research*. 2008.
  69. Zadeh HH, Nichols FC, Miyasaki KT. The role of the cell-mediated immune response to *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* in periodontitis. *Periodontol 2000*. 1999;
  70. Renvert S, Persson GR, Piri FQ, Camargo PM. Peri-implant health, peri-implant mucositis, and peri-implantitis: Case definitions and diagnostic considerations. *J Clin Periodontol*. 2018;45:S278–85.
  71. Choquet V, Hermans M, Adriaenssens P, Daelemans P, Tarnow DP, Malevez C. Clinical and Radiographic Evaluation of the Papilla Level Adjacent to Single-Tooth Dental Implants. A Retrospective Study in the Maxillary Anterior Region. *J Periodontol*. 01 Ekim 2001;72(10):1364–71.
  72. Tarnow DP, Magner AW, Fletcher P. The Effect of the Distance From the Contact Point to the Crest of Bone on the Presence or Absence of the Interproximal Dental Papilla. *J Periodontol*. 01 Aralık 1992;63(12):995–6.
  73. Serino G, Turri A, Lang NP. Probing at implants with peri-implantitis and its relation to clinical peri-implant bone loss. *Clin Oral Implants Res*. 2013;
  74. Abrahamsson I, Soldini C. Probe penetration in periodontal and peri-implant tissues: An experimental study in the beagle dog. *Clin Oral Implants Res*. 2006;
  75. Mombelli A, Mühle T, Brägger U, Lang NP, Bürgin WB. Comparison of periodontal and peri-implant probing by depth-force pattern analysis. *Clin Oral Implants Res*. 1997;
  76. Berglundh T, Armitage | Gary, Araujo MG, Avila-Ortiz G, Blanco J, Camargo PM, vd. Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol*. 2018;45:286–91.
  77. Berglundh T, Lindhe J, Ericsson I, Marinello CP, Liljenberg B, Thomsen P. The soft tissue barrier at implants and teeth. *Clin Oral Implants Res*. 1991;

78. Ciurana X, Acedo Á, Vela X, Fortuño A, García J, Nevins M. Arrangement of Peri-implant Connective Tissue Fibers Around Platform-Switching Implants with Conical Abutments and Its Relationship to the Underlying Bone: A Human Histologic Study. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2016;
79. Schmidt JC, Sahrman P, Weiger R, Schmidlin PR, Walter C. Biologic width dimensions - A systematic review. *Journal of Clinical Periodontology*. 2013.
80. Tomasi C, Tessarolo F, Caola I, Wennström J, Nollo G, Berglundh T. Morphogenesis of peri-implant mucosa revisited: An experimental study in humans. *Clin Oral Implants Res*. 2014;
81. Berglundh T, Lindhe J, Jonsson K, Ericsson I. The topography of the vascular systems in the periodontal and peri-implant tissues in the dog. *J Clin Periodontol*. 1994;
82. Tomasi C, Tessarolo F, Caola I, Piccoli F, Wennström JL, Nollo G, vd. Early healing of peri-implant mucosa in man. *J Clin Periodontol*. 28 Ekim 2016;43(10):816–24.
83. Kohavi D, Greenberg R, Raviv E, Sela MN. Subgingival and supragingival microbial flora around healthy osseointegrated implants in partially edentulous patients. *Int J Oral Maxillofac Implant*. 1994;
84. Ong ES-M, Newman HN, Wilson M, Bulman JS. The Occurrence of Periodontitis-Related Microorganisms in Relation to Titanium Implants. *J Periodontol*. 1992;
85. Mombelli A, Marxer M, Gaberthüel T, Grander U, Lang NP. The microbiota of osseointegrated implants in patients with a history of periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 1995;
86. Yu XL, Chan Y, Zhuang L, Lai HC, Lang NP, Keung Leung W, vd. Intra-oral single-site comparisons of periodontal and peri-implant microbiota in health and disease. *Clin Oral Implants Res*. 2019;
87. Dabdoub SM, Tsigarida AA, Kumar PS. Patient-specific analysis of periodontal and peri-implant microbiomes. *J Dent Res*. 24 Aralık 2013;92(12):168S-175S.
88. Heuer W, Kettenring A, Stumpp SN, Eberhard J, Gellermann E, Winkel A, vd. Metagenomic analysis of the peri-implant and periodontal microflora in patients with clinical signs of gingivitis or mucositis. *Clin Oral Investig*. 03 Haziran 2012;16(3):843–50.
89. de Melo F, Milanesi FC, Angst PDM, Oppermann RV. A systematic review of the microbiota composition in various peri-implant conditions: data from 16S rRNA

- gene sequencing. *Archives of Oral Biology*. 2020.
90. Ramanauskaite A, Becker K, Schwarz F. Clinical characteristics of peri-implant mucositis and peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res*. 01 Haziran 2018;29(6):551–6.
  91. Albrektsson T, Isidor F. Consensus report of session IV. İçinde: *Proceedings of the 1st European Workshop on Periodontology*. 1994.
  92. Ericsson I, Berglundh T, Marinello C, Liljenberg B, Lindhe J. Long-standing plaque and gingivitis at implants and teeth in the dog. *Clin Oral Implants Res*. 1992;
  93. Ericsson I, Persson LG, Berglundh T, Marinello CP, Lindhe J, Klinge B. Different types of inflammatory reactions in peri-implant soft tissues. *J Clin Periodontol*. 1995;
  94. Zitzmann NU, Berglundh T, Marinello CP, Lindhe J. Experimental peri-implant mucositis in man. *J Clin Periodontol*. 2001;
  95. Salvi GE, Aglietta M, Eick S, Sculean A, Lang NP, Ramseier CA. Reversibility of experimental peri-implant mucositis compared with experimental gingivitis in humans. *Clin Oral Implants Res*. 2012;
  96. Meyer S, Giannopoulou C, Courvoisier D, Schimmel M, Müller F, Mombelli A. Experimental mucositis and experimental gingivitis in persons aged 70 or over. Clinical and biological responses. *Clin Oral Implants Res*. 2017;
  97. Schierano G, Pejrone G, Brusco P, Trombetta A, Martinasso G, Preti G, vd. TNF- $\alpha$  TGF- $\beta$ 2 and IL-1 $\beta$  levels in gingival and peri-implant crevicular fluid before and after de novo plaque accumulation. *J Clin Periodontol* [Internet]. 01 Haziran 2008 [kaynak 25 Ocak 2022];35(6):532–8. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-051X.2008.01224.x>
  98. Lindhe J, Berglundh T, Ericsson I, Liljenberg B, Marinello C. Experimental breakdown of peri-implant and periodontal tissues. A study in the beagle dog. *Clin Oral Implants Res*. 1992;
  99. Lindhe J, Ericsson I. Effect of Ligature Placement and Dental Plaque on Periodontal Tissue Breakdown in the Dog. *J Periodontol*. 1978;
  100. Berglundh T, Lindhe J, Marinell C, Ericsson I, Liljenberg B. Soft tissue reaction to de novo plaque formation on implants and teeth. An experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res*. 1992;
  101. Schincaglia GP, Hong BY, Rosania A, Barasz J, Thompson A, Sobue T, vd. Clinical, Immune, and Microbiome Traits of Gingivitis and Peri-implant Mucositis.



- J Dent Res. 01 Ocak 2017;96(1):47–55.
102. Tomasi C, Derks J. Clinical research of peri-implant diseases - Quality of reporting, case definitions and methods to study incidence, prevalence and risk factors of peri-implant diseases. *Journal of Clinical Periodontology*. 2012.
  103. Klinge B, Hultin M, Berglundh T. Peri-implantitis. C. 49, *Dental Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2005. s. 661–76.
  104. Schwarz F, Derks J, Monje A, Wang HL. Peri-implantitis. *J Clin Periodontol*. 2018;45(June 2016):S246–66.
  105. Fuchigami K, Munakata M, Kitazume T, Tachikawa N, Kasugai S, Kuroda S. A diversity of peri-implant mucosal thickness by site. *Clin Oral Implants Res*. 01 Şubat 2017;28(2):171–6.
  106. Algraft H, Borumandi F, Cascarini L. Peri-implantitis. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 01 Aralık 2012;50(8):689–94.
  107. Hollender L, Rockler B. Radiographic evaluation of osseointegrated implants of the jaws. Experimental study of the influence of radiographic techniques on the measurement of the relation between the implant and bone. *Dentomaxillofac Radiol*. 1980;9(2):91–5.
  108. Schwarz F, Hertzen M, Sager M, Bieling K, Sculean A, Becker J. Comparison of naturally occurring and ligature-induced peri-implantitis bone defects in humans and dogs. *Clin Oral Implants Res*. 01 Nisan 2007;18(2):161–70.
  109. Carcuac O, Abrahamsson I, Albouy JP, Linder E, Larsson L, Berglundh T. Experimental periodontitis and peri-implantitis in dogs. *Clin Oral Implants Res*. 2013;
  110. Schwarz F, Mihatovic I, Golubovic V, Eick S, Iglhaut T, Becker J. Experimental peri-implant mucositis at different implant surfaces. *J Clin Periodontol*. 2014;
  111. Carcuac O, Berglundh T. Composition of human peri-implantitis and periodontitis lesions. *J Dent Res*. 11 Kasım 2014;93(11):1083–8.
  112. Fransson C, Wennström J, Berglundh T. Clinical characteristics at implants with a history of progressive bone loss. *Clin Oral Implants Res*. 2008;
  113. Bullon P, Fioroni M, Goteri G, Rubini C, Battino M. Immunohistochemical analysis of soft tissues in implants with healthy and peri-implantitis condition, and aggressive periodontitis. *Clin Oral Implants Res*. 2004;
  114. Sanz M, Alandez J, Lazaro P, Calvo JL, Quirynen M, van Steenberghe D. Histopathologic characteristics of peri-implant soft tissues in Branemark implants with 2

- distinct clinical and radiological patterns. *Clinical oral implants research*. 1991.
115. Berglundh T, Zitzmann NU, Donati M. Are peri-implantitis lesions different from periodontitis lesions? *J Clin Periodontol*. 2011;38(SUPPL. 11):188–202.
  116. Konttinen YT, Ma J, Lappalainen R, Laine P, Kitti U, Santavirta S, vd. Immunohistochemical evaluation of inflammatory mediators in failing implants. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2006;26(2):135–13541.
  117. Venza I, Visalli M, Cucinotta M, De Grazia G, Teti D, Venza M. Proinflammatory Gene Expression at Chronic Periodontitis and Peri-Implantitis Sites in Patients With or Without Type 2 Diabetes. *J Periodontol*. 2010;
  118. Faot F, Nascimento GG, Bielemann AM, Campão TD, Leite FRM, Quirynen M. Can Peri-Implant Crevicular Fluid Assist in the Diagnosis of Peri-Implantitis? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Periodontol*. 2015;
  119. Casado PL, Otazu IB, Balduino A, De Mello W, Barboza EP, Duarte MEL. Identification of periodontal pathogens in healthy periimplant sites. *Implant Dent*. 2011;
  120. Botero JE, González AM, Mercado RA, Olave G, Contreras A. Subgingival Microbiota in Peri-Implant Mucosa Lesions and Adjacent Teeth in Partially Edentulous Patients. *J Periodontol*. 2005;
  121. Yan X, Lu H, Zhang L, Zhu B, Piao M, Huang B, vd. A three-year study on periodontal microorganisms of short locking-taper implants and adjacent teeth in patients with history of periodontitis. *J Dent*. 2020;
  122. Sahrman P, Gilli F, Wiedemeier DB, Attin T, Schmidlin PR, Karygianni L. The microbiome of peri-implantitis: A systematic review and meta-analysis. *C. 8, Microorganisms*. MDPI AG; 2020. s. 661.
  123. Heitz-Mayfield LJA, Lang NP. Comparative biology of chronic and aggressive periodontitis vs. peri-implantitis. *Periodontol 2000*. 2010;
  124. Hultin M, Gustafsson A, Hallström H, Johansson LÅ, Ekfeldt A, Klinge B. Microbiological findings and host response in patients with peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res*. 2002;
  125. Sato J, Gomi K, Makino T, Kawasaki F, Yashima A, Ozawa T, vd. The evaluation of bacterial flora in progress of peri-implant disease. *Aust Dent J*. 2011;
  126. Persson GR, Renvert S. Cluster of bacteria associated with peri-implantitis. *Clin Implant Dent Relat Res*. 01 Aralık 2014;16(6):783–93.
  127. Leonhardt Å, Renvert S, Dahlén G. Microbial findings at failing implants. *Clin Oral*

- Implants Res. 1999;
128. Mombelli A, Décaillot F. The characteristics of biofilms in peri-implant disease. İçinde: Journal of Clinical Periodontology. 2011.
  129. Salvi GE, Fürst MM, Lang NP, Persson GR. One-year bacterial colonization patterns of Staphylococcus aureus and other bacteria at implants and adjacent teeth. Clin Oral Implants Res. 01 Mart 2008;19(3):242–8.
  130. Harris LG, Mead L, Müller-Oberländer E, Richards RG. Bacteria and cell cytocompatibility studies on coated medical grade titanium surfaces. J Biomed Mater Res - Part A. 01 Temmuz 2006;78(1):50–8.
  131. Raghavendra S, Wood MC, Taylor TD. Early Wound Healing Around Endosseous Implants: A Review of the Literature. Int J Oral Maxillofac Implants. 01 Haziran 2005;2005(3):120–2.
  132. Berglundh T, Abrahamsson I, Welander M, Lang NP, Lindhe J. Morphogenesis of the peri-implant mucosa: An experimental study in dogs. Clin Oral Implants Res. 01 Şubat 2007;18(1):1–8.
  133. Araujo MG, Lindhe J. Peri-implant health. J Clin Periodontol. 2018;45(August 2017):S230–6.
  134. Lin G-H, Chan H-L, Wang H-L. The Significance of Keratinized Mucosa on Implant Health: A Systematic Review. J Periodontol. 01 Aralık 2013;84(12):1755–67.
  135. Lavelle CL. Mucosal seal around endosseous dental implants. J Oral Implantol. 1981;
  136. Listgarten MA. Electron microscopic study of the gingivo-dental junction of man. Am J Anat. 1966;
  137. Løe H, Karring T. A Quantitative Analysis of the Epithelium-Connective Tissue Interface in Relation to Assessments of the Mitotic Index. J Dent Res. 1969;
  138. Lang NP, Wetzel AC, Stich H, Caffesse RG. Histologic probe penetration in healthy and inflamed peri-implant tissues. Clin Oral Implants Res. 01 Aralık 1994;5(4):191–201.
  139. Schou S, Holmstrup P, Stoltze K, Hjørting-Hansen E, Fiehn NE, Skovgaard LT. 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. 01 Nisan 2002;13(2):113–26.
  140. Moon IS, Berglundh T, Abrahamsson I, Linder E, Lindhe J. The barrier between the

- keratinized mucosa and the dental implant. An experimental study in the dog. *J Clin Periodontol.* 01 Ekim 1999;26(10):658–63.
141. Abrahamsson I, Berglundh T, Wennström J, Lindhe J. The peri-implant hard and soft tissues at different implant systems: A comparative study in the dog. *Clin Oral Implants Res.* 01 Eylül 1996;7(3):212–9.
  142. Jepsen S, Caton JG, Albandar JM, Bissada NF, Bouchard P, Cortellini P, vd. Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. İçinde: *Journal of Clinical Periodontology.* Blackwell Munksgaard; 2018. s. S219–29.
  143. Avila-Ortiz G, Gonzalez-Martin O, Couso-Queiruga E, Wang HL. The peri-implant phenotype. *J Periodontol.* 01 Mart 2020;91(3):283–8.
  144. Hsieh WW, Luke A, Alster J, Weiner S. Sensory discrimination of teeth and implant-supported restorations. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 25(1):146–52.
  145. Byun SJ, Heo SM, Ahn SG, Chang M. Analysis of proximal contact loss between implant-supported fixed dental prostheses and adjacent teeth in relation to influential factors and effects. A cross-sectional study. *Clin Oral Implants Res.* 01 Haziran 2015;26(6):709–14.
  146. Tarnow D, Elian N, Fletcher P, Froum S, Magner A, Cho S-C, vd. Vertical Distance from the Crest of Bone to the Height of the Interproximal Papilla Between Adjacent Implants. *J Periodontol.* 01 Aralık 2003;74(12):1785–8.
  147. Salama M, Ishikawa T, Salama H, Funato A, Garber D. Advantages of the root submergence technique for pontic site development in esthetic implant therapy. *Int J Periodontics Restorative Dent.* Aralık 2007;27(6):521–7.
  148. Cahill DR, Marks SC. Tooth eruption: evidence for the central role of the dental follicle. *J Oral Pathol Med.* 01 Temmuz 1980;9(4):189–200.
  149. Som PM, Miletich I. Review of the Embryology of the Teeth. *Neurographics.* 03 Ekim 2018;8(5):369–93.
  150. Jacobs R, van Steenberghe D. Role of periodontal ligament receptors in the tactile function of teeth: a review. *J Periodontal Res.* 01 Mayıs 1994;29(3):153–67.
  151. Bright R, Hynes K, Gronthos S, Bartold PM. Periodontal ligament-derived cells for periodontal regeneration in animal models: A systematic review. C. 50, *Journal of Periodontal Research.* Blackwell Munksgaard; 2015. s. 160–72.
  152. Cardaropoli G, Araújo M, Lindhe J. Dynamics of bone tissue formation in tooth

- extraction sites. *J Clin Periodontol*. 01 Eylül 2003;30(9):809–18.
153. Donath K, Laaß M, Günzl HJ. The histopathology of different foreign-body reactions in oral soft tissue and bone tissue. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. Şubat 1992;420(2):131–7.
  154. Albrektsson T, Chrcanovic B, Jacobsson M, Wennerberg A. Osseointegration of Implants – A Biological and Clinical Overview. *JSM Dent Surg*. 2017;2(3):1022.
  155. Schüpbach P, Glauser R, Rocci A, Martignoni M, Sennerby L, Lundgren AK, vd. The human bone-oxidized titanium implant interface: A light microscopic, scanning electron microscopic, back-scatter scanning electron microscopic, and energy-dispersive X-ray study of clinically retrieved dental implants. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2005;7(SUPPL. 1):s36–43.
  156. Sennerby L, Ericson LE, Thomsen P, Lekholm U, Åstrand P. Structure of the bone-titanium interface in retrieved clinical oral implants. *Clin Oral Implants Res*. 01 Temmuz 1991;2(3):103–11.
  157. Albrektsson T, Johansson C. Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration. *Eur Spine J* 2001 102. 2001;10(2):S96–101.
  158. Sul Y-T, Kwon DH, Kang B-S, Oh S-J, Johansson C. Experimental evidence for interfacial biochemical bonding in osseointegrated titanium implants. *Clin Oral Implants Res*. Ağustos 2013;24(A100):8–19.
  159. Sul Y-T, Johansson C, Albrektsson T. A novel in vivo method for quantifying the interfacial biochemical bond strength of bone implants. *J R Soc Interface*. 01 Haziran 2010;7(42):81–90.
  160. Jain R, Kapoor D. The dynamic interface: A review. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2015;5(5):354.
  161. Sul Y-T, Kang B-S, Johansson C, Um H-S, Park C-J, Albrektsson T. The roles of surface chemistry and topography in the strength and rate of osseointegration of titanium implants in bone. *J Biomed Mater Res Part A*. 15 Haziran 2009;89A(4):942–50.
  162. Sul Y-T, Byon E-SE-S, Jeong YY. Biomechanical Measurements of Calcium-Incorporated Oxidized Implants in Rabbit Bone: Effect of Calcium Surface Chemistry of a Novel Implant. *Clin Implant Dent Relat Res*. 01 Temmuz 2004;6(2):101–10.
  163. Sul YT, Johansson C, Byon E, Albrektsson T. The bone response of oxidized bioactive and non-bioactive titanium implants. *Biomaterials*. 01 Kasım

- 2005;26(33):6720–30.
164. Vrotsos JA, Parashis AO, Theofanatos GD, Smulow JB. Prevalence and distribution of bone defects in moderate and advanced adult periodontitis. *J Clin Periodontol.* 01 Ocak 1999;26(1):44–8.
  165. Schwarz F, Sahm N, Schwarz K, Becker J. Impact of defect configuration on the clinical outcome following surgical regenerative therapy of peri-implantitis. *J Clin Periodontol.* 01 Mayıs 2010;37(5):449–55.
  166. Monje A, Pons R, Insua A, Nart J, Wang HL, Schwarz F. Morphology and severity of peri-implantitis bone defects. *Clin Implant Dent Relat Res.* 01 Ağustos 2019;21(4):635–43.
  167. Derks J, Schaller D, Håkansson J, Wennström JL, Tomasi C, Berglundh T. Peri-implantitis - Onset and pattern of progression. *J Clin Periodontol.* 01 Nisan 2016;43(4):383–8.
  168. Dinarello CA. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood.* 07 Nisan 2011;117(14):3720–32.
  169. Qwarnström EE, MacFarlane SA, Page RC. Effects of interleukin-1 on fibroblast extracellular matrix, using a 3-dimensional culture system. *J Cell Physiol.* 01 Haziran 1989;139(3):501–8.
  170. Graves D. Cytokines That Promote Periodontal Tissue Destruction. *J Periodontol.* Ağustos 2008;79(8s):1585–91.
  171. Ohlrich E, Cullinan M, Seymour G. The immunopathogenesis of periodontal disease. *Aust Dent J.* 01 Eylül 2009;54(1):S2–10.
  172. Madianos PN, Bobetsis YA, Kinane DF. Generation of inflammatory stimuli: how bacteria set up inflammatory responses in the gingiva. *J Clin Periodontol.* 2005;32(SUPPL. 6):57–71.
  173. Prabhu A, Michalowicz BS, Mathur A. Detection of Local and Systemic Cytokines in Adult Periodontitis. *J Periodontol.* 01 Mayıs 1996;67(5):515–22.
  174. Kurtis B, Develioglu H, Taner IL, Balos K, Tekin İÖ. IL-6 levels in gingival crevicular fluid (GCF) from patients with non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM), adult periodontitis and healthy subjects. *J Oral Sci.* 1999;41(4):163–7.
  175. Kurtiş B, Tüter G, Serdar M, Akdemir P, Uygur C, Firatlı E, vd. Gingival Crevicular Fluid Levels of Monocyte Chemoattractant Protein-1 and Tumor Necrosis Factor-Alpha in Patients With Chronic and Aggressive Periodontitis. *J Periodontol.* 01 Kasım 2005;76(11):1849–55.

176. Steeve KT, Marc P, Sandrine T, Dominique H, Yannick F. IL-6, RANKL, TNF- $\alpha$ /IL-1: interrelations in bone resorption pathophysiology. *Cytokine Growth Factor Rev.* 01 Şubat 2004;15(1):49–60.
177. Huang GT-J, Haake SK, Park N-H. Gingival Epithelial Cells Increase Interleukin-8 Secretion in Response to *Actinobacillus actinomycetemcomitans* Challenge. *J Periodontol.* 01 Ekim 1998;69(10):1105–10.
178. Liu RK, Cao CF, Meng HX, Gao Y. Polymorphonuclear Neutrophils and Their Mediators in Gingival Tissues From Generalized Aggressive Periodontitis. *J Periodontol.* 01 Kasım 2001;72(11):1545–53.
179. Preshaw PM, Taylor JJ. How has research into cytokine interactions and their role in driving immune responses impacted our understanding of periodontitis? *J Clin Periodontol.* Mart 2011;38(SUPPL. 11):60–84.
180. Tymkiw KD, Thunell DH, Johnson GK, Joly S, Burnell KK, Cavanaugh JE, vd. Influence of smoking on gingival crevicular fluid cytokines in severe chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 01 Mart 2011;38(3):219–28.
181. Thunell DH, Tymkiw KD, Johnson GK, Joly S, Burnell KK, Cavanaugh JE, vd. A multiplex immunoassay demonstrates reductions in gingival crevicular fluid cytokines following initial periodontal therapy. *J Periodontal Res.* 01 Şubat 2010;45(1):148–52.
182. Nikolopoulos GK, Dimou NL, Hamodrakas SJ, Bagos PG. Cytokine gene polymorphisms in periodontal disease: a meta-analysis of 53 studies including 4178 cases and 4590 controls. *J Clin Periodontol.* 01 Eylül 2008;35(9):754–67.
183. Hendley TM, Sanders JJ, Palesch Y, Pandey JP. Polymorphic cytokine genotypes as markers of disease severity in adult periodontitis. *J Clin Periodontol.* 01 Kasım 1999;26(11):705–9.
184. Schmitz J, Owyang A, Oldham E, Song Y, Murphy E, McClanahan TK, vd. IL-33, an Interleukin-1-like Cytokine that Signals via the IL-1 Receptor-Related Protein ST2 and Induces T Helper Type 2-Associated Cytokines. *Immunity.* 01 Kasım 2005;23(5):479–90.
185. Dieplinger B, Mueller T. Soluble ST2 in heart failure. *Clin Chim Acta.* 30 Mart 2015;443:57–70.
186. Hur M, Kim H, Kim HJ, Yang HS, Magrini L, Marino R, vd. Soluble ST2 Has a Prognostic Role in Patients With Suspected Sepsis. *Ann Lab Med.* 01 Eylül 2015;35(6):570–7.

187. Cayrol C, Girard JP. IL-33: an alarmin cytokine with crucial roles in innate immunity, inflammation and allergy. *Curr Opin Immunol*. 01 Aralık 2014;31:31–7.
188. Xu D, Chan WL, Leung BP, Huang F, Wheeler R, Piedrafita D, vd. Selective Expression of a Stable Cell Surface Molecule on Type 2 but Not Type 1 Helper T Cells. *J Exp Med*. 02 Mart 1998;187(5):787–94.
189. Lécart S, Lecointe N, Subramaniam A, Alkan S, Ni D, Chen R, vd. Activated, but not resting human Th2 cells, in contrast to Th1 and T regulatory cells, produce soluble ST2 and express low levels of ST2L at the cell surface. *Eur J Immunol*. 2002;32(10):2979–87.
190. Tajima S, Bando M, Ohno S, Sugiyama Y, Oshikawa K, Tominaga SI, vd. ST2 gene induced by type 2 helper T cell (Th2) and proinflammatory cytokine stimuli may modulate lung injury and fibrosis. *Exp Lung Res*. Mart 2007;33(2):81–97.
191. Nile CJ, Barksby E, Jitprasertwong P, Preshaw PM, Taylor JJ. Expression and regulation of interleukin-33 in human monocytes. *Immunology*. 01 Haziran 2010;130(2):172–80.
192. Weinberg EO, Shimpo M, Keulenaer GW De, MacGillivray C, Tominaga S, Solomon SD, vd. Expression and Regulation of ST2, an Interleukin-1 Receptor Family Member, in Cardiomyocytes and Myocardial Infarction. *Circulation*. 03 Aralık 2002;106(23):2961–6.
193. Komai-Koma M, Xu D, Li Y, McKenzie ANJ, McInnes IB, Liew FY. IL-33 is a chemoattractant for human Th2 cells. *Eur J Immunol*. 01 Ekim 2007;37(10):2779–86.
194. Palmer G, Talabot-Ayer D, Lamacchia C, Toy D, Seemayer CA, Viatte S, vd. Inhibition of interleukin-33 signaling attenuates the severity of experimental arthritis. *Arthritis Rheum*. 01 Mart 2009;60(3):738–49.
195. Kropf P, Herath S, Klemenz R, Müller I. Signaling through the T1/ST2 molecule is not necessary for Th2 differentiation but is important for the regulation of type 1 responses in nonhealing *Leishmania major* infection. *Infect Immun*. 01 Nisan 2003;71(4):1961–71.
196. Dinarello CA. An IL-1 Family Member Requires Caspase-1 Processing and Signals through the ST2 Receptor. *Immunity*. 01 Kasım 2005;23(5):461–2.
197. Zaiss MM, Kurowska-Stolarska M, Böhm C, Gary R, Scholtyssek C, Stolarski B, vd. IL-33 Shifts the Balance from Osteoclast to Alternatively Activated Macrophage Differentiation and Protects from TNF- $\alpha$ -Mediated Bone Loss. *J Immunol*. 01



- Haziran 2011;186(11):6097–105.
198. Saidi S, Bouri F, Lencel P, Duplomb L, Baud'huin M, Delplace S, vd. IL-33 is expressed in human osteoblasts, but has no direct effect on bone remodeling. *Cytokine*. 01 Mart 2011;53(3):347–54.
  199. Schulze J, Bickert T, Beil FT, Zaiss MM, Albers J, Wintges K, vd. Interleukin-33 is expressed in differentiated osteoblasts and blocks osteoclast formation from bone marrow precursor cells. *J Bone Miner Res*. 01 Nisan 2011;26(4):704–17.
  200. Keller J, Catala-Lehnen P, Wintges K, Schulze J, Bickert T, Ito W, vd. Transgenic over-expression of interleukin-33 in osteoblasts results in decreased osteoclastogenesis. *Biochem Biophys Res Commun*. 06 Ocak 2012;417(1):217–22.
  201. Ciccone MM, Cortese F, Gesualdo M, Riccardi R, Nunzio D Di, Moncelli M, vd. A Novel Cardiac Bio-Marker: ST2: A Review. *Mol* 2013, Vol 18, Pages 15314-15328. 11 Aralık 2013;18(12):15314–28.
  202. Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, Schreiter ER, McKenzie ANJ, Lee RT. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *J Clin Invest*. 01 Haziran 2007;117(6):1538–49.
  203. Kakkar R, Lee RT. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker. *Nat Rev Drug Discov* 2008 710. 2008;7(10):827–40.
  204. Weinberg EO, Shimpo M, Hurwitz S, Tominaga S, Rouleau J-L, Lee RT. Identification of Serum Soluble ST2 Receptor as a Novel Heart Failure Biomarker. *Circulation*. 11 Şubat 2003;107(5):721–6.
  205. Januzzi JL, Peacock WF, Maisel AS, Chae CU, Jesse RL, Baggish AL, vd. Measurement of the Interleukin Family Member ST2 in Patients With Acute Dyspnea. Results From the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) Study. *J Am Coll Cardiol*. 14 Ağustos 2007;50(7):607–13.
  206. Rehman SU, Martinez-Rumayor A, Mueller T, Januzzi JL. Independent and incremental prognostic value of multimarker testing in acute dyspnea: Results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study. *Clin Chim Acta*. 01 Haziran 2008;392(1–2):41–5.
  207. Rehman SU, Mueller T, Januzzi JL. Characteristics of the Novel Interleukin Family Biomarker ST2 in Patients With Acute Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 28 Ekim 2008;52(18):1458–65.
  208. Seki K, Sanada S, Kudinova AY, Steinhäuser ML, Handa V, Gannon J, vd.

- Interleukin-33 Prevents Apoptosis and Improves Survival After Experimental Myocardial Infarction Through ST2 Signaling. *Circ Hear Fail.* 01 Kasım 2009;2(6):684–91.
209. Miller AM, Xu D, Asquith DL, Denby L, Li Y, Sattar N, vd. IL-33 reduces the development of atherosclerosis. *J Exp Med.* 18 Şubat 2008;205(2):339–46.
210. Kim SH, Kim HL, Lim WH, Seo JB, Chung WY, Zo JH, vd. Soluble ST2 is a novel marker of aortic stiffness and arteriosclerosis measured by invasive hemodynamic study. *Atherosclerosis.* 01 Eylül 2016;252:e165.
211. McCarthy CP, Januzzi JL. Soluble ST2 in Heart Failure. *Heart Fail Clin.* 01 Ocak 2018;14(1):41–8.
212. McLaren JE, Michael DR, Salter RC, Ashlin TG, Calder CJ, Miller AM, vd. IL-33 Reduces Macrophage Foam Cell Formation. *J Immunol.* 15 Temmuz 2010;185(2):1222 LP – 1229.
213. Parikh RH, Seliger SL, Christenson R, Gottdiener JS, Psaty BM, deFilippi CR. Soluble ST2 for Prediction of Heart Failure and Cardiovascular Death in an Elderly, Community-Dwelling Population. *J Am Heart Assoc.* 01 Ağustos 2016;5(8).
214. Miller AM, Liew FY. The IL-33/ST2 pathway — A new therapeutic target in cardiovascular disease. *Pharmacol Ther.* 01 Ağustos 2011;131(2):179–86.
215. Demyanets S, Konya V, Kastl SP, Kaun C, Rauscher S, Niessner A, vd. Interleukin-33 Induces Expression of Adhesion Molecules and Inflammatory Activation in Human Endothelial Cells and in Human Atherosclerotic Plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* Eylül 2011;31(9):2080–9.
216. Aoki S, Hayakawa M, Ozaki H, Takezako N, Obata H, Ibaraki N, vd. ST2 gene expression is proliferation-dependent and its ligand, IL-33, induces inflammatory reaction in endothelial cells. *Mol Cell Biochem* 2009 3351. 12 Eylül 2009;335(1):75–81.
217. Tu X, Nie S, Liao Y, Zhang H, Fan Q, Xu C, vd. The IL-33-ST2L Pathway Is Associated with Coronary Artery Disease in a Chinese Han Population. *Am J Hum Genet.* 03 Ekim 2013;93(4):652–60.
218. Sánchez-Más J, Lax A, Asensio-López M del C, Palacio MJF-D, Caballero L, Santarelli G, vd. Modulation of IL-33/ST2 system in postinfarction heart failure: correlation with cardiac remodelling markers. *Eur J Clin Invest.* 01 Temmuz 2014;44(7):643–51.
219. Torrungruang K, Katudat D, Mahanonda R, Sritara P, Udomsak A. Periodontitis is

- associated with elevated serum levels of cardiac biomarkers—Soluble ST2 and C-reactive protein. *J Clin Periodontol.* 01 Ağustos 2019;46(8):809–18.
220. Veer C van 't, Pangaart PS van den, Zoelen MAD van, Kruif M de, Birjmohun RS, Stroes ES, vd. Induction of IRAK-M Is Associated with Lipopolysaccharide Tolerance in a Human Endotoxemia Model. *J Immunol.* 15 Kasım 2007;179(10):7110–20.
  221. Mildner M, Storka A, Lichtenauer M, Mlitz V, Ghannadan M, Hoetzenecker K, vd. Primary sources and immunological prerequisites for sST2 secretion in humans. *Cardiovasc Res.* 01 Eylül 2010;87(4):769–77.
  222. Cordero Da Luz FA, Lima Oliveira AP, Borges D, Cristina Brígido P, Silva MJB. The physiopathological role of IL-33: New highlights in bone biology and a proposed role in periodontal disease. *Mediators Inflamm.* 2014;2014.
  223. Beklen A, Memet GT. Interleukin-1 superfamily member, interleukin-33, in periodontal diseases. *Biotech Histochem.* 2014;89(3):209–14.
  224. Malcolm J, Awang RA, Oliver-Bell J, Butcher JP, Campbell L, Planell AA, vd. IL-33 Exacerbates Periodontal Disease through Induction of RANKL. *J Dent Res.* 25 Mart 2015;94(7):968–75.
  225. Buduneli N, Özçaka Ö, Nalbantsoy A. Interleukin-33 Levels in Gingival Crevicular Fluid, Saliva, or Plasma Do Not Differentiate Chronic Periodontitis. *J Periodontol.* 01 Mart 2012;83(3):362–8.
  226. Sağlam M, Köseoğlu S, Aral CA, Savran L, Pekbağrıyanık T, Çetinkaya A. Increased levels of interleukin-33 in gingival crevicular fluids of patients with chronic periodontitis. *Odontol* 2016 1052. 30 Haziran 2016;105(2):184–90.
  227. Severino VO, Beghini M, de Araújo MF, de Melo MLR, Miguel CB, Rodrigues WF, vd. Expression of IL-6, IL-10, IL-17 and IL-33 in the peri-implant crevicular fluid of patients with peri-implant mucositis and peri-implantitis. *Arch Oral Biol.* 01 Aralık 2016;72:194–9.
  228. Kishimoto T. Interleukin-6 and its receptor in autoimmunity. *J Autoimmun.* 01 Nisan 1992;5(SUPPL. A):123–32.
  229. Gabay C. Interleukin-6 and chronic inflammation. *Arthritis Res Ther* 2006 82. 28 Temmuz 2006;8(2):1–6.
  230. de Mello VDF, Lankinen M, Schwab U, Kolehmainen M, Lehto S, Seppänen-Laakso T, vd. Link between plasma ceramides, inflammation and insulin resistance: association with serum IL-6 concentration in patients with coronary heart disease.

- Diabetol 2009 5212. 11 Ağustos 2009;52(12):2612–5.
231. Dutka DP, Elborn JS, Delamere F, Shale DJ, Morris GK. Tumour necrosis factor alpha in severe congestive cardiac failure. *Heart*. 01 Ağustos 1993;70(2):141–3.
  232. Munger MA, Johnson B, Amber IJ, Callahan KS, Gilbert EM. Circulating concentrations of proinflammatory cytokines in mild or moderate heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 01 Nisan 1996;77(9):723–7.
  233. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated Circulating Levels of Tumor Necrosis Factor in Severe Chronic Heart Failure. *N Engl J Med*. 14 Ocak 1990;323(4):236–41.
  234. Orús J, Roig E, Perez-Villa F, Paré C, Azqueta M, Filella X, vd. Prognostic value of serum cytokines in patients with congestive heart failure. *J Hear Lung Transplant*. 01 Mayıs 2000;19(5):419–25.
  235. Tsutamoto T, Hisanaga T, Wada A, Maeda K, Ohnishi M, Fukai D, vd. Interleukin-6 spillover in the peripheral circulation increases with the severity of heart failure, and the high plasma level of interleukin-6 is an important prognostic predictor in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. Şubat 1998;31(2):391–8.
  236. Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, Oral H, Young JB, Mann DL, vd. Proinflammatory Cytokine Levels in Patients With Depressed Left Ventricular Ejection Fraction: A Report From the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *JACC*. 1996;27(5):1201–7.
  237. Testa M, Yeh M, Lee P, Fanelli R, Loperfido F, Berman JW, vd. Circulating Levels of Cytokines and Their Endogenous Modulators in Patients With Mild to Severe Congestive Heart Failure Due to Coronary Artery Disease or Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 01 Ekim 1996;28(4):964–71.
  238. Koller-Strametz J, Pacher R, Frey B, Kos T, Woloszczuk W, Stanek B. Circulating tumor necrosis factor- $\alpha$  levels in chronic heart failure: Relation to its soluble receptor II, interleukin-6, and neurohumoral variables. *J Hear lung Transplant*. 1998;17(4).
  239. Takahashi K, Takashiba S, Nagai A, Takigawa M, Myoukai F, Kurihara H, vd. Assessment of Interleukin-6 in the Pathogenesis of Periodontal Disease. *J Periodontol*. 01 Şubat 1994;65(2):147–53.
  240. Shimada Y, Komatsu Y, Ikezawa-Suzuki I, Tai H, Sugita N, Yoshie H. The Effect of Periodontal Treatment on Serum Leptin, Interleukin-6, and C-Reactive Protein. *J*

- Periodontol. 01 Ağustos 2010;81(8):1118–23.
241. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunol Today*. 01 Şubat 1994;15(2):74–80.
  242. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ : Direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* (80- ). 1993;259(5091):87–91.
  243. Chirmule N, Oyaizu N, Kalyanaraman VS, Pahwa S. Misinterpretation of results of cytokine bioassays. *J Immunol Methods*. 1991;137(1):141–4.
  244. Mendall MA, Patel P, Asante M, Ballam L, Morris J, Strachan DP, vd. Relation of serum cytokine concentrations to cardiovascular risk factors and coronary heart disease. *Heart*. 01 Eylül 1997;78(3):273–7.
  245. Maseri A, Biasucci LM, Liuzzo G. Inflammation in ischaemic heart disease. *BMJ*. 27 Nisan 1996;312(7038):1049–50.
  246. Beckman JA, Preis O, Ridker PM, Gerhard-Herman M. Comparison of Usefulness of Inflammatory Markers in Patients With Versus Without Peripheral Arterial Disease in Predicting Adverse Cardiovascular Outcomes (Myocardial Infarction, Stroke, and Death). *Am J Cardiol*. 15 Kasım 2005;96(10):1374–8.
  247. Watanabe E, Buchman TG, Hirasawa H, Zehnbaue BA. Association between lymphotoxin- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\beta$ ) intron polymorphism and predisposition to severe sepsis is modified by gender and age. *Crit Care Med*. 2010;38(1):181–93.
  248. Ishihara K, Hirano T. IL-6 in autoimmune disease and chronic inflammatory proliferative disease. *Cytokine Growth Factor Rev*. 01 Ağustos 2002;13(4–5):357–68.
  249. Guillot JL, Pollock SM, Johnson RB. Gingival Interleukin-6 Concentration Following Phase I Therapy. *J Periodontol*. 01 Ağustos 1995;66(8):667–72.
  250. Houssiau FA, Devogelaer J-P, Damme J Van, Deuxchaisnes CN De, Snick J Van. Interleukin-6 in synovial fluid and serum of patients with rheumatoid arthritis and other inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum*. 01 Haziran 1988;31(6):784–8.
  251. Reinhardt RA, Masada MP, Kaldahl WB, DuBois LM, Kornman KS, Choi J-I, vd. Gingival fluid IL-1 and IL-6 levels in refractory periodontitis. *J Clin Periodontol*. 01 Mart 1993;20(3):225–31.
  252. Lee H-J, Kang I-K, Chung C-P, Choi S-M. The subgingival microflora and gingival crevicular fluid cytokines in refractory periodontitis. *J Clin Periodontol*. 01 Kasım 1995;22(11):885–90.

253. Yamazaki K, Nakajima T, Gemmell E, Polak B, Seymour GJ, Hara K. IL-4- and IL-6-producing cells in human periodontal disease tissue. *J Oral Pathol Med.* 01 Eylül 1994;23(8):347–53.
254. Black K, Garrett IR, Mundy GR. Chinese Hamster Ovarian Cells Transfected with the Murine Interleukin-6 Gene cause Hypercalcemia as well as Cachexia, Leukocytosis and Thrombocytosis in Tumor-Bearing Nude Mice. *Endocrinology.* 01 Mayıs 1991;128(5):2657–9.
255. Poli V, Balena R, Fattori E, Markatos A, Yamamoto M, Tanaka H, vd. Interleukin-6 deficient mice are protected from bone loss caused by estrogen depletion. *EMBO J.* 01 Mart 1994;13(5):1189–96.
256. Sato T, Ito A, Mori Y. Interleukin 6 enhances the production of tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP) but not that of matrix metalloproteinases by human fibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun.* 31 Temmuz 1990;170(2):824–9.
257. Nakao K, Yoneda K, Osaki T. Enhanced Cytokine Production and Collagen Synthesis of Gingival Fibroblasts from Patients with Denture Fibromatosis. *J Dent Res.* 08 Kasım 1995;74(4):1072–8.
258. Loos BG. Systemic Markers of Inflammation in Periodontitis. *J Periodontol.* Kasım 2005;76(11-s):2106–15.
259. D’Aiuto F, Parkar M, Andreou G, Suvan J, Brett PM, Ready D, vd. Periodontitis and systemic inflammation: Control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. *J Dent Res.* 06 Aralık 2004;83(2):156–60.
260. Raunio T, Nixdorf M, Knuuttila M, Karttunen R, Vainio O, Tervonen T. The extent of periodontal disease and the IL-6–174 genotype as determinants of serum IL-6 level. *J Clin Periodontol.* 01 Aralık 2007;34(12):1025–30.
261. Fischer CP, Berntsen A, Perstrup LB, Eskildsen P, Pedersen BK. Plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein are associated with physical inactivity independent of obesity. *Scand J Med Sci Sports.* 01 Ekim 2007;17(5):580–7.
262. Kershaw EE, Flier JS. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *J Clin Endocrinol Metab.* 01 Haziran 2004;89(6):2548–56.
263. Schierano G, Bassi F, Gassino G, Mareschi K, Bellone G, Preti G. Cytokine production and bone remodeling in patients wearing overdentures on oral implants. *J Dent Res.* 08 Kasım 2000;79(9):1675–82.
264. López Carriches C, Martínez González JM, Donado Rodríguez M. Variations of

- interleukin-6 after surgical removal of lower third molars. López Carriches, Carmen ; Martínez González, José María ; Donado Rodríguez, Manuel Var interleukin-6 after Surg Remov Low third molars En Med oral, Patol oral y cirugía bucal Ed inglesa, 11 6 2006 13-. 2006;11:520–6.
265. Liskmann S, Vihalemm T, Salum O, Zilmer K, Fischer K, Zilmer M. Characterization of the antioxidant profile of human saliva in peri-implant health and disease. *Clin Oral Implants Res.* Şubat 2007;18(1):27–33.
  266. Mengel R, Stelzel M, Hasse C, Flores-de-Jacoby L. Osseointegrated Implants in Patients Treated for Generalized Severe Adult Periodontitis. An Interim Report. *J Periodontol.* 01 Ağustos 1996;67(8):782–7.
  267. Salcetti JM, Moriarty JD, Cooper LF, Smith FW, Collins JG, Socransky SS, vd. The clinical, microbial, and host response characteristics of the failing implant. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1997;12(1):32–42.
  268. Campos MIG, Godoy Dos Santos MCL, Trevilatto PC, Scarel-Caminaga RM, Bezerra FJ, Line SRP. Interleukin-2 and interleukin-6 gene promoter polymorphisms, and early failure of dental implants. *Implant Dent.* 2005;14(4):391–8.
  269. Dereka X, Mardas N, Chin S, Petrie A, Donos N. A systematic review on the association between genetic predisposition and dental implant biological complications. *Clin Oral Implants Res.* 01 Temmuz 2012;23(7):775–88.
  270. Duarte PM, Serrão CR, Miranda TS, Zanatta LCS, Bastos MF, Faveri M, vd. Could cytokine levels in the peri-implant crevicular fluid be used to distinguish between healthy implants and implants with peri-implantitis? A systematic review. *J Periodontal Res.* 2016;51(6):689–98.
  271. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive Protein. *J Biol Chem.* 19 Kasım 2004;279(47):48487–90.
  272. Ebersole JL, Cappelli D. Acute-phase reactants in infections and inflammatory diseases. *Periodontol 2000.* 01 Haziran 2000;23(1):19–49.
  273. Kravitz MS, Shoenfeld Y. Autoimmunity to protective molecules: is it the perpetuum mobile (vicious cycle) of autoimmune rheumatic diseases? *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006 29. Eylül 2006;2(9):481–90.
  274. Gomes-Filho IS, Coelho JMF, Cruz SS da, Passos JS, Freitas COT de, Farias NSA, vd. Chronic Periodontitis and C-Reactive Protein Levels. *J Periodontol.* 01 Temmuz 2011;82(7):969–78.

275. López R, Baelum V, Hedegaard CJ, Bendtzen K. Serum Levels of C-Reactive Protein in Adolescents With Periodontitis. *J Periodontol.* 01 Nisan 2011;82(4):543–9.
276. Gani DK, Lakshmi D, Krishnan R, Emmadi P. Evaluation of C-reactive protein and interleukin-6 in the peripheral blood of patients with chronic periodontitis. *J Indian Soc Periodontol.* 2009;13(2):69.
277. Slade GD, Offenbacher S, Beck JD, Heiss G, Pankow JS. Acute-phase inflammatory response to periodontal disease in the US population. *J Dent Res.* 08 Kasım 2000;79(1):49–57.
278. Hage FG, Szalai AJ. C-Reactive Protein Gene Polymorphisms, C-Reactive Protein Blood Levels, and Cardiovascular Disease Risk. *J Am Coll Cardiol.* 18 Eylül 2007;50(12):1115–22.
279. Boucher NE, Hanrahan JJ, Kihara FY. Occurrence of C-Reactive Protein in Oral Disease. *J Dent Res.* 09 Kasım 1967;46(3):624.
280. Graziani F, Cei S, Tonetti M, Paolantonio M, Serio R, Sammartino G, vd. Systemic inflammation following non-surgical and surgical periodontal therapy. *J Clin Periodontol.* 01 Eylül 2010;37(9):848–54.
281. Noack B, Genco RJ, Trevisan M, Grossi S, Zambon JJ, Nardin E De. Periodontal Infections Contribute to Elevated Systemic C-Reactive Protein Level. *J Periodontol.* 01 Eylül 2001;72(9):1221–7.
282. Saito T, Murakami M, Shimazaki Y, Oobayashi K, Matsumoto S, Koga T. Association Between Alveolar Bone Loss and Elevated Serum C-Reactive Protein in Japanese Men. *J Periodontol.* 01 Aralık 2003;74(12):1741–6.
283. Persson GR, Pettersson T, Ohlsson O, Renvert S. High-sensitivity serum C-reactive protein levels in subjects with or without myocardial infarction or periodontitis. *J Clin Periodontol.* 01 Mart 2005;32(3):219–24.
284. Salzberg TN, Overstreet BT, Rogers JD, Califano J V., Best AM, Schenkein HA. C-Reactive Protein Levels in Patients With Aggressive Periodontitis. *J Periodontol.* 01 Haziran 2006;77(6):933–9.
285. Tüter G, Kurtiş B, Serdar M, Aykan T, Okyay K, Yücel A, vd. Effects of scaling and root planing and sub-antimicrobial dose doxycycline on oral and systemic biomarkers of disease in patients with both chronic periodontitis and coronary artery disease. *J Clin Periodontol.* 01 Ağustos 2007;34(8):673–81.
286. Kumar S, Shah S, Budhiraja S, Desai K, Shah C, Mehta D. The effect of periodontal



- treatment on C-reactive protein: A clinical study. *J Nat Sci Biol Med*. Temmuz 2013;4(2):379.
287. Mysak J, Podzimek S, Vasakova J, Mazanek J, Vinsu A, Duskova J. C-reactive protein in patients with aggressive periodontitis. *J Dent Sci*. 2017;12(4):368–74.
  288. Dye BA, Choudhary K, Shea S, Papapanou PN. Serum antibodies to periodontal pathogens and markers of systemic inflammation. *J Clin Periodontol*. 01 Aralık 2005;32(12):1189–99.
  289. Vohra F, Alkhudhairy F, Al-Kheraif AA, Akram Z, Javed F. Peri-implant parameters and C-reactive protein levels among patients with different obesity levels. *Clin Implant Dent Relat Res*. 01 Nisan 2018;20(2):130–6.
  290. Kulkarni S, Oswal P, Kulkarni M, Sawant S, Vas A, Rajguru K. Original Research Evaluation of levels of CRP in patients with peri-implantitis: A clinical study. *J Adv Med Dent Sci Res* [Vol 8|Issue. 2020;5.
  291. Khichy A, Khichy R, Singh R, Bali Y, Kaur S, Gill T. Assessment of levels of C-reactive proteins and interleukin 6 in patients with peri-implantitis: A Case–Control study. *J Pharm Bioallied Sci*. 01 Haziran 2021;13(5):444.
  292. Genco RJ, Sanz M. Clinical and public health implications of periodontal and systemic diseases: An overview. *Periodontol 2000*. 01 Haziran 2020;83(1):7–13.
  293. Whitmore SE, Lamont RJ. Oral Bacteria and Cancer. *PLOS Pathog*. 2014;10(3):e1003933.
  294. Lundberg K, Wegner N, Yucel-Lindberg T, Venables PJ. Periodontitis in RA—the citrullinated enolase connection. *Nat Rev Rheumatol* 2010 612. 07 Eylül 2010;6(12):727–30.
  295. Han YW, Wang X. Mobile microbiome: Oral bacteria in extra-oral infections and inflammation. *J Dent Res*. 26 Haziran 2013;92(6):485–91.
  296. Genco RJ, Van Dyke TE. Reducing the risk of CVD in patients with periodontitis. *Nat Rev Cardiol* 2010 79. Eylül 2010;7(9):479–80.
  297. Bahekar AA, Singh S, Saha S, Molnar J, Arora R. The prevalence and incidence of coronary heart disease is significantly increased in periodontitis: A meta-analysis. *Am Heart J*. 01 Kasım 2007;154(5):830–7.
  298. Friedewald VE, Kornman KS, Beck JD, Genco R, Goldfine A, Libby P, vd. The American Journal of Cardiology and Journal of Periodontology Editors’ Consensus: Periodontitis and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *J Periodontol*. 01 Temmuz 2009;80(7):1021–32.

299. Tonetti MS, D’Aiuto F, Nibali L. Treatment of periodontitis and endothelial function. *C. 67, Japanese Journal of Chest Diseases*. Massachusetts Medical Society; 2008. s. 353.
300. Offenbacher S, Beck JD, Moss K, Mendoza L, Paquette DW, Barrow DA, vd. Results From the Periodontitis and Vascular Events (PAVE) Study: A Pilot Multicentered, Randomized, Controlled Trial to Study Effects of Periodontal Therapy in a Secondary Prevention Model of Cardiovascular Disease. *J Periodontol*. 01 Şubat 2009;80(2):190–201.
301. Tonetti MS. Periodontitis and risk for atherosclerosis: an update on intervention trials. *J Clin Periodontol*. Temmuz 2009;36(SUPPL. 10):15–9.
302. Carrion J, Scisci E, Miles B, Sabino GJ, Zeituni AE, Gu Y, vd. Microbial Carriage State of Peripheral Blood Dendritic Cells (DCs) in Chronic Periodontitis Influences DC Differentiation, Atherogenic Potential. *J Immunol*. 15 Eylül 2012;189(6):3178–87.
303. Herrera D, Molina A, Buhlin K, Klinge B. Periodontal diseases and association with atherosclerotic disease. *Periodontol 2000*. 01 Haziran 2020;83(1):66–89.
304. Orlandi M, Graziani F, D’Aiuto F. Periodontal therapy and cardiovascular risk. *Periodontol 2000*. 01 Haziran 2020;83(1):107–24.
305. Bobetsis YA, Graziani F, Gürsoy M, Madianos PN. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes. *Periodontol 2000*. 01 Haziran 2020;83(1):154–74.
306. Figuero E, Han YW, Furuichi Y. Periodontal diseases and adverse pregnancy outcomes: Mechanisms. *Periodontol 2000*. 01 Haziran 2020;83(1):175–88.
307. Genco RJ, Graziani F, Hasturk H. Effects of periodontal disease on glycemic control, complications, and incidence of diabetes mellitus. *Periodontol 2000*. 01 Haziran 2020;83(1):59–65.
308. Nwizu N, Wactawski-Wende J, Genco RJ. Periodontal disease and cancer: Epidemiologic studies and possible mechanisms. *Periodontol 2000*. 01 Haziran 2020;83(1):213–33.
309. Kamer AR, Craig RG, Niederman R, Fortea J, Leon MJ de. Periodontal disease as a possible cause for Alzheimer’s disease. *Periodontol 2000*. 01 Haziran 2020;83(1):242–71.
310. Jepsen S, Suvan J, Deschner J. The association of periodontal diseases with metabolic syndrome and obesity. *Periodontol 2000*. 01 Haziran 2020;83(1):125–53.
311. Arimatsu K, Yamada H, Miyazawa H, Minagawa T, Nakajima M, Ryder MI, vd.

- Oral pathobiont induces systemic inflammation and metabolic changes associated with alteration of gut microbiota. *Sci Reports* 2014 41. 06 Mayıs 2014;4(1):1–9.
312. Bartold PM, Lopez-Oliva I. Periodontitis and rheumatoid arthritis: An update 2012-2017. *Periodontol* 2000. 01 Haziran 2020;83(1):189–212.
313. Joseph R, Rajappan S, Nath SG, Paul BJ. Association between chronic periodontitis and rheumatoid arthritis: a hospital-based case–control study. *Rheumatol Int* 2012 331. 07 Ocak 2012;33(1):103–9.
314. de Pablo P, Dietrich T, McAlindon TE. Association of periodontal disease and tooth loss with rheumatoid arthritis in the US population. *J Rheumatol*. 2008;35(1).
315. Derks J, Tomasi C. Peri-implant health and disease. A systematic review of current epidemiology. *J Clin Periodontol*. 2015;42(S16):S158–71.
316. Lin C-Y, Chen Z, Pan W-L, Wang H-L. The effect of supportive care in preventing peri-implant diseases and implant loss: A systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res*. 01 Ağustos 2019;30(8):714–24.
317. Ferreira SD, Martins CC, Amaral SA, Vieira TR, Albuquerque BN, Cota LOM, vd. Periodontitis as a risk factor for peri-implantitis: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Dent*. 01 Aralık 2018;79:1–10.
318. Dionigi C, Larsson L, Carcuac O, Berglundh T. Cellular expression of DNA damage/repair and reactive oxygen/nitrogen species in human periodontitis and peri-implantitis lesions. *J Clin Periodontol*. 01 Aralık 2020;47(12):1466–75.
319. Kensara A, Hefni E, Williams MA, Saito H, Mongodin E, Masri R. Microbiological Profile and Human Immune Response Associated with Peri-Implantitis: A Systematic Review. *J Prosthodont*. 01 Mart 2021;30(3):210–34.
320. Chaushu L, Tal H, Sculean A, Fernández-Tomé B, Chaushu G. Peri-implant disease affects systemic complete blood count values—an experimental in vivo study. *Clin Oral Investig* 2020 2412. 16 Mayıs 2020;24(12):4531–9.
321. Chaushu L, Tal H, Sculean A, Fernández-Tomé B, Chaushu G. Effects of peri-implant infection on serum biochemical analysis. *J Periodontol*. 01 Mart 2021;92(3):436–45.
322. Ustaoglu G, Erdal E. Relationship between risk markers for cardiovascular disease and peri-implant diseases. *Int J Implant Dent* 2020 61. 25 Kasım 2020;6(1):1–7.
323. Ataoglu H, Alptekin NO, Haliloglu S, Gursel M, Ataoglu T, Serpek B, vd. Interleukin-1 $\beta$ , tumor necrosis factor- $\alpha$  levels and neutrophil elastase activity in peri-implant crevicular fluid. *Clin Oral Implants Res*. 01 Ekim 2002;13(5):470–6.

324. Stashenko P, Jandinski JJ, Fujiyoshi P, Rynar J, Socransky SS. Tissue Levels of Bone Resorptive Cytokines in Periodontal Disease. *J Periodontol.* 01 Ağustos 1991;62(8):504–9.
325. Jandinski JJ, Stashenko P, Feder LS, Leung CC, Peros WJ, Rynar JE, vd. Localization of Interleukin- $\beta$  in Human Periodontal Tissue. *J Periodontol.* 01 Ocak 1991;62(1):36–43.
326. Derks J, Hakansson J, Wennström JL, Klinge B, Berglundh T. Patient-reported outcomes of dental implant therapy in a large randomly selected sample. *Clin Oral Implants Res.* 01 Mayıs 2015;26(5):586–91.
327. Buser D, Janner SFM, Wittneben J-G, Brägger U, Ramseier CA, Salvi GE. 10-Year Survival and Success Rates of 511 Titanium Implants with a Sandblasted and Acid-Etched Surface: A Retrospective Study in 303 Partially Edentulous Patients. *Clin Implant Dent Relat Res.* 01 Aralık 2012;14(6):839–51.
328. van Velzen FJJ, Ofec R, Schulten EAJM, ten Bruggenkate CM. 10-year survival rate and the incidence of peri-implant disease of 374 titanium dental implants with a SLA surface: a prospective cohort study in 177 fully and partially edentulous patients. *Clin Oral Implants Res.* 01 Ekim 2015;26(10):1121–8.
329. Fischer K, Stenberg T. Prospective 10-Year Cohort Study Based on a Randomized Controlled Trial (RCT) on Implant-Supported Full-Arch Maxillary Prostheses. Part 1: Sandblasted and Acid-Etched Implants and Mucosal Tissue. *Clin Implant Dent Relat Res.* 01 Aralık 2012;14(6):808–15.
330. Misch CE, Perel ML, Wang H-L, Sammartino G, Galindo-Moreno P, Trisi P, vd. Implant Success, Survival, and Failure: The International Congress of Oral Implantologists (ICOI) Pisa Consensus Conference. *Implant Dent.* Mart 2008;17(1):5–15.
331. Albrektsson T, Zarb G, Worthington P, Eriksson AR. The long-term efficacy of currently used dental implants: a review and proposed criteria of success. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 01 Ocak 1986;1(1):11–25.
332. Karoussis IK, Bragger U, Salvi GE, Burgin W, Lang NP. Effect of implant design on survival and success rates of titanium oral implants: a 10-year prospective cohort study of the ITIR Dental Implant System. *Clin Oral Implants Res.* 01 Şubat 2004;15(1):8–17.
333. Papaspyridakos P, Chen CJ, Singh M, Weber HP, Gallucci GO. Success criteria in implant dentistry: A systematic review. C. 91, *Journal of Dental Research.* SAGE

- PublicationsSage CA: Los Angeles, CA; 2012. s. 242–8.
334. Moraschini V, Poubel LADC, Ferreira VF, Barboza EDSP. Evaluation of survival and success rates of dental implants reported in longitudinal studies with a follow-up period of at least 10 years: A systematic review. *C. 44, International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. Churchill Livingstone; 2015. s. 377–88.
  335. Mombelli A, Lang NP. Clinical parameters for the evaluation of dental implants. *Periodontol 2000*. 01 Şubat 1994;4(1):81–6.
  336. Simonis P, Dufour T, Tenenbaum H. Long-term implant survival and success: a 10-16-year follow-up of non-submerged dental implants. *Clin Oral Implants Res*. 05 Nisan 2010;21(7):772–7.
  337. Allen PF. Assessment of oral health related quality of life. *C. 1, Health and Quality of Life Outcomes*. BioMed Central; 2003. s. 40.
  338. Locker D. Patient-based assessment of the outcomes of implant therapy: a review of the literature. *Int J Prosthodont*. 1998;11(5):453–61.
  339. De Bruyn H, Raes S, Matthys C, Cosyn J. The current use of patient-centered/reported outcomes in implant dentistry: a systematic review. *Clin Oral Implants Res*. 01 Eylül 2015;26:45–56.
  340. Awad MA, Rashid F, Feine JS. The effect of mandibular 2-implant overdentures on oral health-related quality of life: an international multicentre study. *Clin Oral Implants Res*. 01 Ocak 2014;25(1):46–51.
  341. Tey VHS, Phillips R, Tan K. Patient-related outcome measures with implant therapy after 5 years. *Clin Oral Implants Res*. 01 Haziran 2017;28(6):683–8.
  342. Leira-Feijoo Y, Ledesma-Ludi Y, Seoane-Romero JM, Blanco-Carrión J, Seoane J, Varela-Centelles P. Available web-based dental implants information for patients. How good is it? *Clin Oral Implants Res*. 01 Kasım 2015;26(11):1276–80.
  343. Abrahamsson KH, Wennström JL, Berglundh T, Abrahamsson I. Altered expectations on dental implant therapy; views of patients referred for treatment of peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res*. 01 Nisan 2017;28(4):437–42.
  344. Insua A, Monje A, Wang H-L, Inglehart M. Patient-Centered Perspectives and Understanding of Peri-Implantitis. *J Periodontol*. 01 Kasım 2017;88(11):1153–62.
  345. Boven GC, Raghoobar GM, Vissink A, Meijer HJA. Improving masticatory performance, bite force, nutritional state and patient's satisfaction with implant overdentures: A systematic review of the literature. *J Oral Rehabil*. 01 Mart 2015;42(3):220–33.

346. Korfage A, Raghoobar GM, Meijer HJ A, Vissink A. Patients' expectations of oral implants: a systematic review. *Eur J Oral Implant.* 2018;11(Suppl1):S65–76.
347. McGrath C, Lam O, Lang N. An evidence-based review of patient-reported outcome measures in dental implant research among dentate subjects. *C. 39, Journal of Clinical Periodontology.* 2012. s. 193–201.
348. Strassburger C, Kerschbaum T, Heydecke G. Influence of implant and conventional prostheses on satisfaction and quality of life: A literature review. Part 2: Qualitative analysis and evaluation of the studies. *Int J Prosthodont.* 2006;19(4):339–48.
349. Zarb GA, Albrektsson T. Consensus report: towards optimized treatment outcomes for dental implants. *J Prosthet Dent.* 1998;80(6):641.
350. Davies AR, Ware JE. Measuring patient satisfaction with dental care. *Soc Sci Med Part A Med Psychol Med Sociol.* 01 Aralık 1981;15(6):751–60.
351. Chapko M, Bergner M, Green K. Development and Validation of a Measure of Dental Patient Satisfaction. *Med Care .* 1985;23(1):39–49.
352. Kiyak HA, Beach BH, Worthington P, Taylor T, Bolender C, Evans J. Psychological impact of osseointegrated dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1990;5(1):61–9.
353. Kaptein MLA, Hoogstraten J, De Putter C, De Lange GL, Blijdorp PA. Dental implants in the atrophic maxilla: measurements of patients' satisfaction and treatment experience. *Clin Oral Implants Res.* 01 Ekim 1998;9(5):321–6.
354. Carlson B, Carleson GE. Prosthodontic complications in osseointegrated dental implant treatment. *Implant Dent.* 1994;3(4):264.
355. Fredric D, Wolinsky SR. Background, attitudinal and behavioural patterns of individuals occupying eight discrete health states. *Sociol Health Illn.* 1981;3(1):31–48.
356. Kay EJ, Ward N, Locker D. A general dental practice research network: Impact of oral health in general dental practice patients. *Br Dent J.* 14 Haziran 2003;194(11):621–5.
357. Bergner M, Bobbitt RA, Carter WB, Gilson BS. The Sickness Impact Profile: development and final revision of a health status measure. *Med Care.* 1981;19(8):787–805.
358. Pollard WE, Bobbitt RA, Bergner M, Martin DP, Gilson BS. The Sickness Impact Profile: reliability of a health status measure. *Med Care.* 1976;14(2):146–55.
359. Atchison K, Dolan T. Development of the Geriatric Oral Health Assessment Index.

- J Dent Educ. 01 Kasım 1990;54(11):680–7.
360. Strauss RP, Hunt RJ. Understanding the value of teeth to older adults: influences on the quality of life. J Am Dent Assoc. 1993;124(1):105–10.
  361. Slade GD, Spencer AJ. Development and evaluation of the Oral Health Impact Profile. Community Dent Health. 01 Mart 1994;11(1):3–11.
  362. Slade GD, Spencer AJ, Locker D, Hunt RJ, Strauss RP, Beck JD. Variations in the social impact of oral conditions among older adults in South Australia, Ontario, and North Carolina. J Dent Res. 1996;75(7):1439–50.
  363. Slade GD. Derivation and validation of a short-form oral health impact profile. Community Dent Oral Epidemiol. 01 Ağustos 1997;25(4):284–90.
  364. Awad MA, Lund JP, Dufresne E, Feine JS. Comparing the efficacy of mandibular implant-retained overdentures and conventional dentures among middle-aged edentulous patients: Satisfaction and functional assessment. J Prosthet Dent. Haziran 2003;89(6):597.
  365. Awad MA, Lund JP, Shapiro SH, Locker D, Klemetti E, Chehade A, vd. Oral health status and treatment satisfaction with mandibular implant overdentures and conventional dentures: a randomized clinical trial in a senior population. Int J Prosthodont. 2003;16(4):390–6.
  366. Allen PF, McMillan AS, Walshaw D. A patient-based assessment of implant-stabilized and conventional complete dentures. J Prosthet Dent. 01 Şubat 2001;85(2):141–7.
  367. Brennan M, Houston F, O’Sullivan M, O’Connell B. Patient satisfaction and oral health-related quality of life outcomes of implant overdentures and fixed complete dentures. Int J Oral Maxillofac Implants. 2010;25(4):791–800.
  368. Basol ME, Karaagaclioglu L, Yilmaz B. Türkçe Ağız Sağlığı Etki Ölçeğinin Geliştirilmesi-OHIP-14-TR. Türkiye Klin Diş Hekim Bilim Derg. 2014;20(2):85–92.
  369. Locker D. Measuring oral health: a conceptual framework. C. 5, Community dental health. 1988. s. 3–18.
  370. McGrath C, Bedi R. An evaluation of a new measure of oral health related quality of life - OHQoL-UK(W). C. 18, Community Dental Health. 2001. s. 138–43.
  371. Mcgrath CPJ. The development and evaluation of an oral health related quality of life measure (OHQoL-UK©). 2000;
  372. Ercan İ, Kan İ. Ölçeklerde Güvenirlik ve Geçerlik. J Uludağ Univ Med Fac. 01

- Eylül 2004;30(3):211–6.
373. İnanç Yazgan B, Çelik M, Görgün H. Diş hekimliği korkusu ölçeği: Geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *Türk Eğitim Bilim Derg.* 2003;1(1):43–51.
374. Kember D, Leung DYP. Establishing the validity and reliability of course evaluation questionnaires. *Assess Eval High Educ.* 01 Ağustos 2008;33(4):341–53.
375. Skaret E, Berg E, Raadal M, Kvale G. Reliability and validity of the Dental Satisfaction Questionnaire in a population of 23-year-olds in Norway. *Community Dent Oral Epidemiol* [Internet]. 01 Şubat 2004 [kaynak 16 Kasım 2021];32(1):25–30. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-0528.2004.00118.x>
376. Humphris GM, Freeman R, Campbell J, Tuutti H, D’Souza V. Further evidence for the reliability and validity of the Modified Dental Anxiety Scale. *Int Dent J.* 01 Aralık 2000;50(6):367–70.
377. de Jongh A, Muris P, Schoenmakers N, Horst G Ter. Negative cognitions of dental phobics: Reliability and validity of the Dental Cognitions Questionnaire. *Behav Res Ther.* 01 Haziran 1995;33(5):507–15.
378. Thakkar J, Oh J, Inglehart M, Aronovich S. Etiology, Diagnosis and Treatment of Peri-Implantitis – a National Survey of AAOMS Members. *J Oral Maxillofac Surg.* 01 Ekim 2017;75(10):e355–6.
379. Jemt T. Implant failures and age at the time of surgery: A retrospective study on implant treatment in 2915 partially edentulous jaws. *Clin Implant Dent Relat Res.* 01 Ağustos 2019;21(4):686–92.
380. Löe H. The Gingival Index, the Plaque Index and the Retention Index Systems. *J Periodontol* [Internet]. 01 Kasım 1967 [kaynak 02 Şubat 2022];38(6):610–6. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1902/jop.1967.38.6.610>
381. Mühlemann HR. Psychological and chemical mediators of gingival health. *J Prev Dent* [Internet]. 1977 [kaynak 02 Şubat 2022];(4):6–16. Available at: <https://europepmc.org/article/med/272008>
382. Mombelli A, Oosten MAC, Schürch E, Lang NP. The microbiota associated with successful or failing osseointegrated titanium implants. *Oral Microbiol Immunol.* 01 Aralık 1987;2(4):145–51.
383. Cox JF, Zarb GA. The longitudinal clinical efficacy of osseointegrated dental implants: a 3-year report. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1987;2(2):91–100.
384. Marachlioglou CRMZ, Dos Santos JFF, Cunha VPP, Marchini L. Expectations and



- final evaluation of complete dentures by patients, dentist and dental technician. *J Oral Rehabil.* 01 Temmuz 2010;37(7):518–24.
385. Feine J, Abou-Ayash S, Al Mardini M, de Santana RB, Bjelke-Holtermann T, Bornstein MM, vd. Group 3 ITI Consensus Report: Patient-reported outcome measures associated with implant dentistry. *Clin Oral Implants Res.* 01 Ekim 2018;29:270–5.
386. Layton D, Walton T. Patient-evaluated dentistry: development and validation of a patient satisfaction questionnaire for fixed prosthodontic treatment. *Int J Prosthodont* [Internet]. [kaynak 02 Şubat 2022];24(4):332–41. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21716971>
387. Bennett ME, Tulloch JFC, Vig KWL, Phillips CL. Measuring Orthodontic Treatment Satisfaction: Questionnaire Development and Preliminary Validation. *J Public Health Dent* [Internet]. 01 Eylül 2001 [kaynak 02 Şubat 2022];61(3):155–60. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1752-7325.2001.tb03383.x>
388. Zitzmann NU, Berglundh T. Definition and prevalence of peri-implant diseases. *J Clin Periodontol.* Eylül 2008;35(SUPPL. 8):286–91.
389. Berge TI. Public awareness, information sources and evaluation of oral implant treatment in Norway. *Clin Oral Implants Res.* 01 Ekim 2000;11(5):401–8.
390. Baracat LF, Teixeira AM, Dos Santos MBF, Da Cunha V de PP, Marchini L. Patients' Expectations Before and Evaluation After Dental Implant Therapy. *Clin Implant Dent Relat Res.* 01 Haziran 2011;13(2):141–5.
391. Sermsiripoca K, Pisarnturakit PP, Mattheos N, Pimkhaokham A, Subbalekha K. Comparing pre- and post-treatment patients' perceptions on dental implant therapy. *Clin Implant Dent Relat Res.* 01 Ekim 2021;23(5):769–78.
392. Chatzopoulos GS, Wolff LF. Patients' Socio-Economic Status, Tobacco and Medical History Associated with Implant Failure. *Acta Stomatol Croat.* 01 Eylül 2018;52(3):175.
393. Máximo MB. Peri-implant Diseases May Be Associated With Increased Time Loading And Generalized Periodontal Bone Loss: Preliminary Results. *J Oral Implantol.* 2008;
394. Mombelli A, Müller N, Cionca N. The epidemiology of peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res.* Ekim 2012;23(SUPPL.6):67–76.
395. Tepper G, Haas R, Mailath G, Teller C, Zechner W, Watzak G, vd. Representative

- marketing-oriented study on implants in the Austrian population. I. Level of information, sources of information and need for patient information. *Clin Oral Implants Res.* 01 Ekim 2003;14(5):621–33.
396. Kohli S, Bhatia S, Kaur A, Rathakrishnan T. Patients awareness and attitude towards dental implants. *Indian J Dent.* 2015;6(4):167.
397. Rustemeyer J, Bremerich A. Patients' knowledge and expectations regarding dental implants: assessment by questionnaire. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 01 Eylül 2007;36(9):814–7.
398. Leira Y, Castelo-Baz P, Pérez-Sayáns M, Blanco J, Lorenzo-Pouso AI. Available patient-centered Internet information on peri-implantitis. Can our patients understand it? *Clin Oral Investig.* 10 Nisan 2019;23(4):1569–74.
399. Wennström JL, Derks J. Is there a need for keratinized mucosa around implants to maintain health and tissue stability? *Clin Oral Implants Res.* Ekim 2012;23(SUPPL.6):136–46.
400. Gobbato L, Avila-Ortiz G, Sohrabi K, Wang C-W, Karimbux N. The effect of keratinized mucosa width on peri-implant health: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2013;28(6):1536–45.
401. Souza AB, Flá MT, Maurício M, Araújo G, Tormena M, Via Matarazzo F, vd. The influence of peri-implant keratinized mucosa on brushing discomfort and peri-implant tissue health. *Clin Oral Implants Res.* 01 Haziran 2016;27(6):650–5.
402. Canullo L, Peñarrocha-Oltra D, Covani U, Botticelli D, Serino G, Penarrocha M. Clinical and microbiological findings in patients with peri-implantitis: a cross-sectional study. *Clin Oral Implants Res.* 01 Mart 2016;27(3):376–82.
403. Paquette DW, Brodala N, Williams RC. Risk Factors for Endosseous Dental Implant Failure. *Dent Clin.* 01 Temmuz 2006;50(3):361–74.
404. Bashutski JD, D'Silva NJ, Wang H-L. Implant Compression Necrosis: Current Understanding and Case Report. *J Periodontol.* 01 Nisan 2009;80(4):700–4.
405. Kinsel RP, Lin D. Retrospective analysis of porcelain failures of metal ceramic crowns and fixed partial dentures supported by 729 implants in 152 patients: Patient-specific and implant-specific predictors of ceramic failure. *J Prosthet Dent.* 01 Haziran 2009;101(6):388–94.
406. Wahlström M, Sagulin GB, Jansson LE. Clinical follow-up of unilateral, fixed dental prosthesis on maxillary implants. *Clin Oral Implants Res.* 01 Kasım 2010;21(11):1294–300.

407. Dreyer H, Grischke J, Tiede C, Eberhard J, Schweitzer A, Toikkanen SE, vd. Epidemiology and risk factors of peri-implantitis: A systematic review. *J Periodontol Res.* 01 Ekim 2018;53(5):657–81.
408. Marrone A, Lasserre J, Bercy P, Brex MC. Prevalence and risk factors for peri-implant disease in Belgian adults. *Clin Oral Implants Res.* Ağustos 2013;24(8):934–40.
409. Moy PK, Medina D, Shetty V, Aghaloo TL. Dental implant failure rates and associated risk factors. *Int J Oral Maxillofac Implants* [Internet]. [kaynak 11 Ocak 2022];20(4):569–77. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16161741>
410. Ferreira SD, Silva GLM, Cortelli JR, Costa JE, Costa FO. Prevalence and risk variables for peri-implant disease in Brazilian subjects. *J Clin Periodontol.* 01 Aralık 2006;33(12):929–35.
411. Swierkot K, Lottholz P, Flores-de-Jacoby L, Mengel R. Mucositis, Peri-Implantitis, Implant Success, and Survival of Implants in Patients With Treated Generalized Aggressive Periodontitis: 3- to 16-Year Results of a Prospective Long-Term Cohort Study. *J Periodontol.* 01 Ekim 2012;83(10):1213–25.
412. Romandini M, Lima C, Pedrinaci I, Araoz A, Costanza Soldini M, Sanz M. Clinical signs, symptoms, perceptions, and impact on quality of life in patients suffering from peri-implant diseases: a university-representative cross-sectional study. *Clin Oral Implants Res.* 01 Ocak 2021;32(1):100–11.
413. Gargallo-Albiol J, Tavelli L, Barootchi S, Monje A, Wang HL. Clinical sequelae and patients' perception of dental implant removal: A cross-sectional study. *J Periodontol.* 01 Haziran 2021;92(6):823–32.
414. Gündoğar H, Uzunkaya M, Öğüt S, Sarı F. Effect of peri-implant disease on oral health-related quality of life in geriatric patients. *Gerodontology.* 01 Aralık 2021;38(4):414–21.
415. Sánchez-Siles M, Muñoz-Cámara D, Salazar-Sánchez N, Ballester-Ferrandis JF, Camacho-Alonso F. Incidence of peri-implantitis and oral quality of life in patients rehabilitated with implants with different neck designs: A 10-year retrospective study. *J Cranio-Maxillofacial Surg.* 01 Aralık 2015;43(10):2168–74.
416. Wang Y, Bäumer D, Ozga AK, Körner G, Bäumer A. Patient satisfaction and oral health-related quality of life 10 years after implant placement. *BMC Oral Health.* 01 Aralık 2021;21(1):1–14.
417. Bellini. DB, Dos Santos MBF, Da Cunha VDPP, Marchini L. Patients' expectations

- and satisfaction of complete denture therapy and correlation with locus of control. *J Oral Rehabil.* Eylül 2009;36(9):682–6.
418. Misch L, Misch C. Denture satisfaction-a patient perspective. *Int J Oral Implantol.* 1991;
  419. Preciado A, Del Río J, Lynch CD, Castillo-Oyagüe R. Impact of various screwed implant prostheses on oral health-related quality of life as measured with the QoLIP–10 and OHIP–14 scales: A cross-sectional study. *J Dent.* 01 Aralık 2013;41(12):1196–207.
  420. Ponsi J, Lahti S, Rissanen H, Oikarinen K. Change in subjective oral health after single dental implant treatment. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2011;26(3):571–7.
  421. Reisine S, Freilich M, Ortiz D, Pendry D, Shafer D, Taxel P. Quality of life improves among post-menopausal women who received bone augmentation during dental implant therapy. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 01 Aralık 2012;41(12):1558–62.
  422. Woods S, Heidari Z-. The influence of gender on patient satisfaction. *J gender-specific Med.* 2003;
  423. Levi A, Psoter WJ, Agar JR, Reisine ST, Taylor TD. Patient self-reported satisfaction with maxillary anterior dental implant treatment. *Int J Oral Maxillofac Implants* [Internet]. [kaynak 11 Ocak 2022];18(1):113–20. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12608676>
  424. Siadat H, Alikhasi M, Mirfazaelian A, Geramipannah F, Zaery F. Patient Satisfaction with Implant-Retained Mandibular Overdentures: A Retrospective Study. *Clin Implant Dent Relat Res.* 01 Mayıs 2008;10(2):93–8.
  425. Heydecke G, Thomason JM, Awad MA, Lund JP, Feine JS. Do mandibular implant overdentures and conventional complete dentures meet the expectations of edentulous patients? *Quintessence Int.* Kasım 2008;39(10):803–9.
  426. Müller F, Wahl G, Fuhr K. Age-related satisfaction with complete dentures, desire for improvement and attitudes to implant treatment. *Gerodontology.* 01 Temmuz 1994;11(1):7–12.
  427. de Lima EA, dos Santos MBF, Marchini L. Patients' expectations of and satisfaction with implant-supported fixed partial dentures and single crowns. *Int J Prosthodont.* 25(5):484–90.
  428. Mardinger O, Oubaid S, Manor Y, Nissan J, Chaushu G. Factors Affecting the Decision to Replace Failed Implants: A Retrospective Study. *J Periodontol.* 01 Aralık 2008;79(12):2262–6.

429. Yao J, Li M, Tang H, Wang P-L, Zhao Y-X, McGrath C, vd. What do patients expect from treatment with Dental Implants? Perceptions, expectations and misconceptions: a multicenter study. *Clin Oral Implants Res.* 01 Mart 2017;28(3):261–71.
430. Robin Dimatteo M, Giordani PJ, Lepper HS, Croghan TW. Patient adherence and medical treatment outcomes: a meta-analysis. *Med Care.* Eylül 2002;40(9):794–811.
431. Zitzmann NU, Krastl G, Weiger R, Köhl S, Sendi P. Cost-effectiveness of anterior implants versus fixed dental prostheses. *J Dent Res.* 24 Aralık 2013;92(12).
432. Canallatos JE, Hobbs GR, Bryington MS, Dye BD. The effect of implant prosthesis complications on patient satisfaction. *J Prosthet Dent.* 01 Şubat 2020;123(2):269–76.
433. Heitz-Mayfield LJA. Peri-implant diseases: diagnosis and risk indicators. *J Clin Periodontol.* Eylül 2008;35(SUPPL. 8):292–304.
434. Zani SR, Moss K, Shibli JA, Teixeira ER, de Oliveira Mairink R, Onuma T, vd. Peri-implant crevicular fluid biomarkers as discriminants of peri-implant health and disease. *J Clin Periodontol.* 01 Ekim 2016;43(10):825–32.
435. Javed F, Al-Hezaimi K, Salameh Z, Almas K, Romanos GE. Proinflammatory cytokines in the crevicular fluid of patients with peri-implantitis. *Cytokine.* 01 Ocak 2011;53(1):8–12.
436. Cakal OT, Efeoglu C, Bozkurt E. The evaluation of peri-implant sulcus fluid osteocalcin, osteopontin, and osteonectin levels in peri-implant diseases. *J Periodontol.* 01 Nisan 2018;89(4):418–23.
437. Murata M, Tatsumi JI, Kato Y, Suda S, Nunokawa Y, Kobayashi Y, vd. Osteocalcin, deoxypyridinoline and interleukin-1 $\beta$  in peri-implant crevicular fluid of patients with peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res.* 01 Aralık 2002;13(6):637–43.
438. Petković AB, Matić SM, Stamatović N V., Vojvodić D V., Todorović TM, Lazić ZR, vd. Proinflammatory cytokines (IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$ ) and chemokines (IL-8 and MIP-1 $\alpha$ ) as markers of peri-implant tissue condition. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 01 Mayıs 2010;39(5):478–85.
439. Severino VO, Napimoga MH, De Lima Pereira SA. Expression of IL-6, IL-10, IL-17 and IL-8 in the peri-implant crevicular fluid of patients with peri-implantitis. *Arch Oral Biol.* 01 Ağustos 2011;56(8):823–8.
440. Abduljabbar T, Akram Z, Vohra F, Warnakulasuriya S, Javed F. Assessment of interleukin-1 $\beta$ , interleukin-6, and tumor necrosis factor-A levels in the peri-implant

- sulcular fluid among waterpipe (narghile) smokers and never-smokers with peri-implantitis. *Clin Implant Dent Relat Res* [Internet]. 01 Nisan 2018 [kaynak 02 Şubat 2022];20(2):144–50. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cid.12557>
441. Zhang Y, Wang C, Jinbu Y, Itoh H, Kusama M. Increased IL-6 Levels in Peri-Implant Crevicular Fluid Correlate with Peri-Implantitis. *Oral Med Pathol*. 2005;10(3):95–9.
442. Ata-Ali J, Flichy-Fernández AJ, Alegre-Domingo T, Ata-Ali F, Palacio J, Peñarrocha-Diago M. Clinical, microbiological, and immunological aspects of healthy versus peri-implantitis tissue in full arch reconstruction patients: a prospective cross-sectional study. *BMC Oral Health* [Internet]. 2015;15(1):43. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12903-015-0031-9>
443. Melo RF, Lopes BMV, Shibli JA, Marcantonio Junior E, Marcantonio RAC, Galli GMT. Interleukin-1 $\beta$  and Interleukin-6 Expression and Gene Polymorphisms in Subjects with Peri-Implant Disease. *Clin Implant Dent Relat Res* [Internet]. 01 Aralık 2012 [kaynak 02 Şubat 2022];14(6):905–14. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1708-8208.2010.00325.x>
444. Lamster IB, Oshrain RL, Gordon JM. Enzyme activity in human gingival crevicular fluid: considerations in data reporting based on analysis of individual crevicular sites. *J Clin Periodontol*. 01 Eylül 1986;13(8):799–804.
445. Fonseca FJPO, Junior MM, Lourenço EJV, de Moraes Teles D, Figueredo CM. Cytokines expression in saliva and peri-implant crevicular fluid of patients with peri-implant disease. *Clin Oral Implants Res*. 01 Şubat 2014;25(2):e68–72.
446. Barros SP, Williams R, Offenbacher S, Morelli T. Gingival crevicular fluid as a source of biomarkers for periodontitis. *Periodontol 2000*. 2016;70(1):53–64.
447. Buduneli E, Genel F, Atilla G, Kütükçüçler N. Evaluation of p53, bcl-2, and Interleukin-15 Levels in Gingival Crevicular Fluid of Cyclosporin A-Treated Patients. *J Periodontol*. 01 Nisan 2003;74(4):506–11.
448. Kinane DF, Riggio MP, Walker KF, MacKenzie D, Shearer B. Bacteraemia following periodontal procedures. *J Clin Periodontol*. 01 Temmuz 2005;32(7):708–13.
449. Forner L, Larsen T, Kilian M, Holmstrup P. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *J Clin Periodontol*. 01 Haziran 2006;33(6):401–7.

450. Loos BG, Craandijk J, Hoek FJ, Dillen PMEW, Velden U Van Der. Elevation of Systemic Markers Related to Cardiovascular Diseases in the Peripheral Blood of Periodontitis Patients. *J Periodontol.* 01 Ekim 2000;71(10):1528–34.
451. Ide M, Jagdev D, Coward PY, Crook M, Barclay GR, Wilson RF. The Short-Term Effects of Treatment of Chronic Periodontitis on Circulating Levels of Endotoxin, C-Reactive Protein, Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ , and Interleukin-6. *J Periodontol.* 01 Mart 2004;75(3):420–8.
452. Radaelli K, Alberti A, Corbella S, Francetti L. The Impact of Peri-Implantitis on Systemic Diseases and Conditions: A Review of the Literature. *Int J Dent.* 2021;2021.

## EK 1: HASTA ONAM FORMU

### BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

#### BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

##### LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bilimsel araştırma amaçlı klinik bir çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini tam olarak anlamanız ve kararınızı, araştırma hakkında tam olarak bilgilendirildikten sonra özgürce vermeniz gerekmektedir. Bu bilgilendirme formu söz konusu araştırmayı ayrıntılı olarak tanıtmak amacıyla size özel olarak hazırlanmıştır. Lütfen bu formu dikkatlice okuyunuz. Araştırma ile ilgili olarak bu formda belirtildiği halde anlayamadığınız ya da belirtilemediğini fark ettiğiniz noktalar olursa hekiminize sorunuz ve sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz. Bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım **gönüllülük** esasına dayalıdır. Araştırma hakkında tam olarak bilgilendirildikten sonra, kararınızı özgürce verebilmeniz ve düşünmeniz için formu imzalamadan önce hekiminiz size zaman tanıyacaktır. Kararınız ne olursa olsun, hekimleriniz sizin tam sağlık halinizin sağlanmasına ve korunmasına yönelik görevlerini bundan sonra da eksiksiz yapacaklardır. Araştırmaya katılmayı kabul ettiğiniz takdirde formu imzalayınız.

#### 1. ARAŞTIRMANIN ADI

İmplant Uygulamalarında Hasta Memnuniyeti, Peri-implant Doku Sağlığı ve Serum IL-6, CRP, sSt-2 Düzeylerinin Değerlendirilmesi: Prospektif Kesitsel Bir Çalışma

#### 2. GÖNÜLLÜ SAYISI

Bu araştırmada yer alması öngörülen toplam katılımcı sayısı 66'dır.

#### 3. ARAŞTIRMAYA KATILIM SÜRESİ

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre dişeti hastalığınız durumuna, şiddetine bağlı olacaktır.



#### **4. ARAŞTIRMANIN AMACI**

Bu çalışmanın amacı, implant çevresinde gelişebilecek bir hastalığın sistemik sağlık üzerine etkisini değerlendirmektir.

#### **5. ARAŞTIRMAYA KATILMA KOŞULLARI**

Çalışmanın bu kısmında 18-65 yaş arasında, sistemik "enfeksiyon" iltihabı veya "enflamasyon"u yangısı bulunmayan (sistemik lupus eritamatozus, romatoid artrit, psöriasis), sigara içmeyen, kemoterapi ya da radyoterapi tedavisi almamış, hamile / hamilelik riskinde olmayan ya da emziren, diabet, guatr gibi metabolik hastalık teşhisi konulmayan, son altı ayda antibiyotik kullanmayan ve daha önce peri-implantitis "implant çevresi dokuların iltihabı" tedavisi görmemiş olan bireyler çalışmaya dahil edilecektir.

#### **6. ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ**

"Periodontoloji" dişeti hastalıkları ve tedavisi bölümündeki ilk randevunuzda öncelikle size verilen implant memnuniyet anketlerini doldurmanız istenecektir. Sonrasında dişeti hastalığınızın şiddetini, durumunu ve yaygınlığını belirlemek amacıyla tüm dişlerinizin dişetleri gözle incelenecek ve bir metal uçlu alet vasıtasıyla ölçümler yapılacaktır. İlk muayenede alınan filmler ve bizim yaptığımız ölçümler değerlendirilerek implant çevresi dokuların sağlığı değerlendirilerek bir teşhis konulacaktır. Daha sonra ağızınızdaki implantın çevresine steril küçük kağıt şerit (1x10mm ebatlarında) yerleştirilecek, bölgede 30 sn tutularak bölgedeki sıvı bu kağıda emdirilecektir. Ayrıca, kolumuzdan yaklaşık bir tatlı kaşığı kadar kan örneği alınacak ve örnekler biyokimyasal incelemeler üzere laboratuvara gönderilecektir.

#### **7. GÖNÜLLÜNÜN SORUMLULUKLARI**

Kullandığınız ilaçlar, herhangi bir hastalığınızın olup olmadığı ve sigara kullanımınızla ilgili veya bunlara benzer diğer soruları eksiksiz yanıt vermelisiniz.

#### **8. ARAŞTIRMADAN BEKLENEN OLASI YARARLAR**

Araştırmamız yalnızca bilimsel araştırma olup gönüllünün doğrudan yarar görmesi beklenmemekle birlikte, dişeti hastalıkları ve tedavisi alanında kişiselleştirilmiş ağız sağlığı yaklaşımları oluşturabilmek ve bölgesel bir etkenin

sistemik sağlık üzerindeki etkisine bakmak adına peri-implantitisin gelişmesinde rol oynayan "belirteç"lerin vücudun itihaba karşı oluşturduğu ürünlerin saptanması amaçlanmıştır. Ayrıca hastalardan alınan memnuniyet anketleri ile hastaların implant tedavisine bakış açıları analiz edilip, hasta memnuniyetini arttırmak adına yapılabilecek düzenlemelerin tesbiti ve hayata geçirilmesinin önü açılacaktır.

#### **9. ARAŞTIRMADAN KAYNAKLANABİLECEK OLASI RİSKLER**

Bu araştırmadan kaynaklanabilecek herhangi bir risk bulunmamaktadır.

#### **10. ARAŞTIRMADAN KAYNAKLANABİLECEK HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK / SORUMLULUK DURUMU**

Araştırma nedeniyle bir zarar görmeniz söz konusu olursa, tedavi için gereken masraflar Başkent Üniversitesi tarafından karşılanacaktır.

#### **11. ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLARDA ARANACAK KİŞİ**

Uygulama süresince, zorunlu olarak araştırma dışı ilaç almak durumunda kaldığınızda "Sorumlu Araştırmacıyı" önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da araştırma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki veya diğer rahatsızlıklarınız için herhangi bir saatte adresi ve telefonu aşağıda belirtilen ilgili hekime ulaşabilirsiniz.

**İstediginizde Günün 24 Saati Ulaşılabilir Hekimin Adres ve Telefonları:**

**Dt. Engin ÖZGÜR**

**İş: [REDACTED] Cep: [REDACTED]**

#### **12. GİDERLERİN KARŞILANMASI VE ÖDEMELER**

Bu araştırmaya katılmanız için veya araştırmadan kaynaklanabilecek giderler için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Hastalığınızın gerektirdiği tetkiklere ilave olarak yapılacak her türlü tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma giderleri size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kuruma ödetilmeyecektir.

#### **13. ARAŞTIRMAYI DESTEKLEYEN KURUM**

Araştırmayı destekleyen kurum Başkent Üniversitesi'dir.

#### **14. GÖNÜLLÜYE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILIP YAPILMAYACAĞI**

Bu araştırmaya katılmanızla, araştırma ile ilgili çıkabilecek zorunlu masraflar tarafımızdan karşılanacaktır. Bunun dışında size veya yasal temsilcilerinize herhangi bir maddi katkı sağlanmayacaktır.

#### **15. BİLGİLERİN GİZLİLİĞİ**

Araştırma süresince elde edilen sizinle ilgili tıbbi bilgiler size özel bir kod numarası ile kaydedilecektir. Size ait her türlü tıbbi bilgi gizli tutulacaktır. Araştırmanın sonuçları yalnızca bilimsel amaçla kullanılacaktır. Araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir. Ancak, gerektiğinde araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar tıbbi bilgilerinize ulaşabilecektir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabileceksiniz.

#### **16. ARAşTIRMA DIŞI BIRAKILMA KOŞULLARI**

Araştırma programını aksatmanız, gebe kalmanız veya araştırmaya bağlı veya araştırmadan bağımsız gelişebilecek istenmeyen bir etkiye maruz kalmanız vb. nedenlerle hekiminiz sizin izniniz olmadan sizi araştırmadan çıkarabilir. Bu durum size uygulanması planlanan tedavide herhangi bir değişikliğe neden olmayacaktır. Ancak araştırma dışı bırakılmanız durumunda da, sizinle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanılabilir.

#### **17. ARAşTIRMADA UYGULANACAK TEDAVİ DIŞINDAKİ DİĞER TEDAVİLER**

Size konan tanı için uygulanabilecek, ancak bu araştırmanın gereği olarak size araştırma sırasında herhangi bir tedavi ya da ilaç uygulaması yapılmayacaktır.

#### **18. ARAşTIRMAYA KATILMAYI REDDETME VEYA AYRILMA DURUMU**

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; araştırmada yer almayı reddetmeniz veya katıldıktan sonra vazgeçmeniz halinde de kararınız size uygulanan tedavide herhangi bir değişikliğe neden olmayacaktır.

Araştırmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda da, sizle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanılabilir.

## **19. YENİ BİLGİLERİN PAYLAŞILMASI VE ARAŞTIRMANIN DURDURULMASI**

Araştırma sürerken, araştırmayla ilgili olumlu veya olumsuz yeni tıbbi bilgi ve sonuçlar en kısa sürede size veya yasal temsilcinize iletilecektir. Bu sonuçlar sizin araştırmaya devam etme isteğinizi etkileyebilir. Bu durumda karar verene kadar araştırmanın durdurulmasını isteyebilirsiniz.

### **(Katılımcının/Hastanın/Anne-Baba/Yasal Temsilcinin Beyanı)**

Sayın Dr. Engin Özgür tarafından Başkent Üniversitesi Diş Hekimliği ve Tıp Fakültesi Periodontoloji ve Biyokimya Anabilim Dalları'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin özenle korunacağı konusunda bana gerekli güvence verildi.

Araştırmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağını bilincindeyim). Ayrıca, tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim anlatıldı.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı

reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

#### ARAŞTIRMAYA KATILMA ONAYI

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 5 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Araştırmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

ARAŞTIRMACI		İMZASI
İSİM SOYİSİM ve GÖREVİ	Engin Özgür	
ADRES		
TELEFON	İş: Cep:	
TARİH		

<b>GÖNÜLLÜ</b>		<b>İMZASI</b>
İSİM SOYİSİM		
ADRES		
TELEFON		
TARİH		

<b>ONAM ALMA İŞİNE BAŞINDAN SONUNA KADAR TANIKLIK EDEN KURULUŞ GÖREVLİSİ</b>		<b>İMZASI</b>
İSİM SOYİSİM ve GÖREVİ		
ADRES		
TELEFON		
TARİH		

## EK 2: ETİK KURUL RAPORU



GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARI		
PROJE NO	KARAR SAYISI	KARAR TARİHİ
D-KA19/31	19/100	23/10/2019

Periodontoloji Anabilim Dalında görev yapmakta olan Prof. Dr. Nilgün Özlem Alptekin tarafından yürütülecek olan D-KA19/31 nolu "İmplant uygulamalarında hasta memnuniyeti, peri-implant doku sağlığı ve serum IL-6, CRP, sSt-2 düzeylerinin değerlendirilmesi: Prospektif kesitsel bir çalışma" başlıklı araştırma projesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından incelendi ve etik açıdan uygun olduğuna karar verildi.

## EK 3: ANKET FORMU



**Doğum Yılıınız :**

**Cinsiyetiniz :** Kadın [ ]

Erkek [ ]

**Eğitim Durumunuz :**

[ ] İlkokul

[ ] Ortaokul

[ ] Lise

[ ] Yüksekokul

[ ] Üniversite ve üstü

**İmplantınız kaç yıl önce yapıldı?**

[ ] 1-3 yıl

[ ] 3-5 yıl

[ ] 5 yıldan daha uzun süre önce

**Sigara içiyor musunuz?**

[ ] Hayır

[ ] Günde 10 taneden az

[ ] Günde 10 taneden fazla

**Herhangi bir hastalığınız var mı ?**

[ ] Kalp

[ ] Tiroid

[ ] Şeker

[ ] Anemi

[ ] Tansiyon

[ ] Osteoporoz

[ ] Romatoid Artrit

[ ] Diğer (... )

**İmplantla ilgili bilgiye hangi kaynaklardan ulaştınız ?**

[ ] Diş hekimim

[ ] Televizyon / Gazete

[ ] İnternet

[ ] Ailem/Arkadaşlarım

[ ] Diğer ( varsa ... )



	Kesinlikle Katılmıyorum	Katılmıyorum	Kararsızım	Katılıyorum	Tamamen katılıyorum
Başlangıçta implantlarla ilgili kapsamlı bir şekilde bilgilendirildim.					
İmplant tedavisi diş eksikliğini gidermek için uygulanabilecek en iyi tedavi yaklaşımıdır.					
İmplant pahalı bir tedavi seçeneğidir.					
İmplant tedavisinin harcadığım paraya değerini düşünüyorum.					
Zorunda kalsam tekrar implant yaptırırım.					
Dişlerimi kaybetmiş başka insanlara implant tedavisini tavsiye ederim.					
Genel olarak implantlarımdan memnunum.					
İmplantların doğal dişler kadar güzel göründüğünü düşünüyorum.					
İmplantlar doğal dişler gibi çürümezler.					
İmplantları doğal dişler kadar fırçalamama gerek yoktur.					
İmplantların neden olduğu herhangi bir hastalık ya da yan etki yoktur.					
İmplantlar doğal dişlerden daha uzun ömürlüdür.					
İmplantları ömür boyu kullanabilirim.					
Tüm hastalarda diş kayıplarını gidermek için implant yapılabilir.					
İmplant kemik tarafından reddedilebilir.					

	Kesinlikle Katılmıyorum	Katılmıyorum	Kararsızım	Katılıyorum	Tamamen Katılıyorum
İmplant çevresinde hastalık gelişebilir.					
İmplantın sağlıklı kalabilmesi için düzenli kontroller önemlidir.					
<u>Bakteriler implantın sağlığına zarar verir.</u>					
İmplant çevresinde hastalık görürse de tedavisi kolaydır.					
İmplant çevresinde hastalık gelişirse implant kaybedilebilir.					
Peri-implantitis diye bir şey duydum/biliyorum.					
Sigara implant sağlığının bozulmasının önemli bir nedenidir.					
Şeker hastalarında implant çevresinde problem gelişme riski daha yüksektir.					
Ağız bakımının yetersiz olduğu hastalarda implant sağlığı bozulur.					
Dişeti hastalıkları implant için ciddi bir sorundur.					
Daha önce dişeti hastalığı geçirmiş bireylerde implantlar çevresinde problem gelişme riski daha yüksektir.					
Kemliği ince olan bireylerde implant çevresinde daha fazla problem gelişir.					
İmplant çevresinde problem gelişmesi implantımı yapan hekimin hatasıdır.					
İmplant çevresinde gelişebilecek sorunlarla ilgili yeterince bilgiye sahibim.					
İmplant çevresinde gelişebilecek sorunlarla ilgili hekimim beni yeterince bilgilendirmedir.					
Genel olarak implant tedavisi beklentilerimi karşıladı.					

### OHIP-14 ANKETİ ("İMPLANT DIŞINDA" AĞIZ SAĞLIĞININ HAYAT KALİTESİNE ETKİSİ ANKETİ)

	Hİçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Her zaman
Dişleriniz, ağzınız veya protezleriniz ile ilgili problemler nedeni ile herhangi bir kelimeyi telaffuz etmekte sorununuz oldu mu?					
Dişleriniz, ağzınız veya protezleriniz ile ilgili problemler nedeni ile tat alma hissinizin bozulduğunu hissediyor musunuz?					
Dişleriniz, ağzınız veya protezleriniz ile ilgili problemler nedeni ile ağzınızda ağrılı bir durum yaşadınız mı?					
Dişleriniz, ağzınız veya protezleriniz ile ilgili problemler nedeni ile yemek yemevi rahatsız edici buldunuz mu?					
Daha önceden, dişleriniz, ağzınız veya protezlerinizden dolayı utandığınız oldu mu?					
Dişleriniz, ağzınız veya protezleriniz ile ilgili problemler nedeni ile gerginlik hissettiniz mi?					
Dişleriniz, ağzınız veya protezleriniz ile ilgili problemler nedeni ile diyetinizin tatmin edici olmadığını oldu mu?					
Dişleriniz, ağzınız veya protezleriniz ile ilgili problemler nedeni ile yemeğinizi yarıda bırakmak zorunda kaldınız mı?					
Dişleriniz, ağzınız veya protezleriniz ile ilgili problemler nedeni ile gevşemede zorlandığınız oldu mu?					
Dişleriniz, ağzınız veya protezleriniz ile ilgili problemler nedeni ile azıcık da olsa utandığınız oldu mu?					
Dişleriniz, ağzınız veya protezleriniz ile ilgili problemler nedeni ile diğer insanlara alındığınız oldu mu?					
Dişleriniz, ağzınız veya protezleriniz ile ilgili problemler nedeni ile her zaman yaptığınız işinizi yapmada herhangi bir zorluk yaşadınız mı?					
Dişleriniz, ağzınız veya protezleriniz ile ilgili problemler nedeni ile hayatın daha az tatmin edici olduğunu hissettiniz mi?					
Dişleriniz, ağzınız veya protezleriniz ile ilgili problemler nedeni ile fonksiyonlarınızı tümüyle yapamayacak duruma geldiniz mi?					

