

T.C
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**FARKLI LOKALİZASYONLARDA KONUMLANDIRILAN MİKROBOŞLUĞUN
İMLANT ÇEVRESİ OLUK SIVISINDA İNTERLÖKİN-1 BETA VE TÜMÖR
NEKROZİS FAKTÖR- ALFA SEVİYELERİ ÜZERİNE ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DOKTORA TEZİ
Dt. A. Duygu BOYNUEĞRİ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Mehmet YALIM

ANKARA
HAZİRAN 2009

T.C
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**FARKLI LOKALİZASYONLARDA KONUMLANDIRILAN MİKROBOŞLUĞUN
İMLANT ÇEVRESİ OLUK SIVISINDA İNTERLÖKİN-1 BETA VE TÜMÖR
NEKROZİS FAKTÖR- ALFA SEVİYELERİ ÜZERİNE ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DOKTORA TEZİ
Dt. A. Duygu BOYNUEĞRİ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Mehmet YALIM

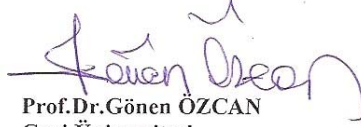
Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi Tarafından 03-/2006-9 proje kodu ile desteklenmiştir.

ANKARA
HAZİRAN 2009

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Periodontoloji Ana Bilim Dalı Doktora Programı çerçevesinde
yürütölmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Doktora
Tezi olarak Kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi 2 / 7 / 2009

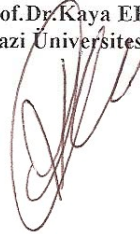

Prof.Dr.Gönen ÖZCAN

Gazi Üniversitesi
Jüri Başkanı

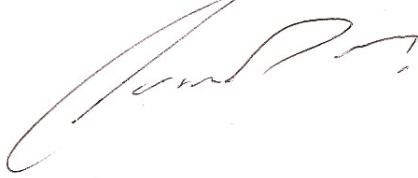
Prof.Dr.Mehmet YALIM
Gazi Üniversitesi



Prof.Dr.Kaya EREN
Gazi Üniversitesi



Prof.Dr.Coşkun Baran
Gazi Üniversitesi



Prof.Dr.Yaşar AYKAÇ
Ankara Üniversitesi



İÇİNDEKİLER

İçindekiler	I
Resimler	III
Tablolar	IV
Grafikler	VI
Şekiller	VII
Semboller, Kısaltmalar	VIII

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Periodontal hastalığın patogenezi	8
2.2. Dental İmplantlar Çevresindeki Kemik Yıkımı	10
2.3. İmplant çevresi oluk sıvısı	18
2.4. Sitokinler	19
2.5. İnterlökin- 1 (IL-1)	24
2.6. Tümör nekrozis faktör (TNF)	25
2.7. Periodontal hastalıkta inflamatuvar sitokinlerin rolü	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1. Cerrahi öncesi değerlendirme	32
3.2. Cerrahi operasyonlar, yöntem ve uygulama	34
3.3. Kullanılan klinik indeksler	37
3.4. Protetik aşama	43
3.5. İmplant çevresi oluk sıvısı örneklerinin alınması ve laboratuvar işlemleri	46
3.6. İstatistiksel değerlendirme	47
4. BULGULAR	48

5. TARTIŞMA	62
6. SONUÇLAR	79
7. ÖZET	83
8. SUMMARY	85
9. KAYNAKLAR	87
10. EKLER	
10.1. EK 1	103
10.2. EK 2	104
11. ÖZGEÇMİŞ	105
12. TEŞEKKÜR	106

RESİMLER

Resim 1: Hastalara uygulanan standart ve estetik plus ITI® implantların dizaynı	36
Resim 2: Alt ve üst çenesinde tam dişsizliğe sahip hastanın operasyon öncesi görüntüsü	39
Resim 3: Hastanın alt çene görüntüsü	39
Resim 4: Bilgisayarlı tomografi için hazırlanmış dublikat protez	40
Resim 5: BT' deki 3 boyutlu görüntüler	40
Resim 6: BT'deki panoramik görüntü	40
Resim 7: BT'deki sagittal kesit	40
Resim 8: Bilgisayarlı tomografiye uygun hazırlanmış pilot frezin yerleri	41
Resim 9: Dublikat protezin hasta ağzındaki görüntüsü	41
Resim10: İmplantların alt çene üzerindeki konumları	41
Resim11: İmplantların mesio distal yöndeki paralellikleri	41
Resim12: İmplantların tek aşamalı cerrahi protokole uygun olarak iyileşmeye bırakılmaları	42
Resim13: İmplantların panoramik görüntüleri	42
Resim14: İmplantlar üzerindeki ölçü başlıkları	45
Resim15: Plastik çubuklarla ölçü parçalarının bağlanması	45
Resim16: Alt çene protez ölçüsü	45
Resim17: Barların ağız içindeki görüntüsü	45
Resim18: Bar tutucularının protez içindeki görüntüsü	45
Resim19: Final protez	46
Resim20: İmplant çevresi oluk sıvısının alınması	47

TABLÖLAR

Tablo 1: İki yönlü varyans analizinde implant grupları arasındaki plak indeksinin ortalama değerleri	48
Tablo 2: İki yönlü varyans analizinde implant gruplarının zamanlar içindeki plak indekslerinin ortalama değerleri	48
Tablo 3: İki yönlü varyans analizinde implant grupları arasındaki gingival indeksin ortalama değerleri	49
Tablo 4: İki yönlü varyans analizinde implant gruplarının zamanlar içindeki gingival indekslerinin ortalama değerleri	49
Tablo 5: İki yönlü varyans analizinde implant grupları arasındaki cep derinliklerinin ortalama değerleri	50
Tablo 6: İki yönlü varyans analizinde implant gruplarının zamanlar içindeki cep derinliklerinin ortalama değerleri	50
Tablo 7: İki yönlü varyans analizinde implant grupları arasındaki sondlamada kanama gösteren bölgelerin yüzdelerinin ortalama değerleri	51
Tablo 8: İki yönlü varyans analizinde implant gruplarının zamanlar içindeki sondlamada kanama gösteren bölgelerin yüzdelerinin ortalama değerleri	51
Tablo 9: İki yönlü varyans analizinde implant grupları arasındaki İÇOS hacimlerinin ortalama değerleri	52
Tablo 10: İki yönlü varyans analizinde implant gruplarının zamanlar içindeki PICF hacimlerinin ortalama değerleri	52
Tablo 11: İki yönlü varyans analizinde implant grupları arasındaki IL-1 β konsantrasyonlarının ortalama değerleri	53
Tablo 12: İki yönlü varyans analizinde implant gruplarının zamanlar içindeki IL-1 β konsantrasyonlarının ortalama değerleri	53
Tablo 13: İki yönlü varyans analizinde implant grupları arasındaki IL-1 β toplam miktarlarının ortalama değerleri	54
Tablo 14: İki yönlü varyans analizinde implant gruplarının zamanlar içindeki IL-1 β toplam miktarlarının ortalama değerleri	54
Tablo 15: İki yönlü varyans analizinde implant grupları arasındaki TNF- α konsantrasyonlarının ortalama değerleri	55
Tablo 16: İki yönlü varyans analizinde implant gruplarının zamanlar içindeki TNF- α konsantrasyonlarının ortalama değerleri	55

Tablo 17: İki yönlü varyans analizinde implant grupları arasındaki TNF- α toplam miktarlarının ortalama değerleri	56
Tablo 18: İki yönlü varyans analizinde implant gruplarının zamanlar içindeki TNF α toplam miktarlarının ortalama değerleri	56

GRAFİKLER

Grafik 1: Plak indeksinin takip zamanlarına göre değişimi	57
Grafik 2: Gingival indeksin takip zamanlarına göre değişimi	57
Grafik 3: Cep derinliklerinin takip zamanlarına göre değişimi	58
Grafik 4: Sondlamada kanama gösteren bölgelerin yüzdelerinin takip zamanlarına göre değişimi	58
Grafik 5: İmplant çevresi oluk sıvısı hacimlerinin takip zamanlarına göre değişimi	59
Grafik 6: IL-1 BETA konsantrasyonlarının takip zamanlarına göre değişimi	59
Grafik 7: IL-1 BETA toplam miktarlarının takip zamanlarına göre değişimi	60
Grafik 8: TNF-ALFA konsantrasyonlarının takip zamanların göre değişimi	60
Grafik 9: TNF-ALFA toplam miktarlarının takip zamanlarına göre değişimi	61

ŞEKİLLER

Şekil 1: IL-1/TNF'nin biyolojik etkileri

23

SEMBOLLER, KISALTMALAR

IL-1 β : İnterlökin 1-beta

TNF- α : Tümör nekrozis faktör-alfa

DOS: Diş eti oluğu sıvısı

İÇOS: İmplant çevresi oluk sıvısı

PI: Plak indeksi

GI: Gingival indeksi

CD: Cep derinliği

BOP: Sondlamada kanama

1. GİRİŞ

Günümüzde koruyucu diş hekimliğinde belirgin ilerlemeler olmasına rağmen erken ve geç dönemde görülen diş kayıpları halen devam etmektedir. Özellikle erken yaşlarda oluşan diş kayıpları sonucunda uzun dönemde alveoler kret rezorbsiyonu meydana gelmekte ve bunun sonucunda hastaların sağlıklı protez kullanımında bazı sıkıntılar ortaya çıkmaktadır.¹⁻⁴

Diş kayıpları sonucunda ortaya çıkan bu durum, çeşitli tedavi yöntemleri ile düzeltilmeye çalışılmaktadır. Bu bakımdan sabit ve hareketli protetik uygulamalar, günümüzde geçerliliğini sürdürse de; total ve parsiyel protezlerin fonksiyon, fonasyon ve estetik açıdan yetersizlikleri, sabit protezlerin ise genellikle komşu dişin preparasyonunu gerektirmesi araştırmacıları alternatif tedavi seçenekleri arayışına itmiştir. Bu alternatif tedavi seçeneklerinin içerisinde en önemlilerinden birisi de kemik içi dental implant uygulamalarıdır.^{1,4-7}

İmplantasyon genel anlamda, bir dokunun veya bir materyalin cerrahi yolla bir başka dokuya yerleştirilmesi anlamına gelmektedir. Kısmi ya da total dişsizliğe sahip ağızlarda kaybedilen dişlerin yerine çenelere cerrahi olarak yerleştirilen biyoinert materyaller de dental implantlar olarak tanımlanabilir.⁸

Diş implantları konusunda yapılan araştırmalar; bu uygulamaların çok eski tarihlere dayandığını göstermektedir. 20. yüzyılın başlarına kadar olan gelişmeler daha çok reimplantasyon ya da transplantasyon denemeleri şeklindedir. Diş implantları konusunda milat olarak kabul edilebilecek dönüm noktası 1960'lı yılların başlarında İsveçli bilim adamı Per-Ingvar Branemark'ın kemik fizyolojisi üzerine çalışmaları sırasında titanyumun kemik dokusu ile tamamen entegre olduğunu fark

etmesiyle ortaya çıkmıştır.⁸ Titanyum materyalinin kimyasal özelliklerinin kemik hücreleri üzerine yarattığı biyolojik etki osseointegrasyon kavramını ortaya çıkartmıştır. Branemark osseointegrasyonu, ışık mikroskobu düzeyinde canlı kemik dokusu ile implant yüzeyi arasında herhangi bir fibröz bağ dokusu olmaksızın direkt ve devamlı bağlantı şeklinde tanımlamıştır. Aradan geçen 40 yıllık süre içerisinde dünyadaki bir çok implantoloji merkezi, Branemark ve arkadaşlarının ortaya koyduğu prensipleri temel alarak çalışmalarını sürdürmüşler ve mekanik, biyolojik, estetik ve fonksiyonel yönlerden hemen her türlü gereksinime cevap verebilecek dental implant sistemlerini geliştirerek uygulama alanına sunmuşlardır. Bu konudaki çalışmalar günümüzde de hızla devam etmektedir.⁸⁻¹⁰

Tam dişsizliğe sahip olan hastalar genellikle alt çene tam protezlerden sıkıntı duymaktadırlar. Azalmış çiğneme fonksiyonuna eşlik eden stabilite ve retansiyon yokluğu bu hastalarda görülen başlıca problemlerdir. Özellikle alt çene dişlerinin kaybını takiben çok kısa bir süre içerisinde alveoler kret yüksekliğinde hızlı bir azalma meydana gelmektedir.²⁻⁴

Altçene tam dişsizlik vakalarında protetik tedavilerin arzu edilen düzeyde olamamasının başlıca sebeplerinden birisi alveoler kemikte gerçekleşen bu hızlı rezorbsiyondur. Bu fizyolojik kabul edilebilecek rezorbsiyona neden olan biyomekanik ve sistemik faktörler tam olarak bilinmemektedir. Bu tip çenelerde en uygun alternatif tedavi seçeneği implant uygulamalarıdır.

Dişsiz çenelerin kemik içi implantlar ile protetik tedavilerini dört farklı tedavi yaklaşımı altında inceleyebiliriz:

a) Çenelere yerleştirilen 6 ya da 8 implanttan destek alan sabit protez uygulamaları

b) Alveoler krete yerleştirilen 6 implanttan destek alan kantilever tipinde yarı-sabit köprüler veya overdenture protezler

c) Çenelere yerleştirilen 2 ya da 4 implantın bir bar vasıtasıyla birbirine bağlanmasından sonra üstüne yapılan overdenture tipi total protezler

d) Çenelere yerleştirilen 2 ya da 4 implantın üzerine topuz başlı veya mıknatıslı ataşmanlar uygulanarak gerçekteştirilen overdenture tipi total protezler.^{2,5,11}

Tam dişsizliğe sahip hastalarda, implant destekli sabit protezlerde implant sayısının fazlalığı ve alveoler kretteki rezorbsiyon sonucu meydana gelen artmış kron-kök oranı karşımıza bir dezavantaj olarak çıkmaktadır. Ayrıca sabit protezlerde yumuşak doku desteği olmadığından; alveoler kret rezorbsiyonu sonucu meydana gelen yanak ve dudaktaki çöküntü bu tür protez uygulamaları ile giderilebilinmemektedir.^{1,11}

Overdenture protez tedavi seğeneği; kalan yumuşak ve sert dokuların sağlığının korunmasının yanı sıra kaybedilen dokuların yerine konmasını kolaylaştırmaktadır. Yapımlarındaki kolaylık ve maliyetlerindeki düşüklük açısından da implant destekli sabit protezlere göre avantaj sağlamaktadır.^{2,5,11}

Mandibular overdenture tedavi yaklaşımları; azalmış fonksiyon şikayetlerinin eşlik ettiği tam dişsizliğe sahip olan hastalarda yüksek başarı gösteren bir tedavi seğeneğidir. Mandibulaya yerleştirilen implantlarla uyguanan overdenturelar; implant desteği olmadan yapılan konvansiyonel tam protezlerle kıyaslandığında fonksiyon başta olmak üzere çeşitli açılardan hastalarda yüksek tatmin seviyesi yaratmaktadır. İmplant destekli overdenture uygulamaları sonucunda elde edilebilen oral fonksiyonlardaki gelişmeler objektif olarak da belirlenebilmektedir. Yapılan

bir çok prospektif çalışmada implant tedavisinin maksimum ısırma kuvveti ve kas performansına olan pozitif etkileri gösterilmiştir. ¹²

Branemark ve Schroeder'in orjinal araştırma raporlarından yola çıkıldığında temel olarak iki implant sistemi göze çarpmaktadır: a) iki aşamalı implant sistemi b) tek aşamalı implant sistemi. Geleneksel iki aşamalı teknikte alveoler kret seviyesinde implant ile abutment arasında mikro boşluk olarak tanımlanan bir ara yüzey meydana gelmektedir. Bunun aksine geleneksel tek aşamalı teknikte implantın transmukozal parçası alveoler kret seviyesinin üzerine doğru uzanmaktadır ve bu dizayna sahip implantlarda alveoler kret seviyesinde bir mikro boşluk bulunmamaktadır. ^{6,13} Araştırmacılar, çift aşamalı implantların çevresindeki marjinal kemik kaybının; mikro boşlukta kolonize olan mikro organizmalara ve bunların ürünlerine bağlı olarak tek aşamalı implantlara kıyasla daha fazla olduğunu göstermişlerse de ^{14,15} aslında literatüre bakıldığında bu konuda oldukça çelişkili bilgiler mevcuttur. ^{6,16}

İnterlökin-1 Beta ve Tümör Nekrozis Faktör-Alfa'nın alveoler kemik yıkımında oldukça önemli role sahip iki sitokin olduğu bilinmektedir. ¹⁷ Bu çalışmanın amacı kemik seviyesine göre farklı lokalizasyonlarda konumlandırılan mikro boşluğun implant çevresi oluk sıvısında İnterlökin-1 Beta ve Tümör Nekrozis Faktör-Alfa seviyelerinin üzerine etkisinin değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

Tam dişsizliğe sahip hastalardaki klasik tedavi planlaması maksiller ve mandibular tam protezlerdir. Bu tedavi şekli implant destekli protezlerle karşılaştırıldığında oldukça ucuzdur; ancak stabilite yokluğu (özellikle mandibulada), retansiyon yokluğu (özellikle mandibulada), alveoler kemiğin devam eden rezorbsiyonu, çiğneme fonksiyonlarında azalma ve protezin yapımı esnasında gerekli olan safhaların fazla detaylı olması gibi bir çok dezavantaja sahiptir. Tam protezlerin stabilitesi ve hastanın fonksiyonel açıdan tatmin olması genellikle alveoler kretin şekline bağlıdır. Dental implant uygulanmamış tam dişsizliğe sahip olan hastalarda devam eden kret rezorbsiyon miktarı oldukça değişkendir ve bu miktar yılda bir kaç milimetreye kadar çıkabilir. Devam eden bu rezorbsiyon sonuç olarak eldeki mevcut protezin fonksiyon ve estetik yönünden yetersiz kalmasıyla sonuçlanacak; bu durum da hastada yeni bir protez ihtiyacı doğuracaktır.¹⁻³

Günümüzde hastalar oral sağlık açısından yüksek beklentilere sahiptirler ve ilerleyen zamana bağlı olarak fonksiyonunu kaybeden geleneksel tam protezler bu yüksek beklentilere cevap verememektedir.¹⁸ 2002 yılında McGill Consensus konferansında önceki yıllara ait veriler göz önüne alındığında alt çene tam dişsizliğe sahip olan hastalar için en uygun tedavi seçeneğinin artık geleneksel tam protezler olmaması gerektiği sonucuna varılmıştır. Konferans katılımcıları bu tip hastalarda tercih edilmesi gereken ilk tedavi seçeneğinin 2 implantla desteklenen overdenture protezler olması gerektiği fikrinde birleşmişlerdir.^{4,19}

Günümüzde tam dişsizliğe sahip hastaların tedavisinde dental implantlar büyük bir öneme sahiptir. İmplant destekli protezlerde bir çok protetik dizayn olabilir ve spesifik klinik durumlar söz konusu

olduğunda yeni dizaynlar düşünülebilir.²⁰ İmplant destekli tam protezler için 2 ila 4 implant gibi az implant desteği kullanılabilirse de; 2'den daha fazla implant kullanmak her zaman hastanın yararına olacaktır. İmplant cerrahisi oldukça basit bir cerrahi yöntemdir ve tecrübeli hekimlerle cerrahi süresi oldukça kısalabilir. Protezlerin tutuculuğu için mıknatıs, klips, bar ve topuz tutucular gibi bir çok tedavi seçeneği mümkündür. İmplant destekli protez uygulamaları sonucunda stabilite ve retansiyon; buna bağlı olarak da hasta fonksiyonu ve memnuniyeti büyük ölçüde artar. ^{18,21}

Mevcut veriler göz önüne alındığında, implant destekli protezlerin diğer bir avantajı olarak hastaların diyetinde lifli yiyecekleri daha fazla kullanabilmeleri bildirilmiştir. Bu durum ise implant destekli protezlerin genel sağlık ve yaşam kalitesi göz önüne alındığında hastalara çok büyük bir fayda sağlayabildiğini gösterir. ^{18,22}

Yapılan bir çok çalışmada implant yerleştirilmesini takip eden 5 yıl boyunca alveoler kret kemik rezorbsiyon miktarı ölçülmüştür. Rezorbsiyon oranı konvansiyonel tam protezlerle kıyaslandığında önemli ölçüde azalmıştır ve yayınlanan bazı çalışmalarda da implant destekli protezlerin devamlı kullanımı sonucunda posterior kemik yüksekliğinde artış olduğu bildirilmiştir. ^{18,23}

Dişsiz çenelere implant uygulaması başlıca olarak iki amaç için düşünülmektedir a) implant destekli sabit protezler uygulanarak hareketli tam protez kullanımını ortadan kaldırmak b) implant destekli overdenture uygulamaları ile tam protezleri stabilize etmek. Protezin seçimini genellikle lokal anatomik/ morfolojik durumlar ile hastaya bağlı faktörler belirlemektedir. Genel olarak implant destekli sabit protezler için overdenture destekli protezlere oranla daha fazla implant sayısı gerekmektedir. Bu yüzden bir çok vakada ilave cerrahi işlemlerin gerektiği yetersiz kemik morfoloji ve miktarı yüzünden implant destekli sabit protez

uygulamaları sınırlıdır.²⁰ Feine ve Carlsson⁴ 2 implant destekli mandibular overdenture protezleri altın standart olarak tanımlamışlardır. Bu literatürde bu tedavi şeklinin etkinliği günümüzdeki mevcut veriler doğrultusunda açıklanmıştır ve araştırmacılar 2 implant destekli overdenture protezleri; fonksiyon, beslenme ve tüm yaşam kalitesi açısından değerlendirirken; aynı zamanda da hasta tercihleri ve beklentileri, tedavi planlanması, protez aşaması ve öngörülebilir fiyatları da göz önüne almışlardır. Yine implant destekli sabit protezler ile implant destekli overdenture protezleri kıyaslayan çalışmalarda hasta memnuniyeti ve objektif fonksiyon değerlendirilmeleri açısından çok az fark bulunmuş ya da hiç fark bulunamamıştır. ^{24,25}. Hatta uzun dönem tam protez kullanan bazı yaşlı hastaların (50 yaş üstü) overdenture protezleri tercih ettiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur. ²⁴

Dişsiz mandibulada genel olarak 2 ya da 4 implantın kullanıldığı overdenture protezler önerilmektedir. Bu protezlerde ball sistem, bar-klips sistemi ve magnet sistem olmak üzere başlıca 3 çeşit ataşman sistemi kullanılmaktadır. Mevcut ataşman sistemlerinde hasta memnuniyeti, maksimum ısırma kuvveti, implantlardaki stres analizini ve implant çevresi dokuların sağlığını değerlendiren bir çok çalışma mevcuttur²⁶⁻²⁹. 2 ya da 4 implantın kullanıldığı mandibular overdenture hastalarında yapılan çeşitli çalışmalarda klinik ya da radyolojik olarak herhangi bir farklılık gösterilememiştir. Fakat; mandibulada mental foraminler arasındaki bölgeye yerleştirilen implant sayısının 2 'den daha fazla olması yüksek kas ataşmanları, belirgin mylohyoid çıkıntılar gibi artmış retansiyona gereksinim duyulan klinik durumlarda özellikle tavsiye edilmektedir. Yine ileri atrofinin sebep olduğu kısa implantların kullanılması gereken vakalarda ve ince kretlere yerleştirilen dar çaplı implant kullanıldığı durumlarda 3 ya da 4 implant kullanılması önerilmektedir. ²⁹

İmplant destekli overdenture protez seçimlerinde göz önünde bulundurulması gereken tek faktör retansiyon değildir. Hasta fonksiyonları esnasında yükler implant çevresindeki alveoler kemiğe iletilmektedir. İmplantlar üzerindeki aşırı kuvvetlerden kaçınmak oldukça önemlidir; çünkü aşırı kuvvetlerin kemik üzerinde mikro hasara neden olarak kemik kaybı oluşturduğu bildirilmiştir. 3 implant destekli bar ve ball ataşman sistemlerinin kullanıldığı bir çalışmada implantlar çevresindeki kuvvet transferleri ölçülmüş ve bar ataşman sisteminde implantlar çevresinde minimum stres gözlenirken; splint edilmeyen implantların kullanıldığı diğer sistemlerde implantlar çevresinde orta düzeyde stresler gözlemlendiği bildirilmiştir. ²⁹

Mandibular overdenture protez planlamalarında göz önünde bulundurulması gereken faktörlerden birisi de idame fazında gerekli olan seansların sayısıdır. Mandibular overdenture protezlerde olası komplikasyonlar klips ya da ball matrislerinin gevşemesi ya da kırılması, klips ya da ball matrislerindeki retansiyon kaybı ve bar ya da ballarda fiksasyon vidasının gevşemesidir³⁰⁻³³. Çeşitli sistemlerin kullanıldığı overdenture protezlerde yapılan çalışmalar idame fazında en az komplikasyonun bar sitemli overdenture protezlerde gözlemlendiğini ve yine bu protezlerin en yüksek retansiyon kapasitesine sahip olduklarını bildirmişlerdir ^{12,34}

2.1. Periodontal hastalığın patogenezi

Periodontal hastalıklar, bakteriyel plağa karşı gelişen, dişi çevreleyen dokularda inflamasyonla karakterize enfeksiyöz hastalıklardır. Bu inflamasyonun kontrol altına alınmadığı durumlarda ataşman ve kemik kaybı meydana gelir. ³⁵ Periodontal hastalıkların başlaması ve ilerlemesi için spesifik bakterilerin var olması gerekmektedir, ancak periodontitisin

sonucu olarak ortaya çıkan doku yıkımı, enfeksiyon ile başlatılan, konağın koruyucu ve yıkıcı mekanizmalarındaki dengesizliğin bir sonucudur.³⁶

Kısa dönemli deneysel çalışmalarda mikroorganizmaların oral hijyen alışkanlıklarının bırakılmasını takiben temiz diş yüzeylerinde hızlı bir şekilde kolonize olduğu gösterilmiştir. Oral hijyen alışkanlıklarının bırakılmasını takiben ilk birkaç gün içinde gingivitisin klinik ve mikroskopik semptomları görülmeye başlar. Bu inflamatuvar değişiklikler uygun oral hijyen yöntemlerinin uygulanmasıyla geri döner.^{37,38} Aksi halde gingivitis, takiben de periodontitis gelişimi başlar ve bu gelişim konağın immün ve inflamatuvar cevabından etkilenir.³⁹ Ancak her gingivitis periodontitise dönüşmez.⁴⁰ Periodontitis, alveolar kemik, periodontal ligament ve dişetini içeren diş destekleyen ve çevreleyen dokularda yıkımla karakterize enfeksiyöz bir hastalıktır.³⁹

Periodontal hastalıklarda görülen patolojik süreç mikrobiyal olarak başlayan doku yıkımına konağın verdiği cevapla ilişkili olarak gelişir. Page ve Schroder periodontal hastalıkların gelişim evrelerini klinik ve histopatolojik olarak değerlendirmişler ve bu evreleri başlangıç, erken, yerleşmiş ve ilerlemiş periodontal lezyon olarak belirtmişlerdir. Başlangıç ve erken lezyon gingivitisin erken dönem evrelerini, yerleşmiş lezyon kronik gingivitis ve ilerlemiş lezyon ise periodontitisin histopatolojik ve klinik özelliklerini tanımlamakta olup gingivitisten periodontitise geçiş aşaması olarak belirtilmiştir.⁴¹

Periodontal cep; diş eti oluşunun patolojik derinleşmesi olarak tanımlanabilir ve periodontal hastalığın en önemli klinik belirtilerinden birisidir.⁴² Cep oluşumu diş eti oluşunun yumuşak doku duvarında inflamatuvar değişikliklerle başlar. İnflamatuvar eksuda diş eti liflerini de içeren destekleyici bağ dokusunda dejeneratif değişikliklere neden olur. Birleşim epitelinin hemen apikalinde yer alan kollojen lifler yıkıma uğrar ve

yerini inflamatuvar hücreler ile ödemin hakim olduğu bir alana bırakır. ^{43,44} Devam eden kollojen yıkımı sonucunda birleşim epiteli hücreleri kök boyunca apikal yönde proliferere olarak kök yüzeyinden ayrılırlar. Cebin lateral duvarında bulunan epitel ise proliferere olarak inflame bağ dokusuna doğru bulböz, parmak şeklinde uzantılar verir. İnflame bağ dokusundaki lökositleri ve ödemi içeren infiltrat, cebi çevreleyen epitelde değişik derecelerde dejenerasyon ve nekroza neden olur. ⁴⁵

Diş eti oluşunun periodontal cebe dönüşümü; plak uzaklaştırılmasının mümkün olmadığı bir alan yaratır:

Plak $\implies$ Diş eti iltihabı $\implies$ Cep formasyonu $\implies$ Daha fazla plak akümüülasyonu

Aslında cep derinliğinin azaltılması bu alanlardaki plak akümüülasyonunun eliminasyonuna bağlıdır. ⁴⁵

2.2. Dental İmplantlar Çevresindeki Kemik Yıkımı

Osseoentegre implantlarda uzun dönemde oldukça başarılı sonuçlar bildirilmesine rağmen; vakaların küçük bir kısmında, biyolojik, biyomekanik ve estetik komplikasyonlar oluşabilmektedir. İmplant çevresi dokulardaki patolojik değişimler peri-implant hastalıklar olarak genel bir kategoriye dahil edilebilirler. İmplant çevresi yumuşak dokuda sınırlı kalan ve geri dönüşümlü olan inflamatuvar değişiklikler peri-implant mukositis olarak adlandırılmaktadır. İmplant çevresi yumuşak dokuda inflamasyona ilaveten ilerleyen kemik yıkımının görüldüğü inflamatuvar lezyon ise peri-implantitis olarak adlandırılmaktadır. Peri-implantitis implantın koronal kısmında başlayıp ilerlerken; implantın apikal kısmı osseointegre durumunu muhafaza etmektedir Bu durum da implantın kemik yıkımı son

evrelerde implant yüzeyinin büyük bir kısmına kadar ilerleyinceye kadar klinik olarak mobil olmayacağı anlamına gelmektedir.^{45,46}

Çeşitli hayvan çalışmalarında implant çevresi mukozada plak akümülyasyonuna karşı gelişen cevabı incelemek amacı ile deneysel periodontitis ve peri-implantitis modelleri oluşturulmuştur.^{47,48} Bu çalışmalar, dizaynlarındaki farklılıklarına rağmen, benzer sonuçlar bildirmişlerdir. Sonuç olarak; derin ceplerde oluşan plak formasyonunun hem doğal dişlerde hem de implantlar çevresinde benzer olduğu ve başlıca olarak Gram negatif ve anaerobik türlerden meydana geldiği gösterilmiştir. Fakat inflamasyon yayılımının doğal dişler ve implantlar çevresinde farklılık gösterdiği bildirilmiştir.^{48,49} Plakla ilişkili periodontitiste lezyonun ilerlemesi bağ dokusu tarafından sınırlandırılırken; implant çevresi dokularda lezyon doğrudan alveoler kemikle ilişkidir. Sonuç olarak implant çevresi dokuların, periodontal dokulardan farklı olarak plakla ilişkili, ilerleyen lezyonlara karşı daha az organize olduğu bildirilmiştir.⁴⁹

Dental implantların uzun dönem başarıları büyük ölçüde implant komponentleri ile yumuşak ve sert oral dokuların entegrasyonuna bağlıdır. İmplant- doku birleşim yüzeyindeki yıkım genellikle krestal bölgeden başlamaktadır. Özellikle çeşitli implant tiplerinde implantın fonksiyona girmesini takip eden ilk yılda implantın ilk yivine ya da daha da ötesine kadar uzanabilen bir kemik yıkımı söz konusudur. Yapılan çalışmalar iki aşamalı implantlarda fonksiyondan sonraki ilk yılda 0.9 ila 1.6 mm.'lik marjinal kemik yıkımı olduğunu gösterirken; ilk yıldan sonra sadece 0.05 ile 0.13 mm arasında değişen kemik yıkımlarından bahsedilmektedir. Yine tek aşamalı implantlarda da fonksiyondan sonraki ilk yılda 0.6 mm ile 1.1 mm arasında değişen kemik yıkımları olduğu bildirilmiştir.⁵⁰

Dental implantlarda iyileşme periyodunda ve fonksiyonu takip eden ilk yılda görülen kemik kaybının; takip eden yıllara göre daha fazla olmasının nedeni henüz tam olarak bilinmemektedir. İmplant yerleştirilmesi ile yüklemeyi takip eden ilk yıldaki kemik kaybının nedeni olarak bir çok etiyoloji düşünülmektedir. Bunları başlıca cerrahi travma, aşırı oklüzal yükleme, peri implantitis, mikro boşluğun varlığı ve biyolojik genişliğin formasyonu olarak düşünülmüştür.⁵⁰

Cerrahi travma; erken dönem implant başarısızlıklarındaki en yaygın etiyoloji olarak düşünülmüştür. Cerrahi travma nedeni ile başarısızlığa uğrayan implantların genellikle fibröz bağ dokusu ile çevrelenmiş olduğu ya da bu implantlarda birleşim epitelinin apikal yönde uzamış olduğu görülmüştür. İmplant yuvasının oluşturulması esnasındaki ısınma, periostal flep elevasyonu sonucu kemiğin açığa çıkartılması ve implant yerleştirilmesi sırasında krestal bölgeye uygulanan aşırı basıncının iyileşme periyodundaki implant kayıplarında etken olabilecek nedenler arasında sayılabilir.⁵⁰

Dental implant başarısızlıklarındaki bir diğer faktör oklüzal aşırı yüklemedir. Araştırmalar oklüzal aşırı yüklemenin osseointegrasyonu başarılı bir şekilde gerçekleşmiş olan implantlarda genellikle marjinal kemik kaybı ya da deosseointegrasyon ile sonuçlandığını bildirmişlerdir.^{50,35} Doğal dişlerdeki aksine osseointegre implantlar; çevre kemiklere ankilozedir ve periodontal ligamentin yokluğu aynı zamanda mekanoreseptör ve şok absorpsiyon fonksiyonunun da yokluğu anlamına gelmektedir.⁵⁰ Rangert ve ark.⁵¹ yaptıkları retrospektif klinik bir çalışmada artmış bükücü kuvvetle ilişkili olan faktörleri ortaya koymuşlar ve bunları; posterior bölgede 1 ya da 2 implantla desteklenen protezler, implantların düz olarak sıralanması, implant aksının aksiyon çizgisinden önemli derecede deviasyonu, yüksek kron/implant oranı, aşırı kantilever

uzunluğu, oklüzal tabla ve para fonksiyonel alışkanlıklar olarak sınıflandırmışlardır.

İmplantların üzerine gelen aşırı yükler ve peri-implantitis geç dönem implant kayıplarındaki en önemli nedenler arasındadır. Klinik ve deneysel bir çok çalışmada plak akümüasyonu ve dental implantlar çevresinde ilerleyen kemik yıkımı arasındaki ilişki gösterilmiştir.^{48,52,53} Tonetti ve Schmid,⁴⁶ peri-implant mukositisini; implant çevresi mukozal dokularla sınırlı olan geri dönüşümlü bir inflamatuvar lezyon olarak tanımlamışlardır, peri-implantitisin ise dental implantlar çevresinde kemik yıkımıyla başladığını bildirmişlerdir. Mombelli ve ark.⁵⁴ peri-implantitisin klinik özelliklerini şu şekilde tarif etmiştir: 1) Radyografik olarak gözlenebilen vertikal krestal kemik kaybı 2) Radyografik kemik kaybı ile ilişkili implant çevresi cep formasyonu 3) Hafifçe sondlama sonrasında genellikle süpürasyonla birlikte olan kanama 4) Mukozada şişme ve kızamık 5) Tipik olarak ağrı görülmemesi. Sağlıklı ve düşmüş implantlardaki mikrobiyotayı araştıran bir çalışmada peri-implantitisin bölgeye özel olduğu ve mikrobiyal açıdan kronik periodontitise benzediği gösterilmiştir. Lee ve ark.⁵⁵ 43 kısmi dişsizliğe sahip hastada başarılı bir şekilde osseointegre olmuş implantlar üzerindeki mikrobiyotayı inceledikleri çalışmalarında periodontitis hikayesinin ve kalan dişlerdeki mikrobiyotanın implant çevresi mikrobiyotayı önemli ölçüde etkilediğini ortaya koymuşlardır.

Dental implantlar çevresinde tıpkı doğal dişlerdeki gibi biyolojik genişlik; epitelyal ataşman ve bağ dokusu ataşmanından meydana gelmiştir ve bakteriyel invazyona karşı bir bariyer görevi görür. Hem implant hem de doğal dişlerdeki epitelyal ataşman hemidesmozom ve bazal laminadan oluşmuştur; fakat bağ dokudaki kollojen lif doğrultusu doğal dişlerde kök yüzeyine dik iken; implant çevresinde implant yüzeylerine paraleldir.⁵⁶ Hermann ve ark.⁵⁷ tek aşamalı implantlar

çevresindeki biyolojik genişlik boyutlarının zamanla değiştiğini fakat bu değişikliklerin biyolojik genişlik boyutlarının sınırları dahilinde gerçekleştiğini bildirmişlerdir. Berglundh ve Lindhe⁵⁸ beagle köpeklerde implant çevresi mukozanın boyutlarını araştırmışlar ve yaklaşık olarak 3mm. civarındaki implant-yumuşak doku yüzleşmesinin kurulabilmesi için kemik rezorbsiyonu gerçekleştiğini bildirmişlerdir. Sonuç olarak erken dönemdeki implant çevresi kemik kayıplarının biyolojik genişliğin kurulma sürecinde meydana gelebileceği bildirilmiştir.

Kemik içi implant uygulamalarında submerged (iki aşamalı) ve non-submerged (tek aşamalı) olmak üzere iki temel yaklaşım vardır. Bir çok iki aşamalı implant sisteminde abutment bağlandıktan sonra alveoler kret seviyesinde ya da altında bir mikro boşluk oluşmaktadır. Tek aşamalı implant sistemlerinde ise implant gövdesi alveoler kret seviyesinin üstüne doğru uzandığı için, kemik seviyesinde böyle bir mikro boşluk oluşmamaktadır.⁵⁰

Dizaynlarındaki farklılıklarına rağmen çift aşamalı ve tek aşamalı implant sistemlerinin her ikisi de başarılı klinik sonuçlar göstermektedirler.⁵⁹⁻⁶¹ Tek aşamalı yaklaşımla yerleştirilen implant sistemlerinin avantajları şunlardır:1) Sadece tek bir cerrahi müdahale gerekmektedir ki bu da hasta için en uygun olanıdır. 2) İkinci cerrahi müdahalenin gerekmemesi yara iyileşme süresini ortadan kaldırmaktadır, bu da protetik fazın erken başlamasına olanak vermektedir. 3) Osseointegrasyon fazı boyunca implantlar klinik olarak değerlendirilebilmektedir.⁶⁰

Çift aşamalı implant dizaynlarının tercih edildiği klinik durumlar ise şunlardır: 1) İyi bir yara kapanmasının gerektiği kemik augmentasyon prosedürleri ya da yönlendirilmiş kemik rejenerasyonunun uygulandığı vakalarda emiğin ya da membranın açığa çıkmasını önlemek

amacıyla kullanılmaktadır. 2) Geçici restorasyonların etkili bir biçimde uygulanamayacağı durumlarda osseointegrasyon periyodu boyunca implantları istenmeyen kuvvetlerden korumak amacıyla tercih edilmektedir. 3) İmplantın koronel kısmının kret seviyesinde konumlandırılması transmukozal parça için daha estetik çıkış profili sağlamaktadır. ^{6,11}

Son yıllarda araştırmacılar tek aşamalı sistemle yerleştirilen iki parçalı implant sistemlerinin oldukça ümit verici olduklarını bildirmişlerdir. ^{11,62,63} Bu tedavi yaklaşımında operasyon esnasında ya da osseointegrasyon süresinde gerektiği an tek aşamalı sistemden iki aşamalı sisteme geçiş mümkün olmaktadır.

Tüm 2 parçalı implantlarda kemik kreti seviyesindeki değişiklikler, biyolojik genişliğin oluşmasının yanı sıra mikro boşluğun lokalizasyonuna da bağlıdır ve mikro boşluk ile kemik-implant birleşiminin en koronal kısmı arasındaki mesafenin yaklaşık olarak 2 mm olduğu gösterilmiştir. 2 parçalı implantlardaki krestal kemik remodelinginin sebebi bilinmemekle beraber mikro boşluktaki mikrobiyal kolonizasyon, abutmentteki mikro hareketler ya da implant ve abutmentlerin transmukozal yerleşimi sonucu kesintiye uğrayan kan akışı bu olaya sebep olarak düşünülmüştür. ¹⁴

Quirynen ve van Steenberghe ⁶⁴ ile Persson ve ark. ⁶⁵ iki aşamalı implantların iç yüzeylerinde ya da restoratif komponentlerinde mikrobiyal örneklerle rastlamışlardır. Quirynen ve van Steenberghe ⁶⁴ çalışmalarında 9 hastada iki aşamalı implantların iç yivlerinde mikro organizma varlığını göstermişlerdir. 3 ay önce yerleştirilen abutment vidanın apikal kısmı diferansiyel faz-kontrast mikroskobu ile incelenmiştir. Sonuçlar tüm vidaların başta kok hücreler (% 86.2) ve hareketli olmayan rodler (%12.3) olmak üzere önemli miktarda mikro organizma barındırdığını göstermiştir. Sonuç olarak bu çalışmada implant-abutment

arasındaki mikro boşlukta kolonize olan mikrobiyal yığılmanın implant kontaminasyonunda en olası kaynak olduğu öne sürülmüştür.

Berglundh ve ark.⁶⁶ 2 aşamalı Branemark implantlarda mikro boşluğu değerlendirmiş ve İnflame bağ dokusunun implant-abutment birleşim yerinin 0.5 mm. altında sonlandığını ve bunun da abutment bağlandıktan sonraki 2 hafta içinde 0.5 mm kemik kaybıyla sonuçlandığını bildirmişlerdir.

Mikro boşluğun iyileşme süresinde implant çevresi doku formasyonuna olan etkisi Hermann ve ark. tarafından radyografik olarak incelenmiştir ¹⁴. Bu çalışmada 6 farklı tipte implant dizaynı kullanılmıştır; bunlardan 2 tanesi 1-parçalı implant; 4 tanesi ise 2-parçalı implanttır. 1 parçalı implantlar ve 2-parçalı implantlardan 1 tanesi için tek aşamalı cerrahi kullanılmış, kalan implantlar için ise 2 aşamalı cerrahi kullanılmıştır. İki aşamalı implantlar yerleştirildikten 3 ay sonra abutment bağlantısı yapılmıştır. Takip eden 3 aylık iyileşme periyodundan sonra hayvanlar histolojik analiz için sakrifiye edilmişlerdir. Radyografik ölçümlerde implant-abutment birleşiminin üst kısmı ile kemik-implant birleşiminin en koronal kısmı arasındaki mesafe; aylık standardize radyografiler ve bilgisayarlı densitometrik imaj analizi (CADIA) programı ile kemik densitesindeki değişimler incelenerek değerlendirilmiştir. Sonuçlar; 1 parçalı tek aşamalı implantlarda krestal kemik değişimlerinin her zaman pürüzlü-düz implant yüzeyi birleşimini takip ettiğini; diğer taraftan 2 parçalı implantlarda krestal kemik seviyesinin mikro boşluk lokalizasyonuna bağlı olarak mikro boşluğun yaklaşık 2 mm altında konumlandığını göstermiştir. İlaveten kemik densitometri değerleri tüm iki aşamalı implantlarda kemiğin en koronal kısmında azalmış; fakat abutment bağlantısından sonra artış göstermiştir. Bu çalışma cerrahi teknikten bağımsız olarak mikro boşluğun krestal kemik kaybına direkt olarak etkisinin olduğunu gösteren ilk çalışmadır. Bu çalışmada ayrıca biyolojik genişliğin oluşturulabilmesi için

gerçekleşen epitel proliferasyonun mikro boşluğun yaklaşık olarak 2mm. altında görülen kemik rezorbsiyonundan sorumlu olabileceği öne sürülmüştür.

Piattelli ve ark.⁶⁷ yaptıkları retrospektif histolojik bir çalışmada implant ve abutment arasındaki mikro boşluğun alveoler kemik rezorbsiyonu üzerine etkisini araştırmışlardır. Bu çalışmada implantlar; alveoler kret seviyesinin 1-2mm üstüne, alveoler kret seviyesine ve alveoler kret seviyesinin 1-1.5 mm altına olmak üzere 3 farklı şekilde yerleştirilmiştir ve ışık mikroskopunda histomorfometrik olarak incelemiştir. Sonuç olarak bu çalışmada mikro boşluğun koronel yönde uzaklaştırılması ile daha az kemik rezorbsiyonunun meydana geldiği; tersine mikro boşluğun apikal yönde hareketi sonucunda daha fazla kemik rezorbsiyonunun olduğu gösterilmiştir.

Tek aşamalı implantlarda mikro boşluk olmamasına rağmen fonksiyonun ilk yılında krestal kemik kaybı olduğu bildirilmiştir. Bu kayıp çift aşamalı implantlardakine eşit ya da daha azdır. ^{68,69} Fonksiyonun ilk yılındaki bu kemik yıkımlarına rağmen tek aşamalı implantlarda görülen kemik yıkımının implant yerleştirmesinden sonraki ilk yıldan sekizinci yıla kadar stabil olarak kaldığı bildirilmiştir. ⁶⁰

Mikro boşluğun implant çevresi kemik yıkımına olan olumsuz etkileri hakkında çok sayıda literatür bulunmasına rağmen, son yıllarda bu konuyla ilgili oldukça çelişkili çalışmalar mevcuttur. Heydenrijk ve ark. ¹¹ tam dişsizliğe sahip 40 hastada yaptıkları bir çalışmada iki aşamalı implantlar ile tek aşamalı implantlar çevresindeki mikrobiyal kolonizasyonu incelemiştir. Fonksiyondan sonraki ilk yılda implant çevrelerinden alınan mikrobiyal veriler; iki aşamalı implant grubundaki krestal kemik seviyesinde konumlanan mikro boşluğunun implant çevresindeki

mikrobiyal kolonizasyona ve fonksiyonun ilk yılındaki kemik kaybına neden olabilecek olumsuz bir etkiye sahip olmadığını göstermiştir.

Tam dişsizliğe sahip 60 hasta üzerinde yapılan bir başka çalışmada iki aşamalı ve tek aşamalı iki farklı implant sistemi kullanılmış, hastalardan 12. 36. ve 60. aylarda implant çevresi örnekler toplanmış ve olası periodontal patojenlerin varlığı araştırılmıştır. Sonuç olarak implantların fonksiyona girmesinden sonraki 5. yılda iki implant grubu arasında klinik, radyolojik ve mikrobiyal açıdan istatistiksel olarak herhangi bir fark bulunamamıştır⁶.

Todescan ve ark.¹⁶ yaptıkları hayvan çalışmasında mikro boşluğun lokalizasyonuna göre iki aşamalı implantlar çevresindeki dokuların boyutlarını ve ilişkilerini incelemişlerdir. Abutment bağlantısını takip eden 3. ayda köpekler kurban edilmiş ve sonuç olarak implantlar çevresindeki epitel ve bağ dokusu boyutları bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Araştırmacılar mikro boşluğun kemik altında konumlandırılmasının ilave kemik yıkımına yol açmadığını bildirmişlerdir ki bu sonuçlar önceki çalışmalarla^{15,57,70} oldukça çelişkilidir.

2.3. İmplant Çevresi Oluk Sıvısı

Diş eti oluğu sıvısı (DOS), diş eti oluğundan ya da periodontal cepten invaziv olmayan bir şekilde elde edilebilen ve içerdiği hücresel ve biyokimyasal mediyatörlerle periodontal dokuların durumunu yansıtabilen bir eksudadır. Özellikle inflamasyon başladığında gingival sulkustan çıkan DOS kan serumunda mevcut bulunan hemen hemen tüm maddeleri içerir, ancak maddeler burada daha seyreltik konsantrasyondadır. DOS' nın kompleman sisteminin elemanlarını ve spesifik antikorları da içerdiği bilinmektedir.^{71,72} DOS' nın, yıkımı

gerçekleşen dokuyla çok yakın ilişkide olduğu için; seruma göre periodontal hastalık hakkında daha çok bilgi verici olduğu düşünülmektedir. Özellikle son yıllarda aktif periodontal hastalığın teşhis edilebilmesi amacı ile bir çok araştırma, DOS'da plazma proteinleri, kollojenolitik aktiviteye sahip enzimler, diğer mikrobiyal ve konak hücre enzimleri ve inflamatuvar mediyatörler gibi bir çok tanımlayıcı faktörün analizine odaklanmıştır.^{71,73,74}

DOS diş eti oluğundan kolaylıkla alınabilir ve ilgili periodontal bölgelerden ağrısız, invaziv olmayan bir biçimde tekrar tekrar toplanabilir. DOS'da bulunan maddeler başlıca 3 kategoriye ayrılabilir: 1) inflamatuvar ya da bağ dokusu hücrelerinden salınan enzimler 2) doku ya da hücre parçalanmasıyla ortaya çıkan ürünler 3) İnflamatuvar sitokinler, mediyatörler ve aktif immünoisit ya da fagositlerden salınan diğer ürünler.⁷⁵

Apse ve ark.⁷⁶ yaptıkları araştırmada doğal dişler ile implantlar çevresindeki DOS hacminin farklı olmadığını ve inflamasyon özelliklerinin hem doğal dişler çevresinde hem de implantlar çevresinde aynı olduklarını göstermişlerdir. İlaveten implant çevresindeki yumuşak dokuların histolojik düzeninin doğal dişlere oldukça benzer özellikler taşıdığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir ^{66,77}. İmplant bölgelerindeki DOS komponentlerinin doğal diş çevresindeki DOS komponentlerine olan benzerliği periodontal hastalıkta doku yıkımını yansıtan komponentlerin alveoler kemik kaynaklı olduğunu düşündürmektedir; çünkü implant çevresinde periodontal ligament bulunmamaktadır ⁷².

2.4.Sitokinler

Sitokinler, aktive olmuş lenfositler ve makrofajlar başta olmak üzere bir çok hücre tarafından sentezlenen ve diğer hücrelerin fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol oynayan polipeptit yapısındaki

maddelerdir. Bu moleküller; immün yanıt, inflamasyon, hematopoezis, yara iyileşmesi ve yaralanmada önemli rolleri olan hücre tipleri tarafından üretilirler⁷⁸.

Cohen ve ark.⁷⁹ bir veya daha fazla hücre tarafından sentezlenen, lokal veya sistemik bir çok etkisi olan glikoprotein yapılarını tanımlamada ilk kez sitokin terimini kullanmışlardır. İlk zamanlarda sitokinler hücresel orijinlerine göre, lenfositlerden salgılandığı zaman 'lenfokin', monosit ve makrofajlardan salındığında monokin olarak adlandırılmış⁸⁰; ancak daha sonra farklı hücre tiplerinin benzer sitokinleri salgılaya yeteneğinde olduğu tespit edilip, hücre üzerindeki ilk temel etkisine göre Hefti ve ark.⁸¹ tarafından 5 ana gruba ayrılmışlardır.

Genelde sitokinler kendi üretildikleri hücreleri (otokrin etki) ve yakın çevredeki diğer hücreleri (parakrin etki) etkileyebildikleri gibi sistematik etkileri de (endokrin etki) vardır. Sitokinler genelde kanda bulunmazlar. Ancak bakterilerin etkisiyle lenfoid olmayan hücrelerden salgılanan sitokinler dolaşımda bulunabilirler.⁷⁸

Sitokinler, lökositler ve diğer hücrelerin hareketlerine, gelişmelerine ve farklılaşmalarına etki yaparak, konağın yabancı antijenlere ve zarar verici etkenlere karşı reaksiyonlarını düzenlerler. Genelde sitokinlerin uyarılmış hücrelerden salgılanmalarına rağmen, normal istirahat halindeki hücreler de sitokinleri stimüle edebilirler. Antijenlerle aktive edilen T ve B hücreleri sitokin salgırlar. Uyarılmış hücrelerden aynı anda bir çok sitokin salgılandığından bunların ayırımı zordur. Son yıllarda gen klonlama tekniği ile genetik olarak farklı çok sayıda sitokin olduğu saptanmıştır.

Sitokinlerin molekül ağırlıkları 6.000-60.000 Dalton arasında değişmektedir. Çok kuvvetli etki gösteren maddelerdir. 10^{-10} - 10^{-15} mol/L

yoğunlukta hücre yüzeyinde reseptörlere bağlanarak özgül ligand-reseptör mekanizması ile etki yaparlar.

Bir tek pürifiye sitokin bir çok hücrenin gelişme ve farklılaşmasını stimüle edebildiği gibi farklı sitokinler de benzer etkilere sahiptir. Farklı sitokinler arasında kompleks ve birbirleriyle ilişkili etkiler vardır. İki sitokinin hücresel etkisinde sinerjizm veya antagonizm etkisi görülebilmektedir. Çeşitli sitokinler B hücre farklılaşması ve gelişmesinde etkilidirler. Örneğin interlökin-6 özellikle aktive B hücresinin plazma hücrelerine farklılaşmasında etkilidir.

Sitokinler hematopoezisi kontrol ederler. Kemik iliğinde stem hücrelerin stromal hücrelere dönüşümünde rol oynar. Bu duruma örnek olarak granülosit monosit-koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), granülosit-koloni stimüle edici faktör (G-CSF), makrofaj- koloni stimüle edici faktör (M-CSF), interlökin-6 (IL-6) , interlökin-7 (IL-7) gibi sitokinleri verebiliriz.⁸²

Sitokinlerin bir çok fizyolojik süreçte çok önemli rolleri vardır; ancak uygun olmayan şekillerde salınmaları patolojik olayları indüklenmesine neden olur. Sitokinlerin hücre ölümüne neden olma potansiyellerinden dolayı, aktiviteleri dikkatli bir biçimde düzenlenir.¹⁷

Sitokinlerin çeşitli özelliklerine göre gruplandırılmaları yapılmıştır. Sitokinler fonksiyonlarına göre incelenirse başlıca 5 gruba ayrılabilirler⁸³:

Kemotaktik sitokinler

İnterlökin-8 (IL-8) , makrofaj inflamatuvar protein-1 (MIP-1), monosit kemo-atraktan protein-1 (MCO-1), RANTES

Proinflamatuvar sitokinler

İnterlökin-1 β (IL-1 β), interlökin-1 α (IL-1 α), tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), interlökin- 6 (IL-6)

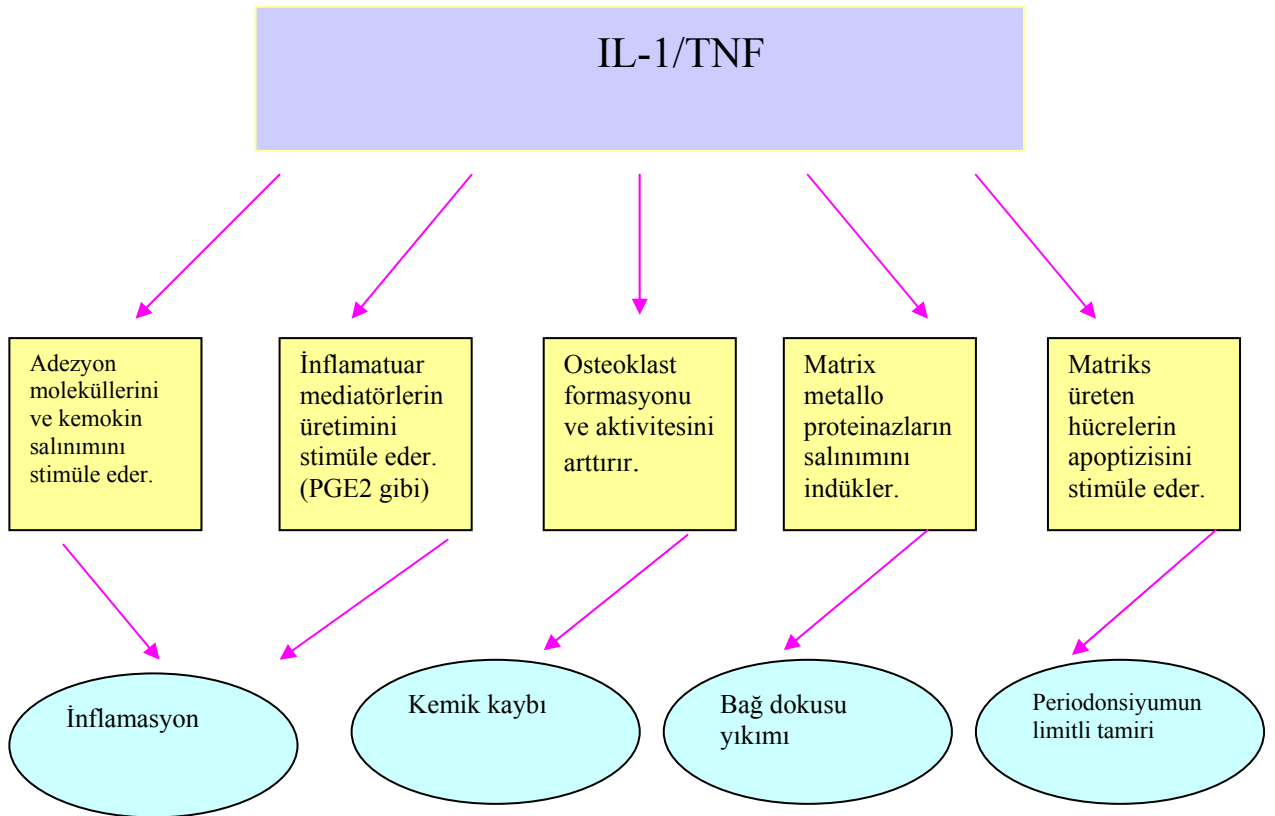
Antiinflamatuvar sitokinler	İnterlökin-1 reseptör antagonisti (IL-1Ra), interlökin-4 (IL-4), interlökin-10 (IL10)
Büyüme faktörleri sitokinler	Platelet kökenli büyüme faktörü (PDGF) , epidermal büyüme faktörü (EGF), vaccinia büyüme faktörü (VGF), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF)
İmmün düzenleyiciler sitokinler	İnterferon- γ (IFN- γ), interlökin-2,4,5,7 (IL- 2,4,5,7)

Periodontal hastalık patogenezi anımanın yolu ağız içi bakterilere karşı konağın verdiği immün cevabı anlamaktır. Sitokinlerin gingivitis ile ilgili iltihabi cevapta, periodontal hastalıklarda doku yıkımında, adaptif immün cevabın düzenlenmesinde çok önemli bir rolü vardır.⁸⁴ Sitokinler farklı efektör hücrelerin yapım ve aktivasyonu üzerinde büyük etkiye sahip hücre düzenleyicilerdir. T lenfositler ve makrofajlar sitokinlerin ana kaynağını oluştursalar da konakta meydana gelen bir çok fizyolojik olayda önemli rolü bulunan bir çok hücre tarafından da üretilirler.

Periodontal hastalıklar inatçı enfeksiyonların tüm immünolojik ve patolojik özelliklerine sahiptir ki akuttan kroniğe geçiş bu inatçı enfeksiyonun en önemli özelliklerinden birisidir. Periodontal enfeksiyonlarda önemli bir rolü olan sitokinler de bu gerçeği yansıtmaktadır. Bu yüzden IL-1 β ve TNF- α gibi iltihaba öncülük eden sitokinler doğuştan immün cevabın başlaması, düzenlenmesi ve sürdürülmesinde çok önemli bir role sahiptirler.⁸⁵ IL-1 β ve TNF- α damarsal değişikliklere, aynı zamanda nötrofiller gibi efektör hücrelerin periodonsiyuma migrasyonuna neden olur. Böylece periodontal patojenler baskılanır ve ortadan kaldırılır. Ancak subgingival plağın kronik ısrarcı tabiatı uygun olmayan sitokin cevabı ile birleştiği zaman iltihaba ve beraberinde doku yıkımına neden olur. IL-1 β ve TNF- α 'nın periodontitis

gibi kronik enfeksiyonlarda doku yıkımına sebep olabilecek bir çok aktiviteden sorumlu oldukları ortaya konmuştur.⁸⁶

İnterlökin-1 (IL-1) ya da Tümör nekrozis faktör (TNF) gibi primer mediyatörlerin indüksiyonu, kemotaktik sitokinler gibi davranan kemokinlerin ya da prostoglandinlerin üretimine neden olan siklooksijenaz gibi sekonder mediyatörlerin salınımını stimüle etmektedir. Bu durum da; bağ dokusunun parçalanmasına neden olan enzimlerin salınımı ve osteoklastik kemik rezorpsiyonu şeklinde iki koldan inflamatuvar cevabın devamını sağlamaktadır.¹⁷



Şekil 1: IL-1/TNF'nin biyolojik etkileri

2.5. İnterlökin- 1 (IL-1)

IL-1, geniş biyolojik aktiviteleri olan ve inflamasyon süresince salınan genleri direkt olarak düzenleyen proinflamatuvar sitokindir. ¹⁷T hücrelerinin antijenik uyarımı esnasında mononükleer fagosit hücreler tarafından salgılanır. Polipeptit yapısında olan bu sitokin T hücresi yardımcı uyarandır (Co-stimulatör). IL-1, T hücrelerinin antijeni tanıma uyarımı ile salgılandığı gibi, endotel ve epitel hücrelerinden de ve bakteriyel lipopolisakkaritlerin (LPS) etkisiyle de salınmaktadır.⁸² IL-1 ailesinin agonist etkiye sahip olan başlıca 2 formu, IL-1 α ve IL-1 β ile bunların reseptörlerine bağlanan IL-1 reseptör antagonisti (IL-1ra) olmak üzere 3 formu vardır. IL-1 α ve IL-1 β tipik olarak benzer aktivitelere sahiptirler. Hedef hücrelerin yüzeyinde IL-1 reseptör-1 (IL-1R1) ve IL-1 reseptör-2 (IL-1R2) olmak üzere her iki IL-1 reseptörü de bulunur. ⁸⁷ IL-1'in cevaplarının bir çoğunun IL-1R1 tarafından düzenlendiği düşünülmektedir. IL-1R2'nin genellikle tuzak reseptör olarak fonksiyon gördüğü öngörülür ⁸⁸; ancak hücresel aktiviteyi düzenlediği yönünde de çalışmalar rapor edilmiştir. ⁸⁹

IL-1 fonksiyonları hakkında bilinenlerin birçoğu; farelerde IL-1 α ve IL-1 β ligandlarının ya da IL-1R1'in hedefli fonksiyonel olarak baskılanmasıyla öğrenilmiştir. Tüm çalışmalarda olmasa da; çalışmaların birçoğunda farelerdeki IL-1 aktivite eksikliğinin azalmış inflamatuvar cevaba ve bazı enfeksiyon tiplerine daha fazla yatkınlığa neden olduğu gösterilmiştir. ⁹⁰ IL-1R1'in çıkarıldığı farelerde (IL-1R1^{-/-}) , bu sitokinlerin çeşitli süreçlerdeki rolleri açıklanmıştır.^{90,91} Bu farelerde gelişim normal olmakta, herhangi bir kilo ya da büyüklük anomalileri gözlenmemekte ve eksojen antijenlere karşı antikor geliştirme yetenekleri devam etmektedir; fakat bununla beraber enfeksiyonlara ve yaralanmalara karşı gelişen cevapta azalmış akut faz proteinleri ve azalmış geç-tip hipersensitivite cevabı gözlenmektedir. Yapılan bir başka çalışmada da IL-1 ve TNF'nin

kombine anaerobik enfeksiyona karşı konak cevabın düzenlenmesindeki rolleri incelenmiş, diş pulpalarının açığa çıkarıldığı farelerde diş yüzeyleri üzerine 6 farklı oral patojen içeren karışım yerleştirilmiştir. Çalışma sonuçları TNF aktivitesinden ziyade IL-1R1 aktivitesinin enfeksiyon yayılımını önlemede büyük önem taşıdığını göstermiştir; çünkü IL-1R1 eksikliğine sahip grupta diğer gruplara kıyasla daha yüksek oranda morbidite ve mortalite gözlenmiştir.⁹²

IL-1'in biyolojik etkileri; astım, doğumsal kalp yetmezliği, artrit, septik şok ve erken doğumu da içeren bir çok hastalığın patogeneğinde rol oynamaktadır.^{93,94} IL-1'in periodontal hastalığın patogeneğinde de rol oynadığını gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur. IL-1 periodonsiyumda bulunan çeşitli hücreler tarafından üretilmektedir ve periodontal hastalığa sahip bölgelerde miktarları artmaktadır.^{95,96} Sıçan modellerinde diş etine IL-1 uygulanmasının inflamasyonu kemik rezorbsiyonunu arttırdığı gözlenmiştir.⁹⁷ Günümüz literatürlerinde periodontal hastalığa yatkınlığın IL-1 gen polimorfizmi ile ilişkili olduğunu ortaya konmuştur.⁹⁸⁻¹⁰⁰ İlginç olarak hastalığa yatkınlığa neden olduğu düşünülen IL-1 genlerinin spesifik varyantları hakkında görüş ayrılıkları vardır. Bazı vakalarda IL-1 genlerinin belirli bölgelerinin spesifik polimorfizmi, diğer varyantlarıyla kıyaslandığında daha fazla IL-1 üretimine neden olmaktadır.

2.6.Tümör nekrozis faktör (TNF)

Konak organizmanın gram negatif bakterilere karşı bir yanıtı olarak TNF salgılanır. TNF mononükleer fagositik hücreler tarafından salgılanmaktadır. Gram negatif bakterilerin aktif bir hücre duvarı maddesi olan lipopolisakkarid (LPS) uyarımı ile salgılanan TNF'e, tümör dokusunu nekroze eden özelliği nedeniyle bu ad verilmiştir. LPS yüksek dozda verildiğinde B hücrelerini poliklonal olarak aktive eder, ayrıca yaygın

intravasküler koagülasyona (DIC) ve şoka neden olur. Günümüzde bu etkilerin oluşunda ara maddenin TNF olduğu bilinmektedir. LPS ile aktive olmuş mononükleer fagositler, antijen ile uyarılmış T hücreleri, aktive doğal öldürücü hücreleri (NK) ve aktive mast hücreleri bu proteini salgılamaktadırlar.⁸²

TNF ilişkili 2 tane protein vardır; TNF- α ve TNF- β . İki tane de yapısal olarak benzeyen TNF hücre yüzey reseptörü vardır TNF reseptör-1 (TNFR1) ve TNF reseptör-2 (TNFR2). Bu reseptörlerin farklı sitoplazmik alanları vardır ve sonuç olarak farklı sinyal yollarını aktive ederler. İnflamatuar etkilerin birçoğunun TNFR1'den kaynaklandığı düşünülmektedir. İn vivo olarak TNFR2'nin sinyallerinin, TNF tarafından indüklenen inflammatuar cevabı azalttığı ortaya konmuştur.^{101,102} Yapılan deneysel çalışmalar TNF'nin mikrobiyal patojenlere karşı dirençte önemli bir rol oynadığını göstermiştir.¹⁰³ TNFR1 ve/ya da TNFR2 reseptörlerinin hedefli bir biçimde çıkarıldığı farelerde bu reseptörlerin çeşitli süreçlerdeki rolleri daha iyi anlaşılmıştır.^{102,104} Farelerde TNFR eksikliği periferik lenfoid organlardaki germinal merkezlerin anormal gelişimine ve Listeria monositogenes ve endodontik patojenleri de içeren çeşitli enfeksiyon ajanlarına karşı artmış hassasiyete neden olmaktadır.¹⁰⁵

TNF düşük yoğunlukta olduğunda biyolojik etkileri şöyledir:

1. TNF önce nötrofillerin, daha sonra monosit ve lenfositlerin damar endoteline yapışmasına neden olur. Lökositlerin iltihap sahasında toplanmasını sağlar.
2. Aktive olan lökositlerin mikroorganizmalara karşı etkileri artar.
3. TNF, diğer hücrelere etki yaparak IL-1, IL-6, IL-8 ve kendi TNF salgısını artırır.
4. TNF, yukarıda belirtilen sitokin salgılama etkisiyle T ve B hücre aktivasyonuna etki yapar.

Eğer TNF yüksek yoğunlukta bulunursa konakta şu biyolojik etkilere neden olur:

1. TNF, IL-1 ile beraber endojen pirojen olarak ateş yükselmesine neden olur. Her iki sitokin beyinde hipotalamusta ateş düzenleme bölgesindeki hücrelere etki yaparak prostoglandin sentezine yol açar.

2. TNF, IL-1 ve IL-6 salgını artırır.

3. TNF hepatositlere etki yaparak belirli serum proteinlerinin sentezini artırır. Bu protein sentezinde IL-1 'de etkilidir. Ayrıca IL-6, IL-1 ve TNF'nin ortak etkileriyle iltihabi olaylarda akut faz proteinleri sentezlenmektedir.

4. TNF, damar endotellerinin prokoagülan ve antikoagülan aktivitesindeki dengeyi bozarak koagülasyon sisteminde bozukluklara neden olmaktadır.

5. TNF, kemik iliği üzerine baskı yapar, kronik TNF etkisi sonucu lenfopeni ve immün yetmezlik meydana gelir.

6. Hayvanlarda uzun süre TNF verilmesiyle kaşeksi durumu oluşur, kas ve yağ hücreleri kaybolur. IL-1 'de kaşeksi oluşumunda etkilidir.

Gram negatif sepsislerinde çok yüksek yoğunlukta TNF oluşur, hayvanlarda deneysel olarak yüksek doz TNF verilirse dolaşım kollapsı ve DIC ile ölüm meydana gelir. TNF'ye karşı nötralizan antikor kullanılırsa, septik veya endotoksik şoktan ölüm önlenir.⁸²

2.7. Periodontal hastalıkta inflamatuvar sitokinlerin rolü

Periodontopatojenik bakteriler periodontal dokulara invaze şekilde büyük oranlarda bulunmazlar; fakat kronik inflamasyonu indükleyerek sürekli bazen de aşırı konak cevabına neden olabilirler. Bakterilerin litik enzimler üretebilmelerine rağmen; periodontal hastalıktaki doku yıkımının bakteri kökenli enzimlerden ve sitotoksinlerinden kaynaklandığını söylemek zordur. Genel olarak periodontal yıkımın matriks metalloproteinazlar (MMP) gibi aktive olan konak proteazlarından kaynaklandığı düşünülmektedir.¹⁰⁶ Fakat P. Gingivalis gibi patojenlerin peptidaz ya da çeşitli proteolitik enzimler üretebildiği ve bu şekilde konak cevabından kurtulup ve hatta konak cevabını kendi yararlarına kullanabildikleri akılda tutulmalıdır. Gerçekte tüm bu mekanizmaların periodontal hastalığın patogenezinde rol oynayıp oynamadığı hala tam olarak bilinmemektedir.^{17,106}

Periodontal hastalığın patogenezindeki erken evrelerde diş eti bağ dokusunun yaklaşık olarak %70'i yıkıma uğramaktadır. Kollojen yıkımı fiziksel ya da patolojik durumların varlığına bağlı olarak değişen iki proteolitik yol ile gerçekleşmektedir.¹⁰⁷ Fiziksel şartlarda dokular arası kollojen yıkımı, kollojen fibrillerin fagosit ediliş hücreler içinde parçalanmasıyla gerçekleşmektedir. Kollojen yıkımının ikinci mekanizması ise MMP'lerin aktive olup kollojeni hücre dışı kompartmanlarda yıkıma uğratması şeklinde düşünülmektedir. Bu hücre dışı yıkımda patolojik şartların rol oynadığı düşünülmektedir. Sitokinler bu süreçleri farklı şekillerde düzenlemektedir. Örneğin proinflamatuvar bir sitokin olan IL-1 hücre dışı yıkımı stimüle ederken; hücre içi yıkımı inhibe etmektedir. Transforming growth faktör-beta ise tam tersi bir etkiye sahiptir; hücre içi yıkımı stimüle ederken hücre dışı yıkımı inhibe etmektedir. Proenzim formunda üretilen MMP'ler; inflamasyon gibi durumların varlığında aktive olarak hücre dışı matrikse salınırlar. İnflame

dokudaki latent formda bulunan MMP'lerin aktivasyonu ataşman kaybının aktif fazındaki kollojen yıkımına neden olmaktadır.^{17,106}

Hem doğal bağışıklık hem de kazanılmış bağışıklığın periodontal kemik rezorbsiyonunda önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Örneğin; periodontal inflamasyon polimorfonükleer lökosit (PMN), monosit ve lenfositlerden oluşan infiltratın formasyonu ile ilişkilidir. Aktive olduklarında bu hücre tipleri; kemik rezorbsiyonunun potansiyel indükleyicileri olan sitokinleri üretirler. Doğal bağışıklık sistemindeki PMN ve monositler kemik rezorbsiyonunu stimüle eden IL-1 ve TNF üretirler. Çeşitli araştırmalarda IL-1/TNF blokörleri kullanılarak deneysel periodontitisteki kemik yıkımında IL-1 ve TNF'nin fonksiyonları araştırılmıştır.^{108,109} Assuma ve ark.¹⁰⁸ Macaca fascicularis maymunlarında posterior dişlerde ipek ligatürlerle periodontal kemik yıkımı oluşturmuşlar ve IL-1 ve TNF'nin alveoler kemik yıkımındaki rollerini araştırmışlardır. Deney grubundaki hayvanlarda diş etine çözünebilen IL-1 ve TNF reseptör antagonistleri enjeksiyonu yapılırken; kontrol grubuna lokal olarak ilaç taşıyıcılar enjekte edilmiştir. Diş eti bağ dokusunda toplanan inflamatuvar hücrelerin histomorfometrik analizleri sonucunda, IL-1 ve TNF blokörlerinin uygulamasının özellikle bağ dokusunun kemiğe ve periodontal ligamente yakın derin bölgelerinde %80 oranında iltihabi hücre infiltratında ve % 60 oranında kemik yıkımında azalma ile sonuçlandığı bildirilmiştir. IL-1 ve TNF'nin lökositler üzerinde olan kemotaktik aktivitelerinin oldukça az olmasına rağmen; inflamatuvar hücre infiltrasyonunu; kemotaktik mediyatörlerin salınımını indükleyerek ya da lökositler ve endotel hücrelerin adezyon moleküllerinin salınımını stimüle veya aktive ederek sağladıkları düşünülmektedir. Bu çalışmada IL-1 ve TNF blokörleri uygulamasının bu mekanizmayı engelleyerek lökosit infiltrasyonunu azalttığı düşünülmüştür.

İn vivo çalışmalardan elde edilen veriler periodontal hastalığın patogeneğinde IL-1 ve TNF'nin anahtar moleküller olduğunu doğrulamıştır.^{17,92} Periodontal hastalıklı bölgelerdeki diş eti oluğu sıvısında artmış konsantrasyonlarda IL-1 ve TNF- α seviyeleri bildirilmiş ve başarılı bir periodontal tedavi sonrasında IL-1 seviyelerinde azalma olduğu gösterilmiştir.¹¹⁰ Matsuki ve ark. erişkin periodontitisli ve sağlıklı bireylerin DOS ve dişeti dokularında IL-1 β varlığını ELİSA yöntemi ile değerlendirmişler ve periodontitisli bireylerde sağlıklı bireylere göre daha yüksek oranlarda IL-1 β bulunduğunu ve yapılan faz 1 periodontal tedavi sonrasında bu seviyelerde belirgin azalmalar olduğunu bildirmişlerdir.¹¹¹

Son yıllarda araştırmacılar; klinik durumların objektif olarak incelenebilmesi amacıyla implant çevresi oluk sıvısına odaklanmıştır. Apse ve ark. doğal diş ve implantlar çevresindeki oluk sıvısının hacminin birbirinden farklı olmadığını göstermişler ve yine hem doğal dişler hem de implantlar çevresindeki inflamasyon özelliklerinin aynı olduğunu bildirmişlerdir. İlaveten implant çevresi yumuşak dokuların histolojik düzeni temelde doğal dişlerdeki benzerdir; ancak bazı yönlerden skar dokusu özellikleri de taşımaktadır.⁷⁶

Last ve ark.¹¹² implant çevresi oluk sıvısında glikozaminoglikan (GAG) varlığını araştırmışlar ve hyaluronik asit ile kondroidin 4 sülfat gözlemlemişlerdir. İlaveten peri-implantitis bölgelerinde sağlıklı bölgelere göre daha yüksek seviyelerde GAG olduğunu bildirmişlerdir. Eley ve ark.¹¹³ implant çevresi oluk sıvısında proteaz aktivitesini incelemişler ve elastaz, katepsin, dipeptidil peptidaz ve tripsin total aktivitesinin; Gingival indeks değerleri ve kemik rezorbsiyonu ile pozitif olarak ilişkili olduklarını göstermişlerdir.

Peri-implantitisin klinik karakteristik özelliklerinin periodontitise benzerliği çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir. Bu amaçla

araştırmacılar implant çevresi sağlık durumunun belirlenebilmesinde periodontitiste gözlenebilen temel sitokinlerden biri olan IL-1 β varlığını ve seviyelerini incelemişlerdir. Kao ve ark.¹¹⁴ sağlıklı ve peri implantitise sahip bölgelerde IL-1 β seviyelerini incelemişler ve peri-implantitise sahip bölgelerin sağlıklı bölgelere göre yaklaşık olarak 3 kat daha fazla IL-1 β içerdiğini bildirmişlerdir.

İmplant çevresi oluk sıvısında (İÇOS) IL-1 β seviyelerini değerlendiren bir vaka raporunda da bu sitokinin peri implantitis teşhisi koymada önemli bir belirleyici olabileceği söylenmiştir.^{115,116} Panagakos ve ark.¹¹⁷ 13 hastadaki 50 implantta sağlıklı ve peri implantitise sahip bölgelerde implant çevresi oluk sıvısında IL-1 β seviyelerini araştırmışlardır. İmplantları sağlıklı, erken- peri implantitis ve ilerlemiş peri implantitis olarak 3 gruba ayırmışlar ve hastalıktan etkilenen implant bölgelerinde, sağlıklı bölgelere göre daha yüksek seviyelerde IL-1 β seviyeleri bildirmişlerdir. Peri implantitisli bölgelere bakıldığında ise erken peri implantitise sahip implant çevrelerinde ilerlemiş peri implantitise sahip bölgelere göre daha fazla IL-1 β seviyeleri bildirilmiştir ki bu da IL-1 β teşhisinin belki de hastalığın başlangıç fazındaki ataşman yıkımını belirlemede önemli bir yere sahip olabileceğini akla getirmektedir.¹¹⁷

3. GEREÇ VE YÖNTEM

2006-2007 yılları arasında Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı'na başvuran, alt-üst çene tam dişsizliğe sahip, alt çene protezlerinden azalmış stabilite ve retansiyondan şikayeti bulunan hastalar Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na yönlendirilmiştir. Çalışmamıza bu hastalardan klinik ve radyografik değerlendirilmelerde aşağıdaki kriterlere uyan 10 birey dahil edilmiştir:

- 1) yaşları 45-60 arasında değişen
- 2) sistemik yönden sağlıklı
- 3) sigara kullanmayan
- 4) hamilelik durumu olmayan
- 5) metabolik bir kemik hastalığı bulunmayan
- 6) son 6 aydır antibiyotik, nonsteroidal antienflamatuar ilaçlar gibi yara iyileşmesini etkileyebilecek ilaçları kullanmamış olan
- 7) en az 6 aydır alt-üst çene tam dişsizliğe sahip olan
- 8) alt çenede şiddetli kemik rezorbsiyonu bulunan, (cawood sınıflandırmasına göre V-VI)
- 9) alkol veya ilaç bağımlılığı olmayan
- 10) implant tedavisini kabul eden 4 bayan, 6 erkek olmak üzere toplam 10 gönüllü birey çalışmamıza dahil edilmiştir.

3.1.Cerrahi öncesi değerlendirme

Kliniğimize yönlendirilen tüm hastaların ağız dışı ve ağız içi muayeneleri yapılmış, alt çene rezorbsiyon miktarları Cawood sınıflandırmasına göre belirlenmiştir. Cawood V-VI sınıflandırmasına sahip olan hastaların alt-üst çene modelleri elde edilerek hastalara estetik ve fonksiyonel açıdan uygun total protezler hazırlanmıştır. İstenen diş

diziminin 3 boyutlu planlama esnasında görüntülenebilmesi için bu protezlerin radyoopak maddelerle dublikatı çıkarılmıştır. (Resim 4) Hastalar bu protezleri tomografi çekimi sırasında takmışlardır. Bu protezler sayesinde bilgisayar ekranında mandibular kanalın ve mental foramenlerin yeri belirlenmiş, kemiğin horizontal, vertikal ve sagittal düzlemde boyutları incelenmiş ve hastalar için en uygun tedavi planlaması yapılmıştır. (Resim 5, 6, 7)Hazırlanan tedavi planlaması geleneksel tam protezler ve implant destekli protezler olarak hastalara sunulmuştur. Dental implant tedavisini seçen bireylere uygulanacak cerrahi yöntem ile ilgili detaylı bilgi verilmiş ve çalışma takvimi anlatılmıştır.

Bilgisayarlı tomografide tespit edilen mental foramenlerin 5 mm. önüne karşılık gelen bölgeler, hastalara hazırlanan dublikat protezlerde fissür frezlerle işaretlenmiş ve bu protezler ameliyat esnasında kullanılmak üzere muhafaza edilmiştir. (Resim 8)Hastalarda kullanılacak tüm implantların standart olması amacı ile tüm hastalara 10 mm. boyunda ve 4.1 çapında ITI® implantlar kullanılmasına karar verilmiştir.

Tedavi sırasında kullanılan tüm malzemeler ve implantlar Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine sunulan 03/2006-12 kodlu projemizin desteklenmesi ile karşılanmıştır. Hastalara uygulanan implantların protetik üst yapıları Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

Çalışmamızda yer almak isteyen uygun şartlara sahip hastalar, kendi istekleriyle çalışmamıza katıldıklarına dair rıza formunu imzalamışlardır. Çalışmamız, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'na sunularak, alınan onay doğrultusunda başlamıştır.

3.2. Cerrahi operasyonlar, yöntem ve uygulama

Bütün cerrahi operasyonlar Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda ameliyathane ortamında gerçekleştirilmiştir. Ameliyat öncesinde, Operasyondan önce hastalara 1 dakika süreyle Klorheksidin glukonat içeren gargara ile ağız çalkalatılmış ve ağız çevresi %10 povidin iyodin içeren antiseptik solüsyon ile temizlenmiştir. Operasyonun gerçekleştirileceği alan Ultracaine D-S Forte® ile lokal ya da rejyonel anestezi yapılarak uyuşturulmuştur.

Distal implantların yerini ideal konumda belirleyebilmek amacı ile tomografiye uygun olarak önceden yerleri işaretlenmiş protezler hasta ağızlarına yerleştirilmiş (Resim 9) ve insizyon öncesi rond frezlerle mukoza üzerinden kemik teması alınincaya kadar implantların yerleri kemik üstünde işaretlenmiştir. Protezlerin çıkartılmasını takiben, dişsiz kretin tam orta hattından ve işaretlenen bölgelerin 5mm. distaline uzanacak şekilde 15 numaralı bistüri yardımıyla krestal insizyon ve yardımcı vertikal insizyonlar yapılmış ve periost elevatörü kullanılarak tam kalınlık mukoperiostal flepler kaldırılmıştır. Flebin kaldırılmasını takiben kret üzerinde kalan tüm yumuşak dokular dikkatli bir şekilde uzaklaştırılmıştır.

Cerrahi görüş sağlandıktan sonra periodontal sond yardımıyla yerleştirilecek implantların ideal konumları ayarlanmış ve bu konumlar rond frezlerle kemik üzerinde işaretlenmiştir. Sonrasında üretici firmanın protokolüne uygun olarak belirlenen bölgelere 2mm'lik pilot frezlerle 10 mm. boyutundaki ilk kaviterler açılmıştır. Kaviterler; pilot frezi takiben sırasıyla 2.8 mm ve 3.5 mm. çapındaki frezlerle uygulanacak olan 4.1 mm. çapındaki implantlara uygun olarak genişletilmiştir. Hastaların çoğunda tip 1 yoğunlukta kemik bulunduğu için ITI® sistemde bulunan yiv açıcı yardımı ile kavite implant yerleştirilmesine hazır hale getirilmiştir.

Kemik üstü parlak yüzeyleri göz önüne alındığında ITI® sistemde başlıca 2 implant dizaynı bulunmaktadır: a) parlak yüzeyi 2.8 mm. olan standart implantlar b) parlak yüzeyi 1.8 mm. olan estetik plus implantlar. Çalışma grubumuza dahil olan hastalarda her iki implanttan 2'şer adet kullanılmış ve bu implantlar rastgele olarak hastalara iki farklı biçimde yerleştirilmiştir: 1) üretici firmanın önerdiği şekilde (parlak-pürüzlü birleşim yüzeyi kemik kretinde olacak şekilde) 2) parlak yüzey kemik kretinin altında konumlanacak şekilde. Buna göre hastalarda yerleştirilecek olan implantlar 4 gruba ayrılmıştır: grup A: Pürüzlü/ düz yüzey birleşiminin kemik seviyesinde konumlandırıldığı (mikro boşluğun kemiğin 2.8 mm. koronalinde konumlandırıldığı) standart implantlar, grup B: Parlak yüzeyin kemik seviyesinin 1 mm. altına yerleştirildiği standart implantlar (mikro boşluğun kemiğin 1.8 mm. koronalinde konumlandırılıp, parlak yüzeyin 1mm. kemik içerisine yerleştirildiği), grup C: Pürüzlü/ düz yüzey birleşiminin kemik seviyesinde konumlandırıldığı (mikro boşluğun kemiğin 1.8 mm. koronalinde konumlandırıldığı) estetik plus implantlar ve grup D: Parlak yüzeyin kemik içerisine yerleştirildiği (mikro boşluğun kemik seviyesinde konumlandırıldığı) estetik plus implantlar.

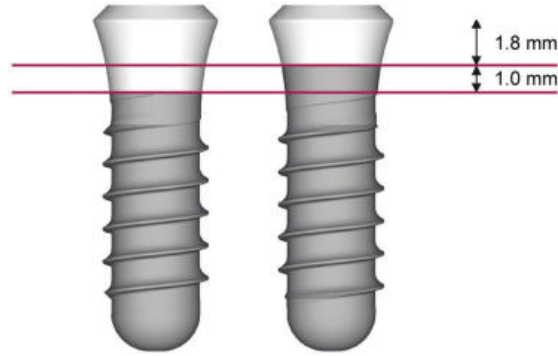
Osteotomi işlemlerinin tamamlanmasının takiben ITI® sistemine özgü raşetlerle implantlar rastgele biçimde ve manuel olarak yuvalarına yerleştirilmiş, sonrasında karışıklık yaratmaması amacı ile hangi bölgeye hangi implantın yerleştirildiği yara bölgesi kapatılmadan kaydedilmiştir. İmplantlar tek aşamalı cerrahi protokole göre iyileşmeye bırakılmıştır. (Resim 12)

Operasyon sonrasında tüm hastalara amoksisillin-klavunolik asit (1000mg,2x1), ve naproksen sodyum analjezik-antienflamatuar tablet (550 mg, 2x1) ve %0.12'lik klorheksidin glukonat-benzidamin hidroklorür solüsyonu (2x1) reçete edildi. Operasyon bölgelerinde süturlar alınıncaya

kadar fırçalama yapılmaması önerildi ve operasyondan sonra 10 gün içinde suturelar alındı.

Hastaların yükleme öncesinde, yükleme sonrası takip eden 3. ayda, 6. ayda ve 12. ayda klinik indeks ölçümleri kaydedilmiş ve implant çevresi oluk sıvıları alınmıştır.

İmplant operasyonu sonrasında iyileşme periyodu boyunca hastaların 10. gün, 1. ay ve 2. ay kontrolleri yapılmıştır. Bu kontrollerde ameliyat bölgesinin durumu değerlendirilmiş ve gerekli görüldüğü takdirde implant üstü iyileşme başlıkları tarafımızdan dikkatli bir biçimde temizlenmiş ve hastalara plak kontrolü tekrar anlatılmıştır. Hastaların kullandıkları geçici protezler yumuşak astar maddeleri kullanılarak yeniden uyumlandırılmıştır.



Resim 1: Hastalara uygulanan standart ve estetik plus ITI® implantların dizaynı

3.3. Kullanılan klinik indeksler

Araştırmamızda Williams tipi periodontal sond kullanılmıştır. Ölçümler sırasında sondun basınçsız olarak kendi ağırlığı ile implantların uzun aksına paralel olacak şekilde uygulanmasına dikkat edilmiştir.

Tüm hastaların:

- 1- Silness&Löe Plak İndeksi (PI)
- 2- Löe&Silness Gingival İndeksi (GI)
- 3- İmplant çevresi cep derinlikleri (CD)
- 4- Sondlamada Kanama Değerleri (BOP)

yükleme öncesinde, yükleme sonrası takip eden 3. ayda, 6. ayda ve 1. yılda kaydedilmiştir.

Plak İndeksi (PI)

İmplantlar üzerindeki plak miktarı Silness ve Löe'nün plak indeksi yardımıyla değerlendirilerek 0-3 arasında şu değerler kaydedildi:

- 0- İmplant yüzeyinin dişeti kenarı bölgesinde hiç plak yok
- 1- Serbest dişeti kenarına komşu implant yüzeyine tutunmuş film şeklinde ve sond yardımıyla gözlenebilen plak varlığı
- 2- Dişeti kenarına komşu implant yüzeyinde çıplak gözle gözlenebilen orta derecede yumuşak eklenti varlığı
- 3- Dişeti kenarına komşu implant yüzeyinde yoğun yumuşak eklenti var

Gingival İndeks (GI)

İmplantlara komşu dişeti sağlığının durumu Löe ve Silness'in gingival indeksi yardımıyla değerlendirilerek 0-3 arasında şu değerler kaydedildi

- 0- Sağlıklı dişeti
- 1- Hafif iltihap, renk değişikliği ve ödem varlığı, ancak sondlamada kanama yok
- 2- Orta derecede iltihap, kızamıklık, ödem ve sondlamada kanama varlığı
- 3- Şiddetli iltihap, belirgin kızamıklık, ödem ve sondlamada kanama varlığı

İmplant Çevresi Cep Derinliği Ölçümü

Periodontal sond ile periodontal cebin tabanından diş eti kenarına kadar olan mesafe milimetrik olarak ölçülerek kaydedildi.

Sondlamada kanama (BOP)

Periodontal sond periodontal cebin tabanına kadar yerleştirildi ve 30 saniye beklendi. Bu süre sonunda sondlamada kanama olan yerler BOP(+) , sondlamada kanama olmayan yerler ise (BOP-) olarak kaydedildi.



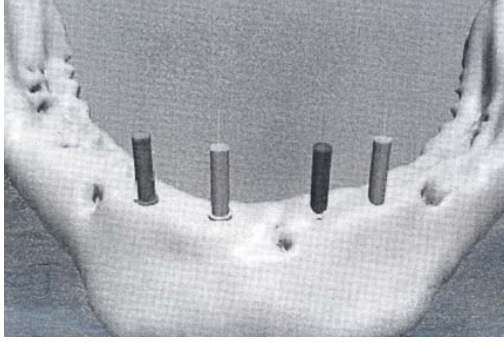
Resim 2: Alt ve üst çenesinde tam dişsizliğe sahip hastanın operasyon öncesi görüntüsü



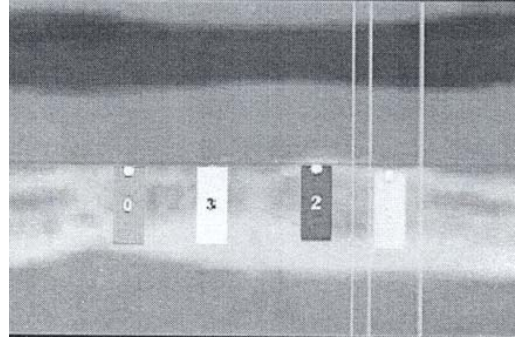
Resim 3: Hastanın alt çene görüntüsü



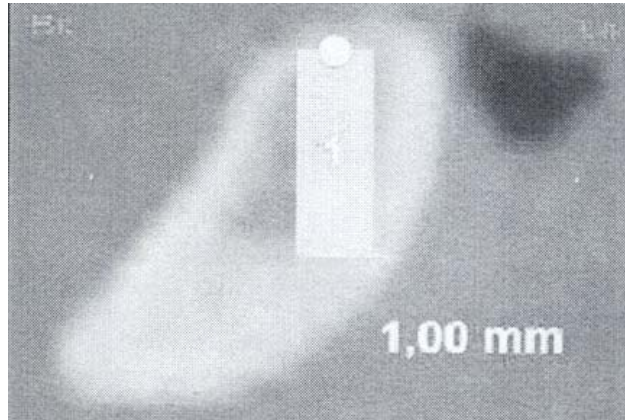
Resim 4: bilgisayarlı tomografi için hazırlanmış dublikat protez



Resim 5: BT'deki 3 boyutlu görüntüler



Resim 6: BT'deki panoramik görüntü



Resim 7: BT'deki saggital kesit



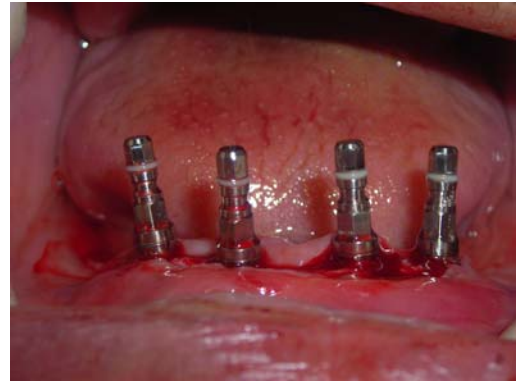
Resim 8: Bilgisayarlı tomografiye uygun hazırlanmış pilot frezlerin yerleri



Resim 9: Dublikat protezin hasta ağızındaki görüntüsü



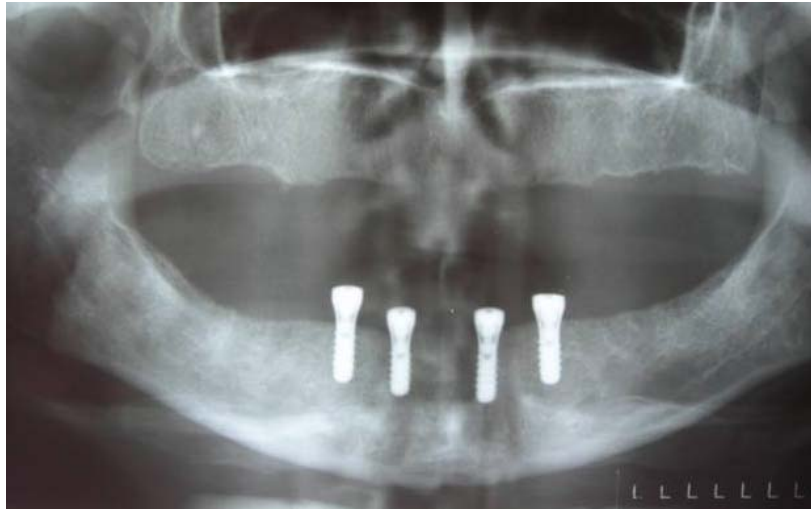
Resim 10: İmplantların alt çene üzerindeki konumları



Resim 11: implantların mesio-distal yöndeki paralellikleri



Resim 12: İmplantların tek aşamalı cerrahi protokole uygun olarak iyileşmeye bırakılmaları



Resim 13: İmplantların panoramik görüntüleri

3.4. Protetik aşama

İmplantların 2 aylık iyileşme sürelerinin sonunda iyileşme başlıkları çıkarılmıştır. İmplantların üzerine ölçü başlıkları (048.017V4; Institut Straumann AG, Basel, İsviçre) ve pozisyon silindirleri (048.070V4; Institut Straumann AG) yerleştirilmiştir. (Resim 14) Ölçü alınması esnasında ölçüde oluşabilecek distorsiyonları önlemek amacıyla, implantlar arası mesafeye uygun uzunlukta kesilmiş plastik çubuklar ve otopolimerize akrilik rezin (Panacryl; Arma Dental, İstanbul, Türkiye) kullanılarak ölçü parçaları birbirine bağlanmıştır. (resim 15) Hasta ağızına uygun büyüklükte bir metal ölçü kaşığı seçilmiş ve silikon ölçü maddesi (Zetaplus; Zhermack SpA, Badia Polesine, İtalya) kullanılarak çift karıştırma tekniği ¹¹⁸ ile implantların ve çevre dokuların ölçüsü alınmıştır. (resim 16) Ölçü içinde yer alan ölçü başlıkları implant analogları (048.124; Institut Straumann AG) ile birleştirilmiş ve ölçüye Tip III sert alçı (Labstone; Heraeus Kulzer, Armonk, NY) dökülerek implant analoglarını içeren çalışma modeli elde edilmiştir.

Abutmentler (048.602; Institut Straumann AG) analogların üzerine doğru pozisyonda oturacak şekilde yerleştirilerek vidalanmıştır. Abutmentlar üzerine vidalanan plastik döküm başlıkları (048.227; Institut Straumann AG) ve plastik barlar (048.460; Institut Straumann AG) kullanılarak tek parça döküm bar yapılmıştır.

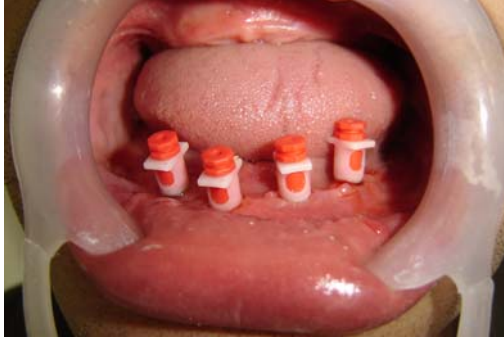
Laboratuarda döküm işleminden sonra tefsiye ve polisajı tamamlanan barın hasta ağızında kontrolü yapılmıştır. (resim 17) Bu kontrol esnasında barın, implantlar üzerine hiçbir gerilim oluşturmadan pasif bir şekilde yerleşimi ve bar ile yumuşak dokular arasında ortalama 2 mm.'lik bir boşluğun sağlanması göz önüne alınmıştır. Bu aşamada kişisel kaşık hazırlanması için tam dişsiz üst çeneden ve implantlar üzerinde barın yerleştirilmiş olduğu alt çeneden aljinat (Hydrogum Soft; Zhermack

SpA, Badia Polesine, Italy) ile ölçü alınmıştır. Bar, metal iskelet alt yapı hazırlanmak üzere tekrar model üzerine taşınmıştır.

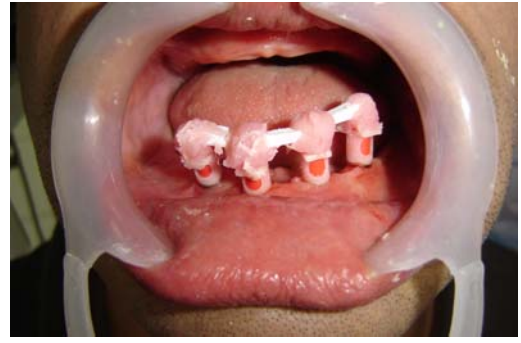
Bar ve üzerindeki tutucu klipslere (048.470; Institut Straumann AG) uyumlu olarak hazırlanmış metal iskelet, bar ile beraber hasta ağızına yerleştirilmiş, akrilik kişisel ölçü kaşığı ve aljinat ile dişsiz kretler ve aksiyon sınırlarının net bir ölçüsü alınmıştır. Metal iskelet, bu ölçü ile modele taşınmıştır. Üst çenede, akrilik kişisel ölçü kaşığı ile fonksiyonel ölçü alınmıştır. ¹¹⁹ Alt ve üst çene ölçülerine ölçüye sert alçı dökülerek çalışma modelleri elde edilmiştir. Modeller üzerine akrilik kaide plakları ve oklüzal mum şablonlar hazırlanmıştır. Hastanın sentrik ilişki ve dikey boyut kaydı alınarak modeller bir artikülatöre nakledilmiş ve diş dizimi yapılmıştır. Dişli prova aşamasında; sentrik ilişki, dikey boyut, oklüzyon, estetik ve fonasyon hekim ve hasta tarafından değerlendirilmiştir.

Isıyla polimerize polimetilmetakrilat rezin materyali ile protez bitirilmiştir. (resim 18)

Protezin hastaya teslim edileceği seansta, bar hasta ağızına yerleştirilerek vidalanmıştır. Alt ve üst protezlerin dokularla olan uyumu kontrol edilmiş ve gerekli oklüzal aşındırmalar yapılarak protezler hastaya teslim edilmiştir. (resim 19)



Resim 14: İmplantlar üzerindeki ölçü başlıkları



Resim 15: Plastik çubuklarla ölçü parçalarının bağlanması



Resim 16: Alt çene protez ölçüsü



Resim 17: Barların ağız içindeki görüntüsü



Resim 18: Bar tutucularının protez içindeki görüntüsü



Resim 19: Final protez

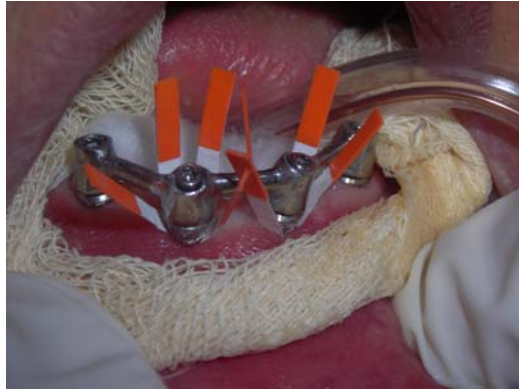
3.5. İmplant çevresi oluk sıvısı örneklerinin alınması ve labaratuvar işlemleri

İmplant çevresi oluk sıvıları (İÇOS) bu amaç için özel olarak hazırlanmış periopaper'lar kullanılarak toplanmıştır. İÇOS toplanmadan önce ve toplandıktan sonra olmak üzere içerisinde periopaper'ların olduğu ependorf tüpleri hassas terazide tartılmış ve İÇOS hacimleri tesbit edilmiştir.

Örnek alınacak bölge hava ile kurutularak bölgedeki supra-gingival plak ortamdan uzaklaştırılmıştır. Tükürük kontaminasyonundan kaçınmak amacıyla pamuk rulolar yardımıyla izolasyon yapılmıştır. Kağıt stripler orta derecede basınç hissedilinceye kadar cep içerisine yerleştirilmiş ve 60 saniye bekletilmiştir (Resim 20) Kanla veya eksuda ile kontamine olan örnekler çalışmaya dahil edilmemiştir. Stripler laboratuvar aşamasına kadar -30 °C'de saklanmıştır. Her bir stripteki cep sıvısı miktarı (mg) İÇOS özgül ağırlığı 1 olarak kabul edilerek volüme (mikrolitre) çevrilmiştir.

İÇOS'deki enzim miktarlarının tayini ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemi ile yapılmıştır. Bu amaçla enzimler

için standart ELISA kitleri kullanılmıştır. İÇOS rnekleri kağıt striplerden santrifüjal metotla ayrıştırılmış, daha sonra İÇOS enzim seviyeleri için rutin laboratuvar işlemleri üretici firmanın önerdiği prosedüre uygun olarak yapılmıştır.



Resim 20: İmplant evresi oluk sıvısının alınması

3.6 İstatistiksel değerlendirme

zerinde durulan özellikler bakımından gözlemler faktöriyel düzende tekrarlanan ölçümlü varyans analizi (Repeated measurements two factor ANOVA) tekniği ile analiz edilmiştir. İmplant faktörünün A,B,C,D olmak üzere 4 seviyesi, zaman faktörünün de 0 (tedavi öncesi), 3. 6. ve 12. ay olmak üzere 4 seviyesi mevcuttur. Tekrarlanan lmler her iki faktörün de seviyelerinde yürütülmüştür. Farklı grupların saptanmasında Duncon testi kullanılmıştır. Sondlamada kanama (BOP) parametresine ilişkin gözlemlere aı transformasyonu uygulanmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Klinik Bulgular

Plak İndeks (PI): Varyans analizi tekniğine ilişkin yapılan hesaplamalar sonucunda implant grupları arasındaki PI ortalamaları ve grup içi 0, 3, 6 ve 12. aylara ait PI ortalamaları arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak önemli bulunamamıştır. Yani bu farklar tesadüften ileri gelmektedir. İmplant X zaman interaksyonu da istatistiksel olarak önemli değildir.

Tablo 1: İki yönlü varyans analizinde implant grupları arasındaki plak indeksinin ortalama değerleri

İmplant	Örnek sayısı	Ortalama	Ortalamanın standart hatası	Standart sapma	En düşük	En yüksek
A	40	0,4440	0,1030	0,6490	0,000	2,500
B	40	0,2750	0,0681	0,4304	0,000	1,750
C	40	0,3250	0,0647	0,4090	0,000	1,500
D	40	0,3375	0,0661	0,4181	0,000	1,250

Tablo 2: İki yönlü varyans analizinde implant gruplarının zamanlar içindeki plak indekslerinin ortalama değerleri

Zaman	Örnek sayısı	Ortalama	Ortalamanın standart hatası	Standart sapma	En düşük	En yüksek
0	40	0,5563	0,0879	0,5561	0,000	2,500
3. ay	40	0,3750	0,0908	0,5746	0,000	2,500
6. ay	40	0,3000	0,0581	0,3678	0,000	1,500
12.ay	40	0,1500	0,0505	0,3193	0,000	1,250

Gingival indeks (GI): Varyans analizi tekniğine ilişkin yapılan hesaplamalar sonucunda implant grupları arasındaki GI ortalamaları ve grup içi 0, 3, 6 ve 12. aylara ait GI ortalamaları arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak önemli bulunamamıştır. Yani bu farklar tesadüften ileri gelmektedir. İmplant X zaman interaksyonu da istatistiksel olarak önemli değildir.

Tablo 3: İki yönlü varyans analizinde implant grupları arasındaki gingival indeksin ortalama değerleri

İmplant	Örnek sayısı	Ortalama	Ortalamanın standart hatası	Standart sapma	En düşük	En yüksek
A	40	0,2437	0,0661	0,4179	0,000	1,500
B	40	0,2938	0,0780	0,4932	0,000	2,000
C	40	0,2938	0,0754	0,4767	0,000	1,500
D	40	0,3062	0,0773	0,4886	0,000	1,500

Tablo 4: İki yönlü varyans analizinde implant gruplarının zamanlar içindeki gingival indekslerinin ortalama değerleri

Zaman	Örnek sayısı	Ortalama	Ortalamanın standart hatası	Standart sapma	En düşük	En yüksek
0	40	0,3313	0,0718	0,4543	0,000	1,500
3. ay	40	0,2813	0,0621	0,3930	0,000	1,000
6. ay	40	0,2437	0,0828	0,5234	0,000	2,000
12.ay	40	0,2813	0,0786	0,4974	0,000	1,250

Cep derinliği (CD): Varyans analizi tekniğine ilişkin yapılan hesaplamalar sonucunda implant grupları arasındaki CD ortalamaları ve grup içi 0, 3, 6 ve 12. aylara ait CD ortalamaları arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak önemli bulunamamıştır. Yani bu farklar tesadüften ileri gelmektedir. İmplant X zaman interaksyonu da istatistiksel olarak önemli değildir.

Tablo 5: İki yönlü varyans analizinde implant grupları arasındaki cep derinliklerinin ortalama değerleri

İmplant	Örnek sayısı	Ortalama	Ortalamanın standart hatası	Standart sapma	En düşük	En yüksek
A	40	1,8640	0,1020	0,646	1,000	3,830
B	40	1,9640	0,1130	0,717	1,000	4,500
C	40	2,0425	0,0997	0,6308	1,000	3,660
D	40	2,1760	0,1170	0,740	1,000	4,660

Tablo 6: İki yönlü varyans analizinde implant gruplarının zamanlar içindeki cep derinliklerinin ortalama değerleri

Zaman	Örnek sayısı	Ortalama	Ortalamanın standart hatası	Standart sapma	En düşük	En yüksek
0	40	2,0430	0,1230	0,7800	1,000	4,660
3. ay	40	1,9380	0,0787	0,4980	1,000	3,160
6. ay	40	2,2390	0,1220	0,7710	1,000	4,500
12.ay	40	1,8270	0,0982	0,6211	1,000	3,000

Sondlamada Kanama (BOP): Varyans analizi tekniğine ilişkin yapılan hesaplamalar sonucunda implant grupları arasındaki BOP (+) gösteren bölgelerin yüzdelerinin ortalamaları arasındaki farklılıkların genelde istatistiksel olarak önemli olduğu saptanmıştır ($p<0.01$). Fakat grup içi 0, 3, 6 ve 12. aylara ait BOP (+) gösteren bölgelerin yüzdelerinin ortalamaları arasındaki farklılıklar da istatistiksel olarak önemli değildir. İmplant X zaman interaksiyonu ise yine istatistiksel olarak önemli değildir. Duncon testine ilişkin sonuçlara bakıldığında A tipi implantlar ile C ve D tipi implantların ortalamaları arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak önemlidir ($p<0.05$).

Tablo 7: İki yönlü varyans analizinde implant grupları arasındaki sondlamada kanama gösteren bölgelerin yüzdelerinin ortalama değerleri

İmplant	Örnek sayısı	Ortalama	Ortalamanın standart hatası	Standart sapma	En düşük	En yüksek
A	40	0,2437 ^B	0,0478	0,3022	0,000	1,000
B	40	0,375 ^{AB}	0,0573	0,3625	0,000	1,000
C	40	0,4250 ^A	0,0575	0,3634	0,000	1,000
D	40	0,4937 ^A	0,0562	0,3558	0,000	1,000

Grupların sondlamada kanama gösteren bölgelerin yüzdelerinin ortalamaları harflerle işaretlenmiştir, farklı harfi içeren gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak önemlidir ($p<0.05$).

Tablo 8: İki yönlü varyans analizinde implant gruplarının zamanlar içindeki sondlamada kanama gösteren bölgelerin yüzdelerinin ortalama değerleri

Zaman	Örnek sayısı	Ortalama	Ortalamanın standart hatası	Standart sapma	En düşük	En yüksek
0	40	0,4125	0,0518	0,3279	0,000	1,000
3. ay	40	0,4000	0,0606	0,3831	0,000	1,000
6. ay	40	0,4312	0,0573	0,3625	0,000	1,000
12.ay	40	0,2937	0,0544	0,3438	0,000	1,000

İmplant çevresi oluk sıvısı(İÇOS) hacmi: Varyans analizi tekniğine ilişkin yapılan hesaplamalar sonucunda implant grupları arasındaki farklılıkların genelde istatistiksel olarak önemli olduğu saptanmıştır ($p<0.01$). Benzer şekilde grup içi 0, 3, 6 ve 12. aylara ait ortalamalar arasındaki farklılıklar da genelde istatistiksel olarak önemlidir ($p<0.01$). İmplant X zaman interaksiyonu ise istatistiksel olarak önemli değildir. Duncon testine ilişkin sonuçlar harfli gösterim yaklaşımıyla ortalamaların yanında belirtilmiştir. Duncon testine ilişkin sonuçlara bakıldığında A tipi implantlar ile diğer implant tiplerinin ortalamaları arasındaki farklılıklar ile D tipi implantlar ile diğer implantların ortalamaları arasındaki farklılıklar

istatistiksel olarak önemlidir ($p<0.05$). Zamanların ortalamaları arasındaki farklılıklara bakıldığında ise sadece 0. gün ile diğer zamanların ortalamaları arasındaki farklar önemlidir ($p<0.05$)

Tablo 9: İki yönlü varyans analizinde implant grupları arasındaki İÇOS hacimlerinin ortalama değerleri

İmplant	Örnek sayısı	Ortalama	Ortalamanın standart hatası	Standart sapma	En düşük	En yüksek
A	40	0,655 ^C	0,113	0,714	0,100	3,100
B	40	1,088 ^B	0,151	0,953	0,100	4,300
C	40	1,010 ^B	0,104	0,656	0,100	3,300
D	40	1,330 ^A	0,142	0,901	0,100	3,400

Grupların ortalama İÇOS hacimleri harflerle işaretlenmiştir, farklı harfi içeren gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak önemlidir ($p<0.05$).

Tablo 10: İki yönlü varyans analizinde implant gruplarının zamanlar içindeki İÇOS hacimlerinin ortalama değerleri

Zaman	Örnek sayısı	Ortalama	Ortalamanın standart hatası	Standart sapma	En düşük	En yüksek
0	40	0,5300 ^B	0,0801	0,5065	0,100	2,000
3. ay	40	1,208 ^A	0,145	0,914	0,100	4,300
6. ay	40	1,1025 ^A	0,0942	0,5959	0,200	3,400
12.ay	40	1,242 ^A	0,167	1,054	0,100	3,900

Grupların ortalama İÇOS hacimleri harflerle işaretlenmiştir, farklı harfi içeren gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak önemlidir ($p<0.05$).

4.2 Biyokimyasal Bulgular

IL-1 β konsantrasyon (pg/ml): Varyans analizi tekniğine ilişkin yapılan hesaplamalar sonucunda implant grupları arasındaki IL-1 β konsantrasyon ortalamaları arasındaki farklılıkların genelde istatistiksel olarak önemli

olduğu saptanmıştır ($p<0.01$). Benzer şekilde grup içi 0, 3, 6 ve 12. aylara ait IL-1 β konsantrasyon ortalamaları arasındaki farklılıklar da genelde istatistiksel olarak önemlidir ($p<0.01$) İmplant X zaman interaksyonu ise istatistiksel olarak önemli değildir. Duncon testine ilişkin sonuçlara bakıldığında A tipi implantlar ile diğer implant tiplerinin ortalamaları arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak önemlidir ($p<0.05$). Zamanların ortalamaları arasındaki farklılıklara bakıldığında ise sadece 0. gün ile 12. ay ve 6. ay ile 12. ay ortalamaları arasındaki farklar önemlidir ($p<0.05$)

Tablo 11: İki yönlü varyans analizinde implant grupları arasındaki IL-1 β konsantrasyonlarının ortalama değerleri

İmplant	Örnek sayısı	Ortalama	Ortalamanın standart hatası	Standart sapma	En düşük	En yüksek
A	40	14,768 ^B	0,387	2,448	10,740	22,700
B	40	17,377 ^A	0,770	4,869	11,640	32,130
C	40	18,600 ^A	0,971	6,141	12,295	41,230
D	40	19,739 ^A	0,987	6,239	11,557	42,213

Grupların ortalama IL-1 β konsantrasyonları harflerle işaretlenmiştir, farklı harfi içeren gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak önemlidir ($p<0.05$).

Tablo 12: İki yönlü varyans analizinde implant gruplarının zamanlar içindeki IL-1 β konsantrasyonlarının ortalama değerleri

Zaman	Örnek sayısı	Ortalama	Ortalamanın standart hatası	Standart sapma	En düşük	En yüksek
0	40	16,115 ^B	0,836	5,289	11,557	42,213
3. ay	40	18,564 ^{AB}	0,808	5,113	12,130	33,279
6. ay	40	16,445 ^B	0,812	5,137	10,740	35,000
12.ay	40	19,360 ^A	0,895	5,663	11,800	41,230

Grupların ortalama IL-1 β konsantrasyonları harflerle işaretlenmiştir, farklı harfi içeren gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak önemlidir ($p<0.05$).

IL-1 β toplam miktar (pg): Varyans analizi tekniğine ilişkin yapılan hesaplamalar sonucunda implant grupları arasındaki farklılıkların genelde

istatistiksel olarak önemli olduğu saptanmıştır ($p<0.01$). Benzer şekilde grup içi 0, 3, 6 ve 12. aylara ait ortalamalar arasındaki farklılıklar da genelde istatistiksel olarak önemlidir ($p<0.01$) İmplant X zaman interaksyonu ise istatistiksel olarak önemli değildir. Duncon testine ilişkin sonuçlara bakıldığında A tipi implantlar ile diğer implant tiplerinin ortalamaları arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak önemlidir ($p<0.05$). Zamanların ortalamaları arasındaki farklılıklara bakıldığında ise sadece 0.gün ile 3. ay ve 12. ay ortalamaları arasındaki farklar önemlidir ($p<0.05$)

Tablo 13: İki yönlü varyans analizinde implant grupları arasındaki IL-1 β toplam miktarlarının ortalama değerleri

İmplant	Örnek sayısı	Ortalama	Ortalamanın standart hatası	Standart sapma	En düşük	En yüksek
A	40	10,73 ^B	1,87	11,80	1,17	47,52
B	40	19,30 ^A	3,59	22,68	1,34	95,90
C	40	20,62 ^A	2,75	17,39	1,51	96,71
D	40	24,95 ^A	2,97	18,80	1,28	79,92

Grupların ortalama IL-1 β toplam miktarları harflerle işaretlenmiştir, farklı harfi içeren gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak önemlidir ($p<0.05$).

Tablo 14: İki yönlü varyans analizinde implant gruplarının zamanlar içindeki IL-1 β toplam miktarlarının ortalama değerleri

Zaman	Örnek sayısı	Ortalama	Ortalamanın standart hatası	Standart sapma	En düşük	En yüksek
0	40	8,11 ^B	1,17	7,40	1,17	32,07
3. ay	40	24,37 ^A	2,51	15,88	1,25	53,92
6. ay	40	16,89 ^{AB}	1,56	9,84	2,98	54,66
12.ay	40	26,22 ^A	4,49	28,39	1,71	96,71

Grupların ortalama IL-1 β toplam miktarları harflerle işaretlenmiştir, farklı harfi içeren gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak önemlidir ($p<0.05$).

TNF α konsantrasyon (pg/ml): Varyans analizi tekniğine ilişkin yapılan hesaplamalar sonucunda implant grupları arasındaki farklılıkların genelde

istatistiksel olarak önemli olduğu saptanmıştır ($p<0.01$). Benzer şekilde grup içi 0, 3, 6 ve 12. aylara ait ortalamalar arasındaki farklılıklar da genelde istatistiksel olarak önemlidir ($p<0.01$) İmplant X zaman interaksyonu ise istatistiksel olarak önemli değildir. Duncon testine ilişkin sonuçlara bakıldığında D tipi implantlar ile A ve C tipi implantların ortalamaları arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak önemlidir ($p<0.05$). Zamanların ortalamaları arasındaki farklılıklara bakıldığında ise sadece 12. ay ile diğer zamanların ortalamaları arasındaki farklar önemlidir ($p<0.05$)

Tablo 15: İki yönlü varyans analizinde implant grupları arasındaki TNF- α konsantrasyonlarının ortalama değerleri

İmplant	Örnek sayısı	Ortalama	Ortalamanın standart hatası	Standart sapma	En düşük	En yüksek
A	40	41,14 ^B	2,51	15,90	24,43	103,11
B	40	46,92 ^{AB}	3,44	21,77	23,11	129,84
C	40	45,42 ^B	3,11	19,66	23,44	122,46
D	40	52,56 ^A	3,96	25,06	23,11	122,79

Grupların ortalama TNF α konsantrasyonları harflerle işaretlenmiştir, farklı harfi içeren gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak önemlidir ($p<0.05$).

Tablo 16: İki yönlü varyans analizinde implant gruplarının zamanlar içindeki TNF- α konsantrasyonlarının ortalama değerleri

Zaman	Örnek sayısı	Ortalama	Ortalamanın standart hatası	Standart sapma	En düşük	En yüksek
0	40	38,62 ^B	1,28	8,07	23,11	51,31
3. ay	40	42,65 ^B	2,30	14,52	23,44	97,87
6. ay	40	43,68 ^B	2,70	17,06	23,11	93,28
12.ay	40	61,08 ^A	4,84	30,63	23,77	129,84

Grupların ortalama TNF α konsantrasyonları harflerle işaretlenmiştir, farklı harfi içeren gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak önemlidir ($p<0.05$).

TNF- α toplam miktar (pg): Varyans analizi tekniğine ilişkin yapılan hesaplamalar sonucunda implant grupları arasındaki farklılıkların genelde istatistiksel olarak önemli olduğu saptanmıştır ($p<0.01$). Benzer şekilde grup içi 0, 3, 6 ve 12. aylara ait ortalamalar arasındaki farklılıklar da genelde istatistiksel olarak önemlidir ($p<0.01$) İmplant X zaman interaksyonu ise istatistiksel olarak önemli değildir. Duncon testine ilişkin sonuçlara bakıldığında A tipi implantlar ile B ve D tipi implantların ortalamaları arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak önemlidir ($p<0.05$). Zamanların ortalamaları arasındaki farklılıklara bakıldığında ise sadece 0. gün ile diğer zamanların ortalamaları arasındaki farklar önemlidir ($p<0.05$)

Tablo 17: İki yönlü varyans analizinde implant grupları arasındaki TNF- α toplam miktarlarının ortalama değerleri

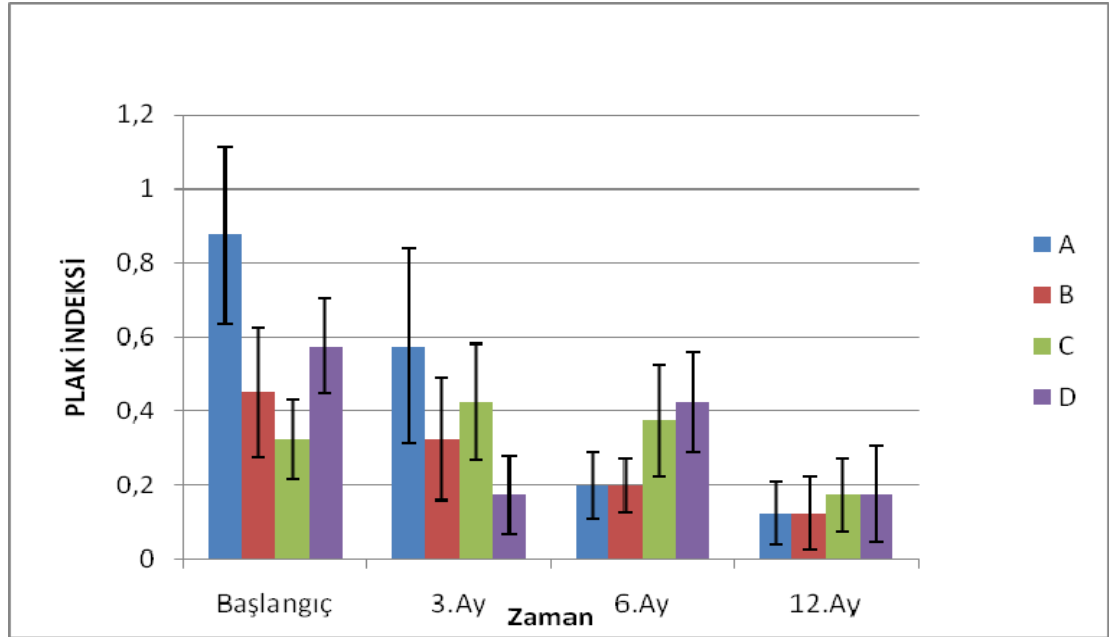
İmplant	Örnek sayısı	Ortalama	Ortalamanın standart hatası	Standart sapma	En düşük	En yüksek
A	40	38,71 ^B	8,49	53,68	2,44	278,41
B	40	61,10 ^A	12,60	79,50	2,30	376,50
C	40	50,21 ^{AB}	6,98	44,13	3,62	232,67
D	40	71,20 ^A	12,00	76,00	2,70	307,00

Grupların ortalama TNF α toplam miktarları harflerle işaretlenmiştir, farklı harfi içeren gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak önemlidir ($p<0.05$).

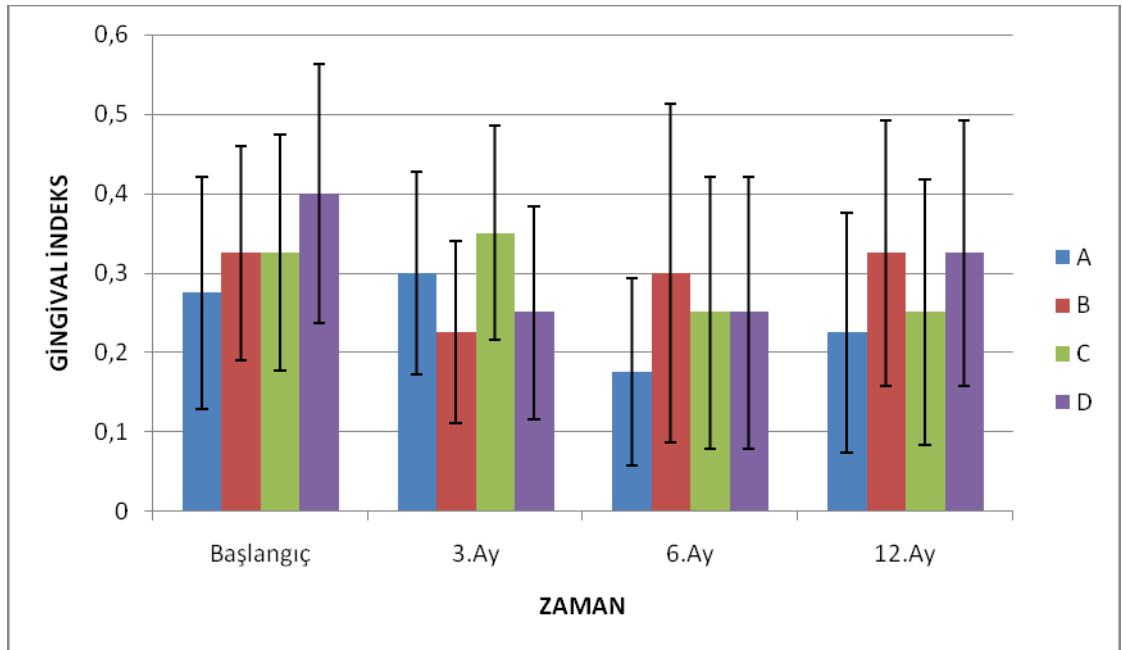
Tablo 18: İki yönlü varyans analizinde implant gruplarının zamanlar içindeki TNF- α toplam miktarlarının ortalama değerleri

Zaman	Örnek sayısı	Ortalama	Ortalamanın standart hatası	Standart sapma	En düşük	En yüksek
0	40	21,25 ^B	3,07	19,39	2,31	91,77
3. ay	40	65,45 ^A	8,80	55,67	2,69	222,05
6. ay	40	46,52 ^{AB}	6,00	37,97	17,70	205,38
12.ay	40	88,00 ^A	15,90	100,60	3,30	376,50

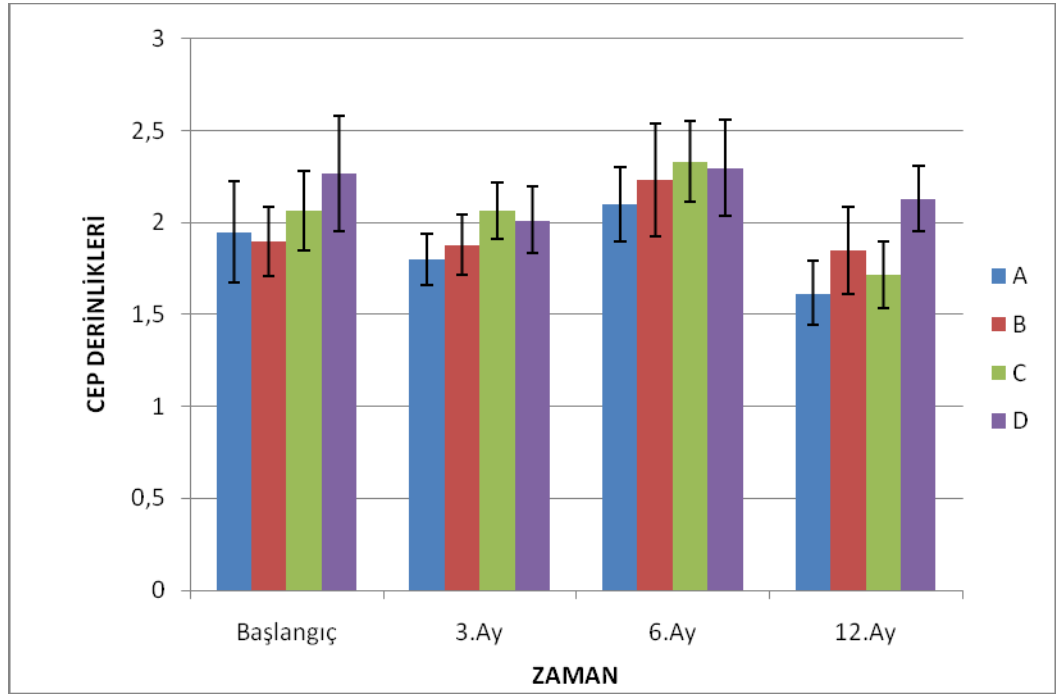
Grupların ortalama TNF α toplam miktarları harflerle işaretlenmiştir, farklı harfi içeren gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak önemlidir ($p<0.05$).



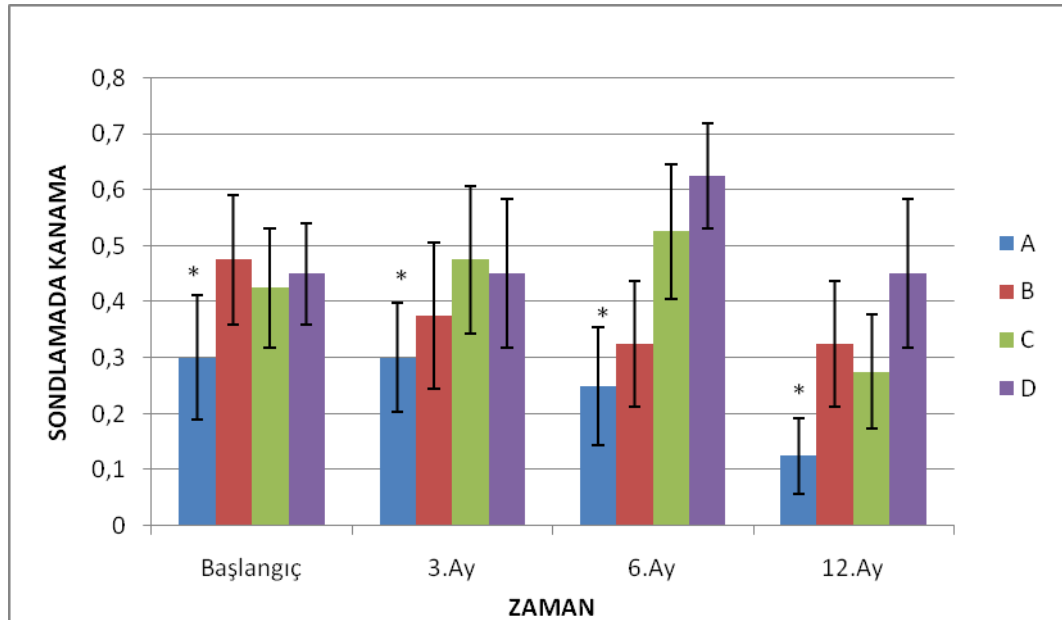
Grafik 1: Plak indeksinin takip zamanlarına göre değişimi



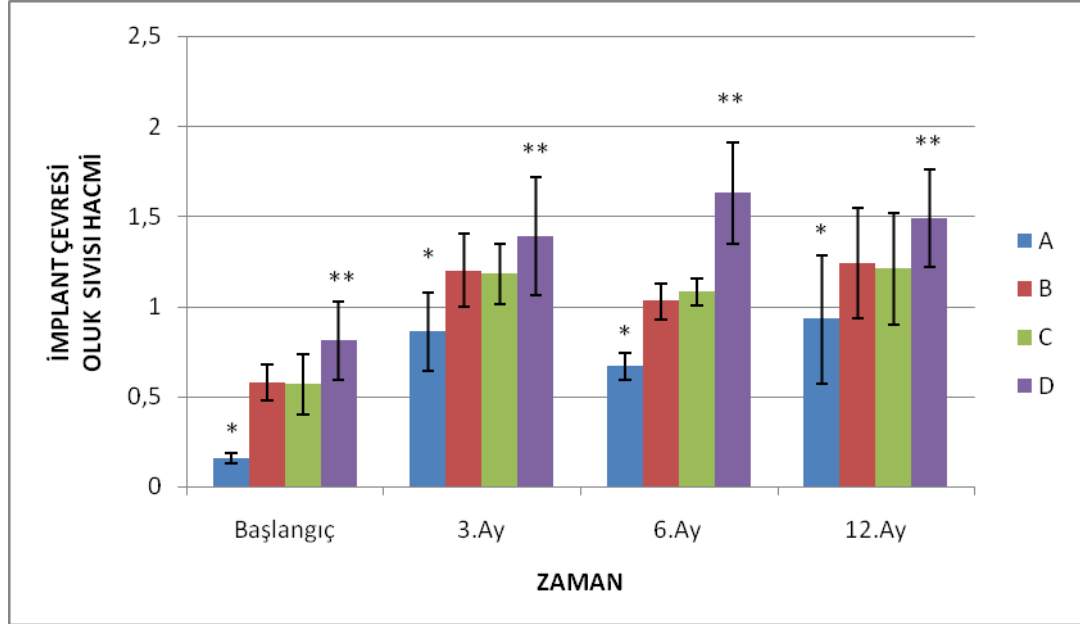
Grafik 2: Gingival indeksin takip zamanlarına göre değişimi



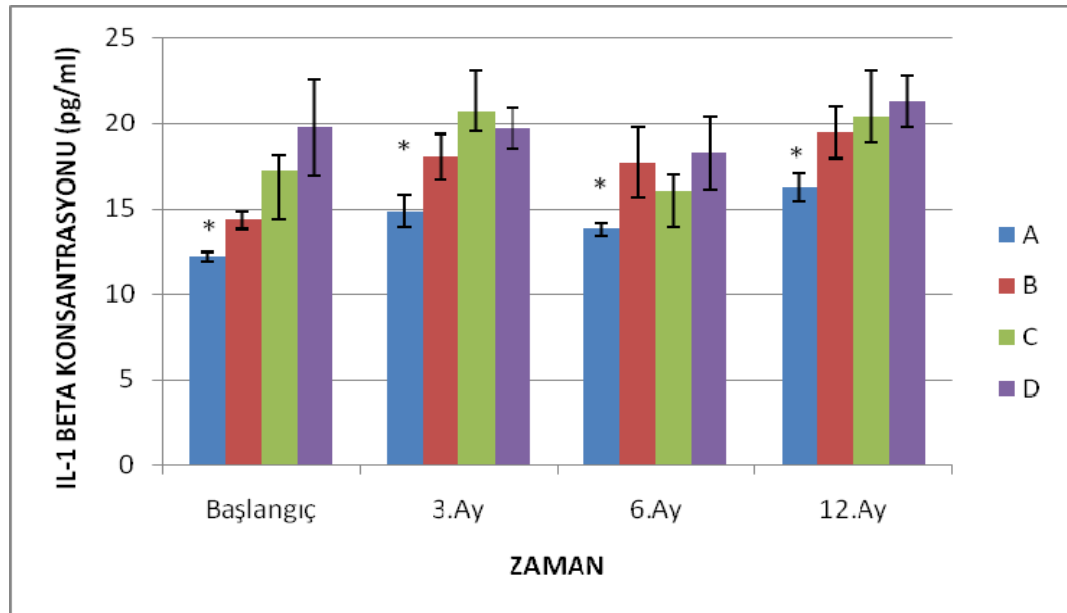
Grafik 3: Cep derinliklerinin takip zamanlarına göre değişimi



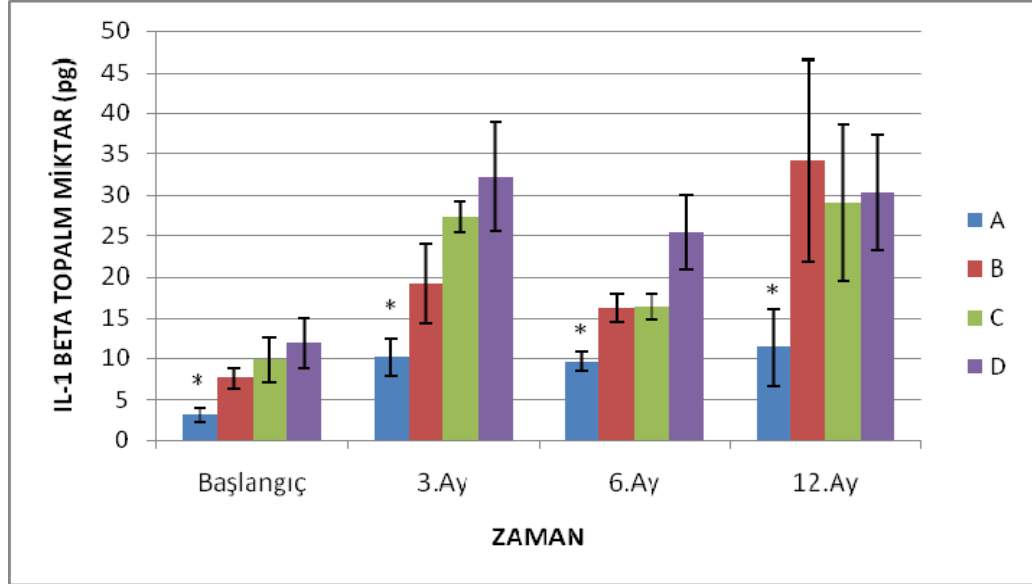
Grafik 4: Sondlamada kanama gösteren bölgelerin yüzdelерinin takip zamanlarına göre değişimi (*A grubu, C ve D gruplarından farklı $p < 0.05$)



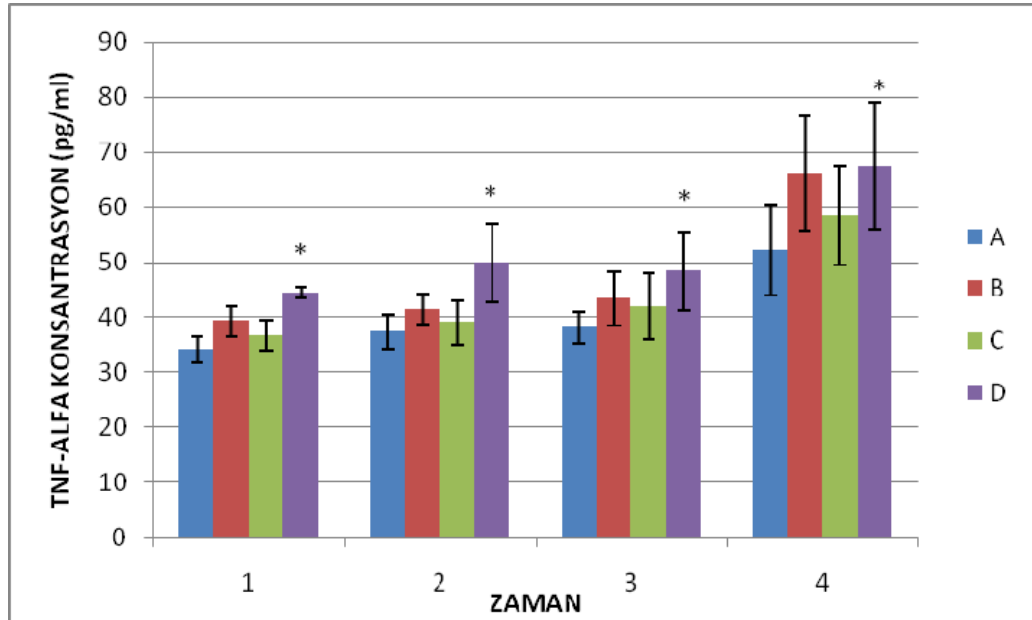
Grafik 5: İmplant çevresi oluk sıvısı hacimlerinin takip zamanlarına göre değişimi (*A grubu, B,C ve D gruplarından farklı $p<0.05$; ** D grubu A,B ve C gruplarından farklı $p<0.05$)



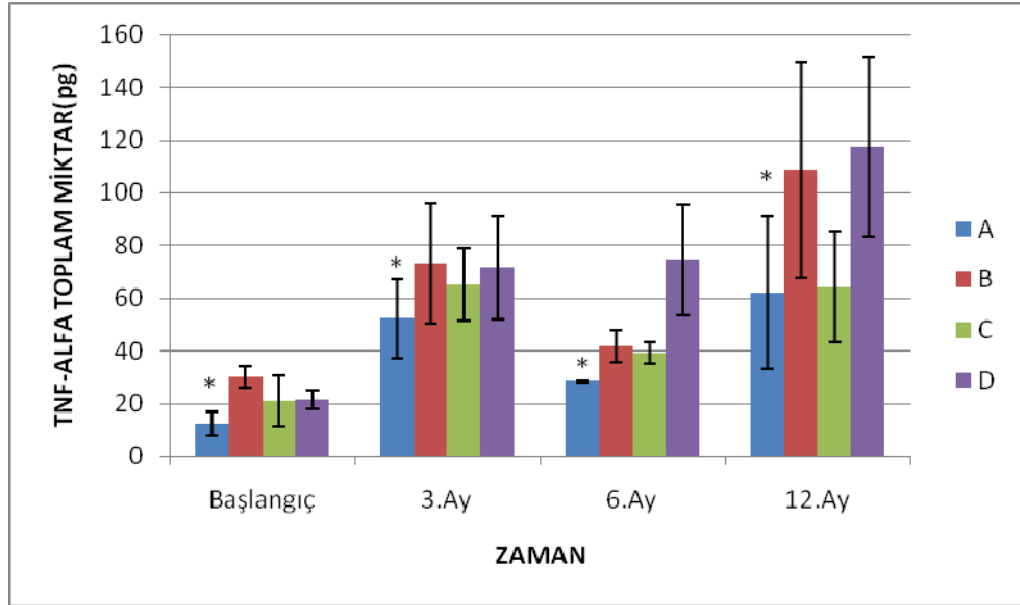
Grafik 6: IL-1 BETA konsantrasyonlarının takip zamanlarına göre değişimi (*A grubu, B,C ve D gruplarından farklı $p<0.05$)



Grafik 7: IL-1 BETA toplam miktarlarının takip zamanlarına göre değişimi (*A grubu, B,C ve D gruplarından farklı $p<0.05$)



Grafik 8: TNF-ALFA konsantrasyonlarının takip zamanlarına göre değişimi (*D grubu, A ve C gruplarından farklı $p<0.05$)



Grafik 9: TNF-ALFA toplam miktarlarının takip zamanlarına göre değişimi (*A grubu, B ve D gruplarından farklı p<0.05)

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada amacımız kemik seviyesine göre farklı lokalizasyonlarda konumlandırılan implant-abutment arasındaki mikro boşluğun klinik parametreler ve implant çevresi oluk sıvısındaki inflamatuvar mediyatörler üzerindeki etkilerini incelemektir. Çalışmamızda, gruplar arasındaki standardizasyonu en iyi şekilde sağlayabilmek amacı ile tüm hastalara aynı boyda ve aynı çapta implantlar uygulanmıştır. İmplantların hepsi alt çeneye yerleştirilmiş ve mevcut dişlerdeki floranın implantlar üzerindeki olası olumsuz etkilerini elimine etmek amacı ile hem alt hem de üst çenesinde en az 6 aydır tam dişsizliğe sahip olan hastalar çalışmamıza dahil edilmiştir. Farklı implant markalarındaki değişik yüzey özelliklerinin çalışmamızın standardizasyonu üzerindeki olası olumsuz etkilerinden kaçınmak amacı ile tüm implantlar aynı üretici firmadan seçilmiştir (Institut Straumann AG, Switzerland).

IL-1 β periodontal hastalığın iltihabi sürecinde yer alan en önemli sitokinlerden birisidir ve hem akut hem de kronik inflamasyonda bir çok fonksiyona sahiptir. IL-1 β 'nın osteoklast aktivasyonu ve füzyonunda rol alarak kemik rezorbsiyonunu başlattığı bilinmektedir. Yükselmiş IL-1 β seviyeleri hem kronik periodontitis hem de peri implantitis ile ilişkili bulunmuştur.^{108, 109} TNF- α periodontal hastalığın patogenezinde rol alan diğer bir pro-enflamtuvar mediyatördür ve IL-1 β ile benzer fonksiyonlara sahiptir.^{120,121} Periodontal hastalık patogenezindeki önemli fonksiyonlarına ilaveten, her iki sitokininde sağlıklı bölgelerden de izole edilmesinden dolayı çalışmamızda bu sitokinleri tercih ettik.

Bilindiği gibi periodontitis ya da peri implantitisin klinik teşhisi, klinik ataşman kaybının ölçülmesi ve radyografik olarak kemik seviyelerinin değerlendirilmesi ile yapılmaktadır. Klinik ataşman kaybının ölçülmesinde cep derinliği ve diş eti çekilme miktarı değerlendirilmektedir,

fakat bu teşhis yöntemleri klinisyene ancak geçmişteki periodontal yıkım hakkında bilgi vermektedir. Plak indeksi; plak varlığı ile gingivitis oluşumunun büyük ölçüde ilişkili olduğunu göstermesine rağmen hastalığın seyrini belirlemede yetersizdir.¹²² İnflamasyon durumunun belirlenmesinde ve hastalığın ilerlemesinin tayininde sondlamada kanama diğer klinik ölçümlere göre daha iyi bir belirleyicidir. Sondlamada kanamanın, sağlık durumunun belirlenmesindeki en spesifik ve en hassas yöntem olmamasına rağmen; hastalığın ilerlemesiyle oldukça güçlü negatif yönde korelasyona sahip olduğu gösterilmiştir. Düşük plak seviyeleri ile birlikte sondlamada kanama gözlenmeyen bölgelerde periodontal hastalık ilerleme şansı oldukça düşüktür.¹²³ Son yıllarda periodontal hastalığın o andaki durumunun tespiti, yıkım paternlerinin anlaşılması, gelecekteki olası yıkımın şiddeti ve derecesinin ön görülebilmesi amacıyla diş eti oluşu sıvısındaki ya da implant çevresi oluk sıvısındaki biyokimyasal parametrelerin incelenmesi oldukça geçerlidir ve bu teşhis yöntemleri sayesinde periodontal dokulardaki yıkımın başlangıç döneminde tespiti ve erken tedavi şansı mümkün olmaktadır ⁴⁵, bu yüzden çalışmamızda klinik verilere ilaveten İÇOS'daki IL-1 β ve TNF- α seviyelerini analiz ettik. Yapılan bazı çalışmalarda DOS ya da İÇOS'daki sitokinlerin toplam miktarının konsantrasyona göre daha iyi bir indikatör olduğu düşünülmüştür; çünkü konsantrasyon direkt olarak elde edilen örneğin hacminden etkilenmektedir. ¹²⁴⁻¹²⁶ Bu çalışmaları da göz önüne alarak biz kendi çalışmamızdaki bulgularımızı hem konsantrasyon hem de toplam miktar üzerinden vermemize rağmen; sonuçlarımızı başlıca olarak toplam miktarlar üzerinden tartışacağız.

Alveoler kret üzerinde farklı lokalizasyonlarda konumlandırılan mikro boşluğun klinik ve biyokimyasal parametrelere olan etkisini incelemek amacıyla çalışmamızda yerleştirdiğimiz implantları 4 farklı gruba ayırdık: grup A: Mikro boşluğun kemiğin 2.8 mm. koronalinde konumlandırıldığı standart implantlar, grup B: Mikro boşluğun kemiğin 1.8

mm. koronalinde konumlandırılıp, parlak yüzeyin 1mm. kemik içerisine yerleştirildiği standart implantlar, grup C: Mikro boşluğun kemiğin 1.8 mm. koronalinde konumlandırıldığı estetik plus implantlar ve grup D: Mikro boşluğun kemik seviyesinde konumlandırıldığı estetik plus implantlar.

Klinik ölçümler açısından, çalışma süresi boyunca tüm gruplar arasında plak indeksi, gingival indeks ve cep derinliği açısından bir fark bulunamamıştır. Fakat implant çevresi oluk sıvısı miktarı ve sondlamada kanama yüzdeleri gruplar arasında farklılık göstermektedir ($p < 0.01$). Çalışma süresi boyunca A grubundaki implantların İÇOS hacmi değerleri diğer tüm gruplardan daha düşüktür ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$). BOP değerlerine bakıldığında sondlamada kanama gösteren bölgelerin yüzdesi A grubunda diğer tüm implant gruplarına göre daha azdır ve bu fark C ve D grupları ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$).

Biyokimyasal parametreler incelendiğinde, IL-1 β toplam miktarı yönünden A grubundaki implantlar diğer gruplara göre daha düşük oranda IL-1 β seviyelerine sahiptirler ve bu farklılık istatistiksel olarak önemlidir ($p < 0.05$). TNF- α toplam miktarlarına bakıldığında ise A grubu implantlar diğer implant gruplarından daha düşük TNF- α seviyelerine sahiptirler; bu fark B ve D grupları ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı iken ($p < 0.05$); C grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak önemli çıkmamıştır.

Branemark ve Schroeder'in orjinal araştırma raporlarından yola çıkıldığında temel olarak iki tane implant sistemi göze çarpmaktadır: a) iki-parçalı, çift aşamalı implant sistemi b) tek parçalı, tek aşamalı implant sistemi. Geleneksel çift aşamalı teknikte implantın tepe kısmı alveoler kret seviyesinde yerleştirilmektedir ve 3 ila 6 ay sonrasında gerçekleştirilen abutment bağlantısı kemik seviyesinde implant ile

abutment arasında mikro boşluk olarak tanımlanan bir ara yüzey meydana getirmektedir. Bunun aksine geleneksel tek aşamalı teknikte implantın transmukozal parçası alveoler kret seviyesinin üzerine doğru uzanmaktadır ve bu dizayna sahip implantlarda hem ikinci bir cerrahi işlem gerekmemekte; hem de mikro boşluk alveoler kret seviyesinin bir kaç milimetre üzerinde konumlanmaktadır. İmplantın kemik altına yerleştirilmesi; kemik şekillenmesi sırasında implant yüzeyinin hareket riskini en aza indirmek ve iyileşme döneminde implantın ağız ortamına açılmasını engellemek amacıyla Branemark cerrahi protokolünde tavsiye edilmiştir.⁹ İmplantın kemik seviyesi altına yerleştirilmesi ayrıca geniş implant platformlarının kullanıldığı Branemark implantlarında ve benzerlerinde implantların çıkış profilini arttırmak amacı ile önerilmiştir. Tüm bu işlemler implant-abutment arasındaki mikro boşluğu alveoler kretin altında konumlandırmaktadır.⁵⁰

Araştırmacılar, çift aşamalı implantların çevresindeki marjinal kemik kaybının; kemik seviyesindeki mikro boşluğa bağlı olarak tek aşamalı implantlara kıyasla daha fazla olduğunu göstermişlerdir^{6,13}

Hermann ve ark.¹⁵ yaptıkları çalışmada iki aşamalı ve tek aşamalı implantlar çevresindeki kretal kemik değişikliklerini bölgesel kesitlerde histolojik olarak incelemişlerdir. Araştırmacılar; ilaveten iki parçalı implantlardaki mikro boşluk lokalizasyonunun, tek parçalı implantlardaki pürüzlü/düz yüzey birleşim yerinin implant-kemik temas noktasının en koronal kısmına olan etkilerini incelemişlerdir. Köpek mandibulasına 2 tane tek aşamalı, 4 tane iki aşamalı olmak üzere toplam 6 farklı implant dizaynı uygulanmıştır. Tek aşamalı implantlar yaklaşık olarak 3 mm.lik parlak-düz titanyum yüzey mevcutken; iki aşamalı implantlar kret üzerinde farklı lokalizasyonlarda konumlandırılmıştır (kret seviyesinde, kretin 1mm. üzerinde ve kretin 1 mm. altında). İmplant yerleştirilmesini takiben 3. ayda abutmentlar yerleştirilmiş, 6. ayda da hayvanlar kurban edilmektedir. İmplant

çevresi kemiği değerlendirebilmek için dekalsifiye olmayan histolojik kesitler incelenmiştir. Histolojik analizler sonucunda, implant-kemik temas noktasının en koronal kısmının; iki aşamalı implant sistemlerinde implant ve abutment arasındaki mikro boşluk lokalizasyonuna bağlı olduğu gösterilmiştir. Mikro boşluğun alveoler kret seviyesinin koronalinde konumlandırılmasının daha az kemik rezorbsiyonu; bu yüzeyin kemiğin apikalinde konumlandırılmasının ise önemli derecede kemik rezorbsiyonu ile sonuçlandığı bildirilmiştir. Tek aşamalı implant sistemlerinde ise implant-kemik temas noktası her zaman pürüzlü/düz yüzey birleşim yerinin lokalizasyonuna bağlıdır. Bu çalışmayla uyumlu olarak bizim çalışmamızda kullanılan ve yaklaşık olarak 3mm.lik düz-parlak yüzeye sahip olan grup A implantlarda kemik rezorbsiyonuna neden oldukları düşünülen inflamatuvar sitokinler ve sondlamada kanama gösteren bölgelerin yüzdesi en düşük seviyede bulunmuştur. Benzer şekilde bu çalışmada kullanılan, mikro boşluğun kret seviyesinde konumlandırıldığı C ve D tipi implantlar, bizim çalışmamızda kullanılan D tipi implantlar ile benzerdir ki araştırmacılar kendi çalışmalarında bu implantlar çevresindeki kemiğin pürüzlü/düz yüzey birleşiminden daha apikalde konumlandığını dolayısıyla bu durumun daha fazla kemik rezorbsiyonu ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. İki araştırma arasındaki en büyük fark ise araştırma süreleri ve implant yüklemeleridir; bizim çalışmamızda ölçümler implantları yüklemekten önce ve yükledikten sonraki 3,6, 12. aylarda yapılmıştır; buna karşılık yukarıdaki çalışmada implantlar yüklenmemiştir ve çalışma daha kısa sürelidir (6 ay).

Yapılan çalışmalarda çift aşamalı implantlar çevresindeki yumuşak dokulara ait bağ dokusunda, plak varlığında, inflamatuvar hücre içeren bir bölgenin oluştuğu gösterilmiştir.^{127,128} Fakat normal oral hijyen koşullarında dahi implant yüzeyinde mevcut olan inflamatuvar hücreler varlıklarını sürdürmektedirler. Brogini ve ark.¹³ 2003 yılında yaptıkları bir çalışmada mikro boşluk varlığının ve abutment bağlantı zamanının,

implant yüzeyine komşu olan inflamatuvar hücre kompozisyonuna olan etkilerini histolojik olarak incelemişlerdir. Araştırmacılar bu çalışmada Hermann ve ark.^{14,15} önceki çalışmalarında kullandıkları implant dizaynlarından; iki parçalı çift aşamalı, tek parçalı tek aşamalı ve iki parçalı tek aşamalı olmak üzere üçünü kullanmışlardır. 6. ay sonunda alınan kesitlerin histomorfometrik incelemeleri; implant yüzeyine komşu olan inflamatuvar hücre infiltrasyonunun implant dizaynına bağlı olarak değişiklik gösterdiğini bildirmişlerdir. İnflamatuvar hücre infiltrasyon yoğunluğu (nötrofiller başta olmak üzere) ve kemik rezorbsiyon miktarı alveoler kret seviyesindeki mikro boşluk varlığı ile ilişkilidir ve bu olay cerrahi teknikten bağımsız olarak gerçekleşmektedir. Bunun aksine tek aşamalı implant yüzeyine komşu yumuşak dokuda minimal inflamatuvar hücre infiltrasyonu (mononükleer hücreler başta olmak üzere) ve minimal kemik rezorbsiyonu gözlenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda araştırmacılar alveoler kret seviyesinde yer alan mikro boşluğun devamlı olarak inflamasyon ve artmış kemik yıkımına yol açacağını ve bu olayın abutment bağlantı zamanından bağımsız olarak gerçekleştiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmayla uyumlu olarak bizim çalışmamızda da alveoler kret seviyesine yakın konumlanan mikro boşluğun, hem abutment bağlantısından önce hem de abutment bağlantısından sonra artmış inflamatuvar sitokinlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir ve gruplar arasındaki bu farklılıklar sitokinlerin gerek konsantrasyon gerekse de toplam miktarları yönünden büyük ölçüde paralellik göstermektedir. Yine bu çalışmanın sonuçlarıyla uyumlu olarak bizim çalışmamızda gruplar arası IL-1 β ve TNF- α seviyeleri arasındaki bu farklılıklar normal oral hijyen koşullarında dahi mevcuttur; çünkü gruplar arası plak indeks düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır ($p>0.01$) ve çalışma süresi boyunca genellikle minimum düzeyde seyretmektedir.

Piattelli ve ark.⁶⁷ çalışmalarında alveoler krete göre farklı seviyelerde yerleştirilen implantlar çevresindeki kemik cevabını retrospektif olarak incelemişlerdir. Daha önce maymunlarda yapılan 3 çalışmada

erken yüklenen, immediate yüklenen ve çekim soketlerine immediate yerleştirilen implantlar çevresindeki kemik cevabı araştırılmıştır. Bu çalışmalarda toplam 108 implant yerleştirilmiş ve histolojik olarak değerlendirilmiştir. Bu implantlar arasından mandibulaya yerleştirilen ve yüklenen 40 tanesi bu çalışma için değerlendirilmeye alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen implantlar 3 gruba ayrılmıştır: Grup 1: alvoler kretin 1 ila 2 mm üzerine yerleştirilen implantlar(15 implant), grup2: alvoler kret seviyesine yerleştirilen implantlar(12 implant), Grup 3: alvoler kretin 1 ila 1.5 mm altına yerleştirilen implantlar(13 implant). Histolojik değerlendirmeler sonucunda grup 1 'deki implantlarda herhangi bir inflamatuvar infiltrasyon ya da kemik rezorbsiyonu gözlenmezken; tersi olarak koronal yönde bir kemik artışı (0.13 ± 0.12) gözlenmiştir. Grup 2 'de ise abutment-implant mikro boşluğu seviyesinde inflamatuvar infiltrasyon ve 2.1 ± 0.29 mm. kemik rezorbsiyonu gözlenmiştir. Grup 3'de ise vertikal kemik kaybı en yüksektir (3.6 ± 0.46 mm.) ve implant çevresi yumuşak dokularda bir inflamatuvar infiltrasyon söz konusudur. İstatistiksel veriler tüm gruplar arasında farkın anlamlı olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada da, önceki çalışmalarla uyumlu olarak mikro boşluğun alveoler kret seviyesinin koronalinde konumlandırılmasının daha az kemik rezorbsiyonu; bu yüzeyin kemiğin apikalinde konumlandırılmasının ise önemli derecede kemik rezorbsiyonu ile sonuçlandığı bildirilmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre kemik remodelingi; immediat, erken yükleme ya da çekim soketine immediat implant yerleştirmeden bağımsız olarak gerçekleşmektedir.

Günümüzde hastaların implant destekli sabit restorasyonlardaki estetik beklentileri oldukça artmıştır. Standart cerrahi prosedürlere uygun olarak kron marjininin dişeti kenarı üzerinde konumlanması özellikle estetik açıdan artık kabul edilmemektedir. Estetiğin önemli olduğu bölgelerde titanyum implant yüzeylerinin açığa çıkmasından kaçınmak amacıyla implantlar kemikte daha derine

yerleştirilmektedir, böylece iyileşmeyi takiben implant omuzlarının subgingival bölgede konumlanması sağlanmaktadır. Tek aşamalı implant sistemlerinde pürüzlü/düz yüzey birleşiminin alveoler kemik kretinin hafifçe aşağısına gömülmesi, mikro boşluğun diş eti kenarının 1-2 mm. aşağısında konumlandırılabilmesi amacıyla önerilmiştir ⁷; fakat bu durum parlak yüzeyin kret altında konumlanması ile sonuçlanmaktadır. Yapılan bir çalışmada tek aşamalı implantlardaki pürüzlü/düz yüzey birleşim yeri ile iki aşamalı implantlardaki mikro boşluğun biyolojik genişlik boyutlarına ve diş eti kenarının lokalizasyonuna olan etkileri araştırılmıştır.⁷⁰ Çalışmanın sonuçlarına göre tek aşamalı implantlardaki biyolojik genişliğin doğal dişlerdeki çok benzer olduğu ve diş eti kenarının bu dizayna sahip implantlarda diğer implant dizaynlarına kıyasla en koronal seviyede konumlandığı bildirilmiştir. Pürüzlü/düz yüzey birleşiminin hafifçe kemik altına gömülmesinin final restorasyondaki diş eti kenarı lokalizasyonu üzerinde anlamlı bir etkisi olmamıştır. İlaveten parlak yüzeyin kemiğin 1mm. üzerinde konumlandırıldığı iki aşamalı implant grubunda tek aşamalı implantlardakine benzer biyolojik genişlik boyutları bildirilmiştir ki araştırmacılar bu sonucun mikro boşluğun koronal yöndeki hareketinden kaynaklandığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızdaki B grubu implantlarda tek aşamalı implantlardakine benzer şekilde mikro boşluk alveoler kretin yaklaşık olarak 2mm. yukarısında konumlandırılırken; parlak yüzey yaklaşık olarak kemiğin 1mm. altında yerleştirilmiştir ve pürüzlü/ düz yüzey birleşiminin kret seviyesinde konumlandırıldığı C tipi implantlar ile hemen hemen aynı seviyede konumlandırılmış olan mikro boşluğa sahiptirler ve 1 yıl sonunda bu iki grup arasında gerek klinik gerekse de biyokimyasal parametreler açısından bir fark bulunamamıştır. Yukarıdaki çalışmayla uyumlu olarak bizim çalışmamızda da gruplar arasında gözlenen farklar temel olarak mikro boşluk lokalizasyonlarına bağlı olarak gözlenmiştir.

Estetiğin önemli olduğu bölgelerde titanyum implant yüzeyinin açığa çıkmasını engellemek amacı ile implantın parlak koronel yüzeyinin 2.8 mm. yerine 1.8 mm. olarak dizayn edildiği yeni bir implant dizaynı geliştirilmiştir. Bu yeni implant dizaynının amacı pürüzlü-düz yüzey birleşimini alveoler kret seviyesinde konumlandırırken; ayrıca ilave kemik kaybına neden olmadan implant omuzunun hafifçe diş eti altında konumlandırılmasıdır. Hanggi ve ark.¹²⁹ geleneksel 2.8 mm. parlak yüzeye sahip implantlar (tip A) ile 1.8 mm. parlak yüzeye sahip implantlar (tip B) etrafındaki kemik yıkımını radyografik olarak incelemişlerdir. Toplam olarak 201 implantın (101 tip A, 100 tip B) incelendiği retrospektif çalışmada, kısa parlak yüzeyin ilave kemik yıkımına neden olmadığı bildirilmiştir. Araştırmacılar çalışma sonucunu özellikle estetik beklentilerin yüksek olduğu alanlarda biyolojik genişlik prensipleri göz önüne alındığında metal implant omuzunun açığa çıkma riskini azaltmada önemli olabileceğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda kullanılan A ve C grubu implantlar Hanggi ve ark çalışmalarında kullandıkları implant grupları ile aynıdır; fakat bizim çalışmamızın aksine araştırmacıların kullandıkları hasta grupları arasında bir standardizasyon sağlanmamıştır (tam dişsizliğe sahip hastalar, kısmi dişsizliğe sahip hastalar, alt-üst çene karışık). Klinik olarak bakıldığında PI, GI, CD bakımından sonuçlarımız bu araştırmacıların sonuçları ile uyumludur; fakat BOP, İÇOS hacmi ile IL-1 β total miktar ve konsantrasyonları bakımından A grubu implantlar C grubu implantlardan daha düşük değerlere sahiptir ve bu farklılıklar istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Aslında Hanggi ve ark. 1. yılın sonunda B grubu implantlarda A grubuna göre daha fazla ancak istatistiksel olarak önemli olmayan kemik yıkımı bildirmişlerdir (0.7mm vs 0.5mm.) ve bu sonuçların implant başarısını etkilemekten çok fiziksel kemik remodelingini yansıtmakta olduğunu bildirmişlerdir.

İki parçalı implantlar çevresindeki kemik yıkımının mikro boşluk lokalizasyonuna bağlı olduğunu gösteren çok sayıda araştırma

olmasına karşılık tam aksini gösteren çalışmalar da vardır. Heijdenrijik ve ark.⁶ yaptıkları bir çalışmada tam dişsizliğe sahip hastalarda tek parçalı, iki parçalı implantlar ile iki parçalı implantların tek aşamalı cerrahi ile uygulanmasını klinik, radyografik ve mikrobiyolojik olarak incelemişlerdir. İlk yılda gruplar arasında minör düzeyde farklılık gözlenmişken; beş yılın sonunda implant grupları arasında istatistiksel olarak bir fark bulunamamıştır. Çalışmanın sonucuna göre araştırmacılar; kret seviyesinde konumlandırılan mikro boşluğun ilave kemik yıkımına neden olmadığını bildirmişlerdir. İlaveten çift aşamalı cerrahi protokole göre dizayn edilmiş dental implantların tek aşamalı cerrahi protokolle yerleştirilmesinin klinik açıdan herhangi bir soruna yol açmayacağı bildirilmiştir.

Todescan ve ark.¹⁶ yaptıkları hayvan çalışmasında kemiğe farklı derinliklerde yerleştirilen iki aşamalı implantlar çevresindeki dokuların boyutlarını ve ilişkilerini incelemişlerdir. Çalışmada 3 grup kullanılmıştır: Kret seviyesinin 1 mm. üzerinde yerleştirilen implantlar, kret seviyesinde yerleştirilen implantlar ve kret seviyesinin 1mm. altında konumlandırılan implantlar. Cerrahiyi takiben 3. ayda abutment bağlantısı yapılmış, takip eden 3. ayda da köpekler sakrifiye edilmiştir. İmplantlar çevresindeki epitel ve bağ dokusunun boyutları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Benzer şekilde mikro boşluğun kemik altında konumlandırılması ilave kemik yıkımına yol açmamıştır ki bu sonuçlar önceki çalışmalarla ^{15,57,70} oldukça çelişkilidir. Araştırmacılar bu çalışmalarında Branemark tipi implantlar kullanmışlardır, dolayısı ile kret seviyesinin 1mm. yukarısında konumlandırılan grupta aslında implantın pürüzlü yüzeyi kemik üstünde konumlandırılmıştır ki gerçekte bu durumun daha fazla plak retansiyonu ve dolayısı ile uzun dönemde daha fazla kemik kaybı sonuçlanması gerekmektedir; ancak çalışma kısa süreli olarak dizayn edilmiştir.

Dental implantlar çevresindeki kemik yıkımının özellikle zayıf oral hijyen koşullarında arttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.^{130,131} Mombelli ve ark.¹³² kısmi dişsizliğe sahip periodontitis hastalarında tek parçalı ve iki parçalı implantlar çevresinde cerrahiyi takiben 3. ve 6. aylarda periodontal patojen varlığı göstermişlerdir. Tam dişsizliğe sahip hastalar ile periodontal açıdan sağlıklı bireylerde ise bu patojenlere rastlanılmamıştır. Benzer şekilde Hardt ve ark.¹³³ yaptıkları 5 yıllık retrospektif çalışmada iki parçalı implantlar çevresindeki kemik yıkımının periodontal açıdan sağlıklı bireylere oranla implant yerleştirilmesinden önce periodontitise sahip bireylerde önemli derecede artmış olduğunu bildirmişlerdir. Lee ve ark.⁵⁵ periodontitis hikayesinin ve kalan dişlerdeki mikrobiyotanın implant çevresi mikrobiyotayı önemli ölçüde etkilediğini ortaya koymuşlardır. Bu veriler doğrultusunda gruplar arasındaki standardizasyonu optimum düzeyde sağlayabilmek amacı ile çalışmamızda alt-üst çenesinde en az 6 aylık süre boyunca tam dişsizliğe sahip olan hastaları tercih edilmiştir ve bu şekilde florada bulunması olası periodontopatojenlerin eliminasyonunu amaçlanmıştır. Çalışmamız süresince hasta grupları arasında plak indeks bakımından bir fark bulunamamıştır, yine implant grupları kendi içinde değerlendirildiğinde tüm zaman dilimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ki bu da bize elde ettiğimiz laboratuvar ve klinik değerlerdeki farkların plak varlığından bağımsız, mikro boşluk lokalizasyonuna bağlı olarak geliştiğini düşündürmektedir.

2 parçalı implantlar çevresindeki kemik yıkımında mikro boşluk lokalizasyonuna ilaveten mikro boşluk boyutunun ve implant ve abutment arasındaki hareketlerin de önemli rol oynayabileceği düşünülmüştür.^{134,135} Hermann ve ark.¹³⁴ ile King ve ark.¹³⁵ yaptıkları hayvan çalışmalarında değişik boyutlarda mikro boşluğa sahip tek parçalı ve iki parçalı implantlar çevresindeki kemik yıkımını radyografik ve histomorfometrik olarak incelemişlerdir. Çalışmada kullanılan tüm

implantlar kemiğin 1 mm. koronalinde konumlandırılan değişik genişliklerde (<10 µm, ~50 µm ve ~100 µm) mikro boşluğa sahiptirler; temel fark tek parçalı implantların, komponentler arasındaki hareketlere izin vermeyecek şekilde lazerle birleştirilmesinden kaynaklanmaktadır. Çalışma sonuçları tek parçalı implantlar çevresindeki kemiğin büyük ölçüde pürüzlü/düz yüzey seviyesinde konumlandığını; iki parçalı implantlarda ise kemiğin bu seviyenin daha apikalinde konumlandığını göstermiştir ki araştırmacılar bu farklılıkların temelde mikro boşluk boyutlarından bağımsız implant ve abutment arasındaki hareketlere bağlı olarak geliştiğini ileri sürmüşlerdir.

İnsan otopsi materyalleri ile deneysel hayvan çalışmalarından elde edilen sonuçlar inflame bağ dokusu ile alveoler kemik yıkımı arasında yakın bir ilişki olduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu çalışmalar aynı zamanda diş eti inflamasyonunun; alveoler kemik yıkımı ile korelasyonunu da doğrulamaktadır.⁴⁵ Hausmann periodontal kemik yıkımını, mikrobiyal dental plaktaki ajanlar ile periodontal dokulardaki mediyatörler arasında gerçekleşen etkileşim serisini içeren multifaktöriyel bir olay olarak tanımlamıştır.¹³⁶ Waerhaug alveoler kemik yıkımının gingival inflamasyonun osteoklastik rezorpsiyonu stimüle eden bir kolu olabileceğini söylemiştir.¹³⁷ Garant, lokal kemik rezorpsiyonuna yol açan stimülatörlerin belirli bir yarıçap alanında etki gösterdiklerini söylemiş ve bu alanın alveolaer kret seviyesine olan mesafesinin inflamasyonun kemik yıkımına yol açıp açmayacağını belirlemede önemli olduğunu belirtmiştir.¹³⁸ Sonuç olarak inflamatuvar infiltratın kemiğe olan mesafesinin ve yoğunluğunun osteoklastik aktivitede rol oynadığı düşünülmektedir.¹⁷ Bu literatürlerin ışığı altında implant abutment arasındaki mikro boşluğun kemiğe olan mesafesinin oluşacak olan kemik rezorpsiyonu üzerine direkt olarak etkili olduğunu düşünebiliriz. Bunu destekler biçimde bizim çalışmamızda mikro boşluğun kemiğe göre en koronalde konumlandırıldığı

A grubu implantlarda inflamatuvar mediyatörler en düşük seviyede bulunmuştur.

Sondlamada kanama diğer indeks sistemleriyle beraber periodontal sağlığın belirlenebilmesinde objektif bir inflamatuvar parametre olarak düşünülmüştür; ancak tek başına bir parametre olarak da kullanılabilmektedir.^{139,140} Joss ve ark.¹⁴¹ yaptıkları çalışmalarında hastalarda 4 yıl süreyle periodontal sağlık durumunu değerlendirmişler ve %25 'den daha az sondlamada kanama yüzdesine sahip olan hastalarda periodontal hastalık tekrarı olasılığının oldukça düşük seviyede olduğunu bildirmişlerdir. Benzer şekilde %20 ile % 30 arasında BOP(+) yüzdelerine sahip olan bireyler; periodontal hastalığın ilerlemesinde yüksek risk grubu olarak düşünülmüştür.^{142,143} Lang ve ark.¹²³ düşük oranda BOP(+) yüzdelerine (< %10) sahip bireyleri hastalık tekrarı açısından düşük risk grubu olarak değerlendirirken; bu yüzdenin % 25'den yüksek olmasının re-enfeksiyon bakımından yüksek risk taşıdığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda 12 ay sonunda BOP(+) gösteren bölgelerin yüzdesi A grubunda en düşük (% 12); D grubunda ise en yüksek (%45) bulunmuştur (p< 0.05) ve bu farklılıklar diğer inflamatuvar parametrelerle de (IL-1 β ve TNF- α seviyeleri) paralellik göstermektedir ki bu durum bize yukarıdaki literatürlerin ışığı altında kemik seviyesine yakın konumlandırılan mikro boşluğa sahip implantların periodontal hastalık bakımından risk taşıyabileceğini düşündürmektedir.

Diş eti oluşu sıvısı (DOS), diş eti oluşundan ya da periodontal cepten invaziv olmayan bir şekilde edilebilen ve içerdiği hücresel ve biyokimyasal mediyatörlerle periodontal dokuların metabolik durumunu yansıtan bir eksudadır. Özellikle inflamasyon başladığında gingival sulkustan çıkan DOS kan serumunda mevcut bulunan hemen hemen tüm maddeleri içerir, ancak maddeler burada daha seyreltik konsantrasyondadır. DOS' nın kompleman sisteminin elemanlarını ve

spesifik antikorları da içerdği bilinmektedir.^{71,72} DOS' nın, yıkımı gerçekleşen dokuya çok yakın ilişkide olduğu için; seruma göre periodontal hastalık hakkında daha çok bilgi verici olduğu düşünülmektedir. Özellikle son yıllarda aktif periodontal hastalığın teşhis edilebilmesi amacı ile bir çok araştırma DOS' da plazma proteinleri, kollojenolitik aktiviteye sahip enzimler, diğer mikrobiyal ve konak hücre enzimleri ve inflamatuvar mediyatörler gibi bir çok tanımlayıcı faktörün analizine odaklanmıştır.^{71,73,74}

Alfano ve ark.¹⁴⁴ sağlıklı durumda DOS'un gingival dokuların interstisyel sıvısının özelliklerini taşıdığını; fakat gingivitis ya da periodontitis durumunda inflamatuvar eksudaya dönüştüğünü bildirmişlerdir. Sağlıklı sulkusla kıyaslandığında periodontitis durumunda DOS'un akış oranı 30 kata kadar artmaktadır. DOS'un istirahat hacmi de yine dişeti cebi oluşumu ile birlikte artmaktadır.^{145, 146} Bizim çalışmamızda mikro boşluğun kemiğe göre en koronalde konumlandırıldığı A grubu implantlarda İÇOS hacmi en düşük seviyede bulunmuşken; mikro boşluğun kret seviyesine göre en apikalde konumlandırıldığı (kret seviyesinde konumlandırıldığı) D grubu implantlarda İÇOS hacmi en yüksek seviyede bulunmuştur. ($p < 0.05$)

Apse ve ark.⁷⁶ yaptıkları çalışmada doğal dişler ile implantlar çevresindeki DOS hacminin farklı olmadığını ve inflamasyon özelliklerinin hem doğal dişler çevresinde hem de implantlar çevresinde aynı olduklarını göstermişlerdir. İlavenen implant çevresindeki yumuşak dokuların histolojik düzenin doğal dişlere oldukça benzer özellikler taşıdığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.^{66,77} İmplant bölgelerindeki DOS komponentlerinin doğal diş çevresindeki DOS komponentlerine olan benzerliği periodontal hastalıkta doku yıkımını yansıtan komponentlerin alveoler kemik orijinli olduğunu düşündürmektedir; çünkü implantlar çevresinde periodontal ligament bulunmamaktadır.⁷²

Klinik alışmalar ve hayvan çalışmaları, dental implantlar çevresinde plak akümülasyonunun implant çevresi mukozada inflamatuvar bir reaksiyonla sonuçlanacağını göstermişlerdir.^{147,148}

Son yıllarda araştırıcılar periodontal dokular ile implant çevresi dokularda inflamatuvar cevabın düzenlenmesinde ve devamında IL1 β , TNF- α , TGF- β gibi sitokinlerin oldukça önemli bir rol oynadığını ortaya koymuşlardır.^{17,117} İmplant evresi oluk sıvısında yükselmiş IL-1 β seviyeleri peri-implantitisle ilişkili bulunmuştur.^{114,117} İmplant evresi mukositis yada peri implantitiste TNF- α 'nın rolü henüz tam olarak anlaşılamamıştır. İmplant evresi sağlığın belirlenmesinde bu sitokinin bir belirleyici olarak belirlenip belirlenmemesi konusunda hala çalışmalara ihtiyaç vardır.^{117,149} Bizim alışmamızda gruplar arasındaki TNF α seviyelerindeki değişimler hem konsantrasyon hem de toplam miktar göz önüne alındığında, IL-1 β seviyeleri ve klinik parametrelerle büyük oranda uyumluluk göstermiştir; bu da bu sitokinin implant çevresi sağlığın tespitinde önemli bir belirleyici olabileceğini düşündürmektedir.

Plak akümülasyonu sonucu İÇOS hacminin artması çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir.^{150,151} Schierano ve ark.¹⁵² yaptıkları çalışmalarında 21 günlük plak akümülasyonu sonrası DOS' da ve İÇOS'da TNF- α , TGF- β ve IL-1 β seviyelerini incelemişlerdir. Oral hijyen uygulamalarının yapılmadığı 21. günün sonunda DOS hacminde ve İÇOS hacminde başlangıç değerlerine göre önemli ölçüde artış görülmüştür. Oral hijyen işlemlerinin tekrar başlamasıyla DOS hacmi ve İÇOS hacmi önemli ölçüde azalmıştır. Murata ve ark.¹⁵¹ 2002 yılında yaptıkları çalışmalarında sağlıklı implantlar, peri-implant mukositisli implantlar ve peri implantitisli implantların İÇOS'de osteocalcin, deoxyypyridinoline ve IL-1 β seviyelerini incelemişlerdir. Sonuç olarak peri implantitisli bölgelerin İÇOS hacmi sağlıklı ve peri implant mukositisli bölgelerin İÇOS hacmine

göre önemli ölçüde fazla bulunmuştur. Yine peri implantitisli bölgelerin İÇOS IL-1 β seviyeleri sağlıklı ve peri implant mukositisli bölgelerin İÇOS IL-1 β seviyelerine göre önemli ölçüde yükselmiştir. Araştırmacılar çalışmalarında IL-1 β 'nın implant çevresi inflamasyonun belirlenmesinde önemli bir belirleyici olabileceğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda 12 ay sonundaki İÇOS hacmi A grubunda diğer gruplara göre daha düşük bulunmuştur ki bu da IL-1 β seviyelerindeki farklılıklar ile paraleldir ($p<0.05$). A grubu implantlar diğer implant grupları ile kıyaslandığında kemiğe daha uzak mesafede konumlanan mikro boşluğa sahiptirler ki belki de gruplar arasındaki İÇOS hacmi ile IL-1 β seviyelerindeki farklılıklar bu mikro boşlukta kolonize olan mikro organizmalardan ileri gelmektedir.

Çalışmamızda grupların zamana bağlı değişimlerini incelediğimizde tüm gruplarda özellikle IL-1 β , TNF- α toplam miktarları ile İÇOS hacminin yüklemekten sonraki ilk 3 ayda başlangıca göre değişim gösterdiğini (arttığını) ve bu değişikliğin büyük ölçüde 12 ay sonundaki değerlerle aynı seviyede olduğunu gördük. Bu veriler bize erken dönemdeki implant kayıplarında (< 1 yıl) belki de yüklemekten sonraki ilk 3 aylık dönemin büyük önem taşıdığını ve özellikle risk taşıyan implantlarda bu dönemdeki takip ve tedavi seanslarının arttırılabileceğini düşündürmektedir.

12 aylık bu çalışmada amacımız mikro boşluğun olası kemik yıkımına olan etkilerini hem klinik hem de biyokimyasal olarak incelemektir. 12 ayın sonunda hem klinik hem de biyokimyasal bulgularımız mikro boşluğun kemikten koronel yöne doğru uzaklaştırılmasının periodontal dokuların sağlığı açısından tercih edilebilir bir tedavi seçeneği olduğunu düşündürmektedir ve bu sonuçlar Hermann ve ark.^{14,15}, Piattelli ve ark.⁶⁷ ve Brogini ve ark.¹³ önceki çalışmaları ile uyumludur. Literatüre bakıldığında ise özellikle son yıllarda bu konuda oldukça çelişkili bilgiler mevcuttur, hastaya uygun en etkili tedavi seçeneği ise klinisyenin bilgi ve

tecrübeleri doğrultusunda estetik beklentiler ve periodontal dokuların adaptif cevapları ve biyolojik genişlik prensipleri göz önüne alınarak verilmelidir.

6.SONUÇLAR

12 aylık bu çalışmada alveolaer kret seviyesine göre farklı lokalizasyonlarda konumlandırılan implant-abutment arasındaki mikro boşluğun klinik parameteler ile implant çevresi oluk sıvısındaki inflamatuvar mediyatörler üzerine olan etkileri şunlardır:

1: Plak indeksi bakımından çalışma süresi boyunca gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.01$). Grupların kendi içlerinde zamana bağlı değişimleri incelendiğinde ise yine tüm gruplar içinde ölçüm zamanları arasında çıkan farklar istatistiksel olarak önemli değildir ($p>0.01$).

2. Gingival indeks bakımından çalışma süresi boyunca gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.01$). Yine zamana bağlı olarak gruplar içindeki değişimler istatistiksel olarak önemli değildir ($p>0.01$).

3. Cep derinliği parametresi yönünden çalışma süresi boyunca gruplar arasında ve zamana bağlı olarak gruplar içinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.01$).

4. Sondlamada kanama özelliği yönünden çalışma süresi boyunca A grubu implantların sondalamada kanama gösteren bölgelerinin yüzdesi diğer implant gruplarından daha düşük bulunmuştur; bu farklılık C ve D grubu implantlar ile istatistiksel olarak anlamlı iken ($p<0.05$), B grubu implantlar ile istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır ($p>0.05$). Zamana bağlı olarak gruplar içindeki farklılıklar ise istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır ($p>0.01$).

5. İÇOS hacmi yönünden incelendiğinde çalışma süresi boyunca A grubu implantlar diğer implant gruplarından daha düşük İÇOS hacmine sahiptirler ($p < 0.05$) ve D grubu implantların İÇOS hacmi diğer tüm gruplardan daha yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). Zamana bağlı olarak gruplar içindeki İÇOS hacmi değişimi ise yüklemekten sonraki ilk 3 ayda başlangıç seviyelerine göre önemli ölçüde artış göstermiş ($p < 0.05$); geri kalan zaman dilimlerinde ise bu farklılıklar önemli bulunmamıştır ($p > 0.01$).

6. IL-1 β konsantrasyonlarına bakıldığında çalışma süresi boyunca A grubu implantlar diğer tüm implant gruplarından daha düşük IL-1 β konsantrasyonlarına sahiptirler ($p < 0.05$); zamana bağlı olarak gruplar içindeki değişimler incelendiğinde ise tüm gruplarda 6. ay-12. ay ile başlangıç -12. ay değerli istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$).

7. IL-1 β toplam miktarları yönünden incelendiğinde çalışma süresi boyunca A grubu implantlar diğer tüm implant gruplarından daha düşük IL-1 β seviyelerine sahiptirler ($p < 0.05$); zamana bağlı olarak gruplar içindeki değişimler incelendiğinde ise tüm gruplarda yüklemekten sonraki ilk 3 ayda başlangıca göre değişim gözlenmiş (artmış) ($p < 0.05$) ve bu değişiklik büyük ölçüde 12 ay sonundaki değerlerle aynı seviyede seyretmiştir ($p > 0.05$).

8. TNF- α konsantrasyonlarına bakıldığında çalışma süresi boyunca D grubu; A ve C gruplarından daha yüksek TNF- α konsantrasyonlarına sahiptirler ($p < 0.05$); zamana bağlı olarak gruplar içindeki değişimler incelendiğinde ise tüm gruplarda başlangıca göre 12 ay sonunda bu sitokinin artışı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$).

9. TNF- α toplam miktarları yönünden incelendiğinde çalışma süresi boyunca A grubu implantlar diğer tüm implant gruplarından daha

düşük TNF- α seviyelerine sahiptirler ve bu farklılık B ve D grubu implantlar ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmuşken ($p < 0.05$); C grubu implantlar ile istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır ($p > 0.05$). zamana bağlı olarak gruplar içindeki değişimler incelendiğinde ise tüm gruplarda yüklemekten sonraki ilk 3 ayda başlangıca göre değişim gözlenmiş (artmış) ($p < 0.05$) ve bu değişiklik büyük ölçüde 12 ay sonundaki değerlerle aynı seviyede seyretmiştir ($p > 0.05$).

12 aylık bu çalışmamızda alt-üst çenesinde tam dişsizliğe sahip hastalarda alt çene 4 implant destekli bar tutuculu protezlerin; protez retansiyon ve stabilizasyonunun artırılmasında oldukça etkili bir tedavi seçeneği olduğu gözlenmiştir. Çalışmamızın asıl amacı alveoler kret seviyesine göre farklı lokalizasyonlarda konumlandırılan mikro boşluğun periodontal dokular üzerine olan etkilerini incelemektir. Yukarıda özetlenen sonuçların ışığında alveoler kret seviyesinde konumlandırılan mikro boşluğun, hem abutment bağlantısından önce hem de abutment bağlantısından sonra artmış inflamatuvar sitokinler ve İÇOS hacmi ile ilişkili olduğu gösterilmiş; yine sondlamada kanama gösteren bölgelerin yüzdesinin mikro boşluğun alveoler kret seviyesinde konumlandığı implantlarda (özellikle D tipi) diğer implant tiplerine göre daha fazla olduğu gözlenmiştir. Bilindiği gibi klinik ölçüm yöntemleri (klinik ataşman kaybı ve radyografik yöntemler) klinisyene geçmişteki periodontal yıkım hakkında bilgi vermektedir. İmplant çevresi oluk sıvısındaki biyokimyasal parametrelerin incelenmesi ise; hastalığın o andaki durumunun tespiti, yıkım paternlerinin anlaşılması, gelecekteki olası yıkımın şiddeti ve derecesinin tayin edilmesinde oldukça faydalıdır. Literatürde mikro boşluğun klinik ve radyografik parametrelere olan etkilerinin araştıran çok sayıda çalışma bulunmasına karşılık; İÇOS'daki parametrelere olan etkisini değerlendiren hiç bir çalışmaya rastlanamamıştır. Bu nedenle mikro boşluğun klinik ve biyokimyasal parametrelere olan etkisini ve bu

parametrelerin uzun dönemde birbirleriyle olan ilişkilerini inceleyen daha fazla sayıda araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7.ÖZET

Farklı Lokalizasyonlarda Konumlandırılan Mikro Boşluğun İmplant Çevresi Oluk Sıvısında İnterlökin-1 Beta Ve Tümör Nekrozis Faktör-Alfa Seviyeleri Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi

Bu çalışmanın amacı kemik seviyesine göre farklı lokalizasyonlarda konumlandırılan mikro boşluğun implant çevresi oluk sıvısında İnterlökin-1 Beta (IL-1beta) ve Tümör Nekrozis Faktör-Alfa (TNF-alfa) seviyelerinin üzerine etkisinin değerlendirilmesidir.

Alt-üst çene tam dişsizliğe sahip 10 birey çalışmamıza dahil edilmiş ve hastalara alt çenede mental foraminalar arasına gelen bölgeye 4 adet implant uygulaması yapılmıştır. Bu implantlar 4 farklı gruba ayrılmıştır: grup A: Pürüzlü/ düz yüzey birleşiminin kemik seviyesinde konumlandırıldığı standart implantlar, grup B: Parlak yüzeyin kemik seviyesinin 1 mm. altına yerleştirildiği standart implantlar, grup C: Pürüzlü/ düz yüzey birleşiminin kemik seviyesinde konumlandırıldığı estetik plus implantlar ve grup D: Parlak yüzeyin kemik içersine yerleştirildiği estetik plus implantlar.

Hastaların yükleme öncesinde, 3. Ay, 6. Ay ve 12 aylarda klinik indeks ölçümleri kaydedilmiş ve implant çevresi oluk sıvıları (İÇOS) alınmıştır.

Çalışma süresi boyunca gruplar arasında plak indeksi, gingival indeks ve cep derinliği açısından bir fark bulunamamıştır; fakat A grubundaki implantların İÇOS hacmi değerleri diğer tüm gruplardan daha düşüktür ($p<0.05$). Sondlamada kanama (BOP) değerlerine bakıldığında kanama gösteren bölgelerin yüzdesi A grubunda C ve D gruplarına göre daha düşüktür ($p<0.05$). IL-1beta seviyesine bakıldığında; A grubundaki

implantlar diğler gruplara göre daha düşük oranda IL-1beta seviyelerine ($p<0.05$). Benzer şekilde TNF-alfa seviyeleri A grubu implantlarda diğler implant gruplarından daha düşüktür; bu fark B ve D grupları ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). Bu çalışmanın sonuçları kret seviyesinin koronalinde konumlandırılan mikro boşluğun periodontal dokuların sağlığı açısından tercih edilebilir bir tedavi seçeneğı olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: dental implantlar, mikro boşluk, implant çevresi oluk sıvısı, IL-1beta, TNF-alfa

8.SUMMARY

Effect of Different Localizations of Microgap on Alveolar Crest on Interleukin-1 Beta and Tumor Necrosis Factor-Alpha Levels in Peri-Implant Crevicular Fluid

The purpose of this study was to evaluate the effect of microgap on clinical and biochemical parameters around dental implants for 1 year.

All patients received four implants: group A: Standard ITI implants, group B: 1 mm. subcrestal placement of the polished surface of group A implants, group C: Esthetic plus ITI implants, group D: subcrestal placement of the polished surface of group C implants.

Clinical measurements and Peri Implant Crevicular Fluid (PICF) were collected immediately before loading and at 3th, 6th, 12th months after loading.

No significant differences were found in Plaque Index, Gingival Index and Probing Depths between the groups throughout the study. However, the PICF volumes of group D were significantly higher than those of group A, C,D and group A were significantly lower than those of group B, C,D ($p<0.05$). With respect to Bleeding on Probing (BOP) values; the percentage of BOP (+) sides in group A implants were fewer than group C and D implants ($p<0.05$). With regard to Interleukin-1 Beta (IL-1 beta), the levels of IL-1beta in group A were lower than the other groups during the study ($p<0.05$). In point of Tumor Necrosis Factor-Alpha (TNF-alpha) total amounts; the levels of TNF-alpha in group A implants were lower than those group B and D implants ($p<0.05$) showing that moving microgap coronally from alveolar crest could be recommended for the health of periodontal tissues.

Key words: dental implants, microgap, peri implant sulcus fluid, IL-1beta, TNF-alpha

9. KAYNAKLAR

1. Keskin A. Oral-Dental İmplantlar üzerine bir araştırma. Doktora tezi Ağız-Diş ve Çene Hastalıkları ve Cerrahisi. Ankara Ankara Üniversitesi; 1990.
2. Turkyilmaz I. Clinical and radiological results of patients treated with two loading protocols for mandibular overdentures on Branemark implants. J Clin Periodontol 2006;33:233-238.
3. Jemt T, Chai J, Harnett J, Heath MR, Hutton JE, Johns RB et al. A 5-year prospective multicenter follow-up report on overdentures supported by osseointegrated implants. Int J Oral Maxillofac Implants 1996;11:291-298.
4. Fine JS, Carlsson GE, Awad MA, Chehade A, Duncan WJ, Gizani S et al. The McGill Consensus Statement on Overdentures. Montreal, Quebec, Canada. May 24-25, 2002. Int J Prosthodont 2002;15:413-414.
5. Özkan MK. İmplant Destekli Overdenture Protezlerde Bar Yapımında Kullanılan İki Değişik Metal Alaşımının, Bar Şeklinin Ve Barlı Sisteme Destek Veren İmplant Sayısının Statik Yükleme Altında Oluşan Kuvvet Dağılımına Etkilerinin Sonlu Elemanlar Gerilme Analizi Yöntemi (FEM) İle İncelenmesi. Doktora Tezi Oral İmplantoloji Anabilim Dalı. İstanbul: İstanbul Üniversitesi; 1997.
6. Heijdenrijk K, Raghoobar GM, Meijer HJ, Stegenga B, van der Reijden WA. Feasibility and influence of the microgap of two implants placed in a non-submerged procedure: a five-year follow-up clinical trial. J Periodontol 2006;77:1051-1060.
7. Hess D, Buser D, Dietschi D, Grossen G, Schonenberger A, Belzer UC. Esthetic single-tooth replacement with implants: a team approach. Quintessence Int 1998;29:77-86.
8. Branemark PI, Adell R, Breine U, Hansson BO, Lindstrom J, Ohlsson A. Intra-osseous anchorage of dental prostheses. I. Experimental studies. Scand J Plast Reconstr Surg 1969;3:81-100.

9. Branemark PI, Hansson BO, Adell R, Breine U, Lindstrom J, Hallen O et al. Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. Scand J Plast Reconstr Surg Suppl 1977;16:1-132.
10. Çevik AB. Alt Çene Tam Ark İmplant Destekli Distal Uzantılı Sabit Protezlerde İmplant Sayısı Distal Uzantı Uzunluğu Ve Kesit Şeklinin İmplant Çevre Kemik Dokusundaki Gerilim Dağılımına Etkisinin Fotoelastik Stres Analiz Yöntemi İle İncelenmesi Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı. İstanbul: Marmara Üniversitesi; 1997.
11. Heydenrijk K, Raghoobar GM, Meijer HJ, van der Reijden WA, van Winkelhoff AJ, Stegenga B. Two-stage IMZ implants and ITI implants inserted in a single-stage procedure. A prospective comparative study. Clin Oral Implants Res 2002;13:371-380.
12. van Kampen F, Cune M, van der Bilt A, Bosman F. Retention and postinsertion maintenance of bar-clip, ball and magnet attachments in mandibular implant overdenture treatment: an in vivo comparison after 3 months of function. Clin Oral Implants Res 2003;14:720-726.
13. Brogini N, McManus LM, Hermann JS, Medina RU, Oates TW, Schenk RK et al. Persistent acute inflammation at the implant-abutment interface. J Dent Res 2003;82:232-237.
14. Hermann JS, Cochran DL, Nummikoski PV, Buser D. Crestal bone changes around titanium implants. A radiographic evaluation of unloaded nonsubmerged and submerged implants in the canine mandible. J Periodontol 1997;68:1117-1130.
15. Hermann JS, Buser D, Schenk RK, Cochran DL. Crestal bone changes around titanium implants. A histometric evaluation of unloaded non-submerged and submerged implants in the canine mandible. J Periodontol 2000;71:1412-1424.
16. Todescan FF, Pustiglioni FE, Imbronito AV, Albrektsson T, Gioso M. Influence of the microgap in the peri-implant hard and soft tissues: a

histomorphometric study in dogs. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2002;17:467-472.

17. Graves DT, Cochran D. The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *J Periodontol* 2003;74:391-401.

18. Doundoulakis JH, Eckert SE, Lindquist CC, Jeffcoat MK. The implant-supported overdenture as an alternative to the complete mandibular denture. *J Am Dent Assoc* 2003;134:1455-1458.

19. Fitzpatrick B. Standard of care for the edentulous mandible: a systematic review. *J Prosthet Dent* 2006;95:71-78.

20. Mericske-Stern RD, Taylor TD, Belser U. Management of the edentulous patient. *Clin Oral Implants Res* 2000;11 Suppl 1:108-125.

21. 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. *Int J Prosthodont* 2003;16:117-122.

22. Jeffcoat MK, McGlumphy EA, Reddy MS, Geurs NC, Proskin HM. A comparison of hydroxyapatite (HA) -coated threaded, HA-coated cylindric, and titanium threaded endosseous dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2003;18:406-410.

23. Reddy MS, Geurs NC, Wang IC, Liu PR, Hsu YT, Jeffcoat RL et al. Mandibular growth following implant restoration: does Wolff's law apply to residual ridge resorption? *Int J Periodontics Restorative Dent* 2002;22:315-321.

24. Feine JS, Maskawi K, de Grandmont P, Donohue WB, Tanguay R, Lund JP. Within-subject comparisons of implant-supported mandibular prostheses: evaluation of masticatory function. *J Dent Res* 1994;73:1646-1656.

25. Palmqvist S, Owall B, Schou S. A prospective randomized clinical study comparing implant-supported fixed prostheses and overdentures in

the edentulous mandible: prosthodontic production time and costs. *Int J Prosthodont* 2004;17:231-235.

26. Cune M, van Kampen F, van der Bilt A, Bosman F. Patient satisfaction and preference with magnet, bar-clip, and ball-socket retained mandibular implant overdentures: a cross-over clinical trial. *Int J Prosthodont* 2005;18:99-105.

27. Stoker GT, Wismeijer D, van Waas MA. An eight-year follow-up to a randomized clinical trial of aftercare and cost-analysis with three types of mandibular implant-retained overdentures. *J Dent Res* 2007;86:276-280.

28. Cekic C, Akca K, Cehreli MC. Effects of attachment design on strains around implants supporting overdentures. *Quintessence Int* 2007;38:e291-297.

29. Celik G, Uludag B. Photoelastic stress analysis of various retention mechanisms on 3-implant-retained mandibular overdentures. *J Prosthet Dent* 2007;97:229-235.

30. Walton JN, MacEntee MI, Glick N. One-year prosthetic outcomes with implant overdentures: a randomized clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2002;17:391-398.

31. Davis DM, Packer ME. Mandibular overdentures stabilized by Astra Tech implants with either ball attachments or magnets: 5-year results. *Int J Prosthodont* 1999;12:222-229.

32. Davis DM, Rogers JO, Packer ME. The extent of maintenance required by implant-retained mandibular overdentures: a 3-year report. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1996;11:767-774.

33. Walton JN, MacEntee MI. Problems with prostheses on implants: a retrospective study. *J Prosthet Dent* 1994;71:283-288.

34. Naert I, Gizani S, Vuylsteke M, Van Steenberghe D. A 5-year prospective randomized clinical trial on the influence of splinted and unsplinted oral implants retaining a mandibular overdenture: prosthetic aspects and patient satisfaction. *J Oral Rehabil* 1999;26:195-202.

35. Loesche WJ, Grossman NS. Periodontal disease as a specific, albeit chronic, infection: diagnosis and treatment. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:727-752, table of contents.
36. Sahingur SE, Cohen RE. Analysis of host responses and risk for disease progression. *Periodontol 2000* 2004;34:57-83.
37. Loe H, Theilade E, Jensen SB. Experimental gingivitis in man. *J Periodontol* 1965;36:177-187.
38. Van der Weijden GA, Timmerman MF, Danser MM, Nijboer A, Saxton CA, Van der Velden U. Effect of pre-experimental maintenance care duration on the development of gingivitis in a partial mouth experimental gingivitis model. *J Periodontal Res* 1994;29:168-173.
39. Kinane DF. Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol 2000* 2001;25:8-20.
40. Brown LJ, Loe H. Prevalence, extent, severity and progression of periodontal disease. *Periodontol 2000* 1993;2:57-71.
41. Page RC, Schroeder HE. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Lab Invest* 1976;34:235-249.
42. Greenstein G, Lamster I. Changing periodontal paradigms: therapeutic implications. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2000;20:336-357.
43. Deporter DA, Brown DY. Fine structural observations on the mechanism of loss of attachment during experimental periodontal disease in the rat. *J Periodontal Res* 1980;15:304-313.
44. Schroeder HE. Quantitative parameters of early human gingival inflammation. *Arch Oral Biol* 1970;15:383-400.
45. Newman M, Takei H, Carranza F. *Carranza's Clinical Periodontology*. 2002.
46. Tonetti MS, Schmid J. Pathogenesis of implant failures. *Periodontol 2000* 1994;4:127-138.
47. Lang NP, Bragger U, Walther D, Beamer B, Kornman KS. Ligature-induced peri-implant infection in cynomolgus monkeys. I. Clinical and radiographic findings. *Clin Oral Implants Res* 1993;4:2-11.

48. 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;3:9-16.
49. Lindhe J, Karring T, Lang NP. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry* 2003.
50. Oh TJ, Yoon J, Misch CE, Wang HL. The causes of early implant bone loss: myth or science? *J Periodontol* 2002;73:322-333.
51. Rangert B, Krogh PH, Langer B, Van Roekel N. Bending overload and implant fracture: a retrospective clinical analysis. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1995;10:326-334.
52. Schou S, Holmstrup P, Stoltze K, Hjorting-Hansen E, Kornman KS. Ligature-induced marginal inflammation around osseointegrated implants and ankylosed teeth. *Clin Oral Implants Res* 1993;4:12-22.
53. Becker W, Becker BE, Newman MG, Nyman S. Clinical and microbiologic findings that may contribute to dental implant failure. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1990;5:31-38.
54. Mombelli A, van Oosten MA, Schurch E, Jr., Land NP. The microbiota associated with successful or failing osseointegrated titanium implants. *Oral Microbiol Immunol* 1987;2:145-151.
55. Lee KH, Maiden MF, Tanner AC, Weber HP. Microbiota of successful osseointegrated dental implants. *J Periodontol* 1999;70:131-138.
56. Gould TR, Westbury L, Brunette DM. Ultrastructural study of the attachment of human gingiva to titanium in vivo. *J Prosthet Dent* 1984;52:418-420.
57. Hermann JS, Buser D, Schenk RK, Higginbottom FL, Cochran DL. Biologic width around titanium implants. A physiologically formed and stable dimension over time. *Clin Oral Implants Res* 2000;11:1-11.
58. Berglundh T, Lindhe J. Dimension of the periimplant mucosa. Biological width revisited. *J Clin Periodontol* 1996;23:971-973.
59. Timmerman R, Stoker GT, Wismeijer D, Oosterveld P, Vermeeren JI, van Waas MA. An eight-year follow-up to a randomized clinical trial of

participant satisfaction with three types of mandibular implant-retained overdentures. *J Dent Res* 2004;83:630-633.

60. Buser D, Mericske-Stern R, Dula K, Lang NP. Clinical experience with one-stage, non-submerged dental implants. *Adv Dent Res* 1999;13:153-161.

61. Lindquist LW, Carlsson GE, Jemt T. A prospective 15-year follow-up study of mandibular fixed prostheses supported by osseointegrated implants. Clinical results and marginal bone loss. *Clin Oral Implants Res* 1996;7:329-336.

62. Ericsson I, Randow K, Glantz PO, Lindhe J, Nilner K. Clinical and radiographical features of submerged and nonsubmerged titanium implants. *Clin Oral Implants Res* 1994;5:185-189.

63. Becker W, Becker BE, Israelson H, Lucchini JP, Handelsman M, Ammons W et al. One-step surgical placement of Branemark implants: a prospective multicenter clinical study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1997;12:454-462.

64. Quirynen M, van Steenberghe D. Bacterial colonization of the internal part of two-stage implants. An in vivo study. *Clin Oral Implants Res* 1993;4:158-161.

65. Persson LG, Lekholm U, Leonhardt A, Dahlen G, Lindhe J. Bacterial colonization on internal surfaces of Branemark system implant components. *Clin Oral Implants Res* 1996;7:90-95.

66. 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;2:81-90.

67. Piattelli A, Vrespa G, Petrone G, Iezzi G, Annibali S, Scarano A. Role of the microgap between implant and abutment: a retrospective histologic evaluation in monkeys. *J Periodontol* 2003;74:346-352.

68. Buser D, Weber HP, Lang NP. Tissue integration of non-submerged implants. 1-year results of a prospective study with 100 ITI hollow-cylinder and hollow-screw implants. *Clin Oral Implants Res* 1990;1:33-40.

69. Weber HP, Buser D, Fiorellini JP, Williams RC. Radiographic evaluation of crestal bone levels adjacent to nonsubmerged titanium implants. *Clin Oral Implants Res* 1992;3:181-188.
70. Hermann JS, Buser D, Schenk RK, Schoolfield JD, Cochran DL. Biologic Width around one- and two-piece titanium implants. *Clin Oral Implants Res* 2001;12:559-571.
71. Nakashima K, Giannopoulou C, Andersen E, Roehrich N, Brochut P, Dubrez B et al. A longitudinal study of various crevicular fluid components as markers of periodontal disease activity. *J Clin Periodontol* 1996;23:832-838.
72. McCauley LK, Nohutcu RM. Mediators of periodontal osseous destruction and remodeling: principles and implications for diagnosis and therapy. *J Periodontol* 2002;73:1377-1391.
73. Genco RJ. Host responses in periodontal diseases: current concepts. *J Periodontol* 1992;63:338-355.
74. Lamster IB. Evaluation of components of gingival crevicular fluid as diagnostic tests. *Ann Periodontol* 1997;2:123-137.
75. Offenbacher S, Collins JG, Heasman PA. Diagnostic potential of host response mediators. *Adv Dent Res* 1993;7:175-181.
76. Apse P, Ellen RP, Overall CM, Zarb GA. Microbiota and crevicular fluid collagenase activity in the osseointegrated dental implant sulcus: a comparison of sites in edentulous and partially edentulous patients. *J Periodontal Res* 1989;24:96-105.
77. Listgarten MA, Lang NP, Schroeder HE, Schroeder A. Periodontal tissues and their counterparts around endosseous implants [corrected and republished with original paging, article originally printed in *Clin Oral Implants Res* 1991 Jan-Mar;2(1):1-19]. *Clin Oral Implants Res* 1991;2:1-19.
78. Robbins kc. basic pathology; 2000.

79. Dupont Y, Cohen JB, Changeux JP. X-ray diffraction study of membrane fragments rich in acetylcholine receptor protein prepared from the electric organ of *Torpedo marmorata*. *FEBS Lett* 1974;40:130-133.
80. Page RC. The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontal Res* 1991;26:230-242.
81. Hefti AF. Aspects of cell biology of the normal periodontium. *Periodontol* 2000 1993;3:64-75.
82. Prof. Dr. Ekrem Gülmezoğlu DDSE. *İmmünoloji*. Ankara: Hacettepe Taş; 1994.
83. Takashiba S, Naruishi K, Murayama Y. Perspective of cytokine regulation for periodontal treatment: fibroblast biology. *J Periodontol* 2003;74:103-110.
84. Taylor JJ, Preshaw PM, Donaldson PT. Cytokine gene polymorphism and immunoregulation in periodontal disease. *Periodontol* 2000 2004;35:158-182.
85. Mathur A YC, Wolff L. Cytokines in gingival crevicular fluid of periodontally diseased and healthy sites. *J Periodontal Res* 1996;31:489-495.
86. Okada H, Murakami S. Cytokine expression in periodontal health and disease. *Crit Rev Oral Biol Med* 1998;9:248-266.
87. Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood* 1996;87:2095-2147.
88. Colotta F, Sironi M, Borre A, Pollicino T, Bernasconi S, Boraschi D et al. Type II interleukin-1 receptor is not expressed in cultured endothelial cells and is not involved in endothelial cell activation. *Blood* 1993;81:1347-1351.
89. Chou HH, Takashiba S, Maeda H, Naruishi K, Nishimura F, Arai H et al. Induction of intracellular interleukin-1 beta signals via type II interleukin-1 receptor in human gingival fibroblasts. *J Dent Res* 2000;79:1683-1688.

90. Labow M, Shuster D, Zetterstrom M, Nunes P, Terry R, Cullinan EB et al. Absence of IL-1 signaling and reduced inflammatory response in IL-1 type I receptor-deficient mice. *J Immunol* 1997;159:2452-2461.
91. Glaccum MB, Stocking KL, Charrier K, Smith JL, Willis CR, Maliszewski C et al. Phenotypic and functional characterization of mice that lack the type I receptor for IL-1. *J Immunol* 1997;159:3364-3371.
92. Graves DT, Chen CP, Douville C, Jiang Y. Interleukin-1 receptor signaling rather than that of tumor necrosis factor is critical in protecting the host from the severe consequences of a polymicrobe anaerobic infection. *Infect Immun* 2000;68:4746-4751.
93. Okada S, Inoue H, Yamauchi K, Iijima H, Ohkawara Y, Takishima T et al. Potential role of interleukin-1 in allergen-induced late asthmatic reactions in guinea pigs: suppressive effect of interleukin-1 receptor antagonist on late asthmatic reaction. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:1236-1245.
94. Dudley DJ. Pre-term labor: an intra-uterine inflammatory response syndrome? *J Reprod Immunol* 1997;36:93-109.
95. Hanazawa S, Nakada K, Ohmori Y, Miyoshi T, Amano S, Kitano S. Functional role of interleukin 1 in periodontal disease: induction of interleukin 1 production by *Bacteroides gingivalis* lipopolysaccharide in peritoneal macrophages from C3H/HeN and C3H/HeJ mice. *Infect Immun* 1985;50:262-270.
96. Kinane DF, Winstanley FP, Adonogianaki E, Moughal NA. Bioassay of interleukin 1 (IL-1) in human gingival crevicular fluid during experimental gingivitis. *Arch Oral Biol* 1992;37:153-156.
97. Koide M, Suda S, Saitoh S, Ofuji Y, Suzuki T, Yoshie H et al. In vivo administration of IL-1 beta accelerates silk ligature-induced alveolar bone resorption in rats. *J Oral Pathol Med* 1995;24:420-434.
98. Kornman KS, Crane A, Wang HY, di Giovine FS, Newman MG, Pirk FW et al. The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1997;24:72-77.

99. Laine ML, Farre MA, Gonzalez G, van Dijk LJ, Ham AJ, Winkel EG et al. Polymorphisms of the interleukin-1 gene family, oral microbial pathogens, and smoking in adult periodontitis. *J Dent Res* 2001;80:1695-1699.
100. Thomson WM, Edwards SJ, Dobson-Le DP, Tompkins GR, Poulton R, Knight DA et al. IL-1 genotype and adult periodontitis among young New Zealanders. *J Dent Res* 2001;80:1700-1703.
101. Amar S, Van Dyke TE, Eugster HP, Schultze N, Koebel P, Bluethmann H. Tumor necrosis factor (TNF)-induced cutaneous necrosis is mediated by TNF receptor 1. *J Inflamm* 1995;47:180-189.
102. Peschon JJ, Torrance DS, Stocking KL, Glaccum MB, Otten C, Willis CR et al. TNF receptor-deficient mice reveal divergent roles for p55 and p75 in several models of inflammation. *J Immunol* 1998;160:943-952.
103. Ferrante A, Martin AJ, Bates EJ, Goh DH, Harvey DP, Parsons D et al. Killing of *Staphylococcus aureus* by tumor necrosis factor- α -activated neutrophils. The role of serum opsonins, integrin receptors, respiratory burst, and degranulation. *J Immunol* 1993;151:4821-4828.
104. Matsumoto M, Mariathasan S, Nahm MH, Baranyay F, Peschon JJ, Chaplin DD. Role of lymphotoxin and the type I TNF receptor in the formation of germinal centers. *Science* 1996;271:1289-1291.
105. Pruitt JH, Copeland EM, 3rd, Moldawer LL. Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism in sepsis, systemic inflammatory response syndrome, and septic shock. *Shock* 1995;3:235-251.
106. Genco CA, Potempa J, Mikołajczyk-Pawlinska J, Travis J. Role of gingipains R in the pathogenesis of *Porphyromonas gingivalis*-mediated periodontal disease. *Clin Infect Dis* 1999;28:456-465.
107. van der Zee E, Everts V, Beertsen W. Cytokines modulate routes of collagen breakdown. Review with special emphasis on mechanisms of collagen degradation in the periodontium and the burst hypothesis of periodontal disease progression. *J Clin Periodontol* 1997;24:297-305.

108. Assuma R, Oates T, Cochran D, Amar S, Graves DT. IL-1 and TNF antagonists inhibit the inflammatory response and bone loss in experimental periodontitis. *J Immunol* 1998;160:403-409.
109. Delima AJ, Oates T, Assuma R, Schwartz Z, Cochran D, Amar S et al. Soluble antagonists to interleukin-1 (IL-1) and tumor necrosis factor (TNF) inhibits loss of tissue attachment in experimental periodontitis. *J Clin Periodontol* 2001;28:233-240.
110. Stashenko P, Jandinski JJ, Fujiyoshi P, Rynar J, Socransky SS. Tissue levels of bone resorptive cytokines in periodontal disease. *J Periodontol* 1991;62:504-509.
111. Matsuki Y, Yamamoto T, Hara K. Localization of interleukin-1 (IL-1) mRNA-expressing macrophages in human inflamed gingiva and IL-1 activity in gingival crevicular fluid. *J Periodontal Res* 1993;28:35-42.
112. Last KS, Smith S, Pender N. Monitoring of IMZ titanium endosseous dental implants by glycosaminoglycan analysis of peri-implant sulcus fluid. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1995;10:58-66.
113. Eley BM, Cox SW, Watson RM. Protease activities in peri-implant sulcus fluid from patients with permucosal osseointegrated dental implants. Correlation with clinical parameters. *Clin Oral Implants Res* 1991;2:62-70.
114. Kao RT, Curtis DA, Richards DW, Preble J. Increased interleukin-1 beta in the crevicular fluid of diseased implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1995;10:696-701.
115. Curtis DA, Kao R, Plesh O, Finzen F, Franz L. Crevicular fluid analysis around two failing dental implants: a clinical report. *J Prosthodont* 1997;6:210-214.
116. Kao RT, Curtis DA, Murray PA. Diagnosis and management of peri-implant disease. *J Calif Dent Assoc* 1997;25:872-880.
117. Panagakos FS, Aboyoussef H, Dondero R, Jandinski JJ. Detection and measurement of inflammatory cytokines in implant crevicular fluid: a pilot study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1996;11:794-799.

118. Shillingburgh H, Hobo S, Whitsett L. Fundamentals of fixed prosthodontics. Quintessence Pub. 1996, Chicago
119. Çalikkocaoğlu S. Tam protezler. İ.Ü.Matb.1988, İstanbul
120. Stylianou E, Saklatvala J. Interleukin-1. Int J Biochem Cell Biol 1998;30:1075-1079.
121. Hofbauer LC, Lacey DL, Dunstan CR, Spelsberg TC, Riggs BL, Khosla S. Interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha, but not interleukin-6, stimulate osteoprotegerin ligand gene expression in human osteoblastic cells. Bone 1999;25:255-259.
122. Loe H, Theilade E, Jensen SB. Experimental Gingivitis in Man. J Periodontol 1965;36:177-187.
123. Lang NP, Joss A, Orsanic T, Gusberti FA, Siegrist BE. Bleeding on probing. A predictor for the progression of periodontal disease? J Clin Periodontol 1986;13:590-596.
124. 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 1986;13:799-804.
125. Arikan F, Buduneli N, Kutukculer N. Osteoprotegerin levels in peri-implant crevicular fluid. Clin Oral Implants Res 2008;19:283-288.
126. Wei PF, Ho KY, Ho YP, Wu YM, Yang YH, Tsai CC. The investigation of glutathione peroxidase, lactoferrin, myeloperoxidase and interleukin-1beta in gingival crevicular fluid: implications for oxidative stress in human periodontal diseases. J Periodontal Res 2004;39:287-293.
127. Berglundh T, Lindhe J, Marinello 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;3:1-8.
128. 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;3:99-103.

129. Hanggi MP, Hanggi DC, Schoolfield JD, Meyer J, Cochran DL, Hermann JS. Crestal bone changes around titanium implants. Part I: A retrospective radiographic evaluation in humans comparing two non-submerged implant designs with different machined collar lengths. *J Periodontol* 2005;76:791-802.
130. Tillmanns HW, Hermann JS, Cagna DR, Burgess AV, Meffert RM. Evaluation of three different dental implants in ligature-induced peri-implantitis in the beagle dog. Part I. Clinical evaluation. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1997;12:611-620.
131. Tillmanns HW, Hermann JS, Tiffée JC, Burgess AV, Meffert RM. Evaluation of three different dental implants in ligature-induced peri-implantitis in the beagle dog. Part II. Histology and microbiology. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1998;13:59-68.
132. Mombelli A, Marxer M, Gaberthuel T, Grunder U, Lang NP. The microbiota of osseointegrated implants in patients with a history of periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1995;22:124-130.
133. Hardt CR, Grondahl K, Lekholm U, Wennstrom JL. Outcome of implant therapy in relation to experienced loss of periodontal bone support: a retrospective 5- year study. *Clin Oral Implants Res* 2002;13:488-494.
134. Hermann JS, Schoolfield JD, Schenk RK, Buser D, Cochran DL. Influence of the size of the microgap on crestal bone changes around titanium implants. A histometric evaluation of unloaded non-submerged implants in the canine mandible. *J Periodontol* 2001;72:1372-1383.
135. King GN, Hermann JS, Schoolfield JD, Buser D, Cochran DL. Influence of the size of the microgap on crestal bone levels in non-submerged dental implants: a radiographic study in the canine mandible. *J Periodontol* 2002;73:1111-1117.
136. Hausmann E. Potential pathways for bone resorption in human periodontal disease. *J Periodontol* 1974;45:338-343.

137. Waerhaug J. The angular bone defect and its relationship to trauma from occlusion and downgrowth of subgingival plaque. *J Clin Periodontol* 1979;6:61-82.
138. Garant PR. Ultrastructural studies of inflammation induced in rats by injection of antigen-antibody precipitates. Changes in palatal bone and periosteum to a single exposure. *J Periodontal Res* 1979;14:26-38.
139. Loe H, Silness J. Periodontal Disease in Pregnancy. I. Prevalence and Severity. *Acta Odontol Scand* 1963;21:533-551.
140. Muhlemann HR, Son S. Gingival sulcus bleeding--a leading symptom in initial gingivitis. *Helv Odontol Acta* 1971;15:107-113.
141. Joss A, Adler R, Lang NP. Bleeding on probing. A parameter for monitoring periodontal conditions in clinical practice. *J Clin Periodontol* 1994;21:402-408.
142. Claffey N, Nylund K, Kiger R, Garrett S, Egelberg J. Diagnostic predictability of scores of plaque, bleeding, suppuration and probing depth for probing attachment loss. 3 1/2 years of observation following initial periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 1990;17:108-114.
143. Badersten A, Nilveus R, Egelberg J. Scores of plaque, bleeding, suppuration and probing depth to predict probing attachment loss. 5 years of observation following nonsurgical periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 1990;17:102-107.
144. Alfano MC. The origin of gingival fluid. *J Theor Biol* 1974;47:127-136.
145. Goodson JM. Gingival crevice fluid flow. *Periodontol* 2000 2003;31:43-54.
146. Lamster IB, Mandella RD, Gordon JM. Lactate dehydrogenase activity in gingival crevicular fluid collected with filter paper strips: analysis in subjects with non-inflamed and mildly inflamed gingiva. *J Clin Periodontol* 1985;12:153-161.
147. Pontoriero R, Tonelli MP, Carnevale G, Mombelli A, Nyman SR, Lang NP. Experimentally induced peri-implant mucositis. A clinical study in humans. *Clin Oral Implants Res* 1994;5:254-259.

148. 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* 1999;26:658-663.
149. Ataoglu H, Alptekin NO, Haliloglu S, Gursel M, Ataoglu T, Serpek B et al. Interleukin-1beta, tumor necrosis factor-alpha levels and neutrophil elastase activity in peri-implant crevicular fluid. *Clin Oral Implants Res* 2002;13:470-476.
150. Salcetti JM, Moriarty JD, Cooper LF, Smith FW, Collins JG, Socransky SS et al. The clinical, microbial, and host response characteristics of the failing implant. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1997;12:32-42.
151. Murata M, Tatsumi J, Kato Y, Suda S, Nunokawa Y, Kobayashi Y et al. Osteocalcin, deoxypyridinoline and interleukin-1beta in peri-implant crevicular fluid of patients with peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res* 2002;13:637-643.
152. Schierano G, Pejrone G, Brusco P, Trombetta A, Martinasso G, Preti G et al. TNF-alpha TGF-beta2 and IL-1beta levels in gingival and peri-implant crevicular fluid before and after de novo plaque accumulation. *J Clin Periodontol* 2008;35:532-538.

10. EKLER

EK-1

RIZA FORMU

Çalışmamızda, alt çenesinde tam dişsizliğe sahip olan hastalara 4 adet implant uygulaması yapılacaktır. Çalışmamıza katılan hastaların ilk önce sistemik ve ağız içi muayeneleri yapılacaktır. Daha sonra hastalarımızdan bilgisayarlı tomografiler istenecektir.

Cerrahi işlemler bölgeye lokal anestezi kullanılarak yapılacaktır, dolayısıyla hastalarımız işlem sırasında ağrı duymayacaktır. Cerrahi işlemi takiben hastalarımızda bazen sızıntı şeklinde kanamalar ve hafif düzeyde şişlik olabilir. Bunların hepsi bir kaç gün içinde kendiliğinden geçecektir. Cerrahi operasyonu takiben hastalarımız geçici protezler kullanacaktır. İmplant uygulamasından 2 ay sonra hastalarımıza daimi protezler yapılacaktır. Kontrol süresi boyunca hastalarımız ağız hijyenlerini en iyi düzeyde tutacak ve düzenli hekim kontrolüne gelecektir. Araştırmayı reddetme hakkına sahiptir. Araştırmaya katıldıktan sonra devam etmek istemediğinizde bu hakkınızı yine kullanabilirsiniz.

Yukarıda tarafıma araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri içeren metni okudum. Bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarda söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiç bir baskı olmadan katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı Soyadı, Adresi, İmzası

Açıklamaları yapan araştırmacının Adı Soyadı, İmzası

EK-2



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
YEREL ETİK KURULU

Tarih	Sayı	Konu
16.06.2006	207	Etik Kurul Kararı Hk.

G.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Öğretim Üyesi Prof.Dr.Mehmet Yalım'ın sorumlu araştırmacısı olduğu "Farklı lokalizasyonlarda konumlandırılan implant abutment arasındaki mikroboşluğun implant çevresi oluk sıvısında IL-1 β ve nötrofil elastaz (NE) seviyelerinin üzerine etkisinin değerlendirilmesi" başlıklı çalışması, Etik Kurulumuzca incelenerek uygun bulunmuştur.


Prof.Dr.Türkiz GÜRSEL
BAŞKAN

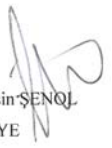

Prof.Dr.Leyla MEMİŞ
ÜYE

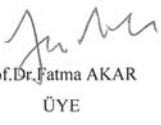

Prof.Dr.Ceyda KARADENİZ
ÜYE

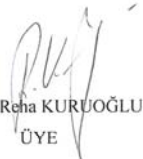
Prof.Dr.Candan TUNCER
ÜYE (Katılmadı)


Prof.Dr.Ayşe ARICIOĞLU
ÜYE


Prof.Dr.Ayşe GÜLEKON
ÜYE


Prof.Dr.Esin ŞENOL
ÜYE


Prof.Dr.Fatma AKAR
ÜYE


Prof.Dr.Reha KURUOĞLU
ÜYE


Doç.Dr.Canan ULUOĞLU
ÜYE

Doç.Dr.Aykın ŞİMŞEK
ÜYE (Katılmadı)

Doç.Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU
ÜYE (Katılmadı)


Doç.Dr.Kenan HİZEL
ÜYE

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Aliye Duygu

Soyadı: Boynueğri

Doğum Yeri ve Tarihi: ANKARA-1980

Eğitimi: Doktora: Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Periodontoloji Ana Bilim Dalı (2003-2009)

Üniversite: Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi (1998-2003)

Lise: Ankara Özel Yüce Fen Lisesi (1995-1998)

Yabancı Dili: İngilizce, Almanca

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar: Türk Periodontoloji Derneği

Burslar ve Ödüller

1. Aristotle University, Department of Periodontology, Erasmus Student 2007, September-December Thessaloniki/Greece

2. Hentbolcularda psikolojik strese bağlı olarak periodontal parametreler ve Nitrik Oksit metabolizmasındaki değişiklikler
Türk Periodontoloji Derneği 38. Bilimsel Kongresi Poster Ödülü

12. TEŞEKKÜR

Periodontoloji ailesinin bu günlere gelmesinde büyük emeği olan, desteğini her zaman üzerimizde hissettiğimiz değerli hocamız Prof. Dr. Köksal Baloş'a

Periodontoloji ailesinde doktora başladığım ilk günden beri her konuda beni destekleyen; klinik tecrübeleri, yardımseverliği ve etik değerleri açısından her zaman kendime örnek aldığım değerli tez danışmanım Prof. Dr. Mehmet Yalım'a

Doktora yaşantım boyunca destekleri, güler yüzleri ve tecrübelerini benden esirgemeyen, yetişmemde çok büyük emekleri olan çok değerli hocalarım Prof. Dr. Gönen Özcan, Prof. Dr. Kaya Eren, Prof. Dr. Coşkun Baran, Prof. Dr. Belgin Bal, Prof. Dr. Emel Ökte ve Prof. Dr. Ateş Parlar'a

Akademik hayatım boyunca bilimsel çalışmaları bana öğreten, bana sevdiren, akademik desteğiyle olduğu kadar manevi desteğiyle de her an yanımda olduğunu hissettiren çok değerli hocam Prof. Dr. Nurdan Özmeriç Kurtuluş'a

Samimiyetleri ve güler yüzleriyle desteklerini her zaman hissettiğim Prof. Dr. Gülay Tüter, Prof. Dr. Bülent Kurtiş'e

Güler yüzleri ve değerli tecrübeleriyle ihtiyaç duyduğum her an yanımda olan Prof. Dr. Berrin Ünsal, Doç. Dr. Deniz Çetiner ve bölümümüzün diğer tüm öğretim elemanlarına

Tez hastalarımın en az benim kadar emeği olan, hekimliğine ve dostluğuna her zaman güvendiğim Dr. Seçil Karakoca'ya

Doktora hayatına beraber başladığım ve bu süre boyunca birlikte yürüdüğüm değerli arkadaşlarım Dr. Dilek Uç, Dr. Selin Pınar ve Dr. Utku Toyman ve Dr. Umut Salihoğlu'na,

Dostlukları ve içtenliklerinden dolayı çok değerli arkadaşlarım, Dt. Pelin Gökalp, Dt. Zeynep Turgut, Dt. Ceren Babür ve Dr. İlkin Demirel'e

Hayatım boyunca yanımda olan, fedakarlıkları ve tükenmeyen sevgileriyle beni bugünlere getiren canım AİLEM'e

Sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunuyorum.