

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

SAĞLIKLI, PERİ-İMLANT MUKOSİTİSLİ VE PERİ- İMLANTİTİSLİ
DENTAL İMLANTLARIN PERİ-İMLANT SULKUS SIVISINDA
FİBROBLAST GROWTH FAKTÖR - 23 (FGF-23) VE
25-HİDROKSİ-VİTAMİN D₃ (25(OH)D₃) SEVİYESİ

Şükran ACIPINAR

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Dr.Öğr.Üyesi Meltem HENDEK

2019-KIRIKKALE

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

SAĞLIKLI, PERİ-İMLANT MUKOSİTİSLİ VE PERİ- İMLANTİTİSLİ
DENTAL İMLANTLARIN PERİ-İMLANT SULKUS SIVISINDA
FİBROBLAST GROWTH FAKTÖR - 23 (FGF-23) VE
25-HİDROKSİ-VİTAMİN D₃ (25(OH)D₃) SEVİYESİ

Şükran ACIPINAR

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Dr.Öğr.Üyesi Meltem HENDEK

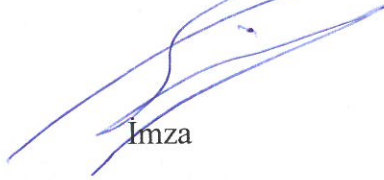
Bu çalışma Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 2018/034 numaralı proje ile desteklenmiştir.

2019-KIRIKKALE

Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı

Uzmanlık Eğitimi Programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri üyeleri tarafından Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 10/04/2019


İmza

Prof. Dr. Berrin Ünsal

Gazi Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi

Jüri Başkanı

İmza

Prof. Dr. Ebru Olgun

Kırıkkale Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi

Üye

İmza

Dr.Öğr.Üyesi Meltem Hendek

Kırıkkale Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi

Danışman

İmza

Prof. Dr. Ali Erdemir

Kırıkkale Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi

Üye

İmza

Prof. Dr. Umut Tekin

Kırıkkale Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi

Üye

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay.....	II
İçindekiler.....	III
Önsöz.....	VII
Simgeler ve Kısaltmalar.....	VIII
Şekiller.....	X
Tablolar.....	XI
ÖZET	1
SUMMARY	3
1.GİRİŞ	5
1.1. Doğal Dişler ve Dental İmplantlar Arasındaki Farklılıklar.....	5
1.2. Peri-implant Hastalık ve Durumlar.....	6
1.2.1. Peri-implant Sağlık.....	7
1.2.1.1. Histolojik Olarak Peri-implant Sağlık.....	9
1.2.1.2. Sağlıklı Dental İmplantlarda Osseointegrasyonun Histolojisi.....	9
1.2.2. Peri-implant Mukositis.....	10
1.2.2.1. Klinik Olarak Peri-implant Mukositis.....	11
1.2.2.2. Histolojik Olarak Peri-implant Mukositis.....	12
1.2.2.3. Peri-implant Mukositisin Rezolüsyonu.....	13
1.2.2.4. Peri-implant Mukositis İçin Risk İndikatörleri.....	13
1.2.2.4.1. Biyofilm.....	13

1.2.2.4.2. Sigara.....	14
1.2.2.5. Diğer Potansiyel Risk Faktörleri.....	14
1.2.3. Peri-implantitis.....	15
1.2.4. Dental İmplantlarda Sert ve Yumuşak Doku Yetersizlikleri.....	28
1.2.4.1. Sert Doku Yetersizlikleri.....	29
1.2.4.1.1. İmplant Yerleşiminden Önce Sert Doku Yetersizlikleri.....	29
1.2.4.1.2. İmplant Yerleşiminden Sonra Sert Doku Yetersizlikleri.....	29
1.2.4.2. Yumuşak Doku Yetersizlikleri.....	30
1.2.4.2.1. İmplant Yerleşiminden Önce Yumuşak Doku Yetersizlikleri.....	30
1.2.4.2.2. İmplant Yerleşiminden Sonra Yumuşak Doku Yetersizlikleri.....	30
1.3. Peri-implant Sulkus Sıvısı.....	31
1.3.1. Peri-implant Sulkus Sıvısı Elde Etme Sürecine Etki Eden Faktörler.....	32
1.3.2. Peri-implant Sulkus Sıvısı Toplama Yöntemleri.....	32
1.3.2.1. Sulkus Yıkama Yöntemi.....	33
1.3.2.2. Kapiller Tüp Yöntemi.....	33
1.3.2.3. Kağıt Strip Yöntemi.....	33
1.3.3. Kağıt Strip Yönteminde Sulkus Sıvısı Hacminin Belirlenmesi.....	34
1.3.3.1. Kağıt Striplerdeki Islak Alanların Mikroskop Altında İncelenmesi.....	34
1.3.3.2. Kağıt Striplerin Tartılması.....	34
1.3.3.3. Periotron Cihazı ile Sulkus Sıvısı Hacminin Belirlenmesi.....	34
1.4. Fibroblast Growth Faktör - 23 (FGF-23)	35

1.5. α -Klotho.....	39
1.6. FGF-23 ve Mineral Metabolizması	40
1.7. FGF-23'ün Düzenlenmesi ve İskelet Proteinleri ile Etkileşim.....	41
1.8. FGF-23 ve Kemik Biyolojisi.....	43
1.9. FGF-23 ve Paratiroid Hormon (PTH) Eksenini.....	44
1.10. FGF-23 ve D Vitamini Eksenini.....	45
1.11. D Vitamini.....	48
1.11.1. Kemik Metabolizmasında D Vitamininin Rolü.....	48
1.11.2. D Vitamininin Antiinflamatuar ve İmmünomodülatör Özellikleri.....	50
1.11.3. Periodontal Hastalıklarda D Vitamini.....	51
2.GEREÇ ve YÖNTEM.....	55
2.1. Çalışma Materyali.....	55
2.2. Peri-implant Durumun Değerlendirilmesinde Kullanılan Klinik İndeksler ve Ölçümler.....	58
2.3. Peri-implant Sulkus Sıvısının Toplanması ve Örneklerin Hazırlanması.....	61
2.4. FGF-23 ve 25(OH)D ₃ Seviyesinin Enzim Bağlı İmmüno-sorbent Analiz (ELISA) ile Ölçülmesi.....	64
2.5. İstatistiksel Analiz.....	66
3.BULGULAR.....	68
3.1. Çalışma Popülasyonu ve Demografik Verileri.....	68
3.2. Klinik Parametre Bulguları.....	71

3.3. Biyokimyasal Analizler.....	75
3.4. FGF-23 ve 25(OH)D ₃ Seviyeleri ile Klinik Parametrelerin Korelasyonu.....	77
4.TARTIŞMA VE SONUÇ.....	79
5.KAYNAKLAR.....	90
6.EKLER.....	127
7.ÖZGEÇMİŞ.....	131



ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimime başladığım günden itibaren bana yol gösteren, ilminden ve tecrübelerinden faydalandığım kadar insani ve ahlaki değerleri ile örnek aldığım, attığım her adımda anlayışını, desteğini, sabrını ve güler yüzünü esirgemeyen, bana her daim güvenen, tezimi tamamlamam konusunda sonsuz özveri gösteren, her zaman sevgiyle hatırlayacağım ve uzmanlık öğrencisi olmaktan gurur ve mutluluk duyduğum çok değerli danışman hocam Dr. Öğr.Üyesi Meltem HENDEK'e;

Uzmanlık eğitimim süresince yardımlarını ve desteklerini her zaman hissettiren, çalışmamın her aşamasında yol gösterici olan, karşılaştığım zorlukları bilgi ve tecrübesi ile aşmamda yardımcı olan, bana insani ve ahlaki değerleri, akademik hayattaki başarıları ve saygınlığı ile örnek olan çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. Ebru OLGUN'a;

Laboratuvar analizlerinde kendisine rahatlıkla ulaşabildiğim, tezimin analizlerinde gerekli yardımlarını esirgemeyen hocam Sayın Prof. Dr. Üçler KISA'ya;

Çalışmamın istatistiksel değerlendirmeleri sırasında yardımcı olan Dr. Öğr. Üyesi Mesut AKYOL ve Arş. Gör. Pervin DEMİR'e;

Birlikte çalışmaktan zevk aldığım, yardımlarını hiçbir zaman benden esirgemeyen, çalışmamda emeği geçen tüm asistan arkadaşlarıma ve bölümümüzde çalışan tüm iş arkadaşlarıma;

Tezimi maddi olarak destekleyen Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi Başkanlığı'na;

Emeklerini tarif edemeyeceğim, varlıklarından büyük kuvvet aldığım, bugünlere gelmemi sağlayan, duaları ve destekleriyle hep yanımda olan çok sevdiğim kıymetli annem Kadriye BAKIR, babam Şenol BAKIR, kardeşlerim Hacer ve Muhammed Ali BAKIR'a;

Desteğini her an hissettiğim, tüm zorluklarda yanımda olan, benimle beraber yorulan, benimle beraber uykusuz kalan sevgili eşim Akif ACIPINAR'a sonsuz sabrı, anlayışı ve fedakarlıkları için çok teşekkür ederim.

SİMGELER VE KISALTMALAR

μ l	: Mikrolitre
μ g	: Mikrogram
25(OH)D ₃	: 25-hidroksi-vitamin D ₃
1,25(OH)D ₃	: 1,25 dihidroksi vitamin D ₃
AAP	: Amerikan Periodontoloji Akademisi
ALP	: Alkalen fosfataz
ANK-1	: Ankyrin 1
CRP	: C-reaktif protein
dL	: Desilitre
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DOS	: Dişeti oluğu sıvısı
ELISA	: Enzim bağılı immünosorbent analiz
E-NPP1	: Ektonükleotid pirofosfataz/fosfodiesteraz 1
FGF	: Fibroblast growth faktör
g	: Gram
Gİ	: Gingival indeks
ICT	: Enflamatuvar hücre infiltratı
IL	: İnterlökin
IU/d	: Uluslararası birim/gün
JAK-1	: Janus ailesi kinaz 1

KAS	: Klinik ataşman seviyesi
kDa	:Kilodalton
KM	: Keratinize mukoza
L	: Litre
mg	: Miligram
ml	: Mililitre
MMP	: Matriks metalloproteinaz
mPI	: Modifiye plak indeksi
mSKİ	: Modifiye sulkus kanama indeksi
NFk B	: Nükleer faktör kappa-B
nmol	: Nanomol
N	: Newton
OPG	: Osteoprotegerin
PBS	: Fosfatla tamponlanmış salin
PCR	: Polimeraz zincirleme tepkimesi
pg	: Pikogram
PİSS	: Peri-implant sulkus sıvısı
RANKL	: Nükleer faktör kappa-B ligandı reseptör aktivatörü
S	: Supurasyon
SD	: Sondlama derinliği
Th	: T yardımcı
TNF	: Tümör Nekroz Faktör

ŞEKİLLER

Şekil 1.1	Sağlıklı dental implanta ait klinik ve radyografik görünüm.....	8
Şekil 1.2	Peri-implant mukositisli dental implanta ait klinik ve radyografik görünüm.....	12
Şekil 1.3	9 yıllık takipte dental implantlarda gözlenen progresif kemik kaybı.....	17
Şekil 1.4	Peri-implantitisli dental implanta ait klinik ve radyografik görünüm.....	20
Şekil 1.5	Dental implantlarda keratinize mukoza yetersizliği	24
Şekil 1.6	FGF-23 sentezi, sekresyonu ve yapısının şematik görüntüsü	38
Şekil 1.7	FGF-23/D vitamini ekseninin şematik görüntüsü.....	47
Şekil 2.1	Sol üst 2. premolar bölgedeki sağlıklı dental implanta ait klinik ve radyografik görünüm	57
Şekil 2.2	Sağ alt kanin bölgedeki peri-implant mukositisli dental implanta ait klinik ve radyografik görünüm.....	57
Şekil 2.3	Sağ alt kanin-premolar bölgesindeki peri-implantitisli dental implanta ait klinik ve radyografik görünüm.....	57
Şekil 2.4	Standart aralıklı, renk kodlu, basıncı kalibre edilmiş plastik periodontal sond.....	58
Şekil 2.5	Dental implantlarda keratinize mukoza yetersizliği ve yeterli keratinize mukoza varlığı.....	60
Şekil 2.6	Kağıt striplerle PİSS örneği toplanması.....	62
Şekil 2.7	Çalışma akış şeması.....	63
Şekil 3.1	Gruplara göre klinik parametrelere ait kutu çizgi grafiği.....	74
Şekil 3.2	Gruplara göre PİSS hacmine ait kutu çizgi grafiği.....	74
Şekil 3.3	Gruplara göre FGF-23 ve 25(OH)D ₃ seviyelerine ait kutu çizgi grafiği....	77

TABLÖLAR

Tablo 1.1	Doğal dişler ve dental implantlar arasındaki farklılıklar	7
Tablo 3.1	Gruplara göre bireylere ait yaş ve cinsiyet dağılımı.....	68
Tablo 3.2	Gruplara göre implantlara ait değişkenlerin dağılımı.....	70
Tablo 3.3	Gruplarda dental implantın fonksiyonda olduğu yıl parametresinin ikili karşılaştırma sonuçları.....	71
Tablo 3.4	Gruplara göre klinik parametrelerin ve PİSS hacim değerlerinin karşılaştırılması.....	73
Tablo 3.5	Gruplarda klinik parametrelerin ikili karşılaştırma sonuçları.....	75
Tablo 3.6	Gruplara göre FGF-23 ve 25(OH)D ₃ konsantrasyonlarının karşılaştırılması.....	76
Tablo 3.7	Gruplarda 25(OH)D ₃ seviyesinin ikili karşılaştırma sonuçları.....	76
Tablo 3.8	FGF-23 ve 25(OH)D ₃ seviyeleri ile klinik parametreler arasındaki korelasyon analizi.....	78

ÖZET

Dental implantlar diş eksikliğine bağlı estetik ve fonksiyonel kayıpların rehabilitasyonunu, restorasyonunu sağlamak amacıyla 1960 yıllarından beri uygulanmaktadır. Peri-implant hastalıklar dental implantlarda primer etiyolojik faktör olan bakteriyel biyofilme karşı oluşan enflamatuvar hastalıklardır. Peri-implant mukosistite yalnızca dental implant etrafındaki yumuşak dokuda enflamasyon bulguları; peri-implantitiste de bu bulgulara ek olarak implantı destekleyen alveoler kemikte kayıp olması gerekmektedir.

Fibroblast büyüme faktörü-23 (FGF-23), kemik hücreleri tarafından salınan temel fizyolojik rolleri bulunan peptid yapılı bir hormondur. FGF-23 mineral metabolizmasına katılan sistemik hormonları ve ekstrasellüler matriksin mineralizasyonunu düzenleyen lokal kemik türevli faktörleri içeren kompleks endokrin ağlarda merkezi bir rol oynamaktadır. FGF-23'ün temel rolü, fosfat dengesini sağlaması ve 25-hidroksi-vitamin D₃ (25(OH)D₃) degradasyonundaki artış ve aktivasyonundaki azalma ile dolaşımdaki 1,25-dihidroksi-vitamin D₃ konsantrasyonunu azaltmasıdır.

D vitamini kalsiyum fosfat homeostazını ve mineral kemik metabolizmasını düzenleyen yağda çözünen bir hormondur. Bu vitamin, osteoblastlardan kemik matriks üretimini stimüle edebilir ve kemik remodeling sürecini optimize eder. D vitamininin karaciğerde hidroksilasyona uğrayan formu 25(OH)D₃ dolaşımında en fazla bulunan D vitamini formudur.

Bu kontrollü kesitsel klinik çalışmanın amacı; sağlıklı (n=30), peri-implant mukositisli (n=30) ve peri-implantitisli (n=30) dental implantların peri-implant sulkus sıvısında (PİSS) FGF-23 ve 25(OH)D₃ seviyesini değerlendirmektir. Çalışmada, klinik parametreler olarak sondlama derinliği (SD), klinik ataşman seviyesi (KAS), supurasyon (S), modifiye plak indeksi (mPI), gingival indeks (GI), modifiye sulkus kanama indeksi (mSKİ), keratinize mukoza genişliği (KM) kaydedildi ve peri-implant sulkus sıvısı (PİSS) alındı. FGF-23 ile 25(OH)D₃ seviyeleri enzim bağımlı immüno-sorbent analiz (ELİSA) ile analiz edildi.

SD, KAS, mPİ, Gİ, mSKİ ve PİSS hacmi değerleri peri-implantitis grubunda peri-implant sağlık ve peri-implant mukositis grubundan, peri-implant mukositis grubundaki değerler de peri-implant sağlık grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazlaydı. S varlığı ve KM gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdi. S varlığı peri-implantitis grubunda diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. KM ise peri-implantitis grubunda diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde az belirlendi. PİSS'de değerlendirilen 25(OH)D₃ vitamini değerleri sağlıktan hastalığa geçişte istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterirken, FGF-23 değerleri için istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. 25(OH)D₃ vitamini seviyeleri KAS, SD, mPİ, S, Gİ, mSKİ ile istatistiksel olarak anlamlı negatif korele ve FGF-23 ile pozitif, istatistiksel olarak önemsenmeyecek düzeyde düşük korele bulundu.

Sonuç olarak; peri-implant sağlıktan hastalığa geçişte 25(OH)D₃ yeni bir teröpatik hedef olabilir. Peri-implant hastalıklarda 25(OH)D₃ ve FGF-23'ün rolünü daha iyi anlamak için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: 25-hidroksi-vitamin D₃, fibroblast growth faktör-23, peri-implant mukositis, peri-implant sulkus sıvısı, peri-implantitis.

SUMMARY

Dental implants have been applied since 1960 to provide rehabilitation and restoration of aesthetic and functional defects due to tooth deficiency. Peri-implant diseases are inflammatory diseases that arise against bacterial biofilm, which is the primary etiological factor in dental implants. Peri-implant mucositis may be identified as inflammation in the soft tissue around the dental implant. Peri-implantitis may be also identified as alveolar bone loss around the dental implant in addition to inflammation of soft tissue.

Fibroblast growth factor- 23 (FGF-23) is a peptide-structured hormone with essential physiological roles released by bone cells. FGF-23 plays a central role in complex endocrine networks involving local bone-derived factors that regulate mineralization of extracellular matrix and systemic hormones involved in mineral metabolism. The main role of FGF-23 is to provide phosphate balance and to decrease circulating 1,25-dihydroxy-vitamin D₃ concentrations through a decrease in the activation and an increase in the degradation of 25-hydroxy-vitamin D₃ (25(OH)D₃).

Vitamin D is a fat-soluble hormone that regulates calcium phosphate homeostasis and mineral bone metabolism. This vitamin can stimulate bone matrix production from osteoblasts and optimize the bone remodeling process. 25(OH)D₃, which is the form of vitamin D that undergoes hydroxylation in the liver, is the most commonly found vitamin D in circulation.

This controlled cross-sectional clinical study aimed to evaluate the level of FGF-23 and 25(OH)D₃ in peri-implant sulcus fluid (PISF) of dental implants with healthy (n=30), peri-implant mucositis (n=30) and peri-implantitis (n=30). In the study, probing depth (PD), clinical attachment level (CAL), suppuration (S), modified plaque index (mPI), gingival index (GI), modified sulcus bleeding index (mSBI), keratinized mucosa width (KMW) were recorded as clinical parameters and PISF was obtained. The FGF-23 and 25(OH)D₃ levels were analyzed by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

PD, CAL, mPI, GI, mSBI and PISF volume values were statistically different among groups. These clinical parameters were significantly higher in the peri-implantitis group than the peri-implant health and peri-implant mucositis groups, and these values in the peri-implant mucositis group were statistically significantly higher than the peri-implant health group. The presence of S and KMW parameters showed a statistically significant difference among the groups. S was significantly higher in the peri-implantitis group than the other two groups. KMW was significantly lower in the peri-implantitis group than the other two groups. PISF 25(OH)D₃ levels were significantly lower in the peri-implantitis group than the peri-implant health and peri-implant mucositis groups whereas there was no statistically significant difference for FGF-23 values among groups. 25(OH)D₃ levels were significant negatively correlated with CAL, PD, mPI, S, GI, mSBI and were found to be positively and statistically negligible level correlated with FGF-23.

As a result; it was demonstrated 25(OH)D₃ may be a new therapeutic target from peri-implant health to disease. Further researchs are needed to better understand the role of 25(OH)D₃ and FGF-23 in peri-implant diseases.

Keywords: 25-hydroxy-vitamin D₃, fibroblast growth factor-23, peri-implant mucositis, peri-implant sulcus fluid, peri-implantitis.

1. GİRİŞ

Oral rekonstrüksiyonlarda dental implantların kullanımı, yaklaşık 50 yıl önce ticari olarak saf titanyumdan yapılan implantların, doğrudan kemik-implant teması ile kemikte ankraj sağladığının keşfedilmesiyle başlamıştır (Buser ve ark. 2017). Bu fenomen, günümüzde osseointegrasyon olarak adlandırılmaktadır. Osseointegrasyon, önceleri ışık mikroskopunda gözlenebilen kemik ve implant teması olarak (Brånemark ve ark. 1969) tanımlanırken, daha sonraları bu tanım “canlı kemik ve yük taşıyan bir implantın yüzeyi arasında doğrudan fonksiyonel ve yapısal bir bağlantı” olarak güncellenmiştir (Albrektsson ve Sennerby 1991). Osseointegre dental implantların günümüzde, kısmen ve tamamen dişsiz hastaların tedavisinde kullanılması devrim yaratmış ve protetik uygulama yelpazesini genişletmiştir. Yüksek düzeyde öngörülebilirlik (Lang ve ark. 2004, Jung ve ark. 2008) uzun süreli fonksiyonel, estetik sonuçlar sağlaması ve tek veya çok sayıda eksik diş yerine kullanılabilmeleri nedeniyle endosseöz dental implantların kullanımı çok çeşitli klinik problemleri çözmek için yaygın bir tedavi yaklaşımı haline gelmiştir (AAP 2013). Literatüre göre, dental implantların 10 yıllık sağ kalım oranı % 95'in üzerine çıkmış olmasına rağmen (Buser ve ark 2012, Degidi ve ark. 2012, Gotfredsen 2012) implant kaybının da dahil olduğu artan mekanik ve biyolojik komplikasyonlar da çok sayıda çalışmada bildirilmiştir (Berglundh ve ark. 2002, Pjetursson ve ark. 2004, Bragger ve ark 2005). Uzun yıllar takip edilen çalışmalar ile de bu veriler desteklenmiştir (Dierens ve ark. 2012, Chappuis ve ark. 2013, Vandeweghe ve ark. 2016).

1.1 Doğal Dişler ve Dental İmplantlar Arasındaki Farklılıklar

Doğal dişlerden farklı olarak dental implantlar periodontal ligament gibi karakteristik periodontal yapılardan yoksundur (Sheridan ve ark. 2016). Doğal dişlerde yumuşak dokuları sementle birleştiren dentoalveoler ve dentogingival lif demetleri, peri-implant dokularda görülmemektedir. Doğal dişler ile dental implantlar arasındaki bir diğer farklılık ise, dişin soket içinde hareket edebilmesi

ve implantların ise kemik içinde sabit olarak (ankilozan) bulunmasıdır (Araujo ve Lindhe 2018). Doğal dişler ile dental implantların farklılıkları Tablo 1.1’de özetlenmiştir. İmplantların doğal dişlerden bu farkları, implantları enflamasyona ve artan bakteriyel plak akümülyasyonuna daha duyarlı, dirençsiz kılar ve peri-implant dokularında enfeksiyon ve travma açısından daha yüksek risk oluşturur (Berglundh ve ark 1992). Bu nedenle osseointegre dental implantların kullanımının artması ile birlikte peri-implant dokularında meydana gelen biyolojik komplikasyonların prevalansında da artış gözlenmektedir.

1.2. Peri-implant Hastalık ve Durumlar

İmplantların biyolojik komplikasyonu olarak meydana gelen hastalıklar ilk olarak 1993 yılında gerçekleştirilen İlk Avrupa Periodontoloji Çalıştayı’nda belirlenmiş ve tanımlanmıştır. Osseointegre dental implantları etkileyen bu biyolojik komplikasyonlar, esas olarak, bakteriyel biyofilm ile ilişkili enflamatuvar durumları içermektedir (Sanz ve ark. 2012, Jepsen ve ark. 2015). Geçmişte bu patolojik durumların peri-implant mukositis ve peri-implantitis olmak üzere iki klinik çeşidi tanımlanmıştır ancak 2017 Dünya Çalıştayı’nda peri-implant hastalıklar ve durumlar olarak peri-implant mukositis ve peri-implantitisin yanında “sert ve yumuşak doku yetersizlikleri” de açıklanmıştır. Günümüzde, peri-implant hastalıklar, etiyolojisinde duyarlı bir konaktaki bakteriyel plağın başlıca rol oynadığı, sebep-sonuç ilişkisi gösterilen yaygın bir durumdur (Zitzmann ve ark. 2001).

Peri-implant dokularında meydana gelen bu hastalıkların ayırt edilebilmesi için öncelikle peri-implant sağlığın çok iyi tanınması ve anlaşılması gerekmektedir ki böylece uygun bir tanı belirlenebilir ve hastalığın mevcut olduğu durumlarda uygun bir tedavi yöntemi seçilebilir.

1.2.1. Peri-implant Sağlık

Klinik olarak sağlıklı peri-implant dokularda eritem, sondlamada kanama, ödem ve supurasyon gibi enflamasyonun klinik belirtileri gözlenmez (Şekil 1.1) ve peri-implant mukoza implantın etrafında sıkı bir sızdırmazlık oluşturur (Renvert

Tablo 1.1: Doğal dişler ve dental implantlar arasındaki farklılıklar

	DİŞ	İMLANT
Bağlantı	Periodontal ligament	Osseointegrasyon, fonksiyonel ankiloz, fibröz olmayan bağlantı
Fibril Yönü	Dik	Paralel (yüzeyine lazerle microetched yapılanlar hariç)
Proprioreseptör	Periodontal ligament mekanoreseptörleri	Dokunma duyusu için osseoperception
Aksiyal mobilite	Aksiyal 25-100 µm	Vertikal 3-5 µm
Horizontal mobilite	Bukkolingual yönde vertikal 56-150 µm	Bukkolingual yönde 10-50 µm
Lateral yüklercevap	Kök apikal üçlüsünde rotasyona uğrar, Kuvvet, kök boyunca kret tepesine doğru azalır	Kuvvet implant çevresindeki kemiğin kret tepesinde yoğunlaşır Rotasyon olmaz
Hareket fazları	Doğrusal olmayan 2 faz PDL sınırları içinde vertikal Alveoler kemiğin elastik deformasyonu	Doğrusal Başlangıç fazı yok, sadece sekonder/elastik faz
Lateral kuvvetlerde fulkum eksen	Kökün apikal üçlüsü	Kretal kemik
Yük taşıma	Şok absorpsiyon	Kretal kemikte stres oluşumu
karakterleri	Stres dağılımı	
Elastikiyet modülü	Kortikal kemik ile benzer	Kortikal kemiğin 5-10 katı
Aşırı yükleme	Periodontal ligamentte kalınlaşma, mobilite, fremitus, ağrı	Vida gevşemesi/kırık, abutment/proteзде kırık, kemik kaybı, implant kırığı

Bu tablo, SHERIDAN RA, DECKER AM, PLONKA AB, WANG HL (2016) The Role of Occlusion in Implant Therapy: A Comprehensive Updated Review. *Implant Dent*, 25, 829-883' den alınmıştır.

ve ark. 2018). Önceki değerlendirmelerle karşılaştırıldığında sondlama derinliğinde artışın ve radyografik olarak başlangıç kemik remodelinginden kaynaklanan kemik seviyesi değişikliklerinin ötesinde kemik kaybının olmaması gerekir. İmplant fonksiyona geçtikten sonraki ilk yıl alveoler kemiğin remodelingi gerçekleşmektedir, fakat implant yerleştirildikten sonra başlayan bu alveoler kemiğin kaybı sağlıklı durumlarda 2 mm'yi geçmemelidir (Lindquist ve ark.1996,

Cochran ve ark. 2009, Gholami ve ark. 2014). İlk yıl boyunca veya sonrasında oluşabilecek 2 mm'ye eşit veya 2 mm'den büyük kemik kaybı patolojik olarak kabul edilmelidir. Yerleştirmeyi takiben implant çevresindeki yumuşak dokunun yüksekliği başlangıç sondlama derinliğini etkiler. Genel olarak, peri-implant dokuların sondlaması yaklaşık 0.25 N'luk hafif bir kuvvetle yapılmalı (Heitz-Mayfield 2008) ve peri-implant sağlık ile ilişkili sondlama derinliği 5 mm'den küçük veya 5 mm'ye eşit olmalıdır (Araujo ve Lindhe 2018). Ancak peri-implantitisin tedavi edilmesinin ardından farklı kemik desteği seviyeleri ile peri-implant doku sağlığının var olabileceği de unutulmamalıdır (Renvert ve ark. 2018). İmplantlar etrafındaki yumuşak dokunun, komşu dişetine göre sondlamaya karşı daha az direnç göstermesinin (Lang ve ark. 1994, Abrahamsson ve Soldini 2006) ve implantlar etrafında bir periodontal ligamentin yokluğunun ve protetik tasarımın, dental implantlarda sondlama derinliği ölçümlerini etkilediği öne sürülmüştür (Serino ve ark. 2013). Bu özellikler, klinik olarak sağlıklı dental implantlarda sondlama sırasında mekanik olarak travma ile indüklenen kanamaya yol açabilir (Abrahamsson ve Soldini 2006). Peri-implant enflamasyon ve mekanik olarak indüklenen travma kaynaklı kanama ("nokta" şeklindeki lokal kanama) arasında ayırım yapmanın zor olması nedeniyle kanamanın hafif kuvvetler (0.25 N) kullanılarak dikkatlice yorumlanması gerekir (Renvert ve ark. 2018). Bu nedenle, modifiye sulkus kanama indeksi ile dental implantlarda kanama derecesinin bir sınıflandırılması önerilmiştir, bu sistemde "0" skoru sağlıklı koşulları ve "1" skoru izole bir kanama noktasını temsil etmektedir (Mombelli ve ark. 1987).



Şekil 1.1: Sağlıklı dental implanta ait klinik ve radyografik görünüm.*MONJE A, INSUA A, WANG HL (2019) Understanding Peri-Implantitis as a Plaque-Associated and Site-Specific Entity: On the Local Predisposing Factors.*J Clin Med*, 25, 8'den alınmıştır.

1.2.1.1. Histolojik Olarak Peri-implant Sağlık

Mikroskopik düzeyde sağlıklı peri-implant mukoza keratinize veya keratinize olmayan epitel ile kaplı bir bağ dokusu çekirdeğinden oluşur. Peri-implant mukoza ortalama 3 ila 4 mm yüksekliğindedir ve implant yüzeyine bakan epitel yaklaşık 2 mm uzunluğundadır (Araujo ve Lindhe 2018). Dental implantların etrafında biyolojik genişlik yaklaşık 3,5 mm olarak gösterilmiştir (Tomasi ve ark. 2014). Sağlıklı peri-implant mukozal koşullarda, bariyer epitel ve enflamatuvar hücrelerin varlığı, peri-implant yumuşak doku manşetini oluşturur (Zitzmann ve ark. 2002). Enflamatuvar hücrelerin küçük kümeleri genellikle bariyer epitelin lateral bağ dokusunda bulunur. İmplantın kemik içi parçasının çoğunun mineralize kemikle (yaklaşık % 60) temas ettiği görülürken, kalan kısım kemik iliği, vasküler yapılar veya fibröz doku ile temastadır. Keratinize mukoza (KM), implant etrafında bulunan çiğneme mukozasını tarif etmek için kullanılan bir terimdir. KM, bir ortokeratinize skuamoz epitel ile kaplanan bir lamina propria (fibroblastlar ve eşit miktarda tip I ve tip III kollajen içeren fibröz bağ dokusu) içerir (Araujo ve Lindhe 2018). KM'nin dişlerin fasial/bukkal tarafındaki genişliği, kontralateral implant alanlarından yaklaşık 1 mm daha fazladır (Chang ve ark 1999, Chang ve Wennström 2013, Parpaiola ve ark. 2015). Yapılan bir çalışmada ise, sondlama derinliğinin tabanındaki fasial KM'nin kalınlığı, implantlarda dişlerden daha fazla bulunmuştur (Chang ve ark 1999).

1.2.1.2. Sağlıklı Dental İmplantlarda Osseointegrasyonun Histolojisi

Osseointegrasyon histolojisinin değerlendirildiği hayvan modellerinde yara bölmeleri ilk olarak, enflamatuvar hücreler, sayısız mezenkimal hücreler ve yeni oluşan damarlar içeren granülasyon dokusu ile değişen bir pıhtı ile dolmuştur. Yaklaşık 1 haftalık iyileşmeden sonra, bölmelerin ortasındaki damar yapıları etrafında ve implantın küçük alanları ile doğrudan temas halinde örgü kemiğin parmak benzeri projeksiyonları meydana gelmiştir. 2 ila 4 hafta sonra bölmeler, implantın yüzeyine ulaşmak için eski kemikten uzanan örgü kemik ile dolmuştur.

6 ila 12 haftalık dönemde örgü kemik, lamellar kemik ve kemik iliği ile değişmiş ve kemik - implant teması oluşmuştur. Deneilerin sonunda, orta derecede pürüzlü implant yüzeyinin yaklaşık % 60'ı mineralize kemik ile kaplanmıştır (Berglundh ve ark 2003, Abrahamsson ve ark. 2004). Yapılan insan çalışmalarından elde edilen bulgular, doğrudan kemik (mineralize doku) - implant temasının 6 ila 12 haftalık bir iyileşme süresinden sonra yaklaşık % 60 olduğunu belgeleyerek hayvan sonuçlarını doğrulamıştır (Bosshardt ve ark. 2011, Cecchinato ve ark. 2012, Donati ve ark. 2013).

Sağlıklı peri-implant dokuların özelliklerinin anlaşılması, implantlar etrafındaki kemik seviyesinde gözlenen değişikliklerin takibinin sağlanabilmesi için (tercihen standartlaştırılmış bir film tutucu kullanılarak) ağız içi radyografik verilerinin elde edilmesi, sağlık ve hastalık arasında ayırım yapılmasını, peri-implant hastalıkların tanınmasını kolaylaştıracaktır.

1.2.2. Peri-implant Mukositis

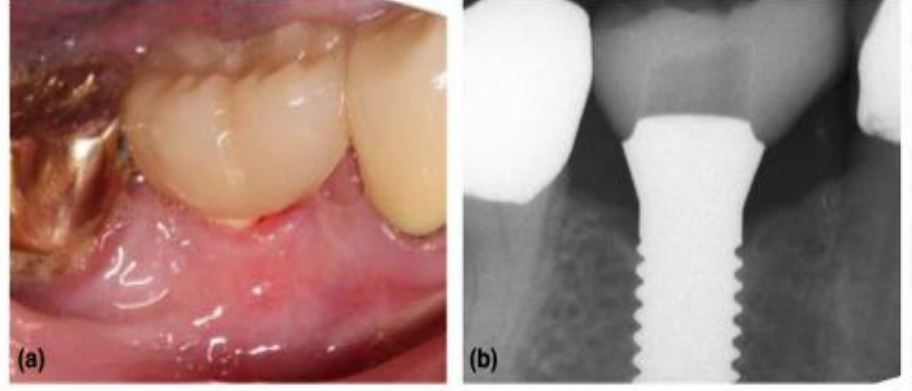
Amerikan Periodontoloji Akademisi ve Avrupa Periodontoloji Akademisi 2017 Dünya Çalıştayı'na göre; doğal dişlerdeki gingivitise benzer şekilde dental implantlarda biyofilm birikmesinden kaynaklanan, implant-mukoza arayüzünde konak - mikroorganizma homeostazını bozan, ilk kemik remodelinginden sonra ek kemik kaybı veya devam eden marjinal kemik kaybı olmaksızın implantı çevreleyen yumuşak dokuların enflamatuvar bir lezyonu, peri-implant mukositis olarak tanımlanmıştır (Heitz-Mayfield ve Salvi 2018). Çalışmalarda peri-implant mukositisin prevalansı yüksek bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmaya göre peri-implant mukositis prevalansı, hastaların yaklaşık % 80'inde ve implantların % 50'sinde rapor edilmişken (Lindhe ve ark. 2008) başka bir çalışmada ise % 59 olarak belirlenmiştir (Renvert ve ark. 2007). Peri-implant mukositis biyofilm kontrolü sağlandığında geri dönüş gösteren bir durumdur (Heitz-Mayfield ve Salvi 2018).

1.2.2.1. Klinik Olarak Peri-implant Mukositis

Klinik olarak peri-implant mukositis varlığında enflamasyonun klinik belirtileri gözlenir ve devam eden marjinal peri-implant kemik kaybının olmaması gerekir. Enflamasyonun en önemli klinik belirtisi sondlama sırasında kanama olmasıdır. Ek belirtiler ise eritem, ödem ve supurasyondur (Heitz-Mayfield ve Salvi 2018). Dental implantlar çevresinde bakteriyel biyofilmlerin deneysel birikimi ile bir enflamatuvar tepkinin (deneysel peri-implant mukositis) gelişimi arasında bir neden - sonuç ilişkisi gösterilmiştir (Pontoriero ve ark. 1994, Zitzmann ve ark. 2001, Salvi ve ark. 2012, Meyer ve ark. 2017). Pontoriero ve ark. (1994) yaptıkları çalışmada oral hijyen uygulamalarının kaldırıldığı 3 haftalık sürede, ödem, kızarıklık ve kanama gibi mukozal enflamasyonu gözlemlemişlerdir. Bu sonuçlar, deneysel gingivitis modelinde elde edilen sonuçlarla tutarlıdır (Loe ve ark. 1965).

Klinik olarak peri-implant mukositis durumlarını tanımlamak için; önceki muayenelere göre daha fazla bir sondlama derinliği ile veya olmaksızın enflamatuvar peri-implant yumuşak doku lezyonunun bir göstergesi olarak hafif sondlamada çizgi veya damla şeklinde kanama ve/veya supurasyon varlığı ve başlangıç kemik remodelinginden kaynaklanan kretal kemik seviyesi değişikliklerinin ötesinde kemik kaybının olmaması gereklidir (Şekil 1.2). Sondlamadan kaynaklanan lokal (nokta şeklinde) kanama noktası dikkatle değerlendirilmelidir çünkü; diğer enflamasyon bulgularının yokluğunda travmatik (sondlama) bir yaralanmanın sonucu olabilir. Genel olarak hastalar tarafından bildirilen diğer yaygın bir semptom ise ağrıdır (Renvert ve ark. 2018). İmplantların intraoral radyografik değerlendirmesi, her zaman enflamasyonun değerlendirilmesine dahil edilmelidir. Çünkü başlangıçta alınan ve tanımlanmış (üst yapısında) referans noktaları olan radyografiler mezial ve distal peri-implant kemik seviyelerinin gelecekteki değerlendirilmesi için kullanılmalıdır. İmplant yerleşiminden sonraki ilk yıl boyunca alveoler kemiğin remodelingi gerçekleşmektedir ancak kemik seviyesindeki değişimin 2.0 mm'den fazla olmaması gerekmektedir (Lindquist ve ark. 1996, Cochran ve ark. 2009, Gholami ve ark. 2014). Bu ilk remodeling sürecinden kaynaklanan kretal kemik seviyesi

değişikliklerinin ötesinde kemik kaybının varlığı, ilerleyici peri-implant enfeksiyonu veya implant bileşenlerinin gevşemesi/kırılması ve fazla siman gibi diğer lokal faktörleri düşündürmelidir (Renvert ve ark. 2018).



Şekil 1.2: Peri-implant mukositisli dental implanta ait klinik (a) ve radyografik (b) görünüm.*SCHWARZ F, JOHN G, HEGEWALD A, BECKER J (2015) Non-surgical treatment of peri-implant mucositis and peri-implantitis at zirconia implants: a prospective case series.*J Clin Periodontol*, 42, 783-788'den alınmıştır.

1.2.2.2. Histolojik Olarak Peri-implant Mukositis

Histolojik olarak osseointegre dental implantlar etrafındaki sağlıklı peri-implant mukozadan, bakteriyel biyofilm birikimini takiben bariyer epitel boyunca lökositlerin migrasyonu ve bariyer epitele bitişik bağ dokusunda artan bir T - B lenfosit oranına sahip bir enflamatuvar infiltratın oluşumu (Zitzmann ve ark. 2001) ile birlikte peri-implant mukositis gelişir. Ayrıca yapılan çalışmalarda histolojik inceleme, yumuşak dokuların marjinal kısmında bulunan, implantlarda bariyer epitele ve dişlerde bileşim epiteline komşu olan bağ dokuda bir enflamatuvar hücre infiltratı göstermiştir (Berglundh ve ark. 1992, Gualini ve Berglundh 2003). Başka bir hayvan çalışmasında enflamatuvar infiltratın bariyer epitelin ötesine uzanmadığı ve gingivitis lezyonlarına göre peri-implant mukositis lezyonlarında daha fazla olduğu bulunmuştur (Ericsson ve ark. 1992).

1.2.2.3. Peri-implant Mukositisin Rezolüsyonu

Peri-implant mukositisin rezolüsyonu üzerine yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar ortaya çıkmıştır. Yapılan bir çalışmaya göre biyofilm kontrolünün yeniden sağlanmasından 21 gün sonra implant bölgelerinde gingival indeks deney öncesi seviyelere ulaşamamıştır (Salvi ve ark 2012). Bu sonuç, insanlarda deneysel peri-implant mukositisin rezolüsyonunun 3 haftadan uzun sürebileceğini göstermesine rağmen başka bir çalışmada değerlendirilen tüm klinik parametreler, 3 haftalık biyofilm kontrolünden sonra deney öncesi seviyelere geri dönmüştür (Meyer ve ark. 2017). Etkili bir şekilde tedavi edildiğinde, gingivitis gibi peri-implant mukositis geri dönüş gösteren bir durumdur (Pontoriero ve ark. 1994, Salvi ve ark. 2012).

1.2.2.4. Peri-implant Mukositis İçin Risk İndikatörleri

Peri-implant mukositis için risk indikatörleri olarak tanımlanan faktörler arasında biyofilm birikimi, sigara ve radyasyon bulunur. Güncel sistematik bir derleme peri-implant mukositis için potansiyel risk indikatörlerini özetlemiş ve risk indikatörleri olarak biyofilm birikimini ve sigara içmeyi tanımlamıştır (Renvert ve Polyzois 2015). Diabetes mellitus (DM), KM eksikliği ve artık siman gibi potansiyel risk faktörleri için daha fazla kanıt gereklidir (Heitz-Mayfield ve Salvi 2018).

1.2.2.4.1. Biyofilm

Biyofilm birikimi, osseointegre dental implantlar etrafında peri-implant mukositis varlığı ile ilişkilidir (Ferreira ve ark. 2006, Roos-Jansaker ve ark. 2006a, Konstantinidis ve ark. 2015). Plak skorları ile peri-implant mukositis arasında

anlamalı bir doza bağımlı ilişki olduğu ve peri-implant mukositis prevalansının hasta seviyesinde % 64.6, implant seviyesinde % 62.6 olduğu bildirilmiştir (Ferreira ve ark. 2006). 9-14 yıllar arasında fonksiyonda olan implantları inceleyen bir çalışmada da plak skorlarının peri-implant mukositis varlığı ile anlamalı seviyede ilişkili olduğu gösterilmiştir (Roos-Jansaker ve ark. 2006a). Sonuç olarak, biyofilm akümüasyonu peri-implant mukositis için temel risk indikatörüdür ve biyofilm kontrolü sağlandığı takdirde peri-implant mukositis geri dönüş gösteren bir hastalıktır.

1.2.2.4.2. Sigara

Sigara çevresel bir risk faktörüdür. Sigara kullananların 3.8'lik bir olasılık oranı ile peri-implant mukositise ve 31.6'lık bir olasılık oranı ile peri-implantitise sahip olduğu gösterilmiştir (Rinke ve ark. 2011). Sigara içen hastalarda daha büyük bir peri-implant mukositis riski, daha fazla peri-implant enflamasyon ve komplikasyon riski gözlenmiştir (Schwartz-Arad ve ark. 2002, McDermott ve ark. 2003, Swierkot ve ark. 2012).

1.2.2.5. Diğer Potansiyel Risk Faktörleri

Radyasyon tedavisinin peri-implant mukositis için potansiyel bir risk indikatörü olduğu kanıtlanmıştır (Karbach ve ark. 2009).

Kötü kontrollü DM'nin (HbA1c seviyeleri > 10.1), implantlarda sondlamada artmış kanama ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Gómez-Moreno ve ark. 2015).

KM miktarının peri-implant mukositis için bir risk indikatörü olarak araştırıldığı çalışmalarda, yetersiz genişlikte (<2 mm) KM ile çevrili olan veya hiç KM'si olmayan implantlarda yüksek oranda peri-implant mukositis bildirilmişken (Bouri ve ark. 2008, Adibrad ve ark. 2009, Schrott ve ark. 2009, Crespi ve ark.

2010, Lin ve ark. 2013, Boynuegri ve ark. 2013), herhangi bir ilişki bulmayan (Zigdon ve Machtei 2008, Wennström ve Derks 2012, Frisch ve ark. 2015) veya pozitif bir ilişki gösteren farklı çalışmalar da bulunmaktadır (Roos-Jansaker ve ark. 2006b). Yumuşak doku sağlığını ve stabilitesini korumak için implantların etrafındaki KM'nin varlığı veya minimum genişliği için kanıtlar halen tartışmalıdır.

Artık simanın, peri-implant mukositisin klinik bulguları ile ilişkilendirildiği çalışmalarda (Wilson 2009, Linkevicius ve ark. 2013, Pesce ve ark. 2015, Renvert ve Polyzois 2015) artık simanın varlığında daha fazla peri-implant mukositis belirtileri olduğu gösterilmiştir. Siman tutuculu protezleri olan bireylerde, vida tutuculu protezleri olan bireylere kıyasla peri-implant mukositis daha sık görülmüştür (Linkevicius ve ark. 2013). Bu nedenle, artık simanı önlemek için, protetik restorasyon kenarları peri-implant mukozal sınırdan veya üzerinde yer alarak siman uzaklaştırılmasına izin vermelidir.

1.2.3. Peri-implantitis

Peri-implantitis, Amerikan Periodontoloji Akademisi ve Avrupa Periodontoloji Akademisi 2017 Dünya Çalıştayı'na göre; peri-implant mukositis de olduğu gibi endoosseöz bir implantı çevreleyen mukozada enflamasyonun varlığına ek olarak destekleyici peri-implant kemiğin progresif kaybı ile karakterize patolojik durum olarak tanımlanmıştır (Schwarz ve ark. 2018). İmplantın cerrahi yerleştirilmesi ve ilk yüklemenden sonra iyileşme sürecinde kretal kemik yüksekliğinin 0,5 ve 2 mm arasında rezorbe olduğu düşünülmektedir (Lindquist ve ark. 1996, Cochran ve ark. 2009). Peri-implant kemikte cerrahi travmadan sonra ve biyolojik genişlik oluşumuna bağlı olarak başlangıç remodeling gerçekleşir ancak yıllar boyunca da remodeling süreci devam etmektedir (Baldassarri ve ark. 2012, Monje ve ark. 2016a, Kim ve ark. 2016). Başlangıç kemik remodelingine bağlı kaybın dışında kemik kaybı ile ilgili herhangi bir ek radyografik kanıt, peri-implant hastalığı düşündürmektedir.

Peri-implantitisin farklı tanımlarının kullanılması sebebiyle prevalansı üzerine yapılan çalışmalarda farklılıklar vardır (Koldsland ve ark. 2010, Mombelli ve ark. 2012, Pesce ve ark. 2014). Lindhe ve ark. (2008) yaptıkları çalışmada peri-implantitis prevalansını hastaların % 28-56'sında ve implantların % 12-40'ında rapor etmiştir. Başka bir çalışmada ise 10 yıllık klinik sonuçlara göre dahil edilen implantların % 5'inden daha azının, pürülan enfeksiyon veya peri-implantitis teşhisi aldığı ortaya konulmuşken (Albrektsson ve ark. 2012), farklı bir çalışmada ise peri-implantitis tanısı % 14.9 olarak saptamıştır (Renvert ve ark. 2007). Çalışmalarda implantların etrafındaki sondlama derinlikleri için farklı eşik seviyelerinin kullanılması, peri-implantitisi tanımlamak için gereken kriterlerde büyük bir varyasyon olduğunu göstermektedir (Renvert ve ark. 2018). Bu varyasyon, şu anda peri-implantitisin tek bir tanımının ya da peri-implant hastalığı tanımlamak için kullanılacak standart parametrelerin olmadığı sonucuna varılan bir çalışma ile teyit edilmiştir (Ramanauskaite ve ark. 2016). Peri-implantitisin tanımlanmasındaki bu geniş heterojenliği anlamak ve peri-implantitisi karakterize etmekteki en güncel konsensus aşağıdaki gibidir:

1) Peri-implantitis lezyonlarında peri-implant mukositis ile aynı klinik enflamasyon bulguları mevcuttur.

2) Peri-implant mukositis ve peri-implantitis tanısı arasındaki ayırt edici fark, dental radyografilerde tanımlanan, peri-implantitiste kemik kaybının varlığıdır (Şekil 1.3) (Schwarz ve ark. 2018).

Fonksiyonun ilk yılını takiben, dental implantlar etrafındaki ≥ 2 mm kemik kaybının peri-implantitisi temsil ettiği konusunda genel bir anlaşma yapılmıştır (Sanz ve ark 2012, Gholami ve ark. 2014).

Amerikan Periodontoloji Akademisi ve Avrupa Periodontoloji Akademisi 2017 Dünya Çalıştayı'nda peri-implantitisin klinik uygulama için tanısı şu kriterleri içermektedir:

1. Sondlamada kanama ve/veya supurasyon ile birlikte peri-implant yumuşak dokudaki enflamatuvar değişikliklerin varlığı
2. Üst yapısının yerleştirildiğinde elde edilen ölçümlerle karşılaştırıldığında sondlama derinliklerinin artması
3. Protez rekonstrüksiyonunun uygulanmasını takiben 1 yıldaki radyografik kemik seviyesi değerlendirmesi ile ilişkili progresif kemik kaybı
4. İlk radyografilerin ve sondlama derinliklerinin yokluğunda, ≥ 3 mm kemik kaybının ve/veya kanama ile birlikte ≥ 6 mm sondlama derinliği varlığı



Şekil 1.3: 9 yıllık takipte dental implantlarda gözlenen progresif kemik kaybı.*DERKS J, SCHALLER D, HAKANSSON J, WENNSTROM JL, TOMASI C, BERGLUNDH T (2016b) Peri-implantitis—onset and pattern of progression. *J Clin Periodontol*, 43, 383–388’den alınmıştır.

Günlük klinik uygulamada, implantın fonksiyona geçtiği zaman biliniyorsa yıllık kemik kaybı oranını değerlendirmek değerli olabilir (Renvert ve ark. 2018).

Aynı çalıştayda peri-implantitis için çıkan güncel sonuçlar şu şekildedir:

- 1) Peri-implantitis, dental implantların etrafındaki dokularda meydana gelen ve peri-implant bağ dokusunda enflamasyon ve destekleyici kemiğin progresif kaybı ile karakterize patolojik bir durumdur.

2) Peri-implant mukositisin peri-implantitise geçişte gözlenen histopatolojik ve klinik durumlar tam olarak anlaşılammıştır.

Gingivitisin periodontitisin öncüsü olduğunun anlaşılmasıyla peri-implant mukositisin de peri-implantitisin öncüsü olduğu düşünülmektedir (AAP 2013). Plak akümülyasyonuna bağlı peri-implant yumuşak doku reaksiyonları hem hayvan (Berglundh ve ark. 1992, Ericsson ve ark. 1992, Lang ve ark. 1994, Ericsson ve ark. 1995, Abrahamsson ve ark. 1998, Schou ve ark. 2002, Zitzmann ve ark. 2002) hem de insan çalışmalarında (Pontoriero ve ark. 1994, Zitzmann ve ark. 2001, Salvi ve ark. 2012) yaygın olarak değerlendirilmiştir. Sonuçta plak oluşumunun, kızarıklık ve ödem gibi klinik belirtileri ile ilişkili olan peri-implant yumuşak doku enflamasyonuna neden olduğu belirlenmiştir. Ancak peri-implant mukositis mutlaka peri-implantitise ilerlemez (AAP 2013). Berglundh ve ark. (2018)'nın yayınladıkları konsensus raporundaki verilere göre, peri-implant mukositisli implantlar, özellikle düzenli bakımın olmadığı durumlarda peri-implantitise ilerleme göstermektedir. Peri-implant mukositis olan bireylerde 5 yıldan fazla sürede peri-implantitis insidansının, düzenli bir bakım programına katılanlarda (% 18) katılmayanlara göre daha düşük (% 43) olduğu rapor edilmiştir (Costa ve ark. 2012). 21 gün plak oluşumu periyodu sonrası biyopsileri inceleyen bir çalışma da histolojik analizlerde bariyer epitelin lateralinde yumuşak dokuda ağırlıklı olarak B ve T hücresi içeren enflamatuvar hücre infiltratının (ICT) olduğu gösterilmiştir (Zitzmann ve ark. 2002). İncelenen implant alanlarının çoğu sağlıklı bir bağ dokusu zonu ile kretal kemikten ayrılmış olmasına rağmen, bir çalışmada, subepitelyal bağ dokusu, enflamatuvar hücreler (CD68 + hücreler) ile infiltrate olarak tespit edilmiştir (Schwarz ve ark. 2014b). Aynı çalışmada sadece bir implant bölgesinde ICT kretal kemiğe ulaşmıştır. ICT'nin apikal genişlemesi ve ilişkili kretal kemik kaybına yol açan histopatolojik mekanizmalar henüz belirlenmemiştir (Schwarz ve ark. 2018).

3) Peri-implantitisin başlangıcı, erken dönemde ortaya çıkabilir ve hastalık doğrusal olmayan ve hızlı bir progresyon gösterir.

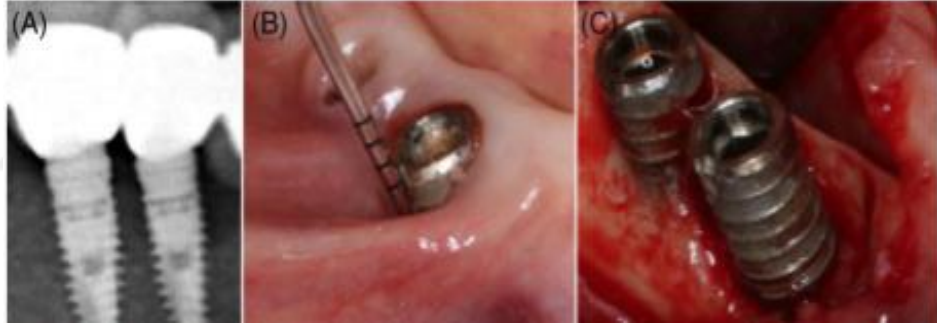
Peri-implantitis ilişkili kemik kaybının başlangıcı ve paterni hakkında istatistiksel tahminler sağlayan retrospektif gözlemsel çalışmalar vardır (Fransson ve ark. 2010, Derks ve ark. 2016b). Fransson ve ark. (2010) progresif kemik kaybı ile başvuran bireylerin ortalama 11.1 yıl takip süresinde ortalama kemik kaybını 1,7 mm olarak bulmuş ve kemik kaybı ≥ 1 mm, ≥ 2 mm ve ≥ 3 mm olan implantların kümülatif yüzdelerini sırasıyla % 68, % 32 ve % 10 olarak tespit etmişlerdir. Bu çalışma kemik kaybı paterninin lineer olmadığını, hızlandığını ve zaman içinde katılımcı heterojenitesine atfedilen artan bir varyans gösterdiğini ortaya çıkarmıştır. Son veriler genel olarak kemik kaybı paterninin lineer olmadığını düşündürmektedir (Fransson ve ark. 2005). Farklı bir çalışmada peri-implantitisin, lineer olmayan, hızlanan bir paternde ilerlediği ve kemik yıkım başlangıcının 3 yıl içinde ortaya çıktığı ileri sürülmüştür (Derks ve ark. 2016b). Kısa takip süreli bir çalışmada ise, implantın fonksiyonda olduğu süreye göre gruplar oluşturulmuş ve tüm gruplarda, 1 ila 12 aylık takipte peri-implantitisli implant sayısı 18, 12 aydan 48 aya kadar takipte 34 ve 48 aydan fazla takipte ise 12 olarak tespit edilmiştir (Schwarz ve ark. 2017). 2 yıl takip süreli farklı bir klinik çalışmada ise sondlamada kanama değerlerinin, başlangıçta (10 ila 12 hafta) % 21 iken, 6. ve 12. aylarda sırasıyla % 38'e ve % 64'e yükseldiği ve 18 hastaya 12 ve 24 ay arasında başlangıç peri-implantitis tanısı konulduğu gösterilmiştir (Becker ve ark. 2017).

4a) Peri-implantitis bölgeleri, başlangıç ölçümlerle karşılaştırıldığında klinik enflamasyon bulguları ve artmış sondlama derinliği gösterir.

Peri-implantitis tanısı konan implant alanlarında klinik olarak artmış sondlama derinliği gözlenir (Şekil 1.4). Sondlamada kanamanın ve kemik kaybının 2 mm'den fazla olduğu orta/şiddetli peri-implantitis tanısı konan implantların % 59'unda sondlama derinliği ≥ 6 mm kaydedilmiş ve sondlama

derinliği ≥ 6 mm olan implantların sıklığının, peri-implantitis Őiddetinin artmasıyla arttığı belirtilmiştir (Derks ve ark. 2016a). Peri-implantitis bÖlgelerinde sondlama derinlikleri sağlıklı ve peri-implant mukositisli hastalara gÖre daha yŐksek bulunmuştur (Rakic ve ark. 2014). Başka bir çalışmada peri-implant mukositis bÖlgelerinde sondlamada kanama skorlarının sıklığı % 33 ile % 50 arasında deđiŐirken, Şiddetli peri-implantitis alanlarında % 67 olarak belirlenmiştir (Schwarz ve ark. 2017).

Supurasyon, peri-implantitis teşhisi için yaygın bir klinik bulgudur (Lindhe ve ark. 2008, Lang ve ark. 2011). Bir çalışmada kemik kaybı gÖsteren implantların % 93.9'unda sondlamada kanama pozitif, % 18.8'inde sondlamada supurasyon olduğu tespit edilirken, kemik kaybı olmayan implant alanlarının ise yaklaşık sadece % 5'inde supurasyon belirlenmiştir (Fransson ve ark. 2008).



Şekil 1.4: Peri-implantitisli dental implanta ait klinik ve radyografik gÖrŐnŐm.*

ISLER SC, SOYSAL F, CEYHANLI T, BAKIRARAR B, UNSAL B (2018) Regenerative surgical treatment of peri-implantitis using either a collagen membrane or concentrated growth factor: A 12-month randomized clinical trial. *Clin Implant Dent Relat Res*, 20, 703-712'den alınmıŐtur.

4b) Histolojik olarak, periodontitis bÖlgelerine kıyasla, peri-implantitis bÖlgeleri genellikle daha bŐyŐk enflamatuvar lezyonlara sahiptir.

Peri-implantitis lezyonları peri-implant mukositis ile karşılaştırıldığında, daha fazla nÖtrofil ve B hŐcre (CD19 +) içermektedir (Gualini ve Berglundh

2003). Periodontitise benzer şekilde, peri-implantitis lezyonları ağırlıklı olarak plazma hücreleri ve lenfositler içerir (Cornelini ve ark. 2001, Bullon ve ark. 2004), ancak daha büyük oranda polimorfonükleer lökositler ve makrofajlar ile karakterizedir (Berglundh ve ark. 2004, Berglundh ve ark. 2011). Peri-implantitis lezyonlarının, periodontitis bölgelerine göre 2 kat daha büyük olduğu ve daha yoğun plazma hücreleri, makrofajlar, nötrofiller ve vasküler yapılara sahip olduğu gösterilmiştir (Carcuac ve Berglundh 2014).

4c) Peri-implantitis alanları çevresel bir kemik kaybı paterni gösterir.

Peri-implantitis defekt konfigürasyonunu inceleyen bir çalışmada destekleyici kretal kemiğin bukkal ve lingual konturlarının korunmasıyla karakterize çevresel kemik içi defekt paterni en sık, izole bukkal dehissens tipi defektler ise en düşük sıklıkla kaydedilmiştir (Schwarz ve ark. 2007). Benzer bulgular bildirilen klinik çalışmalar da bulunmaktadır (Serino ve ark. 2013, Garcia-Garcia ve ark. 2016). Bir çalışmada araştırılan implantların (% 66) çoğunda dört yönden de düzgün-uniform bir kemik kaybı izlenmiştir. Diğer peri-implantitis defektler ise bukkal bölgede daha ileri bir kemik kaybı ile karakterize olarak belirlenmiştir (Serino ve ark. 2013). Tüm bu verilere dayanarak, peri-implantitis lezyonlarının yaygın olarak implantların etrafında çevresel olarak ilerlediği varsayılmaktadır (Schwarz ve ark. 2018).

5a) Kronik periodontitis öyküsü, kötü plak kontrolü olan ve implant tedavisinden sonra düzenli bakım yapılmayan hastalarda peri-implantitis gelişme riskinin arttığına dair güçlü kanıtlar vardır. “Sigara” ve “DM” ise peri-implantitis için potansiyel risk faktörleri/göstergeleri olarak kabul edilemez.

Periodontitis öyküsü ve peri-implantitis arasındaki potansiyel ilişkiyi bildiren çeşitli çalışmalar mevcuttur. 10 yıllık prospektif bir çalışmada, periodontitis öyküsü olan ve olmayan hastalara implant tedavisi uygulanmış ve

periodontitis olmayan grupta 10 yıllık peri-implantitis insidansı % 6 iken periodontitis öyküsü olanlarda % 29 olarak tespit edilmiştir (Karoussis ve ark. 2003). Periodontal olarak risk altında olmayan, orta derecede risk altında ve ciddi risk altında olan hastaların takip edildiği bir çalışmada, sondlama derinliği ≥ 6 mm olduğu bölgelerin sıklığının, periodontal olarak risk altında olmayan hastalar için % 2, orta derecede risk altında olan hastalar için % 16, ciddi risk altındaki hastalar için % 27 olduğu ve kemik kaybının ≥ 3 mm olduğu bölgelerin sıklığının sırasıyla % 5, % 11, % 15 olduğu ve peri-implantitis tedavisinin periodontitis öyküsü olan hastalarda daha uzun sürdüğü bildirilmiştir (Roccuzzo ve ark. 2010, Roccuzzo ve ark. 2012). Daubert ve ark. (2015) takip süresinde incelenen tüm değişkenler arasında şiddetli periodontitisin peri-implantitis için en güçlü gösterge olduğunu belirtmişlerdir. Sonuç olarak periodontitis öyküsü olan hastalar peri-implantitis için daha yüksek risk altındadır.

Periodontitis ve peri-implantitis arasındaki ilişkiyi değerlendiren çelişkili raporlar da mevcuttur (Dvorak ve ark. 2011, Marrone ve ark. 2013, Rokn ve ark. 2017, Schwarz ve ark. 2017). Marrone ve ark. (2013) en az 5 yıl süreyle fonksiyonda olan implant destekli restorasyona sahip hastaları incelemiş ve peri-implantitis için güncel periodontitisi ya da periodontitis öyküsünü istatistiksel olarak anlamlı prediktör olarak bulamamıştır. Rokn ve ark. (2017) ortalama 4.4 yıllık takipli kesitsel bir çalışmada, periodontitis öyküsü olan hastalarda peri-implantitis için daha yüksek bir risk tespit etmemişlerdir. Çalışmalar arasındaki bu farklılıklar periodontitis ve peri-implantitis vaka tanımlarındaki farklılıklarla açıklanabilir. Sonuç olarak; longitudinal ve kesitsel çalışmalarda periodontitis öyküsünün peri-implantitis için bir risk faktörü/indikatörü olduğunu gösteren güçlü kanıtlar vardır (Schwarz ve ark. 2018).

Kötü plak kontrolü veya düzenli idame tedavisinin eksikliği ve peri-implantitis arasındaki potansiyel ilişki üzerine yapılan çeşitli çalışmalar mevcuttur. Peri-implant mukositis tanısı alan hastaların dahil olduğu bir longitudinal çalışmanın sonuçları, peri-implantitisin önlenmesinde plak kontrolünün önemini göstermiştir (Costa ve ark. 2012). Çalışma sonuçlarına göre 5 yıllık bir süre boyunca peri-implantitis insidansı, idame tedavisi gören hastalarda, destekleyici idame tedavisi olmayan bireylere göre daha düşüktür.

Roccuzzo ve ark. (2012) 10 yıllık bir süre boyunca, önerilen idame tedavisine uymayanların, uyanlara göre daha fazla tedavi gerektirdiğini bildirmişlerdir. Ortalama gözlem süresi 3.8 yıl olan kesitsel bir çalışmanın sonuçlarında da implant tedavisini takiben idame tedavisine uyan hastaların, uymayanlara göre peri-implantitis tanısı daha az olası bulunmuştur (Monje ve ark. 2017). Plak kontrolünün peri-implantitis ile ilişkisini değerlendiren dört çalışmada, kötü plak kontrolü, peri-implantitis için en güçlü istatistiksel prediktör olarak belirlenmiştir (Ferreira ve ark 2006, Aguirre-Zorzano ve ark. 2015, Rokn ve ark. 2017, Schwarz ve ark. 2017). Sonuç olarak, yetersiz plak kontrolünün ve düzenli bakım tedavisinin olmayışının, peri-implantitis için risk faktörleri/göstergeleri oluşturduğuna dair kanıtlar vardır (Schwarz ve ark. 2018).

KM genişliğinin 2 mm'den az olduğu implant bölgelerinde, ≥ 2 mm olduğu bölgelere göre fırçalamanın önemli ölçüde daha fazla rahatsızlık ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, KM genişliği azalmış bölgelerde plak ve kanama için de daha yüksek skorlar kaydedilmiştir (Souza ve ark. 2016). Serino ve Ström (2009) yaptıkları çalışmada peri-implantitisli hastalarda oral hijyen uygulamaları için restorasyonların erişilebilirliğini değerlendirmişler ve erişimi olan alanların % 18'inin, olmayan alanların ise % 65'inin peri-implantitis gösterdiğini belirtmişlerdir. Sonuç olarak, KM yokluğunun veya genişliğinin azalmasının oral hijyen uygulamalarını olumsuz yönde etkileyebileceği düşünülmeyle birlikte peri-implantitis için bir risk oluşturduğuna dair sınırlı kanıt bulunmaktadır (Şekil 1.5) (Schwarz ve ark. 2018).



Şekil 1.5: Dental implantlarda keratinize mukoza yetersizliği.* ROCCUZZO M, GRASSO G, DALMASSO P (2016) Keratinized mucosa around implants in partially edentulous posterior mandible: 10-year results of a prospective comparative study. *Clin Oral Implants Res*, 27, 491-496'dan alınmıştır.

Sigara ve peri-implantitis arasındaki potansiyel ilişkiyi bildiren çeşitli çalışmalar mevcuttur. 15 yıl takipli prospektif bir çalışmada sigara içenlerin içmeyenlere göre daha fazla kretal kemik kaybı gösterdikleri bildirilmiştir (Lindquist ve ark. 1996). Bu gözlemlerle uyumlu olarak, 10 yıllık bir kohort çalışmada, sigara içenlerde tüm implantların % 18'inde peri-implantitis geliştiği, sigara içmeyenlerde ise implantların sadece % 6'sının etkilendiği tespit edilmiştir (Karoussis ve ark. 2003). Ortalama 5.7 yıllık takipli kesitsel bir çalışmada da bu bulgular desteklenmektedir (Rinke ve ark. 2011). Bununla birlikte, yayınların çoğu sigarayı peri-implantitis için bir risk faktörü/göstergesi olarak tanımlayamamıştır. 5.3 yıllık ortalama takip süreli başka bir çalışmada, sigara içenlerin daha yüksek risk altında olmadığı bulunmuştur (Aguirre-Zorzano ve ark. 2015). Başka bir kesitsel çalışmada da bir ilişki tespit edilememiş ve bu bulgular doğrulanmıştır (Casado ve ark. 2013). Çalışmalardaki bu farklılıkların nedenleri ve sigara ile peri-implantitis arasında görünen zayıf ilişki şu anda anlaşılmamıştır, ancak sigara içen ve içmeyenlerin sınıflandırılmasındaki farklılıklar ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Çalışmalarda sigara içme kriterleri önemli ölçüde değişmektedir. Sigara içme durumu yalnızca hasta tarafından bildirilen bilgilere göre değerlendirilmektedir. Sonuç olarak, sigara kullanımının peri-implantitis için risk faktörü/göstergesi oluşturduğuna dair kesin bir kanıt bulunmamaktadır (Schwarz ve ark. 2018).

Peri-implantitis ile DM arasındaki potansiyel ilişki hakkında da çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bazı yazarlar DM'li hastaların peri-implantitis için daha yüksek risk altında olduğunu belirtmişlerdir. Ferreira ve ark. (2006) yaptıkları çalışmada glisemik kontrol için ilaç alan veya açlık kan şekeri ≥ 126 mg/dL olan bireylerin % 24'ünde ve diyabetik olmayan hastaların sadece % 7'sinde peri-implantitis raporlanmıştır. 11 yıllık ortalama takipli kesitsel bir çalışmada, implant yerleştirme sırasında DM tanısı alan hastalar peri-implantitis için 3 kat daha riskli bulunmuştur (Daubert ve ark. 2015). Tawil ve ark. (2008), ortalama 42 ay (1-12 yıl) takipli çalışmalarında ortalama HbA1c seviyesi ≤ 7 olan olgularda, hiçbir implanta peri-implantitis tanısı konulmadığını belirtmişlerdir. Yüksek HbA1c seviyeleri olan hastalarda ise (% 7-% 9), 141 implanttan 6'sı peri-implantitis tanısı almıştır. DM'yi peri-implantitis için risk olarak tanımlayamayan çalışmalar da mevcuttur. Costa ve ark. (2012) retrospektif bir çalışmada, peri-implant mukositisli DM tanısı konan hastaların, peri-implant mukositisli DM'si olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında, peri-implantitis geliştirmede daha yüksek risk altında olmadıklarını bulmuştur. Çalışmalardaki diyabetiklerin değerlendirilmesinin yalnızca hasta tarafından bildirilen bilgilere dayandığı belirtilmektedir (Ferreira ve ark. 2006, Tawil ve ark. 2008, Costa ve ark. 2012). Sonuç olarak, mevcut kanıtlar DM'nin peri-implantitis için bir risk faktörü/göstergesi olup olmadığı konusunda yetersizdir (Schwarz ve ark. 2018).

5b) Peri-implantitis için risk faktörü oluşturabilecek post-restoratif submukozal siman varlığı, peri-implant KM yokluğu ve ağız hijyeni ve bakımını zorlaştıran implantların pozisyonları ile ilgili sınırlı kanıtlar vardır.

Birçok gözlemsel çalışma, artık siman ile peri-implant hastalıkları prevalansı arasında bir korelasyon olduğunu bildirmiştir. Artık siman varlığının, peri-implant mukositis veya peri-implantitis oluşumu ile yakından ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (Wilson 2009, Linkevicius ve ark. 2013, Korsch ve ark. 2014, Korsch ve Walther 2015, Korsch ve ark. 2017). Bununla birlikte, artık siman varlığı gösteren enflame implant alanlarının oranları, çalışmalarda önemli ölçüde

değişmektedir. Simante restorasyonların vida ile tutturulan rekonstrüksiyonlara göre peri-implantitis için daha yüksek riskli olmadığı da yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (Marrone ve ark. 2013, Daubert ve ark. 2015, Kotsakis ve ark. 2016). Bununla birlikte, sistematik bir derleme, siman kalıntılarının pürüzlü yüzey yapısının, biyofilm oluşumunu ve retansiyonunu kolaylaştırabileceğini vurgulamıştır (Staubli ve ark. 2017). Sonuç olarak, artık simanın, peri-implantitis için potansiyel bir risk faktörü/göstergesi olduğu ileri sürülmektedir (Schwarz ve ark. 2018).

Klinik ve radyografik parametreler ve implant bölgelerinde keratinize bir mukoza bandının varlığı veya yokluğu arasındaki ilişkiyi değerlendiren prospektif, kontrollü klinik çok sayıda çalışmalar vardır. Peri-implant sağlığını korumak için keratinize bir mukozaya ihtiyaç olduğunun kanıtı hala sınırlıdır (Wennström ve Derks 2012, Gobbato ve ark. 2013). İmplant yerlerinde yeterli miktarda keratinize doku bandına ihtiyaç duyulması, geçmişte farklı görüşler ile tartışılmıştır (Lin ve ark. 2013). KM genişliğinin ve mukozal marjin hareketliliğinin incelendiği bir çalışmada hastalar muayeneden 5 ila 10 yıl önce tedavi edilmiştir. Plak birikimi, gingival enflamasyon, sondlamada kanama veya sondlama derinliği ile ilgili olarak implant alanlarında KM genişliği ve marjinal mukozanın hareketliliği arasında bir ilişki ortaya konmamıştır (Wennström ve ark. 1994). KM genişliğinin <2 mm olduğu implantların ≥ 2 mm olduğu implantlara kıyasla daha fazla plak birikimi ve peri-implant yumuşak doku enflamasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Lin ve ark. 2013, Souza ve ark. 2016, Ueno ve ark. 2016). İmplantlar etrafında yeterli biyofilm kontrolünün olduğu klinik durumlarda, peri-implant sağlığı korumak için KM varlığı veya ek cerrahi prosedürler gerekli görülmemektedir (Heitz-Mayfield ve Salvi 2018). Sonuç olarak, çalışmalarda KM yokluğunun veya genişliğinin azalmasının oral hijyen uygulamalarını olumsuz yönde etkileyebileceği düşünülmeyle birlikte bu faktörün peri-implantitis için bir risk oluşturduğuna dair sınırlı kanıt bulunmaktadır (Schwarz ve ark. 2018).

7. Avrupa Periodontoloji Çalıştayı'nın konsensus raporunda, peri-implantitisin başlangıcının ve ilerlemesinin “yetersiz restorasyon-abutment uyumu, restorasyonların aşırı konturlanması veya implantın malpozisyonu” gibi iyatrojenik faktörlerden etkilenebileceği bildirilmiştir (Lang ve ark. 2011). Üst

yapının pozisyonu ve tasarımı, ağız hijyeni ve profesyonel olarak uygulanan plak temizliği için erişimi kolaylaştırmalıdır (Jepsen ve ark. 2015). Bununla birlikte, iyatrojenik faktörlerin peri-implant hastalıklarının gelişimindeki rolünü inceleyen çalışmalar yetersizdir. Bir retrospektif analizde, peri-implantitisin malpozisyon ile bağlantılı olduğu öne sürülmüştür ve peri-implant doku yıkımının bulgu ve semptomlarıyla ilişkili olarak malpozisyon en önemli faktör olarak tespit edilmiştir (Canullo ve ark. 2016). Serino ve ark. (2013), protetik rekonstrüksiyonu olan veya olmayan implantlarda sondlama derinliği ölçümlerinde farklılıklar göstermiştir ve protez kaldırılmasını takiben ölçülen sondlama derinliği değerleri ile cerrahi sırasında değerlendirilen implantlarda belirlenen kemik kaybı arasında yüksek korelasyon belirlenmiştir. Sonuç olarak, implant pozisyonunun ve üst yapı tasarımının evde bakım ve profesyonel olarak uygulanan plak temizliğini etkileyebileceğini düşünmek mantıklı görünmektedir. Tüm bu faktörlerin relatif önemini daha iyi tanımlamak ve olumsuz etkilerini ortadan kaldırmak için stratejiler geliştirilmelidir.

6) Kanıtlar, yumuşak doku enflamasyonunun yokluğunda implantlar etrafındaki ilerleyici kretal kemik kaybının nadir bir olay olduğunu göstermektedir.

Başlangıçtaki fizyolojik kemik remodelingi ile progresif kretal peri-implant kemik kaybı arasındaki farkı ayırt etmek önemlidir ki, progresif kayıp patolojik bir sürecin devam ettiğini gösterir. Kretal kemiğin başlangıç remodelingi implant yerleşimini takiben fizyolojik bir süreç olarak kabul edilir (Lang ve ark. 2011). Bu süreç mukozal kalınlık (Suarez-Lopez Del Amo ve ark. 2016), protetik bağlantılar (de Brandao ve ark. 2013) ve implant konumlandırma (Schwarz ve ark. 2014a, Monje ve ark. 2016b) gibi çeşitli biyolojik, teknik ve cerrahi faktörlerden etkilenmektedir. Yapılan çalışmalar, implantlarda kretal kemik seviyesinin değişikliğinin, enflamasyonun klinik belirtileriyle ilişkili olduğunu göstermiştir (Cecchinato ve ark. 2013, Cecchinato ve ark. 2014)

Oklüzal aşırı yüklemenin ise peri-implantitis için risk göstergesi olarak rolü belirlenmeye devam etmektedir. Heitz-Mayfield ve ark. (2004) aşırı yüklenmenin sağlıklı implantları etkilemediğini, kemik implant kontakta herhangi bir fark olmadığını bildirmiştir. Miyata ve ark. (2000 ve 2002) oklüzyondan kaynaklanan travma ve yetersiz oral hijyenin, plak indüklü enflamasyon yokluğunda bile peri-implant doku yıkımıyla sonuçlandığını bildirmişlerdir. Sınırlı ve riskli-biaslı bir literatür ve bu alanda bilginin çoğunun deneysel hayvan modellerinden elde edilmiş olması nedeniyle bu konuyla ilgili dikkatli sonuçlar verilmelidir (Insua ve ark. 2017). Sonuç olarak, aşırı oklüzal yükün, peri-implantitisin başlangıcı veya progresyonu için bir risk faktörü/indikatörü oluşturduğuna dair mevcut bir kanıt bulunmamaktadır (Schwarz ve ark. 2018).

1.2.4. Dental İmplantlarda Sert ve Yumuşak Doku Yetersizlikleri

Dental implantlarda sert ve yumuşak doku eksiklikleri yaygın klinik bulgu olarak (Nunes ve ark. 2013, Acharya ve ark. 2014) komplikasyonlara yol açabilir ve implant sağkalımını tehlikeye atabilir (Hammerle ve Tarnow 2018).

İmplant bölgelerindeki sert ve yumuşak doku eksiklikleri çok sayıda faktörden kaynaklanabilir. Bu faktörler; diş çekimi, travma, periodontitis, peri-implantitis, endodontik enfeksiyonlar gibi enfeksiyöz hastalıklar, büyüme ve gelişme, sinüs tabanının genişlemesi, anatomik koşullar, mekanik aşırı yükleme, ince yumuşak dokular, KM yokluğu, implantların malpozisyonu, dişlerin migrasyonu, yaşam boyu büyüme ve sistemik hastalıkları takiben doğal rezorpsiyon süreçlerini kapsar. Bu faktörler, sert ve yumuşak doku defektlerinin izole bir nedeni olarak ortaya çıkabilir veya diğer faktörlerle birlikte görülebilir. Birden fazla faktör birlikte ortaya çıktığında durumun şiddeti artabilir.

1.2.4.1 Sert Doku Yetersizlikleri

1.2.4.1.1. İmplant Yerleşiminden Önce Sert Doku Yetersizlikleri

İmplant yerleştirilmesinden önce sert doku eksiklikleri, mevcut kemik miktarının, standart implant yerleştirilmesine izin vermediği durumları kapsar. Bu durumlar; iyileşme sürecinde sert ve yumuşak doku eksikliklerini temsil eden alveoler kemik boyutlarının azalmasına yol açan diş çekimi, periodontitis, endodontik enfeksiyonlar, longitudinal kök kırıkları, genel travma, posterior maksilladaki kemik yüksekliği ve ektodermal displazi gibi sistemik hastalıkları içermektedir.

1.2.4.1.2. İmplant Yerleşiminden Sonra Sert Doku Yetersizlikleri

İmplant yerleştirildikten sonra sert doku yetersizlikleri genellikle iki kategoriye ayrılabilir:

Sağlıklı durumlar ile ilişkili kemik yetersizlikleri

Hastalıklar ve malfonksiyon ile ilişkili kemik yetersizlikleri

Sağlıklı durumlar ile ilişkili kemik yetersizlikleri, dehissens defektlerini, fenestrasyonları ve kemik içi defektleri kapsar (Benic ve Hammerle 2014, Nickenig ve ark. 2015, Merli ve ark. 2016). Hastalıklar ve malfonksiyon ile ilişkili kemik yetersizlikleri ise peri-implantitisi, mekanik aşırı yüklemeyi, implant malpozisyonunu, yumuşak doku kalınlığını, sistemik hastalıkları, kemik hastalıklarını, bifosfonat gibi çeşitli ilaç alımını ve radyoterapi gibi belirli tedavi şekillerini içermektedir. İmplant pozisyonlandırılmasının implant alanındaki sert ve yumuşak dokular üzerinde etkisi bulunmaktadır. Yumuşak doku kalınlığı da, implantlarda sert doku yetersizliklerini etkileyen bir başka olası faktör olarak tanımlanmıştır. Yakın zamanda, yumuşak doku kalınlığının implantların doku entegrasyonu sırasında kretal kemiği etkileyip etkilemediği araştırılmıştır. İnce

yumuşak dokuların implantlarda sert doku eksiklikleri için bir neden olabileceğini düşündüren çalışmalar vardır (Linkevicius ve ark. 2009, Kaminaka ve ark. 2015).

1.2.4.2. Yumuşak Doku Yetersizlikleri

1.2.4.2.1. İmplant Yerleşiminden Önce Yumuşak Doku Yetersizlikleri

Yumuşak doku yetersizlikleri, kemik augmentasyonunun yumuşak doku kapanmasına ve implant yerleştirme alanının gerilimsiz primer kapanmasına izin veren ve yerleştirilen implantın boynu etrafındaki keratinize yumuşak dokunun gerilimsiz adaptasyonunu sağlayan mevcut yumuşak doku miktarının olmaması olarak ayrılabilir. Bu durumların nedeni olarak diş kaybı, periodontal hastalık, osteogenezis imperfekta gibi çeşitli durum ve hastalıklar belirtilmektedir (Hammerle ve Tarnow 2018).

1.2.4.2.2. İmplant Yerleşiminden Sonra Yumuşak Doku Yetersizlikleri

İmplant yerleştirildikten sonra bukkal kemik yetersizliği, papil yüksekliği, keratinize doku miktarı, diş migrasyonu ve uzun dönem iskeletsel değişiklikler yumuşak doku eksikliklerine neden olabilmektedir. İmplantlarda bukkal kemik yetersizliğinin, fasial yumuşak dokuların yüksekliğinin azalmasıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Benic ve ark. 2012, Kuchler ve ark. 2016).

Görünür bölgede önemli estetik problemlere neden olabilen bir başka majör yumuşak doku yetersizliği ise, iki bitişik implant arasında azalmış papil yüksekliğidir (Jemt 1997, Zetu ve Wang 2005). KM miktarı yumuşak doku eksikliğini etkileyebilen bir diğer faktör olabilir ancak dental implant bölgelerinde keratinize bir mukoza bandının varlığı veya yokluğu arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmaların sonuçları daha önce açıklandığı gibi farklılık göstermektedir. İmplantlar ve dişler arasındaki uyumsuzluklar, dişin aşınması ve

büyüme gelişmeyi bitirdikten sonra yüz ve çene kemik anatomisindeki değişimlere bağlı olarak ortaya çıkabilir (Daftary ve ark. 2013). Klinik olarak ortaya çıkması zaman alan bu değişiklikler, implant kronları ve doğal dişler arasındaki fasiyal doku yüksekliklerinin uyumsuzluğuna neden olmaktadır.

Sonuç olarak; implant bölgelerindeki sert ve yumuşak doku eksiklikleri çok sayıda faktörden kaynaklanabilir ve implantta sert ve yumuşak doku eksikliklerine yol açan olası faktörleri ve bunların klinik etkilerini daha iyi tanımlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Bu etiyolojik faktörlerin relatif önemini daha iyi tanımlamak ve hastalar üzerindeki olumsuz etkilerini ortadan kaldırmak için farklı stratejiler geliştirilmelidir (Hammerle ve Tarnow 2018).

1.3. Peri-implant Sulkus Sıvısı (PİSS)

Peri-implant hastalıkların erken ve hassas tanısı, dental implantların ömrünü uzatmaya yardımcı olabilir (Janska ve ark. 2016). Peri-implant doku sağlığını değerlendirmek ve hastalıkların teşhisini yapabilmek için klinik, biyokimyasal ve mikrobiyolojik parametreleri içeren çeşitli yöntemlerden yararlanılmaktadır. Bunlar, peri-implant sondlama derinliği, sondlamada kanama, supurasyon, peri-implant sulkus sıvısının veya tükürüğün biyokimyasal analizi, peri-implant mikrobiyotanın mikrobiyolojik analizi ve peri-implant kemik seviyelerinin radyografik değerlendirilmesini içermektedir. Peri-implant sulkus sıvısı (PİSS) dişeti vasküler pleksusundan kaynaklanan ve doğal dişlerin dişeti oluşu sıvısı (DOS) analogu olarak kabul edilen, serum kaynaklı ozmotik aracılı eksudadır (Kaklamanos ve Tsalikis 2002, Javed ve ark. 2011). PİSS'in kompozisyonu, konaktan ve subgingival ve supragingival plaktaki mikroorganizmalardan gelen maddeleri içeren dişeti oluşu sıvısına benzerdir (Lamster ve Ahlo 2007). Peri-implant sulkus sıvısındaki biyobelirteç ve enzimlerin, peri-implant sağlıktan hastalık durumuna geçişte farklılık göstermesi ümit verici sonuçlar sağlamaktadır (Dursun ve Tözüm 2016). Enflamasyon varlığında enflamatuvar mediatörler,

doku yıkım ürünleri, mineralize doku bileşenleri PİSS'e geçer ve bu sıvının hacmi enflamasyonda artar.

Günümüzde geleneksel tanı araçları, bir implant çevresindeki doku hasarı ve sağlık durumunun derecesi hakkında bilgi sağlayabilir, ancak her zaman erken hastalık başlangıcını tespit edemez. Bu nedenle PİSS, peri-implant enflamasyonun erken teşhisinde kullanılmaktadır (Javed ve ark. 2011, Guncu ve ark. 2012). PİSS analizi, pratikte yaygın olarak kullanılmaz, ancak umut verici ve güvenilir bir tanı aracıdır (Janska ve ark. 2016).

1.3.1. Peri-implant Sulkus Sıvısı Elde Etme Sürecine Etki Eden Faktörler

PİSS miktarı enflamasyon varlığına ve şiddetine bağlı artış gösterebilir. PİSS üretimi, okluzyona bağlı travmadan artmaz, ancak diş fırçalamak, gingival masaj, ovulasyon, hormonal kontraseptifler ve sigara gibi faktörlerden etkilenebilir. Ayrıca sirkadyen ritim, cinsiyet hormonları, mekanik stimülasyon ve periodontal/peri-implant tedaviye bağlı olarak PİSS miktarı değişkenlik gösterebilir (Rakic ve ark. 2014).

1.3.2. Peri-implant Sulkus Sıvısı Toplama Yöntemleri

DOS toplamak için birçok toplama yöntemi denenmiştir (Björn ve ark. 1965, Krekeler 1975, Cimasoni 1983, Marcus ve ark. 1985, Salonen ve Paunio 1991). Ancak farklı araştırmacılar tarafından bu yöntemlerde çeşitli modifikasyonlar yapılarak temelde 3 toplama yöntemi ortaya konmuştur (Griffiths 2003). Bu yöntemler PİSS için de kullanılmaktadır.

1.3.2.1. Sulkus Yıkama Yöntemi

Sulkus yıkama yöntemi iki şekilde uygulanabilir. Uygulaması daha basit olan ilk yöntemde sulkus özel taşıyıcı solüsyonlarla yıkanır ve sulkus sıvısı bu solüsyonlarla birlikte geri çekilir. Bu süreç taşıyıcı solüsyon ve sulkus sıvısının karışması için tekrarlanır. Ancak bu geri çekme işlemi sırasında sıvı tamamen alınamayabilir, buna bağlı hacim ve içerik kaybı yaşanabilir (Skapski ve Lehner 1976). Karışık olan ikinci yöntemde ise hastalara özel olarak hazırlanmış akrilik stentler yardımıyla sulkus miktarı bilinen solüsyonlarla yıkanır ve stentlerdeki tüplerle sulkus sıvısı ve stentle verilen solüsyon geri çekilir. Bu yöntemin dezavantajı hem zorluğu hem de her hastaya özel stentlerin yapılmasıdır (Oppenheim 1970). Bu yöntemin kontaminasyon riski sebebiyle alt çenede uygulaması zordur. Bu nedenle sulkus yıkama yöntemi de sadece üst çeneye uygulanabilir.

1.3.2.2. Kapiller Tüp Yöntemi

Çapları bilinen özel tüpler sulkusa yerleştirilir ve sulkus sıvısı, kapiller hareketlerle tüp içine doğru hareket eder. Bu yöntemle doğal, seyreltilmemiş sulkus sıvısı elde edilir. Bu tekniğin dezavantajı ise tüpün sulkus içinde uzun süre kalması gerektiğinden bölgeye travmatik etki yapabilir (Sueda ve ark. 1969).

1.3.2.3. Kağıt Strip Yöntemi

Kağıt strip yöntemi, günümüzde en sık başvurulan yöntem olmakla birlikte, hızlı olması, kolay uygulanabilir olması, bölgesel olarak uygulanabilmesi ve doğru kullanıldığında en az travmatik etkiye sahip olması gibi avantajları da sunmaktadır. Bu yöntem sulkus içi ve sulkus dışı olmak üzere iki şekilde uygulanabilir. Sulkus dışı yöntemde travmayı en aza indirmek için strip bukkal yüzeyde sulkus girişine yakın olarak yerleştirilir (Lindhe ve ark. 1968, Cimasoni

1983). Ancak kontaminasyon riski strip konumundan dolayı yüksektir. Sulkus içi yöntemde ise, strip direkt olarak tabanda direnç hissedilene kadar sulkus içine yerleştirilir ve bu yöntem en sık kullanılan yöntemdir (Tenenbaum ve ark. 1997, Özkavaf ve ark. 2001, Erdemir ve ark. 2004).

1.3.3. Kağıt Strip Yönteminde Sulkus Sıvısı Hacminin Belirlenmesi

1.3.3.1. Kağıt Striplerdeki Islak Alanların Mikroskop Altında İncelenmesi

Kağıt striplerle elde edilen sulkus sıvısı örneklerinin ıslanan yüzeyinin hesaplanmasına dayanır. Özel boyalar ve yöntemlerle ya da sistemik olarak verilen floresans boya sonucu elde edilen stripteki ıslak alanların ultraviyole ışık altında incelenmesi şeklinde PİSS hacmi belirlenir (Weinstein ve ark. 1967, Cimasoni 1983). Hasta başında yapılmasının zor olması, incelenmeye kadar geçen sürede örneklerde değişikliğin olabilmesi gibi dezavantajları vardır.

1.3.3.2. Kağıt Striplerin Tartılması

Önceden ağırlığı bilinen kağıt striplerin PİSS örneklerinden sonra hassas tartılar yardımıyla sıvı miktarları hesaplanmaktadır.

1.3.3.3. Periotron Cihazı ile Sulkus Sıvısı Hacminin Belirlenmesi

Bu yöntem, sulkus sıvı hacmini belirlemede hızlı, hassas ve en sık kullanılan metottur. Günümüzde, sulkus sıvı hacmini elektriksel olarak belirleyen cihaz Periotron cihazıdır (Periotron 8000, Oroflow). Bu cihazla, stripteki PİSS miktarı elektriksel kapasitans ile belirlenir (Griffiths 2003). Daha önce hacimleri bilinen

sıvılar okutulularak elde edilen kalibrasyon eğrisine göre periotron ünitesi ya da mikrolitre cinsinden hacim belirlenir (Ciantar ve Caruana 1998).

1.4. Fibroblast Growth Faktör-23 (FGF-23)

İmplant dril alanının alveoler kemik yapısı, endosseöz implantların başarısını belirler ve alveoler kemik yoğunluğu primer stabiliteyi etkilemektedir (Insua ve ark. 2017). Kemik metabolizması, kemik dokusunun düzenlenmiş kısmını ve kemik yapısının bütünlüğünü korumak için osteoblast, osteoklast ve osteositlerin dahil olduğu kemik hücreleri tarafından düzenlenir. Kemik dokusu hücrelerinin enzimsel aktivitelerini ya da kemik dokusunun parçalanma ürünlerini yansıtan biyokimyasal belirteçler için analizlerin geliştirilmesi, kemik metabolizmasının yolaklarını ve kemik hastalıklarında değişimleri araştırmak için yüksek bir değere sahiptir. Son yıllarda, artan spesifite ve hassasiyetle birlikte, kemik döngüsünün yeni biyolojik belirteçleri geliştirilmiştir ve çalışmalar, bu biyobelirteçlerin kemik metabolizmasının mekanizmalarını araştırmak, osteositlerin aktivitesini değerlendirmek için değerli araştırma araçları olabileceğini düşündürmektedir (Garnero 2014). Kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçleri yıllardır kemik hastalıklarının yönetimi, prognozunu değerlendirme, teşhisi, tedavisi ve tedavilerin izlenmesinde kullanılmaktadır (Chapurlat ve Confavreux 2016). Kemik döngüsü, kemiğin ortadan kaldırılmasını ve yeni sentezlenmiş kemikle yerinin değiştirilmesini amaçlayan devamlı bir süreçtir. İskeletin mekanik bütünlüğünün korunması ve kalsiyum ve fosfor homeostazının düzenlenmesi için kemik döngüsünün gerektiği düşünülmektedir (Khosla 2013). Kemik rezorpsiyonu ile formasyonu arasındaki dengesizlik, periodontal patolojinin boyutunun önemli bir belirleyicisi olarak kabul edilir (Deas ve Mealey 2010, Hienz ve ark. 2015).

Kemik döngüsü belirteçleri, çeşitli kemik hastalıkları ve bunların tedavilerinin etkisini non-invaziv olarak izlemek için geliştirilmiş olmasına rağmen mevcut biyobelirteçlerin birkaç limitasyonu vardır. Kemik dokusu spesifitesi bazen yetersizdir, çünkü tip I kollajen çeşitli organlarda yaygın olarak

bulunur ve bu belirteçler hastalık ve tedavilerden farklı şekilde etkilenebilmelerine rağmen farklı iskelet bölümlerinin metabolik aktivitesini ayırt edemezler. Esas olarak osteoblastların veya osteoklastların işlevini yansıtır, ancak kemik remodelingini düzenleyen, iskelet bütünlüğünün korunmasında önemli bir rol oynayan osteositlerin aktivitesini yansıtmazlar. Son olarak, bu biyobelirteçlerin hepsi protein bazlı belirteçlerdir (Garnero 2014). Bu kısıtlamaları gidermek için, son zamanlarda kemik metabolizması biyobelirteçlerinde yeni gelişmeler sağlanmıştır (Garnero 2014). Güncel kemik biyobelirteçlerinin bu limitasyonları kapsayabileceği ve kemik hücrelerinin bazı özel fonksiyonlarının keşfine, kemik yapılarını ayırt etmeye ve ayrıca kemik ve diğer organlar arasındaki ilişkileri daha iyi anlamaya izin verebilecekleri düşünülmektedir (Chapurlat ve Confavreux 2016).

Osteositler, kemik oluşumu ve rezorpsiyon sırasında önemli bir rol oynayan mineralleşmiş bir matrikste gömülü olarak bulunan terminal diferansiyel hücrelerdir (Florencio-Silva ve ark. 2015). Bu hücreler, mikro kırıkları algılayarak hedeflenen remodeling işleminin düzenlenmesine katılan bir kanalikül ağını içermektedir. Bu mekanizma, değiştirilmiş kemik dokusunun optimal biyokimyasal yeterliliğe sahip yeni bir kolajen matriksi ile yer değiştirmesi için çok önemlidir. Osteositlerden salınan güncel kemik biyobelirteçlerinden biri de gerçek bir hormon olan fibroblast büyüme faktörü-23 (FGF-23)'tür (Chapurlat ve Confavreux 2016). Osteositler, osteoblast farklılaşmasını ve kemik matriks mineralizasyonunu baskılayarak remodeling döngüsünün sonlandırılması (Garnero 2014) ve mineral metabolizması için çok önemli olan FGF-23 gibi çeşitli proteinlerin ekspresyonu yoluyla, iskelet mineralizasyonunun düzenlenmesinde önemli rol oynayan endokrin hücreler olarak kabul edilmektedir (Wesseling-Perry 2010).

Kemiğin önemli bir fonksiyonu, fosfat ve D vitamini metabolizmasını düzenlemek için böbreği hedefleyen endokrin fonksiyonda yer alan FGF-23'ün (Quarles 2003, Quarles 2008) üretilmesidir. Kemiğin osteokalsin ve FGF-23 gibi hormonları dolaşıma salgılayan bir endokrin organ olduğu kabul edilmiştir (Quarles 2012). FGF-23, endokrin FGF'lerin FGF-19 alt ailesinin üyesi olan, fosfor homeostazi, D vitamini metabolizması ve kemik mineralizasyonu ile ilgili

mineral metabolizmasında (kalsiyum fosfat homeostazı) önemli rol oynayan hormon yapılı bir osteosit faktörüdür. FGF-23, çeşitli dokularda eksprese edilmekle birlikte çoğu, yüksek seviyelerde osteositlerden ve daha düşük seviyelerde osteoblastlardan salgılanır (Feng ve ark 2006) ve temel olarak, D vitamininin üretimini, katabolizmasını ve ko-reseptörü α -Klotho'nun ekspresyonunu düzenlemek, Na + bağımlı kotransporterlerin ekspresyonunu ve membran girişini azaltarak böbrek fosfat reabsorbsiyonunu inhibe etmek için böbreği hedefler (Quarles 2012). Osteositler tarafından FGF-23 salınması, bu hücrelerin mineralizasyonu (Wang ve ark. 2008) ve fosfat homeostazını kontrol edebileceği bir mekanizma olabilir (Garnero 2014). Bu peptit yapılı hormonun üç ana fizyolojik etkisi vardır:

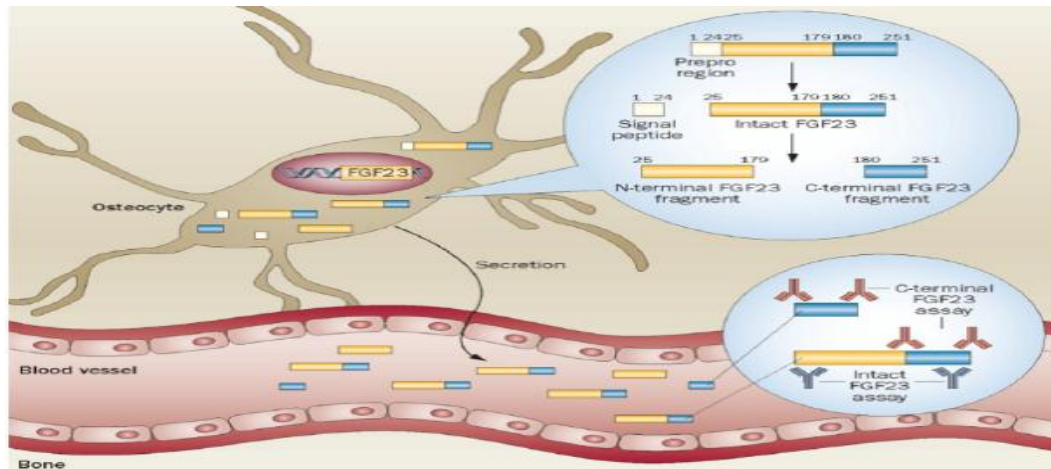
- ❖ Proksimal tübüllerde fosfat reabsorbsiyonunda bir azalma ile fosfatüriyi indükler (Llauradó ve ark. 2015).
- ❖ 25-hidroksi-vitamin D₃'nin (25(OH)D₃) degradasyonunda bir artış ve aktivasyondaki bir azalma yoluyla dolaşımda 1,25-dihidroksi-vitamin D₃ (1,25(OH)D₃) konsantrasyonlarını azaltır (Llauradó ve ark. 2015).
- ❖ FGF-23, paratiroid hormonu (PTH) geninin ve PTH sekresyonunun transkripsiyonunu baskılar (Angelin ve ark. 2012).

Kompleks bir renal-gastrointestinal-iskelet ekseninde aktif olarak rol oynadığı düşünülen FGF-23, mineral metabolizmasına katılan hücre dışı matriks ve sistemik hormonların mineralizasyonunu düzenleyen, kemikten türetilen faktörleri içeren kompleks endokrin ağlarında merkezi bir rol oynar (Quarles 2012). FGF-23, böbrekte tip II sodyum-fosfat kotransporterlerin downregülasyonu (Shimada ve ark. 2004b, Cozzolino ve Mazzaferro 2010), 25(OH)D₃ 1 α -hidroksilazın inhibisyonu ve 25(OH)D₃-24-hidroksilazın uyarılması yoluyla hipofosfatemik etkileri gerçekleştirir (Shimada ve ark. 2004b, Saito ve ark. 2003).

FGF-23, fibroblast büyüme faktörü reseptörü (FGFR) 1C, 3C ve 4 gibi çeşitli reseptörlere afinite gösterir (Diniz ve Frazão 2013). Bu reseptörlerden

FGFR-1 osteositlerde baskın olan reseptördür ve FGFR-3C ve 4'ün, 1,25(OH)D₃ metabolizmasının düzenlenmesinde daha büyük rol oynadığı düşünülmektedir (Li ve ark 2011). FGF-23, hedef dokuların hücre zarlarında FGF reseptörü-transmembran β glukuronidaz α-Klotho ko-reseptör kompleksleri ile etkileşime izin veren (Kurosu ve ark. 2006, Urakawa ve ark. 2006) bir C-terminali sayesinde, komplekslere bağlanarak ve onları aktive ederek endokrin faktör olarak hareket eder (Quarles 2012).

FGF-23, 24 amino asitlik bir sinyal peptidini kodlayan bir lider sekans dahil olmak üzere 251 amino asitli, bir N-terminal FGF homoloji alanı ve yeni bir 72 amino asitlik C-terminusuna sahip yaklaşık 32 kDa ağırlığında bir molekül olarak sentezlenir (Yamashita ve ark. 2000). Salgılama sırasında, FGF-23, N-terminal ve C-terminal fragmanları üretmek için Arg179 ve Ser180 arasından proteolitik olarak bölünebilir (Şekil 1.6). Böylece dolaşımında, FGF-23, bozulmamış formda ve C ve N terminal fragmanlarında bulunur (Komaba ve Fukagawa 2012). FGF-23, hem intakt FGF-23 hem de C-terminal fragmanlarını tespit eden bir C-terminali analizi ile veya sadece intakt molekülü tespit eden immün analizlerle ölçülebilir (Chapurlat ve Confavreux 2016).



Şekil 1.6: FGF-23 sentezi, sekresyonu ve yapısının şematik görüntüsü.

* KOMABA H, FUKAGAWA M (2012) The role of FGF23 in CKD-with or without Klotho. *Nat Rev Nephrol*, 8, 484–490'den alınmıştır.

1.5. α -Klotho

Hedef hücreler üzerinde FGF-23'ün reseptörlerine bağlanması ve aktivitesi, ko-reseptörü α -Klotho'nun varlığını ve aktivasyonunu gerektirir (Wu ve ark. 2007, Wu ve ark. 2008). Ko-reseptör α -Klotho, esas olarak böbrekte, paratiroid ve vasküler dokuda eksprese edilen, büyük bir hücre dışı alanı ve küçük bir hücre içi kısmı olan (Ahmadi ve ark. 2017), anti-aging, tek geçişli, 130 kDa ağırlığında bir transmembran proteinidir (Kuro-o 2012, Donate-Correa ve ark. 2013). FGF-23 ve ko-reseptörü α -Klotho, sağlık ve hastalık durumlarında mineral metabolizmasını düzenleyen yeni bir endokrin aksı göstermektedir.

İki Klotho formu vardır:

- ❖ Membrana bağlı Klotho: FGF-23 için bir ko-reseptör olarak hareket eder.
- ❖ Çözünabilir Klotho (s-Klotho): Membran bağlı Klotho'dan eklemeye veya yarılmaya ile türetilir. Bu proteinin rolü henüz tam olarak anlaşılmamıştır; bununla birlikte, kalsiyum ve fosfat homeostazına katılabileceği düşünülmektedir (Uzum ve ark. 2010, Sánchez Fructuoso ve ark. 2012). Klotho, s-Klotho olarak sistemik sirkülasyona girer. Dolaşımdaki Klotho seviyeleri yaşla birlikte azalır ve Klotho genindeki defekt, yaşa bağlı hastalıkların artmış riski ile ilişkilidir (Ahmadi ve ark. 2017).

α -Klotho, paratiroid dokuda ve böbreğin distal kıvrımlı tübülündeki FGFR-1 reseptörü ile heterodimerize olur, böylece FGF-23 için yüksek afiniteli reseptör oluşur ve FGF-23'ün gerçek bir kemik türevi hormon olarak nitelendirilmesini sağlar (Urakawa ve ark. 2006). Araştırmalar, α -Klotho yokluğunda, FGF-23'ün aktivitesinin baskılandığını göstermiştir (Urakawa ve ark. 2006). Yükselmiş FGF-23, 1,25(OH)D₃ seviyelerindeki indirgemeler yoluyla (Tsuji-kawa ve ark. 2003) azalmış α -Klotho ekspresyonu ile ilişkilidir ve ön çalışmalar, FGF-23'ün, distal tübüldeki α -Klotho ekspresyonunu doğrudan baskıladığını ileri sürmektedir (Meyer ve ark. 2004, Marsell ve ark. 2008).

Dolaşımdaki α -Klotho, iyon kanalları ve insülin reseptörleri ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 reseptörleri gibi büyüme faktörü reseptörlerinin aktivitesinin düzenlenmesi de dahil olmak üzere birçok fonksiyona sahiptir (Kuro-o 2010). Bir çalışmada, Wang ve ark. (2008) tarafından belirtilenin aksine, çözünebilir Klotho varlığında FGF-23'ün suprafizyolojik seviyelerinin, osteoblastik hücre proliferasyonunu arttırdığı ve in vitro ortamda kemik mineralizasyonunu inhibe ettiği, tek başına FGF-23'ün aşırı ekspresyonunun ise proliferasyonu veya mineralizasyonu etkilemediği gösterilmiştir (Shalhoub ve ark. 2011). Başka bir çalışmada ise yüksek enflamatuvar belirteçlerin renal Klotho ekspresyonunu azaltabileceği bildirilmiştir (Moreno ve ark. 2011). FGF-23, nitrikoksiti arttırarak endotel fonksiyonunu düzenlediği gösterilmiş olan ko-reseptör Klotho aracılığıyla vasküler fonksiyona etki edebilir (Saito ve ark. 1998). Daha yüksek FGF-23 konsantrasyonlarının, endotelyal disfonksiyonun nedeni olarak ko-reseptör Klotho'un azalmış ekspresyonu ile ilişkili olduğu bilinmektedir (Olauson ve ark. 2014).

1.6. FGF-23 ve Mineral Metabolizması

FGF-23'ün mineral metabolizmasında fizyolojik önemi ilk olarak otozomal dominant hipofosfatemik rikets (ADHR) gibi genetik ve edinsel raşitik hastalıklarda tanımlanmış ve ayrıca hayvan modellerinde karakterize edilmiştir (ADHR consortium 2000, Shimada ve ark. 2001, Yamazaki ve ark. 2002, Jonsson ve ark. 2003). Otozomal dominant hipofosfatemik rikets, tümör kaynaklı osteomalazi ve X'e bağlı hipofosfatemik rikets gibi çeşitli klinik iskelet bozukluklarında, mineralizasyon anormallikleri ve artmış FGF-23 serum seviyeleri bildirilmiştir (Wang ve ark. 2008, Bonewald ve Wacker 2013). X'e bağlı hipofosfatemi ve otozomal resesif hipofosfatemik rikets çalışmaları, kemikteki hücre dışı matriks mineralizasyonunun, FGF-23'ün serbest bırakılmasına bağlı olduğunu göstermektedir (Quarles 2012). FGF-23'ün hem düşük hem de aşırı ekspresyonunun kemik biyolojisinde bozulmalara neden olduğu gösterilmiştir (Shimada ve ark. 2004a, Sitara ve ark. 2004, ADHR consortium 2000). Bu hormonun, kemikten kalsiyum ve fosfat giriş ve çıkışını

etkileyerek kemik mineralizasyonu ve remodelingi için (Liu ve ark. 2006c, Liu ve ark. 2007) renal fosfatın işlemlerini koordine ettiği bilinmektedir (Sato ve ark. 2004). Hem insanlarda hem de fare modellerinde aşırı FGF-23, hipofosfatemiyeye, 1,25(OH)D₃ seviyelerinin baskılanmasına ve rikets veya osteomalaziye neden olmuştur (Shimada ve ark. 2001, Fukumoto ve Yamashita 2002, Bai ve ark. 2004, Larsson ve ark. 2004, Shimada ve ark. 2005). FGF-23 fazlalığı olan hastalarda görülen defektif iskelet mineralizasyonu düşük fosfor ve vitamin D değerlerinin bir sonucu olmasına rağmen, hayvan modellerinde ve hücre kültüründe FGF-23 eksikliği, FGF-23'ün ve FGF-23'ü düzenleyen proteinlerin de kemik üzerinde doğrudan bir etkiye sahip olduğunu ve FGF-23'ün osteoblast diferansiyasyonunu düzenlendiğini göstermektedir (Wang ve ark. 2008). Hem insanlarda hem de fare genetik modellerinde FGF-23'teki azalmaların ise, hiperfosfatemiyeye, 1,25(OH)D₃ ve yumuşak doku kalsifikasyonları artışı ile karakterize edilen tümöral kalsinozise neden olduğu bilinmektedir (Sitara ve ark. 2004, Shimada ve ark. 2004a, Benet-Pagès ve ark. 2005, Kato ve ark. 2006). FGF-23'ü aşırı ekspres eden farelerin düşük kortikal ve trabeküler kemik mineral yoğunluğuna sahip olduğu bildirilmiştir (Larsson ve ark. 2004). FGF-23'ün dolaşımdaki artmış seviyelerinin, böbrekte fosfat kaybı ve 1 α hidrokisilaz aktivitesinin doğrudan baskılanması ile sonuçlandığı bilinmektedir (Sitara ve ark. 2004, Benet-Pages ve ark. 2005, Kato ve ark. 2006, Bai ve ark. 2009). FGF-23 yokluğu, yeterli/aşırı serum fosfat, kalsiyum ve D vitamini seviyelerine rağmen, iskelet mineralizasyonunda fokal değişikliklere neden olmaktadır (Shimada ve ark. 2004a, Sitara ve ark. 2004). Bu da gelişimin sonraki aşamalarında iskelet mineralizasyonunu sürdürmede proteinin direkt rolünü düşündürmektedir.

1.7. FGF-23'ün Düzenlenmesi ve İskelet Proteinleri ile Etkileşim

FGF-23'ü düzenleyen böbrek-paratiroid-kemik eksenini kompleks bir yapıya sahiptir (Diniz ve Frazão 2013). Kemikte üretilen, iskelet FGF-23 ekspresyonunu düzenleyen ve iskelet mineralizasyon sürecine katkıda bulunabilecek çeşitli faktörler tarif edilmiştir. Bu faktörler kısa Integrin bağlayıcı-ligand, N-bağlı Glikoprotein (SIBLING) olarak adlandırılan bir ailenin üyeleri olan bir grup

proteindir (Rowe 2012). Bir Asidik Serin Aspartat Zengin MEPE ilişkili Motif (ASARM motifi) bu protein ailesinin ortak bir özelliği olarak bulunabilir. Bu proteinler dentin matriks protein 1 (DMP1), osteopontin, dentin sialofosfoprotein, statherin, kemik sialoprotein ve matriks ekstrasellüler fosfoglikoproteini (MEPE) içerir (Chapurlat ve Confavreux 2016). Bu proteinlerin FGF-23'ü düzenlediğini gösteren kesin bir mekanizma henüz belirlenmemiştir.

FGF-23 ekspresyonunu düzenleyen bir diğer protein ise ağırlıklı olarak osteoblastlarda ve osteositlerde bulunan bir hücre yüzeyi endopeptidazı olan fosfat düzenleyici X-bağlantılı endopeptidaz homologu (PHEX) dur. FGF-23 ve onun düzenleyicileri olan PHEX, DMP1 ve MEPE, özellikle mineralize kemiklerde osteositlerde yapılır (Wesseling-Perry 2010). PHEX'in in vivo etkileri henüz tam olarak tanımlanmamış olsa da, inaktivasyonu dolaylı bir mekanizma ile FGF-23 ekspresyonunun artmasına yol açmaktadır. PHEX'in SIBLING familyasına ve hem FGF-23'ü (Guo ve ark. 2002) hem de iskelet mineralizasyon sürecini düzenleyen proteinlere bağlandığı öne sürülmüştür (Addison ve ark. 2008). PHEX ve DMP1, osteositteki FGFR-1 reseptörü aracılığıyla inhibitör etki gösterir (Martin ve ark. 2011). MEPE'teki artışlar (Liu ve ark. 2007) ve PHEX veya DMP1 ekspresyonunun kaybı (Martin ve ark. 2011) hem iskelet mineralizasyonundaki defektlere hem de FGF-23 seviyelerinin artmasına neden olmaktadır.

Ektonükleotid pirofosfataz/fosfodiesteraz 1 (E-NPP1) ve Ankyrin 1 (ANK-1) FGF-23'ü düzenleyen diğer faktörlerdir. Bir kalsifikasyon inhibitörü olan inorganik pirofosfat, E-NPP1 enzimi tarafından üretilir. E-NPP1'in inaktive edici mutasyonları da FGF-23 ekspresyonu artışı aracılı hipofosfatemik ile karakterize otozomal resesif hipofosfatemik rikets 2'ye de neden olur (Lorenz-Depiereux ve ark. 2010, Levy-Litan ve ark. 2010). Ancak E-NPP1'in FGF-23 ekspresyonunu arttırdığı mekanizma bilinmemektedir. Osteoblastlarda yer alan bir pirofosfat taşıyıcısı olan ANK-1 inaktivasyonu, hücre dışı matriksin mineralizasyonunun bozulmasına ve kemikte FGF-23 ekspresyonunda yaklaşık 10 kat artışa neden olur (Chen ve ark. 2011). Kalıtsal hipofosfatemik bozukluklara ve kemik mineralizasyonunda primer defektlere neden olan PHEX, DMP1 ve ENPP1'in inaktive edici mutasyonları, FGF reseptör yolları yoluyla

osteoblastlarda ve osteositlerde FGF-23 gen transkripsiyonunu uyarır. Bu FGF-23 düzenleyici yollar, sistemik fosfat ve D vitamini homeostazının kemik mineralizasyonu ile koordine edilmesini sağlayabilir (Quarles 2012).

Sonuç olarak, mekanizma tam olarak bilinmemekle beraber, hücre dışı matriksin mineralizasyonunu bloke eden DMP-1, PHEX, ANK-1 ve E-NPP1'i kodlayan genlerdeki mutasyonlar ve MEPE ekspresyonunda artış FGF-23 üretiminin artmasına yol açmaktadır (Liu ve ark. 2009c, Jean ve ark. 2009). Bu gözlemler, FGF-23'ün salınması yoluyla fosfat ve D vitamini metabolizmasının, kemik mineralizasyonunu ve böbrek tutulumunu koordine etmek için fizyolojik bir ihtiyaç olduğunu göstermektedir (Quarles 2012).

1.8. FGF-23 ve Kemik Biyolojisi

FGF-23'ün mineral metabolizması üzerindeki etkilerinin yanısıra hem FGF-23'ün hem de düzenleyici faktörlerin kemik biyolojisinde rol oynadığı da gösterilmiştir. FGF-23'ün mineral metabolizması üzerindeki fonksiyonları için zorunlu ko-reseptör olan Klotho, iskelet dokusunda tanımlanmamış olmasına rağmen, bazı çalışmalar FGF-23'ün kemik üzerinde direkt bir etkiye sahip olduğunu da göstermektedir (Wesseling-Perry 2010).

FGF-23 özellikle embriyonik iskelet gelişimi sırasında osteoblast olgunlaşmasını ve matriks mineralizasyonunu doğrudan inhibe etmektedir (Wang ve ark. 2008). FGF-23'ün osteoblast proliferasyonu üzerindeki etkisi ile uyumlu olarak, FGF-23 ekspresyonu embriyonik iskelette yetişkin iskelete göre çok daha düşüktür (Yoshiko ve ark. 2007).

FGF-23'ün yokluğu, yeterli fosfat, kalsiyum ve 1,25(OH)D₃ seviyesi olsa bile bozulmuş iskelet mineralizasyonu ile sonuçlanmıştır (Shimada ve ark. 2004a, Sitara ve ark. 2004). Bu bulgularla tutarlı olarak, kemikte aşırı FGF-23 ekspresyonu olan farelerde osteoblast proliferasyonu ve kemik matriks mineralizasyonundan sorumlu olan Wnt-sinyal yolunun bozulduğu gösterilmiştir

(Liu ve ark. 2009c). Bu çalışmalar FGF-23'ün kemik biyolojisinde fizyolojik bir rol oynadığını da öne sürmektedir (Diniz ve Frazão 2013).

FGF-23 ekspresyonu; fosfat, 1,25(OH)D₃, potansiyel olarak PTH ve kalsiyum gibi sistemik faktörler yoluyla lokal kemik kaynaklı faktörler tarafından düzenlenir (Diniz ve Frazão 2013). Diyet fosforundaki sürekli artışlar FGF-23 seviyelerinin artması ve 1,25(OH)D₃ seviyesinin düşmesi ile ilişkilidir (Antoniucci ve ark. 2006, Burnett ve ark. 2006). FGF-23, fosfat düzenleyici bir hormon olmasına rağmen, dolaşımdaki fosfat ve FGF-23 konsantrasyonları arasında sıkı bir bağlantı mevcut değildir (Mirams ve ark. 2004, Liu ve ark. 2006b). Ancak bazı çalışmalarda, diyet fosfatındaki değişikliklerin, FGF-23 seviyelerinde 1 haftaya kadar olan gecikme süresinden sonra değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir (Antoniucci ve ark. 2006, Burnett ve ark. 2006, Moe ve ark. 2011, Vervloet ve ark. 2011). Fosfatın, FGF-23 ekspresyonundaki değişikliklere aracılık ettiği net mekanizmalar bilinmemektedir ve FGF-23 gen ekspresyonu üzerinde doğrudan etkileri olabileceği veya potansiyel regülatörleri aracılığıyla aracılık edilebileceği düşünülmektedir (Wesseling-Perry 2010). Sonuç olarak; FGF-23'ün fosfat regülasyonu tartışmalıdır (Quarles 2012) ve fosfatın FGF-23 gen transkripsiyonunu düzenlediğine dair direkt kanıtlar yetersizdir (Liu ve ark. 2006b).

1.9. FGF-23 ve Paratiroid Hormon (PTH) Eksen

FGF-23'ün, PTH sekresyonunu baskılayarak düzenlediği gösterilmiştir (Krajisnik ve ark. 2007, Ben-Dov ve ark. 2007).

❖ PTH'nin birincil işlevi, dar bir aralıkta serum kalsiyum seviyelerini korumaktır.

❖ Diğer işlevlerinden biri ise, böbreğin proksimal tübüllerinde 25(OH)D₃'ün, enzim 1 α -hidroksilazın (CYP27B1) aktivasyonu ile 1,25(OH)D₃'e dönüştürülmesidir. Her ne kadar iyi aydınlatılmamış olsa da, 1,25(OH)D₃'ün

paratiroid bezi üzerinde inhibitör etki gösterdiği düşünülmektedir (Levin ve ark. 2007).

PTH sekresyonu, paratiroid hücrelerinde kalsiyum duyarlı reseptörün aktivasyonu yoluyla serum kalsiyumundaki değişiklikler ile uyarılır. PTH, sırasıyla, distal tübüler kalsiyum sekresyonunu azaltmak, 1α -hidroksilaz aktivitesini uyararak $1,25(\text{OH})\text{D}_3$ üretimini arttırmak, kalsiyum ve fosfat akışını/çıkışını arttırmak için kemiği etkilemek üzere böbreği hedefler ve PTH, FGF-23 üretimini doğrudan uyaracak olan $1,25(\text{OH})\text{D}_3$ sentezini artırarak FGF-23 serum seviyelerini dolaylı olarak stimüle eder (Quarles 2012). PTH, gastrointestinal sistem tarafından kalsiyum ve fosfat emiliminde $1,25(\text{OH})\text{D}_3$ aracılı artışlar nedeniyle serum fosfat seviyelerinin yükselmesi olmaksızın, serum kalsiyum seviyelerinde artışlara izin veren fosfatürük etkiye sahiptir. PTH-kemik döngüsünde PTH, osteositik stimülasyon yoluyla FGF-23 ekspresyonunu uyarır (Kawata ve ark. 2007) ve FGF-23, PTH üretimini doğrudan baskılamak için paratiroid bezine feedback gösterir (Ben-Dov ve ark. 2007). FGF-23 ve PTH arasındaki ilişki FGF-23'ün hiperparatiroidizm gelişimini destekleyebileceğini düşündürmektedir (Kuro-o ve ark. 1997, Li ve ark. 2004, Urakawa ve ark. 2006). Bununla birlikte, bazı bulgular PTH/FGF-23 endokrin döngüsünü desteklememektedir. Bu bağlamda, FGF-23'ün paratiroid bezi tarafından PTH salgılanması üzerindeki etkileri tartışmalıdır (Kuro-o ve ark. 1997, Li ve ark. 2004). Sonuç olarak; PTH'ın FGF-23 ekspresyonu üzerindeki etkilerinin altında yatan mekanizma bilinmemektedir (Quarles 2012).

1.10. FGF-23 ve D Vitamini Ekseni

FGF-23 hormonunun salınmasını içeren endokrin eksen, sistemik fosfat homeostazı ve D vitamini metabolizmasını düzenler (Quarles 2003). FGF-23 için ana hedef böbrektir ve FGF-23, kemik-böbrek-endokrin döngüsünde $1,25(\text{OH})\text{D}_3$ için bir karşı-düzenleyici hormon olarak işlev görür (Quarles 2012). Böbrekte, aşırı FGF-23, $25(\text{OH})\text{D}_3$ 'ü $1,25(\text{OH})\text{D}_3$ 'e dönüştüren CYP27B1 enzimini inhibe

eder ve proksimal tübül içinde 24-hidroksilazı (CYP24) aktive ederek 1,25(OH)D₃'ün katabolizmasını uyarır, 1,25(OH)D₃'ün dolaşımdaki seviyelerini baskılar (Shimada ve ark. 2001, Shimada ve ark. 2004a, Shimada ve ark. 2005, Tomiyama ve ark. 2010).

1,25(OH)D₃, vitamin D reseptörü (VDR) yoluyla hareket eden, FGF-23 ekspresyonunun önemli bir regülatörüdür (Quarles 2012). VDR; monositler, dendritik hücreler ve aktive edilmiş T hücreleri gibi çoklu immün hücre tiplerinde eksprese edilir (Ahmadi ve ark. 2017). FGF-23/D vitamini endokrin döngüsünde 1,25(OH)D₃, VDR'ye bağlı mekanizmalar yoluyla FGF-23 üretimini kemik tarafından uyarır ve yükselmiş FGF-23 seviyeleri, 1,25(OH)D₃ ekspresyonunu baskılamak için böbrek üzerinde negatif bir feedback etkisi uygular (Kolek ve ark. 2005, Liu ve ark. 2006b). 1,25(OH)D₃ ekzojen uygulamasının dolaşımdaki FGF-23 seviyelerini artırdığı gösterilmiştir (Yu ve ark. 2005). 1,25(OH)D₃'ün FGF-23 üzerindeki etkisinin, FGF-23 promoter geninde bir D vitamini cevap elementi (VDRE) ile kontrol edildiği düşünülmektedir (Şekil 1.7) (Liu ve ark. 2006b).

FGF-23 seviyeleri üzerindeki fosfatın etkileri de D vitamini statüsü ile modüle edilir, çünkü artan diyet fosforunun VDR yokluğunda FGF-23 seviyelerini artırmadığı gösterilmiştir (Shimada ve ark. 2005). 1,25(OH)D₃ seviyelerindeki düşüş, bozulmuş intestinal kalsiyum absorpsiyonuna ve paratiroid bezi üzerindeki negatif feedback kaybına bağlı olarak PTH'da sekonder bir artıştan sorumludur (Diniz ve Frazão 2013).

Sonuç olarak;

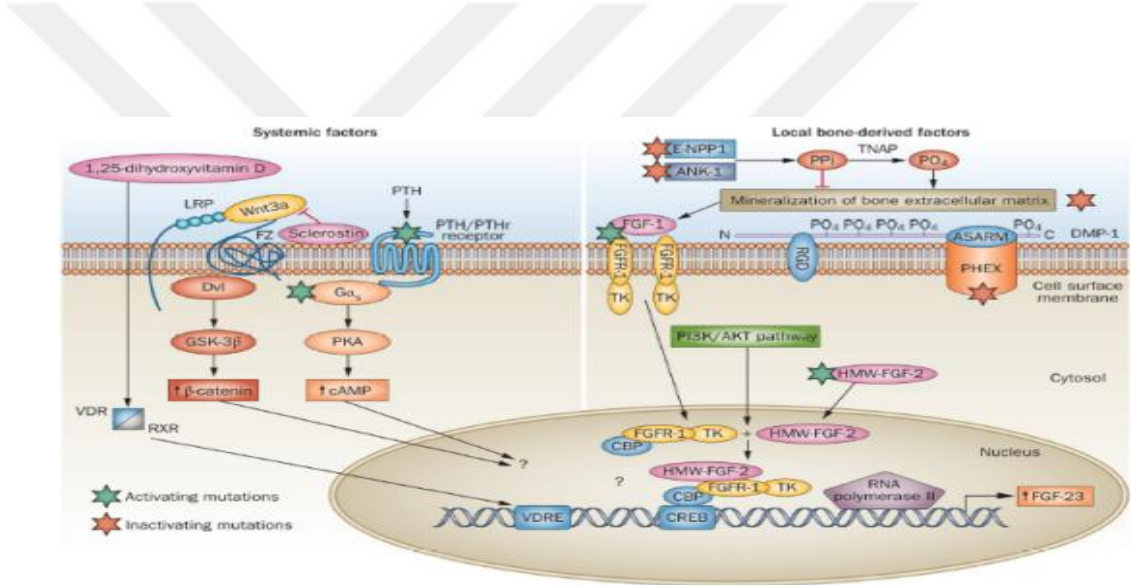
❖ FGF-23, mineral metabolizmasının düzenlenmesinin ötesinde daha geniş fizyolojik fonksiyonlara sahip, osteoblastlar ve osteositler tarafından üretilen, böbrek tübüllerinde FGFR- α -Klotho komplekslerine bağlanarak fosfatürkiye neden olan ve 1,25(OH)D₃ üretimini inhibe eden bir hormondur.

❖ FGF-23, 1,25(OH)D₃ veya paratiroid hormonunu içeren fizyolojik olarak çeşitli endokrin eksenlere ve α -Klotho ve diğer böbrek kaynaklı faktörleri içeren ek hormonal ağlara katılmaktadır (Quarles 2012).

❖ FGF-23, kemik biyolojisinde fizyolojik bir role sahip olabilir (Diniz ve Frazão 2013) ve sistemik (FGFR aktivasyonu, 1,25(OH)D₃ ve PTH gibi) faktörler yoluyla lokal kemik kaynaklı faktörler tarafından kompleks bir şekilde düzenlenir (Quarles 2012).

❖ FGF-23'ün keşfi, hem sağlık hem de hastalıkta mineral homeostazisi hakkındaki bilgileri yeniden gündeme getirmiştir ancak kemik biyolojisinde FGF-23'ün gerçek rolü henüz netliğe kavuşmamıştır (Diniz ve Frazão 2013).

❖ FGF-23'ün fizyolojik fonksiyonlarını ve düzenlemesini anlamak, çeşitli kemik ve mineral metabolizması bozukluklarının patogenezi ortaya çıkarmak için katkı sağlayacaktır.



Şekil 1.7: FGF-23/D vitamini ekseninin şematik görüntüsü.*QUARLES LD (2012) Skeletal secretion of FGF-23 regulates phosphate and vitamin D metabolism. *Nat Rev Endocrinol*, 8, 276-286'den alınmıştır.

1.11. D Vitamini

1.11.1. Kemik Metabolizmasında D Vitamininin Rolü

D vitamini, kalsiyum fosfat homeostazını ve mineral kemik metabolizmasını düzenleyen, yağda çözünen bir hormondur (Halfon ve ark. 2015). D vitamini, birçok düzenleyici ve fonksiyonel etkiye sahip hücre içi reseptör ile bir steroid hormon olarak davranır. Bu vitamin, osteoblast kemik matriks üretimini uyarır, kemik rezorpsiyonunu formasyona bağlar/çevirir, kemiğin remodelingini optimize eder (Kogawa ve ark. 2010), kemik metabolizmasını stimüle eder ve alkalin fosfataz (ALP) aktivitesinin stimülasyonu ve kemik matriks proteinlerinin (osteokalsin ve osteopontin) artmasıyla kemik kütlesini korur (Haussler ve ark. 2013). Bağırsakta kalsiyum emilimini artırır ve olası osteoklastogenez inhibisyonu (Sakai ve ark. 2009) ile PTH sekresyonunda bir azalmaya ve daha düşük sistemik kemik rezorpsiyonuna yol açar (Holick 2007, Zhou ve ark. 2012, Choukroun ve ark. 2014). D vitamini eksikliği, kemik mineral yoğunluğunun ve toplam mineral içeriğinin azaltılmasında önemli bir rol oynayabilir (Ahmadi ve ark. 2017).

İnsanlarda D vitamini, diyet kaynaklarından alınır veya ultraviyole ışınlarına maruz kalınca deride 7-dehidrokolesterolden üretilir. Ardından, D vitamini iki aşamalı hidroksilasyon yoluyla metabolize edilir. İlk olarak, 25(OH)D₃ (majör dolaşım metaboliti) oluşturmak üzere karaciğerde 25-hidroksilasyon, bunu takiben D vitamininin biyolojik olarak aktif metaboliti olan 1,25(OH)D₃ üretmek üzere böbrek içinde 1 α -hidroksilasyon gerçekleşir (Balci Yüce ve ark. 2017). D vitamininin aktif formu olan 1,25(OH)D₃, 25(OH)D₃-1 α -hidroksilaz enziminin etkisi ile 25(OH)D₃ öncüsünden sentezlenir (DeLuca 1973).

Sitokinlerle birlikte D vitamini kalsiyum homeostazında, kemik büyümesinde ve korunmasında hayati bir rol oynar (Balci Yüce ve ark. 2017). D vitamininin biyolojik etkileri, nükleer reseptör süper ailesinin bir üyesi olan VDR aktivasyonu ile gerçekleşir (Haussler ve ark. 1998). D vitamini, hücre içi VDR ve

kompleks formu retinoid X reseptörüne (RXR) bağlanır. D vitamini/VDR/RXR kompleksi vitamin D duyarlı elemanlara bağlanarak vitamin D genlerinin aktivitesini düzenler (Carlberg ve Campbell 2013, Haussler ve ark. 2013). Osteoblastlar, D vitaminine kemik formasyonunu artırarak yanıt verir (Nebel ve ark. 2015).

D vitamininin kemikle ilgili hastalıklarda kemik oluşumunu arttıracığı ve/veya kemik dekstrüksiyonunu azaltacağı (Liu ve ark. 2009b, Luo ve ark. 2013) ve periodontal doku homeostazını etkileyebileceği düşünülmektedir (Gong ve ark. 2018). Tarihsel olarak anabolik bir ajan olarak kabul edilen D vitamini, osteoporöz gibi bazı hastalıklarda kemik yıkımını önlemiştir (Rachner ve ark. 2011). Plazma sitokin ve 25(OH)D₃ konsantrasyonu arasındaki korelasyonun incelendiği bir çalışmada, sağlıklı bireylere göre osteoporözlü bireylerde 25(OH)D₃ konsantrasyonu önemli ölçüde düşük olduğu ve nükleer faktör kappa-B ligandı reseptör aktivatörü (RANKL) ve osteoprotegerin (OPG) miktarının anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda RANKL ve OPG dengesinin de, D vitamini ve östrojenler tarafından düzenlendiği de bildirilmiştir (Jabbar ve ark. 2011). Kemik metabolizmasında D vitamininin etkileri göz önüne alınarak, düşük serum D vitamini konsantrasyonu periodontal hastalık ile ilişkilendirilmiştir ve optimal ve yeterli D vitamini seviyesinin periodontal hastalığın ilerlemesini engellediği öne sürülmüştür (Dietrich ve ark. 2004, Jimenez ve ark. 2014). Chen ve ark. (2012b) D vitamini ve kalsiyumun dental alveoler kemiğin formasyonunu kontrol edebileceğini göstermişlerdir. Düşük seviyede serum 25(OH)D₃'ün, kemik mineral yoğunluğundan bağımsız olarak periodontitis ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Dietrich ve ark. 2004, Dietrich ve ark. 2005). Son yıllarda yapılan çalışmalarda artmış serum 25(OH)D₃'ün gingival enflamasyon (Dietrich ve ark. 2005), periodontitis (Millen ve ark. 2013), çürük (Grant 2011) ve diş kaybı (Jimenez ve ark. 2014) riskini azaltabildiği de öne sürülmüştür. Diş kaybı insidansının, azalan serum 25(OH)D₃ konsantrasyonları ile anlamlı olarak arttığı ve daha yüksek serum 25(OH)D₃ konsantrasyonlarının daha düşük diş kaybı riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Zhan ve ark. 2014). Benzer şekilde, D vitamini alımının periodontal hastalık progresyonuna karşı koruyucu olduğu ve düşük D vitamini alanlarda daha ileri

seviyede alveoler kemik rezorpsiyonu olduğu bildirilmiştir (Alshouibi ve ark. 2013).

1.11.2. D Vitamininin Antienflamatuvar ve İmmünomodülatör Özellikleri

D vitamininin enflamasyonla ilişkili sitokinlerin ekspresyonunu etkileyerek, çeşitli enflamatuvar hastalıklara ve kronik hastalıklara karşı koruyucu etkisi olduğu bildirilmiştir (Guillot ve ark. 2010 ve Tang ve ark. 2013). Yakın tarihli bir çalışmada enflamasyonun azaltılmasında ve çeşitli enflamatuvar hastalıklarda optimal seviyede koruyucu immün yanıtın sağlanmasında D vitamininin kritik önemine ışık tutulmuştur (Sarkar ve ark. 2016). D vitamininin hücreler üzerindeki antienflamatuvar etkisini araştıran bir çalışmada, *Porphyromonas gingivalis*'ten etkilenen insan periodontal doku hücre kültürlerine D vitamini eklendiğinde daha az IL-8 seviyesi belirlenmiştir (Tang ve ark. 2013). Başka bir çalışmada da yüksek D vitamini serum konsantrasyonlarının, immün yanıtları düzenleyen belirteçler olarak daha az IL-6 ve leptine sebep olduğu belirlenerek D vitamininin antienflamatuvar özellikleri ortaya koyulmuştur (Teles ve ark. 2012). D vitamini eksikliğinin, DNA hasarı, hücre yaşlanma ve yaşlanmayla ilişkili enflamatuvar sitokinlerin üretimini indükleyerek, osteoartrit neden olduğu ve D vitamininin osteoartrit gelişimini ve ilerlemesini önlemede bir etkiye sahip olduğu (Shen ve ark. 2013) ve romatoid artrit hastalarının periferik kan mononükleer hücrelerinde RANKL üretimini ve tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), interlökin-17 (IL-17) ve interlökin-6 (IL-6) seviyelerini düşürdüğü bildirilmiştir (Luo ve ark. 2013). Bir hayvan modelinde, D vitamini takviyesinin artrit ilerlemesini önlediği gösterilmiştir (Cantorna ve ark. 1998). Ek olarak, > 1ug dozunda D vitamini takviyesinin, azalmış ağrı ve C-reaktif protein (CRP) seviyeleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Andjelkovic ve ark. 1999). Benzer şekilde D vitamininin enflamasyonda ve kemik kaybında artış gösteren (Graves 2008) IL-6, IL- 8 ve TNF- α ekspresyonunu azaltarak periodontal enflamasyonu inhibe edebildiği bildirilmiştir (Tang ve ark. 2013). D vitamininin östrojen ve progesteron hormonları ile birlikte enflamatuvar etkiyi azaltacak sinerjistik etki gösterdiği bilinmektedir ve bu sinerjik etki yeterli D vitamini olan kadınlarda periodontitisin

azaldığını gösteren bir çalışma ile desteklenmektedir (Jönsson ve ark. 2013). D vitamininin antiinflamatuar özelliklerini belirten bu çalışmalar, deştrüktif kemik hastalıklarında D vitamininin olası bir rolünü işaret etmektedir (Balci Yüce ve ark. 2017).

Kalsiyum ve fosfor homeostazının sürdürülmesinde 1,25(OH)D₃ vitamininin temel işlevine ek olarak, 1,25(OH)D₃ ve sentetik analoglarının antimikrobiyal peptit ekspresyonunun ve immünomodülatör etkilerin geliştirilmesinde multifonksiyonel bir rol oynadığı kanıtlanmıştır (Slominski ve Wortsman 2000, Panda ve ark. 2001, Lin ve White 2004, Wang ve ark. 2004). D vitamininin, sitokin üretimini ve antijen indüklü T hücre proliferasyonunu inhibe ederek immünomodülatör etkileri olduğu gösterilmiştir (Mathieu ve Adorini 2002, Teles ve ark. 2012). D vitaminin insan dişeti hücrelerinde immünomodülatör etkilerini araştıran bir çalışmada, D vitamini ile etkileşimden sonra, immün yanıt, antibakteriyel etki ve kateksin-LL-37 salgılanması artmış ve *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*'a karşı antimikrobiyal etkisi 24 saat sürmüştür (McMahon ve ark. 2011). 1,25(OH)D₃ vitamininin eksik olduğu bir hayvan modelinde periodontal dokularda artmış CD3 + T hücrelerin bulunması da (Gong ve ark. 2018) T hücre fonksiyonunun D vitamini aracılı regülasyonu ile uyumludur (Kongsbak ve ark. 2013) ve aktive T hücrelerinin IL ve TNF-a gibi pro-osteoklastojenik faktörleri salgıladığı ve proenflamatuar sitokinleri artırdığı gösterilmiştir (Hajishengallis ve Sahingur 2014, Weitzmann 2017).

1.11.3. Periodontal Hastalıklarda D Vitamini

İnsan dişeti fibroblastlarının ve periodontal ligament hücrelerinin D vitamini sentezleme yeteneğine sahip olduğu bildirilmiştir (Liu ve ark. 2012). Hem 1,25(OH)D₃, hem de 25(OH)D₃'ün VDR aracılığıyla periodontal ligament hücrelerindeki enflamatuar yanıtları düzenlediği ve periodontal hastalıkta enflamatuar süreçleri etkileyebileceği bulunmuştur (Andrukhov ve ark. 2014). Daha önce yapılan bir meta analizde, spesifik VDR polimorfizmleri ve insanlarda periodontitise duyarlılık arasında ilişki olduğu sonucuna varılmıştır (Chen ve ark.

2012a). D vitamininin diř kaybını önlemede de yararlı bir faktör olduđu bildirilmiřtir (Krall ve ark. 2001, Jimenez ve ark. 2014). Bir çalıřmada da serum D vitamini seviyeleri ile atařman kaybı arasında negatif bir korelasyon olduđu belirlenmiřtir ve bu da D vitamini seviyelerinin artmasının periodontitis üzerinde pozitif bir etkiye sahip olduđunu dūřündürmektedir (Dietrich ve ark. 2004). Dūřuk serum 25(OH)D₃ seviyelerinin periodontitis ve gingival enflamasyonla iliřkili olduđu bulunmuřtur (Dietrich ve ark. 2005).

1,25(OH)D₃'ün eksik olduğu farelerde, dental ve mandibular kemik mineralizasyonunda defektler tespit edilmiştir ve D vitamininin sert doku oluşumunda PTH'den daha baskın bir rol oynadığı belirtilmiştir (Liu ve ark. 2009a). Bir hayvan çalışmasında, 1,25(OH)D₃ eksik olan farelerde alveoler kemik kaybının daha büyük olduğu, IL-1 β , TNF- α , MMP-3 ve MMP-8'in gen ekspresyon seviyelerinin belirgin şekilde arttığı ve kemik mineral yoğunluğunun ekstrasellüler kalsiyum, fosfor seviyelerinden ve yaştan bağımsız olarak anlamlı derecede azaldığı gōsterilmiřtir (Gong ve ark. 2018). Aynı alışmada TRAP-pozitif osteoklast sayısı ve yūzeyi gruplar arasında değişmediğinden, D vitamininin eksik olduğu farelerde azalan kemik hacminin, rezorpsiyonun artmasından ziyade formasyonun azalmasına bağlı olduğu ve D vitamininin bir anabolik etki sergilediği gōsterilmiřtir. Ayrıca D vitamininin diyetten bağımsız olarak alveoler kemik üzerindeki etkisinin doğrudan intrinsik olduğu da belirtilmektedir. 1,25(OH)D₃ eksikliği, daha fazla sayıda NF- κ B p65 ve CD3 + hūcre sayıları ile dişeti dokularında daha yūsek bir enflamatuvar yanıtı uyarmıştır ve bu, 1,25(OH)D₃'ün, oral enfeksiyonlara ve periodontitise aracılıık eden (Abu-Amer 2013) NF- κ B yoluyla proenflamatuvar moleküllerin biyosentezini dūzenleyerek anti-enflamatuvar etkisini gōsteren raporlarla uyumludur (Lin ve Li 2016). Sonuç olarak 1,25(OH)D₃ eksikliği, fosfor ve yaştan bağımsız bir şekilde osteoblastik kemik oluşumunu inhibe ederek ve periodontal doku dejenerasyonunu artırarak kemik kaybını hızlandırmıştır. Bu sonuçlar, D vitamini eksikliğinin periodonsiyum üzerindeki zararlı etkilerine dair yeni veriler sağlamaktadır ve bōylece D vitamininin periodontal dokularda koruyucu bir rol oynadığı gōzlemi gūlenmektedir (Gong ve ark. 2018). Olası biyolojik mekanizmalar ise D vitamininin, kemik metabolizmasında önemli bir rol oynayan kalsiyum idamesini dūzenleme işlevine ve anti-enflamatuvar veya antimikrobiyal

etkilere (Zanetti ve ark. 2014) sahip olmasıdır. D vitamini ile periodontal hastalıkların gelişimi ve ilerlemesi arasındaki ilişkinin önemi artmış olmasına rağmen, D vitamini yetersizliğinin peridontitisin şiddetine katkıda bulunup bulunmadığına dair belirsizlikler üzerine tutarsız sonuçlar ortaya çıkmıştır (Krall ve ark. 2001, Dietrich ve ark. 2005, Liu ve ark. 2009b, Millen ve ark. 2013, Jimenez ve ark. 2014, Millen ve ark. 2014, Pavlesen ve ark. 2016).

Osseointegrasyon ve peri-implant kemik kaybının erken ve geç safhalarında meydana gelen lokal kemik metabolizmasının D vitamininden etkilendiği bildirilmiş ve D vitamini, erken implant kaybı ve uzun süreli implant stabilitesi için potansiyel sorumlu faktör olarak gösterilmiştir (Insua ve ark. 2017). D vitamininin, kemik metabolizmasının düzenlenmesinde ve çok sayıda biyolojik ve metabolik süreçte önemli bir role sahip olduğu, D vitamini eksikliğinin, dental implantların kemik iyileşmesi ve osseointegrasyonu için risk faktörlerini temsil edebileceği ve D vitamininin de dahil olduğu preoperatif bir değerlendirmenin, kan parametrelerini düzelterek ve kemik metabolizmasını teşvik ederek oral ve/veya implant cerrahisi gerektiren hastalarda ilgi çekici olabileceği bildirilmiştir (Waskiewicz ve ark. 2018). Schulze-Spate ve ark. (2016) yaptıkları randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir klinik çalışmada, sistemik vitamin D ve kalsiyum uygulanması ile yalnızca kalsiyum uygulanmasının karşılaştırılmasında maksiller sinüs augmentasyon prosedürünün ardından greft rezorpsiyonu veya kemik formasyonu açısından gruplar arasında herhangi bir fark oluşmadığını ve daha yüksek D vitamini seviyeleri ile ilişkili olarak daha yüksek bir kemik remodeling aktivitesi saptandığını bildirmişlerdir.

D vitaminin etkileri, sosyoekonomik durum veya sistemik hastalıklar tarafından etkilenebilir (Autier ve ark. 2014). Serum 25(OH)D₃ konsantrasyon yetersizliğinin düşük sosyoekonomik durum (Navarro Mdel ve ark. 2013), enflamasyon (Querfeld 2013) ve kardiyovasküler hastalıklar (Norman ve Powell 2014) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Dietrich ve ark. 2013). Son zamanlarda, düşük serum D vitamini konsantrasyonları, Tip 1 ve 2 DM (T1DM ve T2DM) hastalarında (Joergensen ve ark. 2010, Joergensen ve ark. 2011) gösterilmiş ve kardiyovasküler mortalitenin artmış riski ile ilişkili bulunmuştur. T1DM hastalarında anti-enfektif periodontal tedavi sonrası serum 1,25(OH)D₃

seviyesinde belirgin bir artış olduğu gösterilmiştir (Antonoglou ve ark. 2013). Orta veya şiddetli periodontitisli T1DM hastalarında periodontal tedaviden sonra PTH'de bir artış olduğu ve serum 1,25(OH)D₃'teki artışın büyük ölçüde serum PTH'sinden bağımsız olduğu gösterilmiştir (Antonoglou ve ark. 2015).

Ayrıca, D vitamininin diş kaybı ve alveoler kemik kaybından ziyade gingival kanama ve sondlama derinliği ile ters ilişkili olduğunu (Millen ve ark. 2013) ve düşük 25(OH)D₃ seviyesine sahip hastaların 5 yıl boyunca periodontal olarak stabil tutulabildiğini ve bu verilerin D vitamini ve diş kaybı arasındaki ilişkiyi desteklemediğini gösteren çalışmalar da literatürde bulunmaktadır (Millen ve ark. 2014, Pavlesen ve ark. 2016).

Bu bilgiler ışığı altında, çalışmanın amaçları:

- 1) Dental implantlarda sağlıktan hastalığa geçişte peri-implant sulkus sıvısındaki FGF-23 ve 25(OH)D₃ seviyelerini karşılaştırmak,
- 2) Bu kemik biyobelirteçlerinin klinik parametreler ile korelasyonunu ortaya koymaktır.

Çalışmanın hipotezi “Dental implantlarda sağlıktan hastalığa geçişte FGF-23 seviyesi artar ve 25(OH)D₃ seviyesi azalır” şeklinde kurulmuştur.

2.GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Çalışma Materyali

Kesitsel, kontrollü, klinik bir çalışma olarak tasarlanan bu çalışmaya Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na Ocak 2018-Temmuz 2018 tarihleri arasında dental implantlarının kontrolü amacı ile başvuran bireyler dahil edildi. Yaş, cinsiyet, medikal ve dental hikayeler çalışmaya dahil olan her birey için kaydedildi. Helsinki Bildirgesi etik kurallarına uygun olarak gerçekleştirilen çalışmamız Kırıkkale Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (Toplantı Tarihi: 16.01.2018; Karar No: 02/01) (Ek-1) ve çalışmaya katılan tüm bireylere araştırma öncesinde araştırmanın amacı ve yöntemine ilişkin ayrıntılı bilgi verildikten sonra katılımları için etik kurul tarafından kabul edilmiş olan bilgilendirilmiş gönüllü onam formu ile bireylerin onayları alındı. Hastalar çalışmaya ancak sözlü ve yazılı onayları alındıktan sonra dâhil edildi.

Dahil edilme kriterleri

1. En az 1 dental implanta sahip 30-60 yaş arası bireyler
2. Dental implant yüklemesinin üzerinden en az 12 ay geçmiş olması
3. Panoramik ve/veya periapikal radyograflerinin olması
4. Herhangi bir sistemik hastalığı olmayan bireyler (osteoporöz, kronik böbrek hastalığı vb.)
5. Son 6 ayda dental implantlarına herhangi bir periodontal müdahale yapılmamış bireyler
6. Sigara kullanmayan bireyler

Hariç tutulma kriterleri

1. Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen bireyler
2. Radyasyon tedavisi gören bireyler
3. Alkol kullanan bireyler
4. Gebelik ya da laktasyon döneminde olan bireyler
5. Son 3 aylık dönemde düzenli antibiyotik ve/veya antiinflamatuvar ilaç kullanan bireyler
6. Diş sıkma, bruksizm gibi parafonksiyonel alışkanlığı olan bireyler
7. Herhangi bir gıda takviyesi (D vitamini, kalsiyum vb.) alan bireyler

Çalışma protokolü gereği dental implantlar 3 gruba ayrıldı:

1.grup: Peri-implant sağlıklı dental implantlar (n=30)

2.grup: Peri-implant mukositisli dental implantlar (n=30)

3.grup: Peri-implantitisli dental implantlar (n=30)

Dental implantlar, aşağıdaki kriterlere göre gruplara ayrıldı:

Peri-implant sağlık: Dental implant etrafındaki yumuşak dokuda enflamasyon ve dental implantı destekleyen alveoler kemik kaybının olmaması (Şekil 2.1)

Peri-implant mukositis: Dental implantı destekleyen alveoler kemikte kayıp bulguları olmaksızın dental implant etrafındaki yumuşak dokuda enflamasyon varlığı (Şekil 2.2)

Peri-implantitis: Dental implant etrafındaki yumuşak dokuda enflamasyon ve dental implantı destekleyen alveoler kemik kaybının olması (Şekil 2.3) (2017 Avrupa Periodontoloji Çalıştayı). Çalışmamıza dahil edilen peri-implantitisli dental implantlarda, radyografik kemik kaybının olduğu bir alanda supurasyon

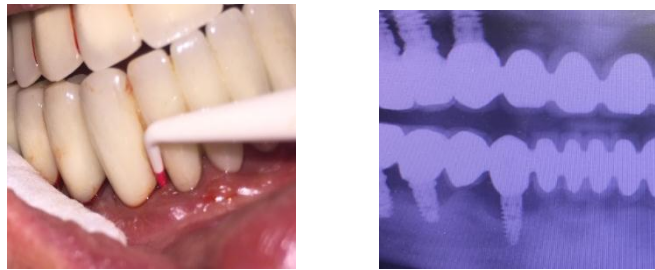
ve/veya sondlamada kanama ile ilişkili ≥ 5 mm sondlama derinliği kriteri arandı (Karoussis ve ark. 2004).



Şekil 2.1: Sol üst 2. premolar bölgedeki sağlıklı dental implanta ait klinik ve radyografik görünüm



Şekil 2.2: Sağ alt kanin bölgedeki peri-implant mukositisli dental implanta ait klinik ve radyografik görünüm



Şekil 2.3: Sağ alt kanin-premolar bölgedeki peri-implantitisli dental implanta ait klinik ve radyografik görünüm

Çalışmaya dahil edilen tüm dental implantların klinik parametreler olarak sondlama derinliği (SD), klinik ataşman seviyesi (KAS), supurasyon (S), modifiye plak indeksi (mPI), gingival indeks (Gİ), modifiye sulkus kanama indeksi (mSKİ) ve keratinize mukoza (KM) genişliği ölçümleri kaydedildi. SD, KAS, mPI, Gİ ve mSKİ her implantın 4 bölgesinden değerlendirilerek hesaplandı. Mukozaya hafif basınç uygulanması sonrası pü varlığı S (+) veya yokluğu S (-) şeklinde belirlendi. KM genişliği mm cinsinden değerlendirilerek kaydedildi. Ölçümler sırasında standart aralıklı, renk kodlu, basıncı kalibre edilmiş (20-25 g) plastik bir periodontal sond (Click-Probe ® blue, Kerr GmbH, Biberach, Germany) kullanıldı (Şekil 2.4). Peri-implant kemik kaybı seviyesini belirlemek için bireylerin panoramik ve periapikal radyografilerden yararlandı.



Şekil 2.4: Standart aralıklı, renk kodlu, basıncı kalibre edilmiş (20-25 g) plastik periodontal sond (Click-Probe ® blue, Kerr GmbH, Biberach, Germany).

2.2. Peri-implant Durumun Değerlendirilmesinde Kullanılan Klinik İndeksler ve Ölçümler

Sondlama Derinliği (SD)

Dental implant çevresindeki sondlama derinliği, dişeti kenarından sulkus tabanına kadar olan mesafenin mezial, distal, bukkal, lingual/palatinal olmak üzere toplam 4 noktadan milimetrik olarak ölçülmesiyle kaydedildi. Ölçüm sırasında periodontal sondun implantın uzun aksına paralel olmasına ve ‘klik’ sesi duyulduğunda kuvvet uygulamasının sonlandırılmasına dikkat edildi.

Klinik Ataşman Seviyesi (KAS)

Dental implant-abutment bileşiminden sulkus tabanına kadar olan mesafenin plastik periodontal sond ile ölçülmesiyle mm olarak kaydedildi.

Supurasyon (S)

Dental implantın etrafındaki dişeti/ mukozaya hafif basınç uygulanması sonrası pü 'var' veya 'yok' şeklinde kaydedilerek yüzdesi hesaplandı.

Modifiye Plak İndeksi (mPI)

Dental implantlarda plak varlığını belirlemek üzere kullanılan bu indeks, belirtilen kriterler göz önüne alınarak değerlendirildi (Mombelli ve ark. 1987).

0: Plak yok

1: Dental implant sulkusunda sond ucu ile tespit edilen plak varlığı. Bu bölgede pürüzlendirilmiş implant yüzeyi varsa en az 1 değeri verilir.

2: Gözle görülebilir plak varlığı

3: İmplant yüzeyinde yumuşak eklenti varlığı

Gingival İndeks (Gİ)

Dental implantların çevre yumuşak dokusundaki enflamasyon derecesini belirlemek amacıyla her dental implantın 4 bölgesinden kaydedildi (Apse ve ark. 1991).

0: Enflamasyon yok

1: Hafif derecede enflamasyon ve mukoza renginde çok az kızarıklık var. Sondlamada kanama yok

2: Orta derecede enflamasyon var. Mukoza yüzeyi parlak

3: Şiddetli mukoza enflamasyonu ve spontan kanamaya eğilim, kızarıklık şiddetinde artış ve ödem var.

Modifiye Sulkus Kanama İndeksi (mSKİ)

Dental implantların çevre yumuşak dokusundaki kanama derecesini belirlemek amacıyla her implantın 4 bölgesinden belirtilen indeks kriterleri kullanılarak kaydedildi (Mombelli ve ark. 1987).

0: Periodontal sond dental implanta komşu mukoza kenarı boyunca gezdirilince kanama yok

1: Mukoza kenarında izole, kanama odakları varlığı

2: Mukoza kenarı boyunca kanama varlığı

3: Mukozada yoğun kanama varlığı

Keratinize Mukoza (KM) Genişliği

Dental implantın mid-bukkalinde marjinal mukoza kenarından mukogingival hatta kadar olan mesafe plastik periodontal sond yardımıyla ölçülerek milimetre olarak kaydedildi (Şekil 2.5) (Moraschini ve ark. 2017).



Şekil 2.5: Dental implantlarda keratinize mukoza yetersizliği (sol) ve yeterli keratinize mukoza varlığı (sağ).

Radyografilerde Kemik Kaybının Belirlenmesi

Dental implantlarda kemik kaybının varlığı radyografilerde, koronalde iyi tanımlanmış referans noktası olan implant boynundan, ilk kemik-implant temasına kadar olan mesafenin değerlendirilmesi ile belirlendi.

Tüm klinik ölçümler hazırlanan olgu rapor formuna kaydedildi. (Ek-2)

2.3. Peri-implant Sulkus Sıvısı (PİSS) Toplanması ve Örneklerin Hazırlanması

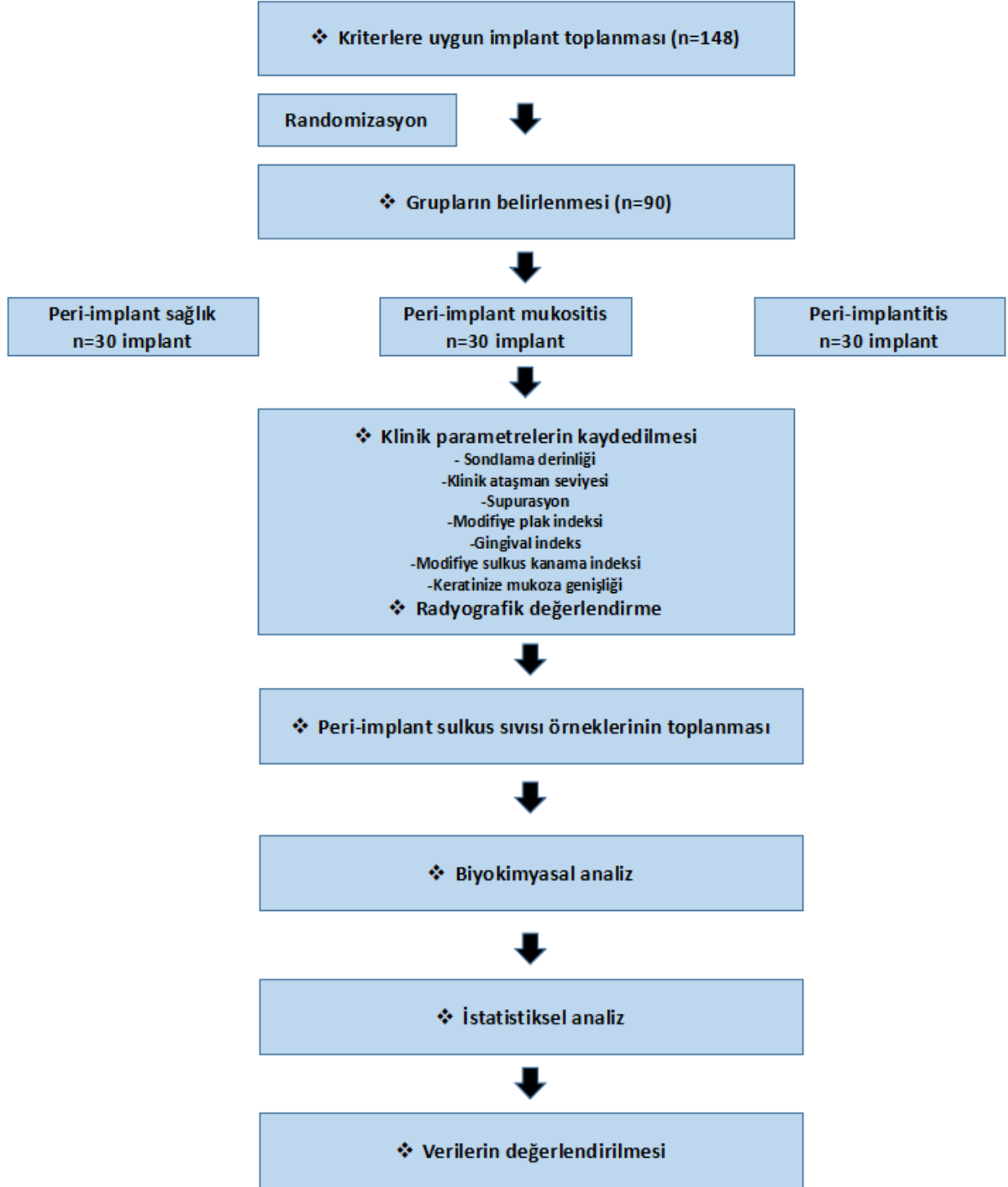
Klinik parametrelerin ölçülmesi sırasında peri-implant sulkus sıvısı stimüle olur ve ölçüm sırasında meydana gelecek kanama alınacak örneklerin kontamine olmasına neden olur. Bu durumu önlemek için örnek alınması klinik parametrelerin ölçülmesinden 2 gün sonra gerçekleştirildi.

PİSS toplamadan önce interproksimal yüzeylerden steril plastik küretlerle supragingival plak uzaklaştırıldıktan sonra bu yüzeyler hafifçe hava spreyi ile kurutuldu ve pamuk tamponlarla izole edildi. PİSS örnekleri implantların 2 ayrı bölgesinden (mezial, distal) kağıt striplerle (Ora Flow Inc., Amityville, NY, USA) toplandı (Şekil 2.6). PİSS hacmi üzerinde herhangi bir etkiyi önlemek için örnekleme sırasında mekanik travmanın en aza indirgenmesine dikkat edildi. Standardize kağıt stripler sulkus girişine 1-2 mm itildi ve 30 saniye bekletildi. Kan veya tükürükle kontamine olan stripler atıldı ve değerlendirmeye alınmadı. Kağıt stripler önceden kalibre edilmiş bir Periotron 8000 cihazına (Oraflow Inc, Plainview, NY, USA) aktarıldı. Cihazda okunan değerlerin mikrolitre cinsinden karşılıkları kaydedildi. PİSS örnekleri steril eppendorf tüplere yerleştirildi ve laboratuvar analizine kadar -80 ° C'de saklandı.



Şekil 2.6: Kağıt striplerle PİSS örneği toplanması

Gözlemci kalibrasyonu SD ölçümlerinin tekrarlanması şeklinde çalışmanın öncesinde iki kere yapıldı ve ± 1 mm'lik yanılma payı için tekrarlayan 2 ölçüm arasındaki uyumluluğun % 85 'ten fazla olması şartı arandı. Çalışma akış şeması Şekil 2.7'de gösterildi.



Şekil 2.7: Çalışma Akış Şeması

2.4. FGF-23 ve 25(OH)D₃ Seviyesinin Enzim Bağlı İmmünoSorbent Analiz (ELISA) ile Ölçülmesi

ELISA, antijen-antikor ilişkisini, antikora bağlanmış bir enzimin aktivitesini araştırmak temeline dayanan kantitatif ölçüm yöntemidir. Antijene karşı antikor ya da antikora karşı antijen aramak mümkündür. İmmobilize edilmiş antijen kullanılarak kompetitif olmayan indirekt boyama yöntemi kullanılmaktadır. PİSS'de FGF-23 (CLOUD-CLONE CORP. (CCC, USA)) ve 25(OH)D₃ (DIASource ImmunoAssays SA, Belgium) seviyeleri ticari olarak hazır satılan ELISA kitleri kullanılarak belirlendi.

İçerisinde 2 kağıt strip bulunan her bir Eppendorf tüpe, 200 ml Fosfat tampon çözeltisi (pH: 7.2) eklenerek, eppendorf tüpler 1 dakika vortekslendi (Vortex, Velp Scientifica, İtalya). Daha sonra tüpler 20 dakika boyunca çalkalayıcıda (Biosan Orbital Shaker OS-10, Latvia) çalkalandı ve sonrasında 5800 rpm devirde 5 dakika santrifüj edildi (Mikro 22 R Hettich Santrifüj Cihazı, Almanya).

ELISA testlerinin çalışma prosedürü şu şekildedir:

Standartların hazırlanması:

FGF-23 için; 250 pg/ml, 125 pg/ml, 62.5 pg/ml, 31.2 pg/ml, 15.6 pg/ml, 7.8 pg/ml ve 3.9 pg/ml konsantrasyonlarında standart seri hazırlandı.

25(OH)D₃ için; 136 ng/ml, 72.4 ng/ml, 30.9 ng/ml, 15.8 ng/ml, 8.6 ng/ml ve 62.5 pg/ml konsantrasyonlarda standart seri hazırlandı.

FGF-23 için sensitivite değeri 6.1 pg/ml ve 25(OH)D₃ için sensitivite değeri 2.6 ng/ml'dir.

FGF-23 için;

- Standart kuyucuklara her standarttan 100 µl koyuldu.
- 1 saat 37 C 'de inkübe edildi.
- Kuyucuklardaki sıvılar atıldı.
- Her kuyucuğa 100 µl Detection Reagent A çalışma solüsyonu eklendi.
- 1 saat 37 C 'de inkübe edildi.
- 350 µl yıkama solüsyonu ile kuyucuklar 3 kez yıkandı.
- Her kuyucuğa 100 µl Detection Reagent B eklendi.
- 350 µl yıkama solüsyonu ile kuyucuklar 5 kez yıkandı.
- Her kuyucuğa 90 µl substrat solüsyonu eklendi.
- 15 dk 37 C 'de karanlıkta inkübe edildi.
- Her kuyucuğa 50 µl stop solüsyonu eklendi.
- 450 nm dalga boyunda optik dansiteleri mikropate okuyucuda alındı.
- Standartların optik dansitelerine ve konsantrasyonlarına göre standart eğrisi çizildi.
- Elde edilen standart eğrisi lineer regresyon denklemi ile tüm örneklerin konsantrasyonları hesaplandı.

25(OH)D₃ için;

- 25 µl kalibratör, kontrol ve örnek kuyucukların her birine sırası ile konuldu.
- Tüm kuyucuklara 75 µl inkübasyon tampon solüsyonu (buffer) konuldu.
- Oda ısısında 1 saat 400 rpm'de çalkalayıcıda bekletildi.
- 3 kez 350 µl yıkama solüsyonu ile yıkandı.

- Her kuyucuğa 100 µl HRP konjugat solüsyonu eklendi.
- Oda ısısında 15 dk 400'rpmde çalkalayıcıda çalkalandı.
- 3 kez yıkandı.
- 100 µl kromojenik solüsyon her bir kuyucuğa eklendi.
- Oda ısısında, 15 dk, karanlıkta çalkalayıcıda çalkalandı.
- Her kuyucuğa 100 µl stop solüsyonu eklendi.
- 450 nm dalga boyunda optik dansiteleri alındı.
- Standartların optik dansitelerine ve konsantrasyonlarına göre standart eğrisi çizildi.
- Elde edilen standart eğrisi lineer regresyon denklemi ile tüm örneklerin konsantrasyonları hesaplandı.

Analiz sonucunda elde edilen PİSS FGF-23 (pg/ml) ve 25(OH)D₃ değerleri (ng/ml) sulandırma miktarı (0.2 ml) ile çarpılarak PİSS (µl) hacmine bölündü ve elde edilen konsantrasyon değerleri kaydedildi.

2.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmada yer alan değişkenlerin normal dağılım uygunluğu Shapiro wilk testi ile incelendi. Sayısal değişkenlerin özetlenmesinde ortalama±standart sapma, ortanca (minimum; maksimum) tanımlayıcı istatistikleri kullanıldı. Kategorik veriler için sayı ve yüzde verildi.

Gruplarda bireylerin yaş ve cinsiyet dağılımı sırasıyla, tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve pearson ki kare testi ile incelendi. Kategorik değişkenlerin gruplarda karşılaştırılmasında kümelenmiş veri yapısı dikkate alınarak, “donner” modülü kullanılarak ki kare testi sonucu verildi.

Gruplarda sayısal değerlerin karşılaştırılmasında, bir kişiden birden fazla diştten ölçüm alınması durumu yani ilişkili gözlemler dikkate alınarak,

genelleştirilmiş lineer karma etkili modeller (generalized linear mixed effects models – GLMM) kullanıldı. Model sonucunda elde edilen ortalama tahminleri standart hataları ile birlikte özetlendi. Anlamlılık belirlenmesi durumunda Bonferroni düzeltmeli test sonuçları verildi.

Değişkenler arasında ilişkinin incelenmesi amacıyla kümelenmiş veride Kendall korelasyon katsayısı R programında “cor.clust” fonksiyonu ile hesaplandı (Lorenz ve ark. 2011) Korelasyon katsayısı 0.00 – 0.19 aralığında ise “ilişki yok ya da önemsenmeyecek seviyede düşük ilişki”, 0.20 – 0.39 aralığında ise “zayıf (düşük) ilişki”, 0.40 – 0.69 aralığında ise “orta seviyede ilişki”, 0.70 – 0.89 aralığında ise “kuvvetli (yüksek) ilişki” ve 0.90 – 1.0 aralığında ise “çok kuvvetli ilişki” şeklinde yorumlandı.

Çalışmada kullanılacak örneklem sayısını belirleyebilmek amacı ile G*Power (G*Power Ver. 3.0.10, Franz Faul, Universität Kiel, Germany, <http://www.psych.uni-duesseldorf.de/aap/projects/gpower>) paket programı kullanıldı. Çalışmaya etki genişliği $f=0.50$, Tip I hata olasılığı $\alpha=0.05$, Tip II hata olasılığı $\beta=0.15$ ve güç $power=0.85$ için toplam en az 82 örneklem birimi alınması gerektiği hesaplandı.

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı ve R (Version 1.1.456 – © 2009-2018 RStudio, Inc.) programında “cor.clust” fonksiyonu ve “aod” paketinde “donner” modülü (Lesnoff ve Lancelot 2012) kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

3. BULGULAR

3.1.Çalışma Popülasyonu ve Demografik Verileri

Çalışmada 53 bireyin ve bu bireylerden 37'sinden iki örnek elde edilmesi sonucu (peri-implant sağlık grubunda 14 birey, peri-implant mukositis grubunda 12 birey ve peri-implantitis grubunda 11 birey) toplam 90 örnek bulunmaktadır. Kişilere ait yaş ve cinsiyet dağılımı Tablo 3.1'de verildi. Gruplarda cinsiyet dağılımı benzerdi ($\chi^2= 4.184$; $p= 0.123$).

Grupların en az birinde yaş ortalaması diğer gruplardan farklıydı ($F= 4.840$; $p= 0.012$). Yapılan ikili karşılaştırma sonucunda; yalnızca peri-implantitis grubunda yaş ortalaması peri-implant sağlık grubunun yaş ortalamasından anlamlı seviyede yüksek bulundu ($p= 0.010$). Peri-implant sağlık-peri-implant mukositis, peri-implant mukositis-peri-implantitis grupları arasında fark yoktu (sırasıyla, $p= 0.699$ ve $p= 0.188$).

Tablo 3.1: Gruplara göre bireylere ait yaş ve cinsiyet dağılımı

	Gruplar			Test istatistiği	
	Peri-implant sağlık	Peri-implant mukositis	Peri-implantitis	F, χ^2	p
Yaş					
Ort±SS	44.4±9.1 ^a	48.3±10.7 ^{a,b}	54.2±8.2 ^b		
Ortanca	46.5	49.0	53.0	F= 4.840	0.012
(min; maks)	(30; 61)	(30; 66)	(34; 67)		
Cinsiyet n(%)					
Kadın	9 (56.2)	4 (22.2)	7 (36.8)	$\chi^2= 4.184$	0.123
Erkek	7 (43.8)	14 (77.8)	12 (63.2)		

F: Tek yönlü varyans analizi- ANOVA sonucu / χ^2 : Pearson Ki kare testi ^{a,b}: harflerin farklı olması o iki grupta farklılığı göstermektedir.

Çalışmaya dahil edilen 90 implanttan 2 tanesi üst anterior, 28 tanesi üst premolar, 24 tanesi üst molar, 6 tanesi alt premolar ve 30 tanesi alt molar bölgede lokalizedi. 90 implantın 76 tanesinin karşıt dentisyonu doğal dişlerden, 2 tanesi diş destekli hareketli protezden, 4 tanesi implant üstü hareketli protezden ve 8 tanesi implant üstü sabit protetik rehabilitasyondan oluşmaktaydı.

İmplantın fonksiyonda olduğu süre (yıl) en az bir grupta farklıydı ($F=6.795$; $p=0.002$). Yıl değişkeni peri-implantitis grubunda diğer iki gruptan (peri-implant sağlık ve peri-implant mukositis) anlamlı seviyede daha yüksek bulundu (sırasıyla, $p=0.004$ ve $p=0.004$). Peri-implant sağlık ve peri-implant mukositis grubunda implantın fonksiyonda olduğu süre benzerdi ($p=0.569$).

Gruplarda üst yapının siman tutuculu-vida tutuculu olma oranları ve tek diş restorasyon-köprü restorasyonu olma oranları istatistiksel olarak anlamlı seviyede farklılık göstermedi (sırasıyla, $p=0.844$ ve $p=0.065$).

Tablo 3.2: Gruplara göre implantlara ait değişkenlerinin dağılımı

	Gruplar			Test istatistiği	
	Peri-implant sağlık	Peri-implant mukositis	Peri-implantitis	χ^2	p*
İmplant bölgesi					
n(%)					
Üst anterior	0 (0.0)	2 (6.6)	0 (0.0)	2.3	0.323
Üst premolar	15 (50.0) ^a	11 (36.7) ^a	2 (6.6) ^b	13.9	0.001
Üst molar	7 (23.3)	6 (20.0)	11 (36.7)	2.3	0.314
Alt premolar	3 (10.0)	0 (0.0)	3 (10.0)	4.3	0.115
Alt molar	5 (16.7)	11 (36.7)	14 (46.7)	4.8	0.092
Karşıt ark					
durumu n(%)					
Doğal diş	28 (93.3)	28 (93.3)	20 (66.7)	6.1	0.050
Hareketli protez	0 (0.0)	2 (6.7)	0 (0.0)	2.3	0.323
İmplant üstü hareketli protez	2 (6.7)	0 (0.0)	2 (6.6)	1.2	0.561
İmplant üstü sabit protez	0 (0.0) ^a	0 (0.0) ^a	8 (26.7) ^b	9.9	0.007
Siman-vida					
tutuculu n(%)					
Siman	29 (96.7)	29 (96.7)	28 (93.3)	0.3	0.844
Vida	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (6.7)		
Tek-köprü					
restorasyon n(%)					
Tek	12 (40.0)	12 (40.0)	3 (10.0)	5.5	0.065
Köprü	18 (60.0)	18 (60.0)	27 (90.0)		
Yıl				F**	p**
Ort±SS	3.20±2.30	3.70±1.53	5.73±2.52		
Ortanca (min; maks)	2 (1; 10)	3.5 (1; 7)	5 (2; 12)	6.795	0.002
TE ort (SH)	3.06 (0.56) ^a	3.44 (0.36) ^a	5.63 (0.55) ^b		

*Kümelenmiş veride oran karşılaştırması / ^{a,b}: harflerin farklı olması o iki grupta farklılığı göstermektedir.

**Genelleştirilmiş lineer karma etkili modellerden elde edilen test sonucu/Modelden tahmin edilen ortalama (standart hata) / ^{a,b}: harflerin farklı olması o iki grupta farklılığı göstermektedir.

Tablo 3.3: Gruplarda dental implantın fonksiyonda olduğu yıl parametresinin ikili karşılaştırma sonuçları

	Gruplar		
	Peri-implant sağlık- Peri-implant mukositis	Peri-implant sağlık- Peri-implantitis	Peri-implant mukositis- Peri-implantitis
Dental implantın fonksiyonda olduğu yıl	0,569	0,004	0,004

3.2. Klinik Parametre Bulguları

mSKİ, SD, KAS, mPİ, Gİ ve PİSS hacmi değerleri gruplarda anlamlı seviyede farklıydı ($p<0.001$). mSKİ, Gİ, KAS, SD değerlerinin yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda tüm grupların birbirinden farklılık gösterdiği belirlendi ($p<0.001$) (Tablo 3.5). Peri-implantitis grubunda elde edilen mSKİ, Gİ, KAS, SD ortalaması peri-implant sağlık ve peri-implant mukositis grubunda elde edilen değerlerden; peri-implant mukositis grubunda elde edilen mSKİ, Gİ, KAS, SD ortalaması peri-implant sağlık grubundan elde edilen değerden istatistiksel olarak anlamlı daha fazlaydı ($p<0.001$). mPİ değerleri için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda peri-implantitis grubunda elde edilen ortalaması peri-implant sağlık ($p<0.001$) ve peri-implant mukositis ($p=0,008$) grubunda elde edilen değerlerden; peri-implant mukositis grubunda elde edilen mPİ ortalaması peri-implant sağlık ($p=0,008$) grubundan elde edilen değerden istatistiksel olarak anlamlı daha fazlaydı (Şekil 3.1). PİSS hacmi değerleri için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda peri-implantitis grubunda elde edilen ortalaması peri-implant sağlık ($p<0.001$) ve peri-implant mukositis ($p=0,006$) grubunda elde edilen değerlerden; peri-implant mukositis grubunda elde edilen PİSS hacmi ortalaması ise peri-implant sağlık ($p=0,033$) grubundan elde edilen değerden istatistiksel olarak anlamlı daha fazlaydı. (Şekil 3.2).

Gruplarda S/pü varlığı dağılımı anlamlı seviyede farklıydı ($p<0.001$) (Tablo 3.4). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda S/pü varlığı peri-implantitis grubunda diğer iki gruba göre anlamlı seviyede daha yüksek bulundu ($p<0.05$).

KM ortalaması en az bir grupta farklılık gösterdi ($F= 10.206$; $p<0.001$). Peri-implant sağlık grubunda belirlenen KM ortalaması (2.91 mm) (SH: 0.38), peri-implant mukositis grubunda belirlenen 2.72 mm (SH: 0.47) ile benzerken ($p= 0.758$); peri-implantitis grubunda belirlenen 0.96 mm'lik (SH: 0.30) değerden istatistiksel olarak anlamlı seviyede yůksekti ($p<0.001$). Peri-implant mukositis grubu ile peri-implantitis grupları arasında KM değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı seviyede fark bulundu ($p=0.004$).



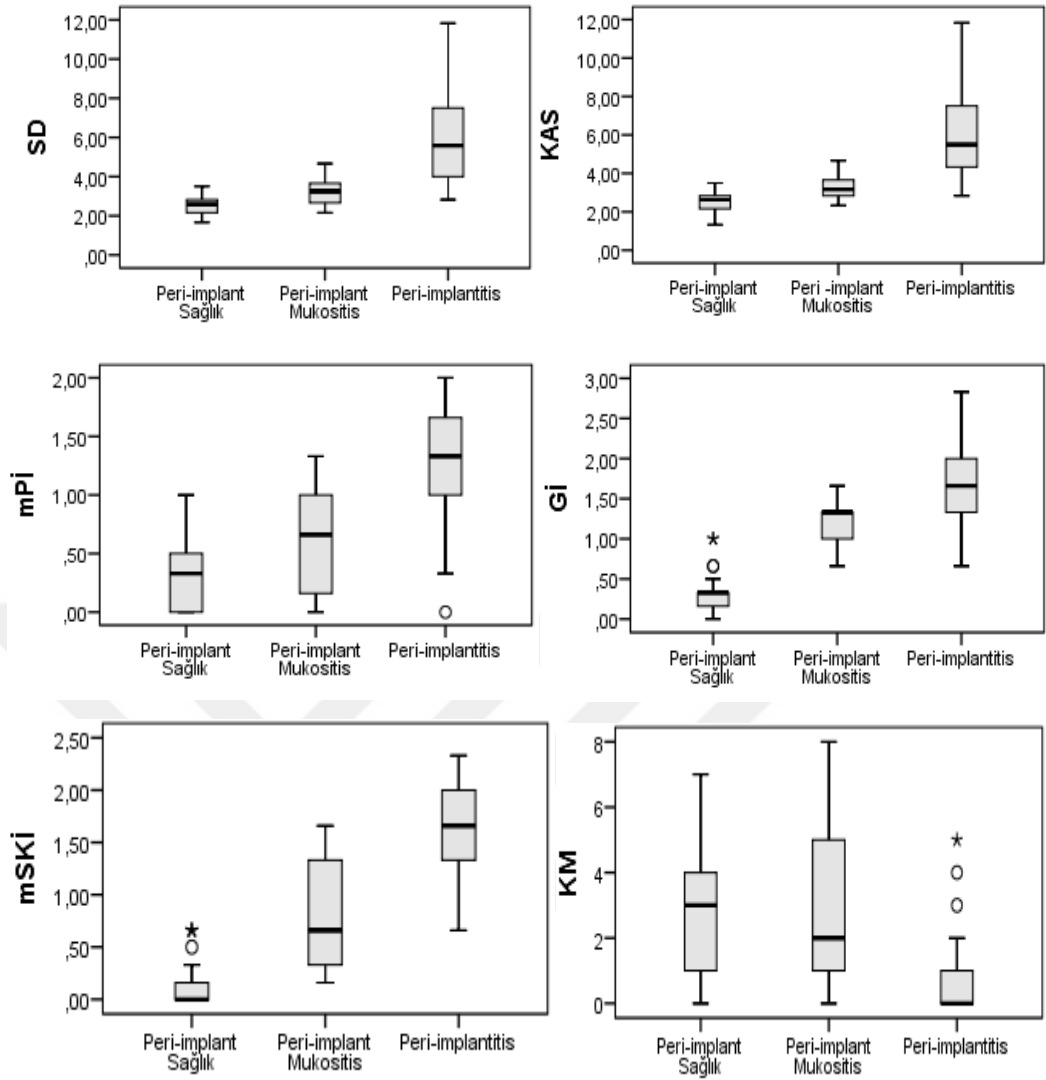
Tablo 3.4: Gruplara göre klinik parametrelerin ve PİSS hacmi değerlerinin karşılaştırılması

	Gruplar			Test istatistiği*	
	Peri-implant sağlık	Peri-implant mukositis	Peri-implantitis	F	p
mSKİ					
Ort±SS	0.13±0.22	0.77±0.46	1.52±0.45		
Ortanca (min; maks)	0 (0; 0.66)	0.66 (0.16; 1.66)	1.66 (0.66; 2.33)	78.607	<0.001
**TE ort (SH)	0.13 (0.05) ^a	0.79 (0.10) ^b	1.50 (0.10) ^c		
Gİ					
Ort±SS	0.32±0.26	1.23±0.31	1.69±0.42		
Ortanca (min; maks)	0.33 (0; 1)	1.33 (0.66; 1.66)	1.66 (0.66; 2.83)	101.589	<0.001
TE ort (SH)	0.32 (0.06) ^a	1.22 (0.07) ^b	1.66 (0.09) ^c		
mPİ					
Ort±SS	0.32±0.30	0.63±0.46	1.22±0.51		
Ortanca (min; maks)	0.33 (0; 1)	0.66 (0; 1.33)	1.33 (0; 2)	17.831	<0.001
TE ort (SH)	0.31 (0.07) ^a	0.66 (0.11) ^b	1.14 (0.12) ^c		
KAS					
Ort±SS	2.56±0.54	3.25±0.59	6.26±2.39		
Ortanca (min; maks)	2.63 (1.33; 3.5)	3.16 (2.33; 4.66)	5.5 (2.83; 11.83)	28.283	<0.001
TE ort (SH)	2.56 (0.12) ^a	3.24 (0.11) ^b	6.15 (0.51) ^c		
SD					
Ort±SS	2.51±0.50	3.22±0.61	6.07±2.39		
Ortanca (min; maks)	2.6 (1.66; 3.5)	3.25 (2.16; 4.66)	5.58 (2.83; 11.83)	28.601	<0.001
TE ort (SH)	2.52 (0.11) ^a	3.17 (0.11) ^b	6.02 (0.51) ^c		
KM					
Ort±SS	2.90±1.79	2.70±2.00	0.80±1.30		
Ortanca (min; maks)	3 (0; 7)	2 (0; 8)	0 (0; 5)	10.206	<0.001
TE ort (SH)	2.91 (0.38) ^a	2.72 (0.47) ^a	0.96 (0.30) ^b		
PİSS Hacmi					
Ort±SS	0.24±0.13	0.32±0.15	0.48±0.22		
Ortanca (min; maks)	0.24 (0.1; 0.72)	0.27 (0.11; 0.63)	0.41 (0.09; 1.08)	10.401	<0.001
TE ort (SH)	0.24 (0.03) ^a	0.32 (0.03) ^b	0.48 (0.05) ^c		
S/Pü Varlığı					
Yok	30 (100.0) ^a	29 (96.7) ^a	15 (50.0) ^b	χ^2	p***
Var	0 (0.0)	1 (3.3)	15 (50.0)	22.0	<0.001

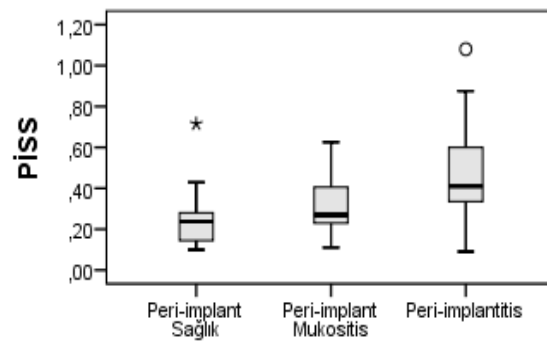
*Genelleştirilmiş lineer karma etkili modellerden elde edilen test sonucu/**Modelden tahmin edilen ortalama (standart hata) / ^{a,b}: harflerin farklı olması o iki grupta farklılığı göstermektedir.

***Kümelenmiş veride oran karşılaştırması / ^{a,b}: harflerin farklı olması o iki grupta farklılığı göstermektedir.

mSKİ:modifiye sulkus kanama indeksi, Gİ:gingival indeks, mPİ:modifiye plak indeksi, KAS:klinik ataşman seviyesi, SD:sondlama derinliği, KM:keratinize mukoza, PİSS:peri-implant sulkus sıvısı hacim değerleri, S/Pü: supurasyon/pü varlığı



Şekil 3.1: Gruplara göre klinik parametrelere ait kutu çizgi grafiği



Şekil 3.2: Gruplara göre PİSS hacmine ait kutu çizgi grafiği

Tablo 3.4'te en az bir grupta istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu belirlenen değişkenler için Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırma sonucunda elde edilen anlamlılık seviyeleri Tablo 3.5'te verildi.

Tablo 3.5: Gruplarda klinik parametrelerin ikili karşılaştırma sonuçları

	Gruplar		
	Peri-implant sağlık- Peri-implant mukositis	Peri-implant sağlık- Peri-implantitis	Peri-implant mukositis- Peri-implantitis
mSKİ	<0,001	<0,001	<0,001
Gi	<0,001	<0,001	<0,001
mPi	0,008	<0,001	0,008
KAS	<0,001	<0,001	<0,001
SD	<0,001	<0,001	<0,001
KM	0,758	<0,001	0,004
PİSS	0,033	<0,001	0,006

mSKİ:modifiye sulkus kanama indeksi, Gi:gingival indeks, mPi:modifiye plak indeksi, KAS:linik ataşman seviyesi, SD:sondlama derinliği, KM:keratinize mukoza, PİSS:peri-implant sulkus sıvısı hacim değerleri

3.1. Biyokimyasal Analizler

Çalışma gruplarında FGF-23 konsantrasyonu ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (sırasıyla, $F= 1.915$; $p= 0.154$ ve $F= 0.904$; $p= 0.409$) (Tablo 3.6, Şekil 3.3).

D vitamini konsantrasyonu ortalaması peri-implantitis grubunda 4.97 pg/ml (SH: 0.64) olarak elde edildi ve bu değer diğer iki grupta belirlenen değerden istatistiksel olarak anlamlı düşüktü (sırasıyla $p<0.001$ ve $p= 0.001$) (Tablo 3.6, Şekil 3.3).

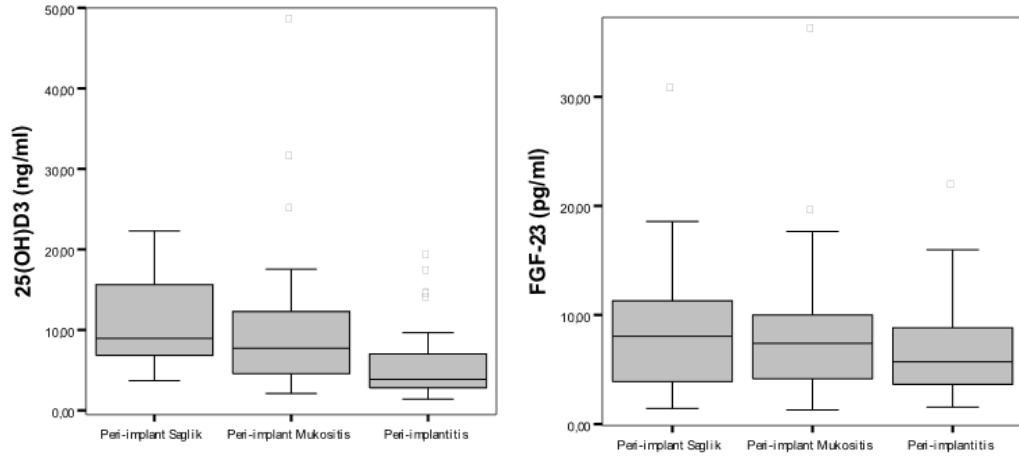
Tablo 3.6: Gruplara göre FGF-23 ve 25(OH)D₃ konsantrasyonlarının karşılaştırılması

	Gruplar			Test istatistiği*	
	Peri-implant sağlık	Peri-implant mukositis	Peri-implantitis	F	p
FGF- 23 (pg/ml)					
Ort±SS	8.60±6.28	8.58±6.95	6.94±4.81		
Ortanca (min; maks)	8.08 (1.33; 30.6)	7.37 (1.26; 35.97)	5.64(1.51;21.68)	0.904	0.409
TE ort (SH)	8.80 (1.47)	8.66 (1.16)	6.90 (1.00)		
25(OH)D₃ (ng/ml)					
Ort±SS	10.83±5.33	10.29±9.72	5.71±4.62		
Ortanca (min; maks)	9.01 (3.73; 22.29)	7.64 (2.08; 48.17)	3.92 (1.41; 19)	12.979	<0.001
TE ort (SH)	10.34 (1.09) ^a	10.21 (1.27) ^a	4.97 (0.64) ^b		

*Genelleştirilmiş lineer karma etkili modellerden elde edilen test sonucu/**Modelden tahmin edilen ortalama (standart hata) / ^{a,b}: harflerin farklı olması o iki grupta farklılığı göstermektedir.

Tablo3.7: Gruplarda 25(OH)D₃ seviyesinin ikili karşılaştırma sonuçları

Değişken	Gruplar		
	Peri-implant sağlık- Peri-implant mukositis	Peri-implant sağlık- Peri-implantitis	Peri-implant mukositis- Peri-implantitis
25(OH)D₃ (ng/ml)	0,939	<0,001	0,001



Şekil 3.3: Gruplara göre FGF-23 ve 25(OH)D₃ seviyelerine ait kutu çizgi grafiği

3.5. FGF-23 ve 25(OH)D₃ Seviyelerinin Klinik Parametreler ile Korelasyonu

D vitamini konsantrasyonu ile FGF-23 konsantrasyonu arasında pozitif yönde ancak önemsiz düzeyde düşük ilişki belirlendi ($\tau = 0.173$; $p = 0.016$).

Yaş ile D vitamini konsantrasyonu arasında düşük seviyede ters yönlü ilişki tespit edildi ($\tau = -0.239$; $p = 0.001$). Yaş arttıkça D vitamini konsantrasyonu azalmakta ancak bu ilişki düşük seviyededir (Tablo 3.8).

FGF-23 konsantrasyonu ile yaş ve mSKİ, S/pü varlığı, Gİ, mPI, KAS, SD ve KM arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur.

25(OH)D₃ konsantrasyonu ile mSKİ, S/pü varlığı, Gİ, mPI, KAS ve SD arasında anlamlı düzeyde ters bir ilişki varken, KM ile anlamlı bir ilişki belirlenemedi (Tablo 3.8).

Tablo 3.8: FGF-23 ve 25(OH)D₃ seviyeleri ile klinik parametreler arasındaki korelasyon analizi

	FGF-23 (pg/ml)	25(OH)D ₃ (ng/ml)
	* τ ; p	τ ; p
FGF-23(pg/ml)	-	0.169; 0.018
Yaş	-0.066; 0.422	-0.239; 0.001
mSKİ	0,006; 0,935	-0,286; <0,001
S/Pü Varlığı	0,054; 0,534	-0,350; <0,001
Gİ	-0,017; 0,824	-0,264; <0,001
mPİ	-0,016; 0,832	-0,279; <0,001
KAS	-0,035; 0,630	-0,323; <0,001
SD	-0,002; 0,981	-0,323; <0,001
KM	0,098; 0,206	0,102; 0,188

*Kümelennmiş veride Kendall korelasyon katsayısı

TARTIŞMA ve SONUÇ

Dental implantlar, diş eksikliğine bağlı estetik ve fonksiyonel kaybın restorasyonunu sağlar ve dental implantların uzun süreli başarı açısından oldukça tatmin edici sonuçları bulunmaktadır (Buser ve ark. 2017). Dünya çapında osseointegre dental implantların kullanımında artış ve mevcut güvenilir hastalık riski öngörüsünün olmamasına bağlı olarak peri-implant hastalıkların prevalansında artış gözlenmektedir ve peri-implant hastalıklar diş hekimliğinde büyüyen bir problem haline gelmektedir (Derks ve ark. 2016b). Hastalığın durdurulması veya etkilenen dokuların yenilenmesi için iyi bilinen standart bir tedavi mevcut olmadığından ve ilerleyen hastalıklarda tedavilerin başarı oranları düştüğünden, önlemek için erken ve hassas tanı konması ya da en azından asemptomatik olduğu erken bir aşamada tedavi edilmesi gereklidir (Claffey ve ark. 2008, Renvert ve ark. 2008). Sondlama derinliği, sondlamada kanama, supurasyon, mobilite ve marjinal kemik kaybı gibi klinik ve radyografik parametrelerin kombinasyonu, peri-implant hastalıkların teşhisi için sıkça kullanılmaktadır. Ancak, bu tanısal süreçler hastalığın başlangıcı, gelişimi ve aktivitesini ayırt edecek kadar hassas veya spesifik değildir (Dursun ve Tözüm 2016). Bu nedenle, peri-implant dokularda olası değişikliklerin erken saptanması ve risk tahmini sağlayabilmek için güvenilir ve basit bir teşhis aracının geliştirilmesi gerekmektedir. Sağlık veya hastalığa ait enzim seviyelerinin ve biyobelirteçlerin ölçülmesi olası bir araçtır (Li ve Wang 2014, Dursun ve Tözüm 2016).

Biyobelirteçler, serum, tükürük ve DOS veya PİSS gibi sekresyonlarda objektif olarak ölçülebilen, normal biyolojik mekanizmaların, patolojik olayların ve tedaviye verilen cevapların değerlendirilmesinde kullanılan bileşikler veya maddelerdir (Biomarkers Definitions Working Group 2001, Kinney ve ark. 2014).

1989 yılında peri-implant sulkusta DOS'a benzeyen bir sıvı olduğu rapor edilmiştir (Apse ve ark. 1989). PİSS veya peri-implant oluk sıvısı olarak adlandırılan bu sıvı, ozmotik basınç ile oluşan enflamatuvar bir eksudadır ve implant çevresi dokuların durumuna göre akış hızı ve içeriği değişiklik gösterir. PİSS, implant çevresi dokulara olan yakınlığı ve kan ve doku kaynaklı birçok

mediatörü içermesi sebebiyle, kemik yapım ve yıkım mekanizmalarının anlaşılabilmesi için değerli bir biyolojik sıvıdır (Petkovic ve ark. 2010). PİSS, erken dönemde fark edilemeyen biyokimyasal durumların analizini sağlayarak, implantın uzun dönem başarısında önemli olan osseointegrasyon sürecini ve yüklemeye karşı implant etrafındaki kemikte oluşan cevabı değerlendirmeye yardımcı olur (Kaklamanos ve Tsalikis 2002). PİSS'deki enflamatuvar belirteçler ile lokal enflamatuvar hastalığın şiddeti ve kapsamı arasında güçlü bir bağlantı olduğu bilinmektedir (Dursun ve Tözüm 2016).

D vitamini, kalsiyum fosfat homeostazını ve mineral kemik metabolizmasını düzenleyen, yağda çözünen bir hormondur. Vitamin D, kemik metabolizmasında temel bir rol oynar (Holick 2006, Weaver ve ark. 2016). Kemik remodelingi üzerindeki optimize edici etkisi farklı süreçler şeklinde olabilir. Osteoblast kemik matrisi üretimini uyararak, kemik rezorpsiyonunu formasyona çevirebilir. İntestinal kalsiyum emilimini artırması, olası osteoklastogenez inhibisyonu ile PTH sekresyonunda bir azalmaya ve daha düşük sistemik kemik rezorpsiyonuna yol açar. D vitamininin kardiyovasküler sistemde (Papandreou ve Hamid 2015), osteopörozde (Weaver ve ark. 2016) immün sistemde (Priehl ve ark. 2013) ve solunum sisteminde (Thickett ve ark. 2015, Schnedl ve ark. 2014) önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Karaciğerde hidroksilasyona uğrayan formu olan 25(OH)D₃ dolaşımında en fazla bulunan D vitamini (Balci Yüce ve ark. 2017). 25(OH)D₃'ün serum seviyeleri D vitamini durumunu belirlemenin en doğru yoludur. Bu nedenle bu çalışmada 25(OH)D₃ vitamini değerlendirilmiştir.

D vitamininin; kemik metabolizması, kemik mineral yoğunluğunun korunması, enflamasyonun azaltılması ve yara iyileşmesi üzerindeki olumlu etkileri ve osteopöroz, periodontal hastalıklar, alveoler kemik rezorpsiyonu ve diş kaybının önlenmesindeki etkileri göz önüne alındığında diş hekimliği alanında D vitamini değerlerini araştıran çok sayıda çalışma vardır. Periodontal hastalıkta serum D vitamini seviyelerini araştıran çalışmaların çoğu D vitamini seviyelerinin hastalıkta azaldığını ve serum D vitamini seviyeleri ile periodontal enflamasyonun şiddeti arasında negatif bir korelasyon olduğunu göstermektedir (Dietrich ve ark. 2004, Dietrich ve ark. 2005). T1DM hastalarında serum 1,25(OH)D₃ seviyesi, periodontitisli bireylerde anti-infektif periodontal tedaviden sonra istatistiksel

olarak anlamlı bir artış ve serum 1,25(OH)D₃ seviyesi ile periodontal sağlık durumu arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Antonoglou ve ark. 2013). Yeterli D vitamininin, immünomodülatör, antienflamatuvar, anti-proliferatif etkilerle ve hücre apoptozisini başlatarak kronik periodontitis riskini azaltabileceği belirtilmiştir (Jagelaviciene ve ark. 2018). D vitamini takviyelerinin de diş kaybı (Krall ve ark. 2001) ve kronik periodontitisi önleme üzerinde yararlı etkileri olduğu bulunmuştur (Garcia ve ark. 2011). Bir çalışmada, periodontal cerrahi sırasında yeterli serum 25(OH)D₃'e sahip olan kişiler, eksik serum 25(OH)D₃ olanlardan pozitif yönde daha fazla klinik ataşman seviyesi ve sondlama derinliği değişimi göstermiştir, ancak cerrahi sırasında D vitamini takviyesi, olumsuz klinik sonuçların önlenmesinde başarısız olmuştur ve periodontal cerrahiden önce en iyi sonuçlar elde edilmesi için yeterli 25(OH)D₃ seviyesinin sağlanması tavsiye edilmiştir (Bashutski ve ark. 2011). D vitamini alımının ≥ 800 IU/d olduğunda, <400 IU/d alımına kıyasla, % 33 daha düşük, şiddetli periodontal hastalık riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Alshouibi ve ark. 2013). Başka bir kesitsel çalışmada da, 25(OH)D₃ konsantrasyonları ≥ 50 nmol/L olan bireylerde, <50 nmol/L olanlarla karşılaştırıldığında, % 33 daha düşük periodontal hastalık oranları olduğu ileri sürülmüştür (Millen ve ark. 2013). Benzer bir çalışmada da 25(OH)D₃ skoru en yüksek olan katılımcıların, en düşük olanlara kıyasla diş kaybı riskinin % 14 daha düşük olduğu bildirilmiştir (Jimenez ve ark. 2014).

Periodontal hastalıkların neden olduğu majör değişiklikler periodonsiyumda meydana gelir ve biyokimyasal değişiklikler sistemik seviyelere ulaşamayabilir (Kaur ve ark. 2014). Bir çalışmada serumdaki D vitamini seviyesinin, sistemik tutulumun bir göstergesi olduğu, DOS'taki lokal seviyelerin ise periodontal dokulardan etkilendiği belirtilmiştir (Andjelkovic ve ark. 1999). Benzer şekilde, Balci Yüce ve ark. (2017) çalışmalarında DOS'da gözlenen lokal D vitamini değişimlerinin periodontal enflamasyon ve periodontal kemik kaybı için önemli bir gösterge olabileceğini ve lokal ve sistemik 25(OH)D₃ vitamini seviyeleri arasındaki ilişkiyi anlamak için inceledikleri DOS/serum oranlarının, kronik periodontitise sahip romatoid artritli hasta grubunda az miktarda arttığını ve periodontal tedaviden sonra serum D vitamin seviyelerinin değişmediğini bulmuşlardır.

Peri-implant hastalıklarda, dental implant osseointegrasyonunda D vitamininin etkisi üzerine çalışmalar ise sınırlıdır ve çalışmaların çoğunluğu hayvan modelleri ile gerçekleştirilmiştir. Kelly ve ark. (2009), D vitamini eksikliği olan ratlarda osseointegrasyon prosesi üzerinde çalışmış ve implant yerleşiminden 2 hafta sonra düşük kemik implant kontağı değerleri ve mekanik kemik gücü bildirmiştir. Ovariectomi uygulanmış ratlarda, oral D vitamini tedavisinden 8 hafta sonra, artmış peri-implant kemik yoğunluğu, kemik-implant kontağı ve peri-implant trabeküler mikroyapı gösterilmiştir (Zhou ve ark. 2012). İmmEDIATE implantların yüzeyine D vitamini (% 10) solüsyonunun topikal uygulanmasının etkisinin değerlendirildiği bir hayvan modelinde, D vitamini ve osseointegrasyonun erken safhaları arasında pozitif korelasyon olduğu ve D vitamininin yeni kemik formasyonunu geliştirdiği gösterilmiştir (Salomo- Coll ve ark. 2016). Benzer şekilde immediate yerleştirilen dental implant osseointegrasyonunda meydana gelen başarısızlığın araştırıldığı bir vaka kontrol çalışmasında da şiddetli D vitamini yetersizliğinin osseointegrasyonu olumsuz etkilediği sonucuna varılmıştır (Bryce ve MacBeth 2014). Waskiewicz ve ark. (2018) çalışmalarında D vitamininin, farklı biyolojik ve metabolik süreçlerdeki ve fosforkalsik metabolizmanın düzenlenmesindeki önemine değinmiştir ve D vitamini eksikliğinin, dental implantlarda kemik iyileşmesi ve osseointegrasyonu olumsuz etkileyebilecek bir risk faktörü olabileceğini bildirmişlerdir. Ayrıca kemik metabolizması üzerindeki etkilerinden yola çıkarak, implant cerrahisi öncesi D vitamini seviyelerinin değerlendirilmesini önermişlerdir. Mangano ve ark. (2016) erken implant başarısızlığı ve düşük serum D vitamini seviyelerini ilişkilendirdikleri retrospektif bir çalışmada, implant başarısızlık oranının daha yüksek bir insidansını göstermişlerdir ancak her iki faktör arasında bir korelasyon belirlenememiştir. 25(OH)D₃ seviyelerinde değişiklik olduğunu gösteren bu çalışmalar, dekstrüktif kemik hastalıklarında D vitamininin olası bir rolünü belirtmektedir.

Literatürdeki bu verilere göre peri-implant hastalıklar ile D vitamini seviyeleri arasındaki ilişkiyi açıklayan çeşitli mekanizmalar olabilir. Bu mekanizmalar;

- ❖ D vitamini, kalsiyum absorpsiyonu, ALP aktivitesinin stimülasyonu ve kemik matriks proteinlerinin (osteokalsin, osteopontin) artışı ile kemik mineralizasyonu ve kütlesi üzerinde koruyucu etki göstermektedir (Haussler ve ark. 2013).
- ❖ D vitamini, nükleer faktör kappa-B (NFk-B), Janus ailesi kinaz 1'in (JAK-1) fosforilasyonunu azaltarak (Li ve ark. 2013) ve IL-6, IL-8, TNF-a ekspresyonunu azaltarak (Luo ve ark. 2013) antienflamatuvar etkiler sergilemektedir.
- ❖ D vitamini, monositlerde hidrojen peroksit salgılanmasını aktive ederek ve antimikrobiyal peptitler olan katherlisidin LL-37, beta defensin indüksiyonuna yol açarak antimikrobiyal etkiler sergilemektedir (Liu ve ark. 2006a).
- ❖ D vitamini immün ve epitel hücrelerinde VDR ile bağlanır, epitel savunma mekanizmasına katılır (Van der Velden ve ark. 2011) ve epitel hücrelerinin tight, gap junction ve desmozom yapısına gereken proteinlerin sentezini aktive eder (Schwalfenberg 2011). Bu etkileri ile bakteriyel invazyona karşı fiziksel bir bariyer oluşumunu desteklemektedir.
- ❖ D vitamininin peri-implant sağlıktan hastalığa geçişte azalmasını açıklayan üçüncü mekanizma ise, TLR ekspresyonunu downregüle etmesi, T helper-1 (Th-1) hücre yanıtından daha toleranslı ve daha az yıkıcı T helper-2 (Th-2) immün yanıtını destekleyerek ve sitokin üretiminin düzenlenmesi yoluyla (Lemire ve ark. 1995) aşırı immün yanıtı kontrol etmesi (Stein ve Tipton 2011) ve bu şekilde immünmodülatör etki göstermesidir.

D vitamininin bu koruyucu rolüne dayanarak bu çalışmada da sağlıktan hastalığa geçişte D vitamininin azalacağı hipotezi kurulmuştur. Elde ettiğimiz veriler de de sağlıklı dental implantlar ile peri-implantitisli dental implantlar ve peri-implant mukositisli ve peri-implantitisli dental implantların peri-implant sulkus sıvılarında 25(OH)D₃ seviyelerinde anlamlı bir farklılık olduğu ve 25(OH)D₃ seviyelerinin peri-implantitis grubunda diğer iki gruba göre anlamlı düşük olduğu bulundu. Ayrıca verilerimiz yaş arttıkça D vitamini seviyelerinin azaldığını göstermektedir ve bu D vitamini eksikliğinin yaşla birlikte arttığını gösteren çalışmalarla uyumludur (Isaia ve ark. 2003, Jimenez ve ark. 2014).

Düşük serum 25(OH)D₃ seviyeleri için alternatif bir hipotez, düşük D vitamininin kronik enflamatuvar bir sürecin sonucu olabileceğini de ortaya koymaktadır (Albert ve ark. 2009). Hipoteze göre D vitamininin az olması enflamatuvar hastalık sürecinin kendisinin bir sonucu olabilir. Peri-implant sağlıklı dental implantlar ile peri-implant mukositisli dental implantlar arasında fark gözlemememiz ise D vitamininin majör fonksiyonunun kemik kütleini ve mineralizasyonunu korumak gerçeği ile açıklanabilir. Sonuçlarımız D vitamininin periodontal hastalık için yararlı etkilerini belirten çok sayıda çalışma ile uyumludur (Krall ve ark. 2001, Millen ve ark. 2013, Jimenez ve ark. 2014). Tüm bu verilerden yola çıkarak D vitamininin anabolik bir ajan olduğu, kemik doku üzerinde koruyucu bir rolü olduğu desteklenmektedir.

FGF-23 kemik içerisinde inorganik fosfor ve D vitamini serum seviyelerini düzenlemek için osteosit ve osteoblastlar tarafından salınan dolaşımda bulunan hormon yapılı bir güncel kemik belirtecidir (Riminucci ve ark. 2003, Shimada ve ark. 2004a, Stubbs ve ark. 2007, Goetz ve ark. 2012). Bu güncel kemik belirtecinin sistemik hastalıklar ile ilişkisini değerlendiren çok sayıda çalışma vardır. Kronik böbrek hastalığı olanlarda FGF-23 seviyesi böbrek fonksiyonunun azalmasına bağlı olarak artar, serum fosfat seviyelerini korumak için telafi edici bir yanıt sağlar ve bu hastalarda yükselen FGF-23 değerlerinin sekonder hiperparatiroidizm gelişiminde başlangıcı temsil ettiği ve iskelet mineralizasyon değişiklikleri ile bağlantılı olabileceği düşünülmektedir (Gutierrez ve ark. 2005). Obezite, insülin direnci ve kardiyovasküler hastalıkların da FGF-23 ile ilişkili olduğu (Wojcik ve ark. 2012) ve bu hormonun enflamasyon, insülin direnci ve visseral yağ birikiminin bir belirteci olabileceği düşünülmektedir (Hanks ve ark. 2015). FGF-23'ün vasküler kalsifikasyon ve endotel disfonksiyonu üzerindeki etkileri ile aterosklerozun başlangıcını ve gelişimini indüklediği gösterilmiştir (Saito ve ark. 1998, Nakayama ve ark. 2013). FGF-23 seviyesi ile vasküler kalsifikasyon arasında bir ilişki varlığı (Nakayama ve ark. 2013, Schoppet ve ark. 2012) ve FGF-23 konsantrasyonlarının kardiyovasküler olaylar için bir prediktör olduğu belirtilmiştir (Sciolla ve ark. 2013). Yaşlı erkeklerde serum intakt FGF-23 ve kırık riski arasındaki ilişki analiz edilmiş ve başlangıçtaki artmış FGF-23, tüm kırıkların artmış riski ile ilişkili bulunmuştur (Mirza ve ark. 2011). Andrukhova ve ark. (2014) yaptıkları bir çalışmada FGF-23'ün böbrek

sodyum reabsorbsiyonunu arttırdığını, böylece hipertansiyona ve kalp hipertrofisine neden olduğunu bildirmiştir. FGF-23 seviyelerinin farklı enflamasyon belirteçleriyle korele olduğu da bildirilmiştir (Hanks ve ark. 2015). Çelik ve ark. (2013) FGF-23 seviyesinin postmenapozal osteoporözlü bireylerde kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu ve postmenapozal osteoporözlü hastalarının erken dönemlerinde serum FGF-23 seviyesinin artmış kemik döngüsünün önemli bir belirleyicisi olduğunu göstermişlerdir.

Periodontal veya peri-implant hastalıklarda FGF-23'ün etkisi üzerine çalışmalar ise sınırlıdır ve çalışmaların çoğunluğu hayvan modelleri ile gerçekleştirilmiştir. Sun ve ark. (2015) oluşturdukları kronik böbrek hastalığına sahip deney hayvan modelinde FGF-23 nötralizasyonunun kemik kalitesini ve titanyum implantlarının osseointegrasyonunu geliştirdiğini göstermiştir. Zou ve ark. (2013) FGF-23 artışı ile karakterize kronik böbrek hastalığı olan deney hayvanlarına yerleştirilen implantların histomorfometrik analizinde 2 haftalık erken dönemde osseointegrasyonun ve kemik implant kontağının azaldığını ancak 4 haftada karşılaştırılabilir bir seviyeye ulaştığını göstermiştir. Bu yeni belirtecin mineral ve kemik bozukluklarını izlemek için yararlı olacağı düşünülerek çalışmamızda FGF-23 seviyelerinin sağlıktan hastalığa geçişte artacağı hipotezi kuruldu. Ancak çalışmamızda gruplar arasında sağlıktan hastalığa doğru geçişte FGF-23 seviyelerinde anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Sonuçlarımız, FGF-23'ün azalmış ve artmış ekspresyonunun (ADHR consortium 2000) kemik biyolojisinde bozulmalara neden olduğunu ve FGF-23 proteininin eksikliği/yokluğunun fosfor ve vitamin D dolaşım seviyelerinin yeterli olmasına rağmen iskelet mineralizasyonunu bozduğunu (Shimada ve ark. 2004a, Sitara ve ark. 2004) gösteren çalışmalarla uyumludur. Farklı bir çalışmada da, serum FGF-23 seviyeleri ile vertebral olmayan veya kalça kırığı riski arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (Lane ve ark. 2013). Sekonder hiperparatiroidizmi olan kronik böbrek hastalarında gerçekleştirilen bir çalışmada, FGF-23 ve osteoid kalınlık, osteoid maturasyon süresi ve mineralizasyon gecikme süresi arasında ters bir ilişki gözlemlenmiştir ve bu sonuç popülasyonda FGF-23 ile iskelet mineralizasyonunun iyileştirilmiş indeksleri arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir (Wesseling-Perry ve ark. 2009). Başka bir klinik çalışmada da sklerodermaya sahip hasta grubunda kontrol grubuna göre FGF-23 seviyelerinde

istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (Ahmadi ve ark. 2017). Benzer şekilde T1DM'a sahip hastaların FGF-23 seviyelerinde de kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir (Llauradó ve ark. 2015). Bizim çalışmamızda FGF-23 seviyelerinde artış gözlenmemesinin sebebi, peri-implantitisli bölgelerde istatistiksel olarak anlamlı azalan 25(OH)D₃ vitaminine yanıt olarak konağın kompensatuar etki göstererek, feedback mekanizması ile FGF-23'ü azaltmaya çalışması olabilir. FGF-23'ün reseptörlerine bağlanması ve aktivitesi için, ko-reseptörü α -Klotho'nun varlığının gerekli olduğu (Wu ve ark. 2007, Wu ve ark. 2008) ve α -Klotho seviyelerinin ise artmış enflamatuvar belirteç seviyelerine (Moreno ve ark. 2011) ve yaşa bağlı azaldığı (Ahmadi ve ark. 2017) bilinmektedir ve α -Klotho yokluğunda, FGF-23'ün aktivitesinin baskılandığını gösterilmiştir (Urakawa ve ark. 2006). Bu sebeple FGF-23 seviyelerinde artış gözlenmemiş olmamızın sebebi çalışmamızda da peri-implantitis grubunda α -Klotho'nun eksik olması ihtimaline de bağlı olabilir.

Bilindiği kadarıyla, bu çalışma peri-implant hastalıklarda FGF-23'ün klinik olarak değerlendirildiği ilk çalışmadır. Bu nedenle, peri-implant hastalıklarda FGF-23'ün rolüne dair literatürde veriler çok sınırlı kalmaktadır. FGF-23'ün iskelet mineralizasyonu ile ilişkili mekanizmalarının kompleksliği açıkça ortadadır ve günümüzde birçok endokrin döngüye dahil olan FGF-23'ün bütünleştirici fizyolojisi ortaya çıkarılmaya devam etmektedir. FGF-23'ün kemik biyolojisi ve özellikle periodontal/peri-implant hastalıklar üzerindeki rolünü daha net tanımlamak için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızda D vitamini konsantrasyonu ile FGF-23 konsantrasyonu arasında pozitif ancak önemsiz düzeyde düşük seviyede bir ilişki belirlendi. FGF-23 ve D vitamini arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmemesinin sebebi peri-implant sağlıktan hastalığa geçişte FGF-23 seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamız olabilir. Çalışmamızda 25(OH)D₃ seviyeleri ile mSKİ, S/pü varlığı, Gİ, mPI, KAS ve SD arasında anlamlı seviyede ters bir ilişki belirlendi. Bu sonuçlar D vitamini eksikliğinin artmış enflamasyon ve periodontal hastalıkların artmış klinik parametreleri ile ilişkilendirildiği çok sayıda çalışma ile uyumludur (Krall ve ark. 2001, Dietrich ve ark. 2004, Dietrich ve ark. 2005).

Çalışmanın demografik verileri değerlendirildiğinde, cinsiyet dağılımlarının benzer olduğu ancak yaş dağılımlarının sağlıktan hastalığa geçişte arttığı ve peri-implantitis grubunda yaş ortalamasının peri-implant sağlıklı gruptan istatistiksel olarak anlamlı fazla olduğu belirlendi. Bu, yaşlanan bir popülasyonda implantlarda sağlıklı koşulların sağlanması için gerekli seviyede oral hijyen elde etmenin zor olabildiğini bildiren veriler ile uyumludur (Renvert ve ark. 2018). Ayrıca yaşlanmanın, periodonsiyumun/peri-implant dokuların mikrobiyal tehditlere uzun süre maruz kalmasının kümülatif bir etkiye neden olması ile de bağlantılı olduğu bilinmektedir (Ebersole ve ark. 2016).

Ayrıca peri-implant hastalığın mukositis evresinde geri dönüşümlü olduğu, peri-implantitis evresine geçtiğinde ise geri dönüşümsüz olduğu bilinmektedir. Peri-implantitis tedavi edilmediği durumlarda progresyon göstermektedir, peri-implantitis progresyonu periodontitiste gözlenenenden daha hızlıdır (Schätzle ve ark. 2003) ve tedavisi zamanla zorlaşmaktadır. Çalışmamızda implantın fonksiyonda olduğu zaman parametresi de peri-implantitis grubunda diğer iki gruptan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Bu sonuç implantın fonksiyonda olduğu süre uzadıkça peri-implant hastalık etkenine maruz kalmasının artması ile açıklanabilir ve peri-implantitisin zaman ilerledikçe progresyon gösterdiğini belirten çalışmalarla uyumludur (Derks ve ark. 2016b, Renvert ve ark. 2018).

Çalışmanın klinik verileri değerlendirildiğinde mSKİ, mPI, Gİ, KAS, SD ve PİSS hacmi değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekte ve sağlıktan hastalığa geçtikçe değerler artmaktadır. Gruplar arası karşılaştırmalarda mSKİ, mPI, Gİ, KAS, SD, PİSS hacmi istatistiksel olarak anlamlı farklıydı. Bu, birçok klinik çalışma ve konsensus verileri ile uyumludur (Cortelli ve ark. 2013, Heitz-Mayfield ve Salvi 2018, Schwarz ve ark. 2018). S/pü varlığı peri-implant hastalıklarda gözlenebilir ve peri-implantitisin yaygın bir bulgusudur (Lindhe ve ark. 2008, Sanz ve ark. 2012, Jepsen ve ark. 2015). Bu çalışmada da peri-implantitis grubunda S/pü varlığı, diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı fazla bulundu.

KM genişliği peri-implantitis grubunda diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı az bulundu. Bu sonuç KM genişliğinin olmaması/az olmasının

linik enflamasyon bulgularıyla ilişkilendirildiği çalışmalar ile uyumludur (Chung ve ark. 2006, Bouri ve ark. 2008, Adibrad ve ark. 2009, Boynuegri ve ark. 2013, Rocuzzo ve ark. 2016). Ayrıca 25(OH)D₃ seviyeleri ile KM genişliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki belirlenmedi ve bu sonuç KM genişliğinin yetersiz olması veya olmamasının peri-implantitis için bir risk faktörü olarak tanımlanamaması ile açıklanabilir. KM genişliği miktarının peri-implant hastalıklardaki önemi araştırılmaya devam etmektedir.

Çalışmamızın limitasyonları;

- ❖ kesitsel bir dizayna sahip olması, nedensellik ilişkisinin belirlenememesi
- ❖ serum D vitamini seviyelerinin değerlendirilmemesidir.

Potansiyel olarak incelenen ilişkiyi etkileyebilecek (Nishida ve ark. 2000, Al-Zahrani 2006, Amarasena ve ark. 2008) mineral metabolizması parametrelerinin (kalsiyum, fosfat, paratiroid hormonu (PTH) ölçülmemesi çalışmamızın limitasyonu gibi görünmekle birlikte yapılan çalışmalarda D vitamininin kemik üzerindeki etkisinin kalsiyum, fosfat ve PTH'dan bağımsız olarak intrinsik bir yolla olduğu belirlenmiştir (Antonoglou ve ark. 2015, Gong ve ark. 2018).

Peri-implant hastalıklarda kemik mineral metabolizmasını düzenleyen yeni bir endokrin eksen temsil eden FGF-23/D vitamini dengesinin bozulmuş olabileceği varsayılarak dizayn edilen bu çalışma, dental implantlarda sağlıktan hastalığa geçişte FGF-23 ve D vitamini hakkındaki verileri eş zamanlı olarak araştıran ilk klinik çalışmadır. Çalışmamızın sonuçlarına göre peri-implant sağlıktan, peri-implantitise geçişte 25(OH)D₃ seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterdi ve bu durum kemik metabolizması üzerine etkili 25(OH)D₃'ü peri-implant hastalıkların patogenezi ile ilişkili kılabilir ve bu hastalıkların önlenmesinde bir umut olarak terapötik hedef oluşturabilir. Bu çalışma 25(OH)D₃'ü peri-implant hastalıkların hassas ve erken tanısı için bir aday

olarak önerirken, FGF-23 seviyelerinde farklılık tespit edilememesi nedeniyle bu güncel kemik hormonu ile ilgili daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Verilerimiz, D vitamini seviyeleri ile peri-implant hastalıklar arasındaki ters ilişkinin sadece FGF-23 ile açıklanmayacağını ve D vitamininin kendi rolünü oynayacağını ileri sürmektedir. Bu nedenle FGF-23'ün peri-implant hastalık şiddetini tahmin etmek ve/veya hastalığın farklı formları arasında ayırım yapmak için yeterince hassas olup olmadığını değerlendirmek için daha fazla çalışma gereklidir ve 25(OH)D₃'ün peri-implant enflamasyonun güçlü bir prediktörü olabileceği ve peri-implant doku durumunun hızlı bir şekilde değerlendirilmesi ve peri-implant tedavinin etkisi için güçlü bir gelecek aracı oluşturabileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak;

- ❖ D vitamini peri-implant hastalıkların patogeneğinde ve hastalığın tanısında yararlı bir biyobelirteç olarak rol oynar.
- ❖ D vitamininin peri-implant hastalıklardaki rolünü daha iyi anlamak ve aralarında bir ilişkinin varlığını doğrulamak için daha büyük örnekler ve daha uzun süreler ile randomize, kontrollü klinik çalışmalar yapılması gereklidir.
- ❖ FGF-23'ün peri-implant hastalıklarda, kemikle ilişkili belirteçler ve kemik yıkımı ile ilişkisini daha iyi anlamak için daha büyük örneklerle daha uzun süreli ek çalışmalar yapılması gerekmektedir.
- ❖ FGF-23'ün peri-implant hastalığın ilerlemedeki rolünün ve olası terapötik yaklaşımların rolünün daha fazla araştırılması gerekir.

5.KAYNAKLAR

- ABRAHAMSSON I, BERGLUNDH T, LINDHE J (1998) Soft tissue response to plaque formation at different implant systems. A comparative study in the dog. *Clin Oral Implants Res*, 9, 73–79.
- ABRAHAMSSON I, BERGLUNDH T, LINDER E, LANG NP, LINDHE J (2004) Early bone formation adjacent to rough and turned endosseous implant surfaces. An experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res*, 15, 381–392.
- ABRAHAMSSON I, SOLDINI C (2006) Probe penetration in periodontal and peri-implant tissues. An experimental study in the beagle dog. *Clin Oral Implants Res*, 17, 601–605.
- ABU-AMER Y (2013). NF- κ B signaling and bone resorption. *Osteoporos Int*, 24, 2377–2386.
- ACHARYA A, HAO J, MATTHEOS N, CHAU A, SHIRKE P, LANG NP (2014) Residual ridge dimensions at edentulous maxillary first molar sites and periodontal bone loss among two ethnic cohorts seeking tooth replacement. *Clin Oral Implants Res*, 25, 1386–1394.
- ADDISON WN, NAKANO Y, LOISEL T, CRINE P, MCKEE MD (2008) MEPE-ASARM peptides control extracellular matrix mineralization by binding to hydroxyapatite: an inhibition regulated by PHEX cleavage of ASARM. *J Bone Miner Res*, 23, 1638–1649.
- ADHR CONSORTIUM (2000) Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF23. *Nat Genet*, 26, 345–348.
- ADIBRAD M, SHAHABUEI M, SAHABI M (2009) Significance of the width of keratinized mucosa on the health status of the supporting tissue around implants supporting overdentures. *J Oral Implantol*, 35, 232–237.
- AGUIRRE-ZORZANO LA, ESTEFANIA-FRESCO R, TELLETXEA O, BRAVO M (2015) Prevalence of peri-implant inflammatory disease in patients with a history of periodontal disease who receive supportive periodontal therapy. *Clin Oral Implants Res*, 26, 1338–1344.

- AHMADI R, HAJIALILO M, GHORBANIHAGHJO A, MOTA A, RAEISI S, BARGAHI N, VALILO M, ASKARIAN F (2017) FGF-23, Klotho and Vitamin D Levels in Scleroderma. *Iran J Public Health*, 46, 530-536.
- ALBERT PJ, PROAL AD, MARSHALL TG (2009) Vitamin D: the alternative hypothesis. *Autoimmun Rev*, 8, 639–644.
- ALBREKTSSON T, SENNERBY L (1991) State of the art in oral implants. *J Clin Periodontol*, 18, 474–481.
- ALBREKTSSON T, BUSER D, SENNERBY L (2012) Crestal bone loss and oral implants. *Clin Implant Dent Relat Res*, 14, 783–791.
- ALSHOUBI EN, KAYE EK, CABRAL HJ, LEONE CW, GARCIA RI (2013) Vitamin D and periodontal health in older men. *J Dent Res*, 92, 689-693.
- AL-ZAHRANI MS (2006) Increased intake of dairy products is related to lower periodontitis prevalence. *J Periodontol*, 77, 289-294.
- AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY (AAP) (2013) Peri-implant mucositis and peri-implantitis: a current understanding of their diagnoses and clinical implications. *J Periodontol*, 84, 436-443.
- AMARASENA N, YOSHIHARA A, HIROTOMI T, TAKANO N, MIYAZAKI H (2008) Association between serum calcium and periodontal disease progression in non-institutionalized elderly. *Gerodontology*, 25, 245-250.
- ANDJELKOVIC Z, VOJINOVIC J, PEJNOVIC N, POPOVIC M, DUJIC A, MITROVIC D, PAVLICA L, STEFANOVIC D (1999) Disease modifying and immunomodulatory effects of high dose 1 α (OH) D3 in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol*, 17, 453-456.
- ANDRUKHOV O, ANDRUKHOVA O, HULAN U, TANG Y, BANTLEON HP, RAUSCH-FAN X (2014) Both 25-hydroxyvitamin-D3 and 1,25-dihydroxyvitamin-D3 reduces inflammatory response in human periodontal ligament cells. *PLoS One*, 9, e90301.
- ANDRUKHOVA O, SLAVIC S, SMORODCHENKO A, ZEITZ U, SHALHOUB V, LANSKE B, POHL EE, ERBEN RG (2014) FGF23 regulates renal sodium handling and blood pressure. *EMBO Mol Med*, 6, 744-759.
- ANGELIN B, LARSSON TE, RUDLING M (2012) Circulating fibroblast growth factors as metabolic regulators—a critical appraisal. *Cell Metab*, 16, 693–705.

- ANTONIUCCI DM, YAMASHITA T, PORTALE AA (2006) Dietary phosphorus regulates serum fibroblast growth factor-23 concentrations in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab*, 91, 3144–3149.
- ANTONOGLOU G, KNUUTTILA M, NIEMELA O, HILTUNEN L, RAUNIO T, KARTTUNEN R, VAINIO O, YLÖSTALO P, TERVONEN T (2013) Serum 1,25(OH)D level increases after elimination of periodontal inflammation in T1DM subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 98, 3999–4005.
- ANTONOGLOU GN, KNUUTTILA M, NIEMELÄ O, YLÖSTALO P, RAUNIO T, HILTUNEN L, KARTTUNEN R, TERVONEN T (2015) Serum parathyroid hormone and active vitamin D in chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*, 42, 726-732.
- APSE P, ELLEN RP, OVERALL CM, ZARB GA (1989) 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*, 24, 96-105.
- APSE P, ZARB GA, SCHMITT A, LEWIS DW (1991) The longitudinal effectiveness of osseointegrated dental implants. The Toronto Study: Peri-Implant Mucosal Response. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 11, 94-111.
- ARAUJO MG, LINDHE J (2018) Peri-implant health. *J Clin Periodontol*, 45, S230–S236.
- AUTIER P, BONIOL M, PIZOT C, MULLIE P (2014) Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2, 76-89.
- BAI X, MIAO D, LI J, GOLTZMAN D, KARAPLIS AC (2004) Transgenic mice overexpressing human fibroblast growth factor 23 (R176Q) delineate a putative role for parathyroid hormone in renal phosphate wasting disorders. *Endocrinology*, 145, 5269–5279.
- BAI X, DINGHONG Q, MIAO D, GOLTZMAN D, KARAPLIS AC (2009) Klotho ablation converts the biochemical and skeletal alterations in FGF23 (R176Q) transgenic mice to a Klotho-deficient phenotype. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 296, E79–E88.
- BALCI YÜCE H, GOKTURK O, AYDEMIR TURKAL H, INANIR A, BENLI I, DEMIR O (2017) Assessment of local and systemic 25-hydroxy-vitamin D, RANKL, OPG, and TNF levels in patients with rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Oral Sci*, 59, 397-404.

- BALDASSARRI M, BONFANTE E, SUZUKI M, MARIN C, GRANATO R, TOVAR N, COELHO PG (2012) Mechanical properties of human bone surrounding plateau root form implants retrieved after 0.3-24 years of function. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 100, 2015–2021.
- BASHUTSKI JD, EBER RM, KINNEY JS, BENAVIDES E, MAITRA S, BRAUN TM, GIANNOBILE WV, MCCAULEY LK (2011) The impact of vitamin D status on periodontal surgery outcomes. *J Dent Res*, 90, 1007-1012.
- BECKER J, JOHN G, BECKER K, MAINUSCH S, DIEDRICHS G, SCHWARZ F (2017) Clinical performance of two-piece zirconia implants in the posterior mandible and maxilla: a prospective cohort study over 2 years. *Clin Oral Implants Res*, 28, 29–35.
- BEN-DOV IZ, GALITZER H, LAVI-MOSHAYOFF V, GOETZ R, KURO-O M, MOHAMMADI M, SIRKIS R, NAVEH-MANY T, SILVER J (2007) The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest*, 117, 4003–4008.
- BENET-PAGÈS A, ORLIK P, STROM TM, LORENZ-DEPIEREUX B (2005) An FGF23 missense mutation causes familial tumoral calcinosis with hyperphosphatemia. *Hum Mol Genet*, 14, 385–390.
- BENIC GI, MOKTI M, CHEN CJ, WEBER HP, HAMMERLE CH, GALLUCCI GO (2012) Dimensions of buccal bone and mucosa at immediately placed implants after 7 years: a clinical and cone beam computed tomography study. *Clin Oral Implants Res*, 23, 560–566.
- BENIC GI, HAMMERLE CH (2014) Horizontal bone augmentation by means of guided bone regeneration. *Periodontol 2000*, 66, 13–40.
- BERGLUNDH T, LINDHE J, MARINELLO C, ERICSSON I, LILJENBERG B (1992) Soft tissue reaction to de novo plaque formation on implants and teeth. An experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res*, 3, 1-8.
- BERGLUNDH T, PERSSON L, KLINGE B (2002) A systematic review of the incidence of biological and technical complications in implant dentistry reported in prospective longitudinal studies of at least 5 years. *J Clin Periodontol*, 29, 197-212, discussion 232-233.
- BERGLUNDH T, ABRAHAMSSON I, LANG NP, LINDHE J (2003) De novo alveolar bone formation adjacent to endosseous implants. *Clin Oral Implants Res*, 14, 251–262.

- BERGLUNDH T, GISLASON O, LEKHOLM U, SENNERBY L, LINDHE J (2004) Histopathological observations of human periimplantitis lesions. *J Clin Periodontol*, 31, 341–347.
- BERGLUNDH T, ZITZMANN NU, DONATI M (2011) Are peri-implantitis lesions different from periodontitis lesions? *J Clin Periodontol*, 11, 188–202.
- BERGLUNDH T, ARMITAGE G, ARAUJO MG, AVILA-ORTIZ G, BLANCO J, CAMARGO PM, CHEN S, COCHRAN D, DERKS J, FIGUERO E, HÄMMERLE CHF, HEITZ-MAYFIELD LJA, HUYNH-BA G, IACONO V, KOO KT, LAMBERT F, MCCAULEY L, QUIRYNEN M, RENVERT S, SALVI GE, SCHWARZ F, TARNOW D, TOMASI C, WANG HL, ZITZMANN N (2018) Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol*, 45, S286–S291.
- BIOMARKERS DEFINITIONS WORKING GROUP (2001) Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*, 69, 89-95.
- BJORN AL, KOCH G, LINDHE J (1965) Evaluation of gingival fluid measurements. *Odontol Revy*, 16, 300-307.
- BONEWALD LF, WACKER MJ (2013) FGF23 production by osteocytes. *Pediatr Nephrol*, 28, 563–568.
- BOSSHARDT DD, SALVI GE, HUYNH-BA G, IVANOVSKI S, DONOS N, LANG NP (2011) The role of bone debris in early healing adjacent to hydrophilic and hydrophobic implant surfaces in man. *Clin Oral Implants Res*, 22, 357–364.
- BOURI A, BISSADA N, AL-ZAHRANI MS, FADDOUL F, NOUNEH I (2008) Width of keratinized gingiva and the health status of the supporting tissues around dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 23, 323–326.
- BOYNUEGRI D, NEMLI SK, KASKO YA (2013) Significance of keratinized mucosa around dental implants: a prospective comparative study. *Clin Oral Implants Res*, 24, 928–933.
- BRAGGER U, KAROUSSIS I, PERSSON R, PJETURSSON B, SALVI G, LANG N (2005) Technical and biological complications/ failures with single crowns and fixed partial dentures on implants: A 10-year prospective cohort study. *Clin Oral Implants Res*, 16, 326-334.

- BRANEMARK PI, ADELL R, BREINE U, HANSSON BO, LINDSTRÖM J, OHLSSONA (1969) Intra-osseous anchorage of dental prostheses. I. Experimental studies. *Scand J Plast Reconstr Surg*, 3, 81–100.
- BRYCE G, MACBETH N (2014) Vitamin D deficiency as a suspected causative factor in the failure of an immediately placed dental implant: a case report. *J R Nav Med Serv*, 100, 328-332.
- BULLON P, FIORONI M, GOTERI G, RUBINI C, BATTINO M (2004) Immunohistochemical analysis of soft tissues in implants with healthy and peri-implantitis condition, and aggressive periodontitis. *Clin Oral Implants Res*, 15, 553–559.
- BURNETT SA, GUNAWARDENE SC, BRINGHURST FR, JÜPPNER H, LEE H, FINKELSTEIN JS (2006) Regulation of C-terminal and intact FGF-23 by dietary phosphate in men and women. *J Bone Miner Res*, 21, 1187–1196.
- BUSER D, JANNER SF, WITTNEBEN JG, BRAGGER U, RAMSEIER CA, SALVI GE (2012) 10-year survival and success rates of 511 titanium implants with a sandblasted and acid-etched surface: a retrospective study in 303 partially edentulous patients. *Clin Implant Dent Relat Res*, 14, 839–851.
- BUSER D, SENNERBY L, DE BRUYN H (2017) Modern implant dentistry based on osseointegration: 50 years of progress, current trends and open questions. *Periodontol 2000*, 73, 7–21.
- CANTORNA MT, HAYES CE, DELUCA HF (1998) 1,25-Dihydroxycholecalciferol inhibits the progression of arthritis in murine models of human arthritis. *J Nutr*, 128, 68-72.
- CANULLO L, TALLARICO M, RADOVANOVIC S, DELIBASIC B, COVANI U, RAKIC M (2016) Distinguishing predictive profiles for patient-based risk assessment and diagnostics of plaque induced, surgically and prosthetically triggered peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res*, 27, 1243–1250.
- CARCUAC O, BERGLUNDH T (2014) Composition of human peri-implantitis and periodontitis lesions. *J Dent Res*, 93, 1083–1088.
- CARLBERG C, CAMPBELL MJ (2013) Vitamin D receptor signaling mechanisms: integrated actions of well-defined transcription factor. *Steroids*, 78, 127–136.

- CASADO PL, PEREIRA MC, DUARTE ME, GRANJEIRO JM (2013) History of chronic periodontitis is a high risk indicator for peri-implant disease. *Braz Dent J*, 24, 136–141.
- CECCHINATO D, BRESSAN EA, TOIA M, ARAÚJO MG, LILJENBERG B, LINDHE J (2012) Osseointegration in periodontitis susceptible individuals. *Clin Oral Implants Res*, 23, 1–4.
- CECCHINATO D, PARPAIOLA A, LINDHE J (2013) A cross-sectional study on the prevalence of marginal bone loss among implant patients. *Clin Oral Implants Res*, 24, 87–90.
- CECCHINATO D, PARPAIOLA A, LINDHE J (2014) Mucosal inflammation and incidence of crestal bone loss among implant patients: a 10-year study. *Clin Oral Implants Res*, 25, 791–796.
- CELIK E, GUZEL S, ABALI R, GUZELANT AY, CELIK GUZEL E, KUÇUKYALCIN V (2013) The relationship between fibroblast growth factor 23 and osteoporosis in postmenopausal women. *Minerva Med*, 104, 497-504.
- CHANG M, WENNSTRÖM JL, ODMAN P, ANDERSSON B (1999) Implant supported single-tooth replacements compared to contralateral natural teeth. Crown and soft tissue dimensions. *Clin Oral Implants Res*, 10, 185–194.
- CHANG M, WENNSTRÖM JL (2013) Soft tissue topography and dimensions lateral to single implant-supported restorations. A cross-sectional study. *Clin Oral Implants Res*, 24, 556–562.
- CHAPPUIS V, BUSER R, BRAGGER U, BORNSTEIN MM, SALVI GE, BUSER D (2013) Long-term outcomes of dental implants with a titanium plasma-sprayed surface: a 20-year prospective case series study in partially edentulous patients. *Clin Implant Dent Relat Res*, 15, 780–790.
- CHAPURLAT RD, CONFAVREUX CB (2016) Novel biological markers of bone: from bone metabolism to bone physiology. *Rheumatology (Oxford)*, 55, 1714-1725.
- CHEN IP, WANG L, JIANG X, AGUILA HL, REICHENBERGER EJ (2011) A Phe377del mutation in ANK leads to impaired osteoblastogenesis and osteoclastogenesis in a mouse model for craniometaphyseal dysplasia (CMD). *Hum Mol Genet*, 20, 948–961.

- CHEN LL, LI H, ZHANG PP, WANG SM (2012a) Association between vitamin D receptor polymorphisms and periodontitis: a meta-analysis. *J Periodontol*, 83, 1095–1103.
- CHEN YC, NINOMIYA T, HOSOYA A, HIRAGA T, MIYAZAWA H, NAKAMURA H (2012b). 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits osteoblastic differentiation of mouse periodontal fibroblasts. *Arch Oral Biol*, 57, 453-459.
- CHOUKROUN J, KHOURY G, KHOURY F, RUSSE P, TESTORI T, KOMIYAMA Y, SAMMARTINO G, PALACCI P, TUNALI M, CHOUKROUN E (2014) Two neglected biologic risk factors in bone grafting and implantology: High low-density lipoprotein cholesterol and low serum vitamin D. *J Oral Implantol*, 40, 110–114.
- CHUNG DM, OH TJ, SHOTWELL JL, MISCH CE, WANG HL (2006) Significance of keratinized mucosa in maintenance of dental implants with different surfaces. *J Periodontol*, 77, 1410–1420.
- CIANTAR M, CARUANA DJ (1998) Periotron 8000: Calibration characteristics and reliability. *J Periodontal Res*, 33, 259-264.
- CIMASONI G (1983) Crevicular fluid updated. *Monogr Oral Sci*, 12, 1-152.
- CLAFFEY N, CLARKE E, POLYZOIS I, RENVERT S (2008) Surgical treatment of peri-implantitis. *J Clin Periodontol*, 35, 316–332.
- COCHRAN DL, NUMMIKOSKI PV, SCHOOLFIELD JD, JONES AA, OATES TW (2009) A prospective multicenter 5-year radiographic evaluation of crestal bone levels over time in 596 dental implants placed in 192 patients. *J Periodontol*, 80, 725–733.
- CORNELINI R, ARTESE L, RUBINI C, FIORONI M, FERRERO G, SANTINELLI A, PIATTELLI A (2001) Vascular endothelial growth factor and microvessel density around healthy and failing dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 16, 389–393.
- CORTELLI SC1, CORTELLI JR, ROMEIRO RL, COSTA FO, AQUINO DR, ORZECZOWSKI PR, ARAÚJO VC, DUARTE PM (2013) Frequency of periodontal pathogens in equivalent peri-implant and periodontal clinical statuses. *Arch Oral Biol*, 58, 67-74.
- COSTA FO, TAKENAKA-MARTINEZ S, COTA LO, FERREIRA SD, SILVA GL, COSTA JE (2012) Peri-implant disease in subjects with and without preventive maintenance: a 5-year follow-up. *J Clin Periodontol*, 39, 173–181.

- COZZOLINO M, MAZZAFERRO S (2010) The fibroblast growth factor 23: a new player in the field of cardiovascular, bone and renal disease. *Curr Vasc Pharmacol*, 8, 404-411.
- CRESPI R, CAPPARÈ P, GHERLONE E (2010) A 4-year evaluation of the periimplant parameters of immediately loaded implants placed in fresh extraction sockets. *J Periodontol*, 81, 1629 – 1634.
- DAFTARY F, MAHALLATI R, BAHAT O, SULLIVAN RM (2013) Lifelong craniofacial growth and the implications for osseointegrated implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 28, 163–169.
- DAUBERT DM, WEINSTEIN BF, BORDIN S, LEROUX BG, FLEMMING TF (2015) Prevalence and predictive factors for peri-implant disease and implant failure: a cross-sectional analysis. *J Periodontol*, 86, 337–347.
- DEAS DE, MEALEY BL (2010) Response of chronic and aggressive periodontitis to treatment. *Periodontol 2000*, 53, 154–166.
- DE BRANDAO ML, VETTORE MV, VIDIGAL JUNIOR GM (2013) Peri-implant bone loss in cement-and screw-retained prostheses: systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*, 40, 287–295.
- DEGIDI M, NARDI D, PIATTELLI A (2012) 10-year follow-up of immediately loaded implants with TiUnite porous anodized surface. *Clin Implant Dent Relat Res*, 14, 828–838.
- DELUCA HF (1973) The kidney as an endocrine organ for the production of 1,25-dihydroxyvitamin D₃, a calcium-mobilizing hormone. *N Engl J Med*, 289, 359–365.
- DERKS J, SCHALLER D, HÅKANSSON J, WENNSTROM JL, TOMASI C, BERGLUNDH T (2016a) Effectiveness of implant therapy analyzed in a Swedish population: prevalence of peri-implantitis. *J Dent Res*, 95, 43–49.
- DERKS J, SCHALLER D, HAKANSSON J, WENNSTROM JL, TOMASI C, BERGLUNDH T (2016b) Peri-implantitis—onset and pattern of progression. *J Clin Periodontol*, 43, 383–388.
- DIERENS M, VANDEWEGHE S, KISCH J, NILNER K, DE BRUYN H (2012) Long-term follow-up of turned single implants placed in periodontally healthy patients after 16-22 years: radiographic and peri-implant outcome. *Clin Oral Implant Res*, 23, 197–204.

- DIETRICH T, JOSHIPURA KJ, DAWSON- HUGHES B, BISCHOFF-FERRARI HA (2004) Association between serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D3 and periodontal disease in the US population. *Am J Clin Nutr*, 80, 108–113.
- DIETRICH T, NUNN M, DAWSON-HUGHES B, BISCHOFF-FERRARI HA (2005) Association between serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and gingival inflammation. *Am J Clin Nutr*, 82, 575–580.
- DIETRICH T, SHARMA P, WALTER C, WESTON P, BECK J (2013) The epidemiological evidence behind the association between periodontitis and incident atherosclerotic cardiovascular disease. *J Clin Periodontol*, 40, S70-S84.
- DINIZ H, FRAZÃO JM (2013) The role of fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease-mineral and bone disorder. *Nefrologia*, 33, 835-844.
- DONATE-CORREA J, MORA-FERNÁNDEZ C, MARTÍNEZ-SANZ R, MUROSDE-FUENTES M, PÉREZ H, MENESES-PEREZ B, CAZAÑA-PÉREZ V, NAVARRO-GONZÁLEZ JF (2013) Expression of FGF23 / KLOTHO system in human vascular tissue. *Int J Cardiol*, 165, 179-83.
- DONATI M, BOTTICELLI D, LA SCALA V, TOMASI C, BERGLUNDH T (2013) Effect of immediate functional loading on osseointegration of implants used for single tooth replacement. A human histological study. *Clin Oral Implants Res*, 24, 738–745.
- DURSUN E, TÖZÜM TF (2016) Peri-Implant Crevicular Fluid Analysis, Enzymes and Biomarkers: a Systemetic Review. *J Oral Maxillofac Res*, 7, e9.
- DVORAK G, ARNHART C, HEUBERER S, HUBER CD, WATZEK G, GRUBER R (2011) Peri-implantitis and late implant failures in postmenopausal women: a cross-sectional study. *J Clin Periodontol*, 38, 950–955.
- EBERSOLE JL, GRAVES CL, GONZALEZ OA, DAWSON D 3RD, MORFORD LA, HUJA PE, HARTSFIELD JK JR, HUJA SS, PANDRUVADA S, WALLET SM (2016) Aging, inflammation, immunity and periodontal disease. *Periodontol 2000*, 72, 54-75.
- ERDEMIR EO, DURAN I, HALILOGLU S (2004) Effects of smoking on clinical parameters and the gingival crevicular fluid levels of IL-6 and TNF-alpha in patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*, 31, 99-104.

- ERICSSON I, BERGLUNDH T, MARINELLO C, LILJENBERG B, LINDHE J (1992) Long-standing plaque and gingivitis at implants and teeth in the dog. *Clin Oral Implants Res*, 3, 99–103.
- ERICSSON I, PERSSON LG, BERGLUNDH T, MARINELLO CP, LINDHE J, KLINGE B (1995) Different types of inflammatory reactions in peri-implant soft tissues. *J Clin Periodontol*, 22, 255–261.
- FENG JQ, WARD LM, LIU S, LU Y, XIE Y, YUAN B, YU X, RAUCH F, DAVIS SI, ZHANG S, RIOS H, DREZNER MK, QUARLES LD, BONEWALD LF, WHITE KE (2006) Loss of DMP1 causes rickets and osteomalacia and identifies a role for osteocytes in mineral metabolism. *Nat Genet*, 38, 1310–1315.
- FERREIRA SD, SILVA GL, CORTELLI JR, COSTA JE, COSTA FO (2006) Prevalence and risk variables for peri-implant disease in Brazilian subjects. *J Clin Periodontol*, 33, 929–935.
- FLORENCIO-SILVA R, SASSO GR, SASSO-CERRI E, SIMÕES MJ, CERRI PS (2015) Biology of bone tissue: structure, function, and factors that influence bone cells. *Biomed Res Int*, 2015, 421746.
- FRANSSON C, LEKHOLM U, JEMT T, BERGLUNDH T (2005) Prevalence of subjects with progressive bone loss at implants. *Clin Oral Implants Res*, 16, 440–446.
- FRANSSON C, WENNSTROM J, BERGLUNDH T (2008) Clinical characteristics at implants with a history of progressive bone loss. *Clin Oral Implants Res*, 19, 142–147.
- FRANSSON C, TOMASI C, PIKNER SS, GRÖNDAHL K, WENNSTRÖM JL, LEYLAND AH, BERGLUNDH T (2010) Severity and pattern of peri-implantitis-associated bone loss. *J Clin Periodontol*, 37, 442–448.
- FRISCH E, ZIEBOLZ D, VACH K, RATKA-KRÜGER P (2015) The effect of keratinized mucosa width on peri-implant outcome under supportive postimplant therapy. *Clin Implant Dent Relat Res*, 17,e236-244.
- FUKUMOTO S, YAMASHITA T (2002) Fibroblast growth factor-23 is the phosphaturic factor in tumor-induced osteomalacia and may be phosphatonin. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 11, 385–389.
- GARCIA MN, HILDEBOLT CF, MILEY DD, DIXON DA, COUTURE RA, SPEARIE CL, LANGENWALTER EM, SHANNON WD, DEYCH E, MUELLER C,

- CIVITELLI R (2011) One-year effects of vitamin D and calcium supplementation on chronic periodontitis. *J Periodontol*, 82, 25-32.
- GARCIA-GARCIA M, MIR-MARI J, BENIC GI, FIGUEIREDO R, VALMASEDA-CASTELLON E (2016) Accuracy of periapical radiography in assessing bone level in implants affected by peri-implantitis: a cross-sectional study. *J Clin Periodontol*, 43, 85–91.
- GARNERO P (2014) New developments in biological markers of bone metabolism in osteoporosis. *Bone*, 66, 46-55.
- GHOLAMI H, MERICSKE-STERN R, KESSLER-LIECHTI G, KATSOLIS J (2014) Radiographic bone level changes of implant-supported restorations in edentulous and partially dentate patients: 5-year results. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 29, 898–904.
- GOBBATO L, AVILA-ORTIZ G, SOHRABI K, WANG CW, KARIMBUX N (2013) The effect of keratinized mucosa width on peri-implant health: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 28, 1536–1545.
- GOETZ R, OHNISHI M, KIR S, KUROSU H, WANG L, PASTOR J, MA J, GAI W, KURO-O M, RAZZAQUE MS, MOHAMMADI M (2012) Conversion of a paracrine fibroblast growth factor into an endocrine fibroblast growth factor. *J Biol Chem*, 287, 29134-29146.
- GÓMEZ-MORENO G, AGUILAR-SALVATIERRA A, RUBIO ROLDÁN J, GUARDIA J, GARGALLO J, CALVO-GUIRADO JL (2015) Peri-implant evaluation in type 2 diabetes mellitus patients: a 3-year study. *Clin Oral Implants Res*, 26, 1031–1035.
- GONG A, CHEN J, WU J, LI J, WANG L, GOLTZMAN D, MIAO D (2018) 1,25-dihydroxyvitamin D deficiency accelerates alveolar bone loss independent of aging and extracellular calcium and phosphorus. *J Periodontol*, 89, 983-994.
- GOTFREDSEN K (2012) A 10-year prospective study of single tooth implants placed in the anterior maxilla. *Clin Implant DentRelat Res*, 14, 80–87.
- GRANT WB (2011) A review of the role of solar ultraviolet-B irradiance and vitamin D in reducing risk of dental caries. *Dermatoendocrinol*, 3, 193- 198.
- GRAVES D (2008) Cytokines that promote periodontal tissue destruction. *J Periodontol*, 79, S1585-S1591.

- GRIFFITHS GS (2003) Formation, collection and significance of gingival crevice fluid. *Periodontol* 2000, 31, 32-42.
- GUALINI F, BERGLUNDH T (2003) Immunohistochemical characteristics of inflammatory lesions at implants. *J Clin Periodontol*, 30, 14–18.
- GUILLOT X, SEMERANO L, SAIDENBERG-KERMANAC'H N, FALGARONE G, BOISSIER MC (2010) Vitamin D and inflammation. *Joint Bone Spine*, 77, 552-557.
- GUNCU GN, AKMAN AC, GUNDAY S, YAMALIK N, BERKER E (2012) Effect of inflammation on cytokine levels and bone remodelling markers in peri-implant sulcus fluid: a preliminary report. *Cytokine*, 59, 313-316.
- GUO R, ROWE PS, LIU S, SIMPSON LG, XIAO ZS, QUARLES LD (2002) Inhibition of MEPE cleavage by Phex. *Biochem Biophys Res Commun*, 297, 38–45.
- GUTIERREZ O, ISAKOVA T, RHEE E, SHAH A, HOLMES J, COLLERONE G, JÜPPNER H, WOLF M (2005) Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 16, 2205–2215.
- HAJISHENGALLIS G, SAHINGUR SE (2014) Novel inflammatory pathways in periodontitis. *Adv Dent Res*, 26, 23–29.
- HALFON M, PHAN O, TETA D (2015) Vitamin D: a review on its effects on muscle strength, the risk of fall, and frailty. *Biomed Res Int*, 2015, 953241.
- HAMMERLE CHF, TARNOW D (2018) The etiology of hard- and soft-tissue deficiencies at dental implants: A narrative review. *J Clin Periodontol*, 45, S267-S277.
- HANKS LJ, CASAZZA K, JUDD SE, JENNY NS, GUTIERREZ OM (2015) Associations of fibroblast growth factor-23 with markers of inflammation, insulin resistance and obesity in adults. *PLoS One*, 10, e0122885.
- HAUSSLER MR, WHITFIELD GK, HAUSSLER CA, HSIEH JC, THOMPSON PD, SELZNICK SH, DOMINGUEZ CE, JURUTKA PW (1998) The nuclear vitamin D receptor: biological and molecular regulatory properties revealed. *J Bone Miner Res*, 13, 325–349.
- HAUSSLER MR, WHITFIELD GK, KANEKO I, HAUSSLER CA, HSIEH D, HSIEH JC, JURUTKA PW (2013) Molecular mechanisms of vitamin D action. *Calcif Tissue Int*, 92, 77– 98.

- HEITZ-MAYFIELD LJ, SCHMID B, WEIGEL C, GERBER S, BOSSHARDT DD, JÖNSSON J, LANG NP, JÖNSSON J (2004) Does excessive occlusal load affect osseointegration? An experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res*, 15, 259-68.
- HEITZ-MAYFIELD LJ (2008) Peri-implant diseases: diagnosis and risk indicators. *J Clin Periodontol*, 35, 292–304.
- HEITZ-MAYFIELD LJA, SALVI GE (2018) Peri-implant mucositis. *J Periodontol*, 89, S257-S266.
- HIENZ SA, PALIWAL S, IVANOVSKI S (2015) Mechanisms of Bone Resorption in Periodontitis. *J Immunol Res*, 2015, 615486.
- HOLICK MF (2006) High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc*, 81, 353–373.
- HOLICK MF (2007) Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*, 357, 266– 281.
- INSUA A, MONJE A, WANG HL, MIRON RJ (2017) Basis of bone metabolism around dental implants during osseointegration and peri-implant bone loss. *J Biomed Mater Res A*, 105, 2075-2089.
- ISAIA G, GIORGINO R, RINI GB, BEVILACQUA M, MAUGERI D, ADAMI S (2003) Prevalence of hypovitaminosis D in elderly women in Italy: clinical consequences and risk factors. *Osteoporos Int*, 14, 577-582.
- ISLER SC, SOYSAL F, CEYHANLI T, BAKIRARAR B, UNSAL B (2018) Regenerative surgical treatment of peri-implantitis using either a collagen membrane or concentrated growth factor: A 12-month randomized clinical trial. *Clin Implant Dent Relat Res*, 20, 703-712.
- JABBAR S, DRURY J, FORDHAM J, DATTA HK, FRANCISRM, TUCK SP (2011) Plasma vitamin D and cytokines in periodontal disease and postmenopausal osteoporosis. *J Periodontal Res*, 46, 97–104.
- JAGELAVIČIENĖ E, VAITKEVIČIENĖ I, ŠILINGAITĖ D, ŠINKŪNAITĖ E, DAUGĖLAITĖ G (2018) The Relationship between Vitamin D and Periodontal Pathology. *Medicina (Kaunas)*, 54, 45.
- JANSKA E, MOHR B, WAHL G (2016) Correlation between peri-implant sulcular fluid rate and expression of collagenase 2 (MMP8). *Clin Oral Investig*, 20, 261-266.

- JAVED F, AL-HEZAIMI K, SALAMEH Z, ALMAS K, ROMANOS GE (2011) Proinflammatory cytokines in the crevicular fluid of patients with peri-implantitis. *Cytokine*, 53, 8-12.
- JEAN G, BRESSON E, TERRAT JC, VANEL T, HUROT JM, LORRIAUX C, MAYOR B, CHAZOT C (2009) Peripheral vascular calcification in long-haemodialysis patients: associated factors and survival consequences. *Nephrol Dial Transplant*, 24, 948–955.
- JEMT T (1997) Regeneration of gingival papillae after single-implant treatment. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 17, 326–333.
- JEPSEN S, BERGLUNDH T, GENCO R, AASS AM, DEMIREL K, DERKS J, FIGUERO E, GIOVANNOLI JL, GOLDSTEIN M, LAMBERT F, ORTIZ-VIGON A, POLYZOIS I, SALVI GE, SCHWARZ F, SERINO G, TOMASI C, ZITZMANN NU (2015) Primary prevention of peri-implantitis: managing peri-implant mucositis. *J Clin Periodontol*, 42, S152–157.
- JIMENEZ M, GIOVANNUCCI E, KRALL KAYE E, JOSHIPURA KJ, DIETRICH T (2014) Predicted vitamin D status and incidence of tooth loss and periodontitis. *Public Health Nutr*, 17, 844–852.
- JOERGENSEN C, GALL MA, SCHMEDES A, TARNOW L, PARVING HH, ROSSING P (2010) Vitamin D levels and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 33, 2238-2243.
- JOERGENSEN C1, HOVIND P, SCHMEDES A, PARVING HH, ROSSING P (2011) Vitamin D levels, microvascular complications, and mortality in type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 34, 1081-1085.
- JONSSON KB, ZAHRADNIK R, LARSSON T, WHITE KE, SUGIMOTO T, IMANISHI Y, YAMAMOTO T, HAMPSON G, KOSHIYAMA H, LJUNGGREN O, OBA K, YANG IM, MIYAUCHI A, ECONS MJ, LAVIGNE J, JÜPPNER H (2003) Fibroblast growth factor 23 in oncogenic osteomalacia and X-linked hypophosphatemia. *N Engl J Med*, 348, 1656–1663.
- JÖNSSON D, AGGARWAL P, NILSSON BO, DEMNER RT (2013) Beneficial effects of hormone replacement therapy on periodontitis are vitamin D associated. *J Periodontol*, 84, 1048–1057.

- JUNG RE, PJETURSSON BE, GLAUSER R, ZEMBIC A, ZWAHLEN M, LANG NP (2008) A systematic review of the 5-year survival and complication rates of implant-supported single crowns. *Clin Oral Implants Res*, 19, 119–130.
- KAKLAMANOS EG, TSALIKIS L (2002) A review on peri-implant crevicular fluid assays potential in monitoring and predicting peri-implant tissue responses. *J Int Acad Periodontol*, 4, 49-59.
- KAMINAKA A, NAKANO T, ONO S, KATO T, YATANI H (2015) Cone-beam computed tomography evaluation of horizontal and vertical dimensional changes in buccal peri-implant alveolar bone and soft tissue: a 1-year prospective clinical study. *Clin Implant Dent Relat Res*, 17, e576–585.
- KARBACH J, CALLAWAY A, KWON Y-DD, D'HOEDT B, AL-NAWAS B (2009) Comparison of five parameters as risk factors for peri-mucositis. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 24, 491–496.
- KAROUSSIS IK, SALVI GE, HEITZ-MAYFIELD LJ, BRAGGER U, HAMMERLE CH, LANG NP (2003) Long-term implant prognosis in patients with and without a history of chronic periodontitis: a 10-year prospective cohort study of the ITI Dental Implant System. *Clin Oral Implants Res*, 14, 329–339.
- KAROUSSIS IK, BRAGGER U, SALVI GE, BURGIN W, LANG NP (2004) Effect of implant design on survival and success rates of titanium oral implants: a 10-year prospective cohort study of the ITI Dental Implant System. *Clin Oral Implants Res*, 15, 8–17.
- KATO K, JEANNEAU C, TARP MA, BENET-PAGES A, LORENZ-DEPIEREUX B, BENNETT EP, MANDEL U, STROM TM, CLAUSEN H (2006) Polypeptide GalNAc-transferase T3 and familial tumoral calcinosis. Secretion of fibroblast growth factor 23 requires O-glycosylation. *J Biol Chem*, 281, 18370–18377.
- KAUR S, BRIGHT R, PROUDMAN SM, BARTOLD PM (2014) Does periodontal treatment influence clinical and biochemical measures for rheumatoid arthritis? A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*, 44, 113-122.
- KAWATA T, IMANISHI Y, KOBAYASHI K, MIKI T, ARNOLD A, INABA M, NISHIZAWA Y (2007) Parathyroid hormone regulates fibroblast growth factor-23 in a mouse model of primary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol*, 18, 2683–2688.

- KELLY J, LIN A, WANG CJ, PARK S, NISHIMURA I (2009) Vitamin D and bone physiology: Demonstration of vitamin D deficiency in an implant osseointegration rat model. *J Prosthodont*, 18, 473–478.
- KHOSLA S (2013) Pathogenesis of age-related bone loss in humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 68, 1226-1235.
- KIM DG, KWON HJ, JEONG YH, KOSEL E, LEE DJ, HAN JS, KIM HL, KIM DJ (2016) Mechanical properties of bone tissues surrounding dental implant systems with different treatments and healing periods. *Clin Oral Investig*, 20, 2211–2220.
- KINNEY JS, MORELLI T, OH M, BRAUN TM, RAMSEIER CA, SUGAI JV, GIANNOBILE WV (2014) Crevicular fluid biomarkers and periodontal disease progression. *J Clin Periodontol*, 41, 113-120.
- KOGAWA M, FINDLAY DM, ANDERSON PH, ORMSBY R, VINCENT C, MORRIS HA, ATKINS GJ (2010) Osteoclastic metabolism of 25(OH)-vitamin D3: A potential mechanism for optimization of bone resorption. *Endocrinology*, 151, 4613–4625.
- KOLDSLAND OC, SCHEIE AA, AASS AM (2010) Prevalence of peri-implantitis related to severity of the disease with different degrees of bone loss. *J Periodontol*, 81, 231–238.
- KOLEK OI, HINES ER, JONES MD, LESUEUR LK, LIPKO MA, KIELA PR, COLLINS JF, HAUSSLER MR, GHISHAN FK (2005) 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D3 upregulates FGF23 gene expression in bone: the final link in a renal-gastrointestinal-skeletal axis that controls phosphate transport. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 289, G1036–G1042.
- KOMABA H, FUKAGAWA M (2012) The role of FGF23 in CKD-with or without Klotho. *Nat Rev Nephrol*, 8, 484–490.
- KONGSBÄK M, LEVRING TB, GEISLER C, VON ESSEN MR (2013) The vitamin d receptor and T cell function. *Front Immunol*, 4, 148.
- KONSTANTINIDIS IK, KOTSAKIS GA, GERDES S, WALTER MH (2015) Cross-sectional study on the prevalence and risk indicators of peri-implant diseases. *Eur J Oral Implantol*, 8, 75–88.
- KORSCH M, OBST U, WALTHER W (2014) Cement-associated peri-implantitis: a retrospective clinical observational study of fixed implant-supported restorations using a methacrylate cement. *Clin Oral Implants Res*, 25, 797–802.

- KORSCH M, WALTHER W (2015) Peri-implantitis associated with type of cement: a retrospective analysis of different types of cement and their clinical correlation to the peri-implant tissue. *Clin Implant Dent Relat Res*, 17, 434–443.
- KORSCH M, WALTHER W, BARTOLS A (2017) Cement-associated peri-implant mucositis. A 1-year follow-up after excess cement removal on the peri-implant tissue of dental implants. *Clin Implant Dent Relat Res*, 19, 523–529.
- KOTSAKIS GA, ZHANG L, GAILLARD P, RAEDEL M, WALTER MH, KONSTANTINIDIS IK (2016) Investigation of the association between cement retention and prevalent peri-implant diseases: a cross-sectional study. *J Periodontol*, 87, 212–220.
- KRAJISNIK T, BJORKLUND P, MARSELL R, LJUNGGREN O, AKERSTRÖM G, JONSSON KB, WESTIN G, LARSSON TE (2007) Fibroblast growth factor-23 regulates parathyroid hormone and 1 α -hydroxylase expression in cultured bovine parathyroid cells. *J Endocrinol*, 195, 125–131.
- KRALL EA, WEHLER C, GARCIA RI, HARRIS SS, DAWSON-HUGHES B (2001) Calcium and vitamin D supplements reduce tooth loss in the elderly. *Am J Med*, 111, 452–456.
- KREKELER G (1975) Quantitative determination of the gingival sulcus fluid by means of microcapillaries. *Dtsch Zahnärztl Z*, 30, 544–546.
- KUCHLER U, CHAPPUIS V, GRUBER R, LANG NP, SALVI GE (2016) Immediate implant placement with simultaneous guided bone regeneration in the esthetic zone: 10-year clinical and radiographic outcomes. *Clin Oral Implants Res*, 27, 253–257.
- KURO-O M (2010) Klotho. *Pflugers Arch*, 459, 333–343.
- KURO-O M (2012) Klotho in health and disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 21, 362–368.
- KURO-O M, MATSUMURA Y, AIZAWA H, KAWAGUCHI H, SUGA T, UTSUGI T, OHYAMA Y, KURABAYASHI M, KANAME T, KUME E, IWASAKI H, IIDA A, SHIRAKI-IIDA T, NISHIKAWA S, NAGAI R, NABESHIMA YI (1997) Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature*, 390, 45–51.
- KUROSU H, OGAWA Y, MIYOSHI M, YAMAMOTO M, NANDI A, ROSENBLATT KP, BAUM MG, SCHIAVI S, HU MC, MOE OW, KURO-O M (2006) Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by klotho. *J Biol Chem*, 281, 6120–6123.

- LAMSTER IB, AHLO JK (2007) Analysis of gingival crevicular fluid as applied to the diagnosis of oral and systemic diseases. *Ann N Y Acad Sci*, 1098, 216–229.
- LANE NE, PARIMI N, CORR M, YAO W, CAULEY JA, NIELSON CM, IX JH, KADO D, ORWOLL E; OSTEOPOROTIC FRACTURES IN MEN (MROS) STUDY GROUP (2013) Association of serum fibroblast growth factor 23 (FGF23) and incident fractures in older men: the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) study. *J Bone Miner Res*, 28, 2325-2332.
- LANG NP, WETZEL AC, STICH H, CAFFESSE RG (1994) Histologic probe penetration in healthy and enflamed peri-implant tissues. *Clin Oral Implants Res*, 5, 191–201.
- LANG NP, PJETURSSON BE, TAN K, BRÄGGER U, EGGER M, ZWAHLEN M (2004) A systematic review of the survival and complication rates of fixed partial dentures (FPDs) after an observation period of at least 5 years. II. Combined tooth–implant-supported FPDs. *Clin Oral Implants Res*, 15, 643–653.
- LANG NP, BERGLUNDH T, WORKING GROUP 4 OF SEVENTH EUROPEAN WORKSHOP ON P (2011) Periimplant diseases: where are we now?—Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol*, 38, 178–181.
- LARSSON T, MARSELL R, SCHIPANI E, OHLSSON C, LJUNGGREN O, TENENHOUSE HS, JÜPPNER H, JONSSON KB (2004) Transgenic mice expressing fibroblast growth factor 23 under the control of the alpha1(I) collagen promoter exhibit growth retardation, osteomalacia and disturbed phosphate homeostasis. *Endocrinology*, 145, 3087–3094.
- LEMIRE JM, ARCHER DC, BECK L, SPIEGELBERG HL (1995) Immunosuppressive actions of 1, 25dihydroxyvitamin D3: preferential inhibition of Th1 functions. *J Nutr*, 125, 1704S–1708S.
- LESNOFF M, LANCELOT R (2012) Analysis of Overdispersed Data. 2012-04-10. R package: aod.
- LEVIN A, BAKRIS GL, MOLITCH M, SMULDERS M, TIAN J, WILLIAMS LA, ANDRESS DL (2007) Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int*, 71, 31-38.

- LEVY-LITAN V, HERSHKOVITZ E, AVIZOV L, LEVENTHAL N, BERCOVICH D, CHALIFA-CASPI V, MANOR E, BURIAKOVSKY S, HADAD Y, GODING J, PARVARI R (2010) Autosomal-recessive hypophosphatemic rickets is associated with an inactivation mutation in the ENPP1 gene. *Am J Hum Genet*, 86, 273–278.
- LI H, MARTIN A, DAVID V, QUARLES LD (2011) Compound deletion of Fgfr3 and Fgfr4 partially rescues the Hyp mouse phenotype. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 300, E508-517.
- LI H, XIE H, FU M, LI W, GUO B, DING Y, WANG Q (2013) 25-hydroxyvitamin D3 ameliorates periodontitis by modulating the expression of inflammation-associated factors in diabetic mice. *Steroids*, 78, 115–120.
- LI JY, WANG HL (2014) Biomarkers associated with periimplant diseases. *Implant Dent*, 23, 607-611.
- LI SA, WATANABE M, YAMADA H, NAGAI A, KINUTA M, TAKEI K (2004) Immunohistochemical localization of Klotho protein in brain, kidney, and reproductive organs of mice. *Cell Struct Funct*, 29, 91–99.
- LIN GH, CHAN HL, WANG HL (2013) The significance of keratinized mucosa on implant health: a systematic review. *J Periodontol*, 84, 1755–1767.
- LIN R, WHITE JH (2004) The pleiotropic actions of vitamin D. *Bioessays*, 26, 21–28.
- LIN Z, LI W (2016) The roles of vitamin D and its analogs in inflammatory diseases. *Curr Top Med Chem*, 16, 1242–1261.
- LINDHE J, ATTSTROM R, BJORN AL (1968) Influence of sex hormones on gingival exudation in gingivitis free female dogs. *J Periodontal Res*, 3, 273–278.
- LINDHE J, MEYLE J, GROUP D OF EUROPEAN WORKSHOP OF PERIODONTOLOGY (2008) Periimplant diseases: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol*, 35, 282–285.
- LINDQUIST LW, CARLSSON GE, JEMT T (1996) 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*, 7, 329–336.
- LINKEVICIUS T, APSE P, GRYBAUSKAS S, PUISYS A (2009) The influence of soft tissue thickness on crestal bone changes around implants: a 1-year prospective controlled clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 24, 712–719.

- LINKEVICIUS T, PUISYS A, VINDASIUTE E, LINKEVICIENE L, APSE P (2013) Does residual cement around implant-supported restorations cause periimplant disease? A retrospective case analysis. *Clin Oral Implants Res*, 24, 1179–1184.
- LIU H, GUO J, WANG L, CHEN N, KARAPLIS A, GOLTZMAN D, MIAO D (2009a) Distinctive anabolic roles of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) and parathyroid hormone in teeth and mandible versus long bones. *J Endocrinol*, 203, 203–213.
- LIU K, MENG H, TANG X, XU L, ZHANG L, CHEN Z, SHI D, FENG X, LU R (2009b) Elevated plasma calcifediol is associated with aggressive periodontitis. *J Periodontol*, 80, 1114-1120.
- LIU K, MENG H, HOU J (2012) Activity of 25-hydroxylase in human gingival fibroblasts and periodontal ligament cells. *PloS One*, 7, e52053.
- LIU PT, STENGER S, LI H, WENZEL L, TAN BH, KRUTZIK SR, OCHOA MT, SCHAUBER J, WU K, MEINKEN C, KAMEN DL, WAGNER M, BALS R, STEINMEYER A, ZÜGEL U, GALLO RL, EISENBERG D, HEWISON M, HOLLIS BW, ADAMS JS, BLOOM BR, MODLIN RL (2006a) Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*, 311,1770–1773.
- LIU S, TANG W, ZHOU J, STUBBS JR, LUO Q, PI M, QUARLES LD (2006b) Fibroblast growth factor 23 is a counter-regulatory phosphaturic hormone for vitamin D. *J Am Soc Nephrol*, 17, 1305–1315.
- LIU S, ZHOU J, TANG W, JIANG X, ROWE DW, QUARLES LD (2006c) Pathogenic role of Fgf23 in Hyp mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 291, E38-49.
- LIU S, ROWE PS, VIERTHALER L, ZHOU J, QUARLES LD (2007) Phosphorylated acidic serine-aspartate-rich MEPE-associated motif peptide from matrix extracellular phosphoglycoprotein inhibits phosphate regulating gene with homologies to endopeptidases on the X-chromosome enzyme activity. *J Endocrinol*, 192, 261-267.
- LIU S, TANG W, FANG J, REN J, LI H, XIAO Z, QUARLES LD (2009c) Novel regulators of Fgf23 expression and mineralization in Hyp bone. *Mol Endocrinol*, 23, 1505–1518.
- LLAURADÓ G, MEGIA A, CANO A, GIMÉNEZ-PALOP O, SIMÓN I, GONZÁLEZ-SASTRE M, BERLANGA E, FERNÁNDEZ-VELEDO S, VENDRELL J, GONZÁLEZ-CLEMENTE JM (2015) FGF-23/Vitamin D Axis in

Type 1 Diabetes: The Potential Role of Mineral Metabolism in Arterial Stiffness. *PLoS One*, 10, e0140222.

LOE H, THEILADE E, JENSEN SB (1965) Experimental gingivitis in man. *J Periodontol*, 36, 177–187.

LORENZ-DEPIEREUX B, SCHNABEL D, TIOSANO D, HÄUSLER G, STROM TM (2010) Loss-of-function ENPP1 mutations cause both generalized arterial calcification of infancy and autosomal-recessive hypophosphatemic rickets. *Am J Hum Genet*, 86, 267–272.

LORENZ DJ, DATTA S, HARKEMA, SJ (2011) Marginal Association Measures for Clustered Data. *Stat Med*, 30, 3181-3191.

LUO J, WEN H, GUO H, CAI Q, LI S, LI X (2013) 1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits the RANKL pathway and impacts on the production of pathway-associated cytokines in early rheumatoid arthritis. *Biomed Res Int*, 2013, 101805.

MANGANO F, MORTELLARO C, MANGANO N, MANGANO C (2016) Is Low Serum Vitamin D Associated with Early Dental Implant Failure? A Retrospective Evaluation on 1625 Implants Placed in 822 Patients. *Mediators Inflamm*, 2016, 5319718.

MARCUS ER, JOOSTE CP, DRIVER HS, HATTINGH J (1985) *J Periodontal Res*, 20, 444-449.

MARRONE A, LASSERRE J, BERCY P, BRECX MC (2013) Prevalence and risk factors for peri-implant disease in Belgian adults. *Clin Oral Implants Res*, 24, 934–940.

MARSELL R, KRAJISNIK T, GÖRANSSON H, OHLSSON C, LJUNGGREN O, LARSSON TE, JONSSON KB (2008) Gene expression analysis of kidneys from transgenic mice expressing fibroblast growth factor-23. *Nephrol Dial Transplant*, 23, 827–833.

MARTIN A, LIU S, DAVID V, LI H, KARYDIS A, FENG JQ, QUARLES LD (2011) Bone proteins PHEX and DMP1 regulate fibroblastic growth factor Fgf23 expression in osteocytes through a common pathway involving FGF receptor (FGFR) signaling. *FASEB J*, 25, 2551-2562.

MATHIEU C, ADORINI L (2002) The coming of age of 1,25-dihydroxyvitamin D3 analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol Med*, 8, 174-179.

- MCDERMOTT NE, CHUANG SK, WOO VV, DODSON TB (2003) Complications of dental implants: Identification, frequency, and associated risk factors. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 18, 848-855.
- MCMAHON L, SCHWARTZ K, YILMAZ O, BROWN E, RYAN LK, DIAMOND G (2011) Vitamin D-mediated induction of innate immunity in gingival epithelial cells. *Infect Immun*, 79, 2250–2256.
- MERLI M, MERLI I, RAFFAELLI E, PAGLIARO U, NASTRI L, NIERI M (2016) Bone augmentation at implant dehiscences and fenestrations. A systematic review of randomised controlled trials. *Eur J Oral Implantol*, 9, 11–32.
- MEYER MH, DULDE E, MEYER RA JR (2004) The genomic response of the mouse kidney to low-phosphate diet is altered in X-linked hypophosphatemia. *Physiol Genomics*, 18, 4–11.
- MEYER S, GIANNOPOULOU C, COURVOISIER D, SCHIMMEL M, MÜLLER F, MOMBELLI A (2017) Experimental mucositis and experimental gingivitis in persons aged 70 or over. Clinical and biological responses. *Clin Oral Implants Res*, 28, 1005–1012.
- MILLEN AE, HOVEY KM, LAMONTE MJ, SWANSON M, ANDREWS CA, KLUCZYNSKI MA, GENCO RJ, WACTAWSKI-WENDE J (2013). Plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and periodontal disease in postmenopausal women. *J Periodontol*, 84, 1243-1256.
- MILLEN AE, ANDREWS CA, LAMONTE MJ, HOVEY KM, SWANSON M, GENCO RJ, WACTAWSKI-WENDE J (2014) Vitamin D status and 5-year changes in periodontal disease measures among postmenopausal women: the Buffalo OsteoPerio Study. *J Periodontol*, 85, 1321–1332.
- MIRAMS M, ROBINSON BG, MASON RS, NELSON AE (2004) Bone as a source of FGF23: regulation by phosphate? *Bone*, 35, 1192–1199.
- MIRZA MA, KARLSSON MK, MELLSTRÖM D, ORWOLL E, OHLSSON C, LJUNGGREN O, LARSSON TE (2011) Serum fibroblast growth factor-23 (FGF-23) and fracture risk in elderly men. *J Bone Miner Res*, 26, 857-864.
- MIYATA T, KOBAYASHI Y, ARAKI H, OHTO T, SHIN K (2000) The influence of controlled occlusal overload on peri-implant tissue. Part 3: A histologic study in monkeys. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 15, 425–431.

- MIYATA T, KOBAYASHI Y, ARAKI H, OHTO T, SHIN K (2002) The influence of controlled occlusal overload on peri-implant tissue. part 4: A histologic study in monkeys. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 17, 384–390.
- MOE SM, ZIDEHSARAI MP, CHAMBERS MA, JACKMAN LA, RADCLIFFE JS, TREVINO LL, DONAHUE SE, ASPLIN JR (2011) Vegetarian compared with meat dietary protein source and phosphorus homeostasis in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, 6, 257–264.
- MOMBELLI A, VAN OOSTEN MA, SCHURCH E JR, LAND NP (1987) The microbiota associated with successful or failing osseointegrated titanium implants. *Oral Microbiol Immunol*, 2, 145–151.
- MOMBELLI A, MÜLLER N, CIONCA N (2012) The epidemiology of peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res*, 23, 67–76.
- MONJE A, ARANDA L, DIAZ KT, ALARCON MA, BAGRAMIAN RA, WANG HL, CATENA A (2016a) Impact of Maintenance Therapy for the Prevention of Peri-implant Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Dent Res*, 95, 372–379.
- MONJE A, GALINDO-MORENO P, TOZUM TF, SUAREZ-LOPEZ DEL AMO F, WANG HL (2016b) Into the paradigm of local factors as contributors for periimplant disease: short communication. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 31, 288–292.
- MONJE A, WANG HL, NART J (2017) Association of preventive maintenance therapy compliance and peri-implant diseases: a cross-sectional study. *J Periodontol*, 88, 1030–1041.
- MONJE A, INSUA A, WANG HL (2019) Understanding Peri-Implantitis as a Plaque-Associated and Site-Specific Entity: On the Local Predisposing Factors. *J Clin Med*, 25, 8.
- MORASCHINI V, LUZ D, VELLOSO G, BARBOZA EDP (2017) Quality assessment of systematic reviews of the significance of keratinized mucosa on implant health. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 46, 774–781.
- MORENO JA, IZQUIERDO MC, SANCHEZ-NIÑO MD, SUÁREZ-ALVAREZ B, LOPEZ-LARREA C, JAKUBOWSKI A, BLANCO J, RAMIREZ R, SELGAS R, RUIZ-ORTEGA M, EGIDO J, ORTIZ A, SANZ AB (2011). The inflammatory

cytokines TWEAK and TNF α reduce renal klotho expression through NF κ B. *J Am Soc Nephrol*, 22, 1315-1325.

NAKAYAMA M, KAIZU Y, NAGATA M, URA Y, IKEDA H, SHIMAMOTO S, KUMA K (2013) Fibroblast growth factor 23 is associated with carotid artery calcification in chronic kidney disease patients not undergoing dialysis: a cross-sectional study. *BMC Nephrol*, 14, 22.

NAVARRO MDEL C, SAAVEDRA P, JÓDAR E, GÓMEZ DE TEJADA MJ, MIRALLAVE A, SOSA M (2013) Osteoporosis and metabolic syndrome according to socio-economic status, contribution of PTH, vitamin D and body weight: the Canarian Osteoporosis Poverty Study (COPS). *Clin Endocrinol (Oxf)*, 78, 681-686.

NEBEL D, SVENSSON D, AROSENIUS K, LARSSON E, JÖNSSON D, NILSSON BO (2015) 1 α ,25- dihydroxyvitamin D3 promotes osteogenic activity and downregulates proinflammatory cytokine expression in human periodontal ligament cells. *J Periodontal Res*, 50, 666-673.

NICKENIG HJ, WICHMANN M, EITNER S, ZOLLER JE, KREPPPEL M (2015) Lingual concavities in the mandible: a morphological study using crosssectional analysis determined by CBCT. *J Craniomaxillofac Surg*, 43, 254–259.

NISHIDA M, GROSSI SG, DUNFORD RG, HO AW, TREVISAN M, GENCO RJ (2000) Calcium and the risk for periodontal disease. *J Periodontol*, 71, 1057-1066.

NORMAN PE, POWELL JT (2014) Vitamin D and cardiovascular disease. *Circ Res*, 114, 379-393.

NUNES LS, BORNSTEIN MM, SENDI P, BUSER D (2013) Anatomical characteristics and dimensions of edentulous sites in the posterior maxillae of patients referred for implant therapy. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 33, 337–345.

OLAUSON H, VERVLOET MG, COZZOLINO M, MASSY ZA, URENA TORRES P, LARSSON TE (2014) New insights into the FGF23-Klotho axis. *Semin Nephrol*, 34, 586–597.

OPPENHEIM FG (1970) Preliminary observations on the presence and origin of serum albumin in human saliva. *Helv Odontol Acta*, 14, 10-17.

OZKAVAF A, ARAS H, HURI CB, YAMALIK N, KILINÇ A, KILINÇ K, CAGLAYAN F (2001) Analysis of factors that may affect the enzymatic profile of gingival crevicular fluid: Sampling technique, sequential sampling and mode of data presentation. *J Oral Sci*, 43, 41-48.

- PANDA DK, MIAO D, TREMBLAY ML, SIROIS J, FAROOKHI R, HENDY GN, GOLTZMAN D (2001) Targeted ablation of the 25-hydroxyvitamin D 1alpha-hydroxylase enzyme: evidence for skeletal, reproductive, and immune dysfunction. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98, 7498–7503.
- PAPANDREOU D, HAMID ZT (2015) The role of vitamin D in diabetes and cardiovascular disease: an updated review of the literature. *Dis Markers*, 2015, 580474.
- PARPAIOLA A, CECCHINATO D, TOIA M, BRESSAN E, SPERONI S, LINDHE J (2015) Dimensions of the healthy gingiva and peri-implant mucosa. *Clin Oral Implants Res*, 26, 657–662.
- PAVLESEN S, MAI X, WACTAWSKI-WENDE J, LAMONTE MJ, HOVEY KM, GENCO RJ, MILLEN AE (2016) Vitamin D Status and Tooth Loss in Postmenopausal Females: the Buffalo Osteoporosis and Periodontal Disease (OsteoPerio) Study. *J Periodontol*, 87, 852–863.
- PESCE P, MENINI M, TEALDO T, BEVILACQUA M, PERA F, PERA P (2014) Peri-implantitis: a systematic review of recently published papers. *Int J Prosthodont*, 27, 15–25.
- PESCE P, CANULLO L, GRUSOVIN MG, DE BRUYN H, COSYN J, PERA P (2015) Systematic review of some prosthetic risk factors for periimplantitis. *J Prosthet Dent*, 114, 346–350.
- PETKOVIC AB, MATIĆ SM, STAMATOVIĆ NV, VOJVODIĆ DV, TODOROVIĆ TM, LAZIĆ ZR, KOZOMARA RJ (2010) Proinflammatory cytokines (IL-1beta and TNF- alpha) and chemokines (IL-8 and MIP-1alpha) as markers of peri-implant tissue condition. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 39, 478-485.
- PJETURSSON BE, TAN K, LANG NP, BRAGGER U, EGGER M, ZWAHLEN M (2004) A systematic review of the survival and complication rates of fixed partial dentures (FPDs) after an observation period of at least 5 years. *Clin Oral Implants Res*, 15, 625-642.
- PONTORIERO R, TONELLI MP, CARNEVALE G, MOMBELLI A, NYMAN SR, LANG NP (1994) Experimentally induced peri-implant mucositis. A clinical study in humans. *Clin Oral Implants Res*, 5, 254–259.
- PRIETL B, TREIBER G, PIEBER TR, AMREIN K (2013) Vitamin D and immune function. *Nutrients*, 5, 2502-2521.

- QUARLES LD (2003) Evidence for a bone-kidney axis regulating phosphate homeostasis. *J Clin Invest*, 112, 642–646.
- QUARLES LD (2008) Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation. *J Clin Invest*, 118, 3820–3828.
- QUARLES LD (2012) Skeletal secretion of FGF-23 regulates phosphate and vitamin D metabolism. *Nat Rev Endocrinol*, 8, 276-286.
- QUERFELD U (2013) Vitamin D and inflammation. *Pediatr Nephrol*, 28, 605-610.
- RACHNER TD, KHOSLA S, HOFBAUER LC (2011) Osteoporosis: now and the future. *Lancet*, 377, 1276-1287.
- RAKIC M, STRUILLOU X, PETKOVIC-CURCIN A, MATIC S, CANULLO L, SANZ M, VOJVODIC D (2014) Estimation of bone loss biomarkers as a diagnostic tool for peri-implantitis. *J Periodontol*, 85, 1566-1574.
- RAMANAUSKAITE A, DAUGELA P, JUODZBALYS G (2016) Treatment of peri-implantitis: meta-analysis of findings in a systematic literature review and novel protocol proposal. *Quintessence Int*, 47, 379–393.
- RENVERT S, ROOS-JANSÅKER AM, LINDAHL C, RENVERT H, RUTGER PERSSON G (2007) Infection at titanium implants with or without a clinical diagnosis of inflammation. *Clin Oral Implants Res*, 18, 509– 516.
- RENVERT S, ROOS-JANSÅKER AM, CLAFFEY N (2008) Non-surgical treatment of peri-implant mucositis and peri-implantitis: a literature review. *J Clin Periodontol*, 35, 305–315.
- RENVERT S, POLYZOIS I (2015) Risk indicators for peri-implant mucositis: a systematic literature review. *J Clin Periodontol*, 42, S172–S186.
- RENVERT S, PERSSON GR, PIRIH FQ, CAMARGO PM (2018) Peri-implant health, peri-implant mucositis, and peri-implantitis: Case definitions and diagnostic considerations. *J Clin Periodontol*, 45, S278-S285.
- RIMINUCCI M, COLLINS MT, FEDARKO NS, CHERMAN N, CORSI A, WHITE KE, WAGUESPACK S, GUPTA A, HANNON T, ECONS MJ, BIANCO P, GEHRON ROBEY P (2003) FGF-23 in fibrous dysplasia of bone and its relationship to renal phosphate wasting. *J Clin Invest*, 112, 683–692.

- RINKE S, OHL S, ZIEBOLZ D, LANGE K, EICKHOLZ P (2011) Prevalence of peri-implant disease in partially edentulous patients: A practice-based cross-sectional study. *Clin Oral Implants Res*, 22, 826-833.
- ROCCUZZO M, DE ANGELIS N, BONINO L, AGLIETTA M (2010) Ten-year results of a three-arm prospective cohort study on implants in periodontally compromised patients. Part 1: implant loss and radiographic bone loss. *Clin Oral Implants Res*, 21, 490-496.
- ROCCUZZO M, BONINO F, AGLIETTA M, DALMASSO P (2012) Ten-year results of a three arms prospective cohort study on implants in periodontally compromised patients. Part 2: clinical results. *Clin Oral Implants Res*, 23, 389-395.
- ROCCUZZO M, GRASSO G, DALMASSO P (2016) Keratinized mucosa around implants in partially edentulous posterior mandible: 10-year results of a prospective comparative study. *Clin Oral Implants Res*, 27, 491-496.
- ROKN A, ASLROOSTA H, AKBARI S, NAJAFI H, ZAYERI F, HASHEMI K (2017) Prevalence of peri-implantitis in patients not participating in well-designed supportive periodontal treatments: a cross-sectional study. *Clin Oral Implants Res*, 28, 314-319.
- ROOS-JANSKER AM, LINDAHL C, RENVERT H, RENVERT S (2006a) Nine- to fourteen- year follow-up of implant treatment. Part II: presence of periimplant lesions. *J Clin Periodontol*, 33, 290-295.
- ROOS-JANSKER AM, RENVERT H, LINDAHL C, RENVERT S (2006b) Nine- to fourteen- year follow-up of implant treatment. Part III: factors associated with peri-implant lesions. *J Clin Periodontol*, 33, 296-301.
- ROWE PS (2012) The chicken or the egg: PHEX FGF23 and SIBLINGs unscrambled. *Cell Biochem Funct*, 30,355-375.
- SAITO Y, YAMAGISHI T, NAKAMURA T, OHYAMA Y, AIZAWA H, SUGA T, MATSUMURA Y, MASUDA H, KURABAYASHI M, KURO-O M, NABESHIMA Y, NAGAI R (1998) Klotho protein protects against endothelial dysfunction. *Biochem Biophys Res Commun*, 248, 324-329.
- SAITO H, KUSANO K, KINOSAKI M, ITO H, HIRATA M, SEGAWA H, MIYAMOTO K, FUKUSHIMA N (2003) Human fibroblast growth factor-23 mutants suppress Na⁺-dependent phosphate co-transport activity and 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ production. *J Biol Chem*, 278, 2206- 2211.

- SAKAI S, TAKAISHI H, MATSUZAKI K, KANEKO H, FURUKAWA M, MIYAUCHI Y, SHIRAISHI A, SAITO K, TANAKA A, TANIGUCHI T, SUDA T, MIYAMOTO T, TOYAMA Y (2009) 1-Alpha, 25-dihydroxy vitamin D3 inhibits osteoclastogenesis through IFN-beta-dependent NFATc1 suppression. *J Bone Miner Metab*, 27, 643–652.
- SALOMO-COLL O, MATE-SANCHEZ DE VAL JE, RAMIREZ-FERNANDEZ MP, HERNANDEZ-ALFARO F, GARGALLO-ALBIOL J, CALVO-GUIRADO JL (2016) Topical applications of vitamin D on implant surface for bone-to-implant contact enhance: A pilot study in dogs part II. *Clin Oral Implants Res*, 27, 896–903.
- SALONEN JI, PAUNIO KU (1991) An intracrevicular washing method for collection of crevicular contents. *Scand J Dent Res*, 99, 406-12.
- SALVI GE, AGLIETTA M, EICK S, SCULEAN A, LANG NP, RAMSEIER CA (2012) Reversibility of experimental peri-implant mucositis compared with experimental gingivitis in humans. *Clin Oral Implants Res*, 23, 182–190.
- SÁNCHEZ FRUCTUOSO AI, MAESTRO ML, PÉREZ-FLORES I, VALERO R, RAFAEL S, VEGANZONES S, CALVO N, DE LA ORDEN V, DE LA FLOR JC, VALGA F, VIDAURRETA M, FERNÁNDEZ-PÉREZ C, BARRIENTOS A (2012). Serum level of fibroblast growth factor 23 in maintenance renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant*, 27, 4227-4235.
- SANZ M, CHAPPLE IL, WORKING GROUP 4 OF THE VIII EUROPEAN WORKSHOP ON PERIODONTOLOGY (2012) Clinical research on peri-implant diseases: consensus report of Working Group 4. *J Clin Periodontol*, 39, 202–206.
- SARKAR S, HEWISON M, STUDZINSKI GP, LI YC, KALIA V (2016) Role of vitamin D in cytotoxic T lymphocyte immunity to pathogens and cancer. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 53, 132–145.
- SATO T, TOMINAGA Y, UEKI T, GOTO N, MATSUOKA S, KATAYAMA A, HABA T, UCHIDA K, NAKANISHI S, KAZAMA JJ, GEJYO F, YAMASHITA T, FUKAGAWA M (2004) Total parathyroidectomy reduces elevated circulating fibroblast growth factor 23 in advanced secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis*, 44, 481-487.
- SCHÄTZLE M, LÖE H, LANG NP, HEITZ-MAYFIELD LJ, BÜRGIN W, ANERUD A, BOYSEN H (2003) Clinical course of chronic periodontitis. III. Patterns, variations and risks of attachment loss. *J Clin Periodontol*, 30, 909–918.

- SCHNEDL C, DOBNIG H, QURAIISHI SA, MCNALLY JD, AMREIN K (2014) Native and active vitamin D in intensive care: who and how we treat is crucially important. *Am J Respir Crit Care Med*, 190, 1193-1194.
- SCHOPPET M, HOFBAUER LC, BRINSKELLE-SCHMAL N, VARENNE A, GOUDABLE J, RICHARD M, HAWA G, CHAPURLAT R, SZULC P (2012) Serum level of the phosphaturic factor FGF23 is associated with abdominal aortic calcification in men: the STRAMBO study. *J Clin Endocrinol Metab*, 97, E575-583.
- SCHOU S, HOLMSTRUP P, STOLTZE K, HJORTING-HANSEN E, FIEHN NE, SKOVGAARD LT (2002) Probing around implants and teeth with healthy or inflamed peri-implant mucosa/gingiva. A histologic comparison in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *Clin Oral Implants Res*, 13, 113–126.
- SCHROTT AR, JIMENEZ M, HWANG JW, FIORELLINI J, WEBER HP (2009) Five-year evaluation of the influence of keratinized mucosa on peri-implant soft-tissue health and stability around implants supporting full-arch mandibular fixed prostheses. *Clin Oral Implants Res*, 20, 1170–1177.
- SCHULZE-SPATE U, DIETRICH T, WU C, WANG K, HASTURK H, DIBART S (2016) Systemic vitamin D supplementation and local bone formation after maxillary sinus augmentation - a randomized, doubleblind, placebo-controlled clinical investigation. *Clin Oral Implants Res*, 27, 701–706.
- SCHWALFENBERG GK (2011) A review of the critical role of vitamin D in the functioning of the immune system and the clinical implications of vitamin D deficiency. *Mol Nutr Food Res*, 55, 96–108.
- SCHWARTZ-ARAD D, SAMET N, SAMET N, MAMLIDER A (2002) Smoking and complications of endosseous dental implants. *J Periodontol*, 73, 153-157.
- SCHWARZ F, HERTEN M, SAGER M, BIELING K, SCULEAN A, BECKER J (2007) Comparison of naturally occurring and ligature-induced peri-implantitis bone defects in humans and dogs. *Clin Oral Implants Res*, 18, 161–170.
- SCHWARZ F, HEGEWALD A, BECKER J (2014a) Impact of implant-abutment connection and positioning of the machined collar/microgap on crestal bone level changes: a systematic review. *Clin Oral Implants Res*, 25, 417–425.
- SCHWARZ F, MIHATOVIC I, GOLUBOVIC V, EICK S, IGLHAUT T, BECKER J (2014b) Experimental peri-implant mucositis at different implant surfaces. *J Clin Periodontol*, 41, 513–520.

- SCHWARZ F, JOHN G, HEGEWALD A, BECKER J (2015) Non-surgical treatment of peri-implant mucositis and peri-implantitis at zirconia implants: a prospective case series. *J Clin Periodontol*, 42, 783-788.
- SCHWARZ F, BECKER K, SAHM N, HORSTKEMPER T, ROUSI K, BECKER J (2017) The prevalence of peri-implant diseases for two-piece implants with an internal tube-in-tube connection: a cross-sectional analysis of 512 implants. *Clin Oral Implants Res*, 28, 24–28.
- SCHWARZ F, DERKS J, MONJE A, WANG HL (2018) Peri-implantitis. *J Periodontol*, 89, S267-S290.
- SCIALLA JJ, LAU WL, REILLY MP, ISAKOVA T, YANG HY, CROUTHAMEL MH, CHAVKIN NW, RAHMAN M, WAHL P, AMARAL AP, HAMANO T, MASTER SR, NESSEL L, CHAI B, XIE D, KALLEM RR, CHEN J, LASH JP, KUSEK JW, BUDOFF MJ, GIACHELLI CM, WOLF M, CHRONIC RENAL INSUFFICIENCY COHORT STUDY INVESTIGATORS (2013) Fibroblast growth factor 23 is not associated with and does not induce arterial calcification. *Kidney Int*, 83,1159-1168.
- SERINO G, STRÖM C (2009) Peri-implantitis in partially edentulous patients: association with inadequate plaque control. *Clin Oral Implants Res*, 20, 169–174.
- SERINO G, TURRI A, LANG NP (2013) Probing at implants with peri-implantitis and its relation to clinical peri-implant bone loss. *Clin Oral Implants Res*, 24, 91–95.
- SHALHOUB V, WARD SC, SUN B, STEVENS J, RENSHAW L, HAWKINS N, RICHARDS WG (2011) Fibroblast growth factor 23 (FGF23) and alpha-Klotho stimulate osteoblastic MC3T3.E1 cell proliferation and inhibit mineralization. *Calcif Tissue Int*, 89, 140-150.
- SHEN M, LUO Y, NIU Y, CHEN L, YUAN X, GOLTZMAN D, CHEN N, MIAO D (2013) 1,25(OH)₂D deficiency induces temporomandibular joint osteoarthritis via secretion of senescence-associated inflammatory cytokines. *Bone*, 55, 400–409.
- SHERIDAN RA, DECKER AM, PLONKA AB, WANG HL (2016) The Role of Occlusion in Implant Therapy: A Comprehensive Updated Review. *Implant Dent*, 25, 829-883.
- SHIMADA T, MIZUTANI S, MUTO T, YONEYA T, HINO R, TAKEDA S, TAKEUCHI Y, FUJITA T, FUKUMOTO S, YAMASHITA T (2001) Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 98, 6500–6505.

- SHIMADA T, KAKITANI M, YAMAZAKI Y, HASEGAWA H, TAKEUCHI Y, FUJITA T, FUKUMOTO S, TOMIZUKA K, YAMASHITA T (2004a) Targeted ablation of Fgf23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. *J Clin Invest*, 113, 561–568.
- SHIMADA T, HASEGAWA H, YAMAZAKI Y, MUTO T, HINO R, TAKEUCHI Y, FUJITA T, NAKAHARA K, FUKUMOTO S, YAMASHITA T (2004b). FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res*, 19, 429-435.
- SHIMADA T, YAMAZAKI Y, TAKAHASHI M, HASEGAWA H, URAKAWA I, OSHIMA T, ONO K, KAKITANI M, TOMIZUKA K, FUJITA T, FUKUMOTO S, YAMASHITA T (2005) Vitamin D receptor-independent FGF23 actions in regulating phosphate and vitamin D metabolism. *Am J Physiol Renal Physiol*, 289, F1088–F1095.
- SITARA D, RAZZAQUE MS, HESSE M, YOGANATHAN S, TAGUCHI T, ERBEN RG, JÜPPNER H, LANSKE B (2004) Homozygous ablation of fibroblast growth factor-23 results in hyperphosphatemia and impaired skeletogenesis, and reverses hypophosphatemia in PheX-deficient mice. *Matrix Biol*, 23, 421-432.
- SKAPSKI H, LEHNER T (1976) A crevicular washing method for investigating immune components of crevicular fluid in man. *J Periodontal Res*, 11, 19-24.
- SLOMINSKI A, WORTSMAN J (2000) Neuroendocrinology of the skin. *Endocr Rev*, 21, 457–487.
- SOUZA AB, TORMENA M, MATARAZZO F, ARAUJO MG (2016) The influence of peri-implant keratinized mucosa on brushing discomfort and peri-implant tissue health. *Clin Oral Implants Res*, 27, 650–655.
- STAUBLI N, WALTER C, SCHMIDT JC, WEIGER R, ZITZMANN NU (2017) Excess cement and the risk of peri-implant disease - a systematic review. *Clin Oral Implants Res*, 28, 1278–1290.
- STEIN SH, TIPTON DA (2011) Vitamin D and its impact on oral health—An update. *J Tenn Dent Assoc*, 91, 30–33; quiz 34–35.
- STUBBS J, LIU S, QUARLES LD (2007) Role of fibroblast growth factor 23 in phosphate homeostasis and pathogenesis of disordered mineral metabolism in chronic kidney disease. *Semin Dial*, 20, 302–308.

- SUAREZ-LOPEZ DEL AMO F, LIN GH, MONJE A, GALINDO-MORENO P, WANG HL (2016) Influence of soft tissue thickness upon peri-implant marginal bone loss: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol*, 87, 690–699.
- SUEDA T, BANG J, CIMASONI G (1969) Collection of gingival fluid for quantitative analysis. *J Dent Res*, 48, 159.
- SUN N, GUO Y, LIU W, DENSMORE M, SHALHOUB V, ERBEN RG, YE L, LANSKE B, YUAN Q (2015) FGF23 neutralization improves bone quality and osseointegration of titanium implants in chronic kidney disease mice. *Sci Rep*, 5, 8304.
- SWIERKOT K, LOTTHOLZ P, FLORES-DE-JACOBY L, MENGEL R (2012) Mucositis, Peri-Implantitis, Implant Success, and Survival of Implants in Patients With Treated Generalized Aggressive Periodontitis: 3- to 16-Year Results of a Prospective Long-Term Cohort Study. *J Periodontol*, 83, 1213-1225.
- TANG X, PAN Y, ZHAO Y (2013) Vitamin D inhibits the expression of interleukin-8 in human periodontal ligament cells stimulated with *Porphyromonas gingivalis*. *Arch Oral Biol*, 58, 397-407.
- TAWIL G, YOUNAN R, AZAR P, SLEILATI G (2008) Conventional and advanced implant treatment in the type II diabetic patient: surgical protocol and long-term clinical results. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 23, 744–752.
- TELES FR, TELES RP, MARTIN L, SOCRANSKY SS, HAFFAJEE AD (2012) Relationships among interleukin-6, tumor necrosis factor- α , adipokines, vitamin D, and chronic periodontitis. *J Periodontol*, 83, 1183-1191.
- TENENBAUM H, JEHL F, GALLION C, DAHAN M (1997) Amoxicilin and clavulanic acid concentrations in gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol*, 24, 804-807.
- THICKETT DR, MOROMIZATO T, LITONJUA AA, AMREIN K, QURAIISHI SA, LEE-SARWAR KA, MOGENSEN KM, PURTLE SW, GIBBONS FK, CAMARGO CA JR, GIOVANNUCCI E, CHRISTOPHER KB (2015) Association between prehospital vitamin D status and incident acute respiratory failure in critically ill patients: a retrospective cohort study. *BMJ Open Respir Res*, 2, e000074.
- TOMASI C, TESSAROLO F, CAOLA I, WENNSTROM J, NOLLO G, BERGLUNDH T (2014) Morphogenesis of peri-implant mucosa revisited: an experimental study in humans. *Clin Oral Implants Res*, 25, 997–1003.

- TOMIYAMA K, MAEDA R, URAKAWA I, YAMAZAKI Y, TANAKA T, ITO S, NABESHIMA Y, TOMITA T, ODORI S, HOSODA K, NAKAO K, IMURA A, NABESHIMA Y (2010) Relevant use of Klotho in FGF19 subfamily signaling system in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*, 107, 1666–1671.
- TSUJIKAWA H, KUROTAKI Y, FUJIMORI T, FUKUDA K, NABESHIMA Y (2003) Klotho, a gene related to a syndrome resembling human premature aging, functions in a negative regulatory circuit of vitamin D endocrine system. *Mol Endocrinol*, 17, 2393-2403.
- UENO D, NAGANO T, WATANABE T, SHIRAKAWA S, YASHIMA A, GOMI K (2016) Effect of the keratinized mucosa width on the health status of periimplant and contralateral periodontal tissues: a cross-sectional study. *Implant Dent*, 25, 796–801.
- URAKAWA I, YAMAZAKI Y, SHIMADA T, IJIMA K, HASEGAWA H, OKAWA K, FUJITA T, FUKUMOTO S, YAMASHITA T (2006) Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature*, 444, 770–774.
- UZUM AK, SALMAN S, TELCI A, BOZTEPE H, TANAKOL R, ALAGOL F, OZBEY NC (2010) Effects of vitamin D replacement therapy on serum FGF23 concentrations in vitamin D-deficient women in short term. *Eur J Endocrinol*, 163, 825-831.
- VAN DER VELDEN U, KUZMANOVA D, CHAPPLE IL (2011) Micronutritional approaches to periodontal therapy. *J Clin Periodontol*, 38, 142–158.
- VANDEWEGHE S, FERREIRA D, VERMEERSCH L, MARIEN M, DE BRUYN H (2016) Long-term retrospective follow-up of turned and moderately rough implants in the edentulous jaw. *Clin Oral Implants Res*, 27, 421–426.
- VERVLOET MG, VAN ITTERSUM FJ, BÜTTLER RM, HEIJBOER AC, BLANKENSTEIN MA, TER WEE PM (2011) Effects of dietary phosphate and calcium intake on fibroblast growth factor-23. *Clin J Am Soc Nephrol*, 6, 383–389.
- WANG TT, NESTEL FP, BOURDEAU V, NAGAI Y, WANG Q, LIAO J, TAVERA-MENDOZA L, LIN R, HANRAHAN JW, MADER S, WHITE JH (2004) Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D₃ is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol*, 173, 2909–2912.
- WANG H, YOSHIKO Y, YAMAMOTO R, MINAMIZAKI T, KOZAI K, TANNE K, AUBIN JE, MAEDA N (2008) Overexpression of fibroblast growth factor 23

suppresses osteoblast differentiation and matrix mineralization in vitro. *J Bone Miner Res*, 23, 939–48.

WASKIEWICZ K, OTH O, KOCHAN N, EVRARD L (2018) Risk factors generally neglected in oral surgery and implantology: the high LDL-cholesterol and the insufficient level of vitamin D. *Rev Med Brux*, 39, 70-77.

WEAVER CM, GORDON CM, JANZ KF, KALKWARF HJ, LAPPE JM, LEWIS R, O'KARMA M, WALLACE TC, ZEMEL BS (2016) The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations. *Osteoporos Int*, 27, 1281-1386.

WEINSTEIN E, MANDEL I, SALKIND A, OSHRAIN HI, PAPPAS GD (1967) Studies of gingival fluid. *Periodontics*, 5, 161-166.

WEITZMANN MN (2017) Bone and the immune system. *Toxicol Pathol*, 45, 911–924.

WENNSTRÖM JL, BENGAZI F, LEKHOLM U (1994) The influence of the masticatory mucosa on the peri-implant soft tissue condition. *Clin Oral Implants Res*, 5, 1–8.

WENNSTRÖM JL, DERKS J (2012) Is there a need for keratinized mucosa around implants to maintain health and tissue stability? *Clin Oral Implants Res*, 23, 136–146.

WESSELING-PERRY K, PEREIRA RC, WANG H, ELASHOFF RM, SAHNEY S, GALES B, JÜPPNER H, SALUSKY IB (2009) Relationship between plasma fibroblast growth factor-23 concentration and bone mineralization in children with renal failure on peritoneal dialysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 94, 511-517.

WESSELING-PERRY K (2010) FGF-23 in bone biology. *Pediatr Nephrol*, 25, 603-608.

WILSON TG JR (2009) The positive relationship between excess cement and peri-implant disease: a prospective clinical endoscopic study. *J Periodontol*, 80,1388–1392.

WOJCIK M, JANUS D, DOLEZAL-OLTARZEWSKA K, DROZDZ D, SZTEFKO K, STARZYK JB (2012) The association of FGF23 levels in obese adolescents with insulin sensitivity. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 25,687-690.

WU X, GE H, GUPTE J, WEISZMANN J, SHIMAMOTO G, STEVENS J, HAWKINS N, LEMON B, SHEN W, XU J, VENIANT MM, LI YS, LINDBERG R, CHEN JL,

- TIAN H, LI Y (2007) Co-receptor requirements for fibroblast growth factor-19 signaling. *J Biol Chem*, 282, 29069-29072.
- WU X, LEMON B, LI X, GUPTA J, WEISZMANN J, STEVENS J, HAWKINS N, SHEN W, LINDBERG R, CHEN JL, TIAN H, LI Y (2008) C-terminal tail of FGF19 determines its specificity toward Klotho co-receptors. *J Biol Chem*, 283, 33304-33309.
- YAMASHITA T, YOSHIOKA M, ITOH N (2000) Identification of a novel fibroblast growth factor, FGF-23, preferentially expressed in the ventrolateral thalamic nucleus of the brain. *Biochem Biophys Res Commun*, 277, 494-498.
- YAMAZAKI Y, OKAZAKI R, SHIBATA M, HASEGAWA Y, SATOH K, TAJIMA T, TAKEUCHI Y, FUJITA T, NAKAHARA K, YAMASHITA T, FUKUMOTO S (2002) Increased circulatory level of biologically active full-length FGF-23 in patients with hypophosphatemic rickets/osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab*, 87, 4957-4960.
- YOSHIKO Y, WANG H, MINAMIZAKI T, IJUN C, YAMAMOTO R, SUEMUNE S, KOZAI K, TANNE K, AUBIN JE, MAEDA N (2007) Mineralized tissue cells are a principal source of FGF23. *Bone*, 40, 1565-1573.
- YU X, SABBAGH Y, DAVIS SI, DEMAY MB, WHITE KE (2005) Genetic dissection of phosphate- and vitamin D-mediated regulation of circulating Fgf23 concentrations. *Bone*, 36, 971-977.
- ZANETTI M, HARRIS SS, DAWSON-HUGHES B (2014) Ability of vitamin D to reduce inflammation in adults without acute illness. *Nutr Rev*, 72, 95-98.
- ZETU L, WANG HL (2005) Management of inter-dental/inter-implant papilla. *J Clin Periodontol*, 32, 831-839.
- ZHAN Y, SAMIETZ S, HOLTFRETER B, HANNEMANN A, MEISEL P, NAUCK M, VÖLZKE H, WALLASCHOFSKI H, DIETRICH T, KOCHER T (2014) Prospective Study of Serum 25-hydroxy Vitamin D and Tooth Loss. *J Dent Res*, 93, 639-644.
- ZHOU C, LI Y, WANG X, SHUI X, HU J (2012) 1,25Dihydroxy vitamin D(3) improves titanium implant osseointegration in osteoporotic rats. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 114, S174-S178.

ZIGDON H, MACHTEI EE (2008) The dimensions of keratinized mucosa around implants affect clinical and immunological parameters. *Clin Oral Implants Res*, 19, 387–392.

ZITZMANN NU, BERGLUNDH T, MARINELLO CP, LINDHE J (2001) Experimental peri-implant mucositis in man. *J Clin Periodontol*, 28, 517–523.

ZITZMANN NU, ABRAHAMSSON I, BERGLUNDH T, LINDHE J (2002) Soft tissue reactions to plaque formation at implant abutments with different surface topography. An experimental study in dogs. *J Clin Periodontol*, 29, 456–461.

ZOU H, ZHAO X, SUN N, ZHANG S, SATO T, YU H, CHEN Q, WEBER HP, DARD M, YUAN Q, LANSKE B (2013) Effect of chronic kidney disease on the healing of titanium implants. *Bone*, 56, 410-415.



KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Sağlıklı, peri-implant mukositisli ve peri-implantitisli dental implantların peri-implant sulkus sıvısında FGF-23 ve 25 hidroksi-vitamin D seviyeleri
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	Yenişehir Mahallesi Tahsin Duru Caddesi No:14 YAHŞİHAN/KIRIKKALE
	TELEFON	0 318 333 50 10/5733
	FAKS	0 318 224 07 86
	E-POSTA	ketik@kku.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Yrd. Doç. Dr. Meltem HENDEK				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Periodontoloji				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi				
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-				
	DESTEKLEYİCİ	Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projesi Koordinasyon Birimi				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projesi Koordinasyon Birimi				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>			
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>			
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>			
FAZ 4		<input type="checkbox"/>				
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>				
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>				
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>				
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>				
Diğer ise belirtiniz						
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>		

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr. Mehmet Savaş EKİCİ
İmza:



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Sağlıklı, peri-implant mukositisli ve peri-implantitisli dental implantların peri-implant sulkus sıvısında FGF-23 ve 25 hidroksi-vitamin D seviyeleri
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	



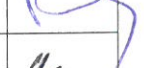


DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Ocak 2018	01	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Ocak 2018	01	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU	Ocak 2018	01	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>					
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>					
	İLAN	<input type="checkbox"/>					
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>					
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>					
DİĞER:	<input type="checkbox"/>						
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:02/01	Tarih: 16.01.2018					
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.						

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr. Mehmet Savaş EKİCİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof.Dr. Mehmet Savaş EKİCİ	Göğüs Hastalıkları	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Figen ÇOŞKUN	Acil Tıp	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Hakan BOYUNAĞA	Tıbbi Biyokimya	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. H. Ebru OLGUN	Periodontoloji	Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. M. Faik ÖZVEREN	Beyin ve Sinir Cerrahisi	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Meral SAYGUN	Halk Sağlığı	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Gülten KARACA	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Aslı Fahriye CEYLAN IŞIK	Tıbbi Farmakoloji	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

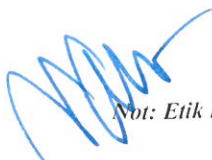
Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr. Mehmet Savaş EKİCİ
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Sağlıklı, peri-implant mukositisli ve peri-implantitisli dental implantların peri-implant sulkus sıvısında FGF-23 ve 25 hidroksi-vitamin D seviyeleri							
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU									
Doç. Dr. Gökçe ŞİMŞEK	KBB	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd.Doç. Dr. Faruk Metin ÇOMU	Fizyoloji	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Faruk PEHLİVANLI	Genel Cerrahi	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Ecz. Burhan BİRİCİ	Serbest Eczacı	Kırıkkale- Merkez	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Av. Halil MUTLU	Hukuk	Kırıkkale-Merkez	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yakup DOĞAN	Fakülte Sekreteri	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr. Mehmet Savaş EKİCİ
İmza:



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

Tarih:

Ad soyad:

Hasta No:

OLGU RAPOR FORMU

Grup:

Doğum Tarihi:

Sulkus Kanama İndeksi																
Süpürasyon Gingival İndeks																
Plak İndeksi																
Klinik Ataşman Seviyesi																
Cep Derinliği																
Dental implant	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
Dental implant	48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38
Cep Derinliği																
Klinik Ataşman Seviyesi																
Plak İndeksi																
Gingival indeks																
Sulkus Kanama İndeksi																
Süpürasyon																

PİSS hacmi

Kertinize doku genişliği

Komşu/ karşı:

Siman/vida:

Tekli/ köprü:

Marka/çap/boy:

Sağlıklı implant

Peri-implant mukositis

Peri -implantitis

7.ÖZGEÇMİŞ

08.07.1992 yılında Ankara’da doğdum. İlk öğrenimimi Toplu Konut İlköğretim Okulu’nda, orta öğrenimimi Ülkü Akın İlköğretim Okulu’nda ve lise öğrenimimi Özel Çağrı Fen Lisesi’nde tamamladım. 2010-2015 yılları arasında Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi’nde üniversite öğrenimimi tamamladım. Diş Hekimliği’nde Uzmanlık Sınavı (DUS) ile 2015 yılının aralık ayında eğitimimin başladığı Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı’nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya devam etmekteyim. Evliyim. Yabancı dilim İngilizce’dir.

