

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**FARKLI DENTAL İMPLANT YÜZEY ÖZELLİKLERİNİN
KEMİK İMMÜNOLOJİK BİYOMARKIRLARI VE
MİKROBİYOLOJİK PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ:
RANDOMİZE KLİNİK ÇALIŞMA**

BİLGE KARCI

UZMANLIK TEZİ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

YRD. DOÇ. DR. ELİF ÖNCÜ

KONYA 2017

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**FARKLI DENTAL İMPLANT YÜZEY ÖZELLİKLERİNİN
KEMİK İMMÜNOLOJİK BİYOMARKIRLARI VE
MİKROBİYOLOJİK PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ:
RANDOMİZE KLİNİK ÇALIŞMA**

BİLGE KARCI

UZMANLIK TEZİ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

YRD. DOÇ. DR. ELİF ÖNCÜ

Bu araştırma Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 161924001 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA 2017

ÖNSÖZ

Uzmanlık, klinik eğitimim ve tezimin hazırlanmasında değerli bilgilerini, tecrübelerini, zamanını ve desteğini benden esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Elif Öncü'ye,

Periodontoloji alanındaki eğitimim süresince pratik ve teorik olarak katkıda bulunan tecrübe ve deneyimlerini benimle paylaşan Anabilim Dalımızda görev yapmakta olan değerli hocalarım Yrd. Doç. Dr. Ahmet Afşin Erbeyoğlu ve Yrd. Doç. Dr. Raif Alan'a, birlikte çalıştığım araştırma görevlisi arkadaşlarıma özellikle Dt. Bilge Can'a ve bölümümüz personellerine,

Tezimin mikrobiyolojik ve immünolojik incelemelerinde bana yardımcı olan Doç. Dr. Metin Doğan'a,

Tüm eğitim hayatım boyunca bana her zaman destek olan ve benim bu günlere gelmemi sağlayan kıymetli annem Sultan Çalışkan'a, merhum babam Ramazan Çalışkan'a, kız kardeşim Burcu Çalışkan Demirkıran ve eşi Tuna Demirkıran'a,

Desteklerini her zaman hissettiğim sevgili kayınvalidem Günnaz Karcı ve kayınpederim Mustafa Karcı'ya,

Her zaman yanımda olan ve özellikle tez dönemindeki çalışmalarım süresince gösterdiği anlayış ve destekten dolayı sevgili eşim Muhammet Karcı'ya ve hayatımın anlamı oğlum Ramazan Yiğit Karcı'ya

sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK	i
ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	ix
TABLolar LİSTESİ.....	xi
ÖZET.....	xii
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Dental İmplantlar.....	5
2.1.1. Dental İmplant Tarihçesi ve Gelişimi	5
2.2. Osseointegrasyon.....	6
2.2.1. Yumuşak Doku Ara Yüzü	7
2.2.2. Kemik-İmplant Ara Yüzü.....	8
2.2.3. Osseointegrasyonun Biyolojik Proçesi.....	8
2.3. İmplant Başarısını Etkileyen Faktörler.....	11
2.3.1. Biyomateryal seçimi	12
2.3.2. Makro Tasarım (İmplant Biçim) Özellikleri.....	14
2.3.3. Mikro Tasarım (İmplant Yüzey) Özellikleri.....	17
2.3.3.1. Fiziksel (Mekanik) Metotlar.....	18
2.3.3.1.1. Kesme.....	18
2.3.3.1.2. Tornalama.....	19
2.3.3.1.3. Titanyum Plazma Sprey ile Pürüzlendirme (TPS).....	19
2.3.3.1.4. Kumlama ile Pürüzlendirme (Sand Blasting)	20
2.3.3.2. Kimyasal Metotlar.....	21
2.3.3.2.1. Asitle Dağlayarak (acid etching) Pürüzlendirme.....	21
2.3.3.2.1.1. Kumlanmış ve Asitle Pürüzlendirilmiş İmplantlar	22
2.3.3.2.1.2. Sandblasted Large Grid Acid-Etched (SLA) İmplantlar.....	22
2.3.3.2.1.3. SLActive Yüzey İmplantlar	23
2.3.3.2.1.4. Osseotite implantlar	23
2.3.3.2.2. Dental İmplantların Anodizasyon ile Pürüzlendirilmesi	23

2.3.3.3. Biyokimyasal Metotlar.....	25
2.3.3.3.1. Dental İmplantların Flor ile Modifiye Edilmesi	25
2.3.3.3.2. Dental İmplantların Kalsiyum Fosfat (CaP) ile Kaplanmaları	26
2.3.3.3.3. Dental İmplantların Hidroksiapatit İle Kaplanmaları	27
2.3.3.4. Yüzey Modifikasyonlarında Son Gelişmeler.....	27
2.3.3.4.1. İmplant Yüzeyinin İnsülin ile Kaplanması	27
2.3.3.4.2. İmplant Yüzeylerinin Bifosfonatlar ile Kaplanması	28
2.3.3.4.3. İmplant Yüzeylerinin Büyüme Faktörleri ile Kaplanması	28
2.3.3.4.4. Nano Yüzeyler	30
2.3.3.4.5. Biyoaktif Ajanlar ile İmplant Yüzeyinin Kaplanması	30
2.3.3.4.5.1. Biyoseramikler	30
2.3.3.4.5.2. Biyoaktif Proteinler	31
2.3.3.4.5.2.1. Kemik Morfogenetik Proteinler (BMP)	31
2.3.3.4.5.2.2. Tip I Kolajen.....	31
2.3.3.4.5.2.3. Biyoaktif Peptitler.....	31
2.3.3.4.5.3. Polimerler	32
2.3.4. Cerrahi Teknik.....	32
2.3.5. İmplant Üzerine Uygulanan Aşırı Yükler	34
2.3.6. Mikrobiyal Plak Birikimi.....	34
2.4. Peri-implant Hastalıklar	35
2.4.1. Porphyromonas gingivalis (P. gingivalis).....	37
2.4.2. Streptococcus oralis (S. oralis).....	37
2.4.3. Tannerella forsythia (T. forsythia)	38
2.4.4. Prevotella intermedia (P. intermedia).....	39
2.4.5. Fusobacterium nucleatum (F. nucleatum).....	39
2.4.6. Treponema denticola (T. denticola).....	40
2.5. Periodontal Patojenlerin Tespit Edilmesinde Kullanılan Yöntemler	40
2.5.1. Bakteriyel Kültür Yöntemi	40
2.5.2. İmmun Tanı Esaslı Yöntemler.....	41
2.5.3. Enzimatik Bakteri Testleri	41
2.5.4. Moleküler Biyoloji Teknikleri	41
2.6. Peri-implant Oluk Sıvısı (PIOS)	42
2.7. Peri-implant Hastalıklarında Kemik Yıkım ve Yapım Mekanizmalarında Rol Oynayan Biyolojik Belirteçler.....	44

2.7.1. Tümör Nekroze Edici Faktör Alfa (TNF- α).....	44
2.7.2. Reseptör Aktivatör Nükleer Faktör- $\kappa\beta$ (RANK) ve Ligandı (RANKL).....	45
2.7.3. Osteoprotegerin (OPG).....	47
2.7.4. Prostaglandin E ₂ (PGE ₂).....	48
2.8. ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay).....	49
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	50
3.1. Klinik Verilerin Toplanması.....	51
3.1.1. Plak İndeksi.....	52
3.1.2. Gingival İndeks.....	52
3.1.3. Cep Derinliği Ölçümü.....	52
3.1.4. Sondlamada Kanama.....	53
3.1.5. Klinik Ataşman Seviyeleri (KAS).....	53
3.1.6. İmplantın vestibul yüzeyindeki keratinize diş eti genişlikleri (KDG).....	53
3.1.7. Radyografik Değerlendirme.....	53
3.2. Peri-implant Oluk Sıvısının Toplanması (PİOS).....	54
3.3. Laboratuvar İşlemleri.....	55
3.4. Subgingival Örneklerin Toplanması.....	56
3.5. Mikrobiyolojik Analiz.....	56
3.5.1. Ön Hazırlıklar.....	56
3.5.2. DNA İzolasyonu.....	57
3.5.3. Real Time PCR Aşaması.....	58
3.6. İstatistiksel Analiz.....	61
4. BULGULAR.....	62
4.1. Demografik Bulgular.....	62
4.2. Klinik Bulgular.....	63
4.3. İmmünolojik Bulgular.....	66
4.4. Mikrobiyolojik Bulgular.....	71
4.5. Korelasyon Analizleri.....	76
5. TARTIŞMA.....	77
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	92
7. KAYNAKLAR.....	94
8. ÖZGEÇMİŞ.....	107
9. EKLER.....	108
EK A: Etik Kurul Onayı.....	108

SİMGELER ve KISALTMALAR

Al_2O_3	: Alümina
BMP	: Kemik Morfogenetik Protein
CaP	: Kalsiyum Fosfat
CD	: Cep Derinliği
Co-Cr-Mo	: Krom-Kobalt- Molibden
CpTi	: Saf titanyum
DOS	: Dişeti Oluğu Sıvısı
ELISA	: Enzyme Linked İmmuno Sorbent Assay
<i>F. nucleatum</i>	: Fusobacterium nucleatum
FGF	: Fibroblast büyüme faktörü
GI	: Gingival İndeks
H_2SO_4	: Sülfürik asit
H_3PO_4	: Fosforik asit
HA	: Hidroksiapatit
HCl	: Hidroklorik asit
HF	: Hidroflorik asit
HNO_3	: Nitrik asit
IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
IL-1 β	: İnterlökin 1 beta
KAS	: Klinik Ataçman Seviyesi
KDG	: Keratinize Dişeti Genişliği
mm	: Milimetre
MMP	: Matriks Metalloproteinaz

Ncm	: Newton santimetre
OPG	: Osteoprotegerin
<i>P. gingivalis</i>	: Porphyromonas gingivalis
<i>P. intermedia</i>	: Prevotella intermedia
PDGF	: Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü
PGE ₂	: Prostaglandin E ₂
PI	: Plak İndeksi
PİOS	: Peri-implant Oluğu Sıvısı
PMMA	: Polimetilmetakrilat
PTFE	: Politetrafloroetilen
q-PCR	: Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RANK	: Reseptör Aktivatör Nükleer Faktör Kappa B
RANKL	: Reseptör Aktivatör Nükleer Faktör Kappa B Ligand
RGD	: Arjinin-Glisin-Aspartik Asit
<i>S. oralis</i>	: Streptococcus oralis
SEM	: Taramalı Elektron Mikroskopu
SK	: Sondlamada Kanama
SLA	: Sand-blasted, Largegrit, Acid-etched
<i>T. denticola</i>	: Treponema denticola
<i>T. forsythia</i>	: Tannerella forsythia
TGF	: Transforme Edici Büyüme Faktörü
TGF- β 1	: Transforme Edici Büyüme Faktörü β 1
Ti6 A14V	: Titanyum-6 Alüminyum-4 Vanadyum
TiF ₄	: Titanyum Tetraflorid

TiO ₂	: Titanyum dioksit
TNF- α	: Tumor Nekroz Faktör Alfa
TPS	: Titanyum Plazma Sprey
VEGF	: Damarsal-Endotelyal Büyüme Faktörü
μm	: Mikrometre



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Dental implantlarda sıklıkla kullanılan yiv tasarımı.....	16
Şekil 2.2. İmplant makro geometrisini oluşturan temel elemanlar.....	17
Şekil 2.3. SLA yüzeyin SEM görüntüsü.....	22
Şekil 2.4. Anodizasyon ile pürüzlendirilmiş implant yüzeyinin SEM görüntüsü.....	24
Şekil 2.5. Florlu implantların yüzeyinin SEM görüntüsü.....	26
Şekil 2.6 Osteoklast aktivasyonu.....	47
Şekil 2.7. Kemik yapım ve yıkım sürecinde osteoblast ve osteoklastlara etki eden biyomarkırlar.....	47
Şekil 2.8. RANKL/OPG Oranının Kemik Yıkımındaki Önemi.....	48
Şekil 3.1. Cep derinliği ölçümü.....	53
Şekil 3.2. PİOS örneklerinin toplanması.....	55
Şekil 3.3. Kullanılan kit ve malzemeler.....	56
Şekil 3.4. Subgingival örneklerin toplanması.....	56
Şekil 3.5. Mikrobiyolojik analiz öncesinde DNA saflaştırma aşamaları.....	60
Şekil 3.6. q-PCR cihazı.....	61
Şekil 4.1. Çalışmaya katılan hastaların cinsiyet oranları.....	62
Şekil 4.2. İmplant gruplarına göre plak indeksi değerleri.....	65
Şekil 4.3. İmplant gruplarına göre sondlamada kanama.....	65
Şekil 4.4. İmplant gruplarına göre peri-implant sağlık durumu.....	66
Şekil 4.5. İmplant gruplarına göre PGE ₂ saçılım grafikleri.....	67
Şekil 4.6. İmplant gruplarına göre TNF- α saçılım grafikleri.....	68
Şekil 4.7. İmplant gruplarına göre OPG saçılım grafikleri.....	68
Şekil 4.8. İmplant gruplarına göre RANK saçılım grafikleri.....	69
Şekil 4.9. İmplant gruplarına göre RANKL saçılım grafikleri.....	69
Şekil 4.10. İmplant gruplarına göre RANKL/OPG oran değerleri saçılım grafikleri.....	70
Şekil 4.11. İmplant gruplarına göre PGE ₂ ve TNF-Alfa karşılaştırmalı ortalama değerleri.....	70
Şekil 4.12. İmplant gruplarına göre OPG, RANK, RANKL ve RANKL/OPG oranı karşılaştırmalı ortalama değerleri.....	71

Şekil 4.13. PCR ölçümlerinin implant gruplarına göre karşılaştırmalı değerleri.	72
Şekil 4.14. İmplant gruplarına göre <i>F. nucleatum</i> değerleri.	73
Şekil 4.15. İmplant gruplarına göre <i>T. forsythia</i> değerleri.	73
Şekil 4.16. İmplant gruplarına göre <i>P. intermedia</i> değerleri.	74
Şekil 4.17. İmplant gruplarına göre <i>P. gingivalis</i> değerleri.	74
Şekil 4.18. İmplant gruplarına göre <i>S. oralis</i> değerleri.	75
Şekil 4.19. İmplant gruplarına göre <i>T. denticola</i> değerleri.	75



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1. CpTi'nin kimyasal bileşimi	13
Tablo 2.2. Peri-implant mukositis ve peri-implantitis arasındaki temel farklar	35
Tablo 3.1. PCR miks hazırlama protokolü.	60
Tablo 4.1. İmpant gruplarına göre hastaların demografik özellikleri.	62
Tablo 4.2. İmpant gruplarına göre klinik indeks sonuçları.	64
Tablo 4.3. İmpant gruplarına göre klinik indeks sonuçları.	64
Tablo 4.4. İmpant gruplarına göre kemik immünolojik biyomarkır sonuçları.	67
Tablo 4.5. İmpant gruplarına göre mikrobiyolojik sonuçlar.	72

ÖZET

FARKLI DENTAL İMPLANT YÜZEY ÖZELLİKLERİNİN KEMİK İMMÜNOLOJİK BİYOMARKIRLARI VE MİKROBİYOLOJİK PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ: RANDOMİZE KLİNİK ÇALIŞMA

BİLGE KARCI
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ/ KONYA-2017

Amaç: Bu çalışmanın amacı SLA, flor modifiye ve anodize implant yüzeyi kullanılan bölgelerde peri-implant hastalığın immünolojik belirteçleri olan TNF- α , PGE₂, RANKL, RANK, OPG ve mikrobiyolojik etkenleri olan *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*), *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), *Treponema denticola* (*T. denticola*), *Tannerella forsythia* (*T. forsythia*), *Prevotella intermedia* (*P. intermedia*), *Streptococcus oralis* (*S. oralis*) seviyelerinin karşılaştırılmalı olarak değerlendirilmesidir.

Yöntem: Çalışmamız Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda kısmi diş eksiklikleri implant destekli sabit restorasyonlarla tedavi edilen ve implantları en az 1 yıldır fonksiyonda olan bireyler geri çağırılarak gerçekleştirildi. Çalışmaya kemik metabolizmasını ve yara iyileşmesini etkileyecek herhangi bir sistemik rahatsızlığı bulunmayan, 18 yaşından büyük, standart abutment kullanılan siman tutuculu implant üstü protez yapılan hastalar dahil edildi. Çalışmada her iki cinsten 24'ü kadın 13'ü erkek toplam 37 bireydeki 71 adet dental implant değerlendirildi. Çağrılan hastalar yapılan implantların yüzey özelliklerine göre 3 gruba ayrıldı. Grup 1: Yüzeyi SLA (kumlanmış ve asitlenmiş titanyum yüzeyi) ile pürüzlendirilmiş implantlar (Straumann®, Basel, İsviçre), Grup 2: Yüzeyi flor ile modifiye edilerek pürüzlendirilmiş implantlar (Astra Tech, OsseoSpeed™, İsveç) Grup 3: Yüzeyi anodizasyon ile pürüzlendirilmiş implantlar (TiUnite Nobel Biocare, Replace® Conical Connection, İsveç). İmplantların plak indeksi, gingival indeks, sondlamada kanama, cep derinlikleri, klinik ataçman seviyeleri ve vestibül yüzeylerindeki keratinize dişeti genişlikleri ölçüldü. Peri-implant oluk sıvısı (PIOS) örnekleri, standart boyutta özel kağıt şeritler (Perio-paper, Oraflow Inc, New York, ABD) yardımıyla toplandı. Subgingival plak örnekleri PIOS toplandıktan yaklaşık 15 dakika sonra gracey küretleri yardımıyla toplandı. Toplanan örnekler 200 μ l fosfat buffer solüsyonu içeren steril eppendorf tüplerine transfer edildi. Tüpler analiz gününe kadar -80 °C'de saklandı. PIOS örnekleri için ELISA, subgingival plaktaki bakterileri tespit etmek için PCR yöntemi kullanıldı.

Bulgular: Plak indeksinin gruplar arasında anlamlı farklılığa sahip olduğu izlendi ($p=0,01$). En düşük değer Grup 1'de gözlemlenirken en yüksek değer Grup 3'de gözlemlendi. Sondlamada kanama durumu ile gruplar arasında anlamlı derecede ilişki bulundu ($p=0,001$). Grup 3 implantlarında sondlamada kanama daha fazla bulundu. Peri-implant durumlar da gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdi ($p=0,015$). Grup 1 ve Grup 2'de sağlıklı implantların oranı fazla iken peri-implant mukositis ve peri-implantitis Grup 3'te daha yüksek oranda görüldü. Gingival indeks, cep derinliği, klinik ataşman seviyesi, keratinize dişeti genişliği ölçüm değerleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. İmplant gruplarına göre kemik immünolojik biyomarkırların karşılaştırmaları yapıldı. TNF- α , PGE₂, RANKL, RANK, OPG ölçümlerinde ve hesaplanan RANKL/OPG oranı gruplar arasında anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Mikrobiyolojik sonuçlar ise gruplar arasında anlamlıydı. *F. nucleatum*, *T. forsythia*, *T. denticola* ve *P. intermedia* Grup 3'te en yüksek iken, *P. gingivalis* ve *S. oralis* Grup 2'de yüksek bulundu.

Sonuç: Gruplar karşılaştırıldığında, Grup 3 (anodize yüzey) implantlarında peri-implantitis oranı, sondlamada kanama ve plak miktarı oranı daha fazla bulundu. *F. nucleatum*, *T. forsythia*, *T. denticola*, ve *P. intermedia* DNA miktarlarının da Grup 3 implantlarında anlamlı derecede fazla olduğu görüldü. Bu durumun anodize yüzeyin porlu yapısına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Dental implant, İmmünoloji, Mikrobiyoloji, Yüzey özelliği

ABSTRACT

IMPACT OF DIFFERENT DENTAL IMPLANT SURFACES ON OSTEOIMMUNOLOGICAL BIOMARKERS AND MICROBIOLOGICAL PARAMETERS: A RANDOMIZED CLINICAL TRIAL

BİLGE KARCI
DEPARTMENT OF PERIODONTOLOGY
SPECIALIZATION THESIS/ KONYA-2017

Objective: The purpose of this study was to investigate the effects of peri-implant disease markers such as TNF- α , PGE₂, RANKL, RANK, OPG and *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*), *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), *Treponema denticola* (*T. denticola*), *Tannerella forsythia* (*T. forsythia*), *Prevotella intermedia* (*P. intermedia*), *Streptococcus oralis* (*S. oralis*).

Method: This study was performed in Necmettin Erbakan University Faculty of Dentistry Department of Periodontology that include partial dental deficiencies, who were treated with fixed implant-supported restorations and were recalled for at least 1 year. Patients who underwent implant-assisted prosthesis with a cement-retaining abutment greater than 18 years old, with no systemic disease affecting bone metabolism and wound healing, were included in this study. In this study, 71 dental implants were evaluated in 37 individuals in 24 women 13 men. The patients were divided into 3 groups according to the surface characteristics of implants. Group 1: Surfaces roughened with SLA (sandblasted and large grit acid etched) titanium surface (Straumann®, Basel, Switzerland) Grup 2: Surfaces roughened implants modified with fluorine (Astra Tech, OsseoSpeed™, Sweden) Group 3: Surfaces roughened with anodisation (TiUnite Nobel Biocare, Replace® Conical Connection, Sweden). The plaque index, gingival index, bleeding on probing, pocket depths, clinical attachment levels and keratinized gingival widths on the vestibule surface of the implants were measured. Peri-implant crevicular fluid (PICF) specimens were collected using with standard size special paper strips (Perio-paper, Oraflow Inc, New York, USA). Subgingival plaque samples were collected with plastic gracey curette approximately 15 minutes after PICF collection. The pooled samples were transferred to sterile eppendorf tubes containing 200 μ l of phosphate buffer solution. The tubes were stored at -80 °C until the analysis day. ELISA method was done for PIOS samples and PCR method was performed for detecting subgingival plaque bacteria.

Results: Results of this study, it was observed that the plaque index had a significant difference between the groups ($p = 0,01$). The lowest value belonged to group 1 while the highest value belonged to group 3. There was a significant relationship between the bleeding on probing and the groups ($p = 0.001$). Group 3 implants had more bleeding on probing. Peri-implant status also showed a significant difference between the groups ($p = 0,015$). When groups were compared peri-implant mucositis and peri-implantitis was found higher in Group 3. Gingival index, pocket depth, clinical attachment level, gingival keratinized tissue were found similar between groups. TNF- α , PGE₂, RANKL, RANK, OPG and RANKL / OPG ratio was not found significantly different between the groups ($p > 0,05$). Microbiological results were found significantly different between the groups. Ratio of *F. nucleatum*, *T. forsythia*, *T. denticola* and *P. intermedia* were the highest in Group 3, while *P. gingivalis* and *S. oralis* were higher in Group 2.

Conclusion: The findings of this study that when compared the groups, peri-implantitis rate, bleeding on probing and plaque index rate were found higher in group 3 (anodized surface) implants. DNA quantities of *F. nucleatum*, *T. forsythia*, *T. denticola*, and *P. Intermedia* were significantly higher in Group 3 implants. This can be attributed to the porosity of the anodized surface.

Key Words: Dental implant, Immunology, Microbiology, Surface properties

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Yetişkin bireylerde gözlenen diş kayıplarından sonra bireylerde fonksiyon, fonasyon ve estetik kayıplar meydana gelmektedir (Newman ve ark. 2014). Bu fizyolojik kayıpları takiben hastalarda psikolojik sıkıntılar ortaya çıkabilmektedir. Geleneksel protetik uygulamalarda komşu doğal diş ve destek dokularda uzun dönemde hasar, enfeksiyon ve estetik sorunlar meydana gelebilmektedir. Ayrıca posterior bölgede destek diş kayıplarını takiben sabit protetik rehabilitasyon şansı kalmamaktadır. Bu sıkıntıları engellemek için günümüzde kemikiçi dental implantlar alternatif bir tedavi seçeneği olarak sıklıkla kullanılmaktadır (Abu Hantash ve ark. 2006).

Dental implant uygulamaları başarılı bir tedavi yöntemi olsa da, bu tedavinin etkinliği iyileşme dönemindeki başarılı osseointegrasyona bağlıdır (Branemark ve ark. 1969). Osseointegrasyon terimi ise; canlı kemik ile implant yüzeyi arasındaki direkt fonksiyonel ve yapısal birleşme şeklinde tanımlanabilir (Şimşek 2010). Başarılı bir osseointegrasyon elde etmek için bazı temel faktörler vardır. Bunlar; implantın yüzey kalitesi, implantın şekli, kemiğin kalitesi, biyolojik uyumlu materyal, travmatik cerrahi ve stressiz bir iyileşme dönemidir. Bu faktörler dikkate alınmadığında osseointegrasyonun gerçekleşmemesi veya bozularak implantın kaybedilmesi söz konusu olabilmektedir (Çetiner ve Zor 2007). Özellikle son yıllarda geliştirilen yüzey modifikasyonları ile başarılı osseointegrasyon sağlanmaktadır. Bunlardan bazıları SLA (Sand-blasted, Largegrit, Acid-etched), flor modifiye yüzey ve anodize yüzeylerdir. SLA implant yüzeyi, 250-500 µm boyutlarındaki büyük kum parçacıkları ile kumlanır ve ardından asit ile aşındırma işlemi yapılarak üretilir. Böylece yüzeyde mikro düzensizlikler oluşur (Barfeie ve ark. 2015). Titanyumun anodizasyon ile pürüzlendirilmesinde H₂SO₄ (Sülfürik asit), H₃PO₄ (Fosforik asit), HNO₃ (Nitrik asit) ve HF (Hidroflorik asit) gibi güçlü asitler içerisinde yüksek yoğunlukta (200 A/m²) veya potansiyelde (100 V) potansiyostatik veya galvanostatik anodizasyon sonucu poröz yüzeyler elde edilir (Le Guehennec ve ark. 2007). Flor modifiye implantlarda, osteogenezi arttırmak için yüzeye HF asit uygulanır (Cooper ve ark. 2006).

İmplant kayıplarının en önemli nedeni olarak implant çevresinde gözlenen mikrobiyal dental plak birikimi gösterilmiştir (Van Assche ve ark. 2011).

Osseointegre dental implantları destekleyen dokular, doğal diş dokularına göre enfeksiyon gelişimine daha yatkındır. Mikrobiyal eklenti uzaklaştırılmadığında peri-implant mukositis ve peri-implantitis gibi hastalıklar meydana gelebilmektedir. Peri-implant mukositis, fonksiyondaki implantı çevreleyen yumuşak dokudaki geri dönüşümlü enflamatuar reaksiyon olarak ifade edilir. Peri-implantitis ise fonksiyondaki implantın etrafındaki destek kemiğin yıkımı ile karakterize enflamatuar bir reaksiyondur (Zitzmann ve Berglundh 2008). Hastalıktan etkilenmiş implant bölgelerinde gram negatif anaerobik bakteri türleri baskındır ve kronik periodotal enfeksiyonlarla benzer mikrobiyolojik karaktere sahiptir (Mombelli ve Decaillet 2011). Socransky tarafından tanımlanmış olan bu bakterilerin kırmızı kompleks türleri (*Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*) ve turuncu kompleks türleri (*Fusobacterium* ve *Prevotella intermedia*) oldukları bilinmektedir (Socransky ve ark. 1998).

Günümüzde gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (q-PCR), mikrobiyal analiz için sıklıkla kullanılmaktadır. Çalışmamızda mikrobiyolojik analiz için q-PCR tekniği kullanılarak, elde edilen örnekler içerisindeki peri-implantitiste aktif rol oynayan *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, ve *Streptococcus oralis* seviyelerinin tespiti hedeflenmiştir.

Dişeti oluğu sıvısı (DOS); periodontal hastalık gelişimi ile ilgili önemli bilgiler veren, diş yüzeyi ile oluk epitel arasında biriken bir sıvıdır. DOS; hücresel bileşenler, elektrolitler, sitokinler, metabolik ve bakteriyel ürünlerden oluşan kompleks bir bileşiktir. Kimyasal ya da mekanik uyarılar sonucu bağ dokusu ile epitel arasında bulunan kan damarlarının geçirgenliğinin artması sonucu oluşmaktadır (Sanz ve Chapple 2012). 1989 yılında Apse ve arkadaşları peri-implant çevresi sulkusta DOS'a benzer özellikleri taşıyan bir sıvı olduğunu rapor etmişler ve bu sıvıyı peri-implant oluğu sıvısı (PIOS) olarak adlandırmışlardır (Apse ve ark. 1989). PIOS ozmotik basınç aracılığı ile oluşan inflammatuar bir eksudadır ve implant çevresi dokuların durumuna göre akış hızı ve durumu değişmektedir. PIOS erken dönemde fark edilemeyen metabolik ve biyokimyasal durumların analizini sağlayarak aynı zamanda implantın uzun dönem başarısında önemli olan osseointegrasyon sürecini ve yüklemeye karşı oluşan kemik cevabını

gözlememizi sağlamaktadır (Kaklamanos ve Tsalikis 2002). PİOS, DOS ile akış hızı ve mikroflora açısından büyük benzerlik göstermektedir (Lang ve Berglundh 2011). İmplant çevresi dokuların sağlığını belirlemede PİOS içinde bulunan biyokimyasal medyatörler son derece önemlidir.

Prostoglandinler, özellikle de prostoglandin E₂ (PGE₂), periodontitiste alveoler kemik yıkımının potent bir medyatörü olarak kabul edilmektedir (Offenbacher ve ark. 1986). Fibroblastlar ve osteoklastlar üzerinde interlökin 1 beta (IL-1 β), matriks metalloproteinaz (MMP) gibi doku yıkımından sorumlu olan sitokin ve enzimlerin salgılanmasının artışına yönelik uyarıcı bir etkisi mevcuttur. Aynı zamanda IL-1 β ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler PGE₂ üretimini uyarmaktadır. Birçok çalışmada DOS içeriğindeki PGE₂ seviyeleri, periodontal inflamasyon ve ilerleyici doku yıkımıyla pozitif ilişkili bulunmuştur. PGE₂ düzeylerinin sağlıktan periodontitise gidildikçe dinamik bir değişim göstererek arttığı, birçok çalışmada bildirilmiştir (Offenbacher ve ark. 1986; Kumar ve ark. 2013).

TNF- α ise gram negatif bakteri cevabını düzenleyen proinflamatuvar bir sitokindir. TNF- α konsantrasyonu bakteri miktarını ve inflamasyonun derecesini gösterir. TNF- α kemik rezorpsiyonunu ve fibroblastlardan kollajenaz üretimini artırır. Matriks üreten hücrelerin apoptozisini artırır ve periodonsiyumun tamir yeteneğini sınırlar (Graves ve ark. 2001).

Peri-implantitisin aktif olduğu bölgelerde kemik yıkımının oluşabilmesi için osteoklast varlığı ve aktivitesi gerekmektedir (Pettit ve ark. 2001). Osteoklastların oluşumu ve aktivasyonu TNF ailesinin üç elamanının etkileşimi ile düzenlenmektedir: reseptör aktivatör nükleer faktör kappa b ligand (RANKL), reseptör aktivatör nükleer faktör kappa b (RANK) ve osteoprotegerin (OPG)'dir (Teitelbaum ve Ross 2003). RANKL, pre-osteoklastlar ve osteoklastların yüzeyinde RANK'a bağlanarak osteoklast progenitorlerinin aktivasyonunu ya da matur osteoklastların aktivitesini sağlar. OPG ise osteoklastogenezis inhibitor faktörü olarak bilinir ve RANK-RANKL etkileşimini antagonize etmekte ve osteoklastogenezis inhibe ederek kemik oluşumunu arttırmaktadır (Duarte ve ark. 2009).

Bu çalışmanın amacı SLA, flor modifiye ve anodize implant yüzeyi kullanılan bölgelerde peri-implant hastalık belirteçleri olan TNF- α , PGE₂, RANKL, RANK, OPG ve Porphyromonas gingivalis (*P. gingivalis*), Treponema denticola (*T. denticola*), Tannerella forsythia (*T. forsythia*), Fusobacterium nucleatum (*F. nucleatum*), Prevotella intermedia (*P. intermedia*), Streptococcus oralis (*S. oralis*) gibi mikroorganizmaların seviyelerinin karşılaştırılması olarak değerlendirilmesidir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Dental İmplantlar

Protez terimleri sözlüğüne göre dental implantlar; sabit veya hareketli protezler için retansiyon ve stabilite sağlamak amacıyla ağız dokularına mukozal ve/veya periostal tabakanın altına ve kemiğin üstüne veya içine implante edilen, alloplastik materyalden yapılmış protetik aygıt; sabit veya hareketli protezleri desteklemek için çene kemiğinin üzerine veya içerisine yerleştirilen cisimler olarak tanımlanmaktadır (The glossary of prosthodontic terms 2005).

2.1.1. Dental İmplant Tarihçesi ve Gelişimi

Kaybolan dişlerin yerine implant yerleştirilmesi ile ilgili ilk müdahaleler antik mısır döneminde ortaya çıkmıştır. Antik mısırlılar deniz kabuklarını çekiçle döverek yeniden şekil verip doğrudan ağız içine yerleştirmişlerdir (Driskell 1987). Son birkaç yüzyıldır implant için çeşitli materyaller denenmiştir. İlk yapılan implantların başarılı osseointegrasyonu sağlanamamıştır. Çünkü implant materyali ve dizayni göz önüne alınmamıştır. İyileşme, osseointegrasyon yerine kemik ve implant arasında fibröz enkapsülasyon oluşması ile gerçekleşmiştir. Bu implantlarda mobilite, infeksiyon ve ağrı olduğu belirtilmiştir (Ring 1995). Diş hekimliğinde modern implantın tarihi titanyum implantların keşfiyle başlamıştır (Driskell 1987). 1950'de Per-Ingvar Brånemark, İsveçli anatomi profesörü, kemikteki kan sirkülasyonuna çalışırken kemik ve implant arasında yük transferine izin veren sıkı bir ilişki bulmuştur. Buna osseointegrasyon adını vermiştir. Hastalara uygulanan ilk başarılı implant tedavisi 1965 yılında yapılmıştır (Branemark ve ark. 1969; McClarence 2003). Saf titanyum implantlarla yapılan klinik çalışmalar uzun dönemde (15 yıl) başarılı bulunmuştur (Albrektsson ve ark. 1981). Bundan sonra ise tüm dünya genelinde milyonlarca insanda uygulanmaya başlamıştır ve implant sistemlerinin yüzey özellikleri ve dizaynları geliştirilmeye başlanmıştır. İmplantın başarısı için; implant dizaynı, implantın yapıldığı titanyumun tipi ve alaşım özellikleri, implant yüzey özellikleri cerrahi protokol, iyileşme zamanı ve restoratif süreç çok önemlidir.

2.2. Osseointegrasyon

Osseointegrasyon, ilk defa 1960'lı yılların ortasında tanımlanmıştır. Branemark ve ark. (1977), dişsiz alveoler kretlerde protetik tedavi amacıyla saf titanyum implantların kullanılmasının ilk kez 1969 yılında rapor etmiştir. İlk histolojik kanıt, dekalsifiye edilmemiş kesitlerde kemik implant kontağıdır (Branemark ve ark. 1977). Osseointegrasyon "canlı kemik ile implant yüzeyi arasındaki direkt fonksiyonel ve yapısal birleşme" olarak tanımlanmıştır (Branemark ve ark. 1977; Albrektsson ve ark. 1981).

1982 yılında Toronto Osseointegrasyon Konferansında George Zarb benzer sonuçlar etmiştir. Bu konferans sonucunda Zarb ve Albrektsson (1991), osseointegrasyonu; "fonksiyonel yüklem altında kemikte, alloplastik materyallerin klinik olarak asemptomatik rijit fiksasyonunun sağlandığı ve sürdürüldüğü bir durum" olarak tanımlamışlardır. 1986'da Amerikan Dental İmplantoloji Akademisi, osseointegrasyonu; "implanttan kemiğe devamlı bir kuvvet iletimi olacak şekilde kemikle implant arasında kemik haricinde bir doku olmaksızın kurulan bağlantı" olarak tanımlamış ve daha önceleri kabul edilen fibröz integrasyonun istenmeyen bir durum olduğunu açıklamıştır (American Academy of Implant Dentistry 1986). Titanyumun havayla temas ettiğinde hızlı bir şekilde yüzeyel oksit tabakası oluşturduğu gösterilmiştir (Kasemo 1983).

Branemark ve ark. (2005), osseointegrasyonu farklı açılardan yeniden tanımlamışlardır.

Hastanın bakış açısına göre: Fonksiyonel yükler altında stabil, ağrıya neden olmayan ve hastanın yaşamı boyunca enflamasyon veya mobilite göstermeyen implantlar osseointegredir.

Makro ve mikroskobik biyoloji ve tıbbi açıdan osseointegrasyon: İmplant yüzeyindeki girinti ve çıkıntıları dolduracak şekilde yeni şekillenen kemik dokusunun implant yüzeyiyle temasta olmasıdır.

Makroskobik biyomekanik bakış açısına göre: Hastanın belli bir şiddetteki yüklere karşılık aynı oranda deformasyon gösteren implantlar osseointegredir.

Mikroskopik ve biyofiziksel bakış açısına göre: Işık ve elektron mikroskobu ile implant yüzeyinde normal kemik ve kemik iliğinin gözlenmesidir.

2.2.1. Yumuşak Doku Ara Yüzü

Peri-implant yumuşak dokular periodontal dokularla benzer olsa da bazı temel farklılıklar içerir. En önemli farklılık dişlerin etrafında var olan periodontal ligament (PL) fibrillerinin implant etrafında olmamasıdır. Kemik ve implant ara yüzü direk temas halindedir. Klinik olarak peri-implant yumuşak dokuların kalınlığı 2 mm den çeşitli kalınlıklara kadar değişir. Hayvan çalışmalarında peri-implant biyolojik genişliğin 3 mm'den 4 mm'e kadar değiştiği gösterilmiştir. Bunun 2 mm'si epitelyal ataçman 1-2 mm'si suprakrestal bağ dokusudur (Berglundh ve Lindhe 1996). Klinik çalışmalarda ise bu değer 4-4,5 mm olarak bulunmuştur (Glauser ve ark. 2005b).

İmplant etrafındaki oral epitelyum iç yüzeyde sulkuler epitel olarak devam eder. Gingival sulkusun apikalinde ise uzun birleşim epiteli adını alır. Uzun birleşim epitelinde, epitel hücreleri bazal laminaya hemidesmozomlarla bağlıdır (Abrahamsson ve ark. 1996, 2002). Sağlıklı implantlarda sulkuler epitelin kalınlığı 0,5 mm (Sanz ve ark. 1991) ve epitelyal ataçmanın kalınlığı ise 2 mm'dir (Berglundh ve Lindhe 1996). Bu boyutlar doğal dişin epitelyal ataçmanından daha yüksektir. Epitelyal ataçman kemiğin 1,5-2 mm üstündedir (Quirynen ve ark. 1991). Sağlıklı peri-implant dokularda ise progresif epitelyal büyüme meydana gelmez. Çünkü gömülü kollejen fibriller bu durumu önler.

Peri-implant bağ doku ve normal dişin bağ dokusu birbirine benzerdir. Peri-implant dokularda periodontal ligament, sement, ve gömülü fibriller yoktur (gömülü fibrin yerine İmplantta fibriller paralel uzanır ancak dişte oblik, sirküler ve vertikal fibriller vardır, bu nedenle implantta görülen PL bağlantısı dişlereki kadar güçlü değildir. Bunların dışında biokimyasal düzeyde anlamlı bir fark yoktur (Chavrier ve ark. 1994). Peri-implant bağ dokunun kalınlığı 1-2 mm'dir ve normal periodontal dokulardan daha kalındır. Suprakrestal bağ doku ise implantı oral çevreden koruyarak bariyer görevi görür. İmplantın etrafındaki bağ doku fibrillerinin oryantasyonu farklıdır. Bu fibriller implant yüzeyine paralel yerleşmiştir (Quirynen ve ark. 1991; Berglundh ve Lindhe 1996).

Fiber demetleri implantı bir manşet gibi çepeçevre sarar (Berglundh ve ark. 1991). Birçok hayvan ve insan çalışmasında bağ doku fibrilleri implantın etrafında horizontal ve sirküler hizalanmıştır (Nevins ve ark. 2008, 2010).

Peri-implant gingiva ve mukozanın vasküler kaynağı periodontal ligament olmadığı için sınırlıdır (Berglundh ve ark. 1994). Ama implantın çevresindeki birleşim ve sulkuler epitelin altındaki bağ dokusundaki kapillerler normal periodonsiyum ile anatomik olarak benzerdir (Ueda ve ark. 1991). Plağa ve inflamasyona verilen cevaplar da benzerdir (Sanz ve ark. 1991).

2.2.2. Kemik-İmplant Ara Yüzü

Bir implantın çevre doku ile olan ilişkisi, titanyum implantın yüzeyinde oluşan pasif titanyum oksit ile osteoblastlar, kollajen doku, fibroblastlar ve kan elemanları arasındaki etkileşimden etkilenir. Dolayısıyla osteointegrasyon karmaşık bir süreç olup zamana bağımlıdır (Zarb ve Zarb 1985). Titanyum çok reaktif bir metaldir ve havayla temasta nanosaniyeler içinde okside olur. Bu pasif oksit tabakası titanyumun saf formunda korozyona direnci arttırır. Bütün titanyum oksitler diğer metal oksitlerden daha fazla yalıtıcıdır. Bu durumda titanyumun biyomolekülleri adsorbe etme özelliği ile implantın ara yüzeylerinde kanın daha iyi birikmesini sağlar. İmplant yüzeyini kaplayan su molekülleri TiO_2 yüzeye yapışır. Başlangıçta zayıf Van der Waals kuvvetleri vardır. TiO_2 'in yüksek dielektirik sabiti olduğundan dolayı yüksek bağlanma gücü oluşur. Bu 30 kcal/mol den fazladır (Kasemo 1983). Titanyum oksitin implantların başarılı osseointegrasyonunda anahtar bir role sahip olduğu düşünülmektedir (Zarb ve Zarb 1985).

2.2.3. Osseointegrasyonun Biyolojik Proçesi

Kemik dokuda cerrahi işlem sonucunda oluşan hasara karşı verilen ilk cevap inflamasyondur. Yara iyileşmesi, cerrahi işlem sonucunda oluşan kanamayla başlar. Kanın implant yüzeyine temas etmesini takiben implant yüzeyine hızlı bir şekilde, önce iyonlar ve su, daha sonra da proteinler bağlanır. İmplant materyali ve bu yüzeyin özellikleri bağlanacak olan proteinlerin kompozisyonunu belirler. Bağlanma sonrasında trombositlerin adezyonuyla koagülasyon döngüsü başlar, implant çevresinde pıhtı oluşumu ve vazokonstriksiyon gözlenir. Venöz kılcal damarlardan implant çevresindeki dokulara önce polimorfonükleer lökositler ardından monositler

göç ederler. İmplant yüzeyi etrafında oluşan kan pıhtısı birkaç gün içerisinde granülasyon dokusu ile yer değiştirir (Vroman 1988; Kanagaraja ve ark. 1996; Walivaara ve ark. 1996).

Proliferatif safha olarak adlandırılan tamir safhasında, makrofajlar ve farklılaşmamış mezenşimal hücreler implantın yerleştirilmesinden yaklaşık bir hafta sonra büyüme faktörlerini üretmeye ve salgılamaya başlarlar. Trombosit aktivasyonu bu aşamada önemlidir. Trombositlerin aktivasyonu sonucunda granül içerikleri hücre dışı ortama salınır ve trombosit kaynaklı büyüme faktörleri salgılanmaya başlar. Damarsal-endotelial büyüme faktörü (VEGF), platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve transforme edici büyüme faktörü (TGF) gibi büyüme faktörlerinin salınımı ve histamin ve serotonin gibi vazoaktif faktörünün salınımı pek çok hücrenin proliferasyon ve migrasyonunu teşvik ederek yara iyileşme sürecinin düzenlenmesinde önemli rol oynarlar. Büyüme faktörleri fibrotik dokunun oluşumunu stimüle ederler. Özellikle VEGF'nin anjiyogenezis üzerindeki etkisi sayesinde iyileşme bölgesine besin maddeleri ve metabolik ürünlerin taşınmaları gerçekleşir (Bouletreau ve ark. 2002). Trombosit degranülasyonundan sonra vazokonstriksiyon sağlayan araşidonik asit metabolitleri salınır. Damarlardan dışarı sızan kan içerisindeki faktör VII ve III faktör V'le birlikte fibrin pıhtısını oluşturur. Kemik kavitesinde dolaşımın bozulması nekroza neden olur. Lökositler tarafından pıhtı yıkımı başlar ve aynı zamanda anjiyogenezis başlar. Bu aşamada anjiyogenezis için VEGF'in ortamda bulunması önemlidir. Anjiyogenez büyük oranda post-kapiller venüllerden başlar, endotel hücreleri subendotelial bazal membranı parçalayarak içi boş kapiller tomurcuklar oluşturmak için göç ederler. VEGF artışı osteojenik bir protein olan kemik morfojenetik protein-2 (BMP-2) salımında artışa neden olur (Bouletreau ve ark. 2002). BMP-2 osteoblastik aktivite sırasında mezenşimal progenitor hücrelerin farklılaşmasını uyararak kemik oluşumunu hızlandırır. Bu sırada osteoklastlar, implant yüzeyinden uzakta kemik iliği boşluğunda görülmeye başlarlar ve kemiği kademeli olarak rezorbe ederler. Osteoklastların kemiği rezorbe etmesi sonucu yeni kemik için alan oluşturacak demineralize kemik matriksi meydana gelir (Einhorn ve ark. 2003).

İyileşmenin bütölme aşamasında implant yüzeyine göç eden hücrelerin yapışabilmesi son derece önemlidir. Fibrin boyunca göç eden hücreler implant

yüzeyine gelerek burada yeni kemik dokusu sentezlemeye başlar. Osteojenik hücreler implant yüzeyine eriştiklerinde ve remodelasyon aşamasında oluşan kemik benzeri dokuya sement matriksi adı verilmektedir. Eski kemikle yeni kemik arasında oluşan mineralize ve kollajen içermeyen arayüz matriksidir (Jokstad 2009).

Erken dönem kemik oluşumu 5-7. günlerde izlenir (Berglundh ve ark. 2003; Colnot ve ark. 2007). Bu dönemde oluşan kemik miktarı apozisyonel matriks birikimi ve kemiğin implant yüzeyinde oluşturduğu kalsifikasyon miktarıyla orantılıdır (Marco ve ark. 2005). Yedinci günden sonra damarlar etrafında örgü kemik oluşumu gözlenir (Berglundh ve ark. 2003). 14. günde implant ve kemik arasındaki boşluk trabeküler kemikle dolar (Franchi ve ark. 2005).

Primer spongiyöz kemiğin yeniden oluşması hem sekonder implant stabilitesini sağlar, hem de hücrelerin tutunması ve kemik birikimi için biyolojik bir iskelet oluşturur (Franchi ve ark. 2005). İmplant-kemik arayüzünde, 28. günden sonra; paralel lifli, kalın kemik trabekülleri, belirgin kemik iliği boşlukları ve lamelli kemik izlenir. Histolojik olarak 8-12 hafta sonra tamamen olgunlaşmış lamelli kemik titanyumla temastadır (Berglundh ve ark. 2003).

İkinci ayın başlamasıyla, yüksek mineralizasyon gösteren ve lameller kemik olarak adlandırılan kemik biçimlenmesi izlenir. Lameller kemik; kollajen liflerin paralel tabakalar şeklinde değişik yönlerde bağlanması sayesinde yüksek kuvvetlere dayanabilme özelliğine sahiptir. İmplant yüzeyinde meydana gelen kemik birikimi, kemik-implant bağlantısını artırarak, yüklere karşı koyan yüzey alanının genişlemesini sağlar. Kemik-implant bağlantısının artması ve daha öncesinde oluşmuş olan kemik bölmelerinin güçlenmesi kemik kütesinin gelecek yüklere karşı adaptasyon göstermesini kolaylaştırırken (Schenk ve Buser 1998); implantın fonksiyon görmeye başlamasından sonra mikro hareketlilik sonucu oluşan fibröz dokuyu engelleyebilir (Sennerby ve Meredith 2008).

Osseointegrasyonun son aşaması “remodelling” olarak adlandırılan, kemiğin yeniden şekillenmesidir. Yaklaşık üçüncü ayda başlayarak haftalarca artan bir aktiviteyle devam etmektedir. Sonrasında yavaşlamasına rağmen ömür boyu gözlenir. Kemiğin yeniden şekillenmesi osteoklastik rezorbsiyonla başlayarak,

lameller kemik birikimiyle devam eder. Bu aşamada kemiğin rezorbsiyonu ve oluşumu eş zamanlı olarak gerçekleşir (Schenk ve Buser 1998).

2.3. İmplant Başarısını Etkileyen Faktörler

Osseointegrasyonun başarısı, Albrektsson ve Sennerby tarafından belirlenen 6 değişkenin uygun olmasına bağlıdır:

1. İmplant ile ilişkili faktörler
 - a. Biyouyumluluk
 - b. Yüzey pürüzlülüğü
 - c. Yüzey kaplaması ve biyomimetik yaklaşımlar
2. İmplantın şekli ve tasarımı
3. İmplantın fiziksel yapısı
4. Konak ile ilgili faktörler
 - a. Kemiğin yapısı ve tipi
 - b. İmplant uygulanan bölgenin damarsal ve hücrel yapısı
5. Uygulanan cerrahi tekni
6. İmplantta gelen kuvvetler (Albrektsson ve Sennerby 1991).

1998'de Zarb ve Albrektsson'nun yayımladığı Konsensüs Raporuna göre başarı kriterleri şunlardır (Zarb ve Albrektsson 1998);

1. Klinik olarak test edildiğinde implantlar mobilite göstermemelidir.
2. Radyografide peri-implant bölgede radyolüsent alanlar olmamalıdır.
3. İmplantın yerleştirildiği ilk yıl için kemik kaybı en fazla 0,4 veya 0,5 mm, birinci yıl sonrası her yıl için yıllık dikey kemik kaybı 0,2 mm'den az olmalıdır.
4. İmplanttan kaynaklanan kalıcı ağrı, enfeksiyon, nöropati, parestezi gibi belirtiler olmamalıdır.
5. İmplantın 5 yıllık başarı oranı % 85'ten, 10 yıllık başarı oranı ise % 80'den az olmamalıdır.

2.3.1. Biyomateryal seçimi:

Dental implant yapımında kullanılmış olan materyaller; otojen, allojenik, ksenojenik ve alloplastik olmak üzere dört ana sınıf altında toplanabilmektedir. Ancak zaman içerisinde alloplastik materyaller kolay elde edilebilme ve uygulanabilme avantajları nedeniyle diğer materyallere göre öne çıkmışlardır.

Strunz'a göre implant materyallerinin kemik ile olan ilişkilerine göre sınıflandırılması:

Materyal		Osteogenez tipi	Özellikler
Biotoleran	1-Paslanmaz çelik 2-Co-Cr-Mo alaşımları 3-Vitalyum soy metal alaşımları 4-PMMA 6-PTFE	Distant (mesafeli) osseogenezis (fibro-osseöz entegrasyon)	Bu materyaller kemik dokusu tarafından bir dereceye kadar tolere edilebilirler ancak kemiğe tam olarak entegre olmazlar. Bunun nedeni bağ dokusu kapsülünün varlığıdır.
Bioinert	1-Titanyum 2-Karbonlar 3-Niobium 4-Tantalyum 5-Aluminyum oksit seramiği	Kontak(temas) osseogenezis	Bu materyal ile kemik dokusu arasında herhangi bir fibröz bağ dokusu oluşmaz. Kemik dokusu implant yüzeyine doğru oluşur ve implant yüzeyi kemikle temas eder.
Bioaktif	1-Biyoseramikler 2-Kalsiyum fosfat seramikleri 3-Biocamlar 4-Hidroksil apatit seramikleri	Exchange(karşılıklı değişim) osseogenezis (bientegrasyon)	Kemikle moleküler ve kemik kristalleri düzeyinde kimyasal bağ oluşturduklarından canlı doku tarafından iyi tolere edilirler. Bu sayede kemik doku yapımı materyalin yüzeyinde oluşur.

Bioadheziv materyaller	1-Kumlanmış 2-Asit ile aşındırılmış 3-TPSF ile kaplanmış (Ti.Ta.Niobium-oksit)	Bond(bağlantı) osseogenezis (adaptif osseointegrasyon)	Kemikle fiziko- kimyasal bağ yaparlar. Bu nedenle dirençleri kötüdür.
------------------------	---	---	--

Titanyum düşük ağırlıkta, yüksek direnç/ağırlık oranı, düşük elastisite modülü, mükemmel korozyon direnci, mükemmel biyouyumluluk ve kolay biçimlendirilebilme ve bitim yapılabilme özelliklerine sahiptir (Lautenschlager ve Monaghan 1993). Bu özellikleri sayesinde dental implantların üretiminde ticari olarak saf haliyle (CpTi) veya alaşım olarak en yaygın şekilde kullanılan materyaldir. En sık kullanılan alaşımı Grade 5 (titanyum-6 alüminyum-4 vanadyum [Ti6 Al4V]) % 90 titanyum, % 6 alüminyum (özgül ağırlığı azaltır ve elastisite modülünü iyileştirir) ve % 4 vanadyum (ısı iletkenliği azaltır ve sertliği artırır) içerir (Novello 2005).

Alaşım halinde bulunmayan saf titanyum (CpTi), oksijen ve demir içeriğine göre Grade 1, Grade 2 Grade 3 ve Grade 4 olmak üzere 4 farklı şekilde bulunabilir (Niinomi 2008) (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. CpTi'nin kimyasal bileşimi (%Ağırlık) (Niinomi 2008).

	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
Nitrojen	0,013	0,03	0,05	0,05
Karbon (Max.)	0,1	0,1	0,1	0,1
Hidrojen	0,01	0,01	0,01	0,01
Demir (Max.)	0,2	0,3	0,3	0,5
Oksijen (Max.)	0,18	0,25	0,35	0,4
Titanyummm	99,48	99,31	99,19	98,94

Dental implantların yapıldığı materyal özelliklerinin yanında sahip oldukları şekil ve yüzey özellikleri de osseointegrasyonun elde edilmesinde rol oynayan faktörlerdendir. Dental implantların gözle görülebilir özellikleri makro tasarım, yüksek büyütme oranları ve özel tekniklerle tespit edilebilecek özellikleri ise mikro tasarım olarak değerlendirilmektedir.

2.3.2. Makro Tasarım (İmplant Biçim) Özellikleri

Günümüze kadar birçok implant sistemleri geliştirilmiştir. Bunlar subperiostal, transosseoz ve endosseoz implant sistemleridir. Bu implant sistemlerinden bazılarının kısa dönemde (5 yıl) başarılı olduğu fakat uzun dönemde başarılı bulunmadığı gösterilmiştir (Schnitman ve Shulman 1979). Çenelerde en yaygın kullanılan implantlar endosseoz (kemik içi) implantlardır. Son dönemde kök formu implantlar tercih edilmektedir. Bu tip implantların kullanıldığı vakalarda, kemiğin implant yivleri içerisine doğru ilerlemesiyle mekanik fiksasyon sağlanır (Spiekermann 1995).

1. Kemik içi implantlar

- Blade benzeri
- Pinler
- Silindirik (içi boş ve dolu)
- Disk benzeri
- Vida şekilli
- Konik ve vida şekilli

2. Subperiosteal implantlar

3. Transosseous implantlar

Uygulanacak implantın geometrik özelliğinde, düz silindirik yüzey yerine üzerinde simetrik ve mümkün olduğunca derin yivler içeren anatomik kök formunda tasarlanmış implantlar tercih edilmelidir (Şener ve ark. 2003, 2004).

Dental implantların makroskopik özellikleri; gövde dizaynı, yiv aralığı, yiv derinliği ve yiv şekli ilk yerleştirme, iyileşme ve protetik yükleme sırasında önemli bir rol oynar. Misch kemik-implant ara yüzeyinde oluşan 3 tip kuvvet tanımlamıştır. Bunlar çekme (tensile stress), sıkıştırma (compressive stress) ve makaslama (shear stress) kuvvetleridir. Kütleli uzatmak veya germek için uygulanan kuvvet sonucunda oluşan strese çekme (tensile stress), kütleli sıkıştırma veya kısaltmaya çalışan kuvvet sonucunda oluşan gerilimler sıkışma (compressive stress), kütleli çevirme veya kaydırmaya zorlayan kuvvet sonucunda oluşan stres ise makaslama (shear stress)

gerilimi olarak adlandırılır (Phillips ve Skinner 1991). Sıkışma tipi kuvvetler kemik-implant ara yüzeyinde sıkı bir ilişki sağlamaya sebep olurken, makaslama ve çekme tipi kuvvetler kemik implant ara yüzeyinde nesnelere birbirinden uzaklaşmaya sebep olan yıkıcı kuvvetlerdir. Makaslama tipi kuvvetler diğer kuvvet vektörleriyle kıyaslandığında implant için en yıkıcı tip kuvvetlerdir. Genel olarak implant protez sisteminde en iyi kabul edilebilen kuvvetler sıkışma tipi kuvvetlerdir (Misch 2005).

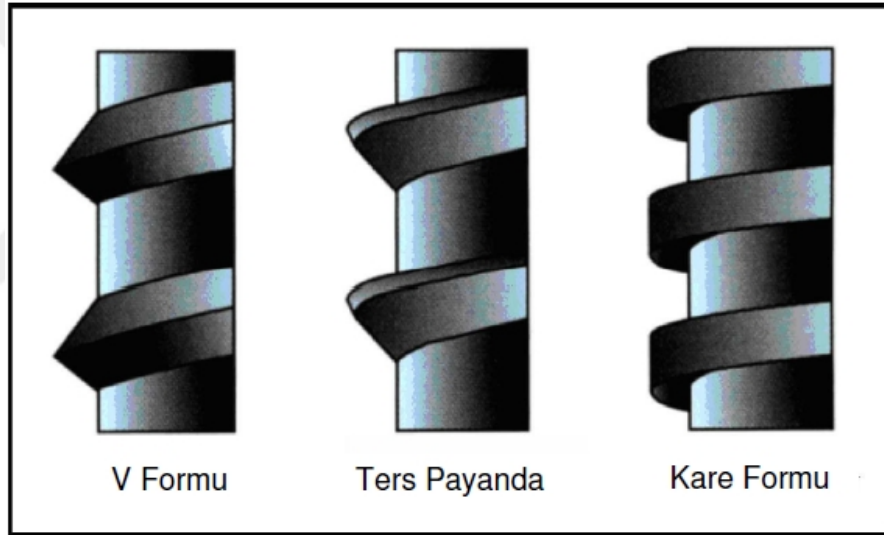
Günümüzde kullanılan implantlar gövde geometrileri açısından kök formundadır. Bu formlar üretici firmalara göre değişerek, apikale doğru düz, daralan, ovoid biçimde sonlanan veya genişleyen şekillerde olabilir. Bu formlar arasındaki temel fark gövdenin tork uygulanarak kemiğe yerleştirilmesini sağlayan yivlere sahip olup olmamasına dayanmaktadır. Bu tasarıma sahip implantlar vida tipi (screw type) implantlar olarak adlandırılırken yivsiz olan ve kemiğe itilerek yerleştirilen implantlara ise silindirik (pres-fit cylinder) implantlar adı verilmektedir (Binon 2000). Vida tipindeki implantlar kemiğin daha iyi kabul edebileceği kuvvet dağılım özellikleri sergilerken özellikle silindirik implantlar gelen oklüzal yükleri kemiğe makaslama tipi kuvvetler halinde iletilmesine sebep olmaktadır (Misch 1999).

Dental implantlar üzerindeki yivler birincil teması artıracak, yüzey alanını genişletecek ve kemik-implant birleşim bölgesinde oluşan kuvvetlerin dağıtılmasına yardımcı olacak şekilde tasarlanırlar (Ivanoff ve ark. 1999).

Yiv şekli kemik yüzeyine gelen kuvvetlerin değişmesinde rol oynayan önemli bir faktördür. Dental implant tasarımlarında sıklıkla kare, “V” şekilli ve ters payandalı yiv şekilleri kullanılır (Misch 1999) (Şekil 2.1). Geleneksel mühendislik uygulamalarında “V” şekilli tasarım, yük taşımadan ziyade metal parçaların birbirine bağlanmasında kullanılırken, payandalı yiv tasarımı çekme kuvvetlerine karşı en dayanıklı tasarım şeklidir. Ancak dental implantların yiv şekilleri uzun dönemli oklüzal ve gömülme kuvvetlerine karşı dayanıklı olma ihtiyacına göre tasarlanmalıdır. Bu nedenle gömülme ve baskı kuvvetlerine karşı en uygun alanı sağlayan kare yiv tasarımı sıklıkla kullanılmaktadır. Chun ve ark. (2002); V, kare ve ters payanda yiv formlarına sahip implantları karşılaştırdıkları iki boyutlu sonlu elemanlar analizi çalışmasında, V şekilli ve ters payanda şekilli implantlarda benzer sonuçlar çıkmış ancak özellikle makaslama tipi kuvvetlerde kare formlu implantın daha üstün olduğu görülmüştür. Yapılan bir hayvan deneyinde aynı vida adımı ve

derinliğine sahip üç implant yiv formu kullanılmış ve kare yiv formunun iyileşme sonrasında geri çıkarma tork değerinin daha yüksek olduğu görülmüştür (Steigenga ve ark. 2003).

Günümüzde implant tasarımı ile ilgili yeni konseptler çıkmaktadır bunlardan biri de “çift sarmallı” veya “üç sarmallı” implant tasarımlarıdır (örn: Nobel Biocare USA Inc., Yorba Linda, CA; Paragon & Calcitec, Centerpulse Dental Inc., Carlsbad, CA). Bu implantlar osteotomi bölgesine vida adımlarının genişliği sayesinde daha hızlı yerleştirilebilirler. Bununla birlikte yerleşim için daha fazla tork değerleri gerektirirler. Avantaj olarak yiv adımları uzun olmasına karşın çift veya üçlü sarmallı olmaları nedeniyle tek sarmallı geleneksel implantlarla aynı fonksiyonel yüzey alanına sahiptirler (Steigenga ve ark. 2003).



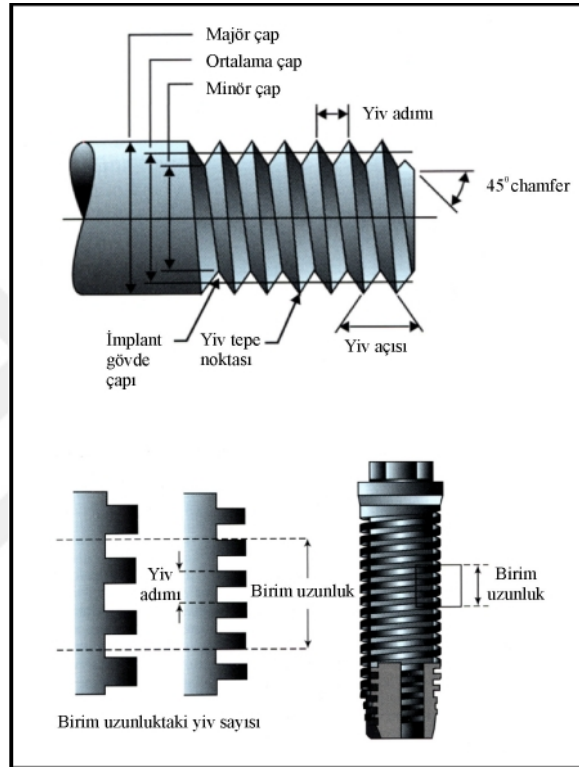
Şekil 2.1. Dental implantlarda sıklıkla kullanılan yiv tasarımı (Misch 1999).

Yiv derinliği, implantın en geniş çapı ve implant gövdesi arasındaki fark ile ifade edilir (Misch 1999) (Şekil 2.2). Diğer değişkenler sabit olduğunda implant yiv derinliğinin artması fonksiyonel yüzey alanını arttıracaktır. İmplant yiv derinliğinin azalmasıyla cerrahi işlem kolaylaşacak fakat implant yüzey alanı azalacaktır (Schwartz ve ark. 1996).

Yiv adımı ise komşu iki yivin uzun aksına çizilen 2 paralel çizgi arasındaki mesafedir (V şekilli yivler için) veya aynı aksiyel düzlemde, birim uzunluktaki yiv sayısıdır (Misch 1999) (Şekil 2.2). Yiv adımı azaldıkça yani yiv sayısı artıkça diğer tüm değişkenler sabit iken implantın fonksiyonel yüzey alanı artacaktır. İmplant yiv

sayısı azaldıkça yani vida adımı arttıkça özellikle daha yoğun (dens) kemiklerde cerrahi yerleştirme zorlaşacaktır.

En sık kullanılan implant yiv derinliği 0,38 mm, yiv aralığı 0,6 mm, çap ise 3,75 mm'dir. Ağızın farklı bölgelerindeki mekanik, estetik ve anatomik gereksinimlere cevap verecek şekilde çeşitli çaplarda (dar, standart, geniş) benzer gövde tasarımları sunulmuştur (Binon 2000).



Şekil 2.2. İmplant makro geometrisi (Misch 1999).

2.3.3. Mikro Tasarım (İmplant Yüzey) Özellikleri

Dental implantların başarılı şekilde osseointegrasyonu, kemik ile implantın yüzey etkileşimlerine bağlıdır. Bu amaçla yüzeyler pürüzlü yapıda şekillendirilmektedir.

Pürüzlendirmenin faydaları:

- 1- Rotasyon ve çekme kuvvetlerine karşı implantın direnci artar.
- 2- Yüzey alanı yaklaşık 5 kat artar ve daha dengeli bir kuvvet dağılımı gerçekleşir. Yani birim alana uygulanan kuvvet azaldığından implant çevresindeki kemik üzerinde yoğunlaşan stres belirgin (1/3 oranında) olarak azalır.

3-İmplantın mikromekanik tutuculuğu artar.

4-Porözlü yüzeylere kemik daha iyi penetre olmakta ve daha iyi tutunmaktadır (Uzun ve Keyf 2007).

Branemark ilk olarak düzgün “machined” yüzeyli titanyum implantlar kullanmıştır, fakat daha sonra bu implantlar çeşitli yüzey uygulamaları ile geliştirilerek daha başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Partikül püskürtme, asit etch, plazma sprej, hidroksiapatit plazma sprej veya bunların kombinasyonu bu amaçla kullanılmıştır. Bu işlemler ile yüzey alanı artırılarak kısa sürede daha başarılı bir osseointegrasyon oluşturulması sağlanmaktadır (Beriat ve ark. 2009).

Yüzey pürüzlülüklerini artırmak ve osseointegrasyonu geliştirmek amacıyla geliştirilen metotları Bagno ve Di Bello (2004) üç ana sınıfta belirtmektedirler.

1. Fiziksel (mekanik) metotlar
2. Kimyasal metotlar
3. Biyokimyasal metotlar

2.3.3.1. Fiziksel (Mekanik) Metotlar

Yüzey şekli, mekanik yöntemlerle oluşturulur. En fazla kullanılan mekanik yöntemler kesme (cutting), tornalama (turning), işleme (machining), titanyum plazma sprej (TPS), kumlama (blasting) ve cilalamadır (polishing) (Bagno ve Di Bello 2004).

2.3.3.1.1. Kesme

Bir karbon separe ile metal yüzeyinin pürüzlendirilmesidir. Kesme hızı ve basıncı ayarlanabilir. Böylece pürüzlülük derecesi kontrol altına alınır. Bu yöntem mekanik deformasyona sebep olduğundan dental implantlarda çok fazla tercih edilen bir metot değildir (Bagno ve Di Bello 2004).

2.3.3.1.2. Tortalama

Paslanmaz çelikten bir kesme apanye ile yapılmaktadır. Bu işlem metal yüzeyinde morfolojik değişiklikler yapmaktadır. Daha kontrollü olduğu için titanyum ve alaşımlarında mekanik deformasyona sebep olmamaktadır (Bagno ve Di Bello 2004).

Tortalama işlemi sonucunda bazı yüzey özellikleri meydana gelmektedir. Yüzey topografisi, tortalama işlemi yönü boyunca oluklar içermektedir. Yüzey tabakası plastik olarak deforme edilerek aşındırılmıştır. Yüzey temizleme çözücülerine ya da tortalama işleminde kullanılan kayganlaştırıcı solüsyonlardan arta kalan organik ve inorganik (kalsiyum, demir, sülfür, silisyum, klor, vb.) kirleticiler titanyum yüzeyinde mevcut olabilir (Brunette ve ark. 2001).

2.3.3.1.3. Titanyum Plazma Sprey ile Pürüzlendirme (TPS)

Titanyum Plazma Sprey (TPS) 1974'ten itibaren implantların kemikteki tutunmasını arttırmak için geliştirilmiştir (Scacchi 2000). İmplant yüzeyine yüksek sıcaklıkta titanyum tozları püskürtülerek elde edilir. TPS kaplama ortalama 7 µm'lik bir pürüzlülük sağlar ve implantın yüzey alanını genişletir (Le Guehenec ve ark. 2007). Bu üç boyutlu topografyanın, kemik implant arayüzünde çekme kuvvetini artırdığı gösterilmiştir (Buser ve ark. 1991).

Leize ve ark. (2000), değişik sebeplerle sökülen TPS kaplı implantları elektron mikroskopu ile inceledikleri çalışmada kemik ile kimyasal bir bağlantı olduğunu ve pürüzlü yüzey içine doğru kalsiyum fosfat kristallerinin büyüdüğünü gözlemlemişlerdir.

Plazma sprej uygulanmış implant kullanımının bir dezavantajı, implantın kemik içine yerleştirilmesinden sonra bu titanyum tabakasının ayrılmasıdır. Franchi ve ark. (2004), plazma sprej uygulanmış, kumlanmış ve asitle pürüzlendirilmiş (100 µm alüminyum oksit veya 120 µm zirkonyum oksit parçacıklarıyla kumlanmış) ve tortalanmış implantlar üzerinden partiküllerin ayrılmalarını incelemişlerdir. Koyunların femoral ve tibial diafizlerine yerleştirilmelerinden 14 gün sonra sadece titanyum plazma sprej uygulanmış yüzeyli örneklerde titanyum artıkları gözlenmiştir. Bu olgu implant yerleşimi sırasında kemik kavitesi ile implant yüzeyi

arasındaki sürtünme ile ilişkilendirilmiş; ancak sürecin oluşumu aydınlatılmış değildir.

2.3.3.1.4. Kumlama ile Pürüzlendirme (Sand Blasting)

Bu yöntemde abraziv seramik partikülleri bir sıvı aracılığıyla yüzeye uygulanır. Yaygın kullanılan seramik parçacıkları alümina (Al_2O_3), titanyum dioksit (TiO_2) ve kalsiyum fosfattır (CaP) (Rasmusson ve ark. 2001; Bagno ve Di Bello 2004; Le Guehenec ve ark. 2007). Alümina (Al_2O_3) uygulanabilirliği kolay olan ve yüzeyde değişik pürüzlülük yaratabilen bir materyal olmasına rağmen asit pasifizasyonu, ultrasonik temizleme ve sterilizasyondan sonra bile kalıntı bırakabilir. Al_2O_3 asitte çözünmez ve titanyum yüzeyinden uzaklaştırılması zordur (Aparicio ve ark. 2003). Bazı araştırmacılara göre kumlama işleminin yüzeyde kalıntılar bırakması sonucu kemik iyileşme sürecini değiştirebileceği, yüzeyde kalan Al_2O_3 parçacıklarının osseointegrasyon sürecini katalize edeceği için fayda sağlayacağına (Wennerberg ve ark. 1996), aksine bazı araştırmacılar ise kalsiyumla olası bir yarışma içerisinde olacakları için alüminyum iyonlarının kemik oluşumunu bozacağına inanmaktadırlar (Darvell ve ark. 1995).

Ortalama 25 μm büyüklüğe sahip titanyum dioksit (TiO_2) partikülleri kullanılır ve yaklaşık 1-2 μm bir pürüzlülük oluşturulur. TiO_2 ile pürüzlendirilmiş implantların düz yüzeylere göre daha fazla kemik teması sağladığını bildiren birçok deneysel çalışma (Gotfredsen ve ark. 1995; Rasmusson ve ark. 2001), daha fazla kemik seviyeleri ve uzun dönem başarı sağladığını bildiren birçok klinik çalışma mevcuttur (Gotfredsen ve Karlsson 2001; Rasmusson ve ark. 2005).

TiOblastTM (Astra-Tech, TiOblastTM, İsveç), TiO_2 ile pürüzlendirilen ve yaygın olarak kullanılan implantlardır (Rasmusson ve ark. 2005).

Albrektsson ve Wennerberg (2004b), TiUnite®, Frialit-2, Sand Blasted-Large Grit-Acid Etched (SLA), Osseotite ve TiOblastTM implantlarla ilgili yapılmış retrospektif, prospektif ve karşılaştırmalı çalışmaları incelemişler ve en başarılı sonuçların TiOblastTM implantlar ile oluştuğunu söylemişlerdir.

Hidroksiapatit (HA), beta trikalsiyum fosfat gibi kalsiyum fosfatlar da pürüzlendirmede kullanılabilir. Bu materyallerin de düz yüzeylere göre karşılaştırmalı çalışmaları mevcuttur (Novaes ve ark. 2002; Piattelli ve ark. 2002).

2.3.3.2. Kimyasal Metotlar

Kimyasal metotlar, titanyumun kimyasal yapısında özellikle de yüzey tabakasında modifikasyonlar yapmak için uygulanırlar.

2.3.3.2.1. Asitle Dağlayarak (acid etching) Pürüzlendirme

Hidroklorik asit (HCl), H_2SO_4 , HNO_3 ve HF gibi güçlü asitlerle titanyum yüzeylerin pürüzlendirilmesi yaygın kullanılan diğer pürüzlendirme metotlarıdır. Asitleme ile implant yüzeyinde 1,5-2 μm çapında çukurcuklar oluştuğu bildirilmektedir (Massaro ve ark. 2002). Ayrıca asitlemenin osseointegrasyonu önemli düzeyde hızlandığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (Klokkevold ve ark. 1997).

Tavşan femurlarına yerleştirilen tornalanmış ve asitle pürüzlendirilmiş (HCl ve H_2SO_4) implant yüzeyleri karşılaştırılmıştır (Klokkevold ve ark. 1997). Pürüzlendirilmiş yüzey çok küçük (1 ila 2 μm) çıkıntı ve girintilerin düzenli dağılımı olarak karakterize edilmiştir. İmplantların çıkarma torku değerleri; tavşanlara yerleştirilmelerinden 2 ay sonra değerlendirilmiş ve asitle pürüzlendirilmiş implantlar için (20,50 Ncm) tornalanmış implantlara (4,95 Ncm) göre 4 kat daha yüksek değerler elde edilmiştir.

Cho ve Park (2003), tavşan kemiğine yerleştirdikleri titanyum implantları önce 120 saniye HF, daha sonra da 80 °C'de konsantre HCl ve H_2SO_4 karışımına sokarak çift asitleme tekniği (dual etching) ile pürüzlendirmişlerdir. Düz yüzeylere göre çıkarma tork değerleri anlamlı derecede farklı bulunmuştur.

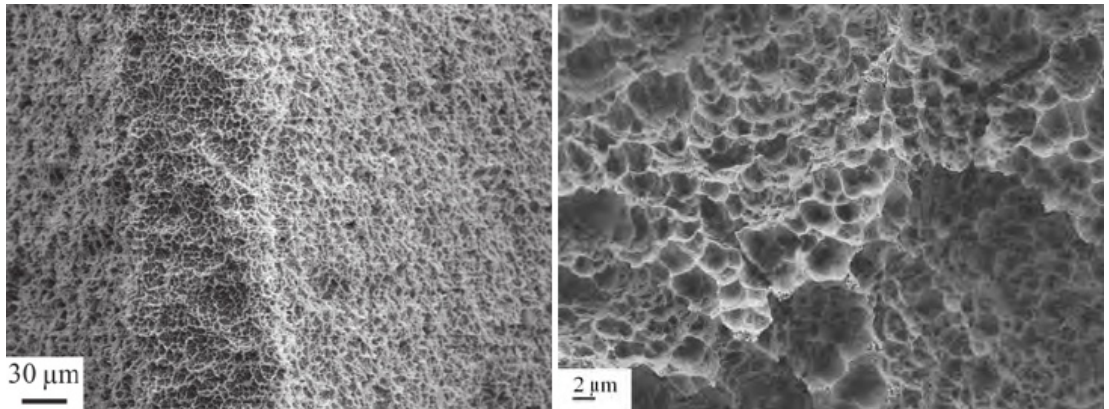
İlk olarak 1986 yılında New Ledermann Screw, daha sonra 1989 yılında Frialit-2 ve 1998'de SLA (Sand Blasted-Large Grit-Acid Etched) ve Osteotite implantlar piyasaya sürülmüştür. Günümüzde benzer tekniklerle üretilen farklı isimler altında implantlar mevcuttur.

2.3.3.2.1.1. Kumlanmış ve Asitle Pürüzlendirilmiş İmplantlar

Bu implantlar Deep Profile Surface (DPS), TPS ve Cell Plus olarak farklı yüzeylerde tasarlanmıştır. Fralit-2 implant yüzeyleri kumlanmış ve asitle pürüzlendirilmiştir. Bu sebeple SLA yüzeye benzemektedirler. 696 Fralit-2 implantla yapılan 5 yıllık bir çalışmada başarı oranı % 96 bulunmuştur. Cell Plus yüzeyler yüksek ısıda asitleme ve kumlama yapılmış orta derece pürüzlü yüzeyler olup ortalama 2,75 µm yüzey pürüzlülüğüne sahiptir (Uzun ve Keyf 2007).

2.3.3.2.1.2. Sandblasted Large Grid Acid-Etched (SLA) İmplantlar

1997'de Straumann tarafından piyasaya sürülen implantlar büyük kum tanelerinin implant üzerine püskürtülmesi ile elde edilir (Martin ve ark. 1995) (Şekil 2.3). Orta derece pürüzlü yüzeylerdir. Asitin uygulanması ile yüzeyde 2-4 µm mikro çukurcuklar elde edilir. Pürüzlülük derecesi implant yüzeyi boyunca aynıdır ve kaplama bir yüzey değildir. Buser ve ark. (1991), farklı implant yüzeylerinde kemik-implant temasını histolojik olarak incelemişler ve Electropolished, Medium-grid kumlanmış-asitlenmiş yüzey, Large-grid kumlanmış yüzey, TPS yüzey, HA kaplama yüzey, SLA yüzeyler karşılaştırıldığında, HA kaplı yüzeylerden sonra en çok kemik-implant temasının SLA yüzeylerde olduğunu göstermişlerdir. Martin ve ark. (1995), osteoblast benzeri hücrelerde alkalen fosfataz aktivitesinin SLA yüzeylerde TPS yüzeylere göre daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Li ve ark. (2002), SLA yüzeylerin tork direncini asit uygulanmış torna yüzeylerden daha fazla bulmuşlardır.



Şekil 2.3. SLA yüzeyin SEM görüntüsü (Ballo ve ark. 2011).

2.3.3.2.1.3. SLActive Yüzey İmplantlar

SLA implant yüzeyine hidrofilik özellik kazandırılmıştır. Böylece doku içerisine yerleştirildiğinde implant yüzeyi kanı üzerindeki mikroporlara çeker. SLActive implantları ile yapılan çalışmalar; hidrofilik yüzeyin implant-kemik bağlantısını daha kısa sürede gerçekleştirdiğini ortaya koymuştur. Hidrofilik yüzeyli implantlar hidrofobik yüzeyli implantlarla karşılaştırıldığında ilk 4 haftada belirgin bir iyileşme potansiyeli ve ortalama stabilite artışı farkı gözlenmiştir. SLActive yüzeye serum albuminlerinin SLA yüzeyli implantlara oranla daha yoğun bir şekilde tutunduğunu göstermiştir (Bartee 2001).

2.3.3.2.1.4. Osseotite implantlar

İmplant yüzeylerine hidroklorik ve sülfürik asit ile iki kez asitle pürüzlendirme işlemi uygulanmıştır. İmplantın boyun kısmı peri-implantitis riskini azaltmak için makinayla hazırlanmış yüzey olarak bırakılır. Bu implantlar minimal pürüzlüdür. Osseotite dual-asit-etch yüzeylerde en uzun takipli çalışma 6 yıllıktır ve başarı oranları % 95-99'dur (Uzun ve Keyf 2007).

2.3.3.2.2. Dental İmplantların Anodizasyon ile Pürüzlendirilmesi

Titanyumun H_2SO_4 , H_3PO_4 , HNO_3 , HF gibi güçlü asitler içerisinde yüksek yoğunlukta ($200 A/m^2$) veya potansiyelde (100 V) potansiyostatik veya galvanostatik anodizasyonu sonucu mikro veya nano poröz yüzeyler elde edilebilmektedir (Le Guehenec ve ark. 2007). Bu uygulama, pasifleştirilmiş yüzeylerle karşılaştırıldığında titanyum oksit tabakasının kalınlaşmasıyla sonuçlanır. Bu işlem sürecinde oksit tabakada poröz mikro yapılar oluşur (Şekil 2.4). Birçok çalışma bu yüzey modifikasyonunun diğer yüzeylere kıyasla, erken implantasyon zamanında konak implant cevabını iyileştirdiğini göstermiştir (Sul ve ark. 2006).

Oksit tabakası 5 nm civarında bir kalınlığa sahiptir ve saf titanyumun biyouyumluluğunun arttırılmasını sağlar. Bu oksit tabakasının kalınlaştırılmasının kemik cevabını olumlu etkilediği bildirilmiştir (Albrektsson ve ark. 2000).

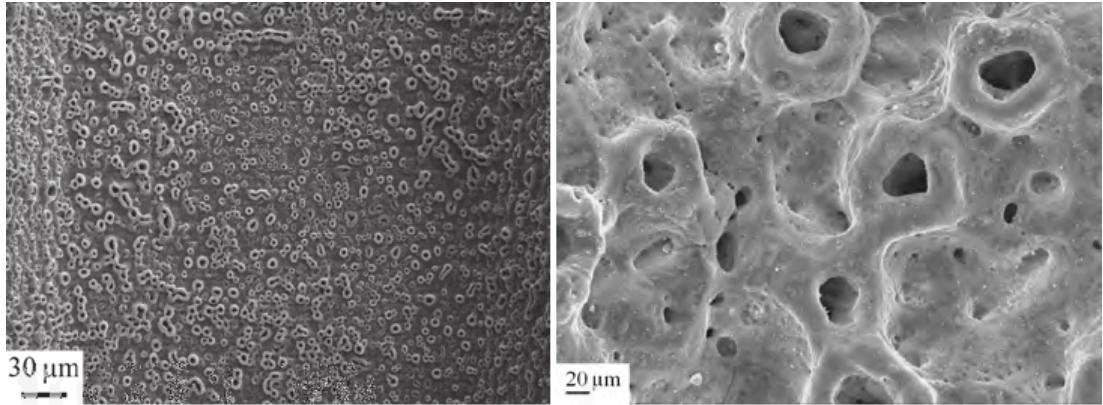
Anodize edilmiş, kumlanmış ve asitle pürüzlendirilmiş, plazma sprey uygulanmış, asitle pürüzlendirilmiş ve tornalanmış yüzeylere osteoblastların cevapları karşılaştırılmıştır. Kumlama ve asitle pürüzlendirmenin kombine yapıldığı

yüzeylerde hücre yayılması oranı belirgin olarak artmıştır. Yazarlar hem kaba hem de mikro yapıda pürüzsüz yüzeylerde, farklılaşma ve kalsifikasyonun oluştuğunu gözlemlemişler ve poröz mikro yapılı kaba yüzeylerin hücre yayılması oranını artıracığı yorumunu getirmişlerdir (Sammons ve ark. 2005).

Glauser ve ark. (2007), 29 tane alt çeneye, 22 tane de üst çeneye TiUnite® implant yerleştirmişler ve beş sene sonundaki marjinal kemik kaybı, rezonans frekans analizi, ve başarı oranlarını inceledikleri diğer çalışmalarında da benzer sonuçların çıktığını belirtmektedirler.

Jungner ve ark. (2005), anodize yüzeyli implantların klinik başarılarının düz yüzeye göre daha üstün olduğunu belirtmektedirler.

Sul ve ark. (2002b), 600, 800, 1000 nm oksit tabaka kalınlığına sahip implantlarla, 17-200 nm kalınlığa sahip implantların çıkarma torku karşılaştırma deneylerinde çok daha yüksek değerler bulduklarını bildirmektedirler. İlave olarak Sul ve ark. (2002a), anodize yüzey ve düz yüzeyli implantları tavşan kemiğine yerleştirip, çıkarma torku ve rezonans frekans değerlerini karşılaştırdıkları çalışmada anodize yüzeylerde belirgin bir artış olduğunu belirtmektedirler.



Şekil 2.4. Anodizasyon ile pürüzlendirilmiş implant yüzeyinin SEM görüntüsü (Ballo ve ark. 2011).

2.3.3.3. Biyokimyasal Metotlar

2.3.3.3.1. Dental İmplantların Flor ile Modifiye Edilmesi

Kemiğin temel elementlerinden biri olan florun osteogenezi arttırmak amacıyla yüzeye eklendiği kimyasal bir modifikasyondur (Cooper ve ark. 2006) (Şekil 2.5).

Asidik bir bölgede flor iyonları HF oluşturarak titanyum yüzeyindeki pasif film tabakasının yıkımına yol açabilirler. Florun aslında titanyum için tehlikeli olan bu özelliklerinin yanında titanyum, flor iyonlarına çok tepkilidir ve hemen çözünebilen titanyum tetraflorid (TiF_4) oluşturur. Titanyum, flor ile modifiye edildiği zaman hem yüzey pürüzlülüğüne hem de florun osseointegrasyonu hızlandırıcı özelliğine sahip olmaktadır (Le Guehenec ve ark. 2007).

Flor kemik rejenerasyonunu artırır. Kalsifikasyona neden olan büyüme faktörlerini artırır. Çoğu büyüme faktörünü sentezleyen osteoprogenitör hücreler veya farklılaşmamış osteoblastlar üzerinde etkilidir (Ellingsen 2006). Ayrıca flor alkalen fosfataz aktivitesine katkıda bulunur (Anderson ve ark. 1991; Ellingsen ve ark. 2004).

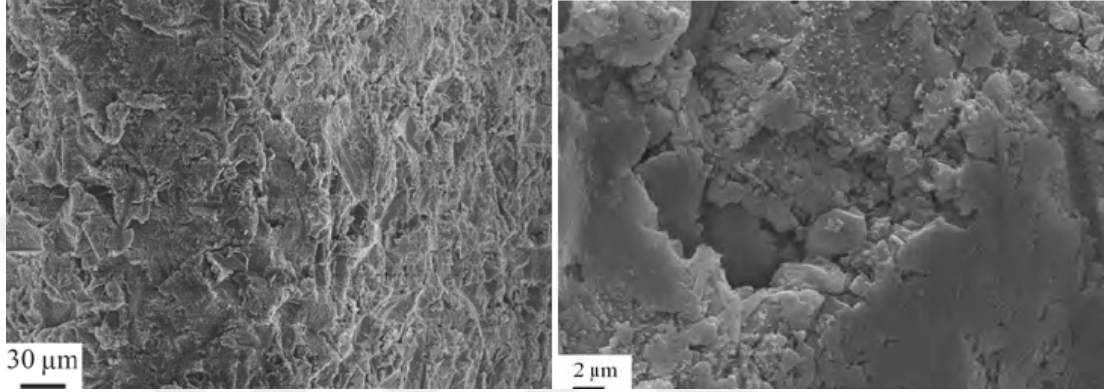
Florid iyonu, kemik dokusu veya dişteki hidroksapatitle daha az çözünme oranına ve gelişmiş kristaliniteye sahip fluoroapatit ya da floritlenmiş hidroksiapatit oluşumuna sebep olur (Caverzasio ve ark. 1998).

Titanyum dioksit (TiO_2) yüzeylerin floridle modifikasyonu ile titanyum florid bileşiği oluşmaktadır. Floridle modifiye edilen titanyum kemiğe yerleştirildiğinde, yüzeyler nötral pH'da kemikten gelen fosfatlar ile karşılaşır. Böylece fosfattaki oksijenin floridle yer değiştirmesi ve kemikle titanyum arasında kovalent bağ oluşturarak titanyuma bağlanması meydana gelecektir. Floridin ayrıca hidroksiapatit üzerine olan glikozaminoglikan ve proteoglikan absorpsiyonunu önleyici etkisi de bildirilmiştir (Ellingsen 2000).

Osseospeed implantlar (Astra Tech, Mölndal, Sweden), florla modifiye edilmiş ve potansiyel biyoaktif olduğu belirtilmiş dental implantlardır. Bu implantlar 2004 yılının son çeyreğinde TiO_2 ile orta derecede pürüzlendirilmiş aynı firmaya ait

TiOblast implantların flor ile modifikasyonu olarak piyasaya sürülmüştür. (Wennerberg ve Albrektsson 2006).

Geçkili ve ark. (2009), 27 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada florla modifiye edilmiş Osseospeed yüzeyli implantların florla modifiye edilmemiş TiOblast yüzeyli implantlara göre iyileşmenin erken döneminde bile daha stabil olduğu bildirmiştir.



Şekil 2.5. Florlu implantların yüzeyinin SEM görüntüsü (Ballo ve ark. 2011).

2.3.3.3.2. Dental İmplantların Kalsiyum Fosfat (CaP) ile Kaplanmaları

Kalsiyum fosfat biyomateryali kemik mineraline benzerdir. Yüzeylerinde kemik apatitine benzer mineral veya karbonat hidroksiapatit kaplıdır ve biyoaktiftir. Güçlü bir kemik-kalsiyum fosfat bağlantısı oluştururlar (Albrektsson ve Wennerberg 2004a).

İmplant uygulanmasını takiben, implant yüzeyinde biyolojik apatit birikimini sağlayarak, osteojenik hücrelerin bu bölgeye göçüne sebep olduğu savunulmuştur (Davies 2003; Le Guehenec ve ark. 2007).

CaP kaplamanın kemik iyileşmesini 3 sebepten dolayı geliştirdiği belirtilmektedir (Cooper ve ark. 2006):

1. Doğal kemik benzeri iyileşme göstermesi
2. Proteinlerin ve büyüme faktörlerinin absorpsiyonunda artış
3. Osseokondüksiyonu hızlandırması

2.3.3.3.3. Dental İmplantların Hidroksiapatit İle Kaplanması

Dental implantların hidroksiapatit ile kaplanmasında sol-jel kaplama, plazma sprej, elektroforetik çökme, püskürtme depolanması veya biyomimetik birikme gibi farklı metotlar kullanılmıştır. Fakat klinik olarak yaygın kullanılan metot plazma sprej uygulamasıdır. Bu metotta hidroksiapatit partikülleri yüksek sıcaklıkta bir plazma torkuna enjekte edilir ve titanyum yüzeyine püskürtülür. Daha sonra titanyumla hidroksiapatit birleşerek bir film tabakası oluştururlar. Bu kalınlık 1-2 µm ile 1-2 mm arasında değişir. Kaplamanın yüzeye mekanik olarak tutunması için titanyum yüzeyin kaplamadan önce pürüzlendirilmesi gerekir (Le Guehennec ve ark. 2007).

Plazma sprej tekniği ile hidroksiapatit kaplanmasının bazı dezavantajları vardır. Bunlar; titanyumla birleşme yerinde artık stresler, püskürtülen tozun bileşimi ve kristalizasyonunda olumsuz değişimler ve kaplamada oluşan porözitelere. Ayrıca bu teknik ile kaplamanın delaminasyonu (yorgunluk) sonucu implant-kaplama birleşim yerinde kopmalar meydana gelebilir (Wheeler 1996; Le Guehennec ve ark. 2007).

Hidroksiapatit kaplamanın dental implantolojide kullanılıp kullanılmayacağı henüz tam olarak bulunamamıştır ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (Le Guehennec ve ark. 2007).

2.3.3.4. Yüzey Modifikasyonlarında Son Gelişmeler

İmplant yüzeylerinin pürüzlendirilmesinde değişik metotlardan faydalanılmaktadır. Son zamanlarda geliştirilen yüzey modifikasyonlarından bazıları; implant yüzeyinin insülin ile kaplanması, bifosfonatlarla kaplama, büyüme faktörleri ile kaplama, nano yüzeyler bioaktif ajanlar ile implant yüzeylerinin kaplanması ve hidrofilik yüzeylerdir (Kılınç ve Erkmen 2011).

2.3.3.4.1. İmplant Yüzeyinin İnsülin ile Kaplanması

İnsülinle sistemik tedavi, diabetik hayvanlarda kemiğin iyileşmesini engelleyen durumu, rezorpsiyonun ve kemiğin formasyonunun gelişiminin inhibisyonu yoluyla tersine çevirmektedir (Beam ve ark. 2002). Ancak, bu çalışma, diyabetik hastalarda iyileşmeyi bozan gelişim için insülinin direkt etkisinin olup

olmadığını açıklığa kavuşturmada başarısız kalmıştır. Daha önce yapılan bir çalışma insülinin kallus üzerinde doğrudan etkisi ile diyabetik hastalarda kırık iyileşme sürecinde kritik olduğunun gösterilmesiyle insülinin sağlıklı hayvanlarda kırık iyileşmesi üzerine doğrudan bir etkisi olabileceği belirtilmiştir (Gandhi ve ark. 2005).

Wang ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada insülinin yavaş salınımlı lokal olarak kullanılabilinecek bir formunu implantların yüzeyine yükleme yaparak diyabetik farelere yerleştirmişlerdir. Bu çalışmada, insülin içeren kopolilaktik/glikolik asit (PLGA) mikrokapsülleri direkt olarak implant yüzeyine uygulanmıştır. Bu çalışma sonucunda insülin uygulamasının implant kemik kontakını arttırdığı ve diyabetik farelerde implantasyonun başarı oranını artırdığı bulunmuştur (Wang ve ark. 2011).

2.3.3.4.2. İmplant Yüzeylerinin Bifosfonatlar ile Kaplanması

Yapılan bir çalışmada bisfosfonatla modifiye edilmiş titanyum implantların peri-implant bölgesinde kemik yoğunluğunu arttırdıkları gösterilmiştir (Josse ve ark. 2004). Pamidronat ya da zoledronat içerisine batırılan hidroksiapatit kaplı dental implantların kullanıldığı diğer deneysel çalışmalarda kemik temas alanında belirgin bir artış gözlenmiştir (Yoshinari ve ark. 2001; Peter ve ark. 2005).

2.3.3.4.3. İmplant Yüzeylerinin Büyüme Faktörleri ile Kaplanması

İmplant yüzeyleri osseointegrasyonu yönlendirmek için büyüme faktörleriyle kaplanabilir. Lan ve ark. (2006), tavşanlarda rekombinant kemik morfogenetik proteini-2 (rhBMP-2) ve rekombinant insan fibroblast büyüme faktörü (rhbFGF) veya rekombinant insan insülin benzeri büyüme faktörü-1 (rhIGF-1) kombinasyonunun kemik implant osseointegrasyon üzerindeki etkisini incelemişlerdir. 64 implant, polilaktik asit ile kaplanmış ve eşit olarak 4 gruba ayrılmış. Grup 1'deki implantlara 1,0 mg rhBMP-2 ve 200 µg rhbFGF, grup 2'ye 1,0 mg rhBMP-2 ve 250 µg rhIGF-1, grup 3'te 1.0 mg rhBMP-2 ve grup 4'e kontrol olarak hiçbir büyüme faktörü uygulanmamıştır. Tavşanların femurlarından implantasyondan 12 hafta sonra, implantları çevreleyen kemik toplanmış ve konfokal lazer tarama mikroskopisi analizi için hazırlanmıştır. RhBMP-2 ve rhBMP-2 olmayan gruplar arasında kemik oluşumunda 4. veya 8. haftalar arasında istatistiksel

olarak bir fark çıkmıştır. Grup 1 ve 2'deki yeni kemik oluşumu 8. haftada grup 3'e göre daha fazla bulunmuştur. RhBMP-2'nin yeni kemik oluşumunu artırabileceği ve osseointegrasyonu iyileştirmek için rhbFGF ve rhIGF-1 ile sinerjik olarak hareket edebildiği sonucuna varılmıştır.

Nikolidakis ve ark. (2009), keçilerin femoral kondillerine implant yerleştirerek transforme edici büyüme faktörü $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)'in implantlarının erken kemik iyileşmesi üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Bu çalışmada sekiz sağlıklı dişi keçi kullanılmış ve biri kontrol, biri 0,5 μg TGF- $\beta 1$ yüklü ve diğeri 1,0 μg TGF- $\beta 1$ ile yüklenmiş olmak üzere üç implant yerleştirilmiştir. İmplantasyondan altı hafta sonra, TGF- $\beta 1$ yüklü implantların yaklaşık yarısında fibröz doku tabakası oluşmuştur. TGF- $\beta 1$ tedavisi olmayan implantlarda kemik implant teması en yüksek düzeyde olmakla birlikte 1,0 μg TGF- $\beta 1$ ile yapılan implantlar en düşük miktarı göstermiştir. Yazarlar düşük dozda TGF- $\beta 1$ 'in, implantasyon sonrası iyileşme evresinde trabeküler kemikte oral implantların osseointegrasyonu üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olduğuna karar vermişlerdir.

Ramazanoğlu ve ark. (2011), rhBMP-2 ve rekombinant insan vasküler endotelial büyüme faktörü I65 (rhVEGFI65) ile implant yüzeylerin kaplanması domuzlarda osseointegrasyonu etkileyip etkilemediğini incelenmişlerdir. Beş farklı implant grubu: (1) asit yüzey (AE; kontrol grubu); (2) CaP kaplı yüzey (CaP grubu); (3) CaP taşıyan rhBMP-2 (BMP grubu); (4) CaP taşıyan rhVEGFI65 (VEGF grubu); Ve (5) rhBMP-2 + rhVEGFI65 (BMP + VEGF grubu) içeren CaP taşıyan 9 domuzun frontal kafatasında test edilmiştir. Osseointegrasyon, 1, 2 ve 4 haftalık kemik oluşumunun histomorfometrik analizi ile değerlendirilmiştir. 2 hafta sonra BMP ve BMP + VEGF grupları AE kontrol grubuna kıyasla kemik hacminde belirgin bir artış göstermiştir. CaP kaplı tüm implantlar, 2 hafta boyunca AE kontrollerine kıyasla önemli düzeyde kemik implant temasında artış göstermiştir. Bununla birlikte, BMP + VEGF grubu, 4. haftada kemik implant temasını belirgin olarak arttırmamıştır. Biyomimetik CaP kaplı implant yüzeylerinin BMP ve VEGF ile birlikte kemik hacmini artırdığı fakat kemik implant temasını arttırmadığı sonucuna varılmıştır.

2.3.3.4.4. Nano Yüzeyler

Nano özellikler, hücrelerin bağlandığı özel bölgelerdeki protein konformasyonunu değiştirebilmektedir. Bu nedenle nanotopografi, hücre aktivitesini kontrol etmek ve yüzeye olan protein etkileşimlerini değiştirebilmek için önemlidir. Bu bölgedeki protein yüzey etkileşiminin osteoblast adezyonunu kontrol ettiği savunulmaktadır. İmplantın biyolojik ortam ile temasta olması durumunda meydana gelen protein absorpsiyonu hücrelerin ataçmanı ve çoğalmasını etkileyecektir (Park ve Webster 2005; Mendonca ve ark. 2008). Nano yüzeylerin etki ettiği diğer parametreler; artmış osteoblastik farklılaşma, artmış ıslanabilirlik, yüzeyin kimyasal reaktivitesindeki değişimlerdir (Tasker ve ark. 2007). Nano ölçek topografiler tek başına sağlıklı bir osseointegrasyonu temin etmek için yeterli değildir (Meirelles 2007).

2.3.3.4.5. Biyoaktif Ajanlar ile İmplant Yüzeyinin Kaplanması

Biyomimetik, titanyum implant yüzeylerine eklenebilecek biyoaktif ajanların incelendiği bir alandır. Biyomimetik ajanlar ekstraselüler matriks etkileşimleri ile yönlendirilen özgün hücrel cevapları ortaya çıkarmak amacıyla tasarlanan, anatomik yapıyı ya da fizyolojiyi tekrarlayabilen ya da taklit edebilen materyallerdir. İmplant yüzeyinin bu materyaller ile kaplanmasıyla, iyileşme aşamasının hızlandırılması amaçlanmaktadır (De Jonge ve ark. 2008).

Biyomimetik uygulamalar için kullanılacak ajanlar dört ana başlık altında toplanabilir. Bunlar:

*hidroksiapatit ve kalsiyum fosfat tuzlarını içeren biyoseramikler;

*Tip 1 kolajen, kemik morfogenetik proteinler (BMP) ve arjinin-glisin-aspartik asit (RGD) peptitlerini içeren biyoaktif proteinler;

*floridin dahil olduğu iyonlar ve

*kitosanın dahil olduğu polimerlerdir (Avila ve ark. 2009).

2.3.3.4.5.1. Biyoseramikler

Tıp ve diş hekimliğinde en çok kullanılan biyoseramikler kalsiyum fosfat tuzlarıdır (Ogilvie ve ark. 1987). Yapılan in vivo çalışmalarda hidroksiapatitin

implant yüzeyi ve canlı kemik arasındaki erken kemik oluşumunu desteklediği gösterilmiştir (Oonishi ve ark. 1989).

Birçok çalışmada, biyoseramiklerle kaplı implantların avantajları rapor edilmiştir. Buna karşın bazı çalışmalarda da yüzey pürüzlülüğü, materyalin rezorpsiyonu ve poröziteye bağlı olarak oluşan bakteriyel kolonizasyon ve kaplamanın implant yüzeyinden ayrılması gibi bazı dezavantajlar rapor edilmiştir (Johnson 1992; Lee ve ark. 2000).

2.3.3.4.5.2. Biyoaktif Proteinler

2.3.3.4.5.2.1. Tip I Kolajen

Tip I kolajenin implant yüzey kaplaması olarak düşünülme nedeni; kolajenin ekstraselüler matriks gelişimi için temel bileşen olması, bütün sert ve yumuşak dokulardaki varlığı ve yüksek boyutsal stabilitesidir. Büyük bir kısmı osteoblastlar tarafından üretilir ve kemik dokuda en çok bulunan protein olup kemik neoformasyonu için bir iskelet olarak görev yapar (De Jonge ve ark. 2008).

2.3.3.4.5.2.2. Kemik Morfogenetik Proteinler (BMP)

Kemik morfogenetik proteinler (BMP) biyomimetik uygulamalar için kullanılan biyoaktif proteinler arasında en fazla terapötik etkiye sahip ve en umut verici gruptur (De Jonge ve ark. 2008). Bu proteinlerin yüksek osteojenik potansiyele sahip olduğu bilinmektedir. BMP'lerin titanyum yüzeylerine immobilize olabilme yetenekleri implantlar üzerinde uygulanabilmelerini mümkün hale getirmiştir (Puleo ve ark. 2002).

BMP-2'nin endosseöz implantların çevresinde kemik oluşumunu indükleme kapasitesinin arttırdığı hayvan çalışmalarında ortaya konmuştur. Yapılan çalışmalarda oluşan kemik, uzun dönem stabilite göstermiştir (Schliephake ve ark. 2005).

2.3.3.4.5.2.3. Biyoaktif Peptitler

Yüzey modifikasyonu için bir diğer yaklaşım da ekstraselüler matrikste bulunan küçük peptitlerin hücre adezyonunu teşvik etmek amacıyla

immobilizasyonudur. Bunlardan en çok araştırılan peptit RGD arjinin, glisin ve aspartik proteininden izole edilir (Grzesik ve Robey 1994). İnsan osteoblast benzeri hücrelerinin RGD peptitleriyle kaplı yüzeylere adezyonu integrinler vasıtasıyla gerçekleşmektedir (Rezania ve Healy 1999). Bu kaplamanın osseointegrasyonu kolaylaştıracağı düşünülmektedir (De Jonge ve ark. 2008). Rossler ve ark. (2001), hayvan osteoblastlarının RGD peptitleri ile modifiye edilmiş yüzeylere bağlanması arttığını tespit etmişlerdir.

2.3.3.4.5.3. Polimerler

Kitosan önemli bir polimerdir. Biyouyumludur ve kontrollü ve tahmin edilebilen degradasyona sebep olur. İn vitro çalışmalar kitosan materyallerinin osteoblastların ataçman, büyüme ve ekstraselüler matriks sentezini desteklediğini göstermiştir. Birçok in vivo çalışmada kitosan filmlerinin, membran ve jellerinin; insan ve hayvan modellerinde kemik mineralizasyonu ve rejenerasyonunu arttırdığı kanıtlanmıştır (Bumgardner ve ark. 2003, 2007).

2.3.4. Cerrahi Teknik

İmplant yuvasının hazırlanması, geleneksel olarak yerleştirilmesi planlanan implantın boyutlarıyla uyumlu döner frezlerin belli düzen içerisinde serum akışı altında kullanılmasıyla gerçekleştirilir. Bu yöntemde implant bölgesindeki yumuşak doku tam kalınlık olarak kaldırılarak cerrahi bölgesindeki kemiğin tamamen görülür hale getirilmesi sağlanır. İmplant yatağının atravmatik olarak hazırlanması, daha sonrasında kemik iyileşmesinin başlayıp sağlıklı bir şekilde devam edebilmesi ve implant-kemik bağlantısının sağlanabilmesi için oldukça önemlidir. Cerrahi işlem sırasında dikkat edilmesi gereken en önemli konulardan biri kemik dokunun sürtünme sonucu açığa çıkan ısıya maruz kalmamasıdır. Kemik dokunun 47 °C de 1 dakika veya 40 °C de 7 dakika süresince ısıya maruz kalması osteosit hasarının gerçekleştiği eşik değerler olarak bildirilmiştir (Eriksson ve Adell 1986). Cerrahi işlem esnasında ısı artışının alveoler kemiğe zarar vermesini engelleyebilmek için keskin frezlerin kullanılması ve işlem boyunca serumla soğutma yapılması önerilir. Bunun yanında cerrahi işlem sırasında implant yerleştirilecek olan bölgedeki kemiğin yoğunluğuna göre işlem yapmak ortaya çıkabilecek hasarları en düşük seviyeye indirmektedir.

Cerrahi işlem sırasında tespit edilebilecek implant başarısı üzerine etki gösteren bir diğer önemli faktör ise implant yerleştirilecek bölgedeki kemiğin yoğunluğu ve miktarıdır. Dental implantlarda osseointegrasyonun oluşması için implant uygulanacak bölgedeki kemik yapısının yeterli yüksekliğe, genişliğe ve aynı zamanda yoğunluğa sahip olması gerekmektedir. Kemik yoğunluğunu değerlendirmek için sıklıkla Lekholm ve Zarb (1985)'in sınıflandırmasından yararlanılmaktadır. Bu sınıflamaya göre;

Tip 1 (Q 1); homojen kortikal kemiği,

Tip 2 (Q 2); yoğun trabeküler kemiği çevreleyen kalın kortikal kemiği,

Tip 3 (Q 3); yoğun trabeküler kemiği çevreleyen ince kortikal kemiği,

Tip 4 (Q 4); ince kortikal kemiği çevreleyen poröz (düşük yoğunlukta) kortikal kemiği ifade eder.

Branemark ve Schroeder'in orijinal araştırma raporlarından yola çıkıldığında temel olarak iki implant sistemi göze çarpmaktadır: a) çift aşamalı implant sistemi (submerged) b) tek aşamalı implant sistemi (non submerged) (Boynueğri ve ark. 2011).

Çift aşamalı cerrahi tekniğin, yeni kemik oluşumu ve yeniden şekillenmesini optimal düzeye çıkarmak için yapılması gerektiğini savunulmaktadır. İlk etapta implant osteoektomi yapıldıktan sonra dikkatli bir şekilde kemik yuvasına yerleştirilir ve mukoza altında konumlandırılır. Yaklaşık 3-6 aylık iyileşme periyodu sonrası alt yapının marjinal kısmı açığa çıkarılır ve transmukozal abutment bağlantısı sağlanır (Cecchinato ve ark. 2004).

Çift aşamalı implant sistemlerinin tercih edildiği klinik durumlar şunlardır:

1) İmplantın koronal kısmının kret seviyesinde konumlandırılması ile, transmukozal parça için daha estetik çıkış profili sağlanması

2) İyi bir yara kapanmasının gerektiği kemik augmentasyon prosedürleri ya da yönlendirilmiş kemik rejenerasyonunun uygulandığı vakalarda kemiğin ya da membranın açığa çıkmasının önlenmesi

3) Geçici restorasyonların etkili bir biçimde uygulanamayacağı durumlarda, osseointegrasyon periyodu boyunca implantları istenmeyen kuvvetlerden korunması

4) Oral epitel dokusunun implant gövdesi boyunca apikal migrasyonunun önlenmesidir (Boynueğri ve ark. 2011).

Çift aşamalı yaklaşımda, ikinci cerrahi operasyonun avantajı, protetik üst yapı yapılmadan önce, fasiyal ve krestal bölgenin direkt olarak değerlendirilip, minör defektlerin saptanabilmesidir.

Tek aşamalı sistemde implantlar, transmukozal olarak yerleştirilmekte ve ikinci cerrahi müdahale gerektirmemektedir. Bu teknikte implantların fonksiyonel yüklemesinden önce belirli bir iyileşme periyoduna bırakılması önerilmektedir. Tek aşamalı yaklaşımla yerleştirilen implant sistemlerinin avantajları şunlardır:

1) İkinci cerrahi müdahalenin gerekmemesi yara iyileşme süresini ortadan kaldırmaktadır, bu da protetik fazın erken başlamasına olanak vermektedir.

2) İmplant gövdesi alveolar kret seviyesinin üstünde konumlandığı için kemik seviyesinde mikro boşluk oluşmamaktadır.

3) İkinci cerrahi müdahale gerekmediğinden dolayı, hasta için hem maddi hem de zaman problemi en aza indirilmektedir.

4) Osseointegrasyon fazı boyunca implantlar klinik olarak değerlendirilebilmektedir (Buser ve ark. 1999).

2.3.5. İmplant Üzerine Uygulanan Aşırı Yükler

İmplant tedavisinin başarısını etkileyen en önemli faktörlerden bir tanesi okluzal kuvvetlerdir. Çiğneme sırasında ortaya çıkan bu kuvvetler fizyolojik sınırlar içerisinde kalabileceği gibi, hatalı yapılmış restoratif uygulamalar veya bireylerin diş sıkma ve diş gıcırdatma gibi alışkanlıklarına bağlı olarak aşırı kuvvetlerin ortaya çıkması sebebiyle implant komşu dokularında yoğun stres birikimine ve peri-implant kemik rezorbsiyonuna neden olabilmektedir (Misch 2005).

2.3.6. Mikrobiyal Plak Birikimi

Dental implant kayıplarının en önemli sebebi olarak mikrobiyal plak birikiminin sebep olduğu enfeksiyon gösterilmiştir (Van Assche ve ark. 2011). Çevre yumuşak dokularda başlayan enfeksiyon tedavi edilmediğinde şiddetlenerek kemik dokuya ilerleyerek kemik kaybına yol açabilmektedir.

İmplant-dayanak bağlantı bölgesinde oluşan mikro boşluk, mikroorganizma tutulumunun en fazla görüldüğü alandır (Broggini ve ark. 2006). Bu bölgesinin yumuşak dokunun altında olması mikroorganizmalar için uygun bir ortam oluşturur (Broggini ve ark. 2003). Mikro boşluğun alveoler kretteki vertikal konumunun gözlenen inflamasyonun derecesi ve kemik kaybı ile ilişkili olduğu da bildirilmiştir (Degidi ve ark. 2011). Bu boşluğun kemiğe yakınlığı meydana gelen enfeksiyonun dokulara ulaşarak kemik yıkımı oluşturmaya neden olabilmektedir. Bu boşlukta oluşan dental plak retansiyonunun azaltılması için birçok çalışma yapılmış ve platform switch model ortaya çıkmıştır. Platform switching dental implant çapına oranla dayanak çapının dar tutulmasıdır. Bu sayede implant-dayanak birleşimi horizontal olarak implant platformunun çevresinde yerleşmemektedir. İmplant dayanak arasında sağlanan basamak efekti marjinal kemik seviyesinin korunmasına katkıda bulunur (Kwon ve ark. 2009).

2.4. Peri-implant Hastalıklar

2008 yılında düzenlenen VI. Avrupa Periodontoloji Çalıştayı'nda peri-implant hastalıklar peri-implant mukositis ve peri-implantitis olarak iki başlıkta toplanmıştır. Buna göre; kemikiçi implantın başarılı osseointegrasyonunu takiben; peri-implant mukositis implant çevresindeki mukozada destek kemik kaybı olmaksızın izlenen inflamasyon, peri-implantitis ise mukozadaki inflamasyona ek olarak destek kemiğin kaybı şeklinde tanımlanmıştır (Lindhe ve Meyle 2008) (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. Peri-implant mukositis ve peri-implantitis arasındaki temel farklar.

Klinik parametre	Peri-implant mukositis	Peri-implantitis
Sondlamada derinlik atışı	+/-	+
Sondlamada kanama	+	+
Süpürasyon	+/-	+
Mobilite	-	+/-
Radyografik kemik kaybı	-	+

Pek çok kesitsel araştırmada sağlıklı peri-implant dokularla ilişkili mikrobiyotanın gram-pozitif kok ve omaklardan oluştuğu gösterilmiştir. Tam dişsiz hastalara (TD) implantlar yerleştirildikten 1 hafta sonra gram-pozitif fakültatif bakterilerin hakim olduğu mikrofloranın geliştiği ve 6 aylık araştırma süresince bu sağlıklı floranın idame ettirildiği gösterilmiştir. Kısmi dişlenme (KD) olan hastalarda ise implantlar yerleştirildikten 30 dakika sonra kolonizasyonun grldği ve 2 hafta sonunda stabil olduğu gösterilmiştir (Furst ve ark. 2007).

Korelasyonel araştırmalar klinik olarak peri-implantitis bulguları olan implantlar çevresinde yüksek sayıda ve oranda gram-negatif anaerobik bakterilerin varlığını ortaya koymuştur. Bu alışma sonuçlarına göre Socransky tarafından tanımlanan kırmızı (*P. gingivalis*, *T. denticola*, *T. forsythia*) ve turuncu kompleksten (*Fusobacterium* türleri, *Prevotella intermedia*) periodontitisle ilişkili çok sayıda patojenin yüksek oranda prevalansı tespit edilmiştir (Botero ve ark. 2005; Albertini ve ark. 2015).

Bazı peri-implantitis bölgelerinde Aa varlığı da bildirilmiştir. Çok sayıda araştırmada da *Stafilokokkus aureus*, enterik çomaklar ve kandida albikansın peri-implantitiste varlığını gösterilmiştir (Shibli ve ark. 2008).

Periodontitis ve peri-implantitisle ilişkili mikrobiyotada gram-negatif bakteri türleri baskındır. KD olan bireylerde peri-implant sulkusta da periodontopatojenler izole edilmiştir. Ancak bu bakterilerin varlığı her zaman peri-implantitis gelişimine neden olmamaktadır. Bu durumda hangi bakterinin peri-implantitisi başlattığı ve hangisinin peri-implantitisin ilerlemesine neden olduğu bilinmediği gibi mikroflora içeriğinin peri-implant hastalığın nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu da açıklık kazanmamıştır. Doğal dişlenmede de periodontitisle ilişkili bakteri varlığı tek başına periodontal ataman kaybından sorumlu tutulamamaktadır. Sadece subgingival Aa varlığı periodontitis başlangıcı için risk faktörü olarak belirlenmiştir. Peri-implantitis için böyle bir ilişki kurulamamıştır. Sonuç olarak periodontal patojenlerin varlığı her zaman implantlar etrafında yıkıcı bir sürece neden olmadığı belirtilmiştir (Leonhardt ve ark. 1993).

Her ne kadar çoğu araştırmada diş ve implantlar etrafındaki mikrobiyal floranın sağlık ve hastalıkta benzer olduğu gösterilmişse de polimeraz zincir

reaksiyonu veya pirosekanslama gibi gelişmiş yöntemlerle yapılan çalışma sonuçları periodontal ve peri-implant mikrofloranın kültür edilemeyen ve patolojik potansiyeli olan pek çok başka tür de içerdiğini göstermiştir (Carinci ve Gaudio 2013).

2.4.1. Porphyromonas gingivalis (P. gingivalis)

Önceden Bacteroides gingivalis olarak adlandırılan *P. gingivalis* gram (-), zorunlu anaerob, hareketsiz, spor formu olmayan, asakkarolitik, kanlı agar besiyerinde kahverengiden siyaha kadar giden renkte koloni oluşturan, kokobasil formunda mikroorganizmadır (Lindhe ve ark. 2003).

P. gingivalis'in virülans faktörleri; sistein-benzeri proteinaz (gingipain) kapsül, tripsin-enzeri enzim, fimbria (pili), endotoksin (lipopolisakkarit) ve enzimlerdir (kollajenaz, fibrinolizin, fosfolipaz A, fosfataz, H₂S, NH₃, yağ asidi).

P. gingivalis temel yüzey antijenlerinden biri olan kapsül fagositoza karşı korur. Fakat *P. gingivalis*'in gingival epitel hücrelere tutunmasını zorlaştırabilir (Holt ve ark. 1999).

P. gingivalis, hücre yüzeyinde dengeli bir şekilde dağılmış, konak hücrelerine ve tükürük kaplı hidroksiapatit yüzeylere tutunmayı sağlayan fimbria adı verilen ince kıl benzeri yapılara sahiptir (Holt ve ark. 1999). Sojar ve ark (2002), *P. gingivalis* fimbriasının epitel hücrelerinin yüzeyindeki sitokeratin ile bağlandığını ve *P. gingivalis*'in oral mukozada kolonizasyonu için önemli olduğunu bildirmişlerdir.

P. gingivalis'in en belirgin virülans özelliklerinden biri çok sayıda hidrolitik, proteolitik ve lipolitik enzim üretmesidir. Bu enzimler *P. gingivalis*'in ve diğer bakterilerin konak dokuları içerisine yayılmasında, periodontal hastalığın ilerlemesinde ve konak hücrelerinin yıkılmasında görev alırlar (Holt ve ark. 1999).

2.4.2. Streptococcus oralis (S. oralis)

Streptococcus oralis, ağız boşluğunda bulunan Mitis grubuna ait komensal bir bakteridir (Reichmann ve ark. 2011). *S. oralis* normal ağız mikrobiyolojisinin bir parçasıdır ve fırsatçı patojen özelliğine sahiptir. *S. oralis*, kok formunda, fakültatif anaerob, gram pozitif, hareketsiz, α -hemolitik bir bakteridir (Do ve ark. 2009). *S. oralis*, Wilkins-Chalgren agar plakasında beyaz koloniler oluşturur. Organizmanın

enerji ihtiyacının temel yolu glikoproteinlerin parçalanmasıdır (Tilley ve ark. 2013). *S. oralis*'in bazı suşları IgA proteaz üretebilir (Do ve ark. 2009).

S. oralis'in bakteriyel endokardit, erişkinlerde solunum sıkıntısı ve streptokoksik şok gibi komplikasyonları oluşturduğu bilinmektedir. *S. oralis*, *S. Pneumoniae* ile yakından ilişkilidir ve tüm dünyada önemli ölüm oranı ile sonuçlanan, çocuklarda otitis media, septisemi, pnömoni ve menenjitte neden olur (Whalan ve ark. 2006).

S. oralis, plak biyofilmini oluşturan ilk bakterilerden biri olarak bilinir. Araştırmalar, *S.oralis*'in periodontal hastalığın önde gelen nedenlerinden biri olarak kabul edilen *Porphyromonas gingivalis* ile etkileşebildiğini göstermiştir (Maeda ve ark. 2013).

Dental biyofilmin başlıca kolonizerleri *Streptococcus oralis*, *Streptococcus mitis* ve *Streptococcus gordonii*'dir (Hakenbeck ve Chhatwal 2007). *S. oralis*'in in vivo olarak titanyum yüzeylerde kolonize olduğu bilinmektedir (Leonhardt ve ark. 1995).

2.4.3. Tannerella forsythia (T. forsythia)

Önceden *Bacteroides forsythus* günümüzde *Tannerella forsythia* olan gram negatif, fusiform şekilli, anaerobik mikroorganizmalardır (Lindhe ve ark. 2003).

Tannerella forsythia'nın virülans faktörleri endotoksin (lipopolisakkarit), kapsül, , tripsin-benzeri proteinaz, BspA proteini, apoptozisi indükleyen faktör ve betalaktam enzimidir.

Tannerella forsythia kapsülünün fagositozdan koruduğu ve epitel hücrelerine invazyonunda önemli olduğu gösterilmiştir (Cengiz ve ark. 2004).

Tannerella forsythia endotoksinin biyolojik bir etkisi bulunmamaktadır (Cengiz ve ark. 2004). Tripsin benzeri proteinaz *Tannerella forsythia*'nın PMNL, eritrositler ve fibroblastlara bağlanmasında önemli rol oynar (Munemasa ve ark. 2000). *Tannerella forsythia* özellikle membran porlarının formasyonu ile lenfositlerde apoptozisi indükleyen bir protein ürettiği bildirilmiştir (Arakawa ve ark. 2000). Major yüzey antijeni BspA'dır. BspA fibronektine ve fibrinojene bağlanarak inhibe ettiği bildirilmiştir (Sharma ve ark. 1998). BspA mononükleer hücrelerden

proinflamatuvar sitokin üretimini arttırdığı bildirilmiştir (Hajishengallis ve ark. 2002). *Tannerella forsythia* sahip olduğu β -laktamaz enzimi sayesinde betalaktam antibiyotiklerine karşı direnç sağlar (Lindhe ve ark. 2003).

2.4.4. *Prevotella intermedia* (P. *intermedia*)

İlk adı *Bacteroides intermedius*dur. Günümüzde gerçekleştirilen sınıflandırmada ise *Prevotella intermedia* olarak adlandırılan bakteri gram negatif, anaerob, hareketsiz, küçük, ucu yuvarlak, asakkarolitik, basil formunda mikroorganizmadır (Socransky ve ark. 1998).

*Prevotella intermedia*nın virülans faktörleri fimbria, endotoksin ve enzimlerdir.

Socransky ve ark. (1998), *P. intermedia*'nin sahip olduğu fosfolipaz A, lipaz ve jelatinaz enzimleriyle epitel hücrelerinin bütünlüğünü bozarak dokular arasına invaze olduğunu söylemişlerdir. Endotoksini aracılığıyla da monosit ve makrofajlardan prostoglandin salınımını arttırdığını bildirmişlerdir. *P. intermedia* fimbrialarla memeli hücrelerine tutunmayı gerçekleştirir. *P. intermedia*'nin *P. gingivalis*'e kıyasla daha düşük virülans etkileri vardır (Newman ve ark. 2014).

2.4.5. *Fusobacterium nucleatum* (F. *nucleatum*)

Fusobacterium nucleatum gram (-), spor formu olmayan, anaerobik, ucu yuvarlak veya nokta şeklinde, hareketsiz, kısdan uzuna doğru basil formunda mikroorganizmalardır (Lindhe ve ark. 2003; Cengiz ve ark. 2004).

*Fusobacterium nucleatum*un virülans faktörleri; endotoksin (lipopolisakkarit), fimbria (pili), enzim (fosfolipaz C) ve porin (dış membran proteinazı)'dir.

Lindhe ve ark. (2003), *Fusobacterium nucleatum* fimbriasındaki adezinleri ile epitel hücrelerine tutunduğunu, endotoksininin ise mononükleer ve polimorfonükleer hücrelerin apoptotik hücre ölümünü arttırdığını göstermişlerdir. Socransky ve ark. (1998), endotoksininin monosit veya makrofajlardan IL-1 salınımı indüklediğini ayrıca dış membran proteinazı olan porinin de B lenfositlerin mitojenitesini ve aktivasyonunu artırıp makrofajların stimülasyonuna sebep olduğunu bildirmişlerdir. Sheikhi ve ark. (2000) ise lökositlerden elastaz, sitokin ve oksijen radikallerinin salınımını arttırdığını göstermişlerdir.

2.4.6. Treponema denticola (T. denticola)

Treponema denticola gram (-), spiral şekilli, hareketli, anaerobik, asakkarolitik bir spirokettir (Lindhe ve ark. 2003; Cengiz ve ark. 2004).

Treponema denticolanın virülans faktörleri; endotoksin (lipopolisakkarit), flagellum (kamçı), major kılıf proteini (Msp) ve proteinaz enzimleridir.

Treponema denticola sahip olduğu kamçı (flagellum) ile dişeti oluğu sıvısında hareket edebilir. Dişeti epiteli ve bağ dokusuna kolayca penetre olabilir. Treponema denticolanın pürüfiye edilmiş dış membran lipidi ve zenginleştirilmiş dış membran lipoprotein preparasyonunun makrofajlardan TNF- α , IL-1 ve nitrik oksit salınımını indüklediği rapor edilmiştir (Schultz ve ark. 1998).

Treponema denticolanın yüzey antijeni major kılıf proteinidir. Msp proteini Treponema denticolanın epitel ve diğer konak hücrelerine bağlanmasında önemli rol oynar. Treponema denticolanın en iyi bilinen proteinazları dentilsin veya trepolisindir. Pürüfiye edilmiş dentilsinin in vitro olarak fibrinojen, transferrin, jelatin, serum albumin, laminin, tip IV kollajen, IgG ve IgA'yı hidrolize ettiği gösterilmiştir (Uitto ve ark. 1988).

2.5. Periodontal Patojenlerin Tespit Edilmesinde Kullanılan Yöntemler

Periodontal patojenlerin tanısında bugüne kadar birçok yöntem kullanılmıştır. Bu yöntemlerden bazıları sadece laboratuvar koşullarında gerçekleştirilebilirken, klinik kullanıma uyarlanmış basit yöntemlerde bulunmaktadır (Sanz ve ark. 2004). Klinikte mikrobiyolojik tanı için elde edilen örnekler birçok farklı yöntemle değerlendirilebilmektedir.

2.5.1. Bakteriyel Kültür Yöntemi

Bakteriyel kültür yöntemi subgingival mikrofloranın kompozisyonunun tanımlanmasında sıklıkla kullanılan bir yöntemdir ve yeni mikrobiyolojik tanı yöntemlerinin değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilmiştir.

Bu yöntemin en önemli avantajı kültüre edilen türlerin rölatif ve saf miktarlarının elde edilebilmesidir. Bakteriyel kültür yöntemi, yeni türlerin tespit

edilebilmesinde ve bakterilerin antibiyotik direncinin değerlendirilebilmesinde kullanılmaktadır (Sanz ve ark. 2004).

2.5.2. İmmun Tanı Esaslı Yöntemler

İmmunolojik tanı yöntemlerinde spesifik bakteriyel antijenleri tanıyan antikolar kullanılır. Spesifik antijen ve antikor reaksiyonlarının tanımlanması hedef mikroorganizmanın tespitine olanak sağlar. Direkt ve indirekt immunfloresan mikroskopisi ve enzyme linked immuno sorbent assay (ELISA) gibi teknikler yardımıyla mikroorganizma görünür duruma getirilebilir (Chapple 1997).

2.5.3. Enzimatik Bakteri Testleri

T. forsythia, *P. gingivalis*, *T. denticola* ve *Capnocytophaga* türleri ortak olarak tripsin benzeri bir enzime sahiptirler. Bu enzimin aktivitesi, renksiz substratı N-benzoyl-DL-arginin-2-naphthylamide (BANA)'in hidroliziyle ölçülür. Plak örneklerindeki bakteri profilinin tanımlanabilmesi için bu reaksiyonun kullanıldığı teşhis kiti geliştirilmiştir (Loesche 1992).

2.5.4. Moleküler Biyoloji Teknikleri

Moleküler biyoloji yöntemleri DNA, RNA veya protein yapı ve fonksiyonunun analiz edilmesi prensibine dayanmaktadır.

Moleküler biyoloji yöntemlerinden yararlanılan teşhis testlerinde, hedef mikroorganizmada bulunan belirli bakteriyel DNA dizisi ile tamamlayıcı özellik gösteren spesifik DNA parçaları kullanılması gerekmektedir. Moleküler biyoloji tekniklerinin kullanılması için elde edilen örneklerden bakteriyel DNA'nın ayrıştırılması ve hedeflenen periodontal patojenlere özgü DNA dizilerinin belirgin hale getirilmesi gerekmektedir.

Socransky tarafından geliştirilen DNA-DNA hibridizasyon yönteminde oral kavite içerisinde sıklıkla gözlenen 40 farklı bakteri türünün tespit edilebilmesi amaçlanmıştır. Bu yöntemde tüm genomik DNA'dan yararlanılmakta ve kısa sürede çok sayıda örneğin aynı anda çalışılması avantajı sağlanmaktadır (Socransky ve ark. 1994).

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR); DNA polimeraz enzimi kullanılarak, tespit edilmesi amaçlanan nükleik asit segmentinin in vitro koşullarda arka arkaya sentezlenmesidir. PCR tekniği sayesinde ortamda az sayıda bulunan nükleik asitlerin sayısı çoğaltılarak saptanabilir düzeye erişmektedir. Özellikle biyokimyasal yöntemlerle kolay tespit edilemeyen mikroorganizmaların tanımlanabilmesinde etkin kullanıma sahiptir. Yüksek ısı değişikliklerinde yapısal olarak bozulmaya uğramayan Taq polimeraz enziminin kullanılması işlemi basitleştirmiş ve PCR'nin otomatik olarak gerçekleşmesine olanak sağlamıştır (Lo ve ark. 2006). PCR analizi temelde birbirini izleyen üç safhadan oluşmaktadır; denaturasyon, bağlanma, uzama. Q-PCR analiz yöntemi hızlı sonuç vermesi, verilerin analiz edilmesi için ikinci bir yöntem ihtiyacı duymaması ve düşük kontaminasyon riskine sahip olması gibi avantajları nedeniyle tercih edilmektedir (Boutaga ve ark. 2006).

2.6. Peri-implant Oluk Sıvısı (PIOS)

Dişeti oluğu sıvısı (DOS), dokularda ve dişeti oluğu içerisinde yer alan inflamatuvar hücreler ve bakteriler ile birlikte serum, bağ doku ve epitel kaynaklı mediatörleri içermektedir. Teşhis ve/veya prognoz tayini amacı ile günümüze kadar spesifik bakteri ve bakteri ürünleri veya spesifik proteolitik enzimleri; konak tarafından üretilen ve hastalık patogenezinde rol alan biyomarkırlar, doku yıkım ürünleri, sitokinler bilimsel araştırmalarda değerlendirilmiştir. Ancak periodontal hastalıkların çok yönlü ve karmaşık yapısından dolayı bu potansiyel biyobeliteçlerin kullanımını genellikle küçük hasta gruplarını içeren deneysel araştırmalarla sınırlı kalmış ve bu nedenle rutin klinik kullanıma girememiştir (Kinney ve ark. 2014).

DOS, çeşitli şekillerde toplanmaktadır. Şerit şeklinde kağıt filtreler, kolay uygulanabilmeleri ve transport için uygun olmaları nedeniyle çoğunlukla tercih edilmektedirler. Ekstrasulkuler ve intrasulkuler olarak 2 yöntem uygulanmaktadır. Ekstrasulkuler yöntemde, kağıt strip marginal ve yapışık dişeti üzerine veya dişeti oluğu ağzına yerleştirilir. Böylece strip, dişeti oluğu girişinin üzerinde konumlandırılır. Kağıt strip 3 dakika sonra uzaklaştırılarak çeşitli yöntemlerle değerlendirilir. İntrasulkuler yöntemde ise kağıt şeridin yuvarlak ucu hafif bir temas hissedilene kadar dişeti oluğuna yerleştirilerek sıvı toplanır (Akpınar 2002). İkinci bir yöntem olan mikropiller tüplerin kullanımında ise, standart çap ve uzunlukta olan kapiller tüpler cep içerisine yerleştirilir ve daha sonra içerikleri santrifüj ve

analiz edilir. Diğer bir yöntem olan dişeti oluğu yıkama yönteminde yumuşak sınırlı ve maksillayı örten sert akrilik bir plak hazırlanır. Bu plak 4 bağlantı tüpü ile bağlantılıdır. Peristaltik pompa kullanarak diğer bölgelerin birinden oluk bölgesinin çalkalanması sağlanır. Uygulaması zor bir yöntem olmasına rağmen, bakteri kontaminasyonu oldukça azdır (Newman ve ark. 2014).

1989 yılında Apse ve arkadaşları peri-implant çevresi sulkusta DOS'a benzer özellikleri taşıyan bir sıvı olduğunu rapor etmişler ve bu sıvıyı peri-implant oluğu sıvısı (PİOS) olarak adlandırmışlardır (Apse ve ark. 1989). PİOS ozmotik basınç aracılığı ile oluşan inflamatuvar bir eksudadır ve implant çevresi dokuların durumuna göre akış hızı ve durumu değişmektedir. PİOS erken dönemde fark edilemeyen metabolik ve biyokimyasal durumların analizini sağlayarak aynı zamanda implantın uzun dönem başarısında önemli olan osseointegrasyon sürecini ve yüklemeye karşı oluşan kemik cevabını gözlemlememize olanak vermektedir (Kaklamanos ve Tsalikis 2002).

PİOS, DOS ile akış hızı ve mikroflora açısından büyük benzerlik göstermektedir. PİOS, oluşum mekanizması ve akış hızı açısından DOS'a benzemesine rağmen dişeti ve peri-implant mukozadaki yapısal ve damarsal farklılıklar nedeniyle diş ve implant çevresi oluk sıvısı hacminde bazı küçük farklılıklar gözlenebilmektedir (Lang ve Berglundh 2011).

PİOS, DOS ile benzer yöntemler kullanılarak toplanmaktadır. Yapılan çalışmalarda PİOS'un kağıt şerit yöntemlerinden olan oluk içi yöntem kullanılarak toplandığı görülmüştür. Bu yöntemde göre, implant yüzeyi hava spreyi ile kurutularak ve bölge pamuk rulolar ile izole edilerek, kağıt şeritler 1-2 mm implant sulkusuna girecek şekilde yerleştirilmekte ve 30 saniye beklenmektedir (Ataoglu ve ark. 2002).

İmplant çevresi dokuların sağlığını belirlemede PİOS içinde bulunan biyokimyasal medyatörler son derece önemlidir.

2.7. Peri-implant Hastalıklarında Kemik Yıkım ve Yapım Mekanizmalarında Rol Oynayan Biyolojik Belirteçler

2.7.1. Tümör Nekroze Edici Faktör Alfa (TNF- α)

Prohormon olarak üretilen TNF- α , hücre membranına entegre olarak bulunur (Feldman ve ark. 2000). TNF- α , enfeksiyona karşı oluşan cevapta, önemli bir sitokindir. Bakteri stimülasyonu sonucunda, monosit/makrofajlar, lenfositler, polimorfonükleer lökositler (PMN), fibroblastlar, epitelyum hücreleri, endotelial hücreler ve osteoblastlar tarafından üretilmektedirler (Passoja ve ark. 2010).

TNF- α , gingiva, periodontal ligament ve alveolar kemik yıkımında rol oynayan, doku kaynaklı enzimler olarak MMP'lerin salımını arttırmaları (Soga ve ark. 2003; Pivodova ve ark. 2011). MMP'lerin artışı sonucu, osteoklast formasyonu ve aktivitesi yükselir ve böylece bağ doku ve kemik yıkımı artar (Ataoglu ve ark. 2002). Ayrıca periodontal tamir kapasitesini azaltan, fibroblast gibi matriks üreten hücrelerin apoptozisi, TNF- α tarafından stimüle edilmektedir (Schierano ve ark. 2008; Passoja ve ark. 2010).

TNF- α , periodontal hastalıklarda meydana gelen doku yıkımında yer alan kollejenaz enziminin üretilmesi için gingival fibroblastları ve kemik rezorpsiyonunu stimüle eder (Erdemir ve ark. 2004; Schierano ve ark. 2008). TNF- α , monositleri aktive ederken, IL-1 β , trombosit aktive edici faktör ve prostoglandinleri stimüle eder. Lipopolisakkaritler (LPS) tarafından gerçekleşen monosit stimülasyonu, kollejenaz salımını ve kemik yıkımını artırdığı gözlenen TNF- α 'nın üretimini arttırmaktadır (Erdemir ve ark. 2004).

TNF- α ve IL-1 β , kemiğin rezorpsiyonunda ve remodelasyonunda fonksiyonel olarak sinerjik hareket ederler fakat TNF- α , periodontal hastalığın ilerlemesinde de yer almaktadır (Feng ve ark. 2006).

Petkovic ve ark. (2010) yaptığı çalışmada, 12-36 ay boyunca fonksiyonda olan implantlarda TNF- α ve IL-1 β hem başlangıç peri-implantitis hem de şiddetli peri-implantitis görülen implant bölgelerinde, sağlıklı implantlara göre daha yüksek bulunmuştur. TNF- α gen polimorfizm ile peri implantitis arasındaki ilişkiyi araştıran Cury ve ark. (2009), vaka-kontrol çalışmalarında, sağlıklı bireylerin % 14,63'de ve

peri-implantitislerin % 19,39'de TNF- α 2 alelinin görülüşü ancak bunun peri-implantitisle TNF- α gen polimorfizm arasında bir ilişkiyi göstermediğini ifade etmişlerdir.

Peri-implant mukositis ve peri-implantitiste, TNF- α 'nın rolü tam olarak açıklanamamıştır. Bu sitokinin, peri-implant hastalıklar için bir mediyatör olup olmadığını belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (Schierano ve ark. 2008).

2.7.2. Reseptör Aktivatör Nüklear Faktör- $\kappa\beta$ (RANK) ve Ligandı (RANKL)

RANK; B ve T hücreleri, osteoklastik öncü hücreler, fibroblastlar ve dentritik hücrelerin dahil olduğu monosit/makrofaj sisteminde yer alır. RANK, RANKL tarafından aktive edilmektedir. RANK, osteoklastların sayıca artması için önem taşımaktadır (Khosla 2001).

RANKL, TNF ailesine bağlı çözümler bir membran proteinidir. Osteoblastik hücreler ve T hücrelerince üretilip osteoklast aktivasyonunu ve farklılaşmasını stimüle eder. RANK sunan osteoklast ve prekürsörleri yüzeyine RANKL bağlanması ile osteoklast farklılaşmasını ve aktivasyonunu sağlar (Şekil 2.6). TNF reseptörlerinden çözümler bir protein olan OPG ise, RANKL etkileşimini baskılayan bir inhibitör gibi davranarak osteoklastogeneziste azalmaya neden olur (Nakagawa ve ark. 1998).

Yapılan çalışmalarda PTH, PTH ile ilişkili peptid, TNF- α , IL-1, IL-11, tiroid hormonu, 1,25-dihidroksivitamin D3 ve PGE2 gibi çeşitli faktörlerin osteoblastlardan RANKL ekspresyonunu arttırmak yoluyla osteoklastogenezisi arttırdığı gösterilmiştir (Nakashima ve ark. 2000).

Enflamatuar periodontal dokularda B ve T lenfositleri RANKL'ın üretildiği başlıca hücre kaynaklarıdır (Kawai ve ark. 2006). Aa gibi patojen mikroorganizmalar T hücrelerini stimüle ederek RANKL seviyesini yükseltir ve kemik kaybına sebep olmaktadır (Kawai ve ark. 2007).

Osteoblastlar da RANKL kaynağıdır, ancak genellikle olgun olmayan osteoblastlarda olgun olanlara göre daha fazla RANKL üretimi vardır. Osteositler ise

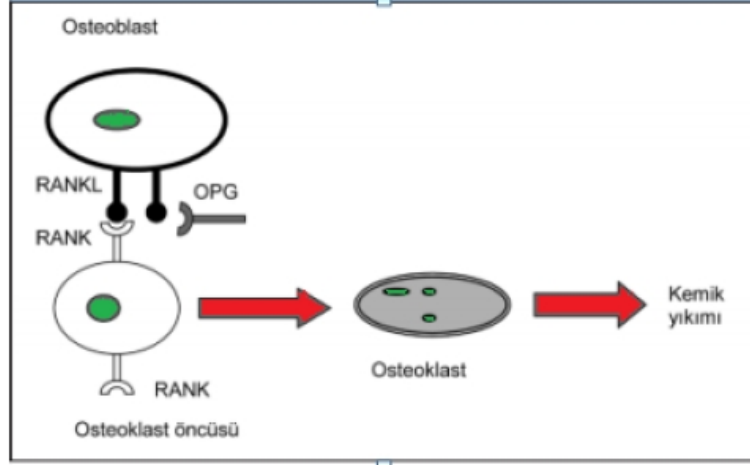
osteoblastlara oranla daha çok RANKL üretirler. Fakat osteosit kaynaklı RANKL'in görevi kemik remodellingi ile sınırlıdır (Xiong ve O'Brien 2012).

Makrofajlar ise periodontal hastalıkta RANKL üretiminin ana kaynağı olmamakla birlikte, RANKL ekspresyonu sağlayan reseptör ve sitokinleri etkiler (Gordon 2002).

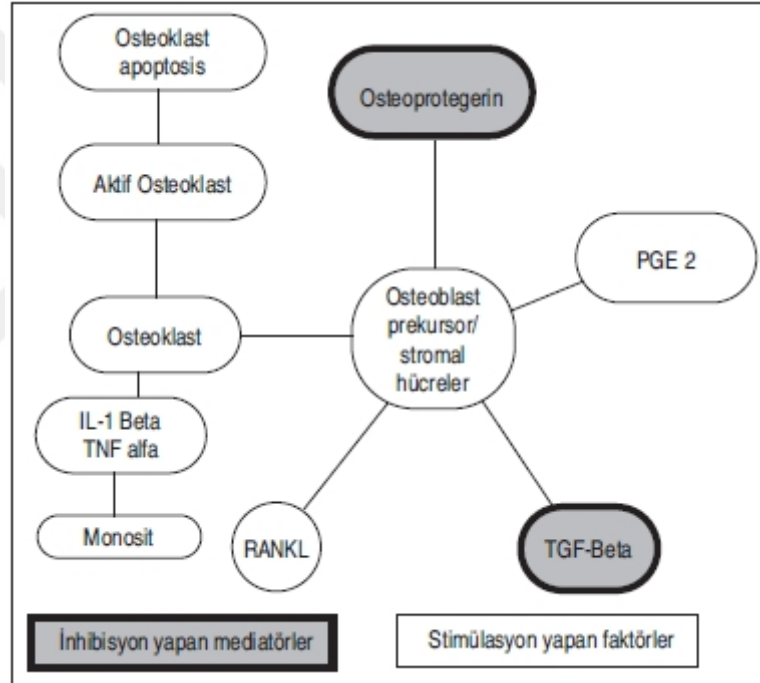
TNF- α ise lenfosit-monosit etkileşimi ile açığa çıkan IL-1 ile birlikte, RANKL varlığında kuvvetli bir şekilde osteoklast üretimini ve farklılaşmasını artırır (Wei ve ark. 2005). Periodontal ligament hücreleri LPS ile uyarıldıklarında IL-1 β ve TNF- α salınımı yoluyla, RANKL'dan daha etkili olan OPG üretimiyle osteoklastogenezisi inhibe eder (Wada ve ark. 2004). IL-1 β , periodontal ligament hücrelerinde üretilen PGE2 yoluyla üretilen OPG seviyesine karşı RANKL üretimini artırarak osteoklast oluşumunu uyarır (Fukushima ve ark. 2005) (Şekil 2.7).

Arıkan ve ark. (2011), ICTP, sRANKL, OPG'nin peri-implantitisin klinik teşhisindeki yeriyle ilgili yaptıkları çalışmalarında, 12 hastada 18 peri-implantitis bulgusu gösteren implantları, 16 hastadaki 21 sağlıklı implantla karşılaştırmışlardır. ICTP yi peri-implantitisli hastalarda yüksek bulunurken, sRANKL, OPG total miktar ve konsantrasyonu sağlıklı implantlarda daha yüksek bulunmuştur.

Periodontitis, peri-implantitis ve sağlıklı implantlarda sRANKL, RANK ve OPG 'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada, her 3 mediatöründe peri-implantitisli bölgelerde yüksek konsantrasyonlarda izlendiği bildirilmiştir. sRANKL/OPG oranı ise istatistiki anlamlılıkta bir fark göstermemiştir. Bu mediatörler, klinik parametrelerle de korele bulunmuştur. Peri-implantitis ve periodontitis karşılaştırıldığında, RANK, peri-implantitide yüksekken, sRANKL ve sRANKL/OPG oranı periodontitisli bölgelerde yüksek ölçülmüştür (Rakic ve ark. 2013) (Şekil 2.8).



Şekil 2.6. Osteoklast aktivasyonu (Babür ve Özcan 2010).



Şekil 2.7. Kemik yapım ve yıkım sürecinde osteoblast ve osteoklastlara etki eden biyomarkırlar (Kurtuluş ve ark. 2014).

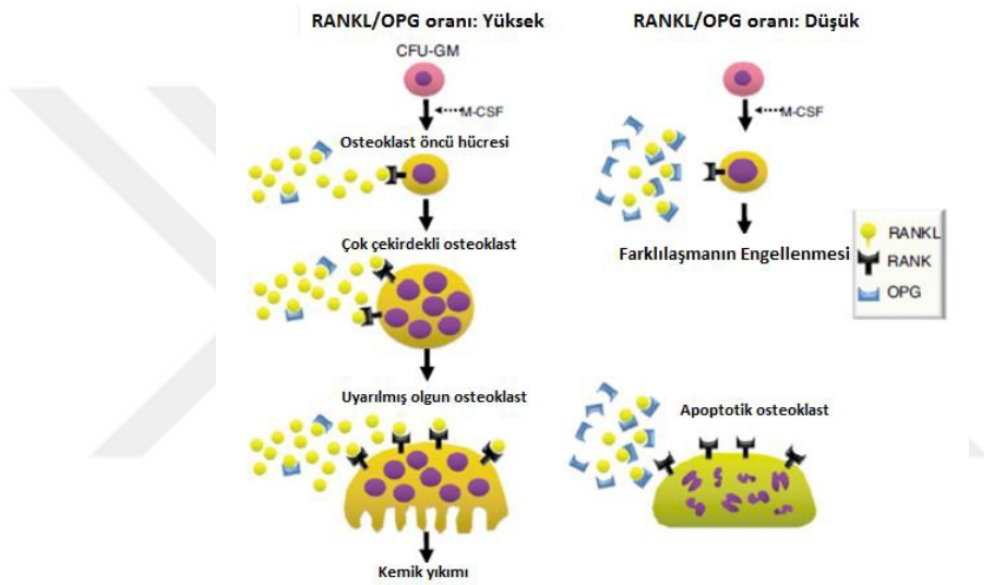
2.7.3. Osteoprotegerin (OPG)

OPG osteoblastik hücrelerde yer alır ve RANKL'ın tuzak reseptörüdür. OPG, RANKL ve RANK'ın bağlanmasını engelleyerek osteoklastların farklılaşmasını ve kemik rezorpsiyonunu inhibe etmektedir (Lacey ve ark. 1998).

OPG'nin bulunmasının ardından OPG'ye yüksek afinite ile bağlanan RANKL tanımlanmıştır. OPG güçlü bir kemik koruyucu ajan iken RANKL, bir pre-rezortif faktördür (Simonet ve ark. 1997).

İnflamatuar yanıt sırasında IL-1 β , -6, -11, -17 ve TNF- α gibi proenflamatuar sitokinler, osteoblast ve stromal hücrelerdeki OPG üretimini azaltıp RANKL ekspresyonunu artırarak osteoklastogenezisi indüklemektedir (Nakashima ve ark. 2000).

Güncü ve ark. (2012)'nin yaptığı bir çalışmada, peri-implant mukositis izlenen hastaların PİOS'da OPG, sağlıklı bireylere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunurken, RANKL, sağlıklı implantlardan alınan PİOS a göre daha yüksek olarak ölçülmüş ancak her iki grup arasında anlamlı farklı bulunmamıştır.



Şekil 2.8. RANKL/OPG oranının kemik yıkımındaki önemi.

2.7.4. Prostaglandin E₂ (PGE₂)

PG üretimi hücre zarı yapısında bulunan fosfolipitlerden Fosfolipaz A₂ enzimi ile araşidonik asit oluşumu ile başlar. Araşidonik asit lipooksijenaz yolu ile lökotrienlere, siklooksijenaz yolu ile PG'lere dönüşür ve vücudun çeşitli organlarında farklı işlemler görür (Dannenber ve ark. 2001).

Proenflamatuar sitokinler prostaglandinleri (özellikle prostaglandin E₂) çok miktarda üretebilen sabit ve hareketli hücreleri stimule etme yeteneğindedir. Prostaglandinler potent vazodilatörler olup, lokal olarak üretilen PGE₂'nin vazodilatör etkileri enflamasyonlu bölgeye enflamatuar hücrelerin girişini kolaylaştırabilmektedir (Offenbacher ve ark. 1993).

IL-1 β ve diğerk sitokinlerin sentezine neden olan osteoklast ve fibroblastlar üzerinde rol oynama yeteneği olan PGE₂'nin periodontitiste doku turnoverı ve yıkımında rol aldığı düşünölmektedir. PGE₂ seviyelerinin sağlıktan gingivitise doğru arttığı ve periodontal hastalığın ilerleme periyotları sırasında çok yüksek konsantrasyonlara ulaştığı gösterilmiştirk (Offenbacher ve ark. 1993).

PGE₂ osteoklastların sayısını arttırmakla beraber bunların rezorptif etkilerini de belirgin hale getirir. Rifkin ve ark. (1980), PGE₂'nin kemik költürlerinde osteoklast sayısını arttırdığını ortaya koymuştur. PGE₂ kemik iliğinde bulunan osteoklast formasyonuna etki eder. Ayrıca direkt olarak osteoklast öncü hücrelerini de etkileyerek osteoblastik farklılaşma üzerinde etkin rol oynar (Itonaga ve ark. 1999).

2.8. ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay)

1970'li yılların başında radyoimmünojik yöntemeye uygun bir alternatif olarak geliştirilen ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay)'nin temel radyoaktif sinyalden ziyade enzimatik reaksiyona dayanır. İndirekt, direkt, karşılaştırmalı, antikor-sandviç, çift-antikor sandviç, direkt hücresele, indirekt hücresele olmak üzere 6 farklı sistemi bulunan ELISA yönteminde ortak olarak, antijen-antikor ilişkisini, antikora bağlanmış bir enzimin aktivitesini araştırmak temeline dayanır (Engvall ve ark. 1971).

Bugün düşük maliyetli oluşu, kolay uygulanabilirliği, kantitatifliği ve hassasiyeti sebebiyle immünojik çalışmalarda sıklıkla ELISA yöntemi tercih edilmektedir. Bu immünojik yöntemin bilim dünyası üzerinde, hem araştırmalarda hem de klinik tanı koyulmasında çok büyük katkısı olmuştur (Engvall 2005). Bu çalışmada da objektif değerlendirmeyi sağlayacak ucuz, hızlı, duyarlılığı yüksek, basit ve herhangi bir ekipman gerektirmeyen antijen tespitine dayalı ELISA testinin kullanılmasının doğru olacağı düşünölmüştür.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda kısmi diş eksiklikleri implant destekli sabit restorasyonlar ile tedavi edilmiş ve protetik rehabilitasyon sonrası implantları en az 1 yıldır fonksiyonda olan bireyler geri çağırılarak gerçekleştirildi. Çalışmamızın etik kurul raporu Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 28.09.2016 tarih ve 2016/009 karar sayısı ile onay alınmıştır (Bkz. EK A).

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri,

1. Kemik metabolizmasını ve yara iyileşmesini etkileyecek herhangi bir sistemik rahatsızlığı bulunmayan;
2. 18 yaşından büyük
3. Standart abutment kullanılan siman tutuculu implant üstü protez yapılan hastalar
4. Herhangi bir parafonksiyonel alışkanlığı olmayan
5. İmplant üstü protezleri en az bir yıldır fonksiyonda olan
6. İmplant cerrahisi sırasında kemik ogmentasyonu işlemleri veya ileri implant cerrahisi yapılmamış olan hastalar
7. Son bir yıldır periodontal tedavi görmemiş
8. SLA, flor modifiye veya anodize yüzeyli implantlardan birinin yapılmış olması

Hariç tutulma kriterleri,

1. Kontrolsüz diabetes mellitus ve diğer kontrolsüz hastalıklar
2. Hamilelik
3. Laktasyon
4. Agresif periodontitis
5. Overdenture hastaları
6. Bruksizm gibi parafonksiyonel alışkanlıklar

Çalışmamızda yer alabilecek uygun şartlara sahip hastalara çalışma hakkında detaylı bilgi verilerek, kendi istekleriyle çalışmamıza katıldıklarına dair bilgilendirilmiş onam formunu imzalamışlardır. Çalışmada her iki cinsten 24'ü kadın 13'ü erkek toplam 37 bireydeki 71 adet dental implant değerlendirilmiştir.

Çağrılan hastalar yapılan implantların yüzey özelliklerine göre 3 gruba ayrılmıştır;

Grup 1: Yüzeyi kumlanmış ve asitlenme işlemi ile pürüzlendirilmiş titanyum implantlar (SLA) (Straumann® , Basel, İsviçre)

Grup 2: Yüzeyi flor ile modifiye edilerek pürüzlendirilmiş implantlar (Astra Tech, OsseoSpeed™, İsveç)

Grup 3: Yüzeyi anodizasyon ile pürüzlendirilmiş implantlar (TiUnite Nobel Biocare, Replace® Conical Connection, İsveç)

3.1. Klinik Verilerin Toplanması

Çalışmamızda kullanılan indeks ve ölçümler belirli düzen içerisinde ölçülerek, bu düzene göre hazırlanmış veri kayıt formlarına kaydedildi. Tüm ölçümler 0,5 mm çapında, 1 mm'lik kalibrasyona sahip Williams tip periodontal plastik sond kullanılarak (PCPNU-15, Hue-Friedy, Chicago, IL, USA), tek bir klinisyen (B.K.) tarafından gerçekleştirilmiştir. Ölçümler sırasında sondun basınçsız olarak kendi ağırlığı ile implantların uzun aksına paralel olarak kullanılmasına dikkat edildi. Tüm hastaların,

1. Silness&Löe Plak İndeksi (PI) (Silness ve Loe 1964)
2. Löe&Silness Gingival İndeksi (GI) (Loe ve Silness 1963)
3. Sondlanabilir Cep derinlikleri (CD)
4. Sondlamada Kanama Değerleri (SK) (Muhlemann ve Son 1971)
5. Klinik Ataşman Seviyeleri (KAS)
6. İmplantın çevresindeki keratinize diş eti genişlikleri (KDG)
7. Radyografileri alındı.

3.1.1. Plak İndeksi

Dişler ve implantlar pamuk tamponlarla izole edilip hava ile kurutulduktan sonra, üzerindeki mikrobiyal dental plak boyanmadan gözle ve muayene sondu ile incelendi; meziyo-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal ve meziyo-lingual, mid-lingual, disto-lingual olmak üzere dişlerin 6 yüzünde 0-3 arasında değer verildi.

0- İmplantın dişeti kenarı bölgesinde hiç plak yok

1- Serbest dişeti kenarına komşu implantta film şeklinde ve sond yardımıyla gözlenebilen plak varlığı

2- Dişeti kenarına komşu implantta çıplak gözle gözlenebilen orta derecede yumuşak eklenti varlığı,

3- Dişeti kenarına komşu implantta yoğun yumuşak eklenti var (Silness ve Loe 1964).

3.1.2. Gingival İndeks

İmplantların dişeti sağlığının durumu Loe ve Silness'in gingival indeksi yardımıyla meziyo-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal ve meziyo-lingual, mid-lingual, disto-lingual olmak üzere dişlerin 6 yüzünde değerlendirilip, 0-3 arasında şu değerler kaydedildi (Loe ve Silness 1963).

0- Sağlıklı dişeti

1- Hafif iltihap, renk değişikliği ve ödem varlığı, ancak sondlamada kanama yok

2- Orta derecede iltihap, kırmızılık, ödem ve sondlamada kanama varlığı

3- Şiddetli iltihap, belirgin kırmızılık, ödem ve sondlamada kanama varlığı

3.1.3. Cep Derinliği Ölçümü

Periodontal sond ile peri-implant cebin tabanından diş eti kenarına kadar olan mesafe milimetrik olarak ölçülerek kaydedildi. Her implantın meziyo-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal, meziyolingual, mid-lingual ve disto-lingual olmak üzere 6 noktadan ölçümler kaydedildi (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Cep derinliği ölçümü.

3.1.4. Sondlamada Kanama

Her implantın meziyo-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal ve mesiyolingual, mid-lingual, disto-lingual olmak üzere 6 yüzünde tespit edildi. Sondalama derinliği ölçümünü takiben ilk 30 saniye içerisinde meydana gelen kanama varlığına göre (+) veya (-) değerler verildi. Ölçüm bölgesine ait kanama değeri % olarak hesaplanmıştır.

3.1.5. Klinik Ataşman Seviyeleri (KAS)

Plastik Periodontal sond ile implant çevresinde periodontal cebin tabanından implant boynuna kadar olan mesafe milimetrik olarak ölçülerek kaydedildi.

3.1.6. İmplantın vestibul yüzeyindeki keratinize diş eti genişlikleri (KDG)

Periodontal sond ile implantın serbest dişeti kenarından mesial, mid ve distal olmak üzere 3 noktadan mukogingival birleşime kadar olan mesafe milimetrik olarak ölçülüp kaydedildi.

3.1.7. Radyografik Değerlendirme

İmplant çevresi interproksimal kemik seviyelerinin değerlendirilmesi için panoramik radyografiler alındı. Protetik yükleme aşamasında alınan panoramik radyografi ile en az 1 yıl sonra alınan panoramik radyografilerdeki implant-abutment birleşim yeri sabit referans noktası olarak kabul edildi. Panoramik radyografinin programı (Morita, Veraviewepocs 3D F40, Japonya) ile 6 noktadan implant-abutment birleşim noktası ve kret tepesi arası mesafe ölçülerek kemik kaybı seviyesi milimetre cinsinden hesaplandı.

Çalışmaya dahil edilen implantlar sağlıklı, peri-implant muositisli ve peri-implantitisli olmak üzere gruplandırıldı. Avrupa Periodontoloji Federasyonu (EFP) ya da Avrupa Osseointegrasyon Birliği (EAO)'den gelen fikir birliği beyanlarının hiçbirinde, peri-implant mukositis ya da peri-implantitis tanısı koyabilmemiz için belirli bir cep derinliği rapor edilmemiştir (Lindhe ve Meyle 2008; Lang ve Berglundh 2011; Klinge ve Meyle 2012). Çalışmamızda gruplandırma yapılırken Amerikan Periodontoloji Akademisi (AAP) rehberine göre 4 mm cep derinliği esas alınmıştır (American Academy of Periodotology, AAP 2013).

Sağlıklı grup: İmplant çevresi dokularda herhangi bir iltihap görülmeyen, sondalamada kanama ve süpürasyon olmayan ve implant çevresinde radyografik kemik kaybı olmayan implantlar

Peri-implant mukositis grubu: Sondalamada kanama ve/veya süpürasyon gibi klinik bulguları olan, cep derinliği ≤ 4 mm ve implant çevresinde radyografik kemik kaybı olmayan implantlar

Peri-implantitis grubu: Sondalamada kanama ve/veya süpürasyon gibi klinik bulguları olan, cep derinliği > 4 mm ve implant çevresinde 2 mm ve daha fazla radyografik kemik kaybı olan implantlar (Sanz ve Chapple 2012).

3.2. Peri-implant Oluk Sıvısının Toplanması (PIOS)

PIOS örnekleri, standart boyutta özel kağıt şeritler (Perio-paper, Oraflow Inc, New York, ABD) yardımıyla Rudin ve arkadaşlarının yöntemi kullanılarak elde edildi (Rudin ve ark. 1970).

Tüm bireylerde PI'nin alınmasını takiben implant çevresindeki plak ve yumuşak eklemler uzaklaştırıldı ve pamuk rulolar yardımıyla bölge izole edildikten sonra dişler hava ile kurutuldu ve implantın meziobukkal bölgesinden kağıt şeritler kullanılarak PIOS toplandı (Şekil 3.2). Kağıt şeritler bir presel yardımıyla peri-implant sulkusun 1-2 mm içine yerleştirildi. 30 saniye bekletildikten sonra kağıt şeritler 200 μ l fosfat buffer solüsyonu içeren steril eppendorf tüplerine yerleştirildiler. Tüpler analiz gününe kadar $- 80$ °C'de saklandı. Tükürük veya kanla kontamine olan kağıt şeritler örnekleme dışı bırakıldı.



Şekil 3.2. PIOS örneklerinin toplanması.

3.3. Laboratuvar İşlemleri

PGE₂, TNF- α , OPG, RANK ve RANKL testleri ELISA kitleri (Elabscience Biotechnology Co., Ltd, Wuhan, China) ile çalışıldı. 96'lık pleytler kullanılarak çalışma yapıldı. Yıkamalar yıkayıcı ile yapıldı ve absorbans değerleri spektrofotometrik olarak belirlendi. Standart örnekler ile oluşturulmuş grafiğe göre total miktarlar belirlendi.

Kitlerin tüm bileşenleri ve alınan örnekler çalışmaya başlanmadan önce oda ısısında bekletildi ve oda ısısına ulaştığı düşünüldüğünde testler çalışıldı (Şekil 3.3). Örnek ve standartlardan 100 μ l her kuyucuğa eklendi. Pleyt ışık almayacak şekilde kapatıldı. 37 °C'de 90 dakika inkübe edildi. Böylece örnekte bulunan antijenler pleytte bulunan antikor ile bağlanmış oldu. Tüm kuyucuktaki sıvı döküldü ve peçeteye sert bir şekilde 3-4 kez vurularak nemi alındı. Daha sonra üzerine 100 μ l biotin işaretli antikor eklendi. Pleyt kapatıldı ve 37 °C'de 60 dk. inkübe edildi. Tüm sıvı dökülüp peçeteye sert bir şekilde vurulduktan sonra yıkama aşamasına geçildi. Yıkama işlemi 3 defa yapıldı. Yıkamadan sonra her bir kuyucuğa 100 μ l HRP konjugat eklendi. Pleyt kapatıldı ve 37 °C'de 30 dk. inkübe edildi. Tüm sıvı dökülüp peçeteye sert bir şekilde vurulduktan sonra yıkama aşamasına geçildi. Yıkama işlemi 5 defa yapıldı. Tüm kuyucuklarda ki sıvı uzaklaştırıldıktan sonra her bir kuyucuğa 90 μ l substrat eklendi. Pleyt ışık görmeyecek şekilde kapatılıp ve 37 °C'de 15 dk. beklendi. Üzerine 50 μ L stop solüsyonu eklendi. Renk değişimi optik dansite 450 nm'de ELISA okuyucuda ölçüldü. Standart örnekler ile oluşturulmuş grafiğe göre total miktarlar belirlendi.



Şekil 3.3. Kullanılan kit ve malzemeler.

3.4. Subgingival Örneklerin Toplanması

Subgingival plak örnekleri PIOS toplandıktan yaklaşık 15 dakika sonra toplandı. Supragingival plak steril scaler kullanılarak dikkatlice uzaklaştırıldı. İmplantlar pamuk rulolar ile izole edilip hava spreyi ile kurutuldu. Subgingival plak örnekleri steril plastik gracey küretleri (Hu-Friedy, USA) kullanılarak implantın meziobukkal bölgesinden 30 sn tutularak toplandı (Şekil 3.4). Toplanan örnekler 200 µl fosfat buffer solüsyonu içeren steril eppendorf tüplerine transfer edildi. Tüpler analiz gününe kadar - 80 °C'de saklandı.



Şekil 3.4. Subgingival örneklerin toplanması.

3.5. Mikrobiyolojik Analiz

3.5.1. Ön Hazırlıklar: PCR işlemi öncesinde aşağıdaki 2a ve 2b'de belirtilen kit ve malzeme içerikleri sağlandı. Yine aşağıda belirtilen primerler temin edildi.

3.5.2. DNA İzolasyonu: Bakteri DNA izolasyonu “GF-1 Bacterial DNA Extraction Kit” (Vivantis, Vivantis Co, Malaysia) ile firma önerileri doğrultusunda aşağıdaki gibi yapılmıştır.

a. Kiti içeriği

GF-1 columns	100 adet
Collection tubes	100 adet
Resuspension Buffer 1 (Buffer R1)	15ml
Resuspension Buffer 2 (Buffer R2)	24ml
Bacterial Genomic Binding Buffer (Buffer BG)	56ml
Wash Buffer	34ml
Elution Buffer	20ml
Proteinase K*	

b. Gerekli materyaller

Saf etanol (>95 %)

Lizozim (50 mg/ml)

Yıkama solüsyonu: “Wash Buffer” kiti üzerine 80 ml saf etanol eklenerek hazırlandı.

*Proteinaz K: Üzerine 4,5 ml “Reagent Preparation Buffer” eklenerek hazırlandı. -20 °C’de saklandı.

c. DNA’nın elde edilmesi: Daha önce hazırlanmış örnekler oda ısısına getirildikten sonra her bir örnek için aşağıdaki işlemler yapıldı:

1. Bütün örneklerin üzerine 20 µl lizozim enzimi eklendi. Hafif karıştırıldıktan sonra 37 °C sıcaklıkta 20 dakika bekletildi.
2. İnkübasyondan sonra 10.000 g de 3 dakika santrifüj yapıldı.
3. Süpernatant atıldıktan sonra pellet üzerine 180 µl buffer R2 ve 20 µl proteinaz K eklendi. Karışımı vortekslendikten sonra 65 °C sıcaklıkta 20 dakika inkübasyona bırakıldı.
- 4.İnkübasyondan sonra karışımın üzerine, karışımın 2 katı olacak şekilde buffer BG eklendi. Hafif karıştırıldıktan sonra 65 °C sıcaklıkta 10 dakika inkübasyona bırakıldı.

5.İnkübasyondan sonra karışım üzerine 200 µl etanol ekleyip hafif karıştırdıktan sonra her örnek için kitten çıkan spin kolon filtreleri tüplere karışım aktarıldı. 10.000 g de 1 dakika santrifüj yapıldı.

6.Santrifüjden sonra filtreli tüplerin altındaki atık tüplerine geçen karışım döküldü. Ardından filtreli, tüpler tekrar atık tüplerin içerisine yerleştirildi.

7.650 µl washbuffer (yıkama solüsyonu) ekleyip. 10.000 g'de 1 dakika santrifüj yapıldı.

8.Tekrar atık tüpleri döküldü yerlerine yerleştirildi ve filtreli tüpler boş haldeyken etanolü uzaklaştırmak için 10.000 g'de 1 dakika santrifüj yapıldı. Bu işlemle birlikte filtreli tüpler kurutulmuş oldu.

9.Ardından filtreli tüpün altına temiz bir ependorf tüp koyuldu.

10.50-100 µl arası (70 µl kullanıldı) "Elution Buffer" eklendi ve oda sıcaklığında 1 dakika bekletildi.

11. 10000 g'de 1 dakika santrifüj edildi ve total bakteri DNA'sı elde edildi. -20 °C'de saklandı (Şekil 3.5).

3.5.3. Real Time PCR Aşaması

a. Her bir bakteriyi tanımlamak ve Real Time PCR'da çoğalma eğrilerini görmek amacıyla primer problar belirlenerek aşağıda yazılı primer prob dizileri kullanılmıştır.

1. Total bakteri

Forward CGCTAGTAATCGTGGATCAGAATG-3'

Reverse5'-TGTGACGGGCGGTGTGTA-3'

Probe5'-FAM-CACGGTGAATACGTTCCCGGGC-TAMRA-3'

2. *P. intermedia*

Forward 5'- CGG TCT GTT AAG CGT GTT GTG-3'

Reverse 5'- CAC CAT GAA TTC CGC ATA CG-3'

Probe5'-FAM-TGG CGG ACT TGA GTG CAC GC-TAMRA-3'

3. *T. forsythia*

Forward5'-GGG TGA GTA ACG CGT ATG TAA CCT-3'

Reverse5'-ACC CAT CCG CAA CCA ATA AA-3'

Probe 5'-FAM-CCC GCA ACA GAG GGA TAA CCC GG-TAMRA-3'

4. *T.denticola*

5'-GTTGTTTCGGAATTATTGG-3' TaqMan forward oligo

5'- GATTCAAGTCAAGCAGTA-3' TaqMan reverse oligo

5' Cy5.5-TCACACCAGGCTTACC-3' BHQ 2 TaqMan probe

5. *F. nucleatum*

5'-GGCTTCCCCATCGGCATTCC-3' TaqMan forward oligo

5'-AATGCAGGGCTCAACTCTGT-3' TaqMan reverse oligo

5' Cy5- TCCGCTTACCTCTCCAG -3' BHQ 2 TaqMan probe with

6. *P.gingivalis*

5'-CTGCGTATCCGACATATC-3' TaqMan forward oligo

5'-GGTACTGGTTCATCTCG-3' TaqMan reverse oligo

5' Texas Red ACCATAGACGACGGAGCACC- 3' BHQ 2

7. *Streptococcus oralis* glucosyltransferase (gtfR) gene

5'-GCGTAAGGCAGACAAGAAGTA--3'(Sense) TaqMan forward oligo

5'-CCATAGTAGACCCGAGTGATAGA -3' TaqMan reverse oligo

5' FAM-ATCCCAACTGCTCATGCCCTCAT -3' TAMRA

b. Real Time PCR Miks (karışımı) Hazırlama

6 µl Primer ve Prob + 10 µl Probe Master = 16 µl total hacim hazırlandı (Tablo 3.1).

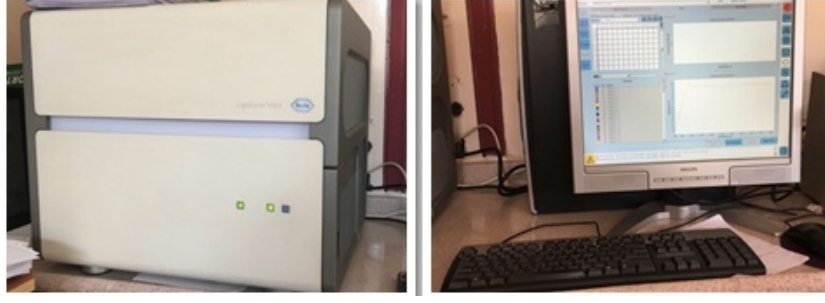
Tablo 3.1. PCR miks hazırlama protokolü.

	Conc.	Volüm	Final Conc.
			-
LightCycler 480 Probes Master	2x conc.	10 µl	1x conc.
Forward ve revers primer (0,9 nmol) probe (0,25 nmol)		6 µl	Primerler 9 pmol probe 2,5 pmol
Total Volüm		16 µl	

Her bir örnek için yukarıdaki protokole 4'er µl DNA eklenerek Roche Lightcycler 2004 (Roche, Basel, Switzerland) sistemlerinde firma önerileri doğrultusunda çalışıldı. Replikasyon eğrileri gözlemlendi. Replikasyon eğrisinin oluşma döngüsüne göre grafik oluşturularak bakteri yükü belirlenmeye çalışıldı (Şekil 3.6).



Şekil 3.5. Mikrobiyolojik analiz öncesinde DNA saflaştırma aşamaları.



Şekil 3.6. q-PCR cihazı.

3.6. İstatistiksel Analiz

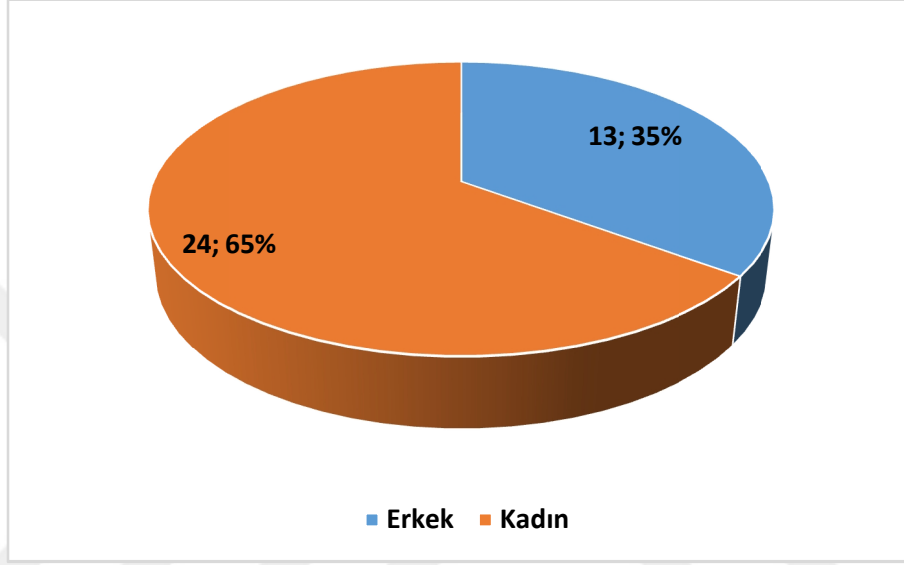
Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 19.0 (IBM Inc., Chicago, IL, USA) programı ile gerçekleştirildi. Veri kümesini oluşturan değişkenlerin tanımlayıcı ölçüleri hesaplandı. Kategorik veriler frekans ve yüzde oranı; sayısal veriler ise ortalama±standart hata (medyan) şeklinde tablolar yardımıyla sunuldu. Sürekli sayısal değişkenlere ait normallik testi Kolmogorov-Smirnov analiz yöntemi ile gerçekleştirildi. Değişkenlerinin tamamının normal dağılıma uymadığı anlaşıldığından analizlerde parametrik olmayan yöntemler tercih edildi. İki bağımsız grup durumunda Mann-Whitney U, çoklu gruplarda Kruskal-Wallis analiz yöntemleri kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkinin tespit edilmesi için Monte Carlo düzeltilmeli ki-kare analizi, sayısal değişkenler arasındaki ilişkilerin tespit edilmesi için Spearman's Rho korelasyon analizi tercih edildi. Değişkenlerin gruplar üzerindeki etkisini belirlemek amacıyla çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile modeller oluşturuldu. Çalışmanın tamamında $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışmamız için power analizi yapılarak anlamlılık değerlerinin güvenilirliği saptandı. Hesaplama için temel olarak peri-implant durumları ve immünolojik biyomarkır ölçümleri esas alındı. Biyomarkır ortalama ve standart sapma değerleri için üç grup karşılaştırması için güç değeri % 80, peri-implant durumları için üç gruba göre oran karşılaştırmaları için güç değeri % 80 bulundu.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

Çalışmamız, üç farklı dental implant yüzey özelliği için kemik immünolojik biyomarkır, mikrobiyolojik parametreler ve klinik indekslerin karşılaştırılması düşüncesi üzerine oluşturulmuştur. Toplam hasta sayısı 37 olup bunların % 35,1'i (n=13) erkek, % 64,9'u (n=24) kadındı (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Çalışmaya katılan hastaların cinsiyet oranları.

İmplant gruplarına göre demografik özelliklerin karşılaştırmaları yapıldı (Tablo 4.1). Cinsiyet dağılımı gruplar arasında dengeliydi ($p=0,560$). Grup 1 ve Grup 2'de kadın hastaların oranı fazla iken Grup 3'te oranlar birbirine yakındı. Grup 2 ve Grup 3'te yaş ortalamaları birbirine yakın ve ortalama 46 yıl iken Grup 1'de ortalama değer 52 yıl olarak bulundu. Sigara kullanma durumu arasındaki farklar gruplar arasında benzer bulundu.

Tablo 4.1. İmplant gruplarına göre hastaların demografik özellikleri.

		Grup1	Grup2	Grup3	<i>p</i>
		N (%)			
Cinsiyet	<i>Erkek</i>	4 (33,3)	4 (28,6)	5 (45,5)	0,560
	<i>Kadın</i>	8 (66,7)	10 (71,4)	6 (54,5)	
Sigara	<i>Kullanıyor</i>	4 (33,3)	3 (21,4)	3 (27,3)	0,735
	<i>Kullanmıyor</i>	8 (66,7)	11 (78,6)	8 (72,7)	
Yaş	<i>yıl</i>	Ortalama±S.Hata (Medyan)			0,332
		52,50±3,46	47,79±2,41	45,36±3,73	

4.2. Klinik Bulgular

İmplant gruplarına ait klinik indeks değerleri Tablo 4.2 ve Tablo 4.3'te gösterildi. Plak indeksinin gruplar arasında anlamlı farklılığa sahip olduğu izlendi ($p=0,01$). En düşük değer Grup 1'e ait iken en yüksek değer Grup 3'e aitti (Şekil 4.2).

Sondlamada kanama durumu ile gruplar arasında anlamlı derecede ilişki bulundu ($p=0,001$). Grup 3 implantlarında sondlamada kanama % 60,3 oranında iken Grup 1 ve Grup 2'te % 16 ve % 20 civarında görülmüştür. Grup 3 ile Grup 1 ve 2 arasındaki fark anlamlıydı (Şekil 4.3).

Peri-implant dokuları sağlıklı olan implant oranı % 68 ($n=48$) idi. Peri-implant mukositis oranı % 17 ($n=12$), peri-implantitis olan implant oranı ise % 15 ($n=11$) bulundu. Peri-implant bölgedeki hastalık ve sağlık oranları gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdi ($p=0,015$). Grup 1 ve Grup 2'de sağlıklı implantların oranı sırasıyla % 83,3 ve % 79,2 iken Grup 3'te % 39,1 idi. Peri-implant mukositis oranı Grup 1'de % 16,7, Grup 2'de % 4,2, Grup 3'te % 30,4 olarak bulundu. Peri-implantitis Grup 1 örneklerinde hiç görülmedi. Grup 2'de % 16,7, Grup 3 implantlarında ise % 30,4 oranında görüldü. Peri-implant mukositis ve peri-implantitis Grup 3'te istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek oranda görüldü (Şekil 4.4).

Gingival indeks değerleri Grup 1'de $1,37\pm 0,06$, Grup 2'de $1,42\pm 0,08$, Grup 3'te $1,60\pm 0,07$ olarak tespit edildi. En yüksek değer peri-implantitisin fazla olduğu Grup 3'te görülmüştür. Fakat gruplar arasında anlamlı fark göstermemiştir ($p=0,076$).

Sondlanabilir cep derinliği Grup 1'de $3,40\pm 0,15$, Grup 2'de $3,43\pm 0,19$ ve Grup 3'te $3,95\pm 0,22$ mm olarak ölçülmüştür. En yüksek değer peri-implantitisin en fazla olduğu Grup 3'te tespit edilirken gruplar arasında anlamlı fark çıkmamıştır ($p=0,104$).

Klinik ataçman seviyesi, Grup 1'de $3,40\pm 0,15$, Grup 2'de $3,60\pm 0,21$ ve Grup 3'te $3,95\pm 0,22$ olarak bulunmuştur. En yüksek değer peri-implantitisin en fazla

olduğu Grup 3'te tespit edilirken gruplar arasında anlamlı fark çıkmamıştır (p=0,194).

Keratinize dişeti genişliği ölçüm değerleri Grup 1'de 3,04±0,36, Grup 2'de 2,50±0,43 ve Grup 3'te 3,65±0,45 mm olarak tespit edilmiştir. Gruplar arasında anlamlı fark göstermemiştir (p=0,179).

Tablo 4.2. İmplant gruplarına göre klinik indeks sonuçları.

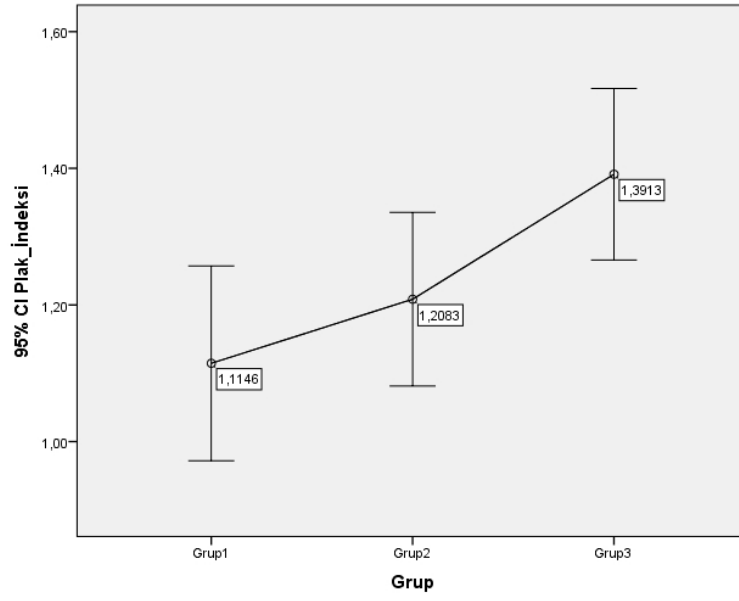
		Grup1	Grup2	Grup3	
		Ortalama±S.Hata (Medyan)			p
Gingival indeks		1,37±0,06 (1,37)	1,42±0,08 (1,37)	1,60±0,07 (1,5)	0,076
Plak indeksi		1,11±0,06 (1,12) ^a	1,20±0,06 (1,25) ^b	1,39±0,06 (1,5) ^{a,b}	0,010*
Cep derinliği	mm	3,40±0,15 (3,5)	3,43±0,19 (3,3)	3,95±0,22 (3,6)	0,104
Klinik ataşman seviyesi	mm	3,40±0,15 (3,5)	3,60±0,21 (3,5)	3,95±0,22 (3,6)	0,194
Keratinize dişeti genişliği	mm	3,04±0,36 (3,5)	2,50±0,43 (3,0)	3,65±0,45 (3,0)	0,179

^{a,b}: Aynı üstel harfler birbirinden farklı olan grupları göstermektedir.

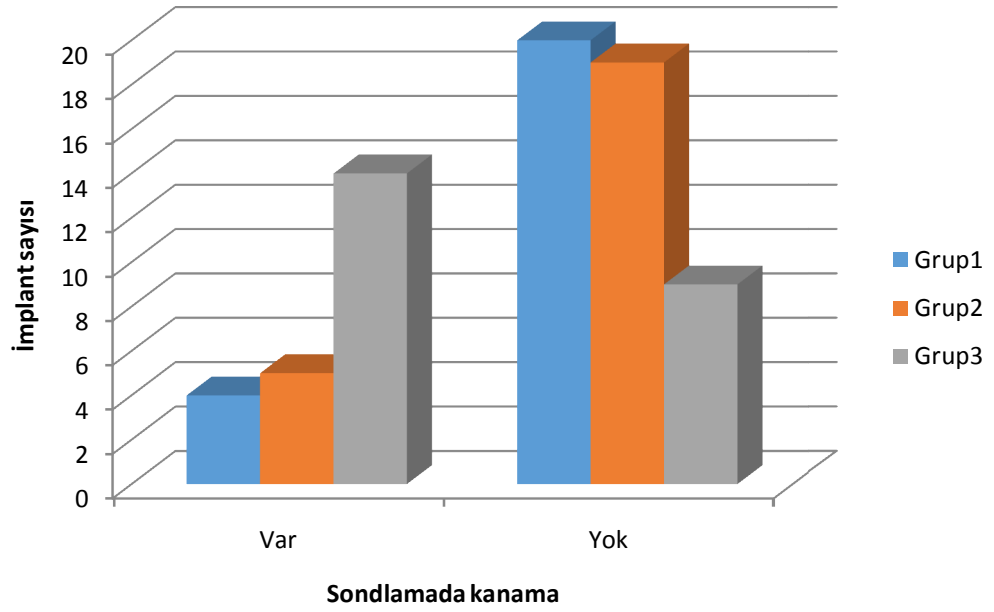
Tablo 4.3. İmplant gruplarına göre klinik indeks sonuçları.

		Grup1	Grup2	Grup3	
		N (%)			p
Sondlamada Kanama	Var	4 (16,7) ^a	5 (20,8) ^a	14 (60,3) ^b	0,001*
	Yok	20 (83,3) ^a	19 (79,2) ^a	9 (39,1) ^b	
Peri implant Durum	Sağlıklı	20 (83,3) ^a	19 (79,2) ^a	9 (39,1) ^b	0,015*
	Peri-implant mukotitis	4 (16,7)	1 (4,2) ^a	7 (30,4) ^b	
	Peri-implantitis	0 (0) ^a	4 (16,7)	7 (30,4) ^b	

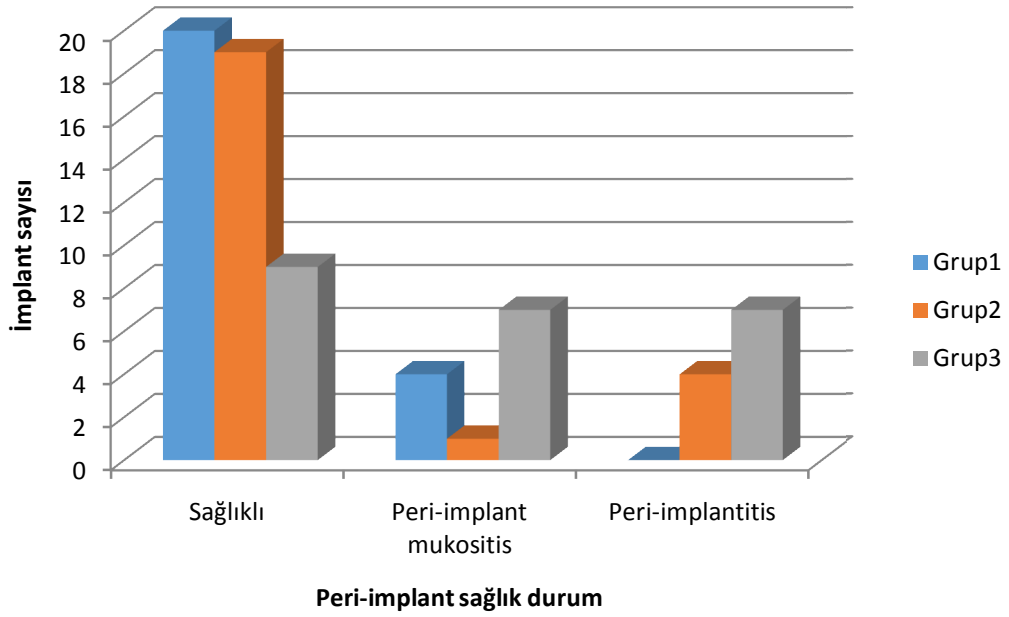
^{a,b}: Üstel küçük harfler farklı olan grupları göstermektedir.



Şekil 4.2. İmplant gruplarına göre plak indeksi değerleri.



Şekil 4.3. İmplant gruplarına göre sondlamada kanama.



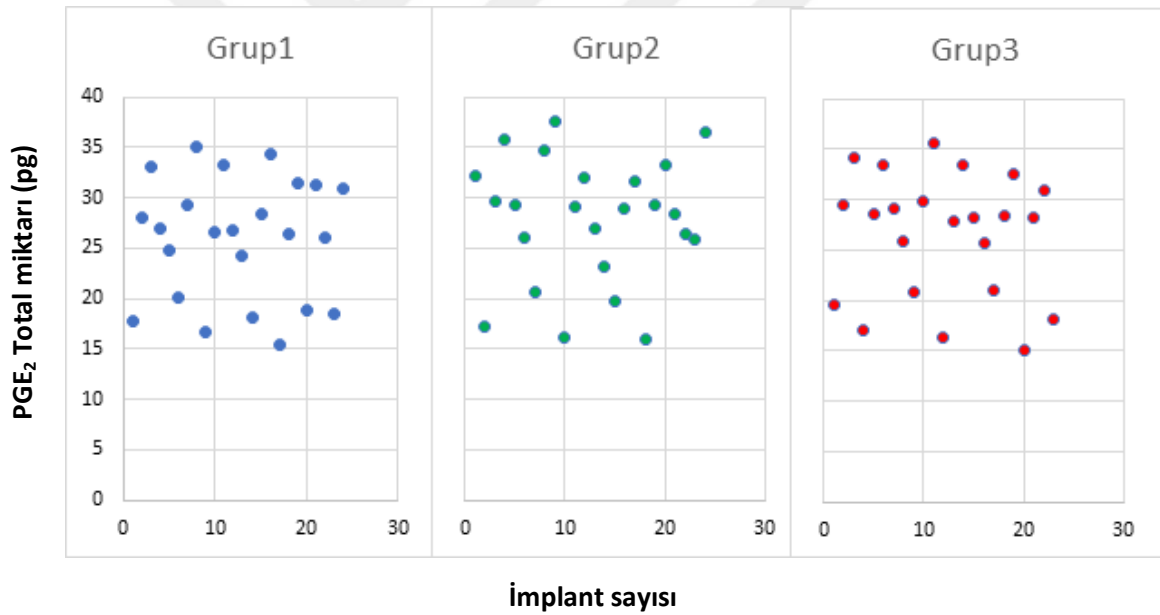
Şekil 4.4. İmplant gruplarına göre peri-implant sağlık durumu.

4.3. İmmünolojik Bulgular

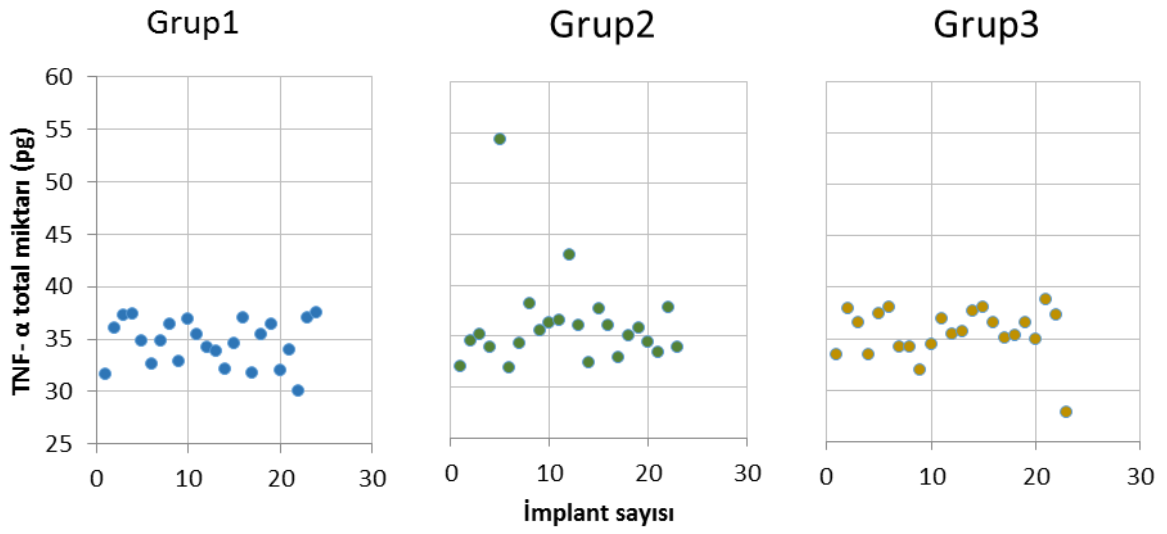
İmplant gruplarına göre kemik immünolojik biyomarkırlarının karşılaştırmaları yapıldı. Yapılan ölçümlerde ve hesaplanan RANKL/OPG oranı gruplar arasında anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). PGE_2 , $TNF-\alpha$ ve RANKL ölçümleri sonucunda Grup 2’de daha yüksek ortalamaya sahip olduğu bulundu. OPG, Grup 1’de; RANK ölçümü ise Grup 3’te daha yüksek bulundu (Tablo 4.4). Her bir biyomarkır için implant gruplarına göre dağılım grafikleri Şekil 4.5-10 arasında gösterildi. $TNF-\alpha$ ile ilgili grafiklerde ikinci ve üçüncü gruplarda aykırı değerler dikkati çekmektedir. Aynı şekilde RANK ve RANKL değerleri içerisinde de yüksek ve düşük aykırı gözlemler görülmektedir. Ayrıca implant gruplarına göre karşılaştırmalı sütun grafikleri Şekil 4.11 ve Şekil 4.12’de sunuldu.

Tablo 4.4. İmplant gruplarına göre kemik immünolojik biyomarkır sonuçları.

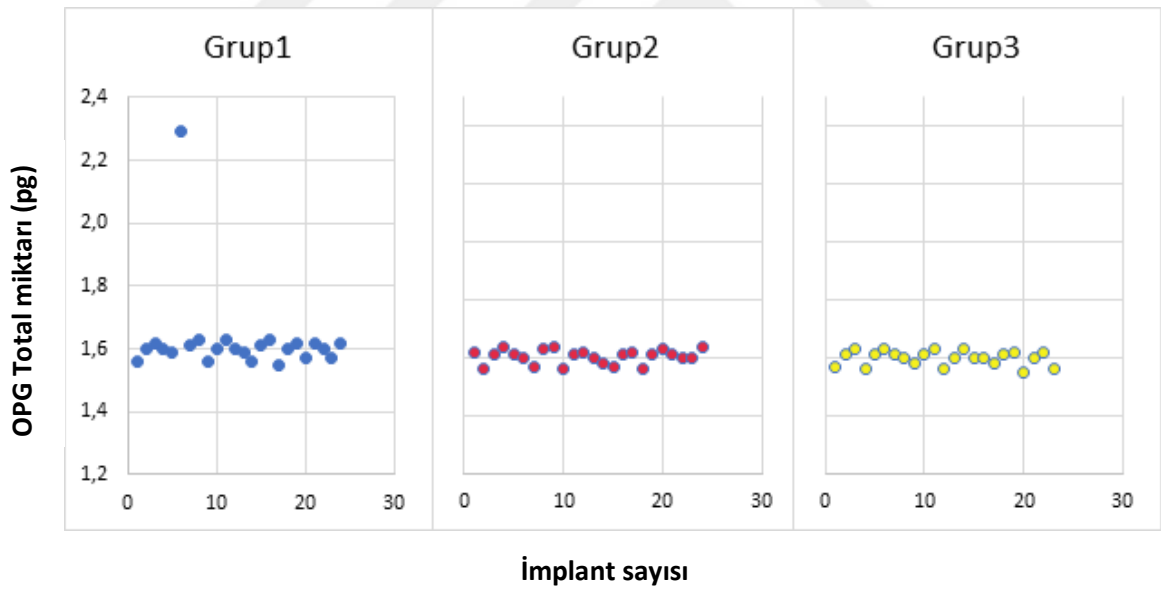
		Grup1	Grup2	Grup3	
		Ortalama±S.Hata (Medyan)			p
PGE ₂	<i>pg/30 sn</i>	25,92±1,22	27,75±1,28	26,47±1,28	0,534
TNF- α	<i>pg/30 sn</i>	34,69±0,44	36,13±0,92	35,55±0,51	0,297
OPG	<i>pg/30 sn</i>	1,62±0,029	1,60±0,005	1,59±0,005	0,676
RANK	<i>pg/30 sn</i>	0,67±0,036	0,75±0,058	0,93±0,091	0,178
RANKL	<i>pg/30 sn</i>	0,80±0,007	0,81±0,005	0,80±0,006	0,576
RANKL/OPG	0,41±0,015	0,46±0,038	0,58±0,056	0,198



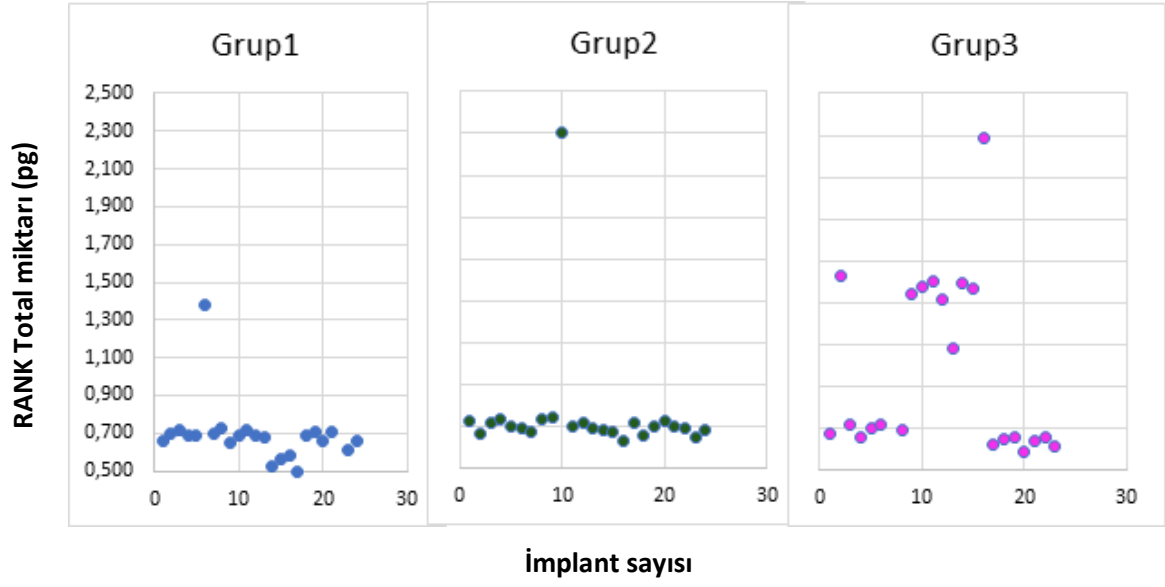
Şekil 4.5. İmplant gruplarına göre PGE₂ saçılım grafikleri.



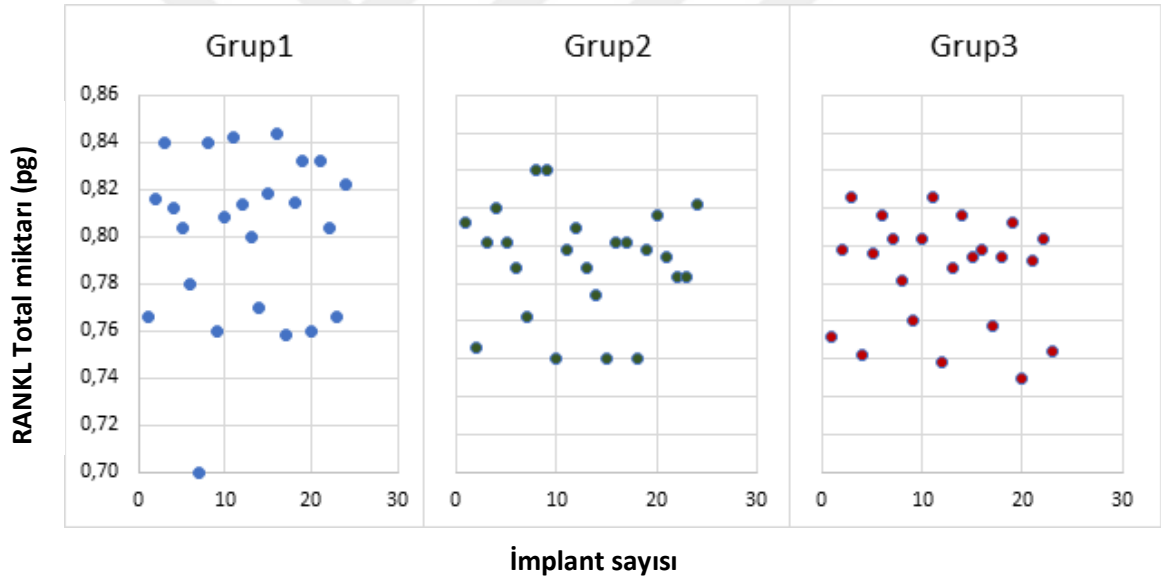
Şekil 4.6. İmplant gruplarına göre TNF-α saçılım grafikleri.



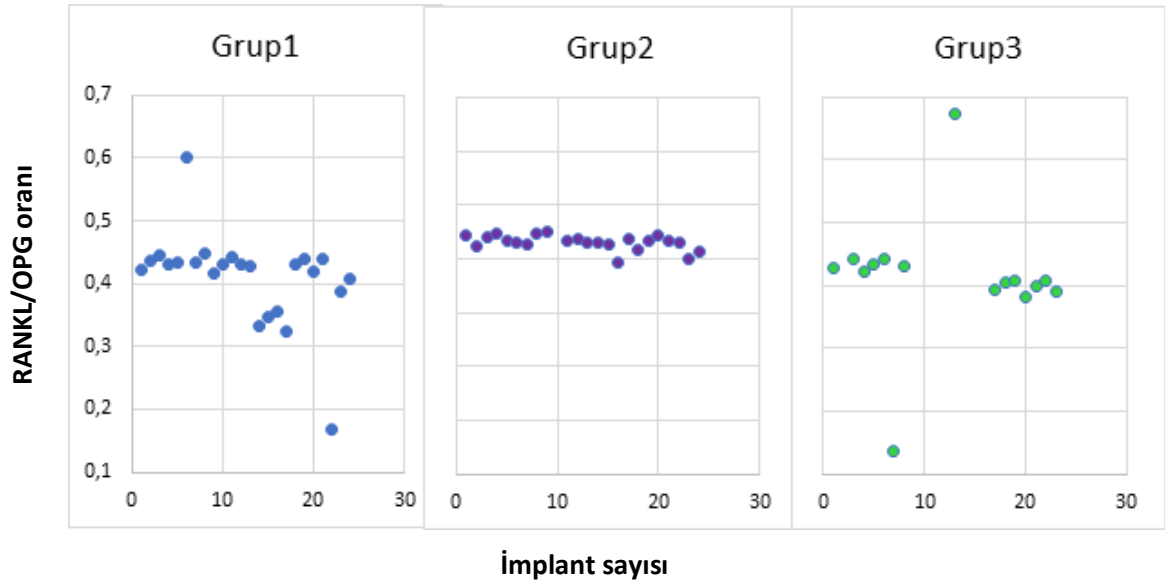
Şekil 4.7. İmplant gruplarına göre OPG saçılım grafikleri.



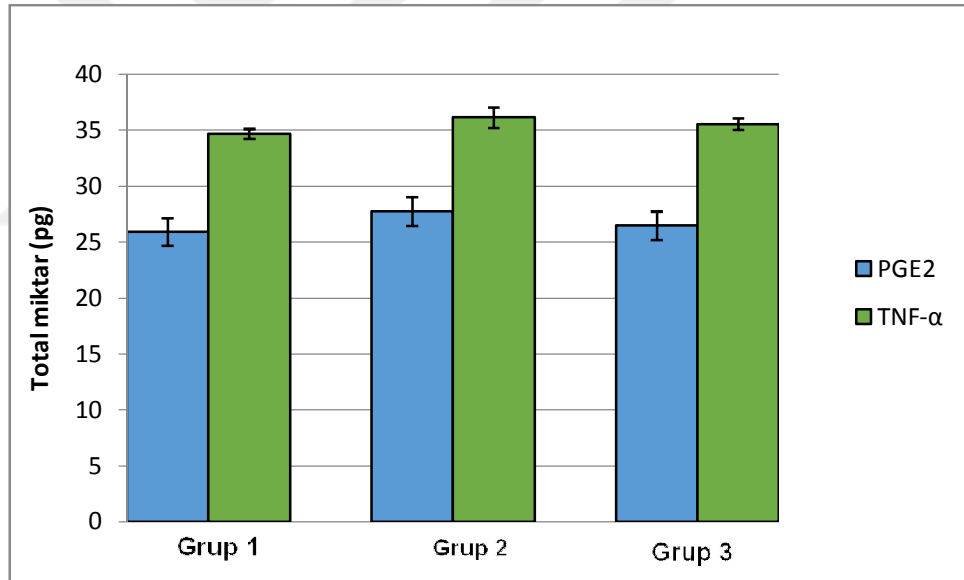
Şekil 4.8. İmplant gruplarına göre RANK saçılım grafikleri.



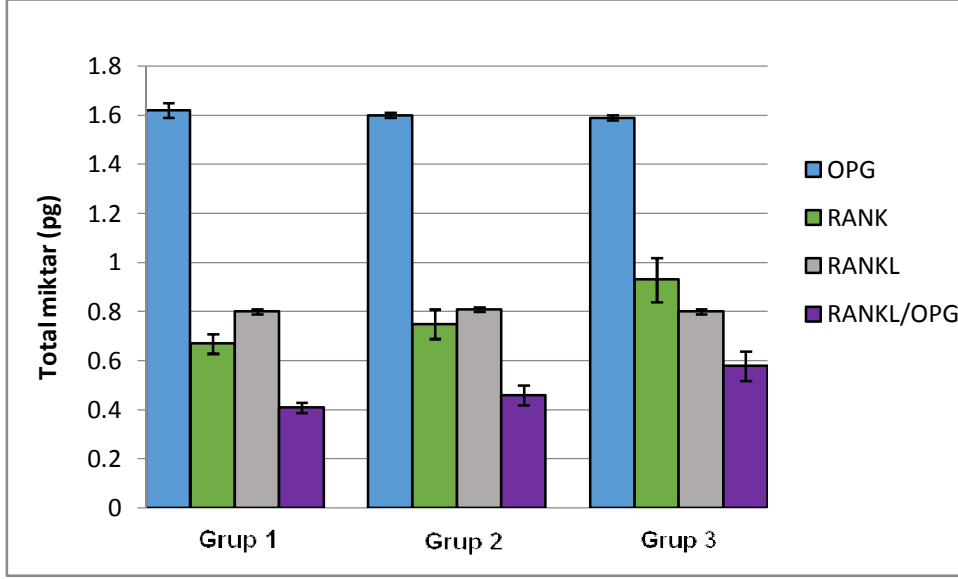
Şekil 4.9. İmplant gruplarına göre RANKL saçılım grafikleri.



Şekil 4.10. İmplant gruplarına göre RANKL/OPG oran değerleri saçılım grafikleri.



Şekil 4.11. İmplant gruplarına göre PGE₂ ve TNF- α karşılaştırmalı ortalama değerleri.



Şekil 4.12. İmplant gruplarına göre OPG, RANK, RANKL ve RANKL/OPG oranı karşılaştırmalı ortalama değerleri.

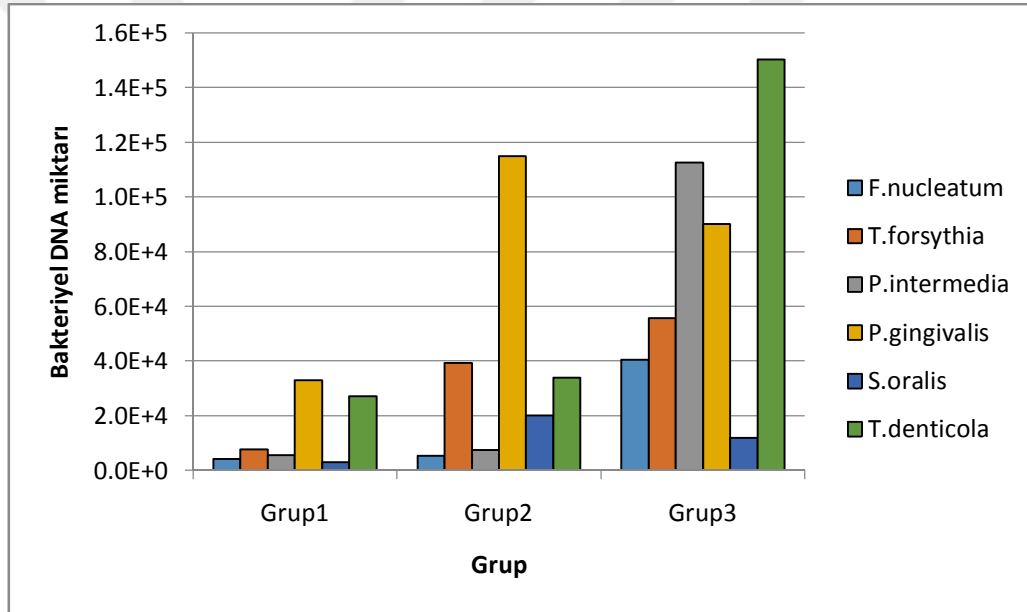
4.4. Mikrobiyolojik Bulgular

Mikrobiyolojik olarak *F. nucleatum*, *T. forsythia*, *P. intermedia*, *P. gingivalis*, *S. oralis* ve *T. denticola* miktarları karşılaştırıldı (Tablo 4.5). Tüm PCR ölçümlerine ilişkin implant gruplarına göre karşılaştırmalı sütun grafiği Şekil 4.13'te sunuldu. Bakterilerin tamamı gruplar arasında anlamlı bulundu. Küçük ve büyük değerler arasındaki aralık fazla olduğundan dağılımlar çarpıktı. Farklı bulunan gruplar sembol kullanılarak gösterildi. Genel olarak Grup 3'e ait örneklerde bakteriyel DNA miktarlarında yüksek değerler izlendi. *F. nucleatum* ve *T. forsythia*, Grup 3'te Grup 1 ve Grup 2'ye göre daha yüksek bulundu ($p < 0,05$). *P. intermedia* ise her üç grup arasında anlamlı farklılıklar gösterdi. Grup 2 değeri Grup 1 değerinden anlamlı düzeyde yüksek ve Grup 3 değeri de Grup 2 değerinden anlamlı düzeyde yüksek bulundu. *T. denticola* bakteriyel DNA miktarı Grup 3'te anlamlı düzeyde en yüksek değerde iken Grup 1 ve Grup 2 arasında anlamlı artış görülmedi ($p = 0,001$). *P. gingivalis* ve *S. oralis* bakteriyel ortalama değerleri Grup 2'de daha yüksekti ($p < 0,05$). *P. gingivalis* değerleri her üç grup arasında anlamlı düzeyde farklı bulundu ($p = 0,006$). *S. oralis* miktarları yalnızca Grup 1 ve Grup 3 ile Grup 2 ve Grup 3 arasında anlamlı farklılık gösterdi ($p = 0,033$) (Şekil 4.14-19).

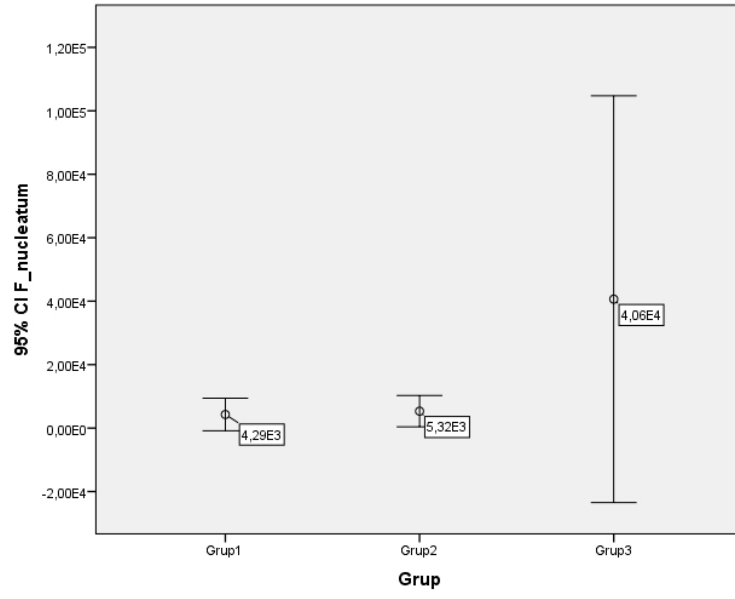
Tablo 4.5. İmplant gruplarına göre mikrobiyolojik sonuçlar.

	Grup1	Grup2	Grup3	p
	Ortalama±S.Hata (Medyan)			
<i>F.nucleatum</i>	4,29*10 ³ ±2,4*10 ⁴ (7,37*10 ²) ^a	5,32*10 ³ ±2,3*10 ⁴ (1,405*10 ³) ^b	4,06*10 ⁴ ±3,09*10 ⁵ (6,09*10 ⁴) ^{a,b}	0,001*
<i>T.forsythia</i>	7,6*10 ⁴ ±4,1*10 ⁴ (6*10 ¹) ^a	3,9*10 ⁴ ±3,4*10 ⁴ (5,65*10 ²) ^b	5,5*10 ⁵ ±3,2*10 ⁵ (5,23*10 ²) ^{a,b}	0,029*
<i>P.intermedia</i>	5,6*10 ⁴ ±2,6*10 ⁴ (6*10 ¹) ^{a,b}	7,5*10 ⁴ ±2,6*10 ⁴ (1,065*10 ³) ^{a,c}	1,12*10 ⁶ ±5,7*10 ⁵ (5,38*10 ⁴) ^{b,c}	0,002*
<i>P.gingivalis</i>	3,2*10 ⁵ ±2,9*10 ⁵ (3) ^{a,b}	1,1*10 ⁶ ±1,13*10 ⁵ (5,9*10 ¹) ^{a,c}	9,01*10 ⁵ ±4,4*10 ⁵ (3,4*10 ²) ^{b,c}	0,006*
<i>S.oralis</i>	3,1*10 ⁴ ±1,6*10 ⁴ (1,52*10 ²) ^a	2,01*10 ⁵ ±8,8*10 ⁴ (3,56*10 ²) ^b	1,18*10 ⁵ ±4,3*10 ⁴ (1,26*10 ³) ^{a,b}	0,033*
<i>T.denticola</i>	2,7*10 ⁵ ±1,4*10 ⁵ (5,415*10 ³) ^a	3,4*10 ⁵ ±1,4*10 ⁴ (1,025*10 ⁴) ^b	1,5*10 ⁶ ±8,8*10 ⁵ (4,16*10 ⁴) ^{a,b}	0,001*

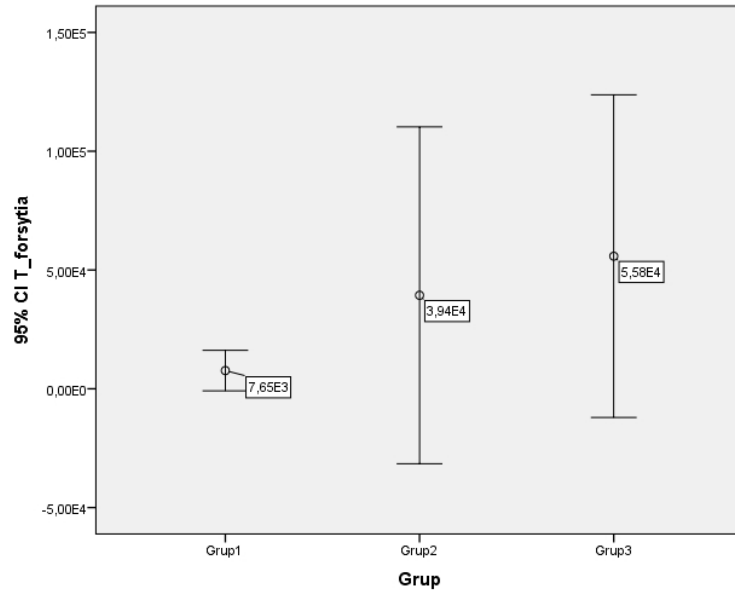
^{a,b,c}: Aynı üstel harfler birbirinden farklı olan grupları göstermektedir.



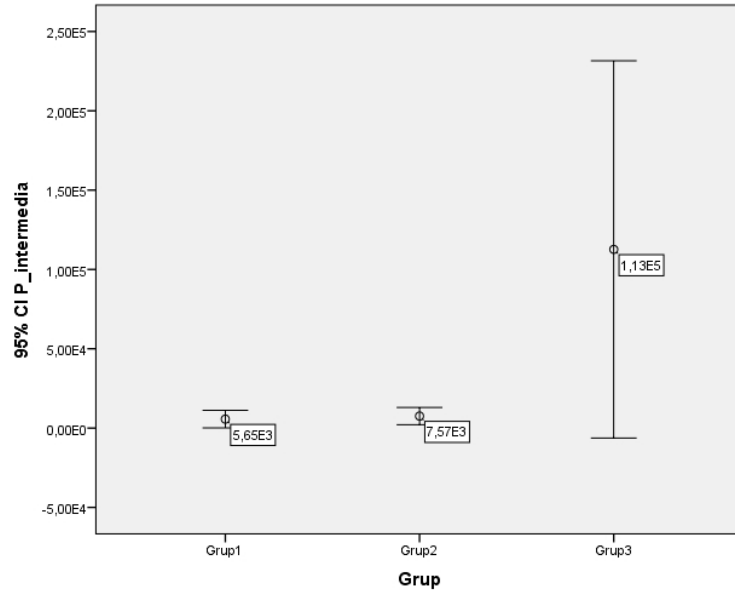
Şekil 4.13. PCR ölçümlerinin implant gruplarına göre karşılaştırmalı değerleri.



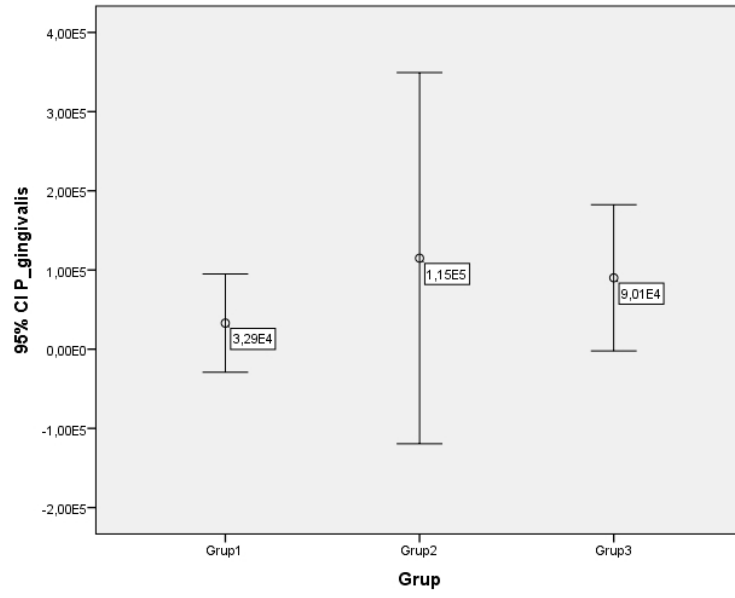
Şekil 4.14. İmplant gruplarına göre *F. nucleatum* değerleri.



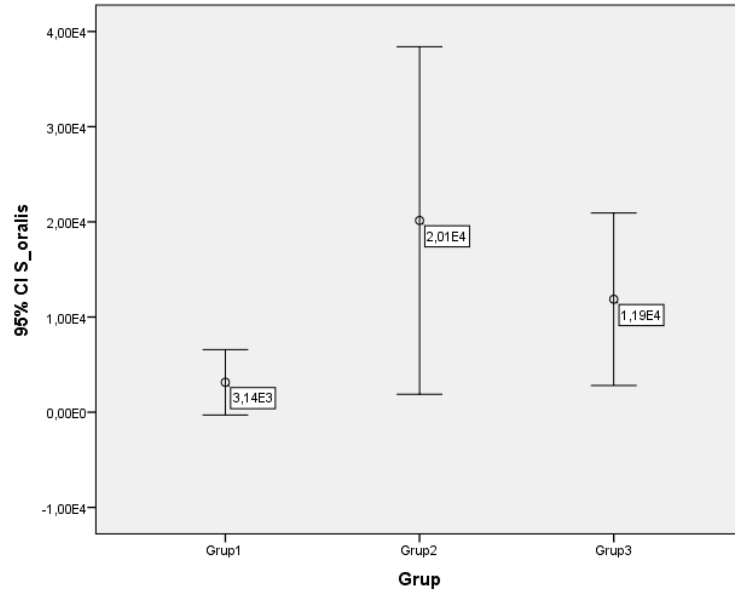
Şekil 4.15. İmplant gruplarına göre *T. forsythia* değerleri.



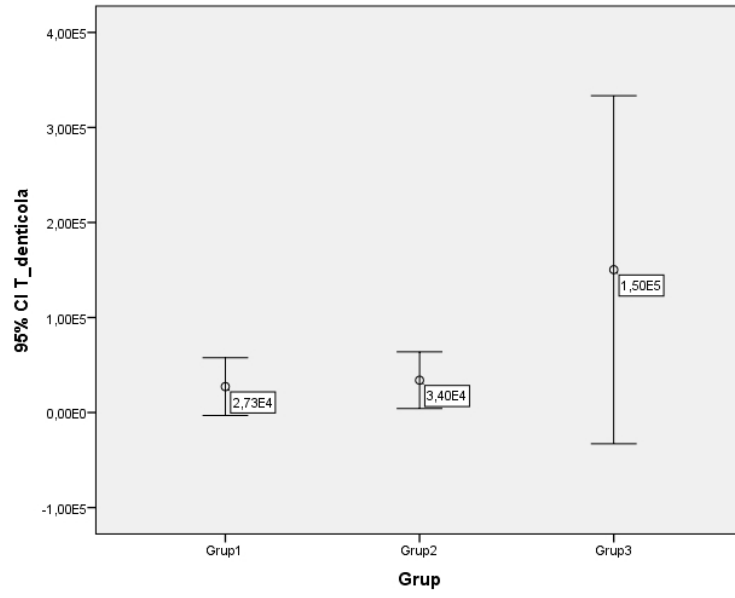
Şekil 4.16. İmplant gruplarına göre *P.intermedia* değerleri.



Şekil 4.17. İmplant gruplarına göre *P.gingivalis* değerleri.



Şekil 4.18. İmplant gruplarına göre *S.oralis* değerleri.



Şekil 4.19. İmplant gruplarına göre *T.denticola* değerleri.

4.5.Korelasyon Analizleri

Kemik immünolojik biyomarkırları, mikrobiyolojik parametreler ve klinik indeks ölçümleri arasındaki ilişkiler Spearman's Rho korelasyon analizi ile incelendi. Grup 1'de *F. nucleatum* ile gingival indeks arasında % 49 oranında pozitif yönlü korelasyon tespit edildi. Plak indeksi ile daha yüksek oranda (% 70) korelasyon vardı. *T. forsythia* ve *T. denticola* ile gingival indeks, plak indeksi, cep derinliği ve klinik ataşman seviyesi arasında anlamlı (>% 50) ve pozitif yönlü korelasyonlar elde edildi. *P. intermedia* ile gingival indeks, plak indeksi arasında % 40'ın üzerinde pozitif yönlü korelasyon tespit edildi. Grup 2'de *T. forsythia* ve *P. gingivalis* ile keratenize dişeti genişliği arasında % 50 civarında pozitif yönlü ilişki bulundu. Grup 3'te yalnızca *S. oralis* ile gingival indeks, cep derinliği ve klinik ataşman seviyesi arasında % 50 pozitif yönlü korelasyon bulundu.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızla; SLA, flor modifiye ve anodize implant yüzeyi kullanılan bölgelerde peri-implant hastalığın immünolojik belirteçleri olan TNF- α , PGE2, RANKL, RANK, OPG ve mikrobiyolojik patojeniteleri yüksek olan *F. nucleatum*, *P. gingivalis*, *T. denticola*, *T. forsythia*, *P. intermedia*, *S. oralis* seviyelerinin karşılaştırılmalı olarak değerlendirmek ve peri-implant hastalıklar ile dental impant yüzey özelliklerinin etkisini belirlemek hedeflenmiştir.

Kaybedilen dişlerin yerine çok iyi bir alternatif tedavi haline gelen dental implantlar, zamanla hastalar arasında popülerite kazanmıştır. Konvansiyonel protezlerle karşılaştırıldığında estetik, rahatlık ve stabilite açısından, hastalar dental implant destekli protezlerden çok memnun olduklarını ve yaşam standartlarını yükselttiğini bildirmişlerdir (Abu Hantash ve ark. 2006). Fakat bazı yönleri ile hala araştırılmaya ve geliştirilmeye ihtiyaç duymaktadır. Özellikle osseointegrasyon süresinin uzun olması en büyük sıkıntılardan biridir.

İyileşme süresinin kısaltılması implantların hem primer hem de sekonder stabilitelere bağlıdır. Primer stabilite cerrahi yerleştirme sırasında oluşur ve implantın makrodizaynına, kemiğin kalitesine bağlıdır. Sekonder stabilite ise iyileşme sırasında olur ve implantın mikrodizaynına ve kemiğin kalitesine bağlıdır (Scarano ve ark. 2006). Brunski (1992)'nin yaptığı çalışma, sekonder stabilitenin sağlanması için primer stabilitenin önemli olduğunu göstermekte iken sekonder stabilitenin primer stabiliteden etkilenmediğini gösteren çalışmalar da vardır. Raghavendra ve ark. (2005) sekonder stabilitenin implant yüzey karakteristiğinden etkilendiğini göstermiştir.

Son 15-20 yıldır yüzey modifikasyonları gelişmeye başlamıştır. Yüzey enerjisi, kimyasal kompozisyonu ve yüzey topografisinin hücrel aktivite ve osseogenezise etkisi bilinmektedir (Webster ve Ejiöfor 2004; Mendonca ve ark. 2008). İmplant yüzeyindeki değişiklikler serum proteinlerinin adsorpsiyonunu, mineral iyonların tutulumunu ve sitokin göçünü arttırarak hücrel migrasyonu ve ataçmanı yönlendirir. Bu iyileşme mekanizmalarının ortaya çıkabilmesi için implant yüzey özelliği fibrin pıhtının retansiyonuna izin vermelidir. Günümüzde iyileşme

kalitesinin arttırmak ve iyileşme seviyesini arttırmak için çok çeşitli implant yüzeyleri geliştirilmektedir (Buser ve ark. 2004).

İmplantın geometrisi ve yüzey topografisi kısa ve uzun dönem başarı için önemli faktörlerdir. Pürüzlü yüzeye sahip implantlar, hem kemiğe tutunma hem de biyomekanik stabilite açısından daha uygundur (Le Guehennec ve ark. 2007). Teorik bir yaklaşıma göre ideal bir implant yüzeyi, pürüzlendirme ile 1,5 µm derinliğinde 4 µm çapında yarım daire şeklinde çukurlara sahip olmalıdır (Hansson ve Norton 1999; Le Guehennec ve ark. 2007).

Albrektsson ve Wennerberg (2004a.), yaptıkları çalışmada yüzey pürüzlülüklerini değerlendirmişlerdir. Düz yüzeylerde (0,0-0,4 µm) kemik yapışmasının gerçekleşmediğini, ortalama pürüzlülüğün (1,0-2,0 µm) minimal pürüzlülüğe (0,5-1,0 µm) ve geniş pürüzlülüğe (>2,0 µm) oranla daha güçlü kemik cevabı verdiğini bildirmişlerdir. Bu yüzeylere osteoblast veya osteoblast benzeri hücrelerin yapışmasında artış görüldüğü belirtilmektedir. Asitleme ve TiO₂ kumlama ile implant yüzeyinde 1,5-2 µm çapında mikro çukurcuklar oluştuğu bildirilmektedir.

Yapılan çalışmalar ortalama pürüzlülüğün implant başarısında etkili olduğunu ortaya koymaktadır (Hansson ve Norton 1999; Albrektsson ve Wennerberg 2004a; Le Guehennec ve ark. 2007). Bizim çalışmamızda da ortalama pürüzlülüğe sahip implantlar kullanılmıştır.

Dişhekimliğinde osseointegrasyon oranını arttırmak için pürüzlü implant yüzeyli implantlar üretilmeye başlanmıştır. Bununla birlikte, implant yüzey pürüzlülüğünün, oluşan plağın miktarı ve kalitesi üzerinde belirgin bir etkisi vardır. Yivler ve çukurlarla karakterize olan pürüzlü bir yüzey yapısı bakterilere, geleneksel mekanik yöntemlerle erişilemeyen “korunan” alanlar sağlayabilir (Renvert ve ark. 2008). Bakteri yapışmasını arttıran diğer yüzey özellikleri yüksek ıslanabilirlik ve serbest yüzey enerjisidir (Teughels ve ark. 2006).

Charalampakis ve ark. (2015), SEM analizi ile, orta derecede pürüzlü yüzeyleri (Osseospeed™, Tioblast™, Deneysel yüzey) temsil eden disklerin sıkı hücreler arası bakteri bağlarına sahip kompleks bir yapıya sahip oldukları gösterilirken, işlenmiş yüzeyli disklerde daha az küme oluşturan bakteri yayılımı

tespit edilmiş. Yazarlar, biyofiziksel farklılıkların, titanyum disklerin farklı yüzey özellikleri ile ilişkili olabileceği sonucuna varmıştır.

Polizzi ve ark. (2013), minimal pürüzlü işlenmiş Branemark implantları orta derecede pürüzlü TiUnit implantlarla retrospektif olarak karşılaştırmışlardır. 10 yıllık kümülatif sağkalım oranı sırasıyla % 90.3 ve % 96.6 iken, klinik sağkalımın pürüzlülükle önemli ölçüde iyileştiğini ortaya koymuştur. Her iki yüzey arasında kemik kaybında istatistiksel olarak bir fark bulamamışlar, ancak implantların % 2'sinde peri-implantitis görülmüştür ve TiUnit / İşlenmiş yüzey oranı 9/1 olarak bulunmuştur.

John ve ark. (2015), farklı yüzey özellikleri veya kimyasal modifikasyonları olan dört titanyum disk üzerinde başlangıç biyofilm formasyonunu araştırmışlardır. Ağız içi temastan 48 saat sonra numuneler değerlendirilmiştir. İşlenmiş yüzeyli disklerin pürüzlü SLA yüzeye göre daha yavaş biyofilm oluşumu ve daha yavaş plak olgunlaşması gösterdiği sonucuna varılmıştır.

Bununla birlikte, implant yüzeyinin peri-implantitis üzerindeki etkisi için sınırlı ve çelişkili çalışmalar vardır. Bazı çalışmalar pürüzsüz yüzey ve peri-implant sağlığı arasında pozitif bir ilişki bulmuşken (Astrand ve ark. 2004; Esposito ve ark. 2014) bazı çalışmalar implant yüzeyinin türü ile marjinal kemik kaybı arasında bir korelasyon bulamamıştır (Gotfredsen ve Karlsson 2001; Wennstrom ve ark. 2004).

Wennerberg ve Albrektsson (2000), yaptıkları in vivo hayvan çalışmasında kumlanmış ve/veya asitlenmiş yüzeyin işlenmiş yüzeye göre daha hızlı kemik cevabı ve daha fazla kemik implant teması sağladığını bulmuşlardır.

Orsini ve ark. (2000), 10 işlenmiş, 10 SLA yüzeyli implantın sitotoksikite ve osteoblast benzeri hücrelerin yüzeye adezyonunu araştırmışlardır. SLA yüzeyin (% 1 HF, %30 HNO₃) non sitotoksik olduğunu söylemişlerdir. Osteoblast benzeri hücrelerin işlenmiş yüzeyde düz morfolojide olduğu, SLA yüzeyde düzensiz morfolojide olduğu görülmüştür. SLA yüzeydeki bu düzensizliğin hücre yapışmasını kolaylaştırdığı ve osseointegrasyonu iyileştirdiği görülmüştür.

Abrahamsson ve ark. (2004), yaptığı çalışmada işlenmiş yüzey ve SLA yüzeyin erken iyileşme fazında osseointegrasyon derecelerini araştırmışlardır.

Çalışmalarında 20 labrador cinsi köpeğe 160 implant yerleştirilmiştir. SLA yüzeyin daha fazla kemik implant teması, daha fazla örgü kemik ve lameller kemik proliferasyonu sağladığı görülmüştür.

Wennerberg ve Albrektsson (2006), TiO₂ ile pürüzlendirilip flor iyonlarıyla modifiye edilmiş implantların yüzeyini potansiyel biyoaktif olarak tanımlamışlardır.

Ellingsen (2000), TiO₂ ile pürüzlendirilmiş implantlarla (TiOblast™), TiO₂ ile pürüzlendirilip florla modifiye edilmiş implantları (Osseospeed™), CaP solüsyonunda bekleterek reaksiyona sokmuştur. Sonuç olarak florla modifiye edilmiş implantlarda daha fazla fosfat bağlantısı olduğunu ve flor modifikasyonunun implant yüzeyinin fosfatla reaksiyona girme eğilimini arttırdığını bildirmişlerdir.

Ellingsen ve ark. (2004), flor modifiye titanyum yüzeylerin implantasyondan sonraki kemik cevabını araştırmışlardır. TiO₂ ile kumlanmış ve florla modifiye edilmiş ve florla modifiye edilmemiş implantları tavşan tibialarına yerleştirmişler. Yüzey pürüzlülüğü, mekanik kitlenme ve doku cevabına 1. ve 3. ayda bakmışlardır. 3. ayda flor modifiye implantlarda daha fazla çıkarma torku ve makaslama kuvveti bulunmuştur. 1. ayda ise flor modifiye implantlarda daha fazla kemik implant teması bulmuşlardır. Hızlı osseointegrasyonun nedeninin, artan osteoblast farklılaşması, trombosit aktivasyonu ve florür yüzeyin trombojenik özellikleri olduğunu belirtmişlerdir.

Cooper ve ark. (2006), çalışmalarında TiO₂ ile kumlanmış ve florla modifiye edilmiş ve florla modifiye edilmemiş saf titanyum implantların osteoblastik farklılaşma ve interfasiyal kemik formasyonuna etkisini araştırmışlardır. Bunun için insan mezenşimal kök hücrelerini florlu ve florsuz TiO₂ ile kumlanmış titanyum disklere kültüre etmişler ve hücre adezyonu, proliferasyonu, osteoblastik gen ekspresyonunu ölçmüşlerdir. Kollajen I, osteopontin, kemik sialoproteini, osteokalsin ve BMP-2 düzeylerine bakmışlar. Bu çalışmada 24 saat sonra test yüzeyinde farklılaşma açısından fark bulunmamış. Florla tedavi edilen yüzeyde daha fazla osteoblastik proliferasyon, artmış kemik sialoproteini ve BMP-2 bulunmuştur. Ayrıca aynı araştırmacılar in vivo olarak 12 TiO₂ ile kumlanmış ve 12 florla modifiye edilmiş implantı rat tibialarına uygulamış ve 21 gün sonra implantları çıkarıp histolojik olarak incelemişlerdir. Kemik implant teması florla modifiye

edilmiş grupta % 55.45 iken, sadece TiO₂ uygulanan grupta ise % 34.21 bulunmuştur.

Ivanoff ve ark. (2003), insan çene kemiğinde tornalanmış ve anodize (TiUnite, Branemark System) yüzeyli mikro implantlar kullanmışlar ve çalışmalarında kemik cevabını histolojik olarak araştırmışlardır. Bu çalışmada okside implantlarda anlamlı derecede daha fazla kemik implant teması bulunmuştur. Bunun nedeninin ise; kalın oksidasyon tabakası, artmış yüzey pürüzlülüğü, porözitedeki farklılık ve kristal yapı değişikliği ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir.

Glauser ve ark. (2005) üst çeneye 38, alt çeneye 64 adet TiUnite implant yerleştirdikleri çalışmada, dört sene sonunda ortalama kemik kaybı miktarını 1,3 mm olarak saptadıklarını, implantlardan 5 tanesinde 3 mm'den daha fazla kemik kaybı gözlemlendiğini ve başarı oranının % 97,1 olduğunu belirtmişler (Glauser ve ark. 2005a).

Albrektsson ve Wennerberg (2004b), SLA, TiUnite, TiOblast, Frialit- 2, Osseosit implantlarla ilgili yapılmış retrospektif, prospektif ve karşılaştırmalı çalışmaları incelemişler ve en başarılı ve uzun çalışmaların TiOblastTM implantlarda olduğunu bildirmişlerdir.

Masaki ve ark. (2005), TiOblastTM, OsseospeedTM, SLA ve modifiye SLA (hidrofilik) yüzeyli implantların osteoblast gen ekspresyonu üzerindeki etkisini in vitro olarak araştırmışlar. Titanyum diskler pre-osteoblastik mezenşimal kök hücreleri kültüre etmişler ve 72 saat sonra alkalen fosfataz, Cbfa1, Osterix, Tip I kollajen, osteokalsin ve sialoprotein II gen ekspresyonlarına bakmışlar. Bu çalışmada ostoblastlardaki alkalen fosfataz aktivitesi modifiye SLA yüzeyde diğer yüzeylere göre daha yüksek bulunmuş. Cbfa1/RUNX2 gen ekspresyonu ise Osseospeed yüzeyde diğer yüzeylerden anlamlı derecede daha yüksek çıkmış.

Sammons ve ark. (2005), ratlarda yaptıkları çalışmada işlenmiş, TPS, SLA ve anodize yüzeyli titanyum implantlarda osteoblastların hücre davranışlarını karşılaştırmışlar. SLA yüzeyde diğer yüzeylere kıyasla anlamlı derecede daha fazla osteoblast yayılması gözlenmiş. Bunu da SLA yüzeyin mikroporlu yapısına bağlamışlardır. Bu çalışmadan farklı olarak yaptığımız çalışmada kemik yıkım biyomarkırlarından olan TNF- α , PGE₂, OPG, RANK, RANKL miktarları arasında

SLA ve anodize yüzey arasında anlamlı fark çıkmamıştır. Bu durum materyal metot farklılığından kaynaklanmış olabilir.

Jung ve ark. (2008), SLA ve anodize yüzeyli implantların 5 yıllık kümülatif survival oranlarını (CSR) araştırdıkları çalışmada, SLA yüzeyin CSR % 98.96 iken anodize yüzeyin % 96.43 imiş ve aralarındaki fark anlamlı bulunmamış. Benzer şekilde biz de çalışmamızda protetik yüklemesi 1 seneyi geçmiş SLA ve anodize yüzeyli implantların sağ kalım oranını benzer bulduk.

Al-Nawas ve ark. (2008), beagle cinsi köpeklere implant yerleştirmişler ve protetik yükleme yapmışlardır. SLA ve anodize yüzeyi histomorfometrik olarak incelemişlerdir ve anlamlı fark bulamamışlardır. Al-Nawas ve ark. (2008), Jung ve ark. (2008)'nin yaptıkları çalışmalar materyal metot olarak bizim çalışmamızdan farklıdır fakat yüzey özelliği kıyaslayan çalışmalar olarak düşünüldüğünde benzer şekilde bizim çalışmamızda da SLA ve anodize yüzeyli implantlarda kemik yıkım biyomarkırları olan TNF- α , PGE₂, OPG, RANK, RANKL açısından anlamlı fark çıkmamıştır.

Ranvert ve ark. (2012), 13 yıl takipli peri-implantitis insidansı ve kemik kaybı miktarlarının karşılaştırılması ile ilgili çalışmasında peri-implantitisi kemik kaybının 1 mm den fazla olduğu ve sondlamada kanama, süpürasyonu olan implantlar olarak tanımlamıştır. Sonuçların Astra Tech TiOblastTM ve Nobel Biocare TiUnite implantlarda benzer olduğunu söylemişlerdir. Bu çalışmada Nobel Biocare TiUnite implantların peri-implantitis insidansı Astra Tech Osseospeed implantlardan anlamlı derecede daha fazla bulunmuştur. Bu durum OsseoSpeed implantların flor modifiye yüzeyi ile ilişkili olabilir.

Choi ve ark. (2012), tavşan tibia modelinde biyoaktif flor modifiye implantlar (OsseoSpeed) ile bioinert anodize implant (TiUnite) yüzeylerinin erken kemik cevabını karşılaştırmışlardır. 2 hafta sonra histolojik incelemeler için örnekler alınmıştır. Yüzey pürüzlülüğü için anlamlı fark çıkmamış ve kemik implant teması da erken dönemde anlamlı bulunmamıştır.

Jimbo ve ark. (2013), Astra OsseoSpeed, Straumann SLA, Nobel Active, Adin Osseofix ve IL Ossean implantları 18 beagle cinsi köpeğin tibialarına yerleştirmişler ve 1, 3, 6. haftalardaki histolojik incelemesini yapmışlardır. Kemik

implant teması 1. haftada IL Ossean implantlarda diğerlerine göre anlamlı derecede fazla bulunmuş. Straumann implantların ise kemik implant teması Astra ve Nobele göre daha fazla fakat anlamlı çıkmamıştır. 3. ve 6. haftalarda ise gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Heitz-Mayfield ve ark. (2013), bir domuz modelinde implantları yerleştirdikten 12 hafta sonra krestal kemik korunmasına bakmışlardır. OsseoSpeed ve Straumann Bone Level implantlardaki kemik korunma miktarlarının Nobel Replace Tapered Groovy implantlardan daha fazla olduğunu söylemişlerdir. Jimbo ve Albrektsson (2015), en az 5 yıl takipli 71 makaleyi taramışlar ve sonuç olarak TiOblast ve SLA yüzeyli implantların TiUnite veya işlenmiş yüzeye göre marjinal kemik kaybının daha az olduğunu söylemişlerdir. Bu çalışmalar dikkate alındığında Nobel TiUnite yüzeyin marjinal kemik kaybının Astra Tech TiOblast/ OsseoSpeed ve Straumann SLA yüzeyden daha fazla olduğu yönündedir. Bizim çalışmamızda bu bulgulara benzer olarak peri-implantitiste kemik kaybindan sorumlu olan F.nucleatum, T.denticola, T.forsythia, P.intermedia miktarları Nobel TiUnite yüzeyde anlamlı derecede fazla bulunmuştur. Bu durum ileriki dönemlerde oluşabilecek kemik kaybı ile ilgili öngörü oluşturabilir.

Derks ve ark. (2015)'nin 596 İsveçli hastada 2367 implant üzerinde yaptığı 9 yıllık takipli bir çalışmada implantların markalarına göre erken ve geç dönem implant kayıp oranlarına bakmışlardır. Straumann referans alınarak (OR, 1,0), Nobelde 1,9 ve Astra'da 2,1 kat daha fazla erken kayıp oranları bulunmuştur. Geç implant kaybında ise, Straumann'a göre Nobel'de 6,1 ve Astra'da ise 5,2 kat daha fazla implant kayıpları bulunmuştur. Derks ve ark. (2016)'nin aynı hasta popülasyonunda yaptığı başka bir çalışmada ise, implantların 9 yıl sonundaki peri-implantitis prevalansına bakmışlardır. İmplantların % 23'ü sağlıklı, % 32'si peri-implant mukositis, % 45'i peri-implantitis ve % 14,5'i ise orta/ileri derecede peri-implantitis olduğu tespit edilmiş. Ayrıca peri-implantitis oranlarını markalara göre de ayırmışlardır. Straumann referans alındığında (OR, 1,0) Nobel'de 3,8 ve Astra'da ise 3,6 kat daha fazla orta/ileri derecede peri-implantitis bulunmuştur. Bu oranlar göz önüne alındığında Nobel implantların uzun süreli klinik başarı oranı daha düşük gözlenmiş. Benzer şekilde bizim çalışmamızda peri-implant mukositis ve peri-implantitis Nobel markalı implant kullanılan grupta daha yüksek (% 30,4) oranda görüldü. Peri-implantitis Straumann marka implant kullanılan grupta hiç görülmezken, Astra marka implant kullanılan grupta % 16.7 oranında görüldü.

İmplantlar çevresinde yumuşak ve sert dokulara ait enfeksiyöz problemlerin gelişiminden sorumlu olan mikrobiyal faktörler, implant başarısında önemli rol oynarlar. Dental implantlar ve peri-implant dokularda implant kayıplarına neden olabilen, mikrobiyal kaynaklı enfeksiyöz hastalıklar gelişmektedir. Peri-implant ve periodontal hastalıklar benzer etyoloji ve patogenez bulguları ortaya koymaktadırlar (Roos-Jansaker ve ark. 2003; Zitzmann ve Berglundh 2008).

Leonhardt ve ark. (1999), peri-implantitis gözlenen implantlar ile sağlıklı implantlar çevresinde bulunan mikrobiyal florayı karşılaştırdıklarında, çalışma grubundaki implantlarda % 60 oranında *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *A. actinomycetemcomitans* ve *P. nigrescence* ile % 55 oranında *Staphylococcus spp.*, enterik ve *Candida spp.* tespit edilirken, sağlıklı grupta bu mikroorganizmalardan hiçbirinin tespit edilmediğini bildirmişlerdir. Becker ve ark. (1990) ise kaybedilen implantlarda klinik olarak artmış mobilite, implant çevresinde radyolusensi, 6 mm'den daha derin cep varlığı gibi bulguların *A. actinomycetemcomitans*, *P. intermedia* ve *P. gingivalis* gibi periodontal patojenlerin varlığıyla karakterize olduğunu göstermişlerdir. Fürst ve ark. (2007), implant yüzeyine mikroorganizmaların kolonizasyonunun implantın yerleştirilmesini takiben 30 sn içinde başladığını, ilk 1 hafta aynı kaldığını, 1. ve 12. haftalar arasında *P. gingivalis*, *T. forsythia* ve *T. denticola* miktarlarının anlamlı seviyede arttığını söylemişlerdir. *P. gingivalis*, *T. forsythia* ve *T. denticola* peri-implantitiste yükselir (Hultin ve ark. 2002; Botero ve ark. 2005; Shibli ve ark. 2008). Shibli ve ark. (2008), 2 yıldır fonksiyonda olan 44 implanttan supra ve subgingival plak örnekleri toplamışlardır. İmplantları sağlıklı ve peri-implantitis olmak üzere iki gruba ayırmışlardır. 36 mikroorganizmayı DNA-DNA hibridizasyon yöntemi ile incelemişler ve peri-implantitis grubunda anlamlı derecede fazla *P. gingivalis*, *T. denticola*, *T. forsythia* bulmuşlardır. Yukarıdaki çalışmalar ile benzer şekilde bizim çalışmamızda da sağlıklı implantlara göre peri-implantitisin anlamlı derecede yüksek görüldüğü Grup 3 implantlarında *T. denticola*, *T. forsythia* seviyeleri anlamlı derecede fazla bulunmuştur. Bu çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda *P. gingivalis* Grup 2 implantlarında daha yüksek çıkmıştır. Bunun sebebi biyofilm formasyonunun salyadan, peri-implant oluk sıvısından ve yerleşmiş mikrobiyotadan etkilenebilmesi olabilir (Perez-Chaparro ve ark. 2016).

Zheng ve ark. (2015), yaptıkları çalışmada 10 sağlıklı, 8 peri-implant mukositis, 6 peri-implantitis olan implantlardan subgingival plak toplayarak mikrobiyal içerik araştırmışlardır. *P. gingivalis*, *T. forsythia* ve *P. intermedia*'nin peri-implant mukositisle ilişkili olduğunu, Eubacteriumun ise peri-implantitisle ilişkili olduğunu söylemişlerdir.

Gurlek ve ark. (2017), 58 implant 39 doğal dişte seçilmiş bakteri miktarını karşılaştırdıkları çalışmada *P. gingivalis*, *F. nucleatum*, *T. forsythia* seviyelerini sağlıklı implantlara göre peri-implant mukositis grubunda fazla, *F. nucleatum*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. forsythia* miktarlarını ise sağlıklı implantlara göre peri-implantitis grubunda daha fazla bulmuşlardır. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da sağlıklı implantlara göre peri-implant mukositisin ve peri-implantitisin anlamlı derecede fazla olduğu Grup 3'te *T. forsythia*, *P. intermedia*, *F. nucleatum* ve *T. denticola* seviyeleri daha yüksek bulunmuştur.

Wang ve ark. (2016), 68 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada en az 1 implantı sağlıklı olan 34 hasta ve en az 1 implantı peri-implantitis olan 34 hastayı 2 gruba ayırmışlardır. Subgingival plaktan *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa), *P. intermedia*, *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticola* miktarlarına bakmışlardır. Bakteri miktarlarında gruplar arasında anlamlı fark çıkmamıştır. Bizim çalışmamızda farklı olarak peri-implantitisin yüksek görüldüğü Grup 3 implantlarında *P. intermedia*, *T. forsythia*, *T. denticola* ve *F. nucleatum* oranları anlamlı derecede yüksek bulundu.

Tamura ve ark. (2013), yaptıkları çalışmada *Streptococcus* türlerinin hem peri-implantitisle hem de sağlıklı implantlarla ilişkili olduğunu söylemişlerdir. Benzer şekilde bu çalışmada Grup 2 implantlarında *S. oralis* ve *P. gingivalis* miktarları diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Araştırmalar, *S.oralis*'in periodontal hastalığın önde gelen nedenlerinden biri olarak kabul edilen *Porphyromonas gingivalis* ile etkileşebildiğini göstermiştir (Maeda ve ark. 2013).

Di Giulio ve ark. (2016), titanyumun yüzey modifikasyonunun *P. gingivalis*'in biyofilm formasyon ve kolonizasyonunu etkileyebileceğini söylemiştir. İmplant yüzey mikrotopografisi biyofilm formasyonu ve başlangıç kolonizasyonu için önemlidir. Almaguer ve ark. (2012), yaptıkları çalışmada yüzey mikrotopografisi ve titanyumun hidrofiliğinin biyofilm formasyonunu etkilediğini söylemişlerdir.

Bizim çalışmamızda *P. gingivalis* Grup 2 implantlarında daha yüksek çıkmasının nedeni gruplar arası implant yüzeylerindeki pürüzlendirilme farklılıkları olabilir.

Bu çalışmada klinik kontroller gerçekleştirilirken hastalardan PI (Silness ve Loe 1964) GI (Loe ve Silness 1963), CD, SK (Muhlemann ve Son 1971), KAS ve KDG indeksleri alınmıştır. Klinik parametrelerin tek bir kişi tarafından değerlendirilmesiyle tekrarlayan ölçümlerde ortaya çıkabilecek sapmaların en aza indirilmesine çalışılmıştır.

Araştırma süresince oral hijyen seviyesini belirlemek ve implantlar çevresinde dental plak biofilm miktarını değerlendirmek için PI kullanıldı. PI kullanılarak dişeti ve peri-implant mukoza ile temasta olan supragingival plak miktarı ölçülmektedir. Periodontal patojenler subgingival alanda yerleşirler ancak supragingival plak miktarının değerlendirilmesi önemlidir çünkü periodontal ve peri-implant hastalıkların gelişiminde ve subgingival plağın mikrobiyal kompozisyonunda etki gösterirler (Sbordone ve ark. 1990; Sbordone ve ark. 1999; Ximenez-Fyvie ve ark. 2000; Heitz-Mayfield ve Lang 2010). Güncü ve ark. (2012), yaptıkları çalışmada sağlıklı implantlardaki PI ortalamasını $0,16 \pm 0,20$, inflame implantlardaki PI ortalamasını ise $0,52 \pm 0,48$ olarak bulmuşlardır. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. Rakic ve ark. (2013), yaptıkları çalışmada sağlıklı implantlardaki ortalama PI değerini $1,00 \pm 0,83$, peri-implantitis grubunun PI ortalamasını ise $4,25 \pm 0,91$ olarak tespit etmişlerdir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da plak indeksinin gruplar arasında anlamlı farklılığa sahip olduğu izlendi ($p=0,01$). Grup 1'de $1,11 \pm 0,06$, Grup 2'de $1,20 \pm 0,06$, Grup 3'te ise $1,39 \pm 0,06$ idi. En düşük değer Grup 1'e ait iken en yüksek değer peri-implantitisin fazla görüldüğü Grup 3'e aitti.

Sulkus epitelinde sondlamada kanama gözlenmesinin sebebi plak birikimi sonucu oluşan inflamasyondur. SK veya GI gibi periodontal indekslerden faydalanılarak peri-implant dokularda inflamasyon varlığı tanımlanabilir (Mombelli ve Lang 1998). GI'in 0 ve 1 skorlamalarında çevre yumusak dokuda gözlenen değişiklikler renk ve yüzey özellikleri ile değerlendirildikleri için tamamen objektif bir veri sağlamayıp, değerlendiren bireyin algısına ve deneyimine göre değişiklik gösterebilir. GI'in diğer skorlamalarında kanama gözlenmesi değerlendirmeyi daha objektif bir alana taşır. Bunun yanında SK ile sadece kanama varlığı değerlendirilir

ve GI değerlendirilmesine göre daha objektif sonuçlar verebilir (Karaduman 2007). Ancak her iki yöntemde de ölçüm yaparken uygulanan kuvvet, uygulamada kullanılan sondun özellikleri ve dokunun yapısı elde edilecek verileri etkileyebilecek faktörlerdir (Mombelli ve Lang 1998; Heitz-Mayfield 2008). Yaptığımız çalışmada SK ile gruplar arasında anlamlı derecede ilişki bulundu ($p=0,001$). Grup 3 implantlarında SK % 60,3 oranında iken Grup 1 ve Grup 2’te % 16 ve % 20 civarında görülmüştür. Grup 3 ile Grup 1 ve 2 arasındaki fark anlamlıydı. GI ölçüm değerleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$).

Cep derinliği ölçümü, meydana gelen doku yıkımını belirlemede yardımcıdır, fakat hastalığın gidişatı ile ilgili bilgi sağlamamaktadır (Pihlstrom 2001; Buduneli ve Kinane 2011). Periodontal ve peri-implant dokularda görülen mikrobiyal kaynaklı hastalıkların temel etyolojik sebebi olan periodontal patojenlerin barınacağı ve faaliyet göstereceği en uygun ortam periodontal ve peri-implant ceplerdir (Bauman ve ark. 1992; Donath 1992). Ağız hijyeninin sağlanabilmesi için kabul edilmiş CD ölçümü doğal dişlerde 0-3 mm (Ericsson ve Lindhe 1993) ve implantlarda 2.5-3.5 mm arasında olduğu bildirilmiştir (Adell ve ark. 1981; Ericsson ve ark. 1986; Mombelli ve ark. 1987; Buser ve ark. 1990; Mericske-Stern ve ark. 1994). Yaptığımız çalışmada Grup 1’in ortalama cep derinliği $3,40\pm 0,15$, Grup 2’nin $3,43\pm 0,19$ ve Grup 3’ün $3,95\pm 0,22$ mm olarak bulunmuştur. En yüksek değerler Grup 3’te görülmüştür fakat gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p=0.104$). Klinik Ataşman Seviyeleri (KAS) periodontal sond ile implant çevresinde periodontal cebin tabanından implant boynuna kadar olan mesafe milimetrik olarak ölçülerek kaydedildi. Rakic ve ark. (2013), yaptıkları çalışmada sağlıklı implantlardaki KAS ortalamasını 0.00 ± 0.0 mm, peri-implantitis grubunun KAS ortalamasını ise 4.85 ± 0.81 mm olarak bulmuşlardır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Bizim çalışmamızda ise Grup 1’de $3,40\pm 0,15$, Grup 2’de $3,60\pm 0,21$, Grup 3’te $3,95\pm 0,22$ mm KAS değerleri bulunmuştur fakat gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p=0.194$).

KDG, dış etkenlere karşı periodonsiyumun direncini artırır, gingival marjin pozisyonunun stabilizasyonuna katkı sağlar, plak kontrolünü kolaylaştırır ve alveolar mukozanın kas bağlantılarının oluşturduğu fizyolojik kuvvetlerin dağıtılmasına yardım eder (Lee ve ark. 2010). Bazı çalışmalarda, implant etrafında yeterli

keratinize doku varlığının, eflamasyonu, hiperplaziyi ve marjinal doku retraksiyonunu azalttığı rapor edilmektedir (Zarb ve Schmitt 1990; Park ve ark. 2010). Bununla birlikte bazı araştırmalarda ise, peri-implant yumuşak dokuda keratinize doku varlığı ile implant başarısı arasında ilişki olmadığı ileri sürülmektedir (Adell ve ark. 1986; Schou ve ark. 1992). Çalışmamızda periodontal sond ile implantın serbest dişeti kenarından mesial, mid ve distal olmak üzere 3 noktadan mukogingival hatta kadar olan mesafe milimetrik olarak ölçölüp kaydedildi. Grup 1'de $3,04\pm 0,36$, Grup 2'de $2,50\pm 0,43$, Grup 3'te $3,65\pm 0,45$ mm KDG değerleri ölçölmüştür. En düşük değer Grup 2'de, en yüksek değer Grup 3'te görölmüştür. Fakat gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p=0,179$).

Dişeti oluğu sırasında en çok çalışılan doku yıkım belirteeleri: RANKL, OPG, IL-1 β , TNF- α , IL-6, osteokalsin, MMP'lerdir. Biyolojik sıvılarda moleküller periodontal hastalıktaki doku enflamasyonu ve kemik yıkımı ile ilgili olsa da, yıkım derecesini öngörme duyarlılığı bilimsel olarak gösterilmemiştir. Kesin bilgiye ulaşmak için kemik turn-over belirteelerini analiz etmede bazı zorluklar vardır. Bu zorluklar bireyler arası çeşitlilik, farklı analiz metodları, analiz edilecek molekül sayısı, bu moleküllerin biyolojik sıvılardaki konsantrasyonu ve sistemik hastalıklardır (Duvina ve ark. 2012).

Çalışmamızın bir amacı da; periodontal ve peri-implant hastalıkta tanı kriteri olabileceği düşünülen kemik yıkım belirteelerinin, farklı implant yüzeylerindeki etkisini değerlendirebilmek için veri toplanmasına katkıda bulunmaktır.

Çalışmamızda Rudin ve arkadaşlarının geliştirdiği kağıt şeritler ile dişeti oluğu sıvısı elde etme yöntemini kullandık (Rudin ve ark. 1970).

Çalışmalarda dişeti oluğundaki sıvıların total miktarının konsantrasyondan daha iyi bir gösterge olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmalarda konsantrasyonun direk olarak örnek hacminden etkilendiği ve total miktarın daha objektif sonuç verdiği savunulmuştur (Lamster ve ark. 1986). Biz de çalışmamızda peri-implant oluk sıvılarının total miktarını değerlendirdik.

Duatre ve ark. (2009), sağlıklı, peri-implant mukositisli, başlangıç ve ileri aşamadaki peri-implantitisli hastalardan gingival biopsi alarak proinflatuar, antienflatuar sitokinlere ve kemik yıkım biyomarkırlarına bakmışlar ve TNF- α

ilerlemiş peri-implantitiste anlamlı derecede fazla bulunmuştur. OPG sağlıklı implantlarda, RANKL ise peri-implantitiste daha fazla bulunmuştur. RANKL/OPG oranı ise peri-implantitiste düşük çıkmıştır. Bu çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda TNA- α , OPG, RANKL, RANKL/OPG oranlarında gruplar arasında anlamlı fark çıkmamıştır.

Arıkan ve ark. (2011), yaptıkları çalışmada OPG, peri-implantitisli bölgelerde sağlıklıya göre anlamlı derecede yüksek bulunurken RANKL konsantrasyonları arasında anlamlı fark çıkmamıştır. Güncü ve ak. (2012), yaptıkları çalışmada 47 implantı peri-implant dokuları sağlıklı ve inflame olarak gruplara ayırmıştır. RANKL, OPG, IL-1 β , IL-10 seviyelerini araştırdıkları çalışmada OPG miktarını inflamasyon olan grupta anlamlı derecede yüksek bulurken RANKL inflamasyon grubunda daha yüksek fakat anlamlı bulunmamıştır. RANKL/OPG oranı da gruplararasıda anlamlı çıkmamıştır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde RANKL ve RANKL/OPG oranı gruplar arasında anlamlı bulunmamıştır.

Rakic ve ark. (2013)'nin peri-implant olarak sağlıklı, peri-implantitisli ve kronik periodontitisli hastalarda yaptığı çalışmada peri-implant/dişeti oluk sıvısındaki RANKL, RANK ve OPG konsantrasyonlarına bakmışlardır. RANK, RANKL, OPG konsantrasyonları peri-implantitisli bölgelerde sağlıklı bölgelere göre anlamlı derecede daha fazla bulunmuştur. Fakat RANKL/OPG oranlarında anlamlı fark çıkmamıştır. Rakic ve ark. (2013, 2014), yaptıkları çalışmalarda sağlıklı implantlara göre peri-implantitis olan implantlarda anlamlı derecede daha fazla RANKL konsantrasyonları bulmalarına rağmen; Sarlati ve ark. (2010) ve Arıkan ve ark. (2011) ise peri-implantitisteki RANKL konsantrasyonunu sağlıklı implantlara göre daha düşük ya da benzer bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda Sarlati ve ark. (2010) ve Arıkan ve ark. (2011)'nin yaptıkları çalışmalar ile benzer olarak RANKL ve RANKL/OPG miktarlarında gruplar arasında anlamlı fark çıkmamıştır.

Wang ve ark. (2016), 68 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada en az 1 implantı sağlıklı olan 34 hasta ve en az 1 implantı peri-implantitis teşhisi konmuş olan 34 hastayı 2 gruba ayırmışlardır. Çalışmalarında peri-implant oluk sıvısından IL-1 β , VEGF, MMP-8, TIMP-2, OPG seviyelerine bakmışlar OPG konsantrasyonu peri-implantitis grubunda yüksek fakat anlamlı bulunmamıştır. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da OPG miktarları gruplar arasında anlamlı çıkmamıştır.

Gürlek ve ark. (2017), 58 implant ve 39 doğal dişte biyomarkır miktarını karşılaştırdıkları çalışmada sağlıklı implantlardaki OPG total miktar ve konsantrasyonlarını peri-implant mukositis ve peri-implantitis gruplarına göre anlamlı derecede daha yüksek bulmuşlardır. RANKL ve RANKL/OPG oranını ise düşük bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda OPG total miktarı peri-implantitisin hiç görülmediği Grup 1’de en yüksek ortalamaya sahip fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

RANK/RANKL/OPG etkilişimi kompleks bir süreçtir ve sistemik sağlık, hormonal ve metabolik durum, ilaç kullanımı kemik metabolizmasını etkileyebilir (Theoleyre ve ark. 2004; Taubman ve ark. 2005; Yoshinaga ve ark. 2007).

Peri-implant kategorilerindeki dengesiz dağılım RANKL ve OPG’nin kemik kaybındaki rolünü göstermede yetersiz kalabilir. (Arikan ve ark. 2008). Bizim çalışmamızda da peri-implant sağlık durumlarında gruplar arasında dengeli bir dağılım olmadığı gözlemlendi. Bu nedenle RANKL, RANK, OPG total miktarları ve RANKL/OPG oranında gruplar arasında anlamlı fark çıkmamış olabilir ($p>0.05$).

Darabi ve ark. (2013)’nin yaptıkları çalışmalarda peri-implantitis olan implantlardaki TNF- α total miktarını sağlıklı implantlara göre anlamlı derecede daha fazla bulmuşlardır. Curtis ve ark. (1997), Ataoğlu ve ark. (2002), Severino ve ark. (2011), Darabi ve ark. (2013) ve Vieira ve ark. (2013), TNF- α konsantrasyonunu sağlıklı implantlara göre peri-implantitis bölgelerinde daha yüksek seviyede bulmuşlardır. Çalışmamızda TNF- α total miktarı gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p=0,297$). En yüksek ortalama Grup 2’de ($36,13\pm 0,92$) en düşük ortalama Grup 1’de ($34,69\pm 0,44$) görülmüştür. Grup 1 implantlarında hiç peri-implantitis görülmemesi TNF- α total miktarının daha düşük çıkması ile ilişkili olabilir.

Salcetti ve ark. (1997), çalışmalarında peri-implantitisli implantların peri-implant oluk sıvısındaki PGE₂ miktarlarını sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Aboyouself ve ark. (1998), PGE₂ seviyelerinde sağlıklı ve peri-implantitisli implantlar arasında anlamlı fark bulamamışlardır. Yalçın ve ark. (2005), 48 implantı sağlıklı ve peri-implant mukositisli olarak 2 gruba ayırmışlardır. Peri-impant mukositis grubunu 3 mm den büyük 5 mm den küçük,

sağlıklı implantların cep derinliğini ise 3 mm den küçük olarak kabul etmişlerdir. Peri-implant mukositis grubunda PGE₂ değerleri sağlıklı implantlara göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda PGE₂ total miktarı gruplar arasında anlamlı fark göstermedi (p=0,534). En yüksek ortalama Grup 2’de (27,75±1,28) en düşük ortalama Grup 1’de (25,92±1,22) görülmüştür. Literatür ile benzer şekilde peri-implantitis görülmeyen Grup 1’de PGE₂ seviyesi daha düşük bulunmuştur ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Bu çalışmada SLA, flor modifiye ve anodize implant yüzeyi kullanılan bölgelerde peri-implant hastalık belirteçleri olan TNF- α , PGE₂, RANKL, RANK, OPG ve *F. nucleatum*, *P. gingivalis*, *T. denticola*, *T. forsythia*, *P. intermedia*, *S. oralis* seviyelerinin karşılaştırılması olarak değerlendirdik. Sonuç olarak gruplar arasında TNF- α , PGE₂, RANKL, RANK, OPG seviyeleri için istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Fakat *F. nucleatum*, *P. gingivalis*, *T. denticola*, *T. forsythia*, *P. intermedia*, *S. oralis* sonuçları arasındaki farklar gruplar arasında anlamlıydı. *F. nucleatum*, *T. denticola*, *T. forsythia*, *P. intermedia* seviyesi Grup 3’te anlamlı derecede daha yüksek bulundu. Klinik ve radyografik değerlendirmelere göre Grup 3 peri-implantitis oranının en fazla görüldüğü grup olarak belirlendi. Bu grupta peri-implantitisle ilişkili olan bakteri seviyesindeki artışın olması beklenen bir durumdur. Grup 3 de yer alan anodize implant yüzey özelliğinin porlu yapısı nedeni ile boyun bölgesinde daha fazla plak birikimi olmuş olabilir ve bu grupta PI seviyelerinin yüksek olmasına bağlı olarak mikrobiyal konsantrasyon artmış olabilir.

Literatür incelendiğinde farklı dental implant yüzeylerinin klinik ve mikrobiyolojik sonuçlarına etkilerinin karşılaştırıldığı çok kısıtlı sayıda çalışma olduğu gözlemlenmiştir. Dental implantların yüzey özelliğinin ve fizikokimyasal yapısının implantlar etrafında oluşan biyofilmin mikrobiyal içeriğini ve peri-implant oluk sıvısındaki biyomarkırları etkileyip etkilemediği hala netlik kazanmamıştır. Bu etkinin daha iyi anlaşılabilmesi için daha geniş popülasyonlarda yapılacak, uzun süreli takip çalışmalarına ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Demografik veriler istatistiksel olarak değerlendirildiğinde yaş, cinsiyet ve sigara açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.

2. Klinik parametreler istatistiksel olarak değerlendirildiğinde PI, sondlamada kanama ve peri-implant sağlık durumunda gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edildi. PI, sondlamada kanama, peri-implant mukositis ve peri-implantitis Grup 3'te en yüksek ortalamaya sahipti. GI, CD, KAS, KDG ölçümlerinde ise gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi.

3. İmmünolojik parametreler istatistiksel olarak değerlendirildiğinde TNF- α , PGE₂, RANKL, RANK, OPG ve RANKL/OPG oranında gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. PGE₂, TNF- α ve RANKL ölçümleri Grup 2'de daha yüksek ortalamaya sahip iken, OPG Grup 1'de; RANK ölçümü ise Grup 3'te daha yüksek bulundu. Peri-implant sağlık kategorilerindeki dengesiz dağılım RANKL ve OPG'nin kemik kaybındaki rolünü göstermede yetersiz kalabilir. Bizim çalışmamızda da peri-implant sağlık durumlarında gruplar arasında dengeli bir dağılım olmadığı gözlemlendi. Bu nedenle RANKL, RANK, OPG total miktarları ve RANKL/OPG oranında gruplar arasında anlamlı fark çıkmamış olabilir.

4. Mikrobiyolojik parametreler istatistiksel olarak değerlendirildiğinde *F. nucleatum* ve *T. forsythia*, Grup 3'te Grup 1 ve Grup 2'ye göre daha yüksek bulundu. *P. intermedia* ise her üç grup arasında anlamlı farklılıklar gösterdi. Grup 2 değeri Grup 1 değerinden anlamlı düzeyde yüksek ve Grup 3 değeri de Grup 2 değerinden anlamlı düzeyde yüksek bulundu. *T. denticola* bakteriyel DNA miktarı Grup 3'te anlamlı düzeyde en yüksek değerde iken Grup 1 ve Grup 2 arasında anlamlı artış görülmedi. *P. gingivalis* ve *S. oralis* ortalama değerleri Grup 2'de daha yüksekti. *P. gingivalis* değerleri her üç grup arasında anlamlı düzeyde farklı bulundu. *S. oralis* miktarları yalnızca Grup 1 ve Grup 3 ile Grup 2 ve Grup 3 arasında anlamlı farklılık gösterdi.

5. *F. nucleatum*, *T. forsythia*, *P. intermedia* ve *T. denticola* bakteriyel DNA miktarları peri-implant mukositis ve peri-implantitisin en fazla görüldüğü Grup 3'te en yüksek ortalamaya sahipti. Kırmızı kompleks türlerinden biri olan *P. gingivalis*'in ise Grup 2 de en yüksek seviyede olması biyofilm formasyonunun salyadan, peri-implant oluk sıvısından ve yerleşmiş mikrobiyotadan etkilenebilmesi olabilir.

6. Grup 3'te yer alan anodize implant yüzey özelliğinin porlu yapısı nedeni ile boyun bölgesinde daha fazla plak birikimi olmuş olabilir ve bu grupta PI seviyelerinin yüksek olmasına bağlı olarak mikrobiyal konsantrasyon artmış olabilir.

7. Literatür incelendiğinde farklı dental implant yüzeylerinin klinik, mikrobiyolojik ve immünolojik sonuçlarına etkilerinin karşılaştırıldığı herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Dental implantların yüzey özelliğinin implantlar etrafında oluşan biyofilmin mikrobiyal içeriğini ve peri-implant oluk sıvısındaki biyomarkırları etkileyip etkilemediği hala netlik kazanmamıştır. Bu etkinin daha iyi anlaşılabilmesi için daha geniş popülasyonlarda yapılacak, uzun süreli takip çalışmalarına ihtiyaç vardır.



7. KAYNAKLAR

- Aboyoussef H, Carter C, Jandinski JJ, Panagakos FS. Detection of prostaglandin E2 and matrix metalloproteinases in implant crevicular fluid. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1998; 13(5): 689-96.
- Abrahamsson I, Berglundh T, Linder E, Lang NP, Lindhe J. Early bone formation adjacent to rough and turned endosseous implant surfaces. An experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res*. 2004; 15(4): 381-92.
- Abrahamsson I, Berglundh T, Wennstrom J, Lindhe J. The peri-implant hard and soft tissues at different implant systems. A comparative study in the dog. *Clin Oral Implants Res*. 1996; 7(3): 212-9.
- Abrahamsson I, Zitzmann NU, Berglundh T, Linder E, Wennerberg A, Lindhe J. The mucosal attachment to titanium implants with different surface characteristics: an experimental study in dogs. *J Clin Periodontol*. 2002; 29(5): 448-55.
- Abu Hantash RO, Al-Omiri MK, Al-Wahadni AM. Psychological impact on implant patients' oral health-related quality of life. *Clin Oral Implants Res*. 2006; 17(2): 116-23.
- Adell R, Lekholm U, Rockler B, Branemark PI, Lindhe J, Eriksson B, Sbordone L. Marginal tissue reactions at osseointegrated titanium fixtures (I). A 3-year longitudinal prospective study. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1986; 15(1): 39-52.
- Adell R, Lekholm U, Rockler B, Branemark PI. A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. *Int J Oral Surg*. 1981; 10(6): 387-416.
- Akpınar A, Marakoğlu İ. Dişeti oluğu sıvısı ve toplama yöntemleri. *Cumhuriyet Üniv. Diş Hek. Fak. Derg*. 2002; 5(1): 45-8.
- Albertini M, Lopez-Cerero L, O'Sullivan MG, Chereguini CF, Ballesta S, Rios V, Herrero-Climent M, Bullon P. Assessment of periodontal and opportunistic flora in patients with peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res*. 2015; 26(8): 937-41.
- Albrektsson T, Branemark PI, Hansson HA, Lindstrom J. Osseointegrated titanium implants. Requirements for ensuring a long-lasting, direct bone-to-implant anchorage in man. *Acta orthopaedica Scandinavica*. 1981; 52(2): 155-70.
- Albrektsson T, Johansson C, Lundgren A, Sul Y, Gottlow J. Experimental studies on oxidized implants. A histomorphometrical and biomechanical analysis. *Appl Osseointegration Res*. 2000; 1(1): 15-7.
- Albrektsson T, Sennerby L. State of the art in oral implants. *J Clin Periodontol*. 1991; 18(6): 474-81.
- Albrektsson T, Wennerberg A. Oral implant surfaces: Part 1--review focusing on topographic and chemical properties of different surfaces and in vivo responses to them. *Int J Prosthodont*. 2004a; 17(5): 536-43.
- Albrektsson T, Wennerberg A. Oral implant surfaces: Part 2--review focusing on clinical knowledge of different surfaces. *Int J Prosthodont*. 2004b; 17(5): 544-64.
- Almaguer-Flores A, Olivares-Navarrete R, Wieland M, Ximenez-Fyvie LA, Schwartz Z, Boyan BD. Influence of topography and hydrophilicity on initial oral biofilm formation on microstructured titanium surfaces in vitro. *Clin Oral Implants Res*. 2012; 23(3): 301-7.
- Al-Nawas B, Groetz KA, Goetz H, Duschner H, Wagner W. Comparative histomorphometry and resonance frequency analysis of implants with moderately rough surfaces in a loaded animal model. *Clin Oral Implants Res*. 2008; 19(1): 1-8.
- American Academy of Implant Dentistry. Glossary of implant terms. *The Journal of oral implantology*. 1986; 12(2): 284-94.
- American Academy of Periodontology. Peri-implant mucositis and peri-implantitis: a current understanding of their diagnoses and clinical implications. *J Periodontol*. 2013; 84: 436-43.
- Anderson PA, Copenhagen JC, Tencer AF, Clark JM. Response of cortical bone to local controlled release of sodium fluoride: the effect of implant insertion site. *J Orthop Res*. 1991; 9(6): 890-901.
- Aparicio C, Gil FJ, Fonseca C, Barbosa M, Planell JA. Corrosion behaviour of commercially pure titanium shot blasted with different materials and sizes of shot particles for dental implant applications. *Biomaterials*. 2003; 24(2): 263-73.
- Apse P, Ellen RP, Overall CM, Zarb GA. Microbiota and crevicular fluid collagenase activity in the osseointegrated dental implant sulcus: a comparison of sites in edentulous and partially edentulous patients. *J Periodontal Res*. 1989; 24(2): 96-105.
- Arakawa S, Nakajima T, Ishikura H, Ichinose S, Ishikawa I, Tsuchida N. Novel apoptosis-inducing activity in *Bacteroides forsythus*: a comparative study with three serotypes of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Infect Immun*. 2000; 68(8): 4611-5.

- Arikan F, Buduneli N, Kutukculer N. Osteoprotegerin levels in peri-implant crevicular fluid. *Clin Oral Implants Res.* 2008; 19(3): 283-8.
- Arikan F, Buduneli N, Lappin DF. C-telopeptide pyridinoline crosslinks of type I collagen, soluble RANKL, and osteoprotegerin levels in crevicular fluid of dental implants with peri-implantitis: a case-control study. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2011; 26(2): 282-9.
- Astrand P, Engquist B, Dahlgren S, Grondahl K, Engquist E, Feldmann H. Astra Tech and Branemark system implants: a 5-year prospective study of marginal bone reactions. *Clin Oral Implants Res.* 2004; 15(4): 413-20.
- Ataoglu H, Alptekin NO, Haliloglu S, Gursel M, Ataoglu T, Serpek B, Durmus E. Interleukin-1beta, tumor necrosis factor-alpha levels and neutrophil elastase activity in peri-implant crevicular fluid. *Clin Oral Implants Res.* 2002; 13(5): 470-6.
- Avila G, Misch K, Galindo-Moreno P, Wang HL. Implant surface treatment using biomimetic agents. *Implant Dent.* 2009; 18(1): 17-26.
- Babür C, Özcan G. OPG/RANK/RANKL'in periodontolojideki yeri. *Acta Odontologica Turcica.* 2010; 27(2): 137.
- Bagno A, Di Bello C. Surface treatments and roughness properties of Ti-based biomaterials. *J Mater Sci Mater Med.* 2004; 15(9): 935-49.
- Ballo AM, Omar O, Xia W, Palmquist A. Dental implant surfaces—physicochemical properties, biological performance, and trends. *Implant Dentistry-A Rapidly Evolving Practice.* InTech. 2011.
- Barfeie A, Wilson J, Rees J. Implant surface characteristics and their effect on osseointegration. *Br Dent J.* 2015; 218(5): 1-9.
- Bartee BK. Extraction site reconstruction for alveolar ridge preservation. Part 1: rationale and materials selection. *J Oral Implantol.* 2001; 27(4): 187-93.
- Bauman GR, Mills M, Rapley JW, Hallmon WH. Clinical parameters of evaluation during implant maintenance. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1992; 7(2): 220-7.
- Beam HA, Parsons JR, Lin SS. The effects of blood glucose control upon fracture healing in the BB Wistar rat with diabetes mellitus. *J Orthop Res.* 2002; 20(6): 1210-6.
- Becker W, Becker BE, Newman MG, Nyman S. Clinical and microbiologic findings that may contribute to dental implant failure. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1990; 5(1): 31-8.
- Berglundh T, Abrahamsson I, Lang NP, Lindhe J. De novo alveolar bone formation adjacent to endosseous implants. *Clinical oral implants research.* 2003; 14(3): 251-62.
- Berglundh T, Lindhe J, Ericsson I, Marinello CP, Liljenberg B, Thomsen P. The soft tissue barrier at implants and teeth. *Clin Oral Implants Res.* 1991; 2(2): 81-90.
- Berglundh T, Lindhe J, Jonsson K, Ericsson I. The topography of the vascular systems in the periodontal and peri-implant tissues in the dog. *J Clin Periodontol.* 1994; 21(3): 189-93.
- Berglundh T, Lindhe J. Dimension of the periimplant mucosa. Biological width revisited. *J Clin Periodontol.* 1996; 23(10): 971-3.
- Beriat NÇ, Gülay G, Ertan AA. Dental implant materyallari. *ADO Klinik Bilimler Dergisi.* 2009; 3(2): 338-45.
- Binon PP. Implants and components: entering the new millennium. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2000; 15(1): 76-94.
- Botero JE, Gonzalez AM, Mercado RA, Olave G, Contreras A. Subgingival microbiota in peri-implant mucosa lesions and adjacent teeth in partially edentulous patients. *J Periodontol.* 2005; 76(9): 1490-5.
- Bouletreau PJ, Warren SM, Spector JA, Peled ZM, Gerrets RP, Greenwald JA, Longaker MT. Hypoxia and VEGF up-regulate BMP-2 mRNA and protein expression in microvascular endothelial cells: implications for fracture healing. *Plast Reconstr Surg.* 2002; 109(7): 2384-97.
- Boutaga K, van Winkelhoff AJ, Vandenbroucke-Grauls CM, Savelkoul PH. The additional value of real-time PCR in the quantitative detection of periodontal pathogens. *J Clin Periodontol.* 2006; 33(6): 427-33.
- Boynueğri D, Nemli SK, Yalın M. Dental implantlar çevresindeki kemik yıkımında mikro boşluğun önemi. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi.* 2011; 4: 9-14.
- Branemark PI, Adell R, Breine U, Hansson BO, Lindstrom J, Ohlsson A. Intra-osseous anchorage of dental prostheses. I. Experimental studies. *Scand J Plast Reconstr Surg.* 1969; 3(2): 81-100.
- Branemark PI, Hansson BO, Adell R, Breine U, Lindstrom J, Hallen O, Ohman A. Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. *Scandinavian journal of plastic and reconstructive surgery.* 1977; 16: 1-132.

- Branemark PI, The osseointegration book : from calvarium to calcaneus. Quintessence, 2005, Berlin, Chicago.
- Broggini N, McManus LM, Hermann JS, Medina R, Schenk RK, Buser D, Cochran DL. Peri-implant inflammation defined by the implant-abutment interface. *J Dent Res.* 2006; 85(5): 473-8.
- Broggini N, McManus LM, Hermann JS, Medina RU, Oates TW, Schenk RK, Buser D, Mellonig JT, Cochran DL. Persistent acute inflammation at the implant-abutment interface. *J Dent Res.* 2003; 82(3): 232-7.
- Brunette DM, Tengvall P, Textor M, Thomsen P, Titanium in Medicine: Material Science, Surface Science, Engineering, Biological Responses, and Medical Applications. Springer,2001, New York.
- Brunski JB. Biomechanical factors affecting the bone-dental implant interface. *Clin Mater.* 1992; 10(3): 153-201.
- Buduneli N, Kinane DF. Host-derived diagnostic markers related to soft tissue destruction and bone degradation in periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2011; 38(11): 85-105.
- Bumgardner JD, Chesnutt BM, Yuan Y, Yang Y, Appleford M, Oh S, McLaughlin R, Elder SH, Ong JL. The integration of chitosan-coated titanium in bone: an in vivo study in rabbits. *Implant Dent.* 2007; 16(1): 66-79.
- Bumgardner JD, Wiser R, Gerard PD, Bergin P, Chestnutt B, Marin M, Ramsey V, Elder SH, Gilbert JA. Chitosan: potential use as a bioactive coating for orthopaedic and craniofacial/dental implants. *J Biomater Sci Polym Ed.* 2003; 14(5): 423-38.
- Buser D, Broggini N, Wieland M, Schenk RK, Denzer AJ, Cochran DL, Hoffmann B, Lussi A, Steinemann SG. Enhanced bone apposition to a chemically modified SLA titanium surface. *J Dent Res.* 2004; 83(7): 529-33.
- Buser D, Mericske-Stern R, Dula K, Lang NP. Clinical experience with one-stage, non-submerged dental implants. *Adv Dent Res.* 1999; 13: 153-61.
- Buser D, Schenk RK, Steinemann S, Fiorellini JP, Fox CH, Stich H. Influence of surface characteristics on bone integration of titanium implants. A histomorphometric study in miniature pigs. *J Biomed Mater Res.* 1991; 25(7): 889-902.
- Buser D, Weber HP, Bragger U. The treatment of partially edentulous patients with ITI hollow-screw implants: presurgical evaluation and surgical procedures. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1990; 5(2): 165-75.
- Carinci F, Gaudio RM. Peri-implantitis and periodontitis: Use of bacteriological test in dental practice. *Forensic Medicine and Anatomy Research.* 2013; 1(3): 50.
- Caverzasio J, Palmer G, Bonjour JP. Fluoride: mode of action. *Bone.* 1998; 22(6): 585-9.
- Cecchinato D, Olsson C, Lindhe J. Submerged or non-submerged healing of endosseous implants to be used in the rehabilitation of partially dentate patients. *Journal of clinical periodontology.* 2004; 31(4): 299-308.
- Cengiz T, Mısırlıgil A, Aydın M. Tıp ve diş hekimliğinde genel ve özel mikrobiyoloji. Güneş Kitabevi, 2004, Ankara.
- Çetiner S, Zor F. Dental implantolojide başarıyı etkileyen faktörler. *GÜ Diş Hek. Fak. Derg.* 2007; 24(1): 51-6.
- Chapple IL. Periodontal disease diagnosis: current status and future developments. *J Dent.* 1997; 25(1): 3-15.
- Charalampakis G, Ramberg P, Dahlen G, Berglundh T, Abrahamsson I. Effect of cleansing of biofilm formed on titanium discs. *Clin Oral Implants Res.* 2015; 26(8): 931-6.
- Chavrier C, Couble ML, Hartmann DJ. Qualitative study of collagenous and noncollagenous glycoproteins of the human healthy keratinized mucosa surrounding implants. *Clin Oral Implants Res.* 1994; 5(3): 117-24.
- Cho SA, Park KT. The removal torque of titanium screw inserted in rabbit tibia treated by dual acid etching. *Biomaterials.* 2003; 24(20): 3611-7.
- Choi JY, Lee HJ, Jang JU, Yeo IS. Comparison between bioactive fluoride modified and bioinert anodically oxidized implant surfaces in early bone response using rabbit tibia model. *Implant Dent.* 2012; 21(2): 124-8.
- Chun HJ, Cheong SY, Han JH, Heo SJ, Chung JP, Rhyu IC, Choi YC, Baik HK, Ku Y, Kim MH. Evaluation of design parameters of osseointegrated dental implants using finite element analysis. *J Oral Rehabil.* 2002; 29(6): 565-74.
- Colnot C, Romero DM, Huang S, Rahman J, Currey JA, Nanci A, Brunski JB, Helms JA. Molecular analysis of healing at a bone-implant interface. *Journal of dental research.* 2007; 86(9): 862-7.

- Cooper LF, Zhou Y, Takebe J, Guo J, Abron A, Holmen A, Ellingsen JE. Fluoride modification effects on osteoblast behavior and bone formation at TiO₂ grit-blasted c.p. titanium endosseous implants. *Biomaterials*. 2006; 27(6): 926-36.
- Curtis DA, Kao R, Plesh O, Finzen F, Franz L. Crevicular fluid analysis around two failing dental implants: a clinical report. *J Prosthodont*. 1997; 6(3): 210-4.
- Cury PR, Horewicz VV, Ferrari DS, Brito R, Jr., Sendyk WR, Duarte PM, Shibli JA. Evaluation of the effect of tumor necrosis factor-alpha gene polymorphism on the risk of peri-implantitis: a case-control study. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2009; 24(6): 1101-5.
- Dannenberg AJ, Altorki NK, Boyle JO, Dang C, Howe LR, Weksler BB, Subbaramaiah K. Cyclooxygenase 2: a pharmacological target for the prevention of cancer. *Lancet Oncol*. 2001; 2(9): 544-51.
- Darabi E, Kadhoda Z, Amirzargar A. Comparison of the levels of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-17 in gingival crevicular fluid of patients with peri-implantitis and a control group with healthy implants. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2013; 12(1): 75-80.
- Darvell BW, Samman N, Luk WK, Clark RK, Tideman H. Contamination of titanium castings by aluminium oxide blasting. *J Dent*. 1995; 23(5): 319-22.
- Davies JE. Understanding peri-implant endosseous healing. *J Dent Educ*. 2003; 67(8): 932-49.
- De Jonge LT, Leeuwenburgh SC, Wolke JG, Jansen JA. Organic-inorganic surface modifications for titanium implant surfaces. *Pharm Res*. 2008; 25(10): 2357-69.
- Degidi M, Perrotti V, Shibli JA, Novaes AB, Piattelli A, Iezzi G. Equicrestal and subcrestal dental implants: a histologic and histomorphometric evaluation of nine retrieved human implants. *J Periodontol*. 2011; 82(5): 708-15.
- Derks J, Hakansson J, Wennstrom JL, Tomasi C, Larsson M, Berglundh T. Effectiveness of implant therapy analyzed in a Swedish population: early and late implant loss. *J Dent Res*. 2015; 94(3): 44-51.
- Derks J, Schaller D, Hakansson J, Wennstrom JL, Tomasi C, Berglundh T. Effectiveness of Implant Therapy Analyzed in a Swedish Population: Prevalence of Peri-implantitis. *J Dent Res*. 2016; 95(1): 43-9.
- Di Giulio M, Traini T, Sinjari B, Nostro A, Caputi S, & Cellini L. Porphyromonas gingivalis biofilm formation in different titanium surfaces, an in vitro study. *Clinical oral implants research*. 2016; 27(7): 918-25.
- Do T, Jolley KA, Maiden MC, Gilbert SC, Clark D, Wade WG, Beighton D. Population structure of Streptococcus oralis. *Microbiology*. 2009; 155(8): 2593-602.
- Donath K. Pathogenesis of bony pocket formation around dental implants. *J Dent Assoc S Afr*. 1992; 47(5): 204-8.
- Driskell TD. History of implants. *Cda j*. 1987; 15(10): 16-25.
- Duarte PM, de Mendonca AC, Maximo MB, Santos VR, Bastos MF, Nociti Junior FH. Differential cytokine expressions affect the severity of peri-implant disease. *Clin Oral Implants Res*. 2009; 20(5): 514-20.
- Duvina M, Barbato L, Brancato L, Rose GD, Amunni F, Tonelli P. Biochemical markers as predictors of bone remodelling in dental disorders: a narrative description of literature. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2012; 9(2): 100-6.
- Einhorn TA, Majeska RJ, Mohaideen A, Kagel EM, Bouxsein ML, Turek TJ, Wozney JM. A single percutaneous injection of recombinant human bone morphogenetic protein-2 accelerates fracture repair. *J Bone Joint Surg Am*. 2003; 85(8): 1425-35.
- Ellingsen J. On the properties of surface-modified titanium. *Bone Engineering*. Toronto: em squared inc. Toronto, Canada. 2000, p:183-88.
- Ellingsen J. The development of a bone regeneration promoting implant surface. *Applied Osseointegration Research*. 2006; 5: 18-23.
- Ellingsen JE, Johansson CB, Wennerberg A, Holmen A. Improved retention and bone-to-implant contact with fluoride-modified titanium implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2004; 19(5): 659-66.
- Engvall E, Jonsson K, Perlmann P. Enzyme-linked immunosorbent assay. II. Quantitative assay of protein antigen, immunoglobulin G, by means of enzyme-labelled antigen and antibody-coated tubes. *Biochim Biophys Acta*. 1971; 251(3): 427-34.
- Engvall E. Perspective on the historical note on EIA/ELISA by Dr. R.M. Lequin. *Clin Chem*. 2005; 51(12): 2225.
- Erdemir EO, Duran I, Haliloglu S. 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*. 2004; 31(2): 99-104.

- Ericsson I, Lekholm U, Branemark PI, Lindhe J, Glantz PO, Nyman S. A clinical evaluation of fixed-bridge restorations supported by the combination of teeth and osseointegrated titanium implants. *J Clin Periodontol.* 1986; 13(4): 307-12.
- Ericsson I, Lindhe J. Probing depth at implants and teeth. An experimental study in the dog. *J Clin Periodontol.* 1993; 20(9): 623-7.
- Eriksson RA, Adell R. Temperatures during drilling for the placement of implants using the osseointegration technique. *J Oral Maxillofac Surg.* 1986; 44(1): 4-7.
- Esposito M, Ardebili Y, Worthington HV. Interventions for replacing missing teeth: different types of dental implants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 7(1): 1-114
- Feldman AM, Combes A, Wagner D, Kadakomi T, Kubota T, Li YY, McTiernan C. The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 35(3): 537-44.
- Feng J, Aboyoussef H, Weiner S, Singh S, Jandinski J. The effect of gingival retraction procedures on periodontal indices and crevicular fluid cytokine levels: a pilot study. *J Prosthodont.* 2006; 15(2): 108-12.
- Franchi M, Bacchelli B, Martini D, Pasquale VD, Orsini E, Ottani V, Fini M, Giavaresi G, Giardino R, Ruggeri A. Early detachment of titanium particles from various different surfaces of endosseous dental implants. *Biomaterials.* 2004; 25(12): 2239-46.
- Franchi M, Fini M, Martini D, Orsini E, Leonardi L, Ruggeri A, Giavaresi G, Ottani V. Biological fixation of endosseous implants. *Micron.* 2005; 36(7-8): 665-71.
- Fukushima H, Jimi E, Okamoto F, Motokawa W, Okabe K. IL-1-induced receptor activator of NF-kappa B ligand in human periodontal ligament cells involves ERK-dependent PGE2 production. *Bone.* 2005; 36(2): 267-75.
- Furst MM, Salvi GE, Lang NP, Persson GR. Bacterial colonization immediately after installation on oral titanium implants. *Clin Oral Implants Res.* 2007; 18(4): 501-8.
- Gandhi A, Beam HA, O'Connor JP, Parsons JR, Lin SS. The effects of local insulin delivery on diabetic fracture healing. *Bone.* 2005; 37(4): 482-90.
- Geckili O, Bilhan H, Bilgin T. A 24-week prospective study comparing the stability of titanium dioxide grit-blasted dental implants with and without fluoride treatment. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2009; 24(4): 684-8.
- Glauser R, Ruhstaller P, Windisch S, Zembic A, Lundgren A, Gottlow J, Hammerle CH. Immediate occlusal loading of Branemark System TiUnite implants placed predominantly in soft bone: 4-year results of a prospective clinical study. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2005a; 7(1): 52-9.
- Glauser R, Schupbach P, Gottlow J, Hammerle CH. Periimplant soft tissue barrier at experimental one-piece mini-implants with different surface topography in humans: A light-microscopic overview and histometric analysis. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2005b; 7(1): 44-51.
- Glauser R, Zembic A, Ruhstaller P, Windisch S. Five-year results of implants with an oxidized surface placed predominantly in soft quality bone and subjected to immediate occlusal loading. *J Prosthet Dent.* 2007; 97(6): 59-68.
- Gordon S. Pattern recognition receptors: doubling up for the innate immune response. *Cell.* 2002; 111(7): 927-30.
- Gotfredsen K, Karlsson U. A prospective 5-year study of fixed partial prostheses supported by implants with machined and TiO₂-blasted surface. *J Prosthodont.* 2001; 10(1): 2-7.
- Gotfredsen K, Wennerberg A, Johansson C, Skovgaard LT, Hjorting-Hansen E. Anchorage of TiO₂-blasted, HA-coated, and machined implants: an experimental study with rabbits. *J Biomed Mater Res.* 1995; 29(10): 1223-31.
- Graves DT, Oskoui M, Voleinikova S, Naguib G, Cai S, Desta T, Kakouras A, Jiang Y. Tumor Necrosis Factor Modulates Fibroblast Apoptosis, PMN Recruitment, and Osteoclast Formation in Response to *P. gingivalis* Infection. *Journal of Dental Research.* 2001; 80(10): 1875-9.
- Grzesik WJ, Robey PG. Bone matrix RGD glycoproteins: immunolocalization and interaction with human primary osteoblastic bone cells in vitro. *J Bone Miner Res.* 1994; 9(4): 487-96.
- Guncu GN, Akman AC, Gunday S, Yamalik N, Berker E. Effect of inflammation on cytokine levels and bone remodelling markers in peri-implant sulcus fluid: a preliminary report. *Cytokine.* 2012; 59(2): 313-6.
- Gurlek O, Gumus P, Nile CJ, Lappin DF, Buduneli N. Biomarkers and Bacteria Around Implants and Natural Teeth in the Same Individuals. *J Periodontol.* 2017; 88(8): 752-61.
- Hajishengallis G, Martin M, Sojar HT, Sharma A, Schifferle RE, DeNardin E, Russell MW, Genco RJ. Dependence of bacterial protein adhesins on toll-like receptors for proinflammatory cytokine induction. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2002; 9(2): 403-11.

- Hakenbeck R, Chhatwal S, Molecular Biology of Streptococci. Horizon Bioscience, 2007.
- Hansson S, Norton M. The relation between surface roughness and interfacial shear strength for bone-anchored implants. A mathematical model. *J Biomech.* 1999; 32(8): 829-36.
- Heitz-Mayfield LJ, Darby I, Heitz F, Chen S. Preservation of crestal bone by implant design. A comparative study in minipigs. *Clin Oral Implants Res.* 2013; 24(3): 243-9.
- Heitz-Mayfield LJ, Lang NP. Comparative biology of chronic and aggressive periodontitis vs. peri-implantitis. *Periodontol 2000.* 2010; 53: 167-81.
- Heitz-Mayfield LJ. Diagnosis and management of peri-implant diseases. *Aust Dent J.* 2008; 53(1): 43-8.
- Holt SC, Kesavalu L, Walker S, Genco CA. Virulence factors of *Porphyromonas gingivalis*. *Periodontol 2000.* 1999; 20(1):168-238.
- Hultin M, Gustafsson A, Hallstrom H, Johansson LA, Ekfeldt A, Klinge B. Microbiological findings and host response in patients with peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res.* 2002; 13(4): 349-58.
- Itonaga I, Sabokbar A, Neale SD, Athanasou NA. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) and prostaglandin E(2) act directly on circulating human osteoclast precursors. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999; 264(2): 590-5.
- Ivanoff CJ, Grondahl K, Sennerby L, Bergstrom C, Lekholm U. Influence of variations in implant diameters: a 3- to 5-year retrospective clinical report. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1999; 14(2): 173-80.
- Ivanoff CJ, Widmark G, Johansson C, Wennerberg A. Histologic evaluation of bone response to oxidized and turned titanium micro-implants in human jawbone. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2003; 18(3): 341-8.
- Jimbo R, Albrektsson T. Long-term clinical success of minimally and moderately rough oral implants: a review of 71 studies with 5 years or more of follow-up. *Implant Dent.* 2015; 24(1): 62-9.
- Jimbo R, Anchieta R, Baldassarri M, Granato R, Marin C, Teixeira HS, Tovar N, Vandeweghe S, Janal MN, Coelho PG. Histomorphometry and bone mechanical property evolution around different implant systems at early healing stages: an experimental study in dogs. *Implant Dent.* 2013; 22(6): 596-603.
- John G, Becker J, Schwarz F. Modified implant surface with slower and less initial biofilm formation. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2015; 17(3): 461-8.
- Johnson BW. HA-coated dental implants: long-term consequences. *J Calif Dent Assoc.* 1992; 20(6): 33-41.
- Jokstad A, 2009. Osseointegration and dental implants. Wiley-Blackwell, Ames, Iowa, pp. xxiii, 419.
- Josse S, Fauchoux C, Soueidan A, Grimandi G, Massiot D, Alonso B, Janvier P, Laïb S, Gauthier O, Daculsi G. Chemically modified calcium phosphates as novel materials for bisphosphonate delivery. *Advanced Materials.* 2004; 16(16): 1423-7.
- Jung UW, Choi JY, Kim CS, Cho KS, Chai JK, Kim CK, Choi SH. Evaluation of mandibular posterior single implants with two different surfaces: a 5-year comparative study. *J Periodontol.* 2008; 79(10): 1857-63.
- Jungner M, Lundqvist P, Lundgren S. Oxidized titanium implants (Nobel Biocare TiUnite) compared with turned titanium implants (Nobel Biocare mark III) with respect to implant failure in a group of consecutive patients treated with early functional loading and two-stage protocol. *Clin Oral Implants Res.* 2005; 16(3): 308-12.
- Kaklamanos EG, Tsalikis L. A review on peri-implant crevicular fluid assays potential in monitoring and predicting peri-implant tissue responses. *J Int Acad Periodontol.* 2002; 4(2): 49-59.
- Kanagaraja S, Lundstrom I, Nygren H, Tengvall P. Platelet binding and protein adsorption to titanium and gold after short time exposure to heparinized plasma and whole blood. *Biomaterials.* 1996; 17(23): 2225-32.
- Karaduman B. Kemikiçi defektlere uygulanan cerrahi tedavi sonrası oluşan iyileşmenin klinik ve farklı radyografik yöntemlerle değerlendirilmesi. Gazi Üniversitesi, Doktora Tezi, Ankara, 2007 (Tez Danışmanı: Altan Doğan).
- Kasemo B. Biocompatibility of titanium implants: surface science aspects. *The Journal of prosthetic dentistry.* 1983; 49(6): 832-7.
- Kawai T, Matsuyama T, Hosokawa Y, Makihira S, Seki M, Karimbux NY, Goncalves RB, Valverde P, Dibart S, Li YP, Miranda LA, Ernst CW, Izumi Y, Taubman MA. B and T lymphocytes are the primary sources of RANKL in the bone resorptive lesion of periodontal disease. *Am J Pathol.* 2006; 169(3): 987-98.
- Kawai T, Paster B, Komatsuzawa H, Ernst C, Goncalves R, Sasaki H, Ouhara K, Stashenko P, Sugai M, Taubman M. Cross-reactive adaptive immune response to oral commensal bacteria results

- in an induction of receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL)-dependent periodontal bone resorption in a mouse model. *Oral microbiology and immunology*. 2007; 22(3): 208-15.
- Khosla S. Minireview: The OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology*. 2001; 142(12): 5050-5.
- Kılınc Y, Erkmén E. Dental implant yüzey teknolojisinde yeni yaklaşımlar Recent Approaches in Dental Implant Surface Technology. 2011; 3(1): 9-18.
- Kinney JS, Morelli T, Oh M, Braun TM, Ramseier CA, Sugai JV, Giannobile WV. Crevicular fluid biomarkers and periodontal disease progression. *J Clin Periodontol*. 2014; 41(2): 113-20.
- Klinge B, Meyle J. Working Group 2. Peri-implant tissue destruction. The Third EAO Consensus Conference. *Clin Oral Implants Res*. 2012; 23(6): 108-10.
- Klokkevold PR, Nishimura RD, Adachi M, Caputo A. Osseointegration enhanced by chemical etching of the titanium surface. A torque removal study in the rabbit. *Clin Oral Implants Res*. 1997; 8(6): 442-7.
- Kumar AK, Reddy NR, Babu M, Kumar PM, Reddy VS, Chavan CV. Estimation of prostaglandin E2 levels in gingival crevicular fluid in periodontal health, disease and after treatment. *Contemp Clin Dent*. 2013; 4(3): 303-6.
- Kurtuluş NÖ, Özmeriç A, Gürbüz S. Peri-İmplant Hastalıklarında Kemik Yıkım ve Yapım Mekanizmalarında Rol Oynayan Biyolojik Belirteçler. *Türkiye Klinikleri Journal of Dental Sciences Special Topics*. 2014; 5(1): 48-54.
- Kwon HJ, Lee DW, Park KH, Kim CK, Moon IS. Influence of the tooth- and implant-side marginal bone level on the interproximal papilla dimension in a single implant with a microthread, conical seal, and platform-switched design. *J Periodontol*. 2009; 80(9): 1541-7.
- Lacey DL, Timms E, Tan HL, Kelley MJ, Dunstan CR, Burgess T, Elliott R, Colombero A, Elliott G, Scully S, Hsu H, Sullivan J, Hawkins N, Davy E, Capparelli C, Eli A, Qian YX, Kaufman S, Sarosi I, Shalhoub V, Senaldi G, Guo J, Delaney J, Boyle WJ. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell*. 1998; 93(2): 165-76.
- Lamster IB, Oshrain RL, Gordon JM. Enzyme activity in human gingival crevicular fluid: considerations in data reporting based on analysis of individual crevicular sites. *J Clin Periodontol*. 1986; 13(8): 799-804.
- Lan J, Wang Z, Wang Y, Wang J, Cheng X. The effect of combination of recombinant human bone morphogenetic protein-2 and basic fibroblast growth factor or insulin-like growth factor-I on dental implant osseointegration by confocal laser scanning microscopy. *Journal of periodontology*. 2006; 77(3): 357-63.
- Lang NP, Berglundh T. Periimplant diseases: where are we now?--Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol*. 2011; 38(11): 178-81.
- Lautenschlager EP, Monaghan P. Titanium and titanium alloys as dental materials. *Int Dent J*. 1993; 43(3): 245-53.
- Le Guehennec L, Soueidan A, Layrolle P, Amouriq Y. Surface treatments of titanium dental implants for rapid osseointegration. *Dent Mater*. 2007; 23(7): 844-54.
- Lee JJ, Rouhfar L, Beirne OR. Survival of hydroxyapatite-coated implants: a meta-analytic review. *J Oral Maxillofac Surg*. 2000; 58(12): 1372-9; discussion 9-80.
- Lee KH, Kim BO, Jang HS. Clinical evaluation of a collagen matrix to enhance the width of keratinized gingiva around dental implants. *J Periodontal Implant Sci*. 2010; 40(2): 96-101.
- Leize EM, Hemmerle J, Leize M. Characterization, at the bone crystal level, of the titanium-coating/bone interfacial zone. *Clin Oral Implants Res*. 2000; 11(4): 279-88.
- Lekholm U, Zarb GA. Patient selection and preparation. *Tissue integrated prostheses: osseointegration in clinical dentistry*. Eds: Branemark PI, Zarb GA, Albrektsson T. Quintessence Publishing Company, Chicago, 1985.
- Leonhardt A, Adolfsson B, Lekholm U, Wikstrom M, Dahlen G. A longitudinal microbiological study on osseointegrated titanium implants in partially edentulous patients. *Clin Oral Implants Res*. 1993; 4(3): 113-20.
- Leonhardt A, Olsson J, Dahlen G. Bacterial colonization on titanium, hydroxyapatite, and amalgam surfaces in vivo. *J Dent Res*. 1995; 74(9): 1607-12.
- Leonhardt A, Renvert S, Dahlen G. Microbial findings at failing implants. *Clin Oral Implants Res*. 1999; 10(5): 339-45.
- Li D, Ferguson SJ, Beutler T, Cochran DL, Sittig C, Hirt HP, Buser D. Biomechanical comparison of the sandblasted and acid-etched and the machined and acid-etched titanium surface for dental implants. *J Biomed Mater Res*. 2002; 60(2): 325-32.
- Lindhe J, Karring T, Lang NP, *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. Wiley, 2003.

- Lindhe J, Meyle J. Peri-implant diseases: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol*. 2008; 35(8): 282-5.
- Lo YMD, Chiu RWK, Chan KCA, Clinical Applications of PCR. Humana Press, 2006.
- Loe H, Silness J. Periodontal Disease In Pregnancy. I. Prevalence And Severity. *Acta Odontol Scand*. 1963; 21: 533-51.
- Loesche WJ. DNA probe and enzyme analysis in periodontal diagnostics. *J Periodontol*. 1992; 63(12): 1102-9.
- Maeda K, Nagata H, Kuboniwa M, Ojima M, Osaki T, Minamino N, Amano A. Identification and characterization of Porphyromonas gingivalis client proteins that bind to Streptococcus oralis glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase. *Infect Immun*. 2013; 81(3): 753-63.
- Marco F, Milena F, Gianluca G, Vittoria O. Peri-implant osteogenesis in health and osteoporosis. *Micron*. 2005; 36(7-8): 630-44.
- Martin JY, Schwartz Z, Hummert TW, Schraub DM, Simpson J, Lankford J, Jr., Dean DD, Cochran DL, Boyan BD. Effect of titanium surface roughness on proliferation, differentiation, and protein synthesis of human osteoblast-like cells (MG63). *J Biomed Mater Res*. 1995; 29(3): 389-401.
- Masaki C, Schneider GB, Zaharias R, Seabold D, Stanford C. Effects of implant surface microtopography on osteoblast gene expression. *Clin Oral Implants Res*. 2005; 16(6): 650-6.
- Massaro C, Rotolo P, De Riccardis F, Milella E, Napoli A, Wieland M, Textor M, Spencer ND, Brunette DM. Comparative investigation of the surface properties of commercial titanium dental implants. Part I: chemical composition. *J Mater Sci Mater Med*. 2002; 13(6): 535-48.
- McClarence E, Close to the edge: Brånemark and the development of osseointegration. Quintessence, 2003, London.
- Meirelles L. On nanosize structures for enhanced early bone formation. Göteborg University, Doctoral thesis Sweden, 2007 (Tez danışmanı: Ann Wennerberg).
- Mendonca G, Mendonca DB, Aragao FJ, Cooper LF. Advancing dental implant surface technology--from micron- to nanotopography. *Biomaterials*. 2008; 29(28): 3822-35.
- Mericske-Stern R, Steinlin Schaffner T, Marti P, Geering AH. Peri-implant mucosal aspects of ITI implants supporting overdentures. A five-year longitudinal study. *Clin Oral Implants Res*. 1994; 5(1): 9-18.
- Misch CE, Contemporary Implant Dentistry. Mosby, 1999.
- Misch CE, Dental Implant Prosthetics. Elsevier Mosby, 2005.
- Mombelli A, Decaillet F. The characteristics of biofilms in peri-implant disease. *J Clin Periodontol*. 2011; 38(11): 203-13.
- Mombelli A, Lang NP. The diagnosis and treatment of peri-implantitis. *Periodontol 2000*. 1998; 17: 63-76.
- Mombelli A, van Oosten MA, Schurch E, Jr., Land NP. The microbiota associated with successful or failing osseointegrated titanium implants. *Oral Microbiol Immunol*. 1987; 2(4): 145-51.
- Muhlemann HR, Son S. Gingival sulcus bleeding--a leading symptom in initial gingivitis. *Helv Odontol Acta*. 1971; 15(2): 107-13.
- Munemasa T, Takemoto T, Dahlen G, Hino T, Shiba H, Ogawa T, Kurihara H. Adherence of Bacteroides forsythus to host cells. *Microbios*. 2000; 101(399): 115-26.
- Nakagawa N, Kinoshita M, Yamaguchi K, Shima N, Yasuda H, Yano K, Morinaga T, Higashio K. RANK is the essential signaling receptor for osteoclast differentiation factor in osteoclastogenesis. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998; 253(2): 395-400.
- Nakashima T, Kobayashi Y, Yamasaki S, Kawakami A, Eguchi K, Sasaki H, Sakai H. Protein expression and functional difference of membrane-bound and soluble receptor activator of NF-kappaB ligand: modulation of the expression by osteotropic factors and cytokines. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000; 275(3): 768-75.
- Nevins M, Kim DM, Jun SH, Guze K, Schupbach P, Nevins ML. Histologic evidence of a connective tissue attachment to laser microgrooved abutments: a canine study. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2010; 30(3): 245-55.
- Nevins M, Nevins ML, Camelo M, Boyesen JL, Kim DM. Human histologic evidence of a connective tissue attachment to a dental implant. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2008; 28(2): 111-21.
- Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR, Carranza FA, Carranza's Clinical Periodontology. Elsevier Saunders, 2014.
- Niinomi M. Metallic biomaterials. *J Artif Organs*. 2008; 11(3): 105-10.

- Nikolidakis D, Meijer GJ, Oortgiesen DA, Walboomers XF, Jansen JA. The effect of a low dose of transforming growth factor beta1 (TGF-beta1) on the early bone-healing around oral implants inserted in trabecular bone. *Biomaterials*. 2009; 30(1): 94-9.
- Novaes AB, Jr., Souza SL, de Oliveira PT, Souza AM. Histomorphometric analysis of the bone-implant contact obtained with 4 different implant surface treatments placed side by side in the dog mandible. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2002; 17(3): 377-83.
- Novello G, *Implantologia pratica*. Con CD-ROM. New Service International, 2005.
- Offenbacher S, Heasman PA, Collins JG. Modulation of host PGE2 secretion as a determinant of periodontal disease expression. *J Periodontol*. 1993; 64(5 Suppl): 432-44.
- Offenbacher S, Odle BM, Van Dyke TE. The use of crevicular fluid prostaglandin E2 levels as a predictor of periodontal attachment loss. *J Periodontal Res*. 1986; 21(2): 101-12.
- Ogilvie A, Frank RM, Benque EP, Gineste M, Heughebaert M, Hemmerle J. The biocompatibility of hydroxyapatite implanted in the human periodontium. *J Periodontal Res*. 1987; 22(4): 270-83.
- Oonishi H, Yamamoto M, Ishimaru H, Tsuji E, Kushitani S, Aono M, Ukon Y. The effect of hydroxyapatite coating on bone growth into porous titanium alloy implants. *J Bone Joint Surg Br*. 1989; 71(2): 213-6.
- Orsini G, Assenza B, Scarano A, Piattelli M, Piattelli A. Surface analysis of machined versus sandblasted and acid-etched titanium implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2000; 15(6): 779-84.
- Park GE, Webster TJ. A review of nanotechnology for the development of better orthopedic implants. *Journal of Biomedical Nanotechnology*. 2005; 1(1): 18-29.
- Park J-C, Yang K-B, Choi Y, Kim Y-T, Jung U-W, Kim C-S, Cho K-S, Chai J-K, Kim C-K, Choi S-H. A simple approach to preserve keratinized mucosa around implants using a pre-fabricated implant-retained stent: a report of two cases. *Journal of periodontal & implant science*. 2010; 40(4): 194-200.
- Passoja A, Puijola I, Knuutila M, Niemela O, Karttunen R, Raunio T, Tervonen T. Serum levels of interleukin-10 and tumour necrosis factor-alpha in chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2010; 37(10): 881-7.
- Perez-Chaparro PJ, Duarte PM, Shibli JA, Montenegro S, Lacerda Heluy S, Figueiredo LC, Favari M, Feres M. The Current Weight of Evidence of the Microbiologic Profile Associated With Peri-Implantitis: A Systematic Review. *J Periodontol*. 2016; 87(11): 1295-304.
- Peter B, Pioletti DP, Laib S, Bujoli B, Pilet P, Janvier P, Guicheux J, Zambelli PY, Bouler JM, Gauthier O. Calcium phosphate drug delivery system: influence of local zoledronate release on bone implant osteointegration. *Bone*. 2005; 36(1): 52-60.
- Petkovic AB, Matic SM, Stamatovic NV, Vojvodic DV, Todorovic TM, Lazic ZR, Kozomara RJ. Proinflammatory cytokines (IL-1beta and TNF-alpha) and chemokines (IL-8 and MIP-1alpha) as markers of peri-implant tissue condition. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2010; 39(5): 478-85.
- Pettit AR, Ji H, von Stechow D, Muller R, Goldring SR, Choi Y, Benoist C, Gravalles EM. TRANCE/RANKL knockout mice are protected from bone erosion in a serum transfer model of arthritis. *Am J Pathol*. 2001; 159(5): 1689-99.
- Phillips RW, Skinner EW, *Skinner's science of dental materials*. Saunders, 1991.
- Piattelli M, Scarano A, Paolantonio M, Iezzi G, Petrone G, Piattelli A. Bone response to machined and resorbable blast material titanium implants: an experimental study in rabbits. *J Oral Implantol*. 2002; 28(1): 2-8.
- Pihlstrom BL. Periodontal risk assessment, diagnosis and treatment planning. *Periodontol 2000*. 2001; 25: 37-58.
- Pivodova V, Frankova J, Ulrichova J. Osteoblast and gingival fibroblast markers in dental implant studies. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2011; 155(2): 109-16.
- Polizzi G, Gualini F, Friberg B. A two-center retrospective analysis of long-term clinical and radiologic data of TiUnite and turned implants placed in the same mouth. *Int J Prosthodont*. 2013; 26(4): 350-8.
- Puleo DA, Kissling RA, Sheu MS. A technique to immobilize bioactive proteins, including bone morphogenetic protein-4 (BMP-4), on titanium alloy. *Biomaterials*. 2002; 23(9): 2079-87.
- Quirynen M, van Steenberghe D, Jacobs R, Schotte A, Darius P. The reliability of pocket probing around screw-type implants. *Clin Oral Implants Res*. 1991; 2(4): 186-92.
- Raghavendra S, Wood MC, Taylor TD. Early wound healing around endosseous implants: a review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2005; 20(3): 425-31.

- Rakic M, Lekovic V, Nikolic-Jakoba N, Vojvodic D, Petkovic-Curcin A, Sanz M. Bone loss biomarkers associated with peri-implantitis. A cross-sectional study. *Clin Oral Implants Res.* 2013; 24(10): 1110-6.
- Rakic M, Struillou X, Petkovic-Curcin A, Matic S, Canullo L, Sanz M, Vojvodic D. Estimation of bone loss biomarkers as a diagnostic tool for peri-implantitis. *J Periodontol.* 2014; 85(11): 1566-74.
- Ramazanoglu M, Lutz R, Ergun C, von Wilmsowky C, Nkenke E, Schlegel KA. The effect of combined delivery of recombinant human bone morphogenetic protein-2 and recombinant human vascular endothelial growth factor 165 from biomimetic calcium-phosphate-coated implants on osseointegration. *Clin Oral Implants Res.* 2011; 22(12): 1433-9.
- Rasmusson L, Kahnberg KE, Tan A. Effects of implant design and surface on bone regeneration and implant stability: an experimental study in the dog mandible. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2001; 3(1): 2-8.
- Rasmusson L, Roos J, Bystedt H. A 10-year follow-up study of titanium dioxide-blasted implants. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2005; 7(1): 36-42.
- Reichmann P, Nuhn M, Denapate D, Bruckner R, Henrich B, Maurer P, Rieger M, Klages S, Reinhard R, Hakenbeck R. Genome of *Streptococcus oralis* strain Uo5. *J Bacteriol.* 2011; 193(11): 2888-9.
- Renvert S, Lindahl C, Renvert H, Persson GR. Clinical and microbiological analysis of subjects treated with Branemark or AstraTech implants: a 7-year follow-up study. *Clin Oral Implants Res.* 2008; 19(4): 342-7.
- Renvert S, Lindahl C, Rutger Persson G. The incidence of peri-implantitis for two different implant systems over a period of thirteen years. *J Clin Periodontol.* 2012; 39(12): 1191-7.
- Rezania A, Healy KE. Integrin subunits responsible for adhesion of human osteoblast-like cells to biomimetic peptide surfaces. *J Orthop Res.* 1999; 17(4): 615-23.
- Rifkin BR, Baker RL, Somerman MJ, Pointon SE, Coleman SJ, Au WY. Osteoid resorption by mononuclear cells in vitro. *Cell Tissue Res.* 1980; 210(3): 493-500.
- Ring ME. A thousand years of dental implants: a definitive history--part 1. *Compend Contin Educ Dent.* 1995; 16(10): 1060-4.
- Roessler S, Born R, Scharnweber D, Worch H, Sewing A, Dard M. Biomimetic coatings functionalized with adhesion peptides for dental implants. *J Mater Sci Mater Med.* 2001; 12(10-12): 871-7.
- Roos-Jansaker AM, Renvert S, Egelberg J. Treatment of peri-implant infections: a literature review. *J Clin Periodontol.* 2003; 30(6): 467-85.
- Rudin HJ, Overdiek HF, Rateitschak KH. Correlation between sulcus fluid rate and clinical and histological inflammation of the marginal gingiva. *Helv Odontol Acta.* 1970; 14(1): 21-6.
- Sakka S, Coulthard P. Bone quality: a reality for the process of osseointegration. *Implant Dent.* 2009; 18(6): 480-5.
- Salcetti JM, Moriarty JD, Cooper LF, Smith FW, Collins JG, Socransky SS, Offenbacher S. The clinical, microbial, and host response characteristics of the failing implant. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1997; 12(1): 32-42.
- Sammons RL, Lumbikanonda N, Gross M, Cantzler P. Comparison of osteoblast spreading on microstructured dental implant surfaces and cell behaviour in an explant model of osseointegration. A scanning electron microscopic study. *Clin Oral Implants Res.* 2005; 16(6): 657-66.
- Sanz M, Alandez J, Lazaro P, Calvo JL, Quirynen M, van Steenberghe D. Histo-pathologic characteristics of peri-implant soft tissues in Branemark implants with 2 distinct clinical and radiological patterns. *Clin Oral Implants Res.* 1991; 2(3): 128-34.
- Sanz M, Chapple IL. Clinical research on peri-implant diseases: consensus report of Working Group 4. *J Clin Periodontol.* 2012; 39(12): 202-6.
- Sanz M, Lau L, Herrera D, Morillo JM, Silva A. Methods of detection of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* and *Tannerella forsythensis* in periodontal microbiology, with special emphasis on advanced molecular techniques: a review. *J Clin Periodontol.* 2004; 31(12): 1034-47.
- Sarlati F, Sattari M, Gazar AG, Rafsenjani AN. Receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL) levels in peri-implant crevicular fluid. *Iran J Immunol.* 2010; 7(4): 226-33.
- Sbordone L, Barone A, Ciaglia RN, Ramaglia L, Iacono VJ. Longitudinal study of dental implants in a periodontally compromised population. *J Periodontol.* 1999; 70(11): 1322-9.
- Sbordone L, Ramaglia L, Gulletta E, Iacono V. Recolonization of the subgingival microflora after scaling and root planing in human periodontitis. *J Periodontol.* 1990; 61(9): 579-84.

- Scacchi M. The development of The Iti Dental Implant System. Part 1: A review of the literature. *Clin Oral Implants Res.* 2000; 11(1): 8-21.
- Scarano A, Degidi M, Iezzi G, Petrone G, Piattelli A. Correlation between implant stability quotient and bone-implant contact: a retrospective histological and histomorphometrical study of seven titanium implants retrieved from humans. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2006; 8(4): 218-22.
- Schenk RK, Buser D. Osseointegration: a reality. *Periodontol* 2000. 1998; 17: 22-35.
- Schierano G, Pejrone G, Brusco P, Trombetta A, Martinasso G, Preti G, Canuto RA. TNF-alpha TGF-beta2 and IL-1beta levels in gingival and peri-implant crevicular fluid before and after de novo plaque accumulation. *J Clin Periodontol.* 2008; 35(6): 532-8.
- Schliephake H, Aref A, Scharnweber D, Bierbaum S, Roessler S, Sewing A. Effect of immobilized bone morphogenic protein 2 coating of titanium implants on peri-implant bone formation. *Clin Oral Implants Res.* 2005; 16(5): 563-9.
- Schnitman PA, Shulman LB. Recommendations of the consensus development conference on dental implants. *J Am Dent Assoc.* 1979; 98(3): 373-7.
- Schou S, Holmstrup P, Hjorting-Hansen E, Lang NP. Plaque-induced marginal tissue reactions of osseointegrated oral implants: a review of the literature. *Clin Oral Implants Res.* 1992; 3(4): 149-61.
- Schuler M, Owen GR, Hamilton DW, de Wild M, Textor M, Brunette DM, Tosatti SG. Biomimetic modification of titanium dental implant model surfaces using the RGDSP-peptide sequence: a cell morphology study. *Biomaterials.* 2006; 27(21): 4003-15.
- Schultz CP, Wolf V, Lange R, Mertens E, Wecke J, Naumann D, Zahringer U. Evidence for a new type of outer membrane lipid in oral spirochete *Treponema denticola*. Functioning permeation barrier without lipopolysaccharides. *J Biol Chem.* 1998; 273(25): 15661-6.
- Schwartz Z, Martin JY, Dean DD, Simpson J, Cochran DL, Boyan BD. Effect of titanium surface roughness on chondrocyte proliferation, matrix production, and differentiation depends on the state of cell maturation. *J Biomed Mater Res.* 1996; 30(2): 145-55.
- Şener CB, Gönül O, Arslan A, Salih Mİ. İmplant Başarısında Geometrik Tasarımın Etkisi. *Atatürk Üniv. Diş Hek. Fak. Derg.* 2003-2004; 13-14(3-1): 48-54.
- Sennerby L, Meredith N. Implant stability measurements using resonance frequency analysis: biological and biomechanical aspects and clinical implications. *Periodontol* 2000. 2008; 47: 51-66.
- Severino VO, Napimoga MH, de Lima Pereira SA. Expression of IL-6, IL-10, IL-17 and IL-8 in the peri-implant crevicular fluid of patients with peri-implantitis. *Arch Oral Biol.* 2011; 56(8): 823-8.
- Sharma A, Sojar HT, Glurich I, Honma K, Kuramitsu HK, Genco RJ. Cloning, expression, and sequencing of a cell surface antigen containing a leucine-rich repeat motif from *Bacteroides forsythus* ATCC 43037. *Infect Immun.* 1998; 66(12): 5703-10.
- Sheikhi M, Gustafsson A, Jarstrand C. Cytokine, elastase and oxygen radical release by *Fusobacterium nucleatum*-activated leukocytes: a possible pathogenic factor in periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2000; 27(10): 758-62.
- Shibli JA, Melo L, Ferrari DS, Figueiredo LC, Faveri M, Feres M. Composition of supra- and subgingival biofilm of subjects with healthy and diseased implants. *Clin Oral Implants Res.* 2008; 19(10): 975-82.
- Silness J, Loe H. Periodontal Disease In Pregnancy. II. Correlation Between Oral Hygiene And Periodontal Condition. *Acta Odontol Scand.* 1964; 22: 121-35.
- Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Luthy R, Nguyen HQ, Wooden S, Bennett L, Boone T, Shimamoto G, DeRose M, Elliott R, Colombero A, Tan HL, Trail G, Sullivan J, Davy E, Bucay N, Renshaw-Gegg L, Hughes TM, Hill D, Pattison W, Campbell P, Sander S, Van G, Tarpley J, Derby P, Lee R, Boyle WJ. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell.* 1997; 89(2): 309-19.
- Şimşek B. Osseointegrasyon. *Türkiye klinikleri J Dental Sci- Special Topics.* 2010; 1(1): 1-7.
- Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL, Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol.* 1998; 25(2): 134-44.
- Socransky SS, Smith C, Martin L, Paster BJ, Dewhirst FE, Levin AE. "Checkerboard" DNA-DNA hybridization. *Biotechniques.* 1994; 17(4): 788-92.
- Soga Y, Nishimura F, Ohyama H, Maeda H, Takashiba S, Murayama Y. Tumor necrosis factor-alpha gene (TNF-alpha) -1031/-863, -857 single-nucleotide polymorphisms (SNPs) are associated with severe adult periodontitis in Japanese. *J Clin Periodontol.* 2003; 30(6): 524-31.

- Sojar HT, Sharma A, Genco RJ. Porphyromonas gingivalis fimbriae bind to cytokeratin of epithelial cells. *Infect Immun*. 2002; 70(1): 96-101.
- Spiekermann H, *Implantology*. G. Thieme Verlag, 1995.
- Steigenga JT, al-Shammari KF, Nociti FH, Misch CE, Wang HL. Dental implant design and its relationship to long-term implant success. *Implant Dent*. 2003; 12(4): 306-17.
- Sul YT, Johansson C, Albrektsson T. Which surface properties enhance bone response to implants? Comparison of oxidized magnesium, TiUnite, and Osseotite implant surfaces. *Int J Prosthodont*. 2006; 19(4): 319-28.
- Sul YT, Johansson CB, Jeong Y, Wennerberg A, Albrektsson T. Resonance frequency and removal torque analysis of implants with turned and anodized surface oxides. *Clin Oral Implants Res*. 2002a; 13(3): 252-9.
- Sul YT, Johansson CB, Kang Y, Jeon DG, Albrektsson T. Bone reactions to oxidized titanium implants with electrochemical anion sulphuric acid and phosphoric acid incorporation. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2002b; 4(2): 78-87.
- Tamura N, Ochi M, Miyakawa H, Nakazawa F. Analysis of bacterial flora associated with peri-implantitis using obligate anaerobic culture technique and 16S rDNA gene sequence. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2013; 28(6): 1521-9.
- Tasker LH, Sparey-Taylor GJ, Nokes LD. Applications of nanotechnology in orthopaedics. *Clin Orthop Relat Res*. 2007; 456: 243-9.
- Taubman MA, Valverde P, Han X, Kawai T. Immune response: the key to bone resorption in periodontal disease. *J Periodontol*. 2005; 76(11): 2033-41.
- Teitelbaum SL, Ross FP. Genetic regulation of osteoclast development and function. *Nat Rev Genet*. 2003; 4(8): 638-49.
- Teughels W, Van Assche N, Sliepen I, Quirynen M. Effect of material characteristics and/or surface topography on biofilm development. *Clin Oral Implants Res*. 2006; 17 Suppl 2: 68-81.
- The glossary of prosthodontic terms. *J Prosthet Dent*. 2005; 94(1): 10-92.
- Theoleyre S, Wittrant Y, Tat SK, Fortun Y, Redini F, Heymann D. The molecular triad OPG/RANK/RANKL: involvement in the orchestration of pathophysiological bone remodeling. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2004; 15(6): 457-75.
- Tilley DO, Arman M, Smolenski A, Cox D, O'Donnell JS, Douglas CW, Watson SP, Kerrigan SW. Glycoprotein Ibalpha and FcgammaRIIa play key roles in platelet activation by the colonizing bacterium, Streptococcus oralis. *J Thromb Haemost*. 2013; 11(5): 941-50.
- Ueda M, Matsuki M, Jacobsson M, Tjellstrom A. Relationship between insertion torque and removal torque analyzed in fresh temporal bone. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1991; 6(4): 442-7.
- Uitto VJ, Grenier D, Chan EC, McBride BC. Isolation of a chymotrypsinlike enzyme from Treponema denticola. *Infect Immun*. 1988; 56(10): 2717-22.
- Uzun G, Keyf F. İmplantların yüzey özellikleri ve osseointegrasyon. *Atatürk Üniv. Diş Hek. Fak. Derg*. 2007; 2: 43-50.
- Van Assche N, Pittayapat P, Jacobs R, Pauwels M, Teughels W, Quirynen M. Microbiological outcome of two screw-shaped titanium implant systems placed following a split-mouth randomised protocol, at the 12th year of follow-up after loading. *Eur J Oral Implantol*. 2011; 4(2): 103-16.
- Vieira AE, Moura CC, de Souza MA, Zanetta-Barbosa D, Dechichi P. Would nitric oxide be an effective marker for earlier stages of peri-implant disease? An analysis in human peri-implant sulcular fluid. *J Oral Implantol*. 2013; 39(1): 37-43.
- Vroman L. The life of an artificial device in contact with blood: initial events and their effect on its final state. *Bull N Y Acad Med*. 1988; 64(4): 352-7.
- Wada N, Maeda H, Yoshimine Y, Akamine A. Lipopolysaccharide stimulates expression of osteoprotegerin and receptor activator of NF-kappa B ligand in periodontal ligament fibroblasts through the induction of interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha. *Bone*. 2004; 35(3): 629-35.
- Walivaara B, Askendal A, Lundstrom I, Tengvall P. Blood protein interactions with titanium surfaces. *J Biomater Sci Polym Ed*. 1996; 8(1): 41-8.
- Wang B, Song Y, Wang F, Li D, Zhang H, Ma A, Huang N. Effects of local infiltration of insulin around titanium implants in diabetic rats. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2011; 49(3): 225-9.
- Wang HL, Garaicoa-Pazmino C, Collins A, Ong HS, Chudri R, Giannobile WV. Protein biomarkers and microbial profiles in peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res*. 2016; 27(9): 1129-36.
- Webster TJ, Ejiófor JU. Increased osteoblast adhesion on nanophase metals: Ti, Ti6Al4V, and CoCrMo. *Biomaterials*. 2004; 25(19): 4731-9.

- Wei S, Kitaura H, Zhou P, Ross FP, Teitelbaum SL. IL-1 mediates TNF-induced osteoclastogenesis. *J Clin Invest.* 2005; 115(2): 282-90.
- Wennerberg A, Albrektsson T, Andersson B. Bone tissue response to commercially pure titanium implants blasted with fine and coarse particles of aluminum oxide. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1996; 11(1): 38-45.
- Wennerberg A, Albrektsson T. Implant surfaces beyond micron roughness. Experimental and clinical knowledge of surface topography and surface chemistry. *International Dentistry SA.* 2006; 8: 14-8.
- Wennerberg A, Albrektsson T. Suggested guidelines for the topographic evaluation of implant surfaces. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2000; 15(3): 331-44.
- Wennstrom JL, Ekestubbe A, Grondahl K, Karlsson S, Lindhe J. Oral rehabilitation with implant-supported fixed partial dentures in periodontitis-susceptible subjects. A 5-year prospective study. *J Clin Periodontol.* 2004; 31(9): 713-24.
- Whalan RH, Funnell SG, Bowler LD, Hudson MJ, Robinson A, Dowson CG. Distribution and genetic diversity of the ABC transporter lipoproteins PiuA and PiaA within *Streptococcus pneumoniae* and related streptococci. *J Bacteriol.* 2006; 188(3): 1031-8.
- Wheeler SL. Eight-year clinical retrospective study of titanium plasma-sprayed and hydroxyapatite-coated cylinder implants. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1996; 11(3): 340-50.
- Ximenez-Fyvie LA, Haffajee AD, Socransky SS. Comparison of the microbiota of supra- and subgingival plaque in health and periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2000; 27(9): 648-57.
- Xiong J, O'Brien CA. Osteocyte RANKL: new insights into the control of bone remodeling. *J Bone Miner Res.* 2012; 27(3): 499-505.
- Yalcin S, Basegmez C, Mijiritsky E, Yalcin F, Isik G, Onan U. Detection of implant crevicular fluid prostaglandin E2 levels for the assessment of peri-implant health: a pilot study. *Implant Dent.* 2005; 14(2): 194-200.
- Yoshinaga Y, Ukai T, Abe Y, Hara Y. Expression of receptor activator of nuclear factor kappa B ligand relates to inflammatory bone resorption, with or without occlusal trauma, in rats. *J Periodontol Res.* 2007; 42(5): 402-9.
- Yoshinari M, Oda Y, Ueki H, Yokose S. Immobilization of bisphosphonates on surface modified titanium. *Biomaterials.* 2001; 22(7): 709-15.
- Zarb GA, Albrektsson T. Consensus report: towards optimized treatment outcomes for dental implants. *J Prosthet Dent.* 1998; 80(6): 641.
- Zarb GA, Albrektsson T. Osseointegration: A requiem for the periodontal ligament? *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry.* 1991; 11: 88-91.
- Zarb GA, Schmitt A. The longitudinal clinical effectiveness of osseointegrated dental implants: the Toronto study. Part III: Problems and complications encountered. *J Prosthet Dent.* 1990; 64(2): 185-94.
- Zarb GA, Zarb FL. Tissue integrated dental prostheses. *Quintessence Int.* 1985; 16(1): 39-42.
- Zheng H, Xu L, Wang Z, Li L, Zhang J, Zhang Q, Chen T, Lin J, Chen F. Subgingival microbiome in patients with healthy and ailing dental implants. *Sci Rep.* 2015; 5: 10948.
- Zitzmann NU, Berglundh T. Definition and prevalence of peri-implant diseases. *J Clin Periodontol.* 2008; 35(8): 286-91.

8. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı: Bilge Karcı

Doğum Tarihi: 28.11.1989

Adres: Yazır Mah. Tuğçe sokak Asmin Sitesi 9\27 SELÇUKLU-KONYA

Tel: 05558980532

Mail: bilge0013@hotmail.com

Eğitim Bilgileri

Uzmanlık: NEÜ Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Bölümü

Başlangıç Tarihi: 22.07.2014

Lisans: Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi (2008-2013)

Lise: Kütahya Anadolu Öğretmen Lisesi (2004-2008)

Katıldığı Kongreler

1) CED IADR 47.Meeting 15-17 October 2015 Antalya-Turkey (Advanced Platelet Rich Fibrin In The Treatment of Bilateral Multiple Gingival Recession)-Poster

2) Türk Periodontoloji Derneği 45.Bilimsel Kongresi ve 25.Sempozyumu 12-14 Kasım 2015 Ankara

(Piyojenik Granülomanın Diod Lazer ile Tedavisi: 2 Vaka Raporu)-Poster

(Ultrasonik Enstrüman ile Peri-implantitis Tedavisi: Vaka Raporu)-Poster

3) 21.th BaSS Congress May 12-15 Banja-Luka, Bosnia&Herzegovina (Comparision Effect of Conventional Surgery and Laser Diodes on Excisional Biopsy of Pyogenic Granuloma)-Oral Sunum

9. EKLER

EK A: Etik Kurul Onayı



NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ DIŞI ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: 2016/009

28.09.2016

Sayın Arş.Gör. Bilge KARCI

Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'nun 28.06.2016 tarihinde yapılan 2016/009 sayılı toplantısında, yürütücüsü olduğunuz "Farklı dental implant yüzey özelliklerinin kemik immünoyoljik biyomarkörleri ve mikrobiyolojik parametreler üzerine etkisi: Randomize klinik çalışma" başlıklı projenin bilimsel etik açıdan uygun olduğuna karar verildi.

Saygılarımla...

Doç. Dr. Ali Rıza TUNÇDEMİR

NEÜ Diş Hekimliği Fakültesi

İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar

Etik Kurul Bşk.



NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
İLAÇ VE TIBBİ CHAZ DIŞI ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Toplantı sayısı: 2016/009

Toplantı tarihi: 28.09.2016

Karar 8 : Arş.Gör. Bilge KARCI'nın "Farklı dental implant yüzey özelliklerinin kemik immünolojik biyomarkörler ve mikrobiyolojik parametreler üzerine etkisi: Randomize klinik çalışma" başlıklı projesinin, etik ilkelere uygun olduğuna karar verildi.

Doç. Dr. Ali Rıza TUNÇDEMİR

Başkan

Prof. Dr. Yılmaz ŞENER

Üye

Doç. Dr. Sevgi ÖZCAN

Üye

Doç. Dr. Bekir Kubilay IŞIK

Üye

Yrd. Doç. Dr. Begüm ÜYÜKERMEN

Üye

Yrd. Doç. Dr. Elif Öncü

Üye

Yrd. Doç. Dr. Arslan TERLEMEZ

Yrd. Doç. Dr. Ahmet İrtan SOĞANCI

Üye

Yrd. Doç. Dr. Selda KARABEKİROĞLU

Üye