



**PERİ-İMLANTİTİS HASTALARINDA TÜKÜRÜK STRES  
BELİRTEÇLERİ ve ENFLAMATUAR SİTOKİN SEVİYELERİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Fatma SOYSAL**

**UZMANLIK TEZİ  
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ**

**EKİM 2017**

Fatma SOYSAL tarafından hazırlanan “Peri-İmplantitis Hastalarında Tükürük Stres Belirteçleri ve Enflamatuvar Sitokin Seviyelerinin Değerlendirilmesi” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ / OY ÇOKLUĞU ile Gazi Üniversitesi Periodontoloji Anabilim Dalında UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

**Danışman:** Prof. Dr. F. Berrin ÜNSAL

Periodontoloji Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Uzmanlık Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum .....

**Başkan :** Prof. Dr. Gönen ÖZCAN

Periodontoloji Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Uzmanlık Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum .....

**Üye :** Prof. Dr. N. Işıl SAYGUN

Periodontoloji Anabilim Dalı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Uzmanlık Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum .....

Tez Savunma Tarihi: 23.10.2017

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Uzmanlık Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

.....  
Prof. Dr. Nurdan ÖZMERİÇ KURTULUŞ  
Diş Hekimliği Fakültesi Dekanı

## ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dökümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
  - Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
  - Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
  - Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
  - Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,
- bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Fatma SOYSAL

23/10/2017

PERİ-İMLANTİTİS HASTALARINDA TÜKÜRÜK STRES BELİRTEÇLERİ ve  
ENFLAMATUAR SİTOKİN SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

(Uzmanlık Tezi)

Fatma SOYSAL

GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

Ekim 2017

ÖZET

Çalışmamızda insanların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen, bir çok hastalığın gelişmesine de neden olan stresin peri-implant hastalıklardaki etkisini değerlendirmek amacıyla enflamatuar sitokin seviyeleri ve tükürük stres belirteçlerinin ilişkisi incelenmiştir. Çalışmamıza Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalına çeşitli nedenlerden dolayı müracaat eden, yaşları 23-72 arası değişen, 16'sı kadın, 34'ü erkek, toplam 50 yetişkin birey dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen bireyler peri-implant sağlık durumlarına göre, sağlıklı ve peri-implantitisli olmak üzere gruplandırılmıştır. Her bir grup yapılan stres düzeyi ölçeklerinin değerlendirme sonuçlarına göre stres pozitif ve stres negatif bireyler olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Stres düzeyinin ölçülmesinde Hastane Anksiyete ve Depresyon (HAD) ve Süreklilik ve Durumluk Kaygı Envanteri (STAI) anket formlarından yararlanılmıştır. IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, IFN $\alpha$ , GR $\alpha$ ,  $\alpha$ -amilaz gen ekspresyonlarını incelemek için bireylerden tükürük örnekleri toplanmış ve örnekler qPCR yöntemi kullanılarak değerlendirilmiştir. Stres pozitif peri-implantitis grubunda stres negatif peri-implantitis grubuna göre, stres pozitif sağlıklı grupta ise stres negatif sağlıklı gruba göre IL-1 $\beta$ , IL-6 enflamatuar sitokin seviyeleri anlamlı derecede artış ( $p<0.001$ ), IL-10 seviyesinde ise anlamlı derecede azalma göstermiştir ( $p<0.001$ ). Çalışmamızın sonuçlarına göre stres varlığının peri-implantitisle ilişkili enflamasyonun şiddetini artırabileceği, sağlıklı bireylerde ise tek başına bir enflamasyona neden olmayıp sitokin seviyelerinde etkileyerek enflamasyona yatkınlığı artırabileceği görülmüştür.

Bilim Kodu : 1048

Anahtar Kelimeler : Peri-implantitis, stres, tükürük, biyobelirteç, qPCR

Sayfa Adedi : 87

Danışman : Prof. Dr. F. Berrin ÜNSAL

# EVALUATION OF SALIVARY STRESS MARKERS AND INFLAMMATORY CYTOKINE LEVELS IN PERI-IMPLANTITIS PATIENTS

(Thesis Residency)

Fatma SOYSAL

GAZİ UNIVERSITY  
FACULTY OF DENTISTRY

October 2017

## ABSTRACT

In our study, we investigated the salivary stress markers and inflammatory cytokines levels in peri-implantitis patients in order to evaluate the effect of stress that influenced the people's life quality significantly and causes the development of many diseases. This study performed with a total of 50 adults with between the ages of 23-72, 16 female and 34 male who were referred to the Gazi University Faculty of Dentistry Department of Periodontology for any reasons. Study groups divided as peri-implantitis and healthy group by using the individual's peri-implant health status. According to the Hospital Anxiety and Depression scale (HAD), State-Trait Anxiety Inventory scale (STAI) questionnaire form scores, subjects in each group were assigned to two groups as stress positive and stress negative. Saliva samples were collected from the subjects to examine IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, IFN $\alpha$ , GR $\alpha$ ,  $\alpha$ -amylase gene expression and samples were evaluated using the qPCR method. IL-1 $\beta$  and IL-6 levels of inflammatory cytokines increased significantly ( $p < 0.001$ ) in the stress-positive peri-implantitis group compared to the stress-negative peri-implantitis group and in the stress-positive healthy group compared to the stress-negative healthy group, however IL-10 gene expression level is significantly decreased ( $p < 0.001$ ). According to the results of our study, it was seen that the presence of stress may increase the severity of inflammation associated with peri-implantitis, while in healthy individuals it does not cause inflammation alone, but may increase inflammation susceptibility by affecting cytokine levels.

Science Code : 1048

Key Words : Peri-implantitis, stress, saliva, biomarker, qPCR

Page Number : 87

Advisor : Prof. Dr. F. Berrin ÜNSAL

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin ilk gününden itibaren tüm değerli bilgisini, tecrübesini, sevgisini benimle paylaşan, sabrına, hoşgörüsüne, akademisyenliğine hayran olduğum, hayatım boyunca kendime örnek alacağım değerli danışmanım Prof. Dr. Berrin Ünsal'a,

Değerli bilgileriyle mesleki eğitimime ve hayat görüşüme çok şey katan, hocam olduğu için kendimi her zaman şanslı hissedeceğim Prof. Dr. Mehmet Yalım'a,

Eğitim hayatım boyunca hiç bir konuda yardımını esirgemeyen, yakınlığını ve desteğini her zaman hissettiğim değerli hocam Prof. Dr. Gönen Özcan'a,

Tez çalışmalarım sırasında gösterdiği tüm emek, yardım ve özveri için Doç. Dr. Gülçin Akça'ya,

Her çalışmamda yanımda olup bana cesaret veren, her türlü yardımını ve dostluğunu benimle paylaşan Dr. Sıla Çağrı İşler'e,

Tez çalışmalarım başlarken büyük desteği ve katkısı olan çok sevdiğim ağabeyim Yrd. Doç. Dr Mustafa Özcan'a,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım çok sevdiğim kıdemlilerim, arkadaşlarım Dt. Z. Levent Hallaç, Dt. Samet Tunç ve Dt. Alican Baran'a, iyi-kötü her anımda beni benden daha çok düşündüklerini ve her zaman yanımda olacaklarını bildiğim, tüm destekleri ve anlayışları için Dt. Nihal Eraydın ve Dt. Janset Şengül'e,

Birlikte çalıştığımız yıllar boyunca hiç bir yardımını benden esirgemeyen sevgili asistan arkadaşlarım Dt. Tuğçe Ceyhanlı, Uzm. Dt. Miray Çakıroğlu ve Dt. Ayaz Anweroğlu'na

Aile olmanın güzelliğini ve anlamını bana her daim hissettiren canım ablam, eniştem ve Can Metem'e, bana tam anlamıyla eksiksiz bir hayat sunan, attığım her adıma destek olan, ilk öğretmenlerim canım anneme ve canım babama, sonsuz teşekkür ederim.

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 03/2017-01 proje numarası ile desteklenmiştir.

**İÇİNDEKİLER**

	<b>Sayfa</b>
ÖZET .....	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER .....	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	xi
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	xv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xvi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Peri-İmplant Hastalıklar .....	3
2.2. Peri-İmplantitis.....	3
2.3. Peri-İmplantitisin Tanı Kriterleri .....	4
2.3.1. Sondlama.....	5
2.3.2. Kemik kaybının değerlendirilmesi.....	6
2.3.3. Süpürasyon.....	7
2.4. Peri-İmplantitis ile İlişkili Mikrobiyota .....	7
2.5. Peri-İmplantitis Patogenezi .....	8
2.6. Biyobelirteçler.....	9
2.7. Sitokinler.....	9
2.7.1. İnterlökin 1-beta (IL-1 $\beta$ ).....	10
2.7.2. İnterlökin- 6 (IL-6).....	11
2.7.3. İnterlökin- 10 (IL-10).....	12
2.7.4. İnterferon- alfa (IFN $\alpha$ ).....	12
2.8. Biyolojik Sıvılarda Biyobelirteçlerin Değerlendirilmesi .....	13



	<b>Sayfa</b>
2.8.1. Peri-implantitis ve peri-implant oluğu sıvısı.....	14
2.8.2. Peri-implantitis ve tükürük .....	14
2.9. Kantitatif Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Quantitative Real-Time Polymerase Chain Reaction) (qPCR) .....	16
2.10. Peri-implantitis Risk Faktörleri.....	17
2.11. Stres, Anksiyete ve Depresyon .....	17
2.11.1. Stres.....	17
2.11.2. Anksiyete .....	18
2.11.3. Depresyon .....	18
2.12. Stres ve Organizmanın Yanıtı.....	19
2.12.1. Stresin aşamaları .....	19
2.12.2. Stresin mekanizması .....	20
2.13. Stresin Periodontal Dokulara Etkisi.....	21
2.14. Stres Düzeyini Belirlemede Kullanılan Anketler.....	22
2.14.1. Hastane anksiyete ve depresyon ölçeği (Hospital anxiety and depression scale) (HAD).....	22
2.14.2. Durumluk ve süreklilik kaygı ölçeği (State-trait anxiety inventory) (STAI-I, STAI-II) .....	22
2.15. Stres Belirteçleri.....	23
2.15.1. Glukokortikoid reseptörler .....	23
2.15.2. $\alpha$ -Amilaz .....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1. Hasta Seçimi .....	25
3.2. Çalışma Gruplarının Belirlenmesi .....	26
3.3. Çalışma Planı .....	27
3.4. Klinik İndeksler ve Ölçümler.....	28
3.4.1. Plak indeksi .....	28

	<b>Sayfa</b>
3.4.2. Gingival indeks .....	29
3.4.3. Cep derinliği (CD) .....	29
3.4.4. Kanama indeksi.....	29
3.5. Tükürük Örneklerinin Toplanması.....	29
3.6. Tükürük Örneklerinin Hazırlanması .....	30
3.6.1. RNA izolasyonu .....	30
3.6.2. cDNA sentezi .....	31
3.6.3. PCR reaksiyonu .....	32
3.7. İstatistiksel Değerlendirme .....	34
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>35</b>
4.1. Demografik verilerin değerlendirilmesi .....	35
4.2. Stres Düzeyini Ölçmeye Yönelik Uygulanan Anketlerin Değerlendirilmesi .....	36
4.3. Klinik İndekslerin Değerlendirilmesi.....	37
4.4. Tükürük Örneklerinden Elde Edilen Bulgular .....	39
4.4.1. Gruplar arası tükürük IL-1 $\beta$ gen ekspresyonlarının karşılaştırılması .....	39
4.4.2. Gruplar arası tükürük IL-6 gen ekspresyonlarının karşılaştırılması .....	39
4.4.3. Gruplar arası tükürük IL-10 gen ekspresyonlarının karşılaştırılması .....	39
4.4.4. Gruplar arası tükürük IFN $\alpha$ gen ekspresyonlarının karşılaştırılması.....	41
4.4.5. Gruplar arası tükürük GR $\alpha$ gen ekspresyonlarının karşılaştırılması.....	41
4.4.6. Gruplar arası tükürük $\alpha$ -amilaz gen ekspresyonlarının karşılaştırılması .	42
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>45</b>
<b>6. SONUÇLAR.....</b>	<b>57</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>Hata! Yer işareti tanımlanamadı.</b>
<b>EKLER.....</b>	<b>77</b>
EK-1. Bilgilendirilmiş hasta onam formu.....	78
EK-2. Hasta anamnez formu.....	79

	<b>Sayfa</b>
EK-3. İndeks formları .....	81
EK-4. Durumluk ve süreklilik kaygı ölçeği (State-trait anxiety inventory STAI-I).....	82
EK-5. Durumluk ve süreklilik kaygı ölçeği (State-trait anxiety inventory STAI-II) .....	83
EK-6. HAD ölçeği .....	84
EK-7. Etik kurul.....	87
ÖZGEÇMİŞ .....	88



**ÇİZELGELERİN LİSTESİ**

<b>Çizelge</b>	<b>Sayfa</b>
Çizelge 2.1. Peri-implantitis sınıflandırması .....	6
Çizelge 2.2. Sitokinlerin fonksiyonel sınıflandırması.....	10
Çizelge 3.1. Çalışma gruplarının dağılımı .....	27
Çizelge 3.2. PCR reaksiyonunda kullanılan primerler.....	33
Çizelge 4.1. Sağlıklı ve peri-implantitisli grupların demografik verilerinin değerlendirilmesi .....	35
Çizelge 4.2. Sağlıklı ve peri-implantitisli gruplarda yaş ortalamalarına ve implantların fonksiyon süresine ilişkin verilerin karşılaştırılması .....	36
Çizelge 4.3. Bireylerin idame tedavisine devamlılığı ve sigara kullanım alışkanlığının karşılaştırılması.....	36
Çizelge 4.4. Peri-implantitis ve sağlıklı grubun klinik indekslerinin karşılaştırılması...	38
Çizelge 4.5. Stres(+) ve stres(-) sağlıklı implant gruplarının klinik indeks değerlerinin karşılaştırılması .....	38
Çizelge 4.6. Stres(+) ve stres(-) peri-implantitis gruplarının klinik indeks değerlerinin karşılaştırılması .....	38

## ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Peri-implantitisin klinik ve radyografik görüntüsü.....	5
Şekil 2.2. Stresin davranışsal ve fizyolojik etkileri.....	20
Şekil 2.3. Glukokortikoid reseptörler üzerinden kortizolün negatif geri bildirim mekanizmasını gösteren, hipotalamik- pütiüter- adrenal eksene ait sistemik diyagram.....	24
Şekil 3.1. Çalışma planı .....	28
Şekil 3.2. Elde edilen cDNA örnekleri .....	31
Şekil 3.3. LightCycler® Nano real-time PCR cihazı ve LightCycler® Nano Software 1.1.....	33
Şekil 4.1. HAD-A, HAD-D ve STAI-I, II ölçeklerinde kesme puanlarının üzerinde puan alan katılımcıların yüzdesel dağılımı.....	37
Şekil 4.2. Stres(-) ve stres(+) sağlıklı grupta enflamatuar sitokinlere ait gen ekspresyonlarının karşılaştırılması .....	40
Şekil 4.3. Stres(-) ve stres(+) peri-implantitis grubunda enflamatuar sitokinlere ait gen ekspresyonlarının karşılaştırılması .....	41
Şekil 4.4. GR $\alpha$ gen ekspresyonlarının karşılaştırılması.....	42
Şekil 4.5. $\alpha$ -amilaz gen ekspresyonlarının karşılaştırılması .....	43

## SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

### Simgeler

### Açıklamalar

$\mu$ l

Mikrolitre

### Kısaltmalar

### Açıklamalar

**ACTH**

Adrenokortikotropin hormon

**CD**

Cep derinliği

**cDNA**

Komplementar Deoksiribonükleik Asit

**CRH**

Kortikotropin Serbestleştirici Hormon

**DNA**

Deoksiribonükleik Asit

**DOS**

Dişeti Oluğu Sıvısı

**ELISA**

Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

**GR**

Glukokortikoid Reseptör

**HAD**

Hastane Depresyon Anksiyete Ölçeği

**HPA**

Hipotalamik- Pituitar Hipofiz Adrenal Ekseni

**IFN**

İnterferon

**Ig**

İmmünglobülin

**IL**

İnterlökin

**IL-1RA**

İnterlökin-1 Reseptör Antagonisti

**kDa**

Kilo Dalton

**mGİ**

Modifiye Gingival İndeks

**mm**

Milimetre

**mPI**

Modifiye Plak İndeksi

**mRNA**

Mesajcı Rübönükleik Asit

**ort**

Ortalama

**PCR**

Polimeraz zincir reaksiyonu

**PGE<sub>2</sub>**

Prostaglandin E2

**Kısaltmalar****Açıklamalar****PIOS**

Peri-implant Oluğu Sıvısı

**qPCR**

Kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu

**RNA**

Ribonükleik Asit

**SK**

Sondlamada Kanama

**SNP**

Stres Negatif Peri-implantitis

**SNS**

Stres Negatif Sağlıklı

**SPP**

Stres Pozitif Peri-implantitis

**SPS**

Stres Pozitif Sağlıklı

**ss**

Standart sapma

**STAI**

Durumluk ve Süreklilik Kaygı Ölçeği

**TH**

T helper

**TNF**

Tümör Nekroz Faktörü

## 1. GİRİŞ

Son yıllarda dental implant uygulamalarının artış göstermesiyle, peri-implant hastalıkların görülme sıklığı da artmıştır.

Peri-implant mukozitis ve peri-implantitis olmak üzere iki farklı peri-implant hastalık biçimi tanımlanmıştır. Peri-implant mukozitis, fonksiyonda olan osseointegre implantları çevreleyen yumuşak dokuda sınırlı geri dönüşümlü bir lezyonu tanımlarken, peri-implantitis ise yumuşak dokudaki enflamasyona ilave olarak destek kemik kaybının da gözlemlendiği enflamatuvar süreci tanımlamaktadır [1].

Peri-implantitis, doğal dişlenmedeki periodontitisle eşleşmektedir. Klinik ve etiyolojik özellikleri arasında benzerlikler mevcuttur. Peri-implantitisin etiyolojisinde de periodontitiste olduğu gibi, temel olarak mikroorganizmaların rol oynadığını gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur [2]. İmplantın pozisyonu, implant üst yapısı, implant yüzey özellikleri, siman artığı, zayıf oral hijyen gibi lokal risk faktörlerinin, periodontitis geçmişi, genetik özellikler, diyabet gibi bireye bağlı faktörlerin ve sigara kullanımı, alkol kullanımı, stres gibi çevresel faktörlerin de peri-implantitis gelişmesinde etkili olabileceği kabul edilmektedir [3, 4].

Stres; hayat boyu karşılaşılan, organizmaya zarar veren uyarılar olarak tanımlanır. Başka bir deyişle stres, yeni durumlarla karşılaşıldığında fizyolojik ve psikolojik olarak kişinin zorlanması sonucu, vücutta ortaya çıkan bazı mekanizmalarla kendini gösteren, bir uyum sağlama reaksiyonudur [5]. Stres insan üzerinde negatif etkilere sahip olabilirken; hormonal sistemde de değişikliklere sebep olabilmektedir [6].

Araştırmalar stresin fizyolojik, endokrinolojik, immünolojik ve davranışsal değişiklikler yaparak beynin temel rol oynadığı homeostatik mekanizmaları etkilediğini göstermektedir [7].

Psikolojik durumdaki değişiklikler, depresyon ve stres etkenlerinin ortaya çıkması, konak immün cevabını değiştirerek, bireyleri sağlıklı koşullara yatkın hale getirmekte ve periodontal sağlığın da etkilenmesine neden olabilmektedir [8].



Stres ve periodontal hastalık arasındaki ilişkiyi açıklamak için çeşitli mekanizmalar önerilmiştir. Direkt etki mekanizmasında, stresin immünolojik ve enflamatuvar cevaplarda değişiklikler meydana getirerek periodontal yıkımı şiddetlendirebileceği belirtilmiştir [9]. Bu etki mekanizmasını incelemek için yapılan çalışmalarda periodontal hastalığa sahip bireylerde dişeti oluğu sıvısı (DOS) ve serum enflamatuvar sitokin seviyeleri ve tükürük stres belirteçleri araştırılmıştır ve stresin belirteçler üzerine etkisi gösterilmiştir [10].

İndirekt etki mekanizmasında ise stresin bireylerde davranışsal değişiklikler yarattığı belirtilmiştir. Sigara, alkol tüketiminin artması, oral hijyen alışkanlıklarının azalması gibi davranış değişiklikleri sonucu mikrobiyal dental plak birikiminde dolayısıyla periodontal hastalık şiddetinde artış olabileceği bildirilmiştir [9].

Yapılan literatür taraması sonucunda periodontitis ve stres arasındaki mekanizmayı aydınlatmak için, periodontitisli hastalarda enflamatuvar sitokin seviyeleri ve tükürük stres belirteçlerini inceleyen araştırmalar mevcutken, klinik ve etiyolojik olarak periodontitis ile benzerlik gösteren peri-implantitis için yapılmış benzer bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızın amacı;

- 1- Günümüzde insanların yaşam kalitesini etkileyen en yaygın rahatsızlık olan stresin, peri-implant dokuların sağlığı üzerine etkisini klinik olarak araştırmak,
- 2- Sağlıklı ve peri-implantitisli hastalardan elde edilen tükürük örneklerinde IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, IFN $\alpha$  enflamatuvar sitokin seviyeleri ve tükürük stres belirteçleri arasındaki ilişkiyi tespit etmektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

Dental implantlar, 30 yılı aşkın süredir dişsiz bölgelerin rehabilitasyonunda tercih edilmekte olan bir tedavi seçeneğidir. Bireyler arası değişen faktörler ve anatomik sınırlamalar göz önüne alınarak, dikkatli ve özenli implant uygulamaları uzun dönemde güvenli bir tedavi sunmaktadır [11]. Ancak, son yıllardaki implant uygulamalarının artışı, peri-implant hastalıkların görülme sıklığının da artmasına neden olmuştur.

### 2.1. Peri-İmplant Hastalıklar

Peri-implant hastalıklar, implant yüzeyindeki mikrobiyal biyofilm varlığı sonucu implant çevresi dokularda meydana gelen enflamatuar süreci tanımlamaktadır. Peri-implant mukozitis ve peri-implantitis olmak üzere iki farklı hastalık biçimi tanımlanmıştır (1. Avrupa Periodontoloji Çalıştay). Peri-implant mukozitis, implantı çevreleyen mukozada kemik kaybı olmaksızın görülen, geri dönüşümlü bir enflamasyonu tanımlar. Klinik özellikleri gingivitise benzerdir ve yumuşak dokuda kızarıklık, ödem gibi enflamasyonun klasik bulguları mevcuttur. Sondlamada kanama varlığı teşhis için önemlidir [12, 13].

Peri-implantitis ise sondlamada kanama veya süpürasyon varlığıyla karakterize mukozal enflamasyon ve destek kemik kaybının da görüldüğü geri dönüşümsüz bir enflamasyonu tanımlar.

### 2.2. Peri-İmplantitis

Peri-implantitis fonksiyondaki osseointegre implantlar çevresinde kemik kaybıyla birlikte görülen enflamatuar bir hastalıktır [1].

1965'de ilk kez Levignac tarafından tanımlanan peri-implantitis, Mombelli ve ark. tarafından "Periodontal hastalıkları başlatan ekosistemlerle belirgin benzerlikler gösteren, bölgeye özgü enfeksiyon" olarak tanımlanmıştır [14]. 1. Avrupa Periodontoloji Çalıştayında (1993) bu terimin özellikle fonksiyondaki, osseointegre implantların etrafında cep formasyonuna ve destek kemik kaybına yol açan yıkıcı enflamatuar süreçler için kullanılmasına karar verilmiştir [1].

Peri-implantitisin tipik belirtileri ve semptomları bir çok konferans kapsamında tartışılmış ve tanımlanmıştır. Periodontal sondlamada kanama veya süpürasyon varlığı peri-implant mukozadaki enflamasyonun teşhisi için esastır. Marjinal kemik kaybını gösteren radyografik değerlendirmeler de peri-implantitisin teşhisi için gereklidir [12, 15, 16]. Ayrıca peri-implantitis için artmış peri-implant cep derinliği (>4mm), radyografik değerlendirmelerdeki 2 mm ve üzeri marjinal kemik kaybı da tanı kriterleri arasındadır. Ağrı sık karşılaşılan bir bulgu değildir [12, 16, 17]. Osseointegrasyon sağlandığı takdirde, hastalık implantta mobilite belirtisi olmadan da ilerleyebilir [2]. Hastalık, tedavi edilmediğinde implantın kaybıyla sonuçlanabilmektedir [18].

Yapılan çalışmalarda peri-implantitis teşhisinde kullanılan tanı kriterlerinin standardize edilmemesi, kemik kaybı miktarı, cep derinliği ölçümü, sondlamada kanama gibi parametreler için farklı eşik değerlerinin kullanılması, %1- %47 arasında değişen geniş bir aralıkta prevalans değerinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır [19-21]. İmplantın fonksiyon süresi, peri-implantitis prevalans değerlerindeki farklılığı etkileyen bir diğer parametredir [22]. 8. Avrupa Periodontoloji Çalıştayı bildirisinde, prevalans çalışmalarına, süre belirtmeksizin 'yeterli süre fonksiyon görmüş' implantların dahil edilmesi gerektiği görüşüne varılmıştır [3]. Bununla birlikte kronik enflamatuvar hastalıkların bulgu vermesinin zaman alması sebebiyle 5 yıldan daha az süredir fonksiyonda olan implantların peri-implantitis prevalans araştırmalarına katılması uygun görülmemektedir [23].

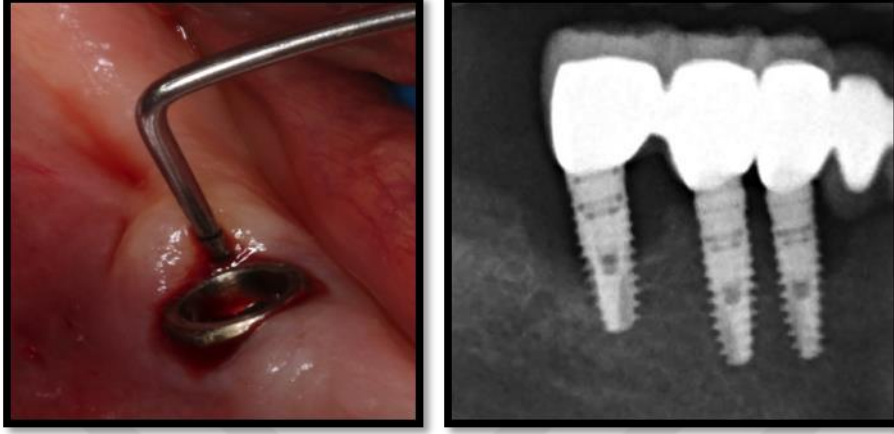
### **2.3. Peri-İmplantitisin Tanı Kriterleri**

Peri-implantitisin evrensel olarak görüş birliği sağlanmış bir tanıma sahip olmaması ve vaka tanımlamalarındaki farklılıklar epidemiyolojik çalışmalardaki tutarsızlıkların en büyük nedenini oluşturmaktadır [22, 24]. Peri-implant hastalıkların doğru teşhis edilebilmesine ilişkin güncel tanı kriterleri 7. (Lang & Berglundh 2011) ve 8. Sanz & Chapple 2012) Avrupa Periodontoloji Çalıştayında belirtilmiştir [3, 25].

Bu kriterlere göre peri-implantitisin sıklıkla karşılaşılan klinik bulguları;

- Peri-implant mukozada renk değişikliği, kızarıklık
- Sondlamada kanama ve/veya süpürasyon varlığı
- Peri-implant ceplerde sondlama derinliğinin artması

- Radyografik değerlendirmelerde implant çevresinde radyolüseni varlığı
- Radyografik olarak implant çevresi destek kemikte kayıp olarak sayılabilir.



Şekil 2.1. Peri-implantitisin klinik ve radyografik görüntüsü

### 2.3.1. Sondlama

Peri-implant hastalıkların teşhisi için sondlama oldukça önemlidir. Hafif bir kuvvetle (0.25 N) yapılan sondlama peri-implant dokulara zarar vermemektedir. Sondlama sırasında;

- Peri-implant cep derinliği ölçümü
- İmplant evresi yumuşak doku değerlendirmesi (hiperplazi, mukozal çekilme)
- Kanama veya süpürasyon varlığı değerlendirilir [2].

Köpeklerde yapılan histolojik bir çalışmada, peri-implantitis ve peri-implant mukozitiste sondlama derinliği değerlendirilmiştir. Enflamasyon varlığına bağlı olarak sondlanabilir cep derinliğinde artış olduğu belirtilmiştir [26]. Stabil ve sağlıklı implantlar çevresinde cep derinliği 2-6 mm arasında bulgulanmış ve sağlıklı implantların cep derinliğinin doğal dişlerin cep derinliğinden daha fazla olabileceği belirtilmiştir [27]. Bu farklılık doğal dişler ve implant çevresi dokuların anatomik farklılıklarından kaynaklanmaktadır [28].

Klinik olarak peri-implant bölgenin sondlanması, implant veya abutmentin yapısından ve protetik üst yapıların dizaynından etkilenebilir. Bu faktörler sondlama açısını değiştirebilir ve bazen ölçüm yapmak imkansız hale gelebilir [16, 29]. 6. Avrupa Periodontoloji alıştayında, implant yapısı ve protetik parçanın konturunun dört yüzeyde de ölçüm yapılmasını engellediği durumlarda, en azından bir yüzeyden uygun sondlama ölçümünün

yapılması gerektiği vurgulanmıştır [12]. Fakat implant çevresinde kemik kaybı şiddetinin bütün yüzeylerde eşit miktarda olmayabileceği göz önüne alındığında, tek bir yüzeyden sondlama yapılması hastalığı yanlış teşhis etmeye neden olabilmektedir [29].

### 2.3.2. Kemik kaybının değerlendirilmesi

Klinik parametreler hastalığı işaret ettiğinde (sondlamada kanama, artmış cep derinliği) kemik kaybı olasılığının değerlendirilmesi için radyografi alınmalıdır [2, 16]. Değerlendirmeler için konvansiyonel periapikal ve panoramik radyografiler kullanılmaktadır [3, 30]. Radyografik görüntülerin en büyük dezavantajı iki boyutlu olmaları nedeniyle sadece mezial ve distal bölgeler hakkında fikir vermesidir. Bukkal ve lingual/palatinal kemik duvarlarının da değerlendirilebildiği üç boyutlu radyografiler periapikal ve panoramik radyografilere göre daha üstün bulunmuştur [27, 31].

Sondlanabilir cep derinliği artışı ve sondlamada kanama bulgularına göre implant çevresi destek kemik seviyesinin azalması peri-implantitis tanısı için daha güvenilir görülmektedir [32] ve kemik remodelasyonunun tamamlanmasından sonra 2 mm'lik vertikal kemik kaybının eşik değer olarak kabul edilebileceği önerilmiştir [3, 31].

Günümüzde genel olarak kabul edilen bir peri-implantitis sınıflandırması bulunmamaktadır. Froum ve Rosen 2012 yılında farklı derecelerdeki kemik kayıp miktarlarını da göz önüne alarak peri-implantitis şiddetini belirleyen bir sınıflandırma önermişlerdir [30] (Çizelge 2.1). İmplantların uzunluklarının ve uygulama sistemlerinin bir birinden farklı olması nedeniyle kemik kaybının milimetrik ölçümü yerine, kaybolan kemik miktarının implant uzunluğuna oranlanmasıyla değerlendirilmesi bu sınıflandırmanın avantajı olarak belirtilmiştir [33].

Çizelge 2.1. Peri-implantitis sınıflandırması

<b>Başlangıç</b>	CD $\geq$ 4 mm (Sondlamada kanama ve/veya süpürasyon varlığı) İmplant uzunluğunun %25'ini geçmeyen kemik kaybı
<b>Orta</b>	CD $\geq$ 6 mm (Sondlamada kanama ve/veya süpürasyon varlığı) İmplant uzunluğunun %25-%50' si arasında kemik kaybı
<b>İlerlemiş</b>	CD $\geq$ 8 mm (Sondlamada kanama ve/veya süpürasyon varlığı) İmplant uzunluğunun %50'sini geçen kemik kaybı

CD: cep derinliği

### 2.3.3. Süpürasyon

Süpürasyon, enflamasyon sonucu oluşan ölü hücrelerden ve nötrofillerden meydana gelen bir eksüdadır. Peri-implantitiste sondalama sırasındaki süpürasyon varlığı ileri derecede kemik kaybının ve artmış cep derinliğinin sık görülen bir bulgusudur [34]. Peri-implantitise ait klinik enflamasyon bulguları gösteren implant çevresi dokular üzerine çok sayıda immünohistokimyasal ve histopatolojik analizler yapılmıştır [35-37]. Sanz ve arkadaşları, peri-implantitisli hastalardan aldığı yumuşak doku biyopsilerinde bağ dokuda çok miktarda enflamatuar hücre infiltrasyonu olduğunu rapor etmişlerdir [37]. Peri-implantitis lezyonlarında polimorfonükleer hücrelerin de dahil olduğu geniş enflamatuar hücrelerin bağ dokusuna geçiş yaptığı gözlenmektedir ve bu gözlem ileri derecede doku yıkımıyla karakterize peri-implantitis lezyonlarındaki süpürasyon varlığını açıklayabilmektedir [38]. Süpürasyon varlığının hastalık aktivitesi ve hastalığın antienfeksiyöz tedavi gereksinimi ile ilişkili bir gösterge olduğu da düşünülmektedir [2].

### 2.4. Peri-İmplantitis ile İlişkili Mikrobiyota

Deneysel gingivitis ve mukozitis çalışmaları, dişler ve implantlar üzerindeki bakteriyel biyofilm varlığının mukozitis ve gingivitis gelişmesine neden olduğunu kanıtlamaktadır [16, 39]. İmplant yüzeyindeki 6 ay süreli biyofilm tabakasının varlığı, peri-implant mukozanın bağ dokusunda plazma hücrelerinin ve lenfositlerin baskın olduğu enflamatuar bir lezyon başlatabilmektedir [39].

Periodontitisle ilişkili patojenlerin peri-implantitis lezyonlarında da görüldüğü bildirilmektedir [40-42]. Deneysel çalışmalarda peri-implantitis semptomları gösteren implantlar yüzeyinde çok sayıda gram negatif anaerobik bakterinin varlığıyla karakterize mikrobiyotanın varlığı tespit edilmiştir [43]. Bunlar *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*'nın dahil olduğu kırmızı kompleks bakteriler ve *Fusobacterium sp.*, *Prevotella intermedia*'nin dahil olduğu turuncu kompleks bakteri türleri olarak sayılmaktadır [44]. Kronik periodontitis mikroflorasından farklı olarak *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Staphylococcus aureus*, enterik rodlar ve *Candida albicans*'ın da peri-implantitisle ilişkisinin gösterildiği çalışmalar mevcuttur [16, 45-47].

## 2.5. Peri-İmplantitis Patogenezi

İmplant yüzeyindeki bakteri plağı birikimi ilk defa 1994 yılında gösterilmiş ve diş yüzeyindeki plak formasyonu ile benzer olduğu bildirilmiştir [48]. Bakteri plağına karşı erken dönemde verilen konak cevabı peri-implant mukozada ve dentogingival ünite de benzer şekilde meydana gelmektedir. Periodontitis ve peri-implantitis gibi enfeksiyonlarda patojenler ve onların virülans faktörleri periodontal ve peri-implant dokulardan immünoenflamatuar belirteçlerin (biyomarkerların) salınımına neden olabilmektedir. Bu mediyatörler arasındaki denge de doku yıkımının seviyesini belirlemektedir [18].

Plak birikimi ve peri-implant dokunun mikrobiyal kontaminasyonu subepitelyal bağ dokuda bir dizi iltihabi reaksiyona neden olmaktadır [18]. Erken dönemde dokudan salınan proenflamatuar sitokinler enflamatuar hücrelerin dokuya gelmesini sağlayarak enflamatuar süreçlerin devam etmesini ve doku yıkım sürecinin başlamasına neden olabilmektedir [18, 49].

Periodontitis ve peri-implantitisin patogenizini karşılaştıran, histolojik benzerliklerini ve farklılıklarını değerlendiren deneysel çalışmalar mevcuttur. Çalışmalarda doğal dişler ve osseointegre implantlar etrafına yerleştirilen ligatürlerin, destek doku kaybına neden olduğu, dişler ve implantlar çevresi bağ dokuda geniş enflamatuar hücre infiltratının varlığı gözlenmiştir. Histolojik olarak peri-implant lezyonların periodontitis lezyonlarına göre fazla miktarlarda enflamatuar hücre infiltrasyonu içerdiği, enflamatuar hücrelerin alveolar krete daha yakın olduğu ve daha yoğun nötrofil ve osteoklastik hücre içerdiği bildirilmiştir [22, 43, 50].

Periodontitisli ve peri-implantitisli hastalardan alınan biyopsiler üzerinde yapılan çalışmalarda da histopatolojik olarak farklılıklar bulunmuştur. Peri-implant dokularda periodontal ligamentin bulunmayışı, enflamatuar infiltratın kemiğe doğrudan ulaşabilmesi, peri-implantitis lezyonlarının periodontitis lezyonlarına göre cep epitelinin daha apikaline uzanması, lezyonların sağlıklı bağ dokusu ile çevrili olmaması peri-implant lezyonların periodontal lezyonlara kıyasla daha agresif doku yıkımına neden olduğunu göstermektedir [51, 52].

## 2.6. Biyobelirteçler

Doğal biyolojik ve patolojik süreçleri veya tedavi edici girişimlere karşı farmakolojik tepkileri objektif şekilde ölçmeyi ve değerlendirmeyi sağlayan belirleyiciler olarak tanımlanmaktadır [53, 54]. Hastalıkların klinik semptomlarının ortaya çıkmasından daha erken dönemlerde teşhis edilmesi ve daha etkili tedavilerin uygulanabilmesi için biyobelirteçler kullanılabilir [55].

## 2.7. Sitokinler

Sitokinler; düşük molekül ağırlığına sahip çözülebilir yapıdaki geniş bir protein grubunu tanımlamaktadır [18, 56]. Sitokinler lenfositler, monositler, makrofajlar, granüositler, epitelyal hücreler, endotelyal hücreler ve fibroblastlar gibi bir çok doku tarafından üretilmektedir [56, 57]. Lökositlerin ve diğer hücrelerin hareketini, değişimini, büyümesini düzenleyerek enflamatuvar ve immün reaksiyonlarda rol alırlar [56]. Yara iyileşmesi, kemik formasyonu, hematopoez gibi bir çok biyolojik olayda da etkileri mevcuttur [58]. Periodontoloji ve implantolojideki enflamatuvar değişikliklerde, periodontal ve peri-implant doku tamirinde rol oynamaktadırlar [59].

Sitokinler hücrelerin membranlarındaki özel reseptörlere bağlanarak etkilerini başlatırlar, biyolojik bir etki yaratmak için az miktar sitokin salınımı yeterli olabilmektedir. Sentezlendikleri hücre üzerine etkileri *otokrin etki*, komşu hücre üzerine gösterdikleri etkileri *parakrin etki* ya da hormonlar gibi kana karışarak diğer doku veya organlara olan etkileri *endokrin etki* olarak adlandırılmaktadır [56, 60].

Sitokinler fonksiyonel veya yapısal benzerliklerine göre, interlökinler (IL), tümör nekroz faktörleri (TNF), interferonlar (IFN), hematopoetik büyüme faktörleri ve kemokinler olarak gruplandırılabilirler [57] (Çizelge 2.2). Sitokinler hastalığın ilerlemesini teşvik edebilen (proenflamatuvar) veya hastalığı baskılayabilen (anti-enflamatuvar) önemli mediatörlerdir [61].



Çizelge 2.2. Sitokinlerin fonksiyonel sınıflandırması

<b>Proenflamatuar Sitokinler</b>	TNF $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6
<b>Antienflamatuar Sitokinler</b>	IL-4, IL-6, IL-10, IL-1Ra
<b>Kemokinler</b>	IL-8, MEP-1, MKP-1, RANTES
<b>Büyüme Faktörleri</b>	PKBF, EBF, FBF, IBF, VEBF
<b>İnterferonlar</b>	IFN $\gamma$ , IL-2, 4, 5, 7

EBF: Epidermal büyüme faktörü, FBF: Fibroblast büyüme faktörü, IFN: İnterferon, IBF: İnsülin benzeri büyüme faktörü<sup>[1]</sup>, IL: İnterlökin, IL-Ra: İnterlökin 1 reseptör antagonisti, MEP: Makrofaj enflamasyon proteini, MKP: Monosit kemotaktik protein, PKBF: Platelet kaynaklı büyüme faktörü, TNF: Tümör nekroz faktörü, VEBF: Vasküler endotelial büyüme faktörü.

Sitokinler enfeksiyöz ve enflamatuar hastalıkların doku yıkımında direkt olarak, immünoenflamatuar hücrelerin aktive edilmesinde de indirekt olarak önemli rol oynamaktadır. Proenflamatuar ve antienflamatuar sitokinler arasındaki dengenin bozulması doku yıkımının devam etmesine neden olmaktadır.

Sitokinler orofasiyal bölgenin enflamatuar hastalıklarında da patolojik ve fizyolojik aktivite göstermektedir [60]. Proenflamatuar sitokinlerin ve kemokinlerin artan seviyeleri peri-implant enflamasyon şiddeti ile önemli derecede uygunluk göstermektedir [59].

Sitokinler geçen 10 yılda peri-implant hastalığın varlığını veya tedavi sonucunu gösteren faydalı diagnostik belirteçler olarak klinik parametrelere önemli ölçüde katkı sağlamıştır. Laboratuvar çalışmalarıyla sitokinlerin gen ekspresyonunun araştırılması, periodontal ve peri-implant hastalıkların ilerleyişinde sitokinlerin etki mekanizmasının daha anlaşılır hale gelmesi beklenilmektedir [18].

### 2.7.1. İnterlökin 1-beta (IL-1 $\beta$ )

IL-1 $\beta$ , IL-1 ailesinin prototipik ve periodontal hastalıklarda en çok çalışılan üyesidir [62]. IL-1 $\beta$  periodontal hastalığı olan hastaların dişeti dokusundan elde edilen ilk sitokindir [63]. Enflamatuar süreçte nötrofillerin, T ve B hücrelerinin aktivasyonu, karaciğerden akut faz proteinlerinin salınımı gibi önemli immünolojik fonksiyonları bulunmaktadır [64]. IL-1 ailesine ait sitokinlerin esas görevi, patojenlerin moleküler ürünlerine veya hasar gören hücrelerden salınan moleküler ürünlere karşı verilen doku cevabında proenflamatuar reaksiyonları kontrol etmektir [65-67]. Bu sebeple doğal immün reaksiyonların başlıca mediyatörü olarak kabul edilmektedir [68]. IL-1'in başlıca kaynakları makrofajlar ve

monositlerdir [69-71]. Ayrıca epitelyal hücreler, endotel hücreler ve fibroblastlar da IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  üretebilmektedir [72-74].

IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ , T hücrelerinin proliferasyonunu artırabilmekte, ayrıca hipotalamustaki vasküler endotelyumdan prostaglandin E2 (PGE<sub>2</sub>) sentezini artırarak ateşin yükselmesini tetikleyebilmektedir [75]. IL-1 $\beta$  enflamasyon bölgesinde mast hücrelerinden histamin salınımını uyarmaktadır [76]. Histamin, vazodilatasyon ve damarsal geçirgenliğin artmasını tetikler. IL-1'in proenflamatuar etkileri, IL-1 inhibitörü olarak da bilinen IL-1 reseptör antagonisti (IL-1RA) tarafından inhibe edilir [77].

IL-1 $\beta$  periodontal hastalıklı bireylerin periodontal dokularında, dişeti oluğu sıvısında belirgin seviyelerde bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda periodontal hastalıkların tedavisi sonrası IL-1 seviyelerinin azaldığı bulunmuştur [78, 79]. Peri-implantitisli ve sağlıklı implantların karşılaştırıldığı çalışmalarda da peri-implantitisli hastalarda IL-1 $\beta$  seviyeleri, belirgin derecede yüksek bulunmuştur [80-82].

### 2.7.2. İnterlökin- 6 (IL-6)

IL-6, ağırlığı 21-28 kDa arasında değişen küçük bir glikoproteindir [76]. İmmün sistem hücreleri olan makrofajlar, dendritik hücreler ve bazı CD4 T lenfositler tarafından üretilmektedir. Fibroblastlar ve endotelyal hücreler de IL-6 üretebilmektedir [83]. İmmün sistemin aktivasyonunda, metabolizmanın düzenlenmesinde, kemik homeostazının ve nöral fonksiyonların devamlılığında IL-6 görev almaktadır [84].

IL-6 seviyesi bir çok enflamatuar hastalıkta artış gösterir. Konak savunması, doku hasarı ve enflamasyon ile ilişkili bir çok hücrel ve humoral immün etkileri olan multifonksiyonel bir sitokindir [85]. Karaciğerden akut faz proteinlerinin salınımını uyarmak, B lenfositleri aktive etmek, T hücrelerinin popülasyonunu dengelemek ve myeloid hücrelerin farklılaşmasını sağlamak gibi görevleri bulunmaktadır [86]. Çalışmalar IL-6'nın tümör nekroz faktörü alfa (TNF- $\alpha$ ), IL-1 veya diğer proenflamatuar sitokinler gibi devam eden enflamatuar sürecin bir belirteci olduğunu göstermiştir. IL-6'nın düzenleyici etkilerinden biri de TNF- $\alpha$ 'nın üretimini engelleyerek akut enflamatuar cevabı sınırlandırmak için negatif geri bildirim sağlamaktır [76]. Öncü hücrelerden osteoklast gelişimini stimüle edip, IL-1 $\beta$  ile sinerjik etki yaratarak kemik rezorpsiyonunu

indüklemek IL-6'nın biyolojik etkilerinden biridir [87]. Kronik enflamasyonlarda, romatoid artrit, tip I diyabet, sistemik skleroz gibi otoimmün hastalıklarda, lösemi, lenfoma, multiple myeloma gibi neoplazilerde IL-6 üretiminde artış görülmektedir [88-90]. Yapılan çalışmalarda, peri-implantitisli hastalarda IL-6 seviyelerinde artış ve bu artışın sonda lamada kanama, cep derinliği gibi klinik parametrelerle de pozitif korelasyonu gösterilmiştir [91].

### 2.7.3. İnterlökin- 10 (IL-10)

IL-10, 18 kDa boyutunda aktive T hücreleri, B hücreleri ve bir çok hücre tipi tarafından üretilen bir proteindir. IL-10, Th1 hücrelerinden ve aktive makrofajlardan sitokin salınımını inhibe eder, bu özelliğinden dolayı sitokin sentezini inhibe edici faktör olarak adlandırılır [92]. Yapılan bir çok çalışmada immünsüpresif, anti-enflamatuar etkileri olduğu gösterilmiştir [93]. İnhibe edici etkilerinin yanında, B hücrelerinin ve mast hücrelerinin çalışmasını ve çoğalmasını uyarmaktadır [92].

Multifonksiyonel bir sitokin olarak IL-10'un son yıllarda immün sistemi de içeren, bir çok açıdan önemli bir bileşen olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur [94]. Periodontal ve peri-implant hastalıklarda IL-10'un rolünü belirleyebilmek amacıyla çok sayıda çalışmalar yapılmıştır [95-97]. IL-10 anti-enflamatuar bir sitokin olarak pro-enflamatuar sitokinlerin etkilerini kontrol edip, doku yıkım sürecinde koruyucu rol oynamaktadır [98]. Dişeti dokusunda yapılan incelemelerde IL-10 mRNA değerleri kronik periodontitisli bölgelerde, sağlıklı bölgelere göre daha düşük bulunmuştur [99]. İmplant çevresi dokularında da, peri-implantitis örneklerinde sağlıklı örneklere göre daha düşük IL-10 değerleri tespit edilmiştir ve araştırmacılar IL-10 sekresyonundaki artışın implant çevresinde daha düşük enflamatuar yanıt oluşmasına katkı sağladığını bildirmiştir [100].

### 2.7.4. İnterferon- alfa (IFN $\alpha$ )

Tip I interferonlar, başlıca lökositler tarafından üretilen, 18-20 kDa boyutundaki IFN $\alpha$  ve fibroblastlar tarafından üretilmekte olan IFN $\beta$ ' yi içermektedir. IFN $\alpha$  T hücreleri, fibroblastlar, monositler, makrofajlar, dendritik hücreler ve doğal öldürücü hücreler tarafından da üretilmektedir [101]. İnterferonlar esas olarak anti-viral aktiviteleriyle tanınan bir sitokin grubudur [102]. Antiviral etkilerinin yanı sıra, antiproliferatif etkileri de

mevcuttur, sınıf I major histokompatibilite kompleksinin etkinliğini ve doğal öldürücü hücrelerin litik potansiyelini artırır [76, 103]. Çalışmalar tip I IFN'ların antiviral ve tümörisidal etkilerinin yanı sıra konak dokuyu viral olmayan patojenlere karşı koruduğunu, sistemik immün cevabı düzenlediğini bildirmektedir [101, 104]. IFN $\alpha$ , antibakteriyel immünoglobulin G (IgG) antikorkarının üretimini artırarak ve bakterilerin gelişmesine müdahale ederek periodontal hastalıklara karşı immün cevabı düzenleyebilmektedir [105, 106].

Çeşitli kronik viral hastalıkların ve malign hastalıkların tedavisinde kullanılan IFN $\alpha$ 'nın uzun süreli kullanımda hastaların %30-50'sinde depresif belirtilere neden olduğu gösterilmiştir [107, 108]. IFN $\alpha$ 'nın nöropsikiyatrik etkileri olduğu ilk defa 1980 yılında bildirilmiştir [109]. IFN tedavisinin bu nörotoksik etkisinin, santral sinir sisteminde nörotransmitter sentezindeki azalmadan veya hipotalamik-pituiter- adrenal (HPA) eksenindeki değişikliklerden kaynaklanabileceği bildirilmiştir [110]. IFN $\alpha$ 'nın serotonin seviyesini ve dopamin biyosentezini azalttığı, monoamin geçitlerini aktive ederek sinaptik bölgedeki nörotransmitter konsantrasyonlarında azalmaya sebep olduğu bildirilmektedir [111-113].

## **2.8. Biyolojik Sıvılarda Biyobelirteçlerin Değerlendirilmesi**

Klinik ve radyografik parametreler peri-implantitis teşhisinde sıklıkla kullanılmaktadır [114]. Bu ölçümleri gerçekleştirmek ve yorumlamak kolay olmamakla birlikte bu ölçümler hastalığın başlangıcını, aktivitesini, risk oranını ayırt edebilecek düzeyde hassas ya da spesifik olamamaktadır. İmplantlar etrafındaki klinik ölçümler, sondun uygulama kuvveti, açısı, protetik üst yapıların dizaynı, implantın geometrisi, peri-implant yumuşak dokuların biyotipi gibi faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir ve hastalığın erken dönemde teşhis edilmesini zorlaştırabilmektedir [115]. Bu nedenle, peri-implant dokuların klinik parametreleri ile dokulardan salınan biyobelirteçler arasındaki korelasyonu araştıran çalışmalar yapılmaktadır. Hastalığın varlığını ve şiddetini belirleyebilecek tanısal bir belirteç tespit edebilmek için dişeti oluğu sıvısı (DOS), peri-implant oluğu sıvısı (PIOS), tükürük gibi biyolojik sıvılardan yararlanılmaktadır [114].

### **2.8.1. Peri-implantitis ve peri-implant oluğu sıvısı**

Dişeti oluğu sıvısı (DOS), subgingival plak bakterilerinin dokuya invazyonunu önlemek için gerekli önemli bileşenleri, antikorları, nötrofilleri ve plazma hücrelerini içeren enflamatuar bir eksüdadır [116]. Vasküler geçirgenlik enflamatuar cevabın karakteristik bir özelliğidir ve DOS üretimi dişetin vasküler ağından mikrosızıntı şeklinde meydana gelmektedir [117]. DOS uzun yıllardır periodontitisteki lokalize enflamatuar sürecin araştırılması amacıyla toplanarak analiz edilmektedir. DOS'un metabolik olarak analizi, konak- patojen ilişkisini yüksek doğrulukta yansıtan biyobelirteçlerin araştırılması ve geliştirilmesine olanak sağlayabilmektedir [118].

Doğal dişler ve implantlar çevresinde yapılan çalışmalar DOS ve PİOS hacminin farklı olmadığını, enflamatuar özelliklerinin benzer olduğunu göstermiştir [119].

PİOS gingival pleksus damarlarından osmotik olarak meydana gelen enflamatuar eksüdadır. İçeriği konak kaynaklı enzimleri ve inhibitörleri, enflamasyona ve konak cevabına aracılık eden düzenleyicileri ve doku yıkım ürünlerini içeren DOS ile benzerlik göstermektedir [120, 121]. Lökositlerin fonksiyonunun değişmesi ve sitokin salınımının uyarılmasıyla peri- implant doku yıkımın meydana geldiği düşünülmektedir [122]. PİOS'taki enflamatuar ve proenflamatuar sitokinlerin analizi klinik olarak henüz bulgu vermemiş, erken dönemdeki enflamatuar lezyonların tespit edilmesine yardımcı olabilmektedir. Aynı zamanda PİOS analizi, osseointegrasyon sürecini, okluzal yüklemeye ve enfeksiyona karşı oluşan kemik cevabını takip etmeye yardımcı olabilmekte ve böylece implantların uzun vadede başarı oranlarını artırabilmektedir.

### **2.8.2. Peri-implantitis ve tükürük**

Tükürük sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum, bikarbonat ve fosfataz gibi çeşitli elektrolitler ve immünglobülinler, proteinler, enzimler, müsinler, üre ve amonyak gibi azotlu bileşiklerden oluşan, tükürük bezlerinden salınan heterojen bir sıvıdır [123]. Tükürük bezleri sempatik ve parasempatik sistem tarafından uyarılmaktadır.

Tükürük analizi, DOS analizine benzer şekilde, seruma göre lokal patolojik değişiklikleri daha iyi yansıtmaktadır. Tükürük örneklerinin daha kolay ve fazla hacimlerde elde

edilebilmesi, örnekleme için karmaşık bir ekipman veya beceri gerektirmemesi, tükürük analizinin belirli bir bölgedeki enflamatuar süreci değil tüm ağızdaki enflamatuar durumu yansıtması gibi özellikleriyle DOS' a göre avantajlı olduğu belirtilmektedir [62].

Son yıllarda implant sağlığını inceleyen çalışmalarda da PİOS'a göre daha kolay elde edilebilir olması nedeniyle tükürük örnekleri değerlendirilmektedir [114].

Tükürük üretiminin gün içinde değişkenlik göstermesi (sirkadiyen yapısı) biyobelirteçlerin konsantrasyonlarının değişmesine neden olabilmektedir. Tükürük toplama yöntemi ve tükürük stimülasyonunun derecesi de tükürük içeriğini etkileyebilmektedir [124].

Tanısal amaçla kullanılacak tükürük uyarılmamış tüm tükürük, mayor tükürük bezlerinden elde edilen uyarılmamış tükürük ve mayor tükürük bezlerinden elde edilen uyarılmış tükürük şeklinde toplanabilmektedir [125]. Tüm tükürük büyük ve küçük tükürük bezi kanallarındaki saf tükürükten, DOS'tan ve mukozal sıvılardan meydana gelen karmaşık bir sıvıdır [126, 127]. Uyarılmamış tüm tükürük 24 saatlik süreç içerisinde ağız boşluğunda bulunan bazal tükürüğü temsil eder [125].

Uyarılmamış tüm tükürüğün toplanması basit ve en çok kullanılan yöntemdir. Bireyin rahatça oturtulup başının öne doğru konumlandırılarak, tükürük toplama kabına pasif bir şekilde tükürmesi ile gerçekleştirilmektedir. Bu toplama yöntemi tükürüğün bir çok bileşenini elde etmek için altın standart olarak kabul edilmektedir [127]. Uyarılmamış tükürüğün elde edilmesinde alternatif bir yol olarak, dil altına yerleştirilen filtre kağıtlar da önerilmektedir. Bu yöntemde kişinin belirli bir pozisyonda oturması gerekmemektedir, örneklerin taşınması kolaydır, daha az saklama alanı gerektirmektedir ve örnekler oda ısısında saklanabilmektedir [127].

Sistemik ve oral sağlığın aynası olarak nitelendirilen tükürük, peri-implant ve periodontal hastalıkların fizyolojisi için klinik olarak değerli bilgiler sağlayabilen biyobelirteçleri içerdiğinden önemli bir kaynaktır [128].

Günümüz yeni teknolojileri ile tükürük proteinleri ve RNA'ların oral kanser ve Sjögren sendromunun teşhisinde kullanılabilmesi gösterilmiştir [129, 130]. Çalışmalar periodontal

hastalıkların translasyonel araştırmaları ve klinik uygulamaları için de bu teknolojilerden faydalanılabileceğini göstermektedir [128].

Periodontal, peri-implant, psikolojik ve çeşitli sistemik hastalıkların hastalık aktivitesi ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde tükürükteki konak kaynaklı proteinlerden, enzimlerden ve hormonlardan faydalanan çalışmalar bulunmaktadır [128, 131, 132].

PİOS'taki ve tükürükteki sitokin seviyelerinin değerlendirilmesinde kullanılan standart teknikler; ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay), PCR (Polymerase Chain Reaction) ve western blottur [96]. PCR metodu, diğer geleneksel ölçüm yöntemlerine göre çoğalıımı eş zamanlı olarak monitörize edebilmesi, daha hassas, hızlı ve verimli bir yöntem olması nedeniyle tercih edilmektedir. Bu yöntem için yabancı yayınlarda, kantitatif Real time PCR, kinetik PCR, homojen PCR gibi bir çok isimlendirme mevcuttur [133].

## **2.9. Kantitatif Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Quantitative Real-Time Polymerase Chain Reaction) (qPCR)**

Nükleik asit diziliminin sayısal olarak analizi bir çok biyolojik araştırmanın temelini oluşturmaktadır. Bu araştırmalarda çeşitli uyarılara karşı verilen biyolojik cevapların izlenmesinde gen ekspresyonunun ölçümünden yararlanılır [134]. PCR metodu düşük seviyelerde bulunan aktif biyolojik molekülleri tanımlayabilmektedir [135]. Oldukça düşük miktardaki örneklerden elde edilen DNA'nın kopyasını, sayısal verilere çevirebilmekte ve mRNA düzeylerini sayısal olarak belirleyebilmektedir.

qPCR ile gen ekspresyon ölçümü yapılmadan önce, örneklerden izole edilen mRNA reverse-transkripsiyonla cDNA'ya kopyalanır. Reaksiyon sırasında ürünlerin floresan prob veya boyaya bağlanması sonucu ışıma meydana gelir ve oluşan floresan ışıma sayesinde çoğalım monitörize edilir [136].

Periodontal ve peri-implant hastalıkların mekanizmasını araştıran çalışmalarda da peri-implant oluğu sıvısı, dişeti oluğu sıvısı, kan ve doku örneklerindeki gen ekspresyonlarını tanımlamak için sıklıkla PCR tekniği kullanılmaktadır [99, 137, 138].

PİOS ve DOS'a göre daha kolay elde edilebilmesi, non-invaziv olması, herhangi bir ekipman veya beceri gerektirmemesi gibi avantajları nedeniyle tükürük de periodontal ve

peri-implant hastalıkların aktivitesini, mekanizmasını araştıran çalışmalarda tercih edilmektedir [62]. İnsan tükürüğünden başarıyla izole edilen mRNA'nın da kalitatif olarak PCR alışmaları için kullanıma uygun olduğu belirtilmektedir [139, 140].

## **2.10. Peri-implantitis Risk Faktörleri**

Periodontal hastalıklarla ilişkili risk faktörlerinin peri-implantitis gelişmesine aktif olarak katkı sağladığı düşünölmektedir. Bu sebeple periodontal hastalığa yatkınlığı olan bireyler peri-implantitis için artmış risk grubundadır [114, 141].

Periodontitis varlığı veya geçirilmiş periodontitis hikayesi, genetik özellikler, sistemik hastalıklar, özellikle diyabet gibi kişiyeye bağılı faktörler ile yanlış pozisyonlandırılmış implantlar, uygunsuz yapılmış protetik üst yapılar, implant yüzey özellikleri, siman varlığı, kötü oral hijyen gibi lokal faktörler ve sigara kullanımı, alkol kullanımı, stres gibi çevresel faktörler peri-implantitis için risk faktörü olarak düşünölmektedir [3, 4, 12, 142-144].

## **2.11. Stres, Anksiyete ve Depresyon**

### **2.11.1. Stres**

Kökeni Latince 'estricia' fiilinden türemiş olan stres kavramı bilimsel olarak ilk kez 1878'de Fransız fizyolog Claude Bernard tarafından kullanılmış ve organizmanın dengesini bozan uyaranlar olarak tanımlanmıştır.

Stres modern stres araştırmalarının kurucusu olan Hans Selye tarafından, en genel anlamıyla, herhangi bir uyarıya karşı organizmanın verdiği yanıt olarak tanımlanmıştır. Selye, strese yol açan uyaranların fiziksel, kimyasal veya psikolojik olabileceğini belirtmiş ve bu uyaranları 'stresör' olarak tanımlamıştır [145].

Stresin ayırt edici özelliklerinden birisi de stresörlere maruz kalınan süredir. Buna göre stres genellikle akut ve kronik stres olarak sınıflandırılır. Akut stres, dakikalar veya saatlerle sınırlıyken, kronik stres saatler, günler hatta aylar sürebilmektedir. Akut stres durumunda, stres yanıtı immün sistemi stresörlerin neden olabileceği enflamasyon gibi zorluklara karşı hazırlamaktadır. Stresin kronik özellik kazanmasıyla, immün sistem baskılanabilmekte, enflamatuar süreçler romatoid artirit, diyabet, kardiyovasküler



hastalıklar, periodontal hastalıklar gibi sistemik veya lokal hastalıkların gelişmesine neden olabilmektedir [146, 147].

Sürekli fiziksel, psikolojik ve sosyal stresörlere maruz kalan ve bu etmenlerle başa çıkmaya çalışan organizma kısa ve uzun dönemde ortaya çıkan bazı olumsuz etkilerle de karşılaşmaktadır. Bu olumsuz etkiler;

- 1- Stresin fiziksel belirtileri: Baş ağrısı, baş dönmesi, mide bulantısı, terleme, kas ağrısı, sırt ağrısı, çene eklem ağrısı, diş gıcırdatma, uykusuzluk, yorgunluk
- 2- Stresin Duygusal belirtileri: Kaygı, endişe, aşırı hassasiyet, gerginlik, asabiyet, öfke, saldırganlık
- 3- Stresin zihinsel belirtileri: Konsantrasyon bozukluğu, karar vermede güçlük, unutkanlık, hafızada zayıflık
- 4- Stresin sosyal belirtileri: İnsanlara karşı güvensizlik, başkalarında hata bulmaya çalışma ve suçlama, gereğinden fazla savunmacı tutum [148].

### **2.11.2. Anksiyete**

Anksiyete, kaygı veya bunaltı olarak da adlandırılır. Fizyolojik olarak çarpıntı, nefes almada zorluk, hızlı nefes alma, ellerde ve ayaklarda titreme, aşırı terleme gibi belirtilerin yanında psikolojik özellikler olarak sıkıntı, heyecan, aniden çok kötü bir şey olacaktıymış hissi ve korkusu sayılabilir. Bazı tanımlar anksiyeteyi, kaynağı tam olarak bilinmeyen bir tehlike beklentisi olarak sınırlandırarak, korku tanımından ayırmaktadır [149].

### **2.11.3. Depresyon**

Depresyon bir duygu durum bozukluğudur. Depresyonun tanımlanması ve sınıflandırılması milattan önce 4.yüzyıla kadar uzanmaktadır. 1854 yılında Fransız psikiyatristler bu hastalığın döngülü olabileceğini “folie circulaire” (döngüsel delilik) terimi ile tanımlamıştır.

Depresyonda ruhsal bir çöküntü hali, enerji azlığı, ilginin ya da alınan zevkin kaybı temel özelliklerdir. Konsantrasyon azlığı, özgüven azalması, suçluluk duyguları, karamsarlık, kendine zarar verme, ölüm ya da intihar düşünceleri, uyku düzeninde bozulma, iştah değişiklikleri ve libido azalması diğer sık görülen belirtilerdir. Sosyal ve mesleki işlev

bozular. Her depresyon atağı farklı şiddette olabilir. Semptomların sayısı, tipi ve yoğunluğu, depresyonun şiddetini belirlemektedir [149].

## 2.12. Stres ve Organizmanın Yanıtı

### 2.12.1. Stresin aşamaları

Stres, bireyin fizyolojik veya psikolojik bütünlüğüne karşı, fiziksel veya davranışsal yanıtlara neden olan bir tehlike olarak yorumlanmaktadır [150]. 1932 yılında ilk kez Walter B. Cannon, stres yanıtının temel bir mekanizması olarak, iç dengenin devamlılığını koruması anlamına gelen *homeostaz* kavramından ve hormonların da eşlik ettiği biyolojik mekanizmalardan bahsetmiştir. Strese karşı verilen *savaş ya da kaç* tepkisini formüle ederek stresin psikolojik yönleri ile ilgili ilk çalışmaları yapmıştır [151]. Modern stres araştırmalarının öncüsü olan Hans Selye ise organizmanın strese karşı verdiği üç aşamalı tepkiyi 'Genel Uyum Sendromu' olarak tanımlamıştır. Bu teoriye göre organizmanın tepkisi meydana gelen nöral ve hormonal süreçlere dayalı olarak, alarm, direnme ve tükenme olmak üzere üç evreden oluşur.

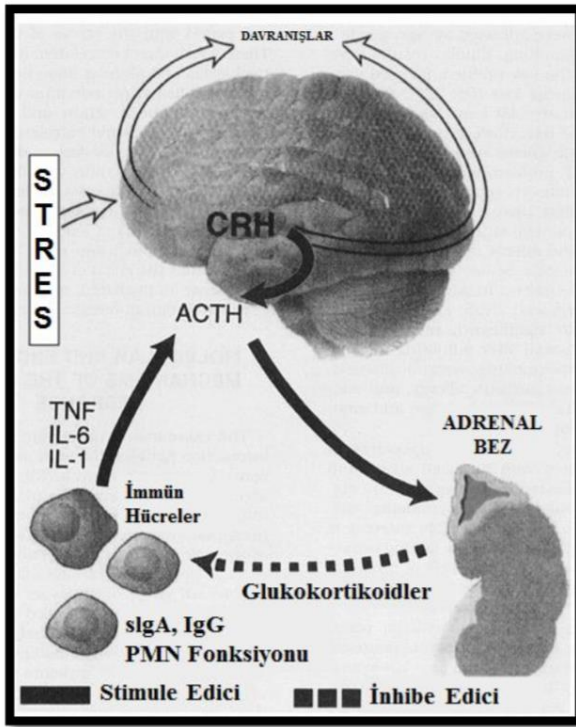
*Alarm Evresi:* Organizmanın stres etmeni ile karşılaştığı evredir. Sempatik sinir sistemi devreye girer ve Cannon'un *savaş ya da kaç* fenomeniyle de uyumlu olarak stres etmenine karşı vücut savunma sistemleri harekete geçer.

*Direnme Evresi:* Stresörün devamlılığında adaptasyon süreci devreye girer. Vücut strese karşı direncini artırır. Kortizol ve diğer kortikosteroid hormonların seviyesi yükselir. Bu aşamada strese neden olan problemin üstesinden gelindiğinde vücut normale döner, adaptasyon evresinin belirtileri son bulur.

*Tükenme Evresi:* Stresör varlığını sürdürüp, adaptasyon evresi başarılı olmadığında, adaptasyon sürecinin savunma ve direnç artırıcı mekanizmaları son bulur ve organizmada geri dönüşü olmayan hasarlar meydana gelir. Bu evrede immün sistem baskılanır ve organizma, sindirim sistemi hastalıkları, böbrek hastalıkları gibi bir çok hastalığa açık hale gelir [151, 152].

### 2.12.2. Stresin mekanizması

Organizma stresör ile karşılaştığında hipotalamus otonom sinir sistemini uyarırken diğer taraftan da HPA eksenini uyararak kortikotropin serbestleştirici hormon (CRH) salınımı uyarılır. Bu hormon hipofiz bezi ön lobundan adrenokortikotropin hormonun (ACTH) salgılanmasına neden olur. ACTH, böbrek üstü korteksinden, immün sistem cevabında düzenleyici rol oynayan, glukokortikoid bir hormon olan kortizolün salınımını uyarır [9, 153] (Şekil 2.2). Doğal bir glukokortikoid olan kortizol, ACTH'ye yanıt olarak sirkadiyen ritim ile salınım gösterir. Temel olarak karbonhidrat ve protein yıkımını uyarır, immün ve enflamatuar cevapta düzenleyici rol oynar. Kortizol T lenfositlerin oluşumunu inhibe ederek ve doğal öldürücü hücrelerin (NK) ve makrofajların işlevini baskılayarak anti-enflamatuar ve immünsüpresif bir hormon gibi davranır. Kan glukoz konsantrasyonunda artışa neden olur ve yağ metabolizmasını etkiler [146, 154].



Şekil 2.2. Stresin davranışsal ve fizyolojik etkileri

CRH: Kortikotropin serbestleştirici hormon, ACTH: Adrenokortikotropin hormon, TNF: Tumor nekroz faktörü, sIgA: Salgısal immüngloblin A

Tüm bunların yanı sıra, hala stresin tam olarak ne olduğu ve stresörlerin sebep olduğu metabolik sistem aktivasyonunun ayrıntılı mekanizması netleşmemiştir. Fakat akut, kronik veya tekrarlayan stres durumlarında, stres varlığının bazı hormonların ve nörotransmitterlerin gen ekspresyonunu aktive ettiği gösterilmiştir [155].

### **2.13. Stresin Periodontal Dokulara Etkisi**

Epidemiyolojik çalışmalar popülasyondaki tüm bireylerin periodontal hastalık risk faktörlerinden benzer şekilde etkilenmediğini göstermektedir. Bazı bireyleri periodontal hastalık gelişmesine daha duyarlı hale getiren risk faktörleri mevcuttur [156]. Sigara kullanımı, kontrolsüz diyabet ve patojenik bakteriler hastalık oluşumunu artıran risk faktörleri olarak bilinirken stres, anksiyete ve depresyon gibi psikolojik durumların periodontal hastalıkların risk faktörü olduğu henüz kanıtlanmamıştır. Fakat gözlemsel çalışmalarla stres, anksiyete ve depresyonun risk oluşturabileceği belirlenmiştir [157].

Stresin periodontal dokular üzerine direkt ve indirekt olmak üzere etkileri bulunmaktadır. Stres, periodontal sağlık üzerine direkt olarak biyolojik mekanizmalarda değişiklikler yaparak, indirekt olarak ise bireyin yaşam tarzında, oral hijyen alışkanlıklarını ihmal etme, sigara tüketiminde artış, beslenme alışkanlıklarında değişiklikler meydana getirerek etki etmektedir [8, 9].

Stresin periodontal dokular üzerine etkisi hücresel ve moleküler düzeyde HPA ekseninin hipotalamustan CRH uyarımının ardından adrenal korteksten glukokortikoid hormonların yükselmesi şeklinde açıklanmaktadır. Glukokortikoidler, immün sistemin cevabını, sitokin üretimini, periodontal patojenlerin kolonizasyonunu azaltabilen IgA ve patojenlerin nötrofiller tarafından tanınıp fagosite edilmesini sağlayabilen IgG salgılanmasını engelleyebilmektedir. Bu mekanizmalar enflamatuar cevaplar üzerine baskılayıcı etki göstermektedir ve periodontal enfeksiyona duyarlılığı artırmaktadır [8, 9, 158].

Bunlara ek olarak, stres otonom sinir sistemi aracılığı ile adrenal medulladan katekolaminlerin salınımını uyarmaktadır. Katekolaminler daha sonra prostaglandin ve proteazların salınımını etkiler ve periodontal yıkımı şiddetlendirir [159].

## 2.14. Stres Düzeyini Belirlemede Kullanılan Anketler

### 2.14.1. Hastane anksiyete ve depresyon ölçeği (Hospital anxiety and depression scale) (HAD)

HAD ölçeği, 1983 yılında Zigmond & Snaith tarafından geliştirilmiştir [160]. 14 sorudan oluşan anket, ilk olarak hastanelerde tedavi gören hastaların duygusal rahatsızlıklarını saptamak için hazırlanmıştır. Ölçek, hastada anksiyete ve depresyon riskini, düzeyini ve şiddetinin değişimini ölçmek için kullanılmaktadır. Anksiyete (HAD-A) ve depresyonu (HAD-D) aynı anda değerlendirebilen 7'şer sorudan oluşan iki ayrı alt ölçekten oluşmaktadır. Anketin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği 1997 yılında Aydemir tarafından yapılmıştır. Ölçeğin Türkçe formunun kesme puanları, anksiyete alt ölçeği için 10/11, depresyon alt ölçeği için 7/8 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuçlara göre kesme puanının üstünde puan alanlar risk altında kabul edilmektedir. Ölçekteki 14 sorudan tek sayılı sorular anksiyeteyi, çift sayılı sorular depresyonu değerlendirmektedir. Her maddenin puanlaması farklı olup, 1., 3., 5., 6., 8., 10., 11. ve 13. sorularda puanlama 3,2,1, 0 biçimindedir. Öte yandan, 2., 4., 7., 9., 12. ve 14. sorular ise 0,1,2,3 biçiminde puanlanırlar. Alt ölçeklerin toplam puanları bu madde puanlarının toplanması ile elde edilir [161].

### 2.14.2. Durumluk ve süreklilik kaygı ölçeği (State-trait anxiety inventory) (STAI-I, STAI-II)

Spielberger ve arkadaşları (1970) tarafından geliştirilen, 14 yaş üstü bireylere uygulanabilen bu anket her biri 20 sorudan oluşan durumluk (STAI-I) ve süreklilik (STAI-II) olmak üzere iki alt ölçekten oluşmaktadır [162, 163]. Durumluk kaygı ölçeği bireyin belirli bir anda ve belirli koşullarda kendini nasıl hissettiğini belirler. Sürekli kaygı ölçeği ise bireyin içinde bulunduğu durum ve koşullardan bağımsız olarak kendini genel olarak nasıl hissettiğini belirler. Anketin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Öner ve Le Compte (1983) tarafından yapılmıştır [163]. Bireyler her soruya dört derece üzerinden yanıt verir; hemen hiç, biraz, oldukça, her zaman. Puanlar 20 -80 puan arasında değişmektedir ve genel olarak yüksek puan kaygı düzeyinin yüksek olduğunu göstermektedir.  $36 \leq$  puan kaygının olmadığını, 37- 42 hafif derecede kaygıyı,  $43 \geq$  puan yüksek derecede kaygıyı

belirtir. Puanları 60 ve üzeri olan bireylerin profesyonel yardıma ihtiyacı olduğu bildirilmektedir [162].

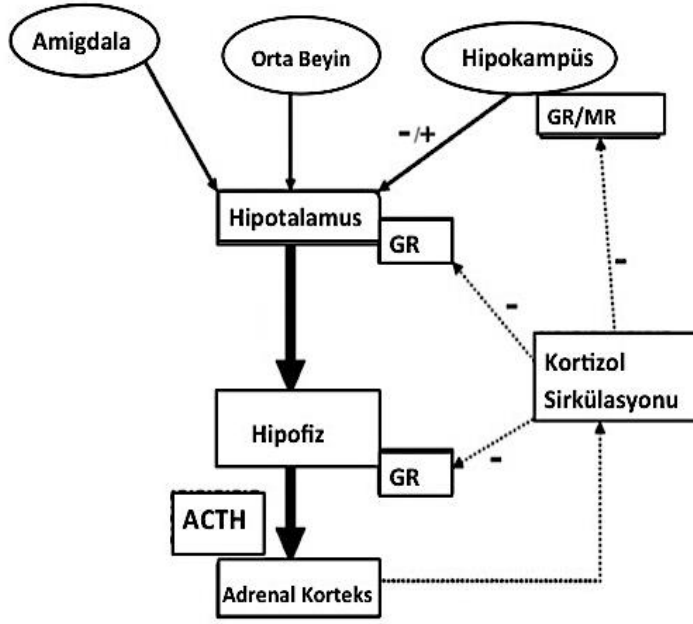
## 2.15. Stres Belirteçleri

### 2.15.1. Glukokortikoid reseptörler

Stresle birlikte hipotalamustan CRH salınmakta, hipofizden ACTH salınımı uyarılmakta ayrıca adrenal korteksten glukokortikoidlerin salınımı artmaktadır [164]. Glukokortikoidler organizmanın bir çok hücreyel, moleküler, fizyolojik ağında bulunurlar ve büyümede, çoğalmada immün ve enflamatuvar reaksiyonların yanı sıra, santral sinir sistemi ve kardiyovasküler fonksiyonlar gibi organizmanın kritik biyolojik süreçlerinde de önemli rol oynarlar [165]. Glukokortikoidler etkilerini bir çok doku ve hücre tipinde yer alan glukokortikoid reseptörlere (GR) bağlanarak gösterirler. Hormon bağlanmasının ardından aktive olan GR, hücre çekirdeğine translokasyon yapar ve glukokortikoidlere cevap verecek genlerin çoğalmasını düzenler [166, 167]. HPA eksenini geri bildirim mekanizmalarının düzenlenmesinde ve stres adaptasyonunda önemli rol alırlar (Şekil 2.3). Nükleer reseptör süper ailesinin üyesi olan GR, sitoplazmadaki glukokortikoidleri bağlar ve transkripsiyon faktörü olarak görev yaparak hem CRH hem de ACTH salgılanmasına ve sentezine engel olur [168-170].

GR, GR $\alpha$  ve GR $\beta$  olmak üzere iki protein izoformuna sahiptir. GR $\alpha$  glukokortikoidlerin etkilerine aracılık ederken, GR $\beta$  glukokortikoidler ile bağlanma göstermez ve herhangi bir hormona yanıt olarak hiç bir transkripsiyonel aktivasyon ya da baskılama faaliyetinde de bulunmaz [171-173]. Yapılan çalışmalar bipolar bozukluğu olan veya depresyon hastalarında GR $\alpha$  mRNA salınımının azaldığını, GR $\beta$  mRNA düzeyinde ise bir değişiklik olmadığını göstermiştir [173].

Kronik stres ve periodontitis ilişkisinin araştırıldığı deneysel bir periodontitis çalışmasında da GR $\alpha$  salınımı ve etki mekanizması incelenmiştir [174]



Şekil 2.3. Glukokortikoid reseptörler üzerinden kortizolün negatif geri bildirim mekanizmasını gösteren, hipotalamik- pitiüter- adrenal eksene ait sistemik diyagram [175].

### 2.15.2. $\alpha$ -Amilaz

Önemli bir tükürük protein olan  $\alpha$ -amilaz, sempatik sistem uyarılarına cevap olarak tükürük bezlerinden salınmaktadır. Tükürük  $\alpha$ -amilaz, mikroorganizmalara karşı inhibe edici etki göstermektedir ve otonom sinir sistemi aktivitesinin indirekt göstergesidir [176].

Bireylerde stresin artışıyla tükürükte  $\alpha$ -amilaz salınımının arttığı ve periodontal hastalıkların şiddetini etkilediği yapılan çalışmalarda bildirilmiştir [131, 177].

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Hasta Seçimi

Çalışmamıza Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalına çeşitli nedenlerden dolayı müracaat eden, daha önceden implant yaptırmış olan, yaşları 20-70 arası değişen 50 yetişkin birey dahil edilmiştir. Hastalara çalışma öncesinde araştırmanın amacı ve yöntemi anlatılıp, katılım için yazılı onamları (EK-1) alındıktan sonra çalışmamıza dahil edilmiş ve araştırmaya başlanmıştır. Çalışmanın etik uygunluğu Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Etik Kurulu tarafından (06.06.2016 tarihli ve 36290600/ 51 sayılı kararıyla) onaylanmıştır.

Aşağıdaki kriterlere sahip bireyler çalışmaya dahil edilmiştir;

- Hastaların 18 yaşından büyük olması
- Hasta kooperasyonunun iyi olması
- Sistemik olarak sağlıklı olması
- En az 1 senedir fonksiyonda olan, osseointegre implantlara sahip olması
- Peri-implantitis grubu için;
- ✓ Sondlamada kanama ve/veya süpürasyon
- ✓ 4 mm ve daha fazla peri-implant cep derinliği ölçümü
- ✓ Radyografik olarak en az 2 mm kemik kaybı olması.
- Sağlıklı grup için;
- ✓ Sondlamada kanama veya süpürasyon olmaması
- ✓ 4 mm'den daha az peri-implant cep derinliği ölçümü



- ✓ Radyografik olarak kemik 2 mm'den daha az kemik kaybı olması.

Aşağıdaki kriterlere sahip bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir;

- Son 6 ay içinde periodontal tedavi ve/veya cerrahi tedavi görmüş olması
- Mevcut dişlerinin en az birinde periodontitis belirtisi gözlenmesi
- Hamile olması
- Son 6 ayda antibiyotik, son 3 ayda antiinflamatuvar ilaç kullanmış olması
- Devamlı olarak antikonvülsan, immünsupresif, kalsiyum kanal blokerleri, antipsikotik/antidepresan gibi ilaçlar kullanması.

### 3.2. Çalışma Gruplarının Belirlenmesi

Çalışmaya dahil edilen bireyler peri-implant sağlık durumlarına göre, sağlıklı ve peri-implantitisli olmak üzere gruplandırılmıştır. Her bir grup yapılan stres düzeyi ölçeklerinin değerlendirme sonuçlarına göre stres pozitif ve stres negatif bireyler olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Çalışma grupları Çizelge 3.1'de ve çalışma planı Şekil 3.1'de gösterilmiştir.

*Sağlıklı grup:* Peri-implant bölgede sondlamada kanama, süpürasyon ve radyografik olarak peri-implant kemik kaybı bulgularının gözlenmediği, sondlanabilir cep derinliği 4 mm veya altında olan ve en az bir senedir fonksiyondaki implantlara sahip bireylerden oluşmaktadır.

- *Stres(-) sağlıklı grup (SNS):* Sağlıklı grup bireyler arasında stres düzeyinin belirlenmesi için kullanılan anketlerden kesme puanının üzerinde puan almayanlardan oluşmaktadır.

- *Stres(+) sağlıklı grup (SPS):* Sağlıklı grup bireyler arasında, stres düzeyinin belirlenmesi için kullanılan anketlerden en az bir tanesinden kesme puanının üzerinde alanlardan oluşmaktadır.

*Peri-implantitis grubu:* Peri-implant bölgede sondlamada kanama ve/veya süpürasyon, radyografik olarak 2 mm ve üzeri peri-implant kemik kaybı bulguları gözlenen, sondlanabilen cep derinliği 4 mm ve üzerinde olan, en az bir senedir fonksiyondaki implantlara sahip bireylerden oluşmaktadır.

- *Stres(-) peri-implantitis grubu (SNP):* Peri-implantitis grubu bireyler arasında stres düzeyini belirlemek için kullanılan anketlerden kesme puanının üzerinde puan alamayanlardan oluşmaktadır.

- *Stres(+) peri-implantitis grubu (SPP):* Peri-implantitis grubu bireyleri arasında stres düzeyini belirlemek için kullanılan anketlerden en az bir tanesinden kesme puanının üzerinde puan alanlardan oluşmaktadır.

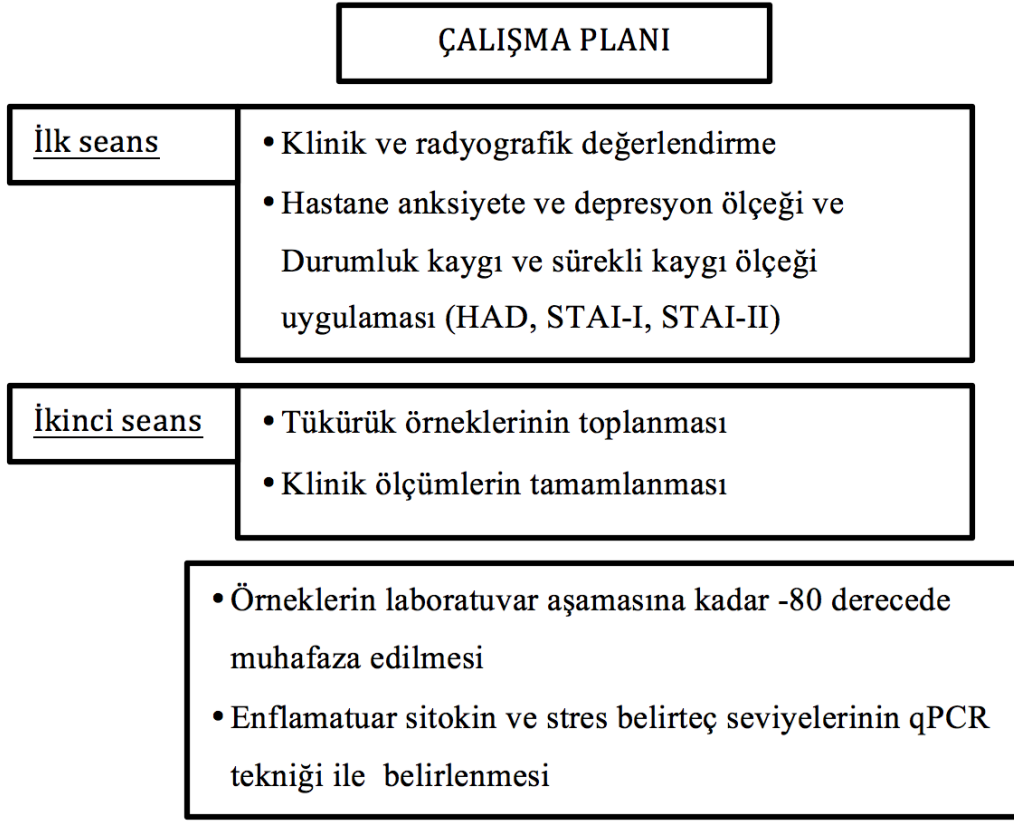
Çizelge 3.1. Çalışma gruplarının dağılımı

Peri-implant sağlık durumu	Stres durumu	Kodlama	Hasta sayısı
Sağlıklı (n:25)	Stres(+)	SPS	16
	Stres(-)	SNS	9
Peri-implantitis (n:25)	Stres(+)	SPP	15
	Stres(-)	SNP	10

### 3.3. Çalışma Planı

Çalışmaya katılan her bireyden genel durumu, medikal hikayesi ve oral hijyen alışkanlıkları, sigara kullanım alışkanlıkları ve implant uygulamalarını takip eden süreçte idame tedavisine katılıp katılmadıkları ile ilgili soruları içeren bir anket formunu doldurmaları istenmiştir. Hazırlanan anket formu Ek-2 olarak ilişikte verilmiştir. Bireylerin sigara kullanıp kullanmadıkları ve implant uygulamalarını takip eden süreçte idame tedavisine katılıp katılmadıkları sorgulanmış ve kaydedilmiştir.

Tüm hastaların klinik indeks değerleri ve implantların fonksiyonda kalma süreleri kaydedilmiştir. Kullanılan indeks formları Ek-3 olarak ilişikte verilmiştir. Stres düzeyini belirlemek ve strese yatkınlığı değerlendirmek için hazırlanmış anket formları hastalar tarafından cevaplandırılmıştır. Stres düzeyini belirlemek için kullanılan anket formları Ek-4,5,6 olarak ilişikte verilmiştir.



Şekil 3.1. Çalışma planı

### 3.4. Klinik İndeksler ve Ölçümler

Hastaların peri-implant sağlık durumu periodontal sond (0.5mm Williams Periodontal Probe) kullanılarak implantların mesial, distal, bukkal, lingual/palatinal olmak üzere dört yüzeyinden değerlendirilmiştir. Peri-implant klinik ölçümler, sondlama sırasında oluşabilecek kanamadan tükürük örneklerinin etkilenmemesi için tükürük örnekleri toplandıktan sonra kaydedilmiştir.

#### 3.4.1. Plak indeksi

Modifiye plak indeksi (mPI) (Mombelli ve ark., 1987) kullanılarak çalışmaya katılan bireylerin mevcut tüm implantları mesial, distal, bukkal, lingual/palatinal olmak üzere dört yüzeyinden periodontal sond yardımıyla değerlendirilmiştir. Bu indekse göre;

0: Plak yok

1: Çıplak gözle fark edilemeyen ancak implant boynunda sond yardımı ile saptanabilen plak varlığı

2: Çıplak gözle fark edilebilir plak varlığı

3: Yoğun miktarda plak varlığı

### 3.4.2. Gingival indeks

Modifiye gingival indeks (mGİ) (Mombelli ve ark., 1987) kullanılarak çalışmaya katılan bireylerin mevcut tüm implantları mesial, distal, bukkal, lingual/palatinal olmak üzere dört yüzeyden periodontal sond yardımıyla değerlendirilmiştir. Bu indekse göre;

0: Periodontal sond implanta bitişik mukozal marjin boyunca gezdirildiğinde kanama yok

1: Nokta şeklinde kanama varlığı

2: Mukozal marjinde çizgi şeklinde kanama varlığı

3: Yoğun miktarda kanama varlığı

### 3.4.3. Cep derinliği (CD)

Çalışmaya katılan bireylerin mevcut tüm implantlarının mesial, distal, bukkal, lingual/palatinal olmak üzere dört yüzeyinden periodontal sond yardımı ile mukozal marjin ve cep tabanı arasındaki mesafe milimetrik olarak kaydedilmiştir.

### 3.4.4. Kanama indeksi

Ainamo & Bay kanama indeksi (1976) çalışmaya katılan bireylerin mevcut tüm dental implantlarının mesial, distal, bukkal, lingual/palatinal olmak üzere dört yüzeyinde değerlendirilmiştir. Periodontal sond peri-implant cep içerisinde hafifçe gezdirilmiş ve 10-15 sn bekleme süresinin ardından kanama gösteren bölgeler (+) olarak değerlendirilip, pozitif bölgelerin tüm bölgelere oranı % olarak değerlendirilmiştir.

## 3.5. Tükürük Örneklerinin Toplanması

Tükürük stres biyobelirteç ve enflamatuar sitokin ölçümlerinin etkilenmemesi için örneklemeden önceki 1 saat içinde, herhangi bir besin maddesi ve sıvının tüketilmemesi

konusunda çalışmaya katılan bireyler bilgilendirilmiştir. Yine testin sonuçlarını etkilememesi için örneklemeden 1 saat önce atravmatik şekilde diş fırçalamaları anlatılmıştır. Tükürük örnekleri, hastalar ağızlarını su ile çalkalayıp tükürdükten sonra kapaklı polipropilen tüplere 5 dakika süreyle toplanmıştır. Örnekler içinde yabancı madde (kan, besin artığı vb.) tespit edildiğinde hastaların yeniden su ile çalkalayıp tükürmeleri sağlanarak örnekleme tekrar edilmiştir. Tükürük örneklerinin bulunduğu toplama tüpüne RNAlater® (Sigma-Aldrich, Almanya) solüsyonu eklenmiştir. Tüm ölçümler; sirkadiyen ritim değişikliklerinden kaçınmak için 08:00-10:00 saatleri arası gerçekleştirilen seansta, tükürük akışını uyarıcı herhangi bir ajan kullanmadan yapılmıştır. Tükürük örnekleri analiz edilinceye kadar  $-80^{\circ}\text{C}$  de saklanmıştır.

### **3.6. Tükürük Örneklerinin Hazırlanması**

Enflamatuvar sitokinlerin ve tükürük stres belirteçlerinin kantitatif ekspresyonları moleküler düzeyde qPCR tekniği kullanılarak Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda belirlenmiştir. Dondurularak saklanan tükürük örneklerinin moleküler düzeyde analizi öncesinde oda ısısında çözülmesi sağlanmıştır. Çözülen tükürük örneklerinden, TriPure izolasyon reaktifi (Roche, Almanya) yardımıyla mRNA izolasyonu yapılmıştır.

#### **3.6.1. RNA izolasyonu**

Çözülen tükürük örneklerinin her birinden 100'er µl ependorf tüpler içine alınmış, tüpler içerisine 1'er ml TriPure izolasyon solüsyonu eklenmiştir. Bu şekilde 15-25 °C'de 5 dakika bekletilmiş, dokuların homojenezasyonu sağlanmıştır. Daha sonra 200µl kloroform ependorf tüpler içine eklenmiş, pipetaj yardımıyla iyice karıştırılmıştır, 15-25 °C'de 2-15 dk arası bekletilip, sonrasında 2-8°C'de 12.000 g'de 15 dakika santrifüj edilerek örneklerin faz ayrımı sağlanmıştır. Bu aşamada tükürük örnekleri, üstte şeffaf RNA içeren sıvı faz, ortada DNA içeren beyaz renkli ara faz, en altta ise pembe renkli protein içeren organik faz olacak şekilde 3 faza ayrılır. RNA izolasyonu için üstte kalan şeffaf sıvı faz kullanılmıştır.

Sıvı faz yeni bir ependorf tüpüne aktarılıp, içerisine 500µl izopropanol eklenmiştir. Bu şekilde 15-25 °C sıcaklıkta 5-10 dk arası bekletilip, sonrasında 2-8°C'de 12.000 g'de 10

dakika santrifüj edilmiştir. Bu aşamada RNA'nın çökmesi sağlanmıştır ve üzerinde kalan sıvı faz atılmıştır. Pellet 1ml %75'lik etanol ile yıkanmıştır. 2-8°C ısıda, 7500g'de 5 dk santrifüj yapılmıştır. Bu aşamadan sonra üstte kalan sıvı faz tekrar atılıp, pellet hava ile kurutulmuştur. Kurutma işlemini takiben, pellet 25µl RNaz içermeyen deiyonize su ile yıkanmış ve 55-60°C sıcaklıkta inkübe edilmiştir. Bu aşamanın ardından elde edilen RNA'lar komplementer DNA (cDNA) sentezi aşamasına kadar -25°C'de saklanmıştır.

### 3.6.2. cDNA sentezi

cDNA sentezi için Transcriptor First Strand cDNA sentez kiti (Roche, Almanya) kullanılmıştır, üretici firmanın önerileri doğrultusunda cDNA sentezi yapılmıştır.

Toplam 20µl final hacimdeki cDNA'lar;

1. Aşamada: 65°C'de 10 dk

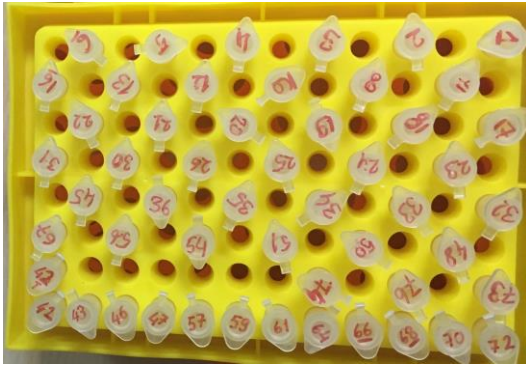
2. Aşamada: 29°C'de 10 dk

50°C'de 30 dk

85°C'de 5 dk

∞ +4°C'de rekasiyon aşamaları tamamlayarak elde edilmiştir (Şekil 3.2).

Bu aşamada housekeeping gen olan  $\beta$ -actinin %1.5'lik agaröz jelde elektroforezi (Bio-Rad, ABD) yapılarak görüntüleme cihazı ile (Syngene , İngiltere) ile gen bölgesinin varlığının doğrulaması da yapılmıştır.



Şekil 3.2. Elde edilen cDNA örnekleri

### 3.6.3. PCR reaksiyonu

PCR tekniği, RNA molekülünün cDNA'ya dönüştürülerek enzimatik reaksiyonlar ile in-vitro çoğaltılması temeline dayanmaktadır. Bu yöntemde kantitasyon, reaksiyon sırasında oluşan ürüne bağlanan boya ile birlikte artan floresan ışımının ölçülmesi sayesinde yapılır. Çalışmamızda bu amaçla *SYBR Green I* floresan boya kullanıldı.

#### PCR koşulları

2X *SYBR Green* karışımı (10µmol/ µl) *forward* primer (0,5µmol/ µl) *reverse* primer (0,5µmol/µl), deiyonize su (4 µl ) ve (5 µl) cDNA eklenerek final hacim 20 µl olacak şekilde qPCR aşamasına geçildi.

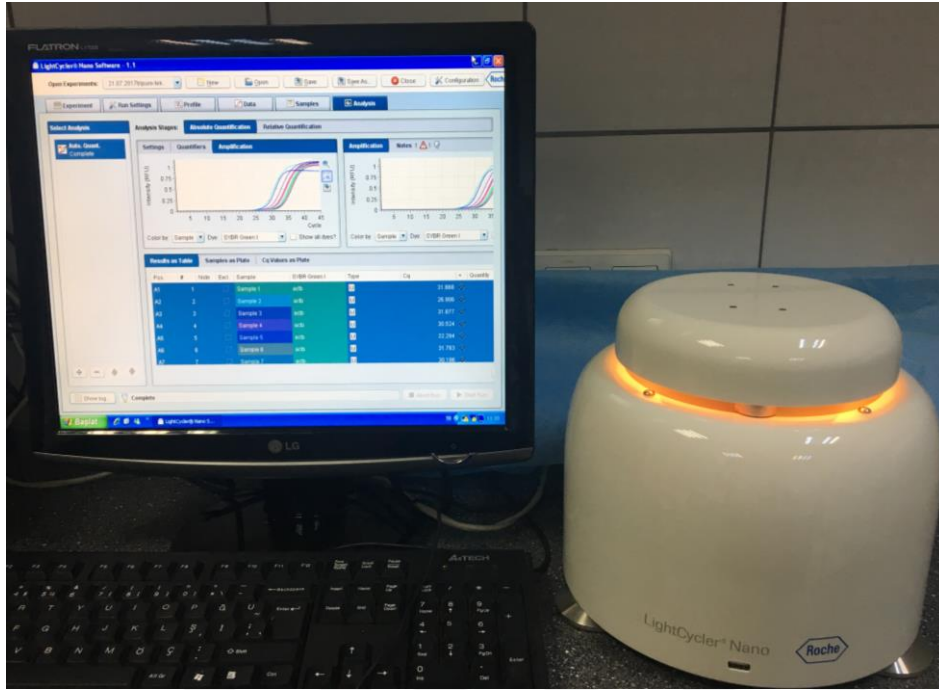
#### qPCR aşamasında ;

qPCR reaksiyonu LightCycler® Nano (Roche, Almanya) cihazında şu koşullarda gerçekleştirildi:

1. Denatürasyon aşaması: 95°C 600sn
2. Isıl döngü :
 

95°C	10sn	}	40 döngü
60°C	10sn		
72°C	30 sn		
3. Soğutma aşaması : 40°C 30 sn

Gen ekspresyonları hesaplanırken,  $\beta$ -actin geni (housekeeping gen), referans gen ve normalizatör olarak kullanıldı (Şekil 3.3). Deneylerdeki kantitasyon LightCycler® Nano Software 1.1 kullanılarak takip edildi ve elde edilen verilerle  $2^{(-\Delta\Delta Ct)}$  yöntemi kullanılarak genlerin değişkenlere bağlı ekspresyon düzeyleri hesaplandı.



Şekil 3.3. LightCycler® Nano real-time PCR cihazı ve LightCycler® Nano Software 1.1

Enflamatuvar sitokin seviyelerini ölçmek için kullandığımız IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, IFN $\alpha$  ve stres düzeyini ölçmek için kullandığımız GR $\alpha$  ve  $\alpha$ -amilaz genlerine ait çalışmamızda kullanılan primer çiftleri Çizelge 3.2’de gösterildi.

Çizelge 3.2. PCR reaksiyonunda kullanılan primerler

GEN		Baz dizisi (5'-3')
$\beta$ - actin	F	CCAACCGCGAGAAGATGA
	R	CCAGAGGCGTACAGGGATAG
IL-1 $\beta$	F	TACCTGTCTGCGTGTGAA
	R	TCTTTGGGTAATTTTGGGATCT
IL-6	F	GATGAGTACAAAAGTCTGATCCA
	R	CTGCAGCCACTGGTTCTGT
IL-10	F	TGCCTTCAGCAGAGTGAAGA
	R	GCAACCAGGTAACCCCTAAA
IFN $\alpha$	F	GCAGAAATCATGAGATCCCTCT
	R	TTGTTTTTCATGTTGACCAGA
GR $\alpha$	F	CTGGGGGAATATCTGCTGAA
	R	TCCTAATTATGGTGAATTCTAGTTC
$\alpha$ -amilaz	F	GTCTCTCCACCAATGAAAA
	R	GGTATCTTCCACCAAG

F: forward, R: reverse



### 3.7. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin analizi SPSS 11.5 (Windows) sűrűműnde yapılmıştır. Tanımlayıcı olarak nicel değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma ve ortanca (minimum - maksimum), nitel değişkenler için sayı (yűzde) verilmiştir. İki kategorik değişken arasındaki ilişkiyi incelemek için Ki-Kare ve Fisher Exact testleri kullanılmıştır. Sayısal bir değişken için iki kategoriye sahip nitel değişkenin kategorileri arasında fark olup olmadığına bakmak için, normal dağılım varsayımları sağlanıyorsa Student-t testi, sağlanmıyorsa Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Anlamlılık dűzeyi 0.05 olarak alınmıştır.



## 4. BULGULAR

### 4.1. Demografik verilerin değerlendirilmesi

Bu alışmaya Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na çeşitli nedenlerle başvuran, çalışmaya katılmayı kabul eden, 23-72 yaşları arasında (ort. 55,12), sistemik olarak sağlıklı, peri-implantitisli 25 birey ve sağlıklı implantlara sahip 25 birey olmak üzere toplam 50 birey dahil edilmiştir. Çalışmaya katılanların %32'sini kadın (n:16), %68'ini erkek (n:34) bireyler oluşturmuştur.

Sağlıklı ve peri-implantitisli grupların demografik verileri izelge 4.1'de verilmiştir.

Çizelge 4.1. Sağlıklı ve peri-implantitisli grupların demografik verilerinin değerlendirilmesi

		SAğLIKLİ İMPLANT		PERİ-İMPLANTİTİS		p
		n	%	n	%	
<b>Cinsiyet</b>	Kadın	8	32.0	8	32.0	 > 0.05
	Erkek	17	68.0	17	68.0	
<b>Medeni Hal</b>	Evli	5	20.0	3	12.0	
	Bekar	20	80.0	22	88.0	
<b>Eğitim</b>	İlk/Orta	3	12.0	5	20.0	
	Lise	7	28.0	11	44.0	
	niversite	15	60.0	9	36.0	
<b>Meslek</b>	alışan	11	44.0	11	44.0	
	Emekli	13	52.0	9	36.0	
	İşsiz	1	4.0	5	20.0	
<b>Gelir</b>	Düşük	4	16.0	3	12.0	
	Orta	5	20.0	12	48.0	
	Yüksek	16	64.0	10	40.0	
<b>Fırçalama Sıklığı</b>	1 kez	8	32.0	9	36.0	
	2 kez	16	64.0	15	60.0	
	3 kez	1	4.0	1	4.0	
<b>Streste Fırçalama Bırakma</b>	Evet	11	44.0	15	60.0	
	Hayır	14	56.0	10	40.0	

n: rnek sayısı

Sağlıklı ve peri-implantitisli grupların yaşa ve mevcut implantlarının fonksiyon sürelerine ilişkin verileri Çizelge 4.2’de gösterilmiştir. Gruplar arasında yaş ve implantların fonksiyon süreleri arasında anlamlı farklılık yoktur.

Çizelge 4.2. Sağlıklı ve peri-implantitisli gruplarda yaş ortalamalarına ve implantların fonksiyon süresine ilişkin verilerin karşılaştırılması

	SAĞLIKLI İMPLANT			PERİ-İMPLANTİTİS			p
	n	Ort+SS	Ortanca Min-max	n	Ort+SS	Ortanca Min-max	
<b>Yaş</b>	25	52.72±13.23	53 (23.00-72.00)	25	57.52±7.04	56 (45.00-71.00)	0.118
<b>Fonksiyon Süresi</b>	25	5.32±3.90	4 (2.00-20.00)	25	5.68±1.52	5 (4.00-10.00)	0.109

n: örnek sayısı

Bireyler sigara kullanım alışkanlıklarına göre karşılaştırıldığında sağlıklı gruptaki bireylerin %20’sinin, peri-implantitis grubundaki bireylerin %44’ünün sigara kullandığı gözlenmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ( $p > 0.05$ ).

İmplant uygulamalarının takip eden süreçte bireylerin idame tedavisine devamlılığı karşılaştırıldığında, sağlıklı gruptaki bireylerin %48’inin, peri-implantitis grubundaki bireylerin ise %8’inin idame tedavisi gördüğü tespit edildi. Sağlıklı gruptaki bireylerin idame tedavisine katılımları, peri-implantitis grubundaki bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.01$ ) (Çizelge 4.3).

Çizelge 4.3. Bireylerin idame tedavisine devamlılığı ve sigara kullanım alışkanlığının karşılaştırılması

	SAĞLIKLI İMPLANT				PERİ-İMPLANTİTİS		p
		n	%	n	%		
<b>İdame Tedavisi</b>	Var	12	48.0	2	8.0	0,002	
	Yok	13	52.0	23	92.0		
<b>Sigara Kullanımı</b>	Yok	20	80.0	14	56.0	0.069	
	Var	5	20.0	11	44.0		

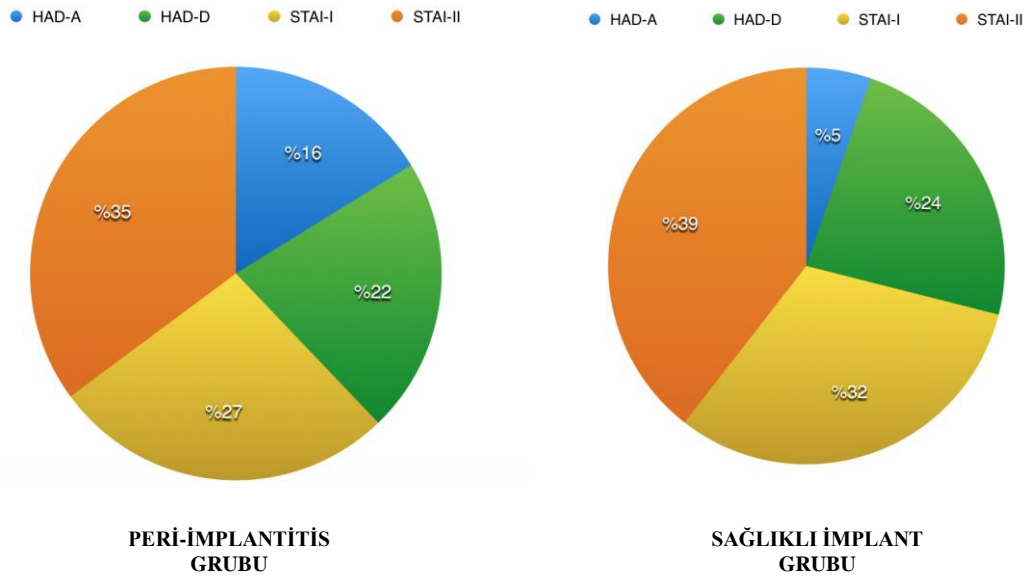
n: örnek sayısı

#### 4.2. Stres Düzeyini Ölçmeye Yönelik Uygulanan Anketlerin Değerlendirilmesi

Çalışmamıza katılan bireylerin stres düzeylerini belirlemek için HAD, STAI-I, II anketleri katılımcılar tarafından dolduruldu. Katılımcıların verdikleri cevaplar anketlerin skorlama

sistemine uygun olarak değerlendirildi. HAD-A, HAD-D ve STAI-I ve STAI-II anket sonuçlarına göre gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Sağlıklı ve peri-implantitisli bireyler elde edilen anket sonuçlarına göre stres(+) ve stres(-) olmak üzere gruplandırılmıştır.

Her ölçeğin puanlama sistemine uygun olarak, kesme puanının üzerinde puan alan sağlıklı implant ve peri-implantitis grubu bireylerinin anketlere göre yüzdesel dağılımı Şekil 4.1’de gösterilmiştir. Peri-implantitisli ve sağlıklı gruplar arası HAD-A, HAD-D, STAI-I ve STAI-II değerleri için istatistiksel bir farklılık bulunamamıştır ( $p=0.542$ ).



Şekil 4.1. HAD-A, HAD-D ve STAI-I, II ölçeklerinde kesme puanlarının üzerinde puan alan katılımcıların yüzdesel dağılımı

### 4.3. Klinik İndekslerin Değerlendirilmesi

Klinik ölçümler çalışmaya katılan tüm bireylerin, mevcut implantlarının dört yüzeyinden gerçekleştirildi. Modifiye plak indeksi (mPI), modifiye gingival indeks (mGI), sondlanabilir peri-implant cep derinliği (CD), sondlamada kanama (SK) değerleri kaydedilip gruplar arası karşılaştırması yapılmıştır (Çizelge 4.4).

Çizelge 4.4. Peri-implantitis ve sağlıklı grubun klinik indekslerinin karşılaştırılması

	SAĞLIKLI İMPLANT			PERİ-İMLANTİTİS			
	n	Ort.±SS	Ortanca (Min-Maks)	n	Ort.±SS	Ortanca (Min-Maks)	p
<b>CD</b>	25	2.78±1.19	2.60 (1.00-4.00)	25	5.98±0.82	6.00 (4.00-7.50)	<0.001*
<b>mPİ</b>	25	0.60±0.52	1.00 (0.00-1.50)	25	1.33±0.59	(4.00-7.50)	<0.001*
<b>mGİ</b>	25	0.60±0.50	1.00 (0.00-1.00)	25	1.36±0.57	1.00 (0.00-2.00)	<0.001*
<b>SK</b>	25	15.11±11.24	10.00 (0.00-50.00)	25	96.00±9.35	(75.00-100.00)	<0.001*

n: örnek sayısı, ort: ortalama, SS: standart sapma, min: minimum, maks: maksimum

Peri-implantitisli grupta, sağlıklı implant grubuna göre mPİ, mGİ, CD, SK indeks değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olarak tespit edilmiştir (p <0.001).

Çizelge 4.5. Stres(+) ve stres(-) sağlıklı implant gruplarının klinik indeks değerlerinin karşılaştırılması

	STRES (+) SAĞLIKLI İMPLANT			STRES (-) SAĞLIKLI İMPLANT			
	n	Ort.±SS	Ortanca (Min-Maks)	n	Ort.±SS	Ortanca (Min-Maks)	p
<b>CD</b>	16	2.50±0.82	1.00 (1.00-4.00)	9	3.29±1.58	3.00 (1.25-6.00)	0.112
<b>mPİ</b>	16	0.66±0.47	2.33 (0.00-1.00)	9	0.50±0.61	0.00 (0.00-1.50)	0.505
<b>mGİ</b>	16	0.63±0.50	1.00 (0.00-1.00)	9	0.56±0.53	1.00 (0.00-1.00)	0.739
<b>SK</b>	16	17.03±11.15	11.25 (5.00-50.00)	9	29.44±40.65	10.00 (0.00-100.00)	0.593

n: örnek sayısı, ort: ortalama, SS: standart sapma, min: minimum, maks: maksimum

Stres(+) ve stres(-) sağlıklı implant gruplarının klinik indeks değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel bir farklılık gözlenmemiştir (Çizelge 4.5)

Çizelge 4.6. Stres(+) ve stres(-) peri-implantitis gruplarının klinik indeks değerlerinin karşılaştırılması

	STRES (+) PERİ-İMLANTİTİS			STRES (-) PERİ-İMLANTİTİS			
	n	Ort.±SS	Ortanca (Min-Maks)	n	Ort.±SS	Ortanca (Min-Maks)	p
<b>CD</b>	15	5.98±0.99	6.00 (4.00-7.50)	10	5.97±0.51	6.00 (5.00-7.00)	0.958
<b>mPİ</b>	15	1.60±0.52	2.00 (1.00-2.00)	10	1.15±0.58	1.00 (0.30-2.00)	0.059
<b>mGİ</b>	15	1.60±0.52	2.00 (1.00-2.00)	10	1.20±0.56	1.00 (0.00-2.00)	0.086
<b>SK</b>	15	97.50±7.91	100.0 (75.00-100.00)	10	95.00±10.35	100.00 (75.00-100.00)	0.513

n: örnek sayısı, ort: ortalama, SS: standart sapma, min: minimum, maks: maksimum

Stres(+) ve stres(-) peri-implantitis gruplarının klinik indeks değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel bir farklılık bulunamamıştır (p <0.05) (Çizelge 4.6).

#### 4.4. Tükürük Örneklerinden Elde Edilen Bulgular

##### 4.4.1. Gruplar arası tükürük IL-1 $\beta$ gen ekspresyonlarının karşılaştırılması

SPS (1.00 $\pm$ 0.42) ve SNS (0.80 $\pm$ 0.19) grupları arası IL-1 $\beta$  gen ekspresyonu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0.364).

SPP (1.40 $\pm$ 0.36) ve SNP (0.36 $\pm$ 0.13) arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0.001).

SPP (1.40 $\pm$ 0.36) ve SPS (1.00 $\pm$ 0.42) grupları arasında IL-1 $\beta$  gen ekspresyonu istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0.05).

SNP (0.36 $\pm$ 0.13) ve SNS (0.80 $\pm$ 0.19) grupları arasında IL-1 $\beta$  gen ekspresyonu istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0.001).

##### 4.4.2. Gruplar arası tükürük IL-6 gen ekspresyonlarının karşılaştırılması

SPS (1.00 $\pm$ 0.34) ve SNS (0.94 $\pm$ 0.27) arasında IL-6 gen ekspresyonunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (p=0.632).

SPP (2.09 $\pm$ 0.47) ve SNP (0.77 $\pm$ 0.20) grupları arası IL-6 gen ekspresyonunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0.001).

SPP (2.09 $\pm$ 0.47) ve SPS (1.00 $\pm$ 0.34) grupları arasında IL-6 salınımı için istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0.001).

SNP (0.77 $\pm$ 0.20) ve SNS (0.94 $\pm$ 0.27) grupları için IL-6 gen ekspresyon seviyeleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (p=0.083).

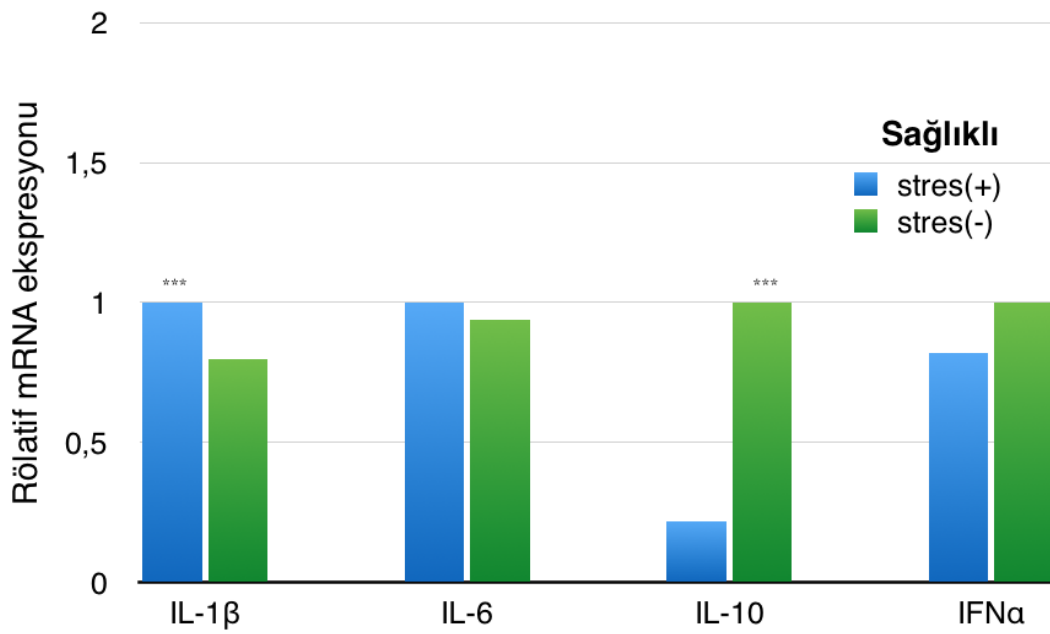
##### 4.4.3. Gruplar arası tükürük IL-10 gen ekspresyonlarının karşılaştırılması

SPS (0.22 $\pm$ 0.05) ve SNS (1.00 $\pm$ 0.30) grupları arasında IL-10 gen ekspresyonu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.001).

SPP ( $0.02 \pm 0.01$ ) ve SNP ( $0.33 \pm 0.10$ ) için IL-10 gen ekspresyonu istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ( $p < 0.001$ ).

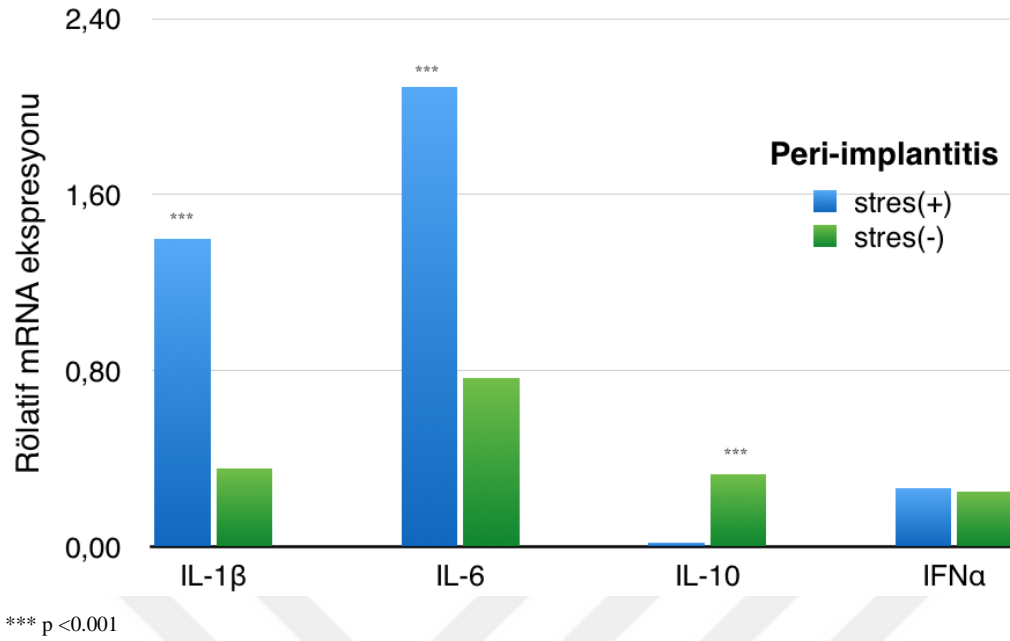
SPP ( $0.02 \pm 0.01$ ) ve SPS ( $0.22 \pm 0.05$ ) grupları arasında IL-10 gen ekspresyonu için istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p < 0.001$ ).

SNP ( $0.33 \pm 0.10$ ) ve SNS ( $1.00 \pm 0.30$ ) grupları arasında IL-10 gen ekspresyonunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p < 0.001$ ).



\*\*\*  $p < 0.001$

Şekil 4.2. Stres(-) ve stres(+) sağlıklı grupta enflamatuvar sitokinlere ait gen ekspresyonlarının karşılaştırılması



Şekil 4.3. Stres(-) ve stres(+) peri-implantitis grubunda enflamatuar sitokinlere ait gen ekspresyonlarının karşılaştırılması

#### 4.4.4. Gruplar arası tükürük IFN $\alpha$ gen ekspresyonlarının karşılaştırılması

SPS ( $1.00 \pm 0.29$ ) ve SNS ( $0.82 \pm 0.20$ ) grupları arasındaki IFN $\alpha$  gen ekspresyonunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ( $p=0.081$ ).

SPP ( $0.27 \pm 0.09$ ) ve SNP ( $0.25 \pm 0.10$ ) grupları arasındaki istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ( $p=0.607$ ).

SPP ( $0.27 \pm 0.09$ ) ve SPS ( $1.00 \pm 0.29$ ) grupları arasındaki IFN $\alpha$  gen ekspresyonunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p < 0.001$ ).

SNP ( $0.25 \pm 0.10$ ) ve SNS ( $0.82 \pm 0.20$ ) grupları arasındaki IFN $\alpha$  gen ekspresyonunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p < 0.001$ ).

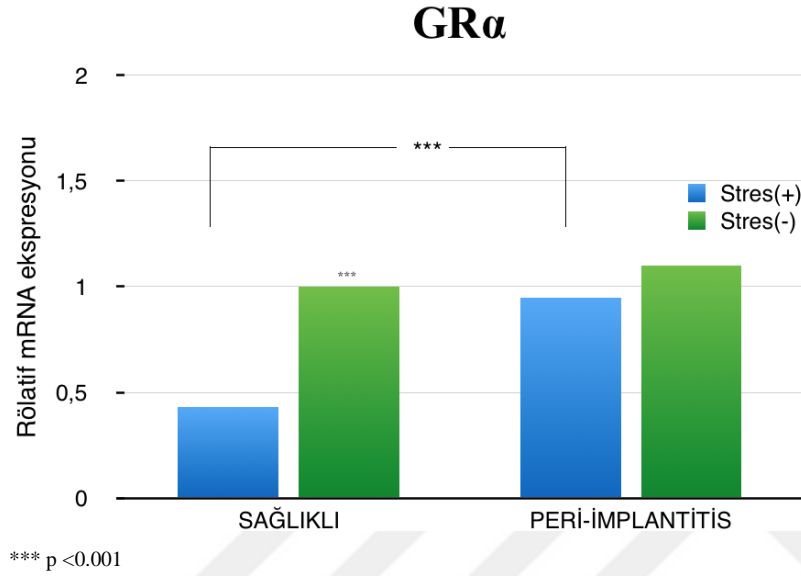
#### 4.4.5. Gruplar arası tükürük GR $\alpha$ gen ekspresyonlarının karşılaştırılması

GR $\alpha$  gen ekspresyonları peri-implantitisli ( $0.81 \pm 0.24$ ) ve sağlıklı gruplar ( $0.81 \pm 0.22$ ) arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p=1.000$ ).



SPS ( $0.43 \pm 0.11$ ) ve SNS ( $1.00 \pm 0.27$ ) grupları arasında GR $\alpha$  gen ekspresyonları için istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p < 0.001$ ).

SPP ( $0.95 \pm 0.12$ ) ve SNP ( $1.10 \pm 0.21$ ) grupları arasında GR $\alpha$  gen ekspresyonları için istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ( $p = 0.065$ ).



Şekil 4.4. GR $\alpha$  gen ekspresyonlarının karşılaştırılması

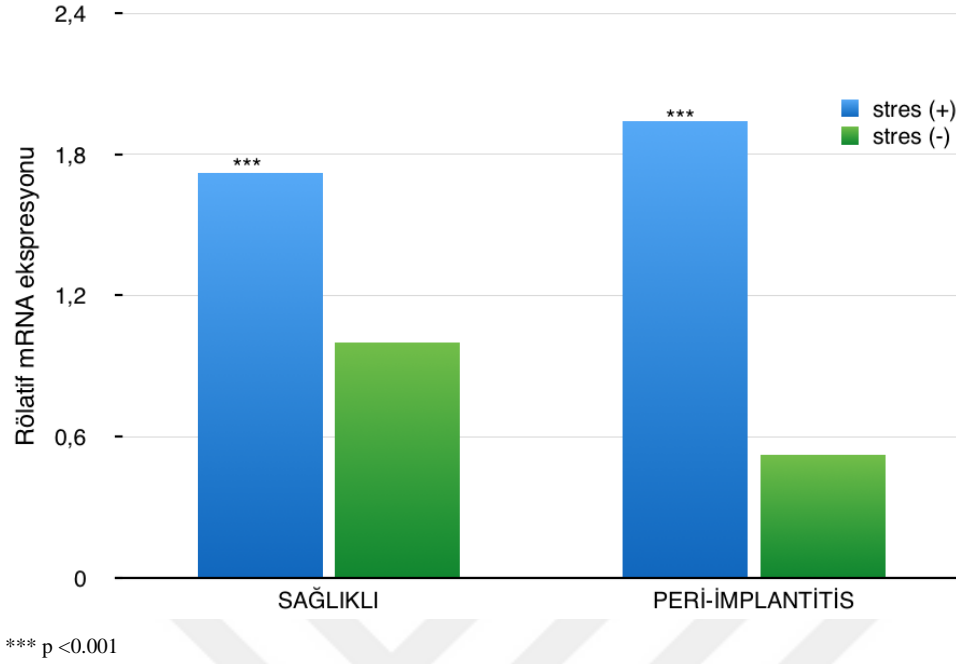
SPP ( $0.95 \pm 0.12$ ) ve SPS ( $0.43 \pm 0.11$ ) grupları arasında GR $\alpha$  gen ekspresyonu için istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p < 0.001$ ).

SNP ( $1.10 \pm 0.21$ ) ve SNS ( $1.00 \pm 0.27$ ) grupları arasında GR $\alpha$  gen ekspresyonu için istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ( $p = 0.384$ ).

#### 4.4.6. Gruplar arası tükürük $\alpha$ -amilaz gen ekspresyonlarının karşılaştırılması

Peri-implantitisli ( $1.64 \pm 0.38$ ) ve sağlıklı gruplar ( $2.10 \pm 0.48$ ) arasında  $\alpha$ -amilaz gen ekspresyonları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ( $p < 0.001$ ).

## $\alpha$ -amilaz



Şekil 4.5.  $\alpha$ -amilaz gen ekspresyonlarının karşılaştırılması

$\alpha$ -amilaz gen ekspresyonu için SPS (1.72±0.38) ve SNS (1.00±0.23) grupları arasında olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0.001).

SPP (1.94±0.49) ve SNP (0.52±0.20) arasında  $\alpha$ -amilaz gen ekspresyonları için istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0.001).

SPP (1.94±0.49) ve SPS (1.72±0.38) grupları arasında  $\alpha$ -amilaz gen ekspresyonları için istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (p=0.174).

SNP (0.52±0.20) ve SNS (1.00±0.23) grupları arasında  $\alpha$ -amilaz gen ekspresyonları için istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0.001).



## 5. TARTIŞMA

İmplant çevresi dokularda meydana gelen enflamatuar lezyonlar genel olarak peri-implant hastalıklar olarak adlandırılıp, peri-implant mukozitis ve peri-implantitis olmak üzere iki sınıfta değerlendirilmektedir. Peri-implant mukozitis, fonksiyondaki osseointegre implantların çevresinde, yumuşak dokuda sınırlı, geri dönebilir enflamatuar reaksiyonu tanımlamaktadır. Peri-implantitis ise peri-implant mukozadaki enflamasyona ilave olarak implantı çevreleyen destek kemiğin kaybıyla karakterize bir enfeksiyonu tanımlar [1, 15].

Periodontitis ve peri-implantitis gibi enflamatuar hastalıkların başlamasında ve ilerlemesinde bir çok risk faktörü etkilidir. Peri-implantitis mikrobiyal birikim ve konak savunması arasındaki dengenin bozulması sonucu meydana gelir. Bakteri plağına karşı erken dönemde verilen konak cevabı implant çevresi dokularda ve dentogingival üniteye benzer şekildedir. Periodontitisle ilişkili risk faktörlerinin, peri-implantitis gelişmesine de neden olduğu kabul edilmektedir. Peri-implantitis gelişmesine neden olan başlıca risk faktörleri zayıf oral hijyen alışkanlıkları, periodontitis hikayesi, diyabet, genetik özellikler, sigara kullanımı gibi bireye ilişkin faktörler ve diğer çevresel risk faktörleri olarak sayılabilir [3]. Stresin de periodontal hastalıkların gelişmesine uygun zemin hazırlayan çevresel risk faktörlerinden birisi olduğu düşünülmektedir. Son yıllarda periodontal hastalıkların stres ile olan ilişkisini araştıran çalışmalarda, stresin periodontal hastalıklar için bir risk faktörü olabileceği belirtilmektedir [9]. Peri-implantitisin etiolojisinde bir çok faktörün rol oynaması hastalığın tedavisinde kesin bir tedavi protokolü uygulanmasını da zorlaştırmaktadır. Etken olan biyofilmin ve peri-implantitis gelişmesine sebep olabilen diğer sistemik ve lokal risk faktörlerinin kontrol altına alınması, peri-implantitisi önlemenin öncelikli yolu olarak düşünülmektedir [21]. Peri-implant hastalıkların risk faktörlerini tanımlamak için az sayıda çalışma bildirilmiş olup ilave araştırmalara gereksinim duyulmaktadır [114]. Çalışmamızda; günümüzde insanların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen, bir çok hastalığın gelişmesine de neden olan stresin peri-implant hastalıklardaki etkisini değerlendirmek amacıyla enflamatuar sitokin seviyeleri ve tükürük stres belirteçlerinin klinik indeksler ile arasındaki ilişki incelenmiştir.

Çalışmamıza Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalına çeşitli nedenlerden dolayı müracaat eden, araştırmaya dahil edilme kriterlerine uygun, yaş ortalaması 55,12 olan, 16'sı kadın, 34'ü erkek, toplam 50 yetişkin birey dahil edilmiştir.

Araştırma öncesi gerekli katılımcı sayısını belirlemek için yapılan power analize göre; 0,45 duyarlılıkta, %95 güvenilirlikte %80 power ile bu çalışma için en az 50 hastanın yeterli olacağı belirlenmiştir.

Mombelli ve ark. (1987) Silness- Loe plak indeksini (1964) ve Loe- Silness gingival indeksini (1967) dental implantlara uygulanabilir şekilde modifiye ederek modifiye plak indeksi (mPI) ve modifiye gingival indeksi (mGI) olarak tanımlamıştır [14]. Çalışmamıza katılan bireylerin peri-implant sağlık durumu; sistemik ve dental anamnezlerinin alınması, klinik olarak mPI, mGI, SK, CD ölçümlerinin yapılması ve radyografik olarak peri-implant destek kemik seviyesinin değerlendirilmesi ile belirlenmiştir. Klinik ölçümler sırasında 0.5 mm çaplı Williams tipi periodontal sond kullanılmıştır. 6. Avrupa Periodontoloji Çalıştayına göre, geleneksel periodontal sond kullanılarak yapılan ölçümlerin, peri-implant mukozaya veya implanta zarar vermeyeceği görüşü bildirilmektedir [12]. Değerlendirmeler sonrası çalışma grupları, sağlıklı implanta sahip bireyler ve peri-implantitisli hastalar olarak ayrılmıştır.

Peri-implantitis vaka tanımlaması için kullanılan kemik kaybı veya kemik kaybı eşik değeri, çalışmalarda önemli derecede farklılık göstermektedir [19]. Lang & Berglundh 7. Avrupa Periodontoloji Çalıştayında peri-implantitis teşhis kriterlerini sondlamada kanama ve/veya süpürasyon varlığı ile krestal kemikte kayıp olarak belirtmiştir. Uygun cep derinliği ölçümünün her zaman mümkün olmadığı, implant veya abutment tasarımlarının ölçümü zorlaştırabileceği ve peri-implant lezyonun yanlış değerlendirilmesine neden olabileceği bildirilmiştir [16]. Sanz & Chapple 8. Avrupa Periodontoloji Çalıştayını ortak bildirisinde, peri-implantitis tanı kriterlerinden kemik kaybının eşik değeri tanımlanmıştır. Bildiriye göre hastanın enflamasyon kriterleri belirgin ve implant cerrahisi sonrası radyografileri mevcut değilse, implant yerleştirilmesini takiben beklenen marjinal kemik seviyesinden vertikal olarak 2 mm kemik kaybı varlığı peri-implantitis teşhisi için eşik değer olarak önerilmiştir [3]. Çalışmamızda 7. Ve 8. Avrupa Periodontoloji Çalıştayını ortak bildirisinde yer alan peri-implantitis teşhis kriterleri kullanılmıştır.

Avrupa Osseointegrasyon Derneğinin 2012 yılında yayınladığı ortak bildiriye göre, implantın yerleştirilmesini takip eden 5-10 senelik zaman içinde, implantların %10'unda, hastaların %20'sinde peri-implantitisle karşılaşmaktadır. Her 5 hastadan 1'inde karşılaşılan bu hastalığın görülme sıklığını azaltabilmek için bireylerin implant

uygulamalarını takiben düzenli olarak idame tedavisine katılmasının ve peri-implant sağlık durumunun düzenli olarak kaydedilmesinin gerekliliği bildirilmiştir. Çalışmamıza katılan bireylerin implant uygulamasını takiben idame tedavisine katılımları incelendiğinde sağlıklı implantlara sahip bireyler ile peri-implantitisli bireyler arasında anlamlı derecede farklılık olduğu görülmüştür ( $p < 0.01$ ).

Son yıllarda peri-implantitisin görülme sıklığındaki artış, hastalığın başlamasında ve ilerlemesinde rol oynayabilecek faktörler üzerine yapılan araştırmaların artmasına neden olmuştur. Zayıf plak kontrolü, sigara kullanımı, periodontal hastalık geçmişi gibi kişiye ait faktörlerin peri-implantitis gelişiminde risk faktörü olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur [15, 178, 179]. Çalışmamızda peri-implantitis grubu bireyleri sağlıklı implant grubu bireyleri ile kıyaslandığında, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte peri-implantitis grubunda sağlıklı gruba göre daha yüksek sigara kullanım alışkanlığına sahip oldukları görülmüştür.

Sigara kullanımı, zayıf oral hijyen alışkanlıkları, diyabet, genetik özellikler gibi faktörlerin periodontal ve peri-implant hastalıklar için risk faktörü olduğunu gösteren çalışmaların yanı sıra psikolojik stresin de periodontal hastalık için bir risk faktörü oluşturabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur [9, 131, 157]. Ancak literatür taraması sonucunda stres ve peri-implantitis arasındaki ilişkiyi gösteren herhangi bir araştırmaya rastlanmamıştır. Çalışmamız, periodontal hastalıklarla ilişkili olduğu düşünülen stresin peri-implantitis ile olası ilişkisini inceleyen ilk araştırmadır.

Çalışmamızda hastaların stres düzeylerini belirlemek için HAD-A, HAD-D, STAI-I, STAI-II ölçekleri kullanılmıştır. Bu ölçekler diş hekimliğinde stres ve anksiyetenin ölçüldüğü çok sayıda çalışmada kullanılmış olup, Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Öner ve Lecompte ile Aydemir ve diğerleri tarafından test edilmiştir [161, 163]. Çalışmamıza katılan bireylerden; stres düzeyini ölçmek için uygulanan anketlerin herhangi birinden kesme puanının altında puan alan 19 birey stres(-) grubu, anketlerin herhangi birinden kesme puanının üzerinde puan alan 31 birey stres(+) grubu oluşturmuştur.

Katılımcıların kendilerinin okuyup yanıtladığı stres düzeyini ölçmeye yönelik anketler, araştırmacının katılımcıyı yönlendirme olasılığını ortadan kaldırır. Ancak bireyler soruları yanlış anlama, yanlış işaretleme gibi istemli veya istemsiz nedenlerle hatalı cevaplar

verebilmektedir [180]. Bu sebepler stres düzeyinin yanlış değerlendirilmesine neden olabilmektedir. Stres düzeyinin ölçümünde daha objektif, daha güvenilir, bireylerin yaş, cinsiyet, karakter özellikleri gibi yaşam tarzına etkileri olan kişisel faktörleri dikkate alarak düzenlenen ölçeklere gereksinim vardır.

Dolic ve ark. (2005) psikolojik parametreler ile periodontal parametreler arasındaki ilişkiyi incelemişler ve gözlemledikleri hasta grubunda periodontal sağlık ile psikolojik faktörler arasında pozitif bir ilişki olduğu sonucuna varmışlardır [181].

Benzer bir çalışma ile Solis ve ark. (2004) periodontal hastalığın klinik parametreleri ve anksiyete, depresyon ve psikiyatrik belirtiler arasındaki ilişkiyi incelemişler ve psikolojik faktörlerin periodontitis üzerine bir etkisi olmadığını belirtmişler. Çalışmalar arasındaki bu tutarsızlığın, örneklem büyüklüğündeki ve gözlemlenen popülasyonlardaki sosyo-kültürel farklılıklardan kaynaklanabileceğini açıklamışlardır [180].

Çalışmamızda sağlıklı ve peri-implantitisli stres(+) gruplara ait klinik parametreler stres(-) gruplara göre istatistiksel olarak olmasa da artış göstermiştir. Çalışmamızda yer alan peri-implantitis grubu bireylerinin çoğunlukla başlangıç ve orta şiddette peri-implantitis olması klinik indeks değerlerinin anlamlı artış göstermemesinin nedeni olarak sayılabilir. İleri seviyede peri-implantitisli bireylerin dahil olduğu araştırmalarda klinik parametrelerde daha anlamlı farklılıkların görülebileceği düşünülmektedir.

Psikolojik stres düzeyini ölçen anketlerin çeşitliliği ve stres düzeyini ölçmeye yönelik standart bir analiz yönteminin olmayışı biyolojik belirteçler üzerinden ölçüm yapılması fikrini ortaya koymuştur [146]. Biyolojik belirteçlerin analizi için tükürük örneklerinin toplanması, kan alma işleminin oluşturacağı stresi yaşatmaması, hızlı ve kolay bir yöntem olması, stresle ilişkili hastalıklar da dahil olmak üzere bir çok hastalığın tanısı amacıyla tercih edilmesine neden olmaktadır [146].

Tükürük, major ve minor tükürük bezlerinden salgılanan, elektrolitler, proteinler, enzimler ve immünglobülinlerden oluşan, hafif düzeyde asidik, muko-seröz, heterojen bir sıvıdır. Tükürük bezleri otonom sinir sistemi tarafından uyarılmaktadır [123, 126]. Tükürüğün çok miktarda enzim, protein, peptid içermesi, oral biyofilm oluşumundaki ve konak savunmasındaki görevleri sebebiyle periodontal hastalıkların başlamasında ve

ilerlemesinde önemli rol oynayabileceği belirtilmektedir [128]. Salgılanan tükürük hacmi ve tükürük akış hızı önemlidir. Günlük salgılanma miktarı kişiden kişiye değişmekle birlikte ortalama olarak 1-1.5 litre arasındadır [123]. Tükürük sıvısı girişimsel olmayan, kolay uygulanabilir yöntemlerle fazla miktarlarda elde edilebilmektedir. Son yıllarda tükürük örnekleri, periodontitis, oral kanser, meme kanseri, tükürük bezi hastalıkları, hepatit gibi sistemik bozuklukların teşhisi amacıyla kullanılmaya başlanmıştır [182]. Tükürükte elde edilen değerler, kan değerleri ile karşılaştırıldığında benzer sonuçlar vermektedir [146]. Tanısal amaçla kullanılacak tükürük uyarılmamış tüm tükürük, mayor tükürük bezlerinden elde edilen uyarılmamış tükürük ve mayor tükürük bezlerinden elde edilen uyarılmış tükürük şeklinde toplanabilmektedir [125]. Tükürük toplama yöntemi, elde edilen verilerin değerlerini ve değerlerin yorumlanmasını etkileyebilmektedir. Tükürük akışını uyarmak için kullanılan parafin, sakız, pamuk rulo, sitrik asit gibi materyallerin tükürük içeriğini etkileyerek analiz sonuçlarını değiştirebileceği bildirilmiş olup uyarılmamış tüm tükürüğün, uyarılmış tükürüğe göre bireyin sistemik durumunu daha güvenilir düzeyde yansıttığı belirtilmektedir [127]. Stres çalışmalarında örneklerin herhangi bir lokal refleks mekanizmasını devreye sokmadan toplanması gerektiği belirtilmiştir [183]. Peri-implant sağlık durumu ile stres düzeyi arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmamızda da, sirkadiyen ritim değişikliklerinden kaçınmak için 08:00-10:00 saatleri arası gerçekleştirilen seansta, bireylerden uyarılmamış tüm tükürük örnekleri elde edilmiştir.

Psikoloji üzerine yapılan bilimsel çalışmalarda tükürük örneklerini ilk kez, parotisten tükürük toplamak için bir cihaz geliştiren Karl Lashley kullanmıştır [184]. Tükürük akış hızı üzerine yapılan psikolojik çalışmaları sonraki dönemlerde tükürük hormonları (kortizol, testosteron, melatonin vb.), immünolojik moleküller (salgisal IgA, C reaktif protein vb.), tükürük bezinden salgılanan proteinler ( $\alpha$ -amilaz vb.), ilaçlar ve ilaç metabolitleri gibi tükürük elemanlarının araştırılması takip etmiştir [185]. Periodontal ve peri-implant dokulardaki biyolojik belirteçlerin tespitinde ELISA, western blot, PCR gibi alternatif yöntemler kullanılabilir. PCR metodu diğer geleneksel ölçüm yöntemlerine göre, çoğalımı eş zamanlı olarak monitörize edebilmesi, daha hassas, hızlı ve verimli bir yöntem olması nedeniyle tercih edilmektedir [186].

Çalışmamızda elde ettiğimiz tükürük örneklerinden IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, IFN $\alpha$ , GR $\alpha$  ve  $\alpha$ -amilaz moleküllerinin gen ekspresyonları qPCR yöntemi kullanılarak incelenmiştir.



Bazı sitokinlerin salınımının zamana bağlı olarak değişebildiği bildirilmiştir. Schierano ve ark. (2003) Implantın yerleştirilmesinin ardından farklı zamanlarda sitokinlerin mRNA ekspresyonunu değerlendirmişler ve IL-10 salınımının ilk 4 ayda arttığını, 8. ayda azalmaya başladığını ve 12. ayda saptanamayacak düzeye gerilediğini bildirmişler. Araştırmacılar sitokin seviyelerindeki bu değişimi, cerrahi sonrası peri-implant dokulardaki immünoenflamatuvar dengenin sağlanmaya çalışılmasıyla açıklamışlardır [100]. Çalışmamıza en az 1 yıldır fonksiyonda, osseointegre implantlara sahip bireyler dahil edilmiş olup ortalama fonksiyon süreleri sağlıklı grup için  $5.32 \pm 3.90$ , peri-implantitis grubu için ortalama  $5.68 \pm 1.52$  yıl olarak belirlenmiştir.

Peri-implantitis patogenezinde rol oynayan biyolojik belirteçlerin saptanması, hastalığın patofizyolojik mekanizmasının daha rahat anlaşılmasını sağlamakta ayrıca organizmanın bağışıklık durumunun değerlendirilmesine olanak sunmaktadır. Yapılan araştırmalar özellikle proenflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin peri-implant hastalığın erken ve ileri evrelerinde rol oynayıp, enflamasyon ve doku yıkım sürecini başlattığını bildirmiştir [18]. Proenflamatuvar sitokinlerden IL-1 $\beta$ 'nin konsantrasyonundaki artış ile peri-implant enfeksiyon şiddetinin gösterilebileceği belirtilmektedir. Sıklıkla proenflamatuvar bir sitokin olarak anılan, IL-6 aynı zamanda anti-enflamatuvar etkiler de gösterebilen multifonksiyonel bir sitokindir. IL-6'nın IL-1 $\beta$  ile sinerjik etki göstererek kemik rezorpsiyonunu uyurabileceği bildirilmiştir [87].

Liskmann ve ark. (2006) peri-implantitisli hastaların tükürüklerinde IL-6 ve IL-10 seviyelerini ELISA yöntemiyle analiz etmiş ve bu değerler ile klinik parametreler arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir. Çalışmanın sonucuna göre IL-6 ve IL-10 seviyeleri peri-implantitis grubunda sağlıklı gruba oranla istatistiksel olarak artış göstermiştir ve IL-6 için 1.5 pg/mg protein, IL-10 için 1.0 pg/mg protein seviyesinin üzerindeki değerlerin peri-implantitis tanısında kullanılabileceği önerilmiştir [91].

Yaghobee ve ark. (2014) sağlıklı ve peri-implantitisli hasta gruplarından elde ettikleri PİOS örneklerinde klinik parametreler ile IL-1 $\beta$  ve IL-6 seviyelerini ölçmüş, peri-implantitisli bireylerde sağlıklı bireylere oranla IL-1 $\beta$  ve IL-6 seviyelerini istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulmuşlardır ve bu sitokinlerin peri-implant dokuların durumunu değerlendirmek için kullanılabileceğini bildirmişlerdir [187]. Çalışmamızda da

stres(+) peri-implantitis grubunda, stres(+) sağlıklı gruba kıyasla IL-1 $\beta$  ve IL-6 gen ekspresyonlarının artışı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.001$ ).

Casado ve ark. (2013) sağlıklı ve peri-implantitisli bölgelerden elde ettikleri PİOS örneklerinde IL-1 $\beta$  ve IL-10 seviyelerini incelemişler ve IL-1 $\beta$  salınımının peri-implantitisli bölgelerde sağlıklı bölgeye oranla daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Sağlıklı bölgelerde antiinflamatuvar özelliklerin baskın olarak görüldüğünü, düşük seviyede IL-1 $\beta$  ve yüksek seviyelerde IL-10 varlığını, IL-10 seviyesinin hastalık belirtileriyle birlikte önemli ölçüde azaldığını bildirmişlerdir [188]. Çalışmamızda da, stres(+) peri-implantitis grubundan elde ettiğimiz tükürük örneklerinde stres(+) sağlıklı gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı farklılıkta IL-1 $\beta$  gen ekspresyonu ( $p < 0.001$ ), stres(+) ve stres(-) sağlıklı grupta ise stres(+) ve stres(-) peri-implantitisli gruba göre istatistiksel olarak anlamlı IL-10 gen ekspresyon artışı gözlenmiştir ( $p < 0.001$ ).

Depresyon en sık rastlanılan psikolojik rahatsızlıklardan biridir. Diyabet, romatoid artirit, obezite ve alerjiler, otoimmün hastalıklar, enflamatuvar bağırsak hastalığı gibi kronik enflamatuvar hastalıklar ile depresyon arasında pozitif bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [189, 190]. Bu pozitif ilişkinin yalnızca kronik hastalıkların bireyler üzerinde yarattığı moral bozukluğundan kaynaklanmadığı, bu koşullar altında değişen sitokin seviyelerinden de kaynaklanabileceği belirtilmiştir [191]. Güncel bilgilere göre, depresyonun tek bir nöral faktöre bağlı olarak gelişmediği bilinmektedir. Çevresel faktörlerden kaynaklanan, özellikle stres kaynaklı uyarıların beyne ulaşmasında görev alan nörotransmitterlerin de etkisiyle, birbiri ile ilişkili sinirsel ağların sonucu olarak meydana gelmektedir. Veriler depresyonun enflamatuvar yanıtta ve immün sistemdeki değişikliklerle ilişkili olabileceğini göstermektedir [189, 190, 192].

Sınav, ayrılık, boşanma, kişinin bir yakını kaybetmesi, finansal sıkıntılar gibi stresli yaşam koşullarının immün sistemi etkilediği, depresyon semptomları gösteren bireylerin immün sisteminin baskılandığı bildirilmiştir. Paik ve ark. (2000), akademik stresin immün sistem üzerine etkisini incelemiş ve stresin IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 seviyelerinde artışa neden olduğunu tespit etmiştir [193].

Deinzer ve ark. (2001) akademik stres altındaki bireyler ve stressiz bireylerin DOS örneklerinde yaptığı çalışmada, stresli bireylerdeki IL-1 $\beta$  seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı artış olduğunu bildirmişlerdir [194].

Johannsen ve ark. (2006) periodontal durum ile DOS ve tükürükteki stres belirteçlerini ve enflamatuar sitokin seviyelerini incelemiş, depresyon belirtileri gösteren bireylerin sağlıklı kontrollere göre daha şiddetli periodontal hastalık parametrelerine ve daha yüksek IL-6 seviyelerine sahip olduğunu tespit etmişlerdir [10]. Çalışmamızda da IL-6 gen ekspresyonu stres(+) peri-implantitis grubunda, stres(-) peri-implantitis grubuna göre anlamlı derecede artış göstermiştir (p <0.001).

HPA ekseninin salgısal aktivitesinin bir çok sitokin tarafından etkilendiği düşünülmesine rağmen, IL-1 $\beta$ , IL-6 gibi proenflamatuar sitokinlerin HPA aksının fizyolojik ve patofizyolojik cevabını büyük oranda etkilediği direkt olarak gösterilmiştir [195].

IL-1 $\beta$ , IL-6 gibi proenflamatuar sitokinlerin aksine IL-10 gibi antienflamatuar sitokinlerin stresli durumlardaki antienflamatuar ve immün sistem düzenleyici etkileri üzerine daha az yoğunlaşmıştır.

Dhabhar ve ark. (2009) depresyon belirtileri gösteren bireylerdeki proenflamatuar-antienflamatuar sitokinlerin salınımını inceledikleri çalışmada, depresif bireylerde IL-10'un istatistiksel olarak daha düşük, IL-6'nın ise istatistiksel olmasa da yüksek konsantrasyonlarda salındığını bildirmişlerdir. Çalışma sonuçlarına göre, sağlıklı şartlarda IL-6 seviyesindeki artışın, antienflamatuar ve immün düzenleyici etkisini göstermesi için IL-10 salınımını uyarması beklenirken, depresif bireylerde bu uyarıcı etkinin daha zayıf gerçekleştiğini belirtmişlerdir [190]. Bu çalışmanın sonuçlarıyla benzer şekilde, yaptığımız araştırmanın sonucunda da stres(+) bireylerde IL-10 gen ekspresyonu stres(-) gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük (p < 0.001), stres(+) sağlıklı grupta, stres(+) peri-implantitisli gruba göre ise anlamlı seviyede yüksek tespit edilmiştir (p < 0.001). Stres(+) bireylerde enflamasyon arttığında antienflamatuar etkinin daha düşük seviyelerde gerçekleşebileceği sonucuna varılmıştır.

İnterferonlar antiviral, antitümoral, antiproliferatif ve immünmodülatör etkilere sahip geniş bir sitokin ailesidir. IFN $\alpha$  tip I interferon olarak da bilinir ve viral, bakteriyel uyarılara

karşı Th1 ve fibroblastlar tarafından üretilirler. Tip II interferon olarak bilinen IFN $\gamma$ 'nın IFN $\alpha$ 'ya göre immün sistemin düzenlenmesinde daha güçlü etkileri vardır ve periodontal hastalıklarla ilgili çalışmalarda IFN $\alpha$ 'ya göre sıklıkla çalışılmaktadır [196]. İmmün sistemde direkt ve indirekt bir çok etkisi olan IFN $\alpha$ , IFN $\gamma$ 'nın da salınımını uyarmaktadır [101].

Wright ve ark. (2008) periodontitisli ve sağlıklı hastalarda IFN $\alpha$  ekspresyonunu incelemişler ve IFN $\alpha$ 'nın artan seviyelerinin periodontal enfeksiyonla ilişkili olabileceğini, IFN $\alpha$ 'nın periodontal hastalıkların patogeneğinde rol oynayabileceğini belirtmişlerdir [196]. Yapılan son çalışmalar IFN $\alpha$  için; antiinflamatuvar genlerin aktivasyonuna, proinflamatuvar genlerin ise inhibisyonuna neden olabildiğini, antiinflamatuvar etkilerin de dahil olduğu multifonksiyonel bir sitokin olduğunu bildirmektedir [197, 198]. Bu bilgileri doğrular şekilde çalışmamızda incelenen IFN $\alpha$  gen ekspresyonları, IL-1 $\beta$  ve IL-6 genlerinin ekspresyonuyla negatif, IL-10 gen ekspresyonuyla ise pozitif bir artış göstermiştir. Stres(+) ve stres(-) peri-implantitis grubunda, stres(+) ve stres(-) sağlıklı gruba göre IFN $\alpha$  gen ekspresyonu, IL-10 gen ekspresyonuna benzer şekilde azalma göstermiştir.

Stres bozuklukları ve depresyonun bağışıklık ve immün süreçler üzerine etkilerini gösteren deneysel insan çalışmalarına göre; gönüllülere düzenli olarak sitokin takviyesinin uygulanması bireylerde depresyon tanısı için gerekli bulguları ortaya çıkarmaktadır. İkinci olarak, duygu durumları değişiklik gösteren bireylerde sitokin ekspresyonları etkilenmektedir ve üçüncü olarak da salınan sitokinlerin seviyesinin yaşanan psikolojik problemin şiddetiyle orantılı olduğu düşünülmektedir [199]. Sitokinlerin depresif bozuklukla ilişkisi ilk olarak hepatit gibi viral hastalıkların tedavisinde interferonların kullanılmasının takibi sırasında tespit edilmiştir. Uzun süreli IFN tedavisi uygulanan hastalarda depresyon benzeri '*hastalık davranışı*' tespit edilmiştir [200].

Çalışmamızda IFN $\alpha$  gen ekspresyonu stres(+) hasta grubunda (n=31), stres(-) hasta grubuna (n=19) göre istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiştir (p <0.001). Stres(+) sağlıklı grup ile stres(-) sağlık grup arası, stres(+) peri-implantitis grubu ile stres(-) peri-implantitis grubu arasında ise IFN $\alpha$  gen ekspresyonu anlamlı bir farklılık göstermemiştir.

$\alpha$ -amilaz mikroorganizmalara karşı inhibitör etki göstererek konak cevabında rol alan bir tükürük proteindir. Periodontal hastalık varlığında tükürükteki konsantrasyonlarının arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur [201]. Sánchez ve ark. (2011) yaptıkları çalışmada, periodontitisteki enflamatuar sürecin sempatik sinir sistemini aktive edip tükürükte  $\alpha$ -amilaz salınımını artırarak tükürüğün koruyucu potansiyelinin sağlandığını bildirmişlerdir [201].

$\alpha$ -amilazın sempatik sinir sistemi aktivitesinin bir göstergesi olabileceği önerilmiştir [202]. Bu bilgi doğrultusunda yapılan çalışmalarla da  $\alpha$ -amilazın psikososyal strese yanıt olarak tükürükte salınabileceği bildirilmiştir [203].

Çalışmamızın sonuçlarına göre stres(+) gruplarda eksprese olan  $\alpha$ -amilaz stres(-) gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ( $p<0.001$ ). Stres(+) peri-implantitis grubunda, enflamatuar belirteçlerin gen ekspresyonundaki artış ile birlikte  $\alpha$ -amilaz seviyesinde de artış olduğu gözlenmiş olup, bu ilişki enflamatuar süreçlerin sempatik sinir sistemini aktive ederek  $\alpha$ -amilaz gen ekspresyonunun artmasına neden olabileceğini düşündürmektedir.

Stresle birlikte hipotalamustan CRH salınmakta, hipofizden ACTH salınımı uyarılmakta ve adrenal korteksten glukokortikoidlerin salınımı artmaktadır [164]. Strese bağlı olarak adrenal korteksten salınan glukokortikoidler, etkilerini gösterebilmek için GR $\alpha$ 'ya bağlanırlar. Bağlanmanın ardından çekirdeğe ulaşan glukokortikoid-glukokortikoid reseptör kompleksi hücresel olarak aktive olur ve glukokortikoidler metabolik etkilerini gösterir. Adrenal korteksten salınan kortizol stres hormonu olarak da bilinen bir glukokortikoiddir. Stresle birlikte glukokortikoid bir hormon olan kortizolün tükürükteki salınımının artışı ve periodontal dokular üzerine etkisinin gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur [10, 131, 204].

GR $\alpha$ , kortizolün aktivasyonunda ve HPA ekseninin negatif geri bildirim mekanizmasının düzenlenmesinde, organizmanın strese adaptasyonunda rol oynamaktadır [205]. Enflamasyon varlığı ve kronik stres gibi çevresel faktörlerin glukokortikoid reseptörlerinin fonksiyonunu etkileyebildiği ve organizmada glukokortikoidlere direnç gelişebildiği bildirilmiştir [206, 207]. Stresle birlikte artış gösteren glukokortikoid hormon salınımı ile GR $\alpha$  gen ekspresyonunun azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Stres

varlığında, major depresyon hastalarında, bipolar bozukluğu olan bireylerde sağlıklı bireylere kıyasla GR $\alpha$ 'nın mRNA ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir [173, 208, 209].

Yapılan deneysel bir periodontitis çalışmasında GR $\alpha$  gen ekspresyonunun, stres varlığında azaldığı, stresin periodontitisin ilerlemesindeki mekanizmaya katkı sağlayabileceği bildirilmiştir [174]. Çalışmamızda da stres(+) sağlıklı grupta stres(-) sağlıklı gruba göre GR $\alpha$  gen ekspresyonunun istatistiksel olarak azaldığı ( $p < 0.001$ ), stres(+) peri-implantitis grubunda stres(-) peri-implantitis grubuna göre istatistiksel anlamlılıkta olmasa da azalma olduğu görülmüştür. Stres(+) peri-implantitis grubu ve stres(+) sağlıklı grup arasındaki GR $\alpha$  gen ekspresyonunda ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ( $p < 0.001$ ).

Çalışmamız sonuçlarına göre  $\alpha$ -amilaz gen ekspresyonunda artışın, GR $\alpha$  gen ekspresyonunda azalmanın anket skorlarına göre belirlediğimiz stres seviyeleri ile iolduğu görülmüştür.

Normal koşullarda HPA ekseninin hiperaktivitesi negatif geri bildirim mekanizmalarıyla durdurulabilirken, uzun süreli stres varlığında veya major depresyon hastalarında bu mekanizma zarar görmektedir. Glukokortikoidler ve sitokinler arasındaki bu önemli geri bildirim döngüsünde, IL-1 $\beta$ , IL-6 gibi proenflamatuar sitokinlerin HPA eksen aktivasyonunda kritik bir öneme sahip olduğu belirtilmiştir [195]. Çalışmamızın sonuçlarına göre de artmış IL-1 $\beta$ , IL-6 ve azalmış GR $\alpha$  gen ekspresyon seviyelerinin stres(+) bireylerde uyumluluk göstermesi, HPA eksenine üzerine benzer bir mekanizmaya sahip olabileceklerini düşündürmektedir.

Çalışma sonuçlarımıza göre; stres(+) peri-implantitis grubunda stres(-) peri-implantitis grubuna göre, stres(+) sağlıklı grupta ise stres(-) sağlıklı gruba göre IL-1 $\beta$ , IL-6 enflamatuar sitokin seviyeleri anlamlı derecede artış ( $p < 0.001$ ), IL-10 seviyesi ise anlamlı derecede azalma göstermiştir ( $p < 0.001$ ). IFN $\alpha$  gen ekspresyonu çalışma sonuçlarımıza göre sağlıklı bireylerde peri-implantitisli bireylere göre ve çalışmaya katılan toplam stres(+) bireylerde stres(-) bireylere göre istatistiksel olmasa da artış göstermiştir.

Stres belirteçlerinden  $\alpha$ -amilaz, stres(+) peri-implantitis grubunda stres(-) peri-implantitis grubuna göre stres(+) sağlıklı grupta da stres(-) sağlıklı gruba göre anlamlı seviyede artış göstermiştir. GR $\alpha$  seviyesi stres(+) peri implantitis grubunda stres(-) peri-implantitis

grubunda ve stres(+) sağlıklı gruba göre, stres(+) sağlıklı grupta ise stres(-) sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı azalma göstermiştir ( $p<0.001$ ).

Çalışmamızda peri-implantitis hastalarından ve sağlıklı implantlara sahip bireylerden elde edilen tükürük örneklerinde stres belirteçleri ve enflamatuar sitokin seviyeleri incelenmiştir. Sonuçlarımıza göre peri-implantitis hastalarında stres varlığının enflamasyon belirteçlerinin seviyesinde artışa sebep olduğu görülmüştür. Çalışmamızın stres ve peri-implantitis ilişkisini inceleyen ilk çalışma olması nedeni ile sonuçlarımızı karşılaştırabileceğimiz diğer araştırmalara ait veriler bulunmamaktadır.



## 6. SONUÇLAR

Sağlıklı implantlara sahip bireylerden ve peri-implantitisli hastalardan elde edilen tükürük örneklerinde stres belirteçleri ve enflamatuar sitokin seviyelerini incelediğimiz çalışmamızın sonuçlarına göre;

Sağlıklı implantlara sahip bireylerin peri-implantitisli hastalara göre klinik parametrelerinin daha düşük olduğu ve implant tedavisinden sonra idame tedavisine olan devamlılıklarının anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür.

Stres(+) peri-implantitis ve stres(-) peri-implantitis grubuna ait klinik indeks değerleri incelendiğinde ise stres(+) peri-implantitis grubuna ait klinik parametrelerin istatistiksel anlamlılıkta olmasa da stres(-) gruba göre daha yüksek olduğu görülmüştür.

Stres(+) sağlıklı ve peri-implantitisli grupların IL-1 $\beta$  ve IL-6 proenflamatuar sitokinlerinin gen ekspresyonları stres(-) sağlıklı ve peri-implantitisli gruplara göre daha yüksek oranda tespit edilmiştir.

Antienflamatuar bir sitokin olan IL-10 gen ekspresyonu ise stres(+) sağlıklı ve peri-implantitisli gruplarda stres(-) sağlıklı ve peri-implantitisli gruplara göre daha düşük seviyelerde gözlenmiştir.

GR $\alpha$  gen ekspresyonunda azalmanın ve  $\alpha$ -amilaz gen ekspresyonunda artışın, çalışmaya dahil bireylerin anket skorlarına göre belirlediğimiz stres(+) ve stres(-) durumları ile ilişkili olduğu görülmüştür.

Genellikle antiviral etkisi ile bilinen IFN $\alpha$  gen ekspresyonları çalışmaya dahil olan tüm sağlıklı ve peri-implantitisli stres(+) olan bireylerde stres(-) olan bireyler e göre daha yüksek oranda tespit edilmiştir. Benzer şekilde IFN $\alpha$  gen ekspresyonlarının, stres(+) sağlıklı grupta stres(+) peri-implantitis grubuna göre, stres(-) sağlıklı grupta stres(-) peri-implantitis grubuna göre yüksek olduğu bulgulanmıştır. Elde ettiğimiz verilere göre; IFN $\alpha$ 'nın antienflamatuar etki gösterebildiği ve stres belirteci olarak da değerlendirilebileceği sonucuna varılmıştır.



Çalışmamızın tüm bu bulgularına göre stres varlığının peri-implantitisle ilişkili enflamasyonun şiddetini artırabileceği, sağlıklı bireylerde ise tek başına bir enflamasyona neden olmayıp sitokin seviyelerini etkileyerek enflamasyona yatkınlığı artırabileceği düşünülmektedir.

Stresin, etiyolojisinde bir çok faktörün de rol oynadığı peri-implantitis için bir risk oluşturabileceği bulgulanmıştır. Bu sebeple implant tedavisi planlamalarında, bireylerin stres durumlarının dikkate alınarak stres faktörünün kontrol altına alınması gerektiği görüşüne varılmıştır. Stres düzeyinin ölçülüp, kronik stres altında olan bireylerin belirlenmesi, hastaların stres durumlarına ilişkin bilinçlendirilmesi, gerekli görüldüğü durumlarda profesyonel yardım için yönlendirilerek multidisipliner bir tedavi yaklaşımı oluşturulmasının peri-implantitisin önlenmesinde veya görülme sıklığının azalmasında faydalı olabileceği görüşüne varılmıştır.

Ancak stresin peri-implant hastalıkların patogenezindeki rolünün tam olarak anlaşılabilmesi için daha geniş kapsamlı ileriki çalışmalara gereksinim vardır.

## KAYNAKLAR

1. Albrektsson, T.I., F. (1994) Consensus report: implant therapy. In: Lang, N. P. & Karring, T. (eds). *Proceedings of the 1st European Workshop on Periodontology*, (pp. 365– 369). Berlin: Quintessence.
2. Mombelli, A. and Lang, N.P. (1998). The diagnosis and treatment of peri-implantitis. *Periodontology 2000*, 17, 63-76.
3. Sanz, M., and Chapple, I. L. (2012). Clinical research on peri-implant diseases: consensus report of Working Group 4. *Journal of Clinical Periodontology*, 39(12), 202-206.
4. Giovannoli, J.L. and Renvert, S. (2012). *Péri-implantites*. Paris: Quintessence international.
5. Linden, G. J., Mullally, B. H., and Freeman, R. (1996). Stress and the progression of periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 23(7), 675-680.
6. Sheridan, J. F., Dobbs, C., Brown, D., and Zwillig, B. (1994). Psychoneuroimmunology: stress effects on pathogenesis and immunity during infection. *Clinical Microbiology Reviews*, 7(2), 200-212.
7. Eriksen, H. R., Olf, M., Murison, R., and Ursin, H. (1999). The time dimension in stress responses: relevance for survival and health. *Psychiatry Research*, 85(1), 39-50.
8. Peruzzo, D. C., Benatti, B. B., Ambrosano, G. M., Nogueira-Filho, G. R., Sallum, E. A., Casati, M. Z., and Nociti Jr, F. H. (2007). A systematic review of stress and psychological factors as possible risk factors for periodontal disease. *Journal of Periodontology*, 78(8), 1491-1504.
9. Genco, R. J., Ho, A. W., Kopman, J., Grossi, S. G., Dunford, R. G., and Tedesco, L. A. (1998). Models to evaluate the role of stress in periodontal disease. *Annals of Periodontology*, 3(1), 288-302.
10. Johannsen, A., Rylander, G., Söder, B., and Marie, Å. (2006). Dental plaque, gingival inflammation, and elevated levels of interleukin-6 and cortisol in gingival crevicular fluid from women with stress-related depression and exhaustion. *Journal of Periodontology*, 77(8), 1403-1409.
11. Smeets, R., Henningsen, A., Jung, O., Heiland, M., Hammächer, C., and Stein, J. M. (2014). Definition, etiology, prevention and treatment of peri-implantitis—a review. *Head & face Medicine*, 10(1), 34.
12. Lindhe, J., and Meyle, J. (2008). Peri-implant diseases: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *Journal of Clinical Periodontology*, 35(s8), 282-285.
13. Lang, N. P., and Lindhe, J. (2015). *Clinical periodontology and implant dentistry*. New Jersey: John Wiley & Sons.

14. Mombelli, A., Oosten, M. A. C., Schürch, E., and Lang, N. P. (1987). The microbiota associated with successful or failing osseointegrated titanium implants. *Molecular Oral Microbiology*, 2(4), 145-151.
15. Zitzmann, N. U., & Berglundh, T. (2008). Definition and prevalence of peri-implant diseases. *Journal of Clinical Periodontology*, 35(s8), 286-291.
16. Lang, N. P., and Berglundh, T. (2011). Periimplant diseases: where are we now?—Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. *Journal of Clinical Periodontology*, 38(11), 178-181.
17. Mombelli A. (1999) Prevention and therapy of peri-implant infections. In N.P. Lang, T. Karring & J. Lindhe (eds.), *Proceedings of the 3rd European Workshop on Periodontology*, Berlin: Quintessenz Verlag, pp. 281-303.
18. Petković-Ćurčin, A., Matić, S., Vojvodić, D., Stamatović, N., and Todorović, T. (2011). Cytokines in pathogenesis of peri-implantitis. *Vojnosanitetski Pregled*, 68(5), 435-440.
19. Derks, J., and Tomasi, C. (2015). Peri-implant health and disease. A systematic review of current epidemiology. *Journal of Clinical Periodontology*, 42(16), 158-171.
20. Figuero, E., Graziani, F., Sanz, I., Herrera, D., and Sanz, M. (2014). Management of peri-implant mucositis and peri-implantitis. *Periodontology 2000*, 66(1), 255-273.
21. Klinge, B., and Meyle, J. (2012). Peri-implant tissue destruction. The Third EAO Consensus Conference 2012. *Clinical Oral Implants Research*, 23(6), 108-110.
22. Salvi, G. E., Cosgarea, R., and Sculean, A. (2017). Prevalence and mechanisms of peri-implant diseases. *Journal of Dental Research*, 96(1), 31-37.
23. Gianserra, R., Cavalcanti, R., Oreglia, F., Manfredonia, M. F., and Esposito, M. (2010). Outcome of dental implants in patients with and without a history of periodontitis: a 5-year pragmatic multicentre retrospective cohort study of 1727 patients. *European Journal of Oral Implantology*, 3(4), 307-314..
24. Pesce, P., Menini, M., Tealdo, T., Bevilacqua, M., Pera, F., & Pera, P. (2014). Peri-implantitis: a systematic review of recently published papers. *International Journal of Prosthodontics*, 27(1), 15-25.
25. Lang, N. P., and Berglundh, T. (2011). Periimplant diseases: where are we now?—Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. *Journal of Clinical Periodontology*, 38(11), 178-181.
26. Lang, N. P., Wetzel, A. C., Stich, H., and Caffesse, R. G. (1994). Histologic probe penetration in healthy and inflamed peri-implant tissues. *Clinical Oral Implants Research*, 5(4), 191-201.

27. Misch, C. E., Perel, M. L., Wang, H. L., Sammartino, G., Galindo-Moreno, P., Trisi, P., Steigmann, M., Rebaudi, A., Palti, A., Pikos, M.A., Schwartz-Arad, D., Choukroun, J., Gutierrez-Perez, J.L., Marenzi, G., Valavanis, D.K. (2008). Implant success, survival, and failure: the International Congress of Oral Implantologists (ICOI) pisa consensus conference. *Implant Dentistry*, 17(1), 5-15.
28. Ericsson, I., and Lindhe, J. (1993). Probing depth at implants and teeth. *Journal of Clinical Periodontology*, 20(9), 623-627.
29. Serino, G., Turri, A., and Lang, N. P. (2013). Probing at implants with peri-implantitis and its relation to clinical peri-implant bone loss. *Clinical Oral Implants Research*, 24(1), 91-95.
30. Froum, S. J., and Rosen, P. S. (2012). A proposed classification for peri-implantitis. *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry*, 32(5), 533.
31. Rosen, P., Clem, D., Cochran, D., Froum, S., McAllister, B., Renvert, S., and Wang, H. L. (2013). Peri-implant mucositis and peri-implantitis: a current understanding of their diagnoses and clinical implications. *Journal of Periodontology*, 84(4), 436-43.
32. Lee, C. T., Huang, Y. W., Zhu, L., and Weltman, R. (2017). Prevalences of peri-implantitis and peri-implant mucositis: systematic review and meta-analysis. *Journal of Dentistry*, 62, 1-12.
33. Valente, N. A., and Andreana, S. (2016). Peri-implant disease: what we know and what we need to know. *Journal of Periodontal & Implant Science*, 46(3), 136-151.
34. Fransson, C., Wennström, J., and Berglundh, T. (2008). Clinical characteristics at implants with a history of progressive bone loss. *Clinical Oral Implants Research*, 19(2), 142-147.
35. Lindhe, J., Berglundh, T., Ericsson, I., Liljenberg, B., and Marinello, C. (1992). Experimental breakdown of peri-implant and periodontal tissues. A study in the beagle dog. *Clinical Oral Implants Research*, 3(1), 9-16.
36. Rams, T. E., Roberts, T. W., Tatum, H., and Keyes, P. H. (1984). The subgingival microbial flora associated with human dental implants. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 51(4), 529-534.
37. Sanz, M., Alandez, J., Lazaro, P., Calvo, J. L., Quirynen, M., and van Steenberghe, D. (1991). Histo-pathologic characteristics of peri-implant soft tissues in Brånemark implants with 2 distinct clinical and radiological patterns. *Clinical Oral Implants Research*, 2(3), 128-134.
38. Salvi, G. E., and Lang, N. P. (2004). Diagnostic parameters for monitoring peri-implant conditions. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 19(7), 1-12.

39. Zitzmann, N. U., Abrahamsson, I., Berglundh, T., and Lindhe, J. (2002). Soft tissue reactions to plaque formation at implant abutments with different surface topography. *Journal of Clinical Periodontology*, 29(5), 456-461.
40. Botero, J. E., González, A. M., Mercado, R. A., Olave, G., and Contreras, A. (2005). Subgingival microbiota in peri-implant mucosa lesions and adjacent teeth in partially edentulous patients. *Journal of Periodontology*, 76(9), 1490-1495.
41. Mombelli, A., Buser, D., and Lang, N. P. (1988). Colonization of osseointegrated titanium implants in edentulous patients. Early results. *Molecular Oral Microbiology*, 3(3), 113-120.
42. Shibli, J. A., Melo, L., Ferrari, D. S., Figueiredo, L. C., Favari, M., and Feres, M. (2008). Composition of supra-and subgingival biofilm of subjects with healthy and diseased implants. *Clinical Oral Implants Research*, 19(10), 975-982.
43. Heitz-Mayfield, L. J., and Lang, N. P. (2010). Comparative biology of chronic and aggressive periodontitis vs. peri-implantitis. *Periodontology 2000*, 53(1), 167-181.
44. Socransky, S. S., Haffajee, A. D., Cugini, M. A., Smith, C., and Kent, R. L. (1998). Microbial complexes in subgingival plaque. *Journal of clinical periodontology*, 25(2), 134-144.
45. Mombelli, A., Casagni, F., and Madianos, P. N. (2002). Can presence or absence of periodontal pathogens distinguish between subjects with chronic and aggressive periodontitis? A systematic review. *Journal of clinical periodontology*, 29(3), 10-21.
46. Fürst, M. M., Salvi, G. E., Lang, N. P., and Persson, G. R. (2007). Bacterial colonization immediately after installation on oral titanium implants. *Clinical Oral Implants Research*, 18(4), 501-508.
47. Christensen, G. D. (1989). Microbial and foreign body factors in the pathogenesis of medical device infections. *Infections Associated with Indwelling Medical Devices*, 27-59.
48. Mombelli, A., and Lang, N. P. (1994). Clinical parameters for the evaluation of dental implants. *Periodontology 2000*, 4(1), 81-86.
49. Page, R. C., and Kornman, K. S. (1997). The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontology 2000*, 14(1), 9-11.
50. Lindhe, J., Berglundh, T., Ericsson, I., Liljenberg, B., and Marinello, C. (1992). Experimental breakdown of peri-implant and periodontal tissues. A study in the beagle dog. *Clinical Oral Implants Research*, 3(1), 9-16.
51. Carcuac, O., and Berglundh, T. (2014). Composition of human peri-implantitis and periodontitis lesions. *Journal of Dental Research*, 93(11), 1083-1088.
52. Marinello, C. P., Berglundh, T., Ericsson, I., Klinge, B., Glantz, P. O., and Lindhe, J. (1995). Resolution of ligature-induced peri-implantitis lesions in the dog. *Journal of Clinical Periodontology*, 22(6), 475-479.

53. Li, J. Y., and Wang, H. L. (2014). Biomarkers associated with periimplant diseases. *Implant dentistry*, 23(5), 607-611.
54. Downing, G. (2001). Biomarkers Definitions working group, biomarkers and surrogate endpoints. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 69, 89-95.
55. Buduneli, N., and Kinane, D. F. (2011). Host-derived diagnostic markers related to soft tissue destruction and bone degradation in periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 38(11), 85-105.
56. JJ, O., Ruscetti FW, and F. C., *Cytokines in Basic and Clinical Immunology*, S. DP and T. AI, Editors. 1994, Appleton & Lange: Connecticut. p. 105-23.
57. Takashiba, S., Naruishi, K., and Murayama, Y. (2003). Perspective of cytokine regulation for periodontal treatment: fibroblast biology. *Journal of Periodontology*, 74(1), 103-110.
58. Bidwell, J., Keen, L., Gallagher, G., Kimberly, R., Huizinga, T., McDermott, M. F., Oksenberg, J., McNicholl, J., Pociot, F., Hardt, C. and D'Alfonso, S. (1999). Cytokine gene polymorphism in human disease: on-line databases. *Genes & Immunity*, 1(1), 3-19.
59. Petkovic, A.B., Matić, S.M., Stamatović, N.V., Vojvodić, D.V., Todorović, T.M., Lazić, Z.R. and Kozomara, R.J. (2010). Proinflammatory cytokines (IL-1beta and TNF-alpha) and chemokines (IL-8 and MIP-1alpha) as markers of peri-implant tissue condition. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 39(5), 478-85.
60. Okada, H., and Murakami, S. (1998). Cytokine expression in periodontal health and disease. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 9(3), 248-266.
61. Isomäki, P., and Punnonen, J. (1997). Pro-and anti-inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis. *Annals of Medicine*, 29(6), 499-507.
62. Jaedicke, K. M., Preshaw, P. M., and Taylor, J. J. (2016). Salivary cytokines as biomarkers of periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 70(1), 164-183.
63. Hönig, J., Rordorf-Adam, C., Siegmund, C., Wiedemann, W., and Erard, F. (1989). Increased interleukin-1 beta (IL-1 $\beta$ ) concentration in gingival tissue from periodontitis patients. *Journal of Periodontal Research*, 24(6), 362-367.
64. Dinarello, C. A. (2011). A clinical perspective of IL-1 $\beta$  as the gatekeeper of inflammation. *European Journal of Immunology*, 41(5), 1203-1217.
65. Martnon, F., Mayor, A., and Tchopp, J. (2009). The inflammasomes: guardians of the body. *Annu. Rev. Immunol*, 27, 229-265.
66. Dinarello, C. A. (2009). Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Annual Review of Immunology*, 27, 519-550.

67. Gaestel, M., Kotlyarov, A., and Kracht, M. (2009). Targeting innate immunity protein kinase signalling in inflammation. *Nature reviews. Drug Discovery*, 8(6), 480.
68. Weber, A., Wasiliew, P., and Kracht, M. (2010). Interleukin-1 (IL-1) pathway. *Science Signaling*, 3(105), cm1-cm1.
69. Dinarello, C. A., Ikejima, T., Warner, S. J., Orencole, S. F., Lonnemann, G., Cannon, J. G., and Libby, P. (1987). Interleukin 1 induces interleukin 1. I. Induction of circulating interleukin 1 in rabbits in vivo and in human mononuclear cells in vitro. *The Journal of Immunology*, 139(6), 1902-1910.
70. Granowitz, E. V., Clark, B. D., Vannier, E., Callahan, M. V., and Dinarello, C. A. (1992). Effect of interleukin-1 (IL-1) blockade on cytokine synthesis: I. IL-1 receptor antagonist inhibits IL-1-induced cytokine synthesis and blocks the binding of IL-1 to its type II receptor on human monocytes. *Blood*, 79(9), 2356-2363.
71. Netea, M. G., Nold-Petry, C. A., Nold, M. F., Joosten, L. A., Opitz, B., van der Meer, J. H., van de Veerdonk, F.L., Ferwerda, G., Heinhuis, B., Devesa, I., Funk, C.J., Mason, R.J., Kullberg, B.J., Rubartelli, A., van der Meer, J.W. and Dinarello, C.A. (2009). Differential requirement for the activation of the inflammasome for processing and release of IL-1 $\beta$  in monocytes and macrophages. *Blood*, 113(10), 2324-2335.
72. Hoffmann, E., Thiefes, A., Buhrow, D., Dittrich-Breiholz, O., Schneider, H., Resch, K., and Kracht, M. (2005). MEK1-dependent delayed expression of Fos-related antigen-1 counteracts c-Fos and p65 NF- $\kappa$ B-mediated interleukin-8 transcription in response to cytokines or growth factors. *Journal of Biological Chemistry*, 280(10), 9706-9718.
73. Bandman, O., Coleman, R. T., Loring, J. F., Seilhamer, J. J., and Cocks, B. G. (2002). Complexity of inflammatory responses in endothelial cells and vascular smooth muscle cells determined by microarray analysis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 975(1), 77-90.
74. Holzberg, D., Knight, C. G., Dittrich-Breiholz, O., Schneider, H., Dörrie, A., Hoffmann, E., Resch, K. and Kracht, M. (2003). Disruption of the c-JUN-JNK complex by a cell-permeable peptide containing the c-JUN  $\delta$  domain induces apoptosis and affects a distinct set of interleukin-1-induced inflammatory genes. *Journal of Biological Chemistry*, 278(41), 40213-40223.
75. Warren, J. S. (1990). Interleukins and tumor necrosis factor in inflammation. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 28(1), 37-59.
76. Feghali, C. A., and Wright, T. M. (1997). Cytokines in acute and chronic inflammation. *Front Biosci*, 2(1), 12-26.
77. Dinarello, C. A. (1991). Reduction of inflammation by decreasing production of interleukin-1 or by specific receptor antagonism. *International Journal of Tissue Reactions*, 14(2), 65-75.

78. Toker, H., Poyraz, O., and Eren, K. (2008). Effect of periodontal treatment on IL-1 $\beta$ , IL-1ra, and IL-10 levels in gingival crevicular fluid in patients with aggressive periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 35(6), 507-513.
79. Hou, L. T., Liu, C. M., Liu, B. Y., Lin, S. J., Liao, C. S., and Rossomando, E. F. (2003). Interleukin-1 $\beta$ , clinical parameters and matched cellular-histopathologic changes of biopsied gingival tissue from periodontitis patients. *Journal of Periodontal Research*, 38(3), 247-254.
80. Kao, R. T., Curtis, D. A., Richards, D. W., and Preble, J. (1995). Increased Interleukin-1 $\beta$  in the Crevicular Fluid of Diseased Implants. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 10(6), 696-701.
81. Ataoglu, H., Alptekin, N. O., Haliloglu, S., Gursel, M., Ataoglu, T., Serpek, B., and Durmus, E. (2002). Interleukin-1 $\beta$ , tumor necrosis factor- $\alpha$  levels and neutrophil elastase activity in peri-implant crevicular fluid. *Clinical Oral Implants Research*, 13(5), 470-476.
82. Fonseca, F. J. P. O., Junior, M. M., Lourenço, E. J. V., Moraes Teles, D., and Figueredo, C. M. (2014). Cytokines expression in saliva and peri-implant crevicular fluid of patients with peri-implant disease. *Clinical Oral Implants Research*, 25(2), 68-72.
83. Hirano, T. (1998). Interleukin 6 and its receptor: ten years later. *International Reviews of Immunology*, 16(3-4), 249-284.
84. Scheller, J., Chalaris, A., Schmidt-Arras, D., and Rose-John, S. (2011). The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 1813(5), 878-888.
85. Holla, L. I., Fassmann, A., Stejskalová, A., Znojil, V., Vaněk, J., and Vacha, J. (2004). Analysis of the interleukin-6 gene promoter polymorphisms in Czech patients with chronic periodontitis. *Journal of Periodontology*, 75(1), 30-36.
86. Rincon, M. (2012). Interleukin-6: from an inflammatory marker to a target for inflammatory diseases. *Trends in Immunology*, 33(11), 571-577.
87. Bozkurt, F. Y., Berker, E., Akkuş, S., and Bulut, Ş. (2000). Relationship between interleukin-6 levels in gingival crevicular fluid and periodontal status in patients with rheumatoid arthritis and adult periodontitis. *Journal of Periodontology*, 71(11), 1756-1760.
88. Hirano, T. (1992). Interleukin-6 and its relation to inflammation and disease. *Clinical Immunology and Immunopathology*, 62(1), S60-S65.
89. Feghali, C. A., Bost, K. L., Boulware, D. W., and Levy, L. S. (1992). Mechanisms of pathogenesis in scleroderma. I. Overproduction of interleukin 6 by fibroblasts cultured from affected skin sites of patients with scleroderma. *The Journal of Rheumatology*, 19(8), 1207-1211.



90. Tan, P. L., Farmiloe, S., Yeoman, S., and Watson, J. D. (1990). Expression of the interleukin 6 gene in rheumatoid synovial fibroblasts. *The Journal of Rheumatology*, 17(12), 1608-1612.
91. Liskmann, S., Vihalemm, T., Salum, O., Zilmer, K., Fischer, K., and Zilmer, M. (2006). Correlations Between Clinical Parameters and Interleukin-6 and Interleukin-10 Levels in Saliva from Totally Edentulous Patients with Peri-implant Disease. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 21(4), 543-550.
92. Mosman, T. R. (1994). Properties and functions of interleukin-10. *Advances in Immunology*, 56, 1-26.
93. Rosenbaum, J. T., and Angell, E. (1995). Paradoxical effects of IL-10 in endotoxin-induced uveitis. *The Journal of Immunology*, 155(8), 4090-4094.
94. Moore, K. W., O'garra, A., Malefyt, R. D. W., Vieira, P., and Mosmann, T. R. (1993). Interleukin-10. *Annual Review of Immunology*, 11(1), 165-190.
95. Zani, S. R., Moss, K., Shibli, J. A., Teixeira, E. R., Oliveira Mairink, R., Onuma, T., Feres, M. and Teles, R. P. (2016). Peri-implant crevicular fluid biomarkers as discriminants of peri-implant health and disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 43(10), 825-832.
96. JJaved, F., Al-Hezaimi, K., Salameh, Z., Almas, K., and Romanos, G. E. (2011). Proinflammatory cytokines in the crevicular fluid of patients with peri-implantitis. *Cytokine*, 53(1), 8-12.
97. Recker, E. N., Avila-Ortiz, G., Fischer, C. L., Pagan-Rivera, K., Brogden, K. A., Dawson, D. V., and Elangovan, S. (2015). A cross-sectional assessment of biomarker levels around implants versus natural teeth in periodontal maintenance patients. *Journal of Periodontology*, 86(2), 264-272.
98. Fiorentino, D. F., Zlotnik, A., Mosmann, T. R., Howard, M., and O'garra, A. (1991). IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages. *The Journal of Immunology*, 147(11), 3815-3822.
99. Hirose, M., Ishihara, K., Saito, A., Nakagawa, T., Yamada, S., and Okuda, K. (2001). Expression of cytokines and inducible nitric oxide synthase in inflamed gingival tissue. *Journal of Periodontology*, 72(5), 590-597.
100. Schierano, G., Bellone, G., Cassarino, E., Pagano, M., Preti, G., and Emanuelli, G. (2003). Transforming Growth Factor- $\beta$  and Interleukin 10 in oral implant sites in humans. *Journal of Dental Research*, 82(6), 428-432.
101. Brassard, D. L., Grace, M. J., and Bordens, R. W. (2002). Interferon- $\alpha$  as an immunotherapeutic protein. *Journal of Leukocyte Biology*, 71(4), 565-581.
102. Wheelock, E. F. (1965). Interferon-like virus-inhibitor induced in human leukocytes by phytohemagglutinin. *Science*, 149(3681), 310-311.
103. Abbas, A.K., Lichtman, A.H. and Pober, J.S. (1994). *Cytokines*, in *Cellular and Molecular Immunology*. Philadelphia, Pa.: W.B. Saunders Co., 240-261.

104. Belardelli, F., and Gresser, I. (1996). The neglected role of type I interferon in the T-cell response: implications for its clinical use. *Immunology Today*, 17(8), 369-372.
105. Mathur, A., Michalowicz, B., Castillo, M., and Aeppell, D. (1996). Interleukin-1 alpha, interleukin-8 and interferon-alpha levels in gingival crevicular fluid. *Journal of Periodontal Research*, 31(7), 489-495.
106. Paul, W. E., and Seder, R. A. (1994). Lymphocyte responses and cytokines. *Cell*, 76(2), 241-251.
107. Miller, A. H. (2009). Mechanisms of cytokine-induced behavioral changes: Psychoneuroimmunology at the translational interface. *Brain, Behavior, and Immunity*, 23(2), 149-158.
108. Raison, C. L., Borisov, A. S., Broadwell, S. D., Capuron, L., Woolwine, B. J., Jacobson, I. M., Nemeroff, C.B. and Miller, A. H. (2005). Depression during pegylated interferon-alpha plus ribavirin therapy: prevalence and prediction. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 66(1), 41.
109. Priestman, T. J. (1980). Initial evaluation of human lymphoblastoid interferon in patients with advanced malignant disease. *The Lancet*, 316(8186), 113-118.
110. Hoyo-Becerra, C., Huebener, A., Trippler, M., Lutterbeck, M., Liu, Z. J., Truebner, K., Bajanowski, T., Gerken, G., Hermann, D.M. and Schlaak, J.F. (2013). Concomitant interferon alpha stimulation and TLR3 activation induces neuronal expression of depression-related genes that are elevated in the brain of suicidal persons. *PloS one*, 8(12), e83149.
111. Morikawa, O., Sakai, N., Obara, H., and Saito, N. (1998). Effects of interferon- $\alpha$ , interferon- $\gamma$  and cAMP on the transcriptional regulation of the serotonin transporter. *European Journal of Pharmacology*, 349(2), 317-324.
112. O'connor, J. C., Lawson, M. A., Andre, C., Moreau, M., Lestage, J., Castanon, N., Kelley, K.W. and Dantzer, R. (2009). Lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior is mediated by indoleamine 2, 3-dioxygenase activation in mice. *Molecular Psychiatry*, 14(5), 511.
113. Zhao, L. J., Hua, X., He, S. F., Ren, H., and Qi, Z. T. (2011). Interferon alpha regulates MAPK and STAT1 pathways in human hepatoma cells. *Virology Journal*, 8(1), 157.
114. Heitz-Mayfield, L. J. (2008). Peri-implant diseases: diagnosis and risk indicators. *Journal of Clinical Periodontology*, 35(8), 292-304.
115. Duarte, P. M., Serrão, C. R., Miranda, T. S., Zanatta, L. C. S., Bastos, M. F., Faveri, M., Figueiredo, L.C. and Feres, M. (2016). Could cytokine levels in the peri-implant crevicular fluid be used to distinguish between healthy implants and implants with peri-implantitis? A systematic review. *Journal of Periodontal Research*, 51(6), 689-698.

116. Taylor, J.J., and Preshaw, P.M. (2016). Gingival crevicular fluid and saliva. *Periodontology 2000*, 70(1), 7-10.
117. Kornman, K.S. (1996). Inflammatory Response in Periodontal Diseases, in T.G. Wilson. (Ed.), *Fundamentals of Periodontics* (pp. 144-160), Quintessence Publ.
118. Barros, S. P., Williams, R., Offenbacher, S., and Morelli, T. (2016). Gingival crevicular fluid as a source of biomarkers for periodontitis. *Periodontology 2000*, 70(1), 53-64.
119. Apse, P., Ellen, R. P., Overall, C. M., and Zarb, G. A. (1989). Microbiota and crevicular fluid collagenase activity in the osseointegrated dental implant sulcus: a comparison of sites in edentulous and partially edentulous patients. *Journal of Periodontal Research*, 24(2), 96-105.
120. Wennström, J. L., Ekestubbe, A., Gröndahl, K., Karlsson, S., and Lindhe, J. (2004). Oral rehabilitation with implant-supported fixed partial dentures in periodontitis-susceptible subjects. *Journal of Clinical Periodontology*, 31(9), 713-724.
121. Sorsa, T., Tervahartiala, T., Stenman, M., Suomalainen, K., and Mäntylä, P. (2004). Chair-side diagnostic point-of-care MMP-tools in periodontitis and peri-implantitis. *Nordic dentistry*.
122. Sorsa, T., Tjäderhane, L., Kontinen, Y. T., Lauhio, A., Salo, T., Lee, H. M., Golub, L.M., Brown, D.L. and Mäntylä, P. (2006). Matrix metalloproteinases: contribution to pathogenesis, diagnosis and treatment of periodontal inflammation. *Annals of Medicine*, 38(5), 306-321.
123. Humphrey, S.P., and Williamson, R.T. (2001). A review of saliva: normal composition, flow, and function. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 85(2), 162-169.
124. Kaufman, E., and Lamster, I. B. (2000). Analysis of saliva for periodontal diagnosis. *Journal of clinical periodontology*, 27(7), 453-465.
125. Williamson, S., Munro, C., Pickler, R., Grap, M. J., and Elswick, R. K. (2012). Comparison of biomarkers in blood and saliva in healthy adults. *Nursing Research and Practice*, 2012, 4.
126. Edgar, W.M. (1992). Saliva: its secretion, composition and functions. *British dental journal*, 172(8), 305-312.
127. Munro, C. L., Grap, M. J., Jablonski, R., and Boyle, A. (2006). Oral health measurement in nursing research: state of the science. *Biological Research for Nursing*, 8(1), 35-42.
128. Giannobile, W. V., Beikler, T., Kinney, J. S., Ramseier, C. A., Morelli, T., and Wong, D. T. (2009). Saliva as a diagnostic tool for periodontal disease: current state and future directions. *Periodontology 2000*, 50(1), 52-64.

129. Hu, S., Arellano, M., Boontheung, P., Wang, J., Zhou, H., Jiang, J., Elashoff, D., Wei, R., Loo, J.A., and Wong, D.T. (2008). Salivary proteomics for oral cancer biomarker discovery. *Clinical Cancer Research*, 14(19), 6246-6252.
130. Hu, S., Wang, J., Meijer, J., Jeong, S., Xie, Y., Yu, T., Zhou, H., Henry, S., Vissink, A., Pijpe, J., Kallenberg, C., Elashoff, D., Loo, J.A. and Wong, D.T. (2007). Salivary proteomic and genomic biomarkers for primary Sjögren's syndrome. *Arthritis & Rheumatology*, 56(11), 3588-3600.
131. Rai, B., Kaur, J., Anand, S. C., and Jacobs, R. (2011). Salivary stress markers, stress, and periodontitis: a pilot study. *Journal of Periodontology*, 82(2), 287-292.
132. Akcali, A., Huck, O., Tenenbaum, H., Davideau, J. L., and Buduneli, N. (2013). Periodontal diseases and stress: a brief review. *Journal of Oral Rehabilitation*, 40(1), 60-68.
133. Bustin, S. A. (2000). Absolute quantification of mRNA using real-time reverse transcription polymerase chain reaction assays. *Journal of Molecular Endocrinology*, 25(2), 169-193.
134. Heid, C. A., Stevens, J., Livak, K. J., and Williams, P. M. (1996). Real time quantitative PCR. *Genome Research*, 6(10), 986-994.
135. Yamazaki, K., Nakajima, T., Kubota, Y., Gemmell, E., Seymour, G. J., and Hara, K. (1997). Cytokine messenger RNA expression in chronic inflammatory periodontal disease. *Molecular Oral Microbiology*, 12(5), 281-287.
136. Kubista, M., Andrade, J. M., Bengtsson, M., Forootan, A., Jonák, J., Lind, K., Sindelka, R., Sjöback, R., Sjögreen, B., Strömbom, L., Ståhlberg, A. and Zoric, N. (2006). The real-time polymerase chain reaction. *Molecular Aspects of Medicine*, 27(2), 95-125.
137. Hall, J., Pehrson, N. G., Ekestubbe, A., Jemt, T., and Friberg, B. (2015). A controlled, cross-sectional exploratory study on markers for the plasminogen system and inflammation in crevicular fluid samples from healthy, mucositis and peri-implantitis sites. *European Journal of Oral Implantology*, 8(2), 153-166.
138. Mardegan, G. P., Shibli, J. A., Roth, L. A., Faveri, M., Giro, G., and Bastos, M. F. (2017). Transforming growth factor- $\beta$ , interleukin-17, and IL-23 gene expression profiles associated with human peri-implantitis. *Clinical Oral Implants Research*, 28(7), 10-15.
139. Li, Y., Zhou, X., St. John, M. A. R., and Wong, D. T. W. (2004). RNA profiling of cell-free saliva using microarray technology. *Journal of Dental Research*, 83(3), 199-203.
140. Park, N. J., Zhou, X., Yu, T., Brinkman, B. M., Zimmermann, B. G., Palanisamy, V., and Wong, D. T. (2007). Characterization of salivary RNA by cDNA library analysis. *Archives of Oral Biology*, 52(1), 30-35.

141. Dalago, H. R., Schuldt Filho, G., Rodrigues, M. A. P., Renvert, S., and Bianchini, M. A. (2017). Risk indicators for Peri-implantitis. A cross-sectional study with 916 implants. *Clinical Oral Implants Research*, 28(2), 144-150.
142. Boggs, S., Ibieyou, N., El-Helali, R., and Hwang, S. (2015). Peri-implant diseases: an overview. *Dent Update*, 42, 166-184.
143. Daubert, D. M., Weinstein, B. F., Bordin, S., Leroux, B. G., and Flemmig, T. F. (2015). Prevalence and predictive factors for peri-implant disease and implant failure: a cross-sectional analysis. *Journal of Periodontology*, 86(3), 337-347.
144. Mombelli, A., Müller, N., and Cionca, N. (2012). The epidemiology of peri-implantitis. *Clinical Oral Implants Research*, 23(6), 67-76.
145. Szabo, S., Tache, Y., and Somogyi, A. (2012). The legacy of Hans Selye and the origins of stress research: a retrospective 75 years after his landmark brief “letter” to the editor# of nature. *Stress*, 15(5), 472-478.
146. Akcali, A., Huck, O., Tenenbaum, H., Davideau, J.L., and Buduneli, N. (2013). Periodontal diseases and stress: a brief review. *Journal of Oral Rehabilitation*, 40(1), 60-68.
147. Dhabhar, F. S. (2002). Stress-induced augmentation of immune function—the role of stress hormones, leukocyte trafficking, and cytokines. *Brain, Behavior, and Immunity*, 16(6), 785-798.
148. Ursin, H. (1978). Activation, coping, and psychosomatics. *Psychobiology of stress: A study of coping men*, 201-228.
149. Karamustafaloğlu, O., and Yumrukçal, H. (2011). Depresyon ve anksiyete bozuklukları. *Şişli Eftal Hastanesi Tıp Bülteni*, 45, 65-74.
150. McEwen, B. S. (2010). Stress: Homeostasis, rheostasis, allostasis and allostatic load. *Stress Science: Neuroendocrinology*, 10-14.
151. Rom, O. and Reznick, A. Z. (2015). The stress reaction: a historical perspective. In *Respiratory Contagion* (pp. 1-4). Switzerland: Springer International Publishing.
152. Fink, G. (2010). Stress: definition and history. *Stress Science: Neuroendocrinology*, 3-9.
153. Tsigos, C., and Chrousos, G.P. (2002). Hypothalamic–pituitary–adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *Journal of Psychosomatic Research*, 53(4), 865-871.
154. Kunz-Ebrecht, S. R., Mohamed-Ali, V., Feldman, P. J., Kirschbaum, C., and Steptoe, A. (2003). Cortisol responses to mild psychological stress are inversely associated with proinflammatory cytokines. *Brain, Behavior, and Immunity*, 17(5), 373-383.

155. Kvetnansky, R., Sabban, E. L., and Palkovits, M. (2009). Catecholaminergic systems in stress: structural and molecular genetic approaches. *Physiological Reviews*, 89(2), 535-606.
156. Page, R.C. (1998). The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: inversion of a paradigm. *Annals of Periodontology*, 3(1), 108-120.
157. Monteiro da Silva, A. M., Oakley, D. A., Newman, H. N., Nohl, F. S., and Lloyd, H. M. (1996). Psychosocial factors and adult onset rapidly progressive periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 23(8), 789-794
158. Williams, T.J. (1990). Effect of glucocorticosteroids on microvascular permeability. *The American Review of Respiratory Disease*, 141, S39-S43.
159. Dimsdale, J. E., and Moss, J. (1980). Plasma catecholamines in stress and exercise. *Jama*, 243(4), 340-342.
160. Zigmond, A. S., and Snaith, R. P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 67(6), 361-370.
161. Anksiyete, A.Ö.H. (1997). Depresyon Ölçeği Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 8(4), 280-287.
162. Spielberger, C.D., Gorsuch, R.L., and Lushene, R.E. (1970). *Manual for the state-trait anxiety inventory*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.
163. Öner, N. and LeCompte, W.A. (1985). *Durumluk-sürekli kaygı envanteri el kitabı*. İstanbul: Boğaziçi Üniversitesi Yayınları.
164. Raedler, T.J. (2011). Inflammatory mechanisms in major depressive disorder. *Current Opinion in Psychiatry*, 24(6), 519-525.
165. Galon, J., Franchimont, D., Hiroi, N., Frey, G., Boettner, A., Ehrhart-Bornstein, M., O'Shea, J.J., Chrousos, G.P. and Bornstein, S. R. (2002). Gene profiling reveals unknown enhancing and suppressive actions of glucocorticoids on immune cells. *The Federation of American Societies for Experimental Biology Journal*, 16(1), 61-71.
166. De Bosscher, K., Vanden Berghe, W., and Haegeman, G. (2003). The interplay between the glucocorticoid receptor and nuclear factor- $\kappa$ B or activator protein-1: molecular mechanisms for gene repression. *Endocrine Reviews*, 24(4), 488-522.
167. Nicolaidis, N. C., Galata, Z., Kino, T., Chrousos, G. P., and Charmandari, E. (2010). The human glucocorticoid receptor: molecular basis of biologic function. *Steroids*, 75(1), 1-12.
168. López, J. F., Chalmers, D. T., Little, K. Y., and Watson, S. J. (1998). Regulation of serotonin 1A, glucocorticoid, and mineralocorticoid receptor in rat and human hippocampus: implications for the neurobiology of depression. *Biological psychiatry*, 43(8), 547-573.

169. Sapolsky, R. M., Romero, L. M., and Munck, A. U. (2000). How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocrine Reviews*, 21(1), 55-89.
170. Lupien, S. J., McEwen, B. S., Gunnar, M. R., and Heim, C. (2009). Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(6), 434-45.
171. Oakley, R. H., Jewell, C. M., Yudit, M. R., Bofetiado, D. M., and Cidlowski, J. A. (1999). The dominant negative activity of the human glucocorticoid receptor  $\beta$  isoform specificity and mechanisms of action. *Journal of Biological Chemistry*, 274(39), 27857-27866.
172. De Castro, M., Elliot, S., Kino, T., Bamberger, C., Karl, M., Webster, E., and Chrousos, G. P. (1996). The non-ligand binding beta-isoform of the human glucocorticoid receptor (hGR beta): tissue levels, mechanism of action, and potential physiologic role. *Molecular Medicine*, 2(5), 597.
173. Matsubara, T., Funato, H., Kobayashi, A., Nobumoto, M., and Watanabe, Y. (2006). Reduced glucocorticoid receptor  $\alpha$  expression in mood disorder patients and first-degree relatives. *Biological Psychiatry*, 59(8), 689-695.
174. Lu, H., Xu, M., Wang, F., Liu, S., Gu, J., Lin, S., and Zhao, L. (2016). Chronic stress accelerates ligature-induced periodontitis by suppressing glucocorticoid receptor- $\alpha$  signaling. *Experimental & Molecular Medicine*, 48(3), e223.
175. Juruena, M. F., Cleare, A. J., and Pariante, C. M. (2004). The hypothalamic pituitary adrenal axis, glucocorticoid receptor function and relevance to depression. *Revista brasileira de psiquiatria*, 26(3), 189-201.
176. Rohleder, N., and Nater, U. M. (2009). Determinants of salivary  $\alpha$ -amylase in humans and methodological considerations. *Psychoneuroendocrinology*, 34(4), 469-485.
177. Haririan, H., Bertl, K., Laky, M., Rausch, W. D., Böttcher, M., Matejka, M., Andrukhov, O. and Rausch-Fan, X. (2012). Salivary and serum chromogranin A and  $\alpha$ -amylase in periodontal health and disease. *Journal of Periodontology*, 83(10), 1314-1321.
178. Roos-Jansåker, A. M., Renvert, H., Lindahl, C., and Renvert, S. (2006). Nine-to fourteen-year follow-up of implant treatment. Part III: factors associated with peri-implant lesions. *Journal of Clinical Periodontology*, 33(4), 296-301.
179. Ferreira, S. D., Silva, G. L., Cortelli, J. R., Costa, J. E., and Costa, F. O. (2006). Prevalence and risk variables for peri-implant disease in Brazilian subjects. *Journal of Clinical Periodontology*, 33(12), 929-935.
180. Solis, A. C. O., Lotufo, R. F. M., Pannuti, C. M., Brunheiro, E. C., Marques, A. H., and Lotufo-Neto, F. (2004). Association of periodontal disease to anxiety and depression symptoms, and psychosocial stress factors. *Journal of Clinical Periodontology*, 31(8), 633-638.

181. Dolic, M., Bailer, J., Staehle, H. J., and Eickholz, P. (2005). Psychosocial factors as risk indicators of periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 32(11), 1134-1140
182. Zhang, L., Henson, B. S., Camargo, P. M., and Wong, D. T. (2009). The clinical value of salivary biomarkers for periodontal disease. *Periodontology 2000*, 51(1), 25-37.
183. Bosch, J. A., Veerman, E. C., de Geus, E. J., and Proctor, G. B. (2011).  $\alpha$ -Amylase as a reliable and convenient measure of sympathetic activity: don't start salivating just yet!. *Psychoneuroendocrinology*, 36(4), 449-453.
184. Lashley, K.S. (1916). The human salivary reflex and its use in psychology. *Psychological Review*, 23(6), 446.
185. Bosch, J. A. (2014). The use of saliva markers in psychobiology: mechanisms and methods. In *Saliva: Secretion and Functions* (Vol. 24, pp. 99-108). Karger Publishers.
186. Lee, Y. H., and Wong, D. T. (2009). Saliva: an emerging biofluid for early detection of diseases. *American Journal of Dentistry*, 22(4), 241.
187. Yaghobee, S., Khorsand, A., Rasouli Ghohroudi, A. A., Sanjari, K., and Kadkhodazadeh, M. (2014). Assessment of interleukin-1 $\beta$  and interleukin-6 in the crevicular fluid around healthy implants, implants with peri-implantitis, and healthy teeth: a cross-sectional study. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 40(5), 220-224.
188. Casado, P. L., Canullo, L., de Almeida Filardy, A., Granjeiro, J. M., Barboza, E. P., and Duarte, M. E. L. (2013). Interleukins 1 $\beta$  and 10 expressions in the periimplant crevicular fluid from patients with untreated periimplant disease. *Implant Dentistry*, 22(2), 143-150.
189. Khansari, P.S., and Sperlagh, B. (2012). Inflammation in neurological and psychiatric diseases. *Inflammopharmacology*, 20(3), 103-107.
190. Dhabhar, F. S., Burke, H. M., Epel, E. S., Mellon, S. H., Rosser, R., Reus, V. I., and Wolkowitz, O. M. (2009). Low serum IL-10 concentrations and loss of regulatory association between IL-6 and IL-10 in adults with major depression. *Journal of Psychiatric Research*, 43(11), 962-969.
191. Rook, G. A., and Lowry, C. A. (2009). The hygiene hypothesis and affective and anxiety disorders. In *The hygiene hypothesis and Darwinian Medicine* (pp. 189-220). Switzerland: Birkhäuser Basel.
192. Stone, E. A., Lin, Y., and Quartermain, D. (2008). A final common pathway for depression? Progress toward a general conceptual framework. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 32(3), 508-524.
193. Paik, I. H., Toh, K. Y., Lee, C., Kim, J. J., and Lee, S. J. (2000). Psychological stress may induce increased humoral and decreased cellular immunity. *Behavioral Medicine*, 26(3), 139-141.



194. Deinzer, R., Hilpert, D., Bach, K., Schawacht, M., and Herforth, A. (2001). Effects of academic stress on oral hygiene—a potential link between stress and plaque-associated disease?. *Journal of Clinical Periodontology*, 28(5), 459-464.
195. Turnbull, A. V., and Rivier, C. L. (1999). Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: actions and mechanisms of action. *Physiological Reviews*, 79(1), 1-71.
196. Wright, H. J., Matthews, J. B., Chapple, I. L., Ling-Mountford, N., and Cooper, P. R. (2008). Periodontitis associates with a type 1 IFN signature in peripheral blood neutrophils. *The Journal of Immunology*, 181(8), 5775-5784.
197. Benveniste, E. N., and Qin, H. (2007). Type I interferons as anti-inflammatory mediators. *Science Signal Transduction Knowledge Environment*, 2007(416), 70-70.
198. Tilg, H., and Kaser, A. (1999). Interferons and their role in inflammation. *Current Pharmaceutical Design*, 5, 771-786.
199. Smith, S. R. (1997). Immunological Evidence Supporting The Immune-Cytokine Model of Depression. *Cytokines and Depression*.
200. Yirmiya, R., Pollak, Y., Morag, M., Reichenberg, A., Barak, O., Avitsur, R., Avit, S.H., Ovadia, H., Weidenfeld, J., Morag, A., Newman, M. E., Pollmächer, T. and Newman, M. E. (2000). Illness, cytokines, and depression. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 917(1), 478-487.
201. Sánchez, G. A., Miozza, V., Delgado, A., and Busch, L. (2011). Determination of salivary levels of mucin and amylase in chronic periodontitis patients. *Journal of Periodontal Research*, 46(2), 221-227.
202. Chatterton, R. T., Vogelsong, K. M., Lu, Y. C., Ellman, A. B., and Hudgens, G. A. (1996). Salivary  $\alpha$ -amylase as a measure of endogenous adrenergic activity. *Clinical Physiology and Functional Imaging*, 16(4), 433-448.
203. Chatterton, R. T., Vogelsong, K. M., Lu, Y. C., Ellman, A. B., and Hudgens, G. A. (1996). Salivary  $\alpha$ -amylase as a measure of endogenous adrenergic activity. *Clinical Physiology and Functional Imaging*, 16(4), 433-448.
204. Hilgert, J. B., Hugo, F. N., Bandeira, D. R., and Bozzetti, M. C. (2006). Stress, cortisol, and periodontitis in a population aged 50 years and over. *Journal of Dental Research*, 85(4), 324-328.
205. Holsboer, F. (2000). The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology*, 23(5), 477-501.
206. Pace, T. W., Hu, F., and Miller, A. H. (2007). Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression. *Brain, Behavior, and Immunity*, 21(1), 9-19.

207. Marques, A. H., Silverman, M. N., and Sternberg, E. M. (2009). Glucocorticoid dysregulations and their clinical correlates. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1179(1), 1-18.
208. Miller, G. E., and Chen, E. (2006). Life stress and diminished expression of genes encoding glucocorticoid receptor and  $\beta$ 2-adrenergic receptor in children with asthma. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(14), 5496-5501.
209. Raison, C. L., and Miller, A. H. (2003). When not enough is too much: the role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders. *American Journal of Psychiatry*, 160(9), 1554-1565.







**EKLER**

## EK-1. Bilgilendirilmiş hasta onam formu

**BİLGİLENDİRİLMİŞ HASTA ONAM FORMU**

**Araştırmanın Adı:** “Peri-İmplantitis Hastalarında Tükürük Stres Belirteçleri Ve Enflamatuar Sitokin Seviyelerinin Değerlendirilmesi”

**Sorumlu Araştırmacı Adı:** Prof. Dr. F. Berrin ÜNSAL

G.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji A.D.’da yürütülmekte olan “Peri-İmplantitis Hastalarında Tükürük Stres Belirteçleri Ve Enflamatuar Sitokin Seviyelerinin Değerlendirilmesi” konulu çalışmaya katılmanız istenmektedir.

Bu çalışmada, günümüzün en yaygın sorunlarından biri olan stresin, diş hekimliğinde günümüzün en büyük sorunlarından biri haline gelen peri-implantitis üzerine olan etkisinin araştırılması amaçlanmaktadır. Çalışmamızda implantlarınızın, dişlerinizin ve dişetlerinizin durumunu kayıt altına almak için periodontal sond dediğimiz aletle ağızınızda ölçümler yapılacaktır. Tükürüğünüz içerisindeki strese ilişkin biyolojik belirteçler araştırılacak olup 5 dakika boyunca sizlere verdiğimiz polipropilen tüplere tükürmeniz istenecektir. Stres durumunuzu ölçmeye yönelik hazırlanan anketler sizlere verilecek ve doldurmanız istenecektir. Her aşamada elde edilen bilgiler sizinle paylaşılacaktır. Çalışma dahilinde sizlerden herhangi bir materyal için para ödemeniz talep edilmeyecektir.

Bu klinik çalışmada yer almayı kabul ediyorum. Çalışmanın amacı, uygulanması planlanan tedavi tüm detaylarıyla anlatıldı. Tam olarak bilgilendirildim. Tedavilerim öncesinde klinik ölçümler, tükürük örnekleri gibi tedavi ile ilgili her türlü kaydın alınabileceği ve kişilik haklarıma saygı göstermek koşuluyla bilimsel olarak kullanılabileceğini karşılıksız olarak kabul ettim.

Çalışmanın amacı ve sonuçları Dt. Fatma SOYSAL tarafından bana açıklanmıştır.

Hastanın adı soyadı:

İmza

Doktor adı soyadı:

İmza

## EK-2. Hasta anamnez formu

TARİH:

Hastanın Adı-Soyadı...: Cinsiyet... ..:

Doğum tarihi.....: Medeni hali...:

Adres ve telefon.....:

Eğitim düzeyi: Mesleği : Gelir düzeyi:

<input type="checkbox"/> İlkokul <input type="checkbox"/> Ortaokul <input type="checkbox"/> Lise <input type="checkbox"/> Üniversite <input type="checkbox"/> Yüksek lisans/ Master / Doktora	<input type="checkbox"/> İşsiz <input type="checkbox"/> Çalışıyor <input type="checkbox"/> Emekli <input type="checkbox"/> Diğer	<input type="checkbox"/> ≤1000 tl <input type="checkbox"/> 1000-2000 tl <input type="checkbox"/> ≥2000 tl
---	---	---

## Dental Hikaye

Aşağıdakilerle ilgili bir sorunuz var mı?

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Ağız kokusu<br><input type="checkbox"/> Dişeti çekilmesi<br><input type="checkbox"/> Termal uyarılara karşı hassasiyet<br><input type="checkbox"/> Dişetinde kanama<br><input type="checkbox"/> Ağrı | <input type="checkbox"/> Dişlerde sallanma<br><input type="checkbox"/> Dişeti büyümesi<br><input type="checkbox"/> Diş gıcırdatma<br><input type="checkbox"/> Çene eklemlerinde problem<br><input type="checkbox"/> Dişler arasında gıda birikimi |
|---|---|

En son diş hekimi ziyareti

- 1 yıldan az  1 yıldan fazla

Düzenli dişhekimine gidiyor musunuz?

Gidiş periyotları.....:

Daha önce diş çekimi yapıldı mı, ne zaman, ne sebeple ?

Dental tedavi uygulamalarıyla ilgili komplikasyon hikayesi var mı?

Daha önce periodontal tedavi uygulaması yapıldı mı?

- Evet  Hayır

Dişipi kullanma sıklığı.....:

Diş fırçalama sıklığı.....:

Stress durumunda fırçalamayı ihmal ediyormusunuz?

- Evet  Hayır

EK-2. (devam) Hasta anamnez formu

## Medikal Hikaye

Önemli bir hastalık ya da ameliyat geçirdiniz mi ?

### Sistemik hastalıklar

- |  |  |  |
|--|--|--|
| <input type="checkbox"/> Psikiyatrik destek    | <input type="checkbox"/> AIDS            | <input type="checkbox"/> Kemoterapi        |
| <input type="checkbox"/> Kalp hastalığı        | <input type="checkbox"/> Anemi           | <input type="checkbox"/> Kortizon tedavisi |
| <input type="checkbox"/> Dolaşım problemi      | <input type="checkbox"/> Romatoid artrit | <input type="checkbox"/> Epilepsi          |
| <input type="checkbox"/> Yüksek tansiyon       | <input type="checkbox"/> Diyabet         | <input type="checkbox"/> Glokom            |
| <input type="checkbox"/> Böbrek hastalığı      | <input type="checkbox"/> Yapay eklem     | <input type="checkbox"/> Kalp pili         |
| <input type="checkbox"/> Karaciğer hastalığı   | <input type="checkbox"/> Astım           | <input type="checkbox"/> Hemofili          |
| <input type="checkbox"/> Nörolojik rahatsızlık | <input type="checkbox"/> Kan hastalığı   | <input type="checkbox"/> Tiroid            |
| <input type="checkbox"/> Solunum rahatsızlığı  | <input type="checkbox"/> Kanser          | <input type="checkbox"/> Tüberküloz        |
| <input type="checkbox"/> Yapay kalp kapağı     | <input type="checkbox"/> Hepatit         | <input type="checkbox"/> Ülser             |

Allerjiniz var mı? Var ise açıklayınız

Kullanmakta olduğunuz ilaç var mı ? Var ise açıklayınız

Sigara alışkanlığınız var mı ? Var ise açıklayınız

Sorulara eksiksiz ve doğru yanıt verdiğimi, sağlığımda ve tedavimde herhangi bir değişiklik olduğunda bunu dış hekimime bildireceğimi temin ederim.

İmza





## EK-4. Durumluk ve süreklilik kaygı ölçeği (State-trait anxiety inventory STAI-I)

## STAI FORM TX-1

YÖNERGE: aşağıda kişilerin kendilerine ait duygularını anlatmada kullandıkları birtakım ifadeler verilmiştir. Her ifadeyi okuyun, sonra da nasıl hissettiğinizi ifadelerin sağ tarafındaki parantezlerden uygun olanını karalamak suretiyle belirtin. Doğru ya da yanlış cevap yoktur. Herhangi bir ifadenin üzerinde fazla zaman sarf etmeksizin anında nasıl hissettiğinizi gösteren cevabı işaretleyin.

	Hiç	Biraz	Çok	Tamamıyla
1. Şu anda sakinim.	(1)	(2)	(3)	(4)
2. Kendimi emniyette hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
3. Şu anda sinirlerim gergin.	(1)	(2)	(3)	(4)
4. Pişmanlık duygusu içindeyim.	(1)	(2)	(3)	(4)
5. Şu anda huzur içindeyim.	(1)	(2)	(3)	(4)
6. Şu anda hiç keyfim yok.	(1)	(2)	(3)	(4)
7. Başıma geleceklerden endişe ediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
8. Kendimi dinlenmiş hissediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
9. Şu anda kaygılıyım.	(1)	(2)	(3)	(4)
10. Kendimi rahat hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
11. Kendime güvenim var.	(1)	(2)	(3)	(4)
12. Şu anda asabım bozuk.	(1)	(2)	(3)	(4)
13. Çok sinirliyim.	(1)	(2)	(3)	(4)
14. Sinirlerimin çok gergin olduğunu hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
15. Kendimi rahatlamış hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
16. Şu anda halimden memnunum.	(1)	(2)	(3)	(4)
17. Şu anda endişeliyim.	(1)	(2)	(3)	(4)
18. Heyecandan kendimi şaşkına dönmüş hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
19. Şu anda sevinçliyim.	(1)	(2)	(3)	(4)
20. Şu anda keyfim yerinde.	(1)	(2)	(3)	(4)

## EK-5. Durumluk ve süreklilik kaygı ölçeği (State-trait anxiety inventory STAI-II)

## STAI FORM TX-2

YÖNERGE: aşağıda kişilerin kendilerine ait duygularını anlatmada kullandıkları birtakım ifadeler verilmiştir. Her ifadeyi okuyun, sonra da genel olarak nasıl hissettiğinizi ifadelerin sağ tarafındaki parantezlerden uygun olanını karalamak suretiyle belirtin. Doğru ya da yanlış cevap yoktur. Herhangi bir ifadenin üzerinde fazla zaman sarf etmeksizin anında nasıl hissettiğinizi gösteren cevabı işaretleyin.

	Hemen hiçbir zaman	Bazen	Çoğu zaman	Hemen her zaman
21. Genellikle keyfim yerindedir.	(1)	(2)	(3)	(4)
22. Genellikle çabuk yorulurum.	(1)	(2)	(3)	(4)
23. Genellikle kolay ağlarım.	(1)	(2)	(3)	(4)
24. Başkaları kadar mutlu olmak isterim.	(1)	(2)	(3)	(4)
25. Çabuk karar veremediğim için fırsatları kaçıırım.	(1)	(2)	(3)	(4)
26. Kendimi dinlenmiş hissederim.	(1)	(2)	(3)	(4)
27. Genellikle sakin, kendime hakim ve soğukkanlıyım.	(1)	(2)	(3)	(4)
28. Güçlüklerin yenemeyeceğim kadar biriktiğini hissederim.	(1)	(2)	(3)	(4)
29. Önemsiz şeyler hakkında endişelenirim.	(1)	(2)	(3)	(4)
30. Genellikle mutluyum.	(1)	(2)	(3)	(4)
31. Her şeyi ciddiye alırım ve etkilenirim.	(1)	(2)	(3)	(4)
32. Genellikle kendime güvenim yoktur.	(1)	(2)	(3)	(4)
33. Genellikle kendimi güvende hissederim.	(1)	(2)	(3)	(4)
34. Sıkıntılı ve güç durumlarla karşılaşmaktan kaçınırım.	(1)	(2)	(3)	(4)
35. Genellikle kendimi hüzünlü hissederim.	(1)	(2)	(3)	(4)
36. Genellikle hayatımdan memnunum.	(1)	(2)	(3)	(4)
37. Olur olmaz düşünceler beni rahatsız eder.	(1)	(2)	(3)	(4)
38. Hayal kırıklıklarını öylesine ciddiye alırım ki hiç unutamam.	(1)	(2)	(3)	(4)
39. Akli başında ve kararlı bir insanım.	(1)	(2)	(3)	(4)
40. Son zamanlarda kafama takılan konular beni tedirgin eder.	(1)	(2)	(3)	(4)

## EK-6. HAD ölçeği

**HAD ÖLÇEĞİ**

Hasta Adı Soyadı

Tarih

Bu anket sizi daha iyi anlamamıza yardımcı olacak. Her maddeyi okuyun ve son birkaç gününüzü göz önünde bulundurarak nasıl hissettiğinizi en iyi ifade eden yanıtın yanındaki kutuyu işaretleyin. Yanıtınız için çok düşünmeyin, aklınıza ilk gelen yanıt en doğrusu olacaktır.

**1) Kendimi gergin “patlayacak gibi” hissediyorum.**

- Çoğu zaman  
 Birçok zaman  
 Zaman zaman, bazen  
 Hiçbir zaman

**2) Eskiden zevk aldığım şeylerden hala zevk alıyorum.**

- Aynı eskisi kadar  
 Pek eskisi kadar değil  
 Yalnızca biraz eskisi kadar  
 Neredeyse hiç eskisi kadar değil

**3) Sanki kötü bir şey olacakmış gibi bir korkuya kapılıyorum.**

- Kesinlikle öyle ve oldukça da şiddetli  
 Evet, ama çok da şiddetli değil  
 Biraz, ama beni endişelendiriyor  
 Hayır, hiç de öyle değil

**4) Gülebiliyorum ve olayların komik tarafını görebiliyorum.**

- Her zaman olduğu kadar  
 Şimdi pek o kadar değil  
 Şimdi kesinlikle o kadar değil  
 Artık hiç değil

**5) Aklımdan endişe verici düşünceler geçiyor.**

- Çoğu zaman  
 Birçok zaman  
 Zaman zaman, ama çok sık değil  
 Yalnızca bazen

## EK-6. (devam) HAD ölçeği

**6) Kendimi neşeli hissediyorum.**

- Hiçbir zaman
- Sık değil
- Bazen
- Çoğu zaman

**7) Rahat rahat oturabiliyorum ve kendimi gevşek hissediyorum.**

- Kesinlikle
- Genellikle
- Sık değil
- Hiçbir zaman

**8) Kendimi sanki durgunlaşmış gibi hissediyorum.**

- Hemen hemen her zaman
- Çok sık
- Bazen
- Hiçbir zaman

**9) Sanki içim pır pır ediyormuş gibi bir tedirginliğe kapılıyorum.**

- Hiçbir zaman
- Bazen
- Oldukça sık
- Çok sık

**10) Dış görünüşüme ilgimi kaybettim.**

- Kesinlikle
- Gerektiği kadar özen göstermiyorum
- Pek o kadar özen göstermeyebilirim
- Her zamanki kadar özen gösteriyorum

**11) Kendimi sanki hep bir şey yapmak zorundaymışım gibi huzursuz hissediyorum.**

- Gerçekten de çok fazla
- Oldukça fazla
- Çok fazla değil
- Hiç değil

## EK-6. (devam) HAD ölçeği


**12) Olacakları zevkle bekliyorum.**

- Her zaman olduğu kadar
- Her zamankinden biraz daha az
- Her zamankinden kesinlikle daha az
- Hemen hemen hiç



**13) Aniden panik duygusuna kapılıyorum.**

- Gerçekten de çok sık
- Oldukça sık
- Çok sık değil
- Hiçbir zaman

**14) İyi bir kitap, televizyon ya da radyo programından zevk alabiliyorum.**

- Sıklıkla
  - Bazen
  - Pek sık değil
  - Çok seyrek
- 

## EK-7. Etik kurul

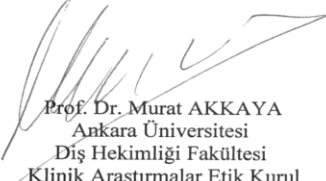
**T.C.  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
Diş Hekimliği Fakültesi  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu**

Konu : Etik Kurul Hk.  
Sayı : 36290600/51

06.06.2016

Sayın Prof. Dr. Fatma Berrin ÜNSAL  
G.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi  
Periodontoloji Anabilim Dalı  
Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Fatma Berrin ÜNSAL tarafından gönderilen "Peri-İmplantitis Hastalarında Tükürük Stres Belirteçleri ve Enflamatuvar Sitokin Seviyelerinin Değerlendirilmesi" konulu çalışma, Etik Kurulumuz tarafından incelenmiş ve araştırma etiği açısından uygun bulunmuştur. Bilgilerinizi saygılarımla rica ederim.

  
Prof. Dr. Murat AKKAYA  
Ankara Üniversitesi  
Diş Hekimliği Fakültesi  
Klinik Araştırmalar Etik Kurul  
Başkanı

Eki: 3 sayfa

## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : SOYSAL, Fatma  
 Uyuğu : T.C.  
 Doğum tarihi ve yeri : 30.06.1989, Mersin  
 Medeni hali : Bekar  
 Telefon : 0536 884 59 98  
 e-mail : soysalfatma@gmail.com



### Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarihi
Uzmanlık	Gazi Üniversitesi	2017-Devam ediyor
Lisans	Gazi Üniversitesi	2013
Lise	İçel Anadolu Lisesi	2007

### Yabancı Dil

İngilizce

### Bilimsel Toplantı ve Kongrelerde Sunulan Sözlü ve Yazılı Bildiriler

- 1) Isler, S.C., **Soysal, F.**, Unsal, B. (2017, 21-23 September). *Comparison of Membranes in Regenerative Surgical Treatment of Peri-implantitis*, CED-IADR Oral Health Research Congress, Vienna, Austria.
- 2) **Soysal, F.**, Isler, S.C., Unsal, B. (2017, 29 August- 1 September). *Treatment of Peri-Implantitis with Different Membranes: A Case Report*, FDI Madrid, Spain.
- 3) **Soysal, F.**, Yalım, M., Ünsal, F.B. Tuğçe Ceyhanlı (2015, 12-14 Kasım). *Hamilelikte görülen periferik dev hücreli granülom: vaka sunumu*, Türk Periodontoloji Derneği 45. Bilimsel Kongresi, Ankara.
- 4) **Soysal, F.**, Isler, S.C., Unsal, F.B., Özcan, G. (2015, 8 June 3-6). *Osteonecrosis around the dental implants after intravenous bisphosphonates treatments: case reports*, EuroPerio London, UK.

**Yer Alınan Bilimsel Projeler**

- 1) 03/2017-01 Peri-İmplantitis Hastalarında Tükürük Stres Belirteçleri ve Enflamatuvar Sitokin Seviyelerinin Değerlendirilmesi, G.Ü. Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projesi, Araştırmacı
- 2) 03/2017- 03 Ozon Gazı Uygulamasının Peri-implantitisin Tedavisindeki Etkinliğinin Değerlendirilmesi, G.Ü. Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projesi, Araştırmacı
- 3) 03/1017-16 Periodontitisli ve Peri-implantitisli Bölgelerden Alınan Yumuşak Dokularda Adipokinlerin ve İnflamatuvar Mediatorlerin Seviyelerinin Değerlendirilmesi, G.Ü. Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projesi, Araştırmacı





*GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR..*