

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**PERİ-İMLANTİTİSİN CERRAHİ TEDAVİSİNDE LAZER
UYGULAMASI VE T-TZF KULLANIMININ ANJİOGENİK
BİYOBELİRTEÇLER ÜZERİNE ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dt. Elif Dilara YAMAN

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. H. Ebru OLGUN

2022-KIRIKKALE

KABUL VE ONAY

Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Periodontoloji Anabilim Dalı Diş Hekimliği Uzmanlık Programı çerçevesinde yürütülen bu çalışma aşağıdaki jüri üyeleri tarafından Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 26.01.2022

İmza

Prof. Dr. N.İşıl SAYGUN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Güllhane
Diş Hekimliği Fakültesi
Jüri Başkanı

İmza

Prof. Dr. H. Ebru OLGUN
Kırıkkale Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi
Üye

İmza

Prof. Dr. Umut TEKİN
Kırıkkale Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi
Üye

İmza

Doç. Dr. Meltem HENDEK
Kırıkkale Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi
Üye

İmza

Doç. Dr. Merve ERKMEN ALMAZ
Kırıkkale Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi
Üye

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	II
ÖNSÖZ.....	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	VII
ŞEKİLLER.....	VIII
TABLolar.....	XI
ÖZET.....	1
SUMMARY.....	2
1. GİRİŞ.....	4
1.1.Dental İmplant Tarihçesi.....	5
1.2.Osseointegrasyon Kavramı.....	6
1.2.1.Osseointegrasyonu Etkileyen Faktörler.....	7
1.2.1.1 Sistemik Faktörler.....	7
1.2.1.1.1. Yaş.....	7
1.2.1.1.2. Diabetes Mellitus.....	8
1.2.1.1.3. Sigara Kullanımı.....	9
1.2.1.1.4. Osteoporoz.....	9
1.2.1.1.5. Hematolojik Hastalıklar.....	10
1.2.1.1.6. Radyasyon.....	10
1.2.1.2. Lokal Faktörler.....	11
1.2.1.2.1. Kemik Kalitesi ve Miktarı.....	11
1.2.1.2.2. İmplant Dizaynı.....	12
1.3.Dental İmplantlar İçin Başarı Kriterleri.....	12
1.4. Dental İmplantlar için Sağlık Skalası.....	14

1.5.Doğal Dişler ve Dental İmplantlar Arasındaki Farklılıklar.....	16
1.6. Peri-implant Hastalık Ve Durumlar.....	19
1.6.1. Peri-implant Sağlık.....	19
1.6. 2 Peri-İmplant Hastalıklarda Tanı.....	20
1.6.2.1. Peri-implant Sulkus Sıvısı(PİSS).....	23
1.6.2.2. Peri-implant Mukozitis.....	24
1.6.2.3. Peri-implantitis.....	26
1.6.2.3.1. Peri-implantitisin Klinik Özellikleri.....	29
1.6.2.3.2. Peri implantitisin Histopatolojik Özellikleri.....	32
1.6.2.3.3. Peri-implantitisin Mikrobiyolojik Ve İmmünolojik Özellikleri.....	33
1.6.2.3.4. Peri-implantitis İçin Risk Faktörleri	34
1.6.2.3.4.1. Periodontitis Hikayesi.....	34
1.6.2.3.4.2.Diyabetes Mellitus.....	34
1.6.2.3.4.3. Kötü plak kontrolü.....	35
1.6.2.3.4.4.Sigara içmek.....	36
1.6.2.3.4.5. Gelecekteki Araştırma Alanları.....	37
1.6.2.3.4.6. Keratinize Mukoza.....	37
1.6.2.3.4.7. Artık Siman.....	37
1.6.2.3.4.8. Sistemik Koşullar.....	38
1.6.2.3.4.9.Genetik Faktörler.....	38
1.6.2.3.4.10.İyatrojenik Faktörler.....	39
1.6.2.3.4.11. Oklüzal Aşırı Yük.....	39
1.7. Peri-İmplant Hastalıkların Tedavi Seçenekleri.....	40

1.7.1 Peri-implant Mukozitis Tanısı Almış Peri-implant Ceplerin Tedavisi.....	43
1.7.2. Peri-implantitis Tanısı Konmuş Peri-implant Ceplerin Tedavisi.....	44
1.7.2.1. Peri-implantitiste Cerrahi olmayan tedavi.....	44
1.7.2.2. Peri-implantitiste Cerrahi Tedavi.....	47
1.8. Lazer Uygulaması.....	51
1.9. Trombositler ve Büyüme Faktörleri.....	53
1.9.1. Trombosit Konsantrasyonları.....	55
1.9.1.2 Trombositten Zengin Plazma.....	55
1.9.1.3. Büyüme Faktörlerinden Zengin Plazma (BFZP).....	56
1.9.1.4. Trombositten Zengin Fibrin (TZF).....	57
1.9.1.5. Titanyum İle Hazırlanan Trombositten Zengin Fibrin.....	58
1.10.Yara İyileşmesi.....	61
1.11. Anjiogenez.....	63
1.11.1. Anjiogenezin Fizyolojisi.....	64
1.11.2 Anjiogenez ve Büyüme Faktörleri.....	65
1.11.3. Periodontal Dokularda Anjiogenez.....	66
2.GEREÇ VE YÖNTEM.....	67
2.1. Hasta Seçimi.....	67
2.2. Çalışmada Kullanılan İndeksler Ve Ölçümler.....	70
2.2.1. Sulkus Derinliği (SD).....	70
2.2.2.Modifiye Plak İndeksi (mPI).....	70
2.2.3. Gingival İndeks (Gİ).....	70
2.2.4. Modifiye Sulkus Kanama İndeksi (mSKİ)	71

2.2.5. Klinik Ataşman Seviyesi (KAS).....	71
2.3. Peri-implantitis Tedavisi.....	72
2.3.1. Başlangıç Periodontal Tedavi.....	72
2.3.2. PİSS Örneklerinin Toplanması.....	72
2.3.4. Defekt Bölgelerinin Cerrahi Tedavisi	73
2.3.5. T-TZF nin Hazırlanması.....	82
2.3.6. Enfeksiyon Kontrolü.....	83
2.3.7. Operasyon Sonrası Mikrobiyal Dental Plak Kontrolü.....	83
2.4. PİSS Örneklerinde PDGF-BB, VEGF-A, FGF-2 Seviyelerinin Analizi.....	83
2.5. İstatiksel Analiz.....	86
3.BULGULAR.....	87
3.1.Klinik Bulgular.....	87
3.1.2. PİSS Hacmi Bulguları.....	88
3.2. Yapılan Tedaviye Göre Klinik Parametrelerin İncelenmesi.....	89
3.3.PİSS'teki Biyokimyasal Bulgular.....	92
3.3.1 PİSS'teki PDGF-BB Bulguları.....	92
3.3.2. PİSS'teki VEGF-A Bulguları.....	93
3.3.3. PİSS'teki FGF-2 Bulguları.....	95
4.TARTIŞMA VE SONUÇ.....	97
5.KAYNAKLAR.....	110
6. EKLER.....	133
7. ÖZGEÇMİŞ.....	136

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimime başladığım günden itibaren bana yol gösteren, ilminden ve tecrübelerinden faydalandığım, hem mesleki anlamda hem de insani anlamda hayatıma kalıcı katkıları olan, attığım her adımda anlayışını, desteğini hissettiğim, hiçbir zaman sabrını ve güler yüzünü esirgemeyen, bana her zaman güvenen çok değerli danışman hocam Prof. Dr. Ebru OLGUN'a;

Uzmanlık eğitimim süresince yardımlarını ve desteklerini her zaman hissettiren, yol gösterici olan, karşılaştığım zorluklarda bilgi ve tecrübesi ile yardımcı olan değerli hocam Doç.Dr.Meltem HENDEK'e;

Tezimin laboratuvar aşamasında sağladığı yardımlar ve güler yüzü için, çok değerli hocam Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Üçler KISA'ya;

Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım, uzmanlık sürecindeki zorlukları paylaştığımız, çok güzel günler yaşadığımız, asistanlık hayatımın bana kattığı çok kıymetli dostlarım Uzm.Dt.Gamze SOLAKOĞLU, Dr.Dt.Çağla YANKI, Dr.Dt.Sarah KHALED ve tüm asistan arkadaşlarıma;

Emeklerini tarif edemeyeceğim, varlıklarından büyük kuvvet aldığım, bugünlere gelmemi sağlayan, desteklerini ve sevgilerini attığım her adımda hissettiğim sevgili annem Songül YAMAN, sevgili babam İrfan YAMAN ve canım kardeşim Emre YAMAN'a;

Hayatımı güzelleştiren, desteğini her an hissettiğim, tüm zorluklarda yanımda olan, varlığı ile yaşamıma anlam katan sevgili nişanım Ahmet Görkem EKİNCİ'ye sonsuz teşekkür ederim.

SİMGELER VE KISALTMALAR

µl:	Mikrolitre
µg:	Mikrogram
CO ₂ :	Karbondioksit
DOS:	Dişeti Oluğu Sıvısı
ELISA:	Enzim Bağlı İmmünosorbent Analiz
EGF :	Endotel Büyüme Faktörü
Er:YAG :	Erbium yitrium aliminyum garnet
FGF:	Fibroblast Büyüme Faktörü
Hz :	Hertz
IGF :	İnsülin Büyüme Faktörü
KAS	Klinik Ataşman Seviyesi
KMG	Keratinize Mukoza Genişliği
mGİ	Modifiye Gingival İndeks
MK	Mukoza Kalınlığı
mm	Milimetre
mPI	Modifiye Plak İndeksi
mSKİ	Modifiye Sulkus Kanama İndeksi
N:	Newton
Ort	Ortalama
PBS:	Fosfatla Tamponlanmış Salin
PİSS	Peri-implant Sulkus Sıvısı
PDGF :	Platelet kaynaklı büyüme faktörü
SD	Sondlama Derinliği
Ss	Standart Sapma
VEGF :	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
W :	Watt

ŞEKİLLER

Şekil 1.1. Sağlıklı diş ve implant etrafı dokuların şematik gösterimi.....	17
Şekil 1.2. Peri-implant lezyonlarının apikal ilerlerken periodontitis lezyonlarının kapsülenmiş ilerlemesinin şematik görünümü.....	17
Şekil 1.3 Esnek plastik sond ile sondlama.....	20
Şekil 1.4 İmplant etrafında sondlama derinliği.....	21
Şekil 1.5 Sondlama sonrası kanama ve süpürasyon.....	21
Şekil 1.6 İmplantlar etrafındaki horizontal kemik kaybının radyografik görüntüsü.....	22
Şekil 1.7 Peri-implant mukozitiste mukozada kızarıklık ve ödem görünümü.....	24
Şekil 1.8 Peri-implantitis klinik ve radyografik görünümü.....	26
Şekil 1.9 Peri-implant sondlama derinliği.....	30
Şekil 1.10 Peri-implantitis defekt tipleri.....	31
Şekil 1.11 Peri-implantitis çevresel defekt görünümü.....	32
Şekil 1.12 Peri-implant sahada interdental fırça ve klorheksidin jel ile oral hijyen prosedürü.....	35
Şekil 1.13 Özel fırçalarla ağız hijyeni bakımının yapılması.....	36
Şekil 1.14 Keratinize mukoza yetersizliğine sahip bir implantın klinik görüntüsü.....	37
Şekil 1.15 Karbon ve titanyum küretler.....	41
Şekil 1.16 Karbon fiber küret ile peri-implant biyofilminin debridmanı....	41
Şekil 1.17 Ağız hijyenini engelleyen protetik yapı.....	42

Şekil 1.18 Peri-implant biyofilminin hava-abraziv sistem ile cerrahi olmayan tedavisi.....	44
Şekil 1.19 Titanyum küret ile cerrahi olmayan tedavi.....	45
Şekil 1.20 Peri-implant bölgeye lazer uygulaması.....	46
Şekil 1.21 Peri-implant cebe yavaş salınımlı minosiklin preparatının uygulanması.....	46
Şekil 1.22 Peri-implantitisli bölgeye yapılacak cerrahide insizyon.....	47
Şekil 1.23 İmplant yüzeyinde plak ve mineralize olmuş depozitler.....	47
Şekil 1.24 Titanyum fırça ile dekontaminasyon.....	48
Şekil 1.25 Flep cerrahisi sırasında lazer uygulaması.....	48
Şekil 1.26 Aşındırıcı cihaz ile dekontaminasyon.....	48
Şekil 1.27 Ameliyat sırasında dekontaminasyon amacı ile hidrojen peroksit uygulanması.....	49
Şekil 1.28 Dört duvarlı defekte greft uygulaması.....	50
Şekil 1.29 Ameliyat sırasında diyod lazer kullanımı.....	52
Şekil 1.30 TZP katmanlarının santrifüj sonrası şematik görüntüsü.....	56
Şekil 1.31 Büyüme faktörlerinden zengin plazmanın katmanları.....	57
Şekil 1.32 TZF pıhtı eldesi.....	58
Şekil 1.33 T-TZF'nin histomorfometrik ölçüm sonucu.....	61
Şekil 1.34 İmmünofloresans mikroskobu ile fibrin ağı yapısının organizasyonu.....	62
Şekil 2.1: Akış şeması.....	69
Şekil 2.2: Ölçümlerde kullanılan periodontal sond.....	71
Şekil 2.3 Kağıt şeritlerle PİSS örneği toplanması.....	73
Şekil 2.4 Peri-implantitisin radyografik görüntüsü.....	74

Şekil 2.5 Mukoperiosteal flebin kaldırılmasını takiben peri-implant granülasyon dokuları.....	74
Şekil 2.6 Granülasyon dokularının temizlenmesi.....	75
Şekil 2.7 Elde edilen T-TZF.....	75
Şekil 2.8 T-TZF'nin bölgeye yerleştirilmesi	76
Şekil 2.9 Bölgenin primer olarak suture edilmesi.....	76
Şekil 2.10 Operasyon öncesi peri-implantitis radyografik görünümü.....	77
Şekil 2.11 Mukoperiosteal flep kaldırılmasını takiben granülasyon dokuları kaldırıldıktan sonra bölgenin görünümü.....	77
Şekil 2.12 Lazer ile implant yüzeyinin dekontaminasyonu.....	78
Şekil 2.13 Bölgenin primer kapatılması.....	78
Şekil 2.14 Peri-implantitisin radyografik görünümü.....	79
Şekil 2.15 Operasyon öncesi.....	79
Şekil 2.16 Mukoperiosteal flebin kaldırılması.....	80
Şekil 2.17 Granülasyon dokuları temizlendikten sonraki görüntüsü.....	80
Şekil 2.18: Bölgeye T-TZF yerleştirilmesi.....	81
Şekil 2.19: Post operatif 1.ay götüntüsü.....	81
Şekil 2.20-A Titanyum tüpler.....	82
Şekil 2.20-B. Hastadan kan alımı.....	82
Şekil 2.20-C Santrifüj Cihazı	82
Şekil 2.21 Elde edilen T-TZF materyali.....	82
Şekil 2.22 Çalkalayıcı Cihazı.....	84
Şekil 2.23 Santrifüj Cihazı.....	84
Şekil 2.24 Stop solüsyonu, Standart dilüent, Streptavidin-HRP, Biotin Antibody, Substrat solüsyon A ve B nin görünümü.....	85

Şekil 2.25 Stop solüsyonu öncesi ve sonrası örneklerdeki renk değişiminin izlenmesi.....	86
Şekil 3.1 PİSS hacminin zamana bağlı grafiği.....	89
Şekil 3.2 SD'nin gruplardaki zamana bağlı değişimi.....	91
Şekil 3.3 KAS'ın gruplardaki zamana bağlı değişimi.....	91
Şekil 3.4 PDGF-BB'nin zamana bağlı değişimi.....	93
Şekil 3.5 VEGF-A'nın zamana bağlı değişimi.....	94
Şekil 3.6 FGF-2'nin zamana bağlı değişimi.....	96



TABLÖLAR

Tablo 1.1. Dental implantlar için sağlık skalası.....	15
Tablo 1.2. Peri-implant mukoza ile fizyolojik periodonsiyumun karşılaştırılması.....	18
Tablo 1.3. Doğal dişler ile dental implantların farklılıkları.....	18
Tablo 1.4 Peri-implant mukozitis için tanı kriterleri.....	25
Tablo 1.5 Peri-implantitis için tanı kriterleri.....	27
Tablo 1.6 Yara iyileşmesine katılan büyüme faktörleri.....	54
Tablo 1. 7 Yara iyileşmesi fazları.....	62
Tablo 3.1 Hastaların demografik özellikleri.....	87
Tablo 3.2 PİSS için gruptaki tanımlayıcı değerler ve karşılaştırma sonuçları.....	88
Tablo 3.3 Tüm gruptaki tanımlayıcı değerler ve karşılaştırma sonuçları.....	90
Tablo 3.4 PDGF-BB için gruptaki tanımlayıcı değerler ve karşılaştırma sonuçları.....	92
Tablo 3.5 VEGF-A'nın fark değerlerine ilişkin için gruptaki tanımlayıcı değerler ve karşılaştırma sonuçları.....	94
Tablo 3.6 FGF-2 için gruptaki tanımlayıcı değerler ve karşılaştırma sonuçları.....	95

ÖZET

Giriş: Giderek yaygınlaşan dental implant uygulamaları peri-implant hastalıkların görülme sıklığında artışı da beraberinde getirmektedir. Artan peri-implant hastalıkların ise standart bir tedavi prosedürü yoktur. Bu konunun aydınlatılması önem arz etmektedir. Bu çalışmanın amacı; peri-implantitisli hastaların kemik içi defektlerin tedavisinde T-TZF kullanımı ve diyet lazer uygulamasının peri-implant sulkus sıvısında anjiogenik biyobelirteçler üzerine etkisini karşılaştırmaktır.

Materyal ve Metot: Çalışmaya peri-implantitise sahip toplam 23 hasta, 36 implant bölgesi dahil edilmiştir. Yapılan cerrahi tedaviye göre hastalar açık flep cerrahisi sırasında, diyet lazer ile dekontaminasyon uygulanan, T-TZF uygulanan ve diyet lazer ile dekontaminasyon uygulanıp, defektlere T-TZF uygulanan grup olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Sondlama derinliği (SD), klinik ataşman seviyesi (KAS), modifiye plak indeksi (mPI), modifiye gingival indeks (mGI), modifiye sulkus kanama indeksi (mSKİ) parametreleri başlangıç ve 3. ayda değerlendirilmiştir. Başlangıç, 7.gün ve 3.ayda peri-implant sulkus sıvısı (PISS) örnekleri elde edilip, anjiogenik biyobelirteçlerden VEGF-A, PDGF-BB ve FGF-2 miktarları ELİSA yöntemi ile ölçülmüştür.

Bulgular: Çalışmamızda peri-implantitis cerrahi tedavileri sonucunda SD, KAS, mPI, mGI, mSKİ değerlerinde her üç grupta da başlangıca göre 3. ayda önemli azalma saptanırken ($p<0.05$), T-TZF ve diyet lazer birlikte kullanıldığında klinik parametrelerdeki düşüşün daha fazla olduğu bulunmuştur. Ancak gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Buna ek olarak, T-TZF uygulanması PISS'teki anjiogenik biyobelirteçlerin seviyesini artırmıştır, ancak bu artış anlamlı bulunamamıştır.

Sonuç: Peri-implantitis tedavisinde cerrahi sırasında hem diyet lazer hem de T-TZF kullanımı oldukça başarılıdır. Ayrıca T-TZF uygulanması PİSS'teki anjiogenik biyobelirteçlerin seviyesini artırmıştır.

Anahtar Sözcükler: dental implant, periimplantitis, periimplant hastalıklar, diyet lazer, trombositten zengin fibrin, açık flep debridmanı



SUMMARY

Introduction: Increasingly widespread dental implant applications bring about an increase in the incidence of peri-implant diseases. There is no standard treatment procedure for increasing peri-implant diseases. It is important to clarify this issue. The aim of this study is to compare the use of T-PRF in the treatment of intraosseous defects in patients with peri-implantitis and the effects of laser application on angiogenic biomarkers in peri-implant sulcus fluid.

Materials and Methods: A total of 23 patients with intraoral peri-implantitis, 36 implant sites were included in the study. According to the surgical treatment, patients, divided into three groups: diode laser decontamination during open flap surgery, T-PRF applied during open flap surgery, and diode laser decontamination and T-PRF application during open flap surgery to defects. Peri-implant probing depth (PD), clinical attachment level (CAL), modified plaque index (mPI), modified gingival index (mGI), modified sulcus bleeding index (mSBI) and keratinized mucosa width (KMW) parameters were evaluated at baseline and 3rd month. Peri-implant sulcus fluid (PISF) samples were obtained at baseline, the 7th day and the 3rd month, and the amounts of angiogenic biomarkers VEGF-A, PDGF-BB and FGF-2 were calculated by ELISA method.

Results: In our study, there was a significant decrease in PD, CAL mPI, mGI, mSBI values at the end of the operation in both groups at the 3rd month compared to baseline ($p<0.05$), but no significant difference was found between the groups ($p>0.05$). In addition, application of T-PRF increased the level of angiogenic biomarkers in PISS, but this increase was not found to be significant ($p>0.05$).

Keywords: dental implant, periimplantitis, periimplant disease, diode laser, platelet rich fibrin, open flap debridement

1.GİRİŞ

Brånemark tarafından 1969 yılında titanyum ve insan kemiği arasında osseointegrasyonun tanımlanmasından beri (Brånemark ve ark. 1969) dental implantlar diş hekimliğinde eksik dişleri yerine koymak için vazgeçilmez bir tedavi seçeneği olmuştur (Lang 2004; Jung ve ark. 2008). Osseointegre dental implantların günümüzde, dişsiz hastaların tedavisinde kullanılması devrim yaratmış ve protetik uygulama yelpazesini genişletmiştir. Yüksek düzeyde öngörülebilirlik uzun süreli fonksiyonel, estetik sonuçlar sağlaması ve tek veya çok sayıda eksik diş yerine kullanılabilmeleri nedeniyle endosseöz dental implantların kullanımı çok çeşitli klinik problemleri çözmek için yaygın bir tedavi yaklaşımı haline gelmiştir (AAP 2013). Fakat başarılı osseointegrasyonun olduğu vakalarda bile dental implantlar etrafında sert ve yumuşak dokuları etkileyen komplikasyonlarla karşılaşmak mümkündür. Bu komplikasyonlardan biri peri-implant enflamasyon varlığıdır. Peri-implant enflamasyonlar konak dokuda meydana gelen nonspesifik reaksiyonları kapsar (Chung ve ark. 2007). Peri-implant mukozitis; eritemli, ödem ve sondlamada kanama ile karakterize peri-implant yumuşak dokuların geri dönüşlü hastalığı olarak tanımlanmaktadır (Zitzmann ve ark. 2006; Schwarz ve Sahm 2008). Peri-implantitis ise peri-implant mukozitis bulgularına ilave olarak implant etrafındaki kemikte kayıp ile karakterize geri dönüşsüz bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (Zitzmann ve ark. 2006). Peri-implantitis tedavi edilmediği takdirde implantın kaybı ile sonuçlanabilir (Lindhe ve ark. 2008). İmplant kayıpları implant yerleştirilmesinden sonra bir yıl içinde olursa ‘erken implant kaybı’ ve bir yıldan daha uzun bir periyot ise ‘gecikmiş implant kaybı’ olarak adlandırılır (Zitzmann ve ark. 2006). Peri-implantitis gecikmiş implant başarısızlığının en yaygın nedenidir ve başarılı bir osseointegrasyondan yıllar sonra bile ortaya çıkabilir (Berglundh ve ark. 2002; Atieh ve ark. 2013).

1.1.Dental İmplant Tarihçesi

İmplantlar ilk olarak Maya toplumunda kullanılmaya başlanmıştır. Bu toplum, milattan sonra 7. yüzyılda eksik dişlerin fonksiyonunu tekrar yerine getirmek amacıyla deniz kabuklarını kullanarak canlı bir bireyin mandibulasına hidroksiapatitten zengin materyal yerleştirerek implant uygulamasının öncüsü olmuştur (Misch ve ark. 2008). Sürekli gelişen insan medeniyeti bir çok materyal kullanarak implant gelişimi yolunda çalışmalar yapmıştır. Bu çalışmalar 20.yüzyılda hız kazanmıştır. Krom kobalt materyali kullanarak 1937 yılında ilk subperiostal implantı Müller tanıtmıştır (Minichetti 2003). İmplant materyali olarak titanyumun kullanılmaya başlanması ise oral implantolojiye ışık tutmuştur (Bothe 1940). Mekanik özelliklerinin kemiğe oldukça yakın olması nedeniyle bu materyal günümüzde dental implantlarda en sık kullanılan biyomateriyaldir. Solier ve ark.'nın 1953 yılında yaptıkları çalışmada, implantın kemiği delip geçtikten sonra sabitlenmesi prensibine dayalı olan transosseöz implantı geliştirmişlerdir (Albrektsson 2005; Uysal ve ark. 2015). Leonard Linkow ilk titanyum blade implantları 1967'de kullanmıştır (Göre 2010). İlk modern implant cerrahisi, Bränemark tarafından 1960 yılında yapılmıştır. Bränemark kemik ve implant arasındaki fonksiyonel ve yapısal birleşmeyi tanımlayarak, 'osseointegrasyon' terimini literatüre kazandırmıştır. Kendinden önce, implant ve diş arasında fibröz bağ dokusu oluşması gerekliliğini savunan araştırmacıların aksine 'implant ve kemik arasında enflamasyon olmadan kemiğin oluşumu' fikrini savunmuştur (Branemark 1983). Yaptığı 10 yıllık çalışma sonucunda sunduğu bu teori günümüz implant konseptinin en önemli kavramı haline gelmiştir. Estetik, fonetik ve fonksiyonel gereksinimleri karşılayabilmek için günümüz diş hekimliği dental implantlar konusunda gelişime ayak uydurmaktadır. Böylece dental implantlar başarılı sonuçlarla diş eksiliğinin rehabilitasyonunda bir tedavi seçeneği haline gelmiştir.

1.2.Osseointegrasyon Kavramı

Osseointegrasyon, canlı kemik ile implant arasında yapısal ve işlevsel direkt bağlantıdır. 1969 yılında Branemark tarafından ifade edilmiş olup kemik-implant arasında bir granülasyon dokusu oluşmadan meydana gelen kaynaşma olarak tanımlanabilir. Branemark, ışık mikroskobu ile yaptığı incelemeler sonucu kemik tamirindeki iyileşmeyi takip ettiğinde kemik dokusu ve implant arasında direkt temasın varlığını gözlemlemiştir ve bunu ‘osseointegrasyon’ olarak tanımlamıştır (Branemark 1977). Osseointegrasyon süreci, implantın yerleştirilmesini takiben meydana gelen hızlı bir kemik mineralizasyonu sürecidir. İmplant-kemik ara yüzü oldukça hızlı şekilde remineralize olmaktadır. Remineralizasyon o kadar çabuk meydana gelir ki arada fibröz iyileşme dokusu oluşumuna fırsat tanımaz. Osseointegrasyon primer kemik iyileşmesi ile karşılaştırılabilir. Primer kemik iyileşmesi oldukça temiz ve steril kırık hattında meydana gelir. Kırık hatları birbirine oldukça yakındır. Primer kemik iyileşmesinde en az granülasyon doku formasyonu ve bununla birlikte iyi organize kemik formasyonu vardır. Dolayısıyla osseointegrasyon süreci primer kemik iyileşmesi ile oldukça benzer şekilde oluşur ancak aradaki tek fark, osseointegrasyonda iyileşme kemik ve implant arasında gerçekleşir. Sekonder kemik iyileşmesi ise, kırık hatları arasındaki mesafenin daha fazla olması veya kırık hatlarının birbirine yaklaştırılamamasından dolayı granülasyon dokusunun oluştuğu ve iyileşmenin uzun sürdüğü bir mekanizmadır. Bu tür iyileşmede ise fibröz doku oluşumu gözlenir. Dolayısıyla bu tür iyileşme implant tedavisinde istenmeyen bir iyileşme türüdür. İmplant yerleştirilmesi sırasında meydana gelen kanama osseointegrasyon sürecini başlatır. Bu süreçte ilk önce lokal vazokonstriktör maddelerin salınmasını takibeden ilk 30 dakika içinde serotonin ve prostaglandin gibi vazodilatör ajanlar da salınarak ortama trombositler, lenfositler ve sonrasında da makrofajlar hücum eder. Ortama kök hücrelerin gelmesiyle birlikte organik matriks üretimi başlar. Bu aşamada osteonektin ve osteokalsin gibi matriks mineralizasyonunu aktive eden birçok protein görev alır. İmplant yüzeyindeki ortalama 2 nm’lik oksit tabakası, organik matriks mineralizasyonu ile birlikte yüzeye osteoprojenitör hücreler ve

osteoblastların göçünü sağlar ve yeni kemik oluşumu başlatır. Artmış osteoblast hücreleri sayesinde osteositler oluşmaya başlar ve mineralizasyon devam eder. Böylece yeni kemik oluşumu süreci hızlanır (Atsumi ve ark. 2007).

1.2.1.Osseointegrasyonu Etkileyen Faktörler

1.Sistemik faktörler

- a. Yaş
- b. Diabetes mellitus
- c. Sigara kullanımı
- d. Osteoporoz
- e. Hematolojik hastalıklar
- f. Radyasyon

2. Lokal faktörler

- a. Kemik kalitesi ve miktarı
- b. İmplant dizaynı

(Neukam, Flemmig 2006)

1.2.1.1 Sistemik Faktörler

1.2.1.1.1. Yaş

Yaşlanmaya bağlı olarak vücudun diğer bölgelerinde olduğu gibi kemik dokusunda da değişiklikler görülür. Yaşla birlikte kemik kanlanması azalma, trabeküler boşluklarda artış, kalsiyum metabolizmasında yavaşlama, paratiroid hormon salgısının artması ve D vitamininin emilimde azalma gibi birçok değişiklik gözlenir. Kanlanmanın azalmasıyla birlikte

osseointegrasyon sürecinde iyileşme hızı yavaşlar. Kalsiyum metabolizmasındaki yavaşlama ve D vitamininin emiliminde azalma da yine iyileşmeyi geciktirip doğal kemik turnoverını etkileyen faktörlerdir (Alsaadi ve ark. 2007). Yapılan çalışmalarda, yaşlanma ile osteoporoz arasındaki ilişkiye benzer şekilde yaşlanma ile osseointegrasyon arasında da olduğu düşünülmektedir (Cummings ve ark. 1985). Fakat yapılan güncel çalışmalarda genç ve yaşlı bireylerde osseointegrasyonun başarısı yönünden bir fark olmadığı rapor edilmiştir (Bryant ve Zarb 1998).

1.2.1.1.2. Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus insülin hormonunun yokluğu veya yetersizliği nedeniyle, hiperglisemi gibi komplikasyonlara sebep olabilen endokrin bir hastalıktır. Tip 1 ve Tip 2 diabet olmak üzere iki çeşittir. Tip 1 diabet daha çok çocuk ve ergenlerde görülür. Tip 1 diyabette insülin üreten hücrelerin otoimmün mekanizmalar sonucu yıkılması ve endojen insülinin tamamına yakınının kaybı söz konusudur. Bu sebepten hastalara eksojen olarak insülin verilmesi gereklidir. Tip 2 diabet ise daha çok erişkinlerde görülür. Bu diabet türünde genetik faktörler etkilidir. Vakaların birçoğunda insülin üretimi mevcuttur fakat insüline karşı vücutta bir direnç söz konusudur (Abdulwassie 2002; De Morais ve ark. 2009). Diabetin osseointegrasyona etkileri uzun zamandan beri tartışılan bir konudur. Diabeti kontrol altında, diyet kontrolüne sahip ve periodontitise bağlı diş kaybı olmayan hastalarda, diabetin osseointegrasyon sürecine etkileri en azdır. Ancak diabeti kontrol altında olmayan hastalarda, yara iyileşmesinin yetersizliği osseointegrasyon sürecini olumsuz etkilemektedir (Goodman ve Hori 1984; Kopman ve ark. 2005).

1.2.1.1.3. Sigara Kullanımı

Sigara kullanımının genel sağlık üzerine olan olumsuz etkileri bilinmektedir. Sigaranın fizyolojik ve immünolojik etkileri bulunmaktadır. Sigara, damarlar üzerinde vazokonstriktör etki göstererek kanlanmayı azaltır ve böylece iyileşmeyi yavaşlatır. Ayrıca nötrofil, makrofaj fonksiyonunu ve trombosit agregasyonunu da bozarak kemik iyileşme mekanizmasını olumsuz etkiler (Sham ve ark. 2003; Kasat ve Ladda 2012). Sigara kullanımı implant tedavisinin başarısı için bir risk faktörüdür. Sigara içen hastalarda yara iyileşmesi komplikasyonları, implant etrafı kemik kaybı ve hatta implant kaybı, sigara kullanmayanlara göre oldukça fazladır (Neto ve ark. 2002). Yapılan çalışmalarda sigara içen bireylerde implant kaybı görülme olasılığı sigara kullanmayanlara göre 1.69 kat daha fazladır (Takamiya ve ark. 2014). Ayrıca sigara kullanmayan, nadir sigara kullanan ve yoğun sigara kullananlar arasında yapılan çalışmalarda, implant kaybı riski arasında farklılıklar saptanmıştır (Balatsouka ve ark. 2005).

1.2.1.1.4. Osteoporoz

Osteoporoz, kemik kalitesini ve kemik miktarını da etkileyen, kadınlarda daha çok görülen bir hastalıktır. Osteoporoz kemik turnoverındaki bozukluktan kaynaklanmaktadır. Fakat osteoporozun bütün iskelet sistemini aynı şekilde etkilediğı söylenemez. İskelet kemiklerinde görülen osteoporoz, aynı şekilde çene kemiklerinde de görülecektir şeklinde bir kaide mevcut değildir (Cooper 2000). Osteoporoz hastalığına sahip olan ve olmayan hastalarda yapılan çalışmalarda, osseointegrasyon ve implant başarısı açısından gruplar arasında anlamlı farklılıklar gösterilmemiştir (Shibli ve ark. 2008). Osteoporozlu hastalara implant uygulamasının güvenli bir şekilde yapılabileceğini belirten bir başka çalışmada osteoporozlu hastaya mandibular implantlarda, osseointegrasyon süresinin 6 ayı bulabileceğı belirtilmiş ve bu süre beklendikten sonra üst yapı aşamasına geçilmesi gerektiğı belirtilmiştir (Fujimoto ve ark. 1996).

1.2.1.1.5. Hematolojik Hastalıklar

Kanama zamanı, pıhtılaşma bozuklukları, damar duvarı anomalileri gibi hematolojik bozukluklara sahip bireyler hem cerrahi süreç, hem de osseointegrasyon süreci için bir risk faktörüdür. Çünkü osseointegrasyon süreci, pıhtı oluşumuna bağlı bir dizi iyileşme sürecini kapsar. Eğer iyileşme sürecindeki fibrin yapı düzgün oluşmazsa implant yüzeyine kemik hücrelerinin migrasyonu ve organizasyonu negatif yönde etkilenir (Neukam ve ark. 2006). Anemi gibi sık görülen hematolojik hastalıklarda ise, kemik remodelling mekanizmasının olumsuz etkilenmesi ve implant yapımı sırasında ve sonrasında aşırı kanama görülmesi ve dolayısıyla osseointegrasyon süreci olumsuz etkilenir. Bu hastalarda implant tedavisinden önce gerekli tüm önlemler alınıp sonrasında operasyonun gerçekleştirilmesi önerilmektedir (Giglio ve ark. 2000).

1.2.1.1.6. Radyasyon

Radyasyona maruz kalmış hastalarda kemik dokusu diğer hastalardan farklı olarak hipoksik, hipovasküler ve hiposelülerdir. Radyasyonun osseointegrasyon süreci üzerine olan etkileri, doza ve süreye bağlıdır. Yapılan çalışmalarda radyasyona maruz kalındıktan sonraki ilk 6 aylık süreçte damarlanmanın önemli ölçüde azaldığı fakat ilk 1 yıldan sonraki süreçte kemiğin iyileşme kapasitesinin yavaş yavaş arttığı tespit edilmiştir (Schön ve ark. 1996). Radyasyona maruz kalmış hastalarda implant tedavisine başlanabilmesi için radyasyon tedavisinin bitiminden sonra en az 6 ay beklenmelidir (King ve ark. 1979).

1.2.1.2. Lokal Faktörler

1.2.1.2.1. Kemik Kalitesi ve Miktarı

Kemik kalitesinin genellikle çene kemiklerinin konumuna bağlı olduğu bilinmektedir. En yoğun kemiğe sahip bölgeler genellikle alt çene ön bölgedir ve bunu sırasıyla üst çene ön bölge, alt çene arka bölge ve üst çene arka bölge takip eder (Friberg ve ark. 1991).

Misch 'in kemik yoğunluğu sınıflandırmasına göre (Misch ve ark. 2011):

- **D1:** Yoğun kortikal kemikten oluşmaktadır. Özellikle alt çene ön bölgede bu tip kemik yoğunluğu gözlenir.
- **D2:** Kemiğin kortikal kısmı daha az yoğundur ve iç kısımda kalın trabeküler kemik vardır. Daha çok alt çene ön bölgede, alt çene arka bölgede ve daha seyrek olmakla birlikte üst çene ön bölgede de gözlenir.
- **D3:** Kemiğin daha ince ve poroz kortikal bir kısmı ve geniş ancak daha az yoğunlukta trabeküler kemik vardır. Genellikle üst çene ön bölgede, üst çene arka bölgede ve nadir olarak da alt çene arka bölgede gözlenir.
- **D4:** Kemikte hiç kortikal kemik bulunmamaktadır. Geniş trabeküler kemik vardır. Genellikle üst çene arka bölgede gözlenir.

Sıklıkla yoğun trabeküler kemikle çevrili kortikal kemikte implant başarısı, seyrek trabeküler kemikle çevrili ince kortikal kemikteki implantların başarısından yüksektir. D1, D2 ve D3 kemikte osseointegrasyon daha başarılıyken, D4 kemikte ise daha az başarılı bulunmuştur (Misch 2011).

Kemik kalitesi ve miktarını değerlendirmek için hangi bölgede daha çok hangi tip kemik türü olduğu bilinmelidir, ayrıca radyografiler ve bilgisayarlı tomografilerden de yararlanılmalıdır (Misch 2011).

1.2.1.2.2. İmplant Dizaynı

Dental implant ile osseointegrasyon arasındaki en önemli konulardan biri de implant yüzey alanıdır. Yüzey alanı ne kadar fazlaysa dental implant o kadar çok kemik dokusuyla temas edecektir. Bu nedenle uzun implantlar kısa implantlara göre ve kalın implantlar dar implantlara göre daha fazla tercih edilir. Fakat teknolojik gelişmelerle günümüzde kısa veya dar implantların da uygun vakalarda kullanımıyla yüksek başarı oranına sahip oldukları gösterilmiştir (Renouard ve Nisand 2006).

1.3 Dental İmplantlar İçin Başarı Kriterleri

Dental implant başarısızlığı implant başarısından veya sağ kalımından daha kolaydır ve çeşitli faktörlerden etkilenmektedir. Bazı araştırmacılar dental implantlarda başarı kriterlerini şöyle sıralamışlardır (Schnitman ve Shulman 1979):

1. Herhangi bir yönde 1 mm'den az hareketlilik mevcut olması
2. Radyografik olarak gözlenen radyolusensi derecelendirilmesi (Ancak bu başarı kriteri olarak tanımlanmadı)
3. Kemik kaybının vertikal kemik yüksekliğinin 1/3'ünden daha az olması
4. Semptom ve enflamasyon yokluğu, komşu dişlerde hasar olmaması, anestezi ve parestezi yokluğu, mandibular kanal, maksillar sinüs ve burun tabanının ihlal edilmemesi
5. İmplantların hastaların %75'inde 5 yıllık fonksiyonel kullanıma sahip olması

Bir başka çalışmaya göre ise başarı kriterleri şöyle tanımlanmıştır (Cranin 1982) :

1. İmplantın 60 ay veya daha fazla yerinde olması

2. Kanamanın olmaması
3. İmplantta mobilitenin olmaması
4. Ağrı ve perküsyon hassasiyetinin olmaması
5. Periservikal granülasyon veya dişeti hiperplazisinin olmaması
6. Radyografıta peri-implant alanda genişleyen herhangi bir lezyon görüntüsünün olmaması

İmplant tedavilerinin başarısını tanımlamak üzere 1978’de Harvard Üniversitesi Konsensus Konferansı’nda dental implant tedavilerinin riskleri ve avantajları incelenmiştir. Bu konsensusta implant tedavilerinin başarısı objektif ve subjektif kriterler açısından değerlendirilmiş ve sınıflandırılmıştır (McKinney 1984) :

a) Subjektif Kriterler:

1. İmplantın yeterli fonksiyonun olması
2. Hastada rahatsızlık hissinin olmaması
3. Hastanın estetik, duygusal ve psikolojik açılarından daha iyi hissetmesinin sağlanması

b) Objektif Kriterler:

1. İyi bir vertikal boyutun sağlanmış olması
2. Kemik kaybının implantın vertikal boyutunun 1/3’ünden daha fazla olmaması, hastada semptom bulunmaması ve dental implantın 5 yıl sonra fonksiyonel olarak stabil olması
3. Tedavi edilebilir gingival enflamasyon varlığı
4. Dental implantın mobilitesinin 1’mm den az olması
5. İmplantla ilişkili enfeksiyon ve semptom olmaması
6. Komşu bölgedeki dişlerde herhangi bir zararın olmaması
7. Hastada parestezi, anestezi gibi durumların olmaması
8. Polimorf nükleer infiltrasyon olmadan kollojen dokuların sağlıklı olması.

Albrektson ve ark. (1986) tarafından rapor edilen ve sık kullanılan implant başarı kriterleri ise aşağıdaki gibi sıralanmaktadır:

1. Klinik olarak incelendiğinde dental implantlarda herhangi bir hareketlilik olmamalıdır ve implant immobil olmalıdır.
2. Radyografik incelemede dental implant etrafında radyolüsensi görülmemelidir.
3. İmplant yerleştirilmesini takiben 1. yılın ardından 0.2 mm'den fazla vertikal kemik kaybı olmamalıdır.
4. Hastalarda ağrı, enfeksiyon, nöropati, parestezi veya mandibular kanala baskı gibi bulgular olmamalıdır.
5. Bu kriterler sağlandıktan sonra, implant uygulmasının başarılı sayılabilmesi için ilk 5 yılın sonunda başarı yüzdesi %85, ilk 10 yılın sonunda ise başarı yüzdesi en az %80 olmalıdır.

Dental implant başarısı ideal klinik durumların tanımı için de kullanılabilir. Erken implant başarısı 1-3 yılı kapsarken, orta derecedeki implant başarısı 3-7 yılları ve uzun dönem başarı ise 7 yıldan uzun periodu kapsar (Misch ve ark. 2008).

1.4.Dental İmplantlar için Sağlık Skalası

İtalya'da yapılan toplantıda 'James-Misch Sağlık Skalası' modifiye edilerek 'Dental İmplantlar için Sağlık Skalası' geliştirilmiştir (Tablo 1) (Misch ve ark. 2008). Endoosteal implantlara özgü bir sağlık skalası belirlenmiş ve bu skala başarı, sağ kalım ve başarısızlık kategorileri ile şekillendirilmiştir.

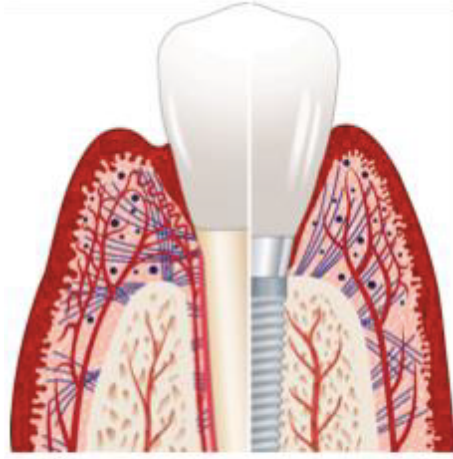
İmplant Kalite Skalası Grubu	Klinik Durum
Başarılı	a)Fonksiyon sırasında ağrı ya da hassasiyet olmaması b)İmplantta mobilite olmaması c)Başlangıca göre radyografik olarak kretal kemikte < 2 mm kemik kaybı d)Eksüdasyonun yokluğu
Tatmin edici sağ kalım	a)Hastada fonksiyon sırasında ağrı olmaması b)İmplantta mobilite olmaması c)Radyografik olarak 2 ila 4 mm kretal kemik kaybı d)Eksüdasyon gelişimi olabilir
Riskli sağ kalım	a)Fonksiyon sırasında hassasiyete rastlanabilir b)İmplantta mobilite olmaması c)Radyografik kretal kemik kaybının > 4 mm olması (implant boyunun yarısından az) d)Bölgede ölçülen cep derinliğinin(CD) >7 mm olması e) Eksüdasyon gelişimi olabilir
Başarısız	a) Hastada fonksiyon sırasında ağrı varlığı b)İmplantta mobilite olması c) İmplant boyunun yarısından daha fazla kemik kaybı d) Eksüdasyonun gözlenmesi e) İmplantın ağızda yerleşik olmaması

Tablo 1.1. Dental implantlar için sağlık skalası

Uluslararası Oral İmplantoloji Kongresi, Pisa, İtalya, Konsensus Konferansı, 2007 İmplant Kalite Ölçeği Skalası MISCH CEPEREL ML, WANGHL, SAMMATINO G, GALINDO-MORENOP, TRISİp, STEIGMANN M, REBAUDIA, PALTIA, PIKOSMA, SCHWARTZ-ARAD D, CHOUKROUN, GUTIERREZ-PEREZ JL, MARENZIG, VALAVANIS DK (2008). Implant success, survival, and failur: the International Congress of Oral Implanologists (ICOI) Pisa Consensus Conference, *Implant Dent*, 17, 1, 5-15' den alınmıştır.

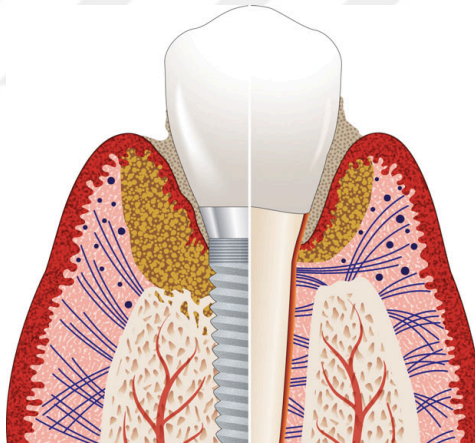
1.5.Doğal Dişler ve Dental İmplantlar Arasındaki Farklılıklar

Periodontal mukoza peri-implant mukoza ile histopatolojik ve klinik olarak benzer özelliklere sahip olduğu gibi bazı farklılıkları da bulunmaktadır (Heitz-Mayfield ve Lang 2010). Doğal dişlerden farklı olarak implantlar periodontal ligament gibi karakteristik periodontal yapılara sahip değildir (Sheridan ve ark. 2016). Doğal dişlerde yumuşak dokuları sementle birleştiren dentoalveoler ve dentogingival lif demetleri ise peri-implant dokularda görülmemektedir (Şekil 1.1). Periodontal ligament olmaması implantlar için bir dezavantaja neden olmaktadır (Belibasakis 2014). Doğal dişler ile implantlar arasındaki bir diğer farklılık ise, dişin soket içinde hareket edebilmesi ve implantların kemik içinde sabit olarak (ankilozan) bulunmasıdır (Berglundh ve ark. 2018). İmplantların doğal dişlerden bu farkları, implantları enflamasyona ve artan bakteriyel plak akümülyasyonuna daha duyarlı ve dirençsiz kılar. Peri-implant dokularda enfeksiyon ve travma açısından daha yüksek risk oluşturur (Lindhe ve ark.1992). Bu nedenle osseointegre dental implantların kullanımının artması ile peri-implant dokularda meydana gelen biyolojik komplikasyonların prevalansında artış gözlenmektedir. Dişler etrafındaki dokuların kendi kendini sınırlama özelliği bulunmakta ve mevcut bir lezyonu kemikten ayırmak için konnektif dokunun sardığı bir kapsül gelişmektedir. Bu durum peri-implant dokularda meydana gelmez ve böylece implantlar etrafında lezyonun sebep olduğu kemik defektleri ile karşılaşmak olasıdır (Lang ve Berglundh 2011) (Şekil 1.2). Doğal dişler ile dental implantların farklılıkları Tablo 3'te özetlenmiştir.



Şekil 1.1. Sağlıklı diş ve implant etrafı dokuların şematik gösterimi

Bu görsel Renvert-Giovannoli Peri-implantitis, Quintessence yayıncılık 2012'den alınmıştır.



Şekil 1.2. Peri-implant lezyonlarının apikal ilerlerken periodontitis lezyonlarının kapsülenmiş ilerlemesinin şematik görünümü. Bu görsel Copyright Renvert-Giovannoli Peri-implantitis, Quintessence International, 2012 'den alınmıştır.

Peri-İmplant Mukoza	Fizyolojik Periodonsiyum
Direkt kemik- implant birleşimi mevcut	Kök sementi, alveoler kemik ve desmodontik liflerden oluşan 'Anchoring Sistem varlığı söz konusu
Subepitelyal olarak daha az fibroblast ve damarlanma mevcut	Subepitelyal olarak daha fazla fibroblast ve damarlanma varlığı
İmplant yüzeyi ile ilişkili paralel kollajen fibriller mevcut	Dentogingival, dentoperiosteal, sirküler ve transseptal fibril oryantasyonu mevcut

Tablo 1.2. Peri-implant mukoza ile fizyolojik periodonsiyumun karşılaştırılması

(MISCH vd., 2008; Zitzmann ve ark., 2006)

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

Tablo 1.3. Doğal dişler ile dental implantların farklılıkları

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

1.6. Peri-implant Hastalık Ve Durumlar

Dental implantların biyolojik komplikasyonu olarak meydana gelen hastalıklar ilk olarak 1993 yılında gerçekleştirilen Avrupa Periodontoloji Çalıştayı'nda belirlenmiş ve tanımlanmıştır. Osseointegre implantları etkileyen biyolojik komplikasyonlar, bakteriyel biyofilm ile ilişkili enflamatuvar durumları içermektedir (Sanz ve ark. 2012; Jepsen ve ark. 2015). Günümüzde, peri-implant hastalıkların etiolojisinde bakteriyel plağın başlıca rol oynadığı, sebep-sonuç ilişkisi gösterilen yaygın bir durumdur (Zitzmann ark. 2001). Peri-implant dokularda meydana gelen bu hastalıkların ayırt edilebilmesi için öncelikle peri-implant sağlığın çok iyi anlaşılması gerekmektedir. Böylece uygun bir tanı belirlenebilir ve hastalığın mevcut olduğu durumlarda uygun bir tedavi yönteminin seçimi sağlanır.

1.6.1. Peri-implant Sağlık

Klinik olarak sağlıklı peri-implant dokularda eritem, sondlamada kanama, ödem ve supurasyon gibi enflamasyon belirtileri gözlenmez ve peri-implant mukoza implantın etrafında sıkı bir sızdırmazlık oluşturur (Renvert ve ark. 2018). Önceki değerlendirmelerle karşılaştırıldığında sondlama derinliğindeki artışın radyografik olarak başlangıç kemik remodelinginden kaynaklanması, bir kemik kaybının olmaması gerekir. İmplant fonksiyona geçtikten sonraki ilk yıl alveoler kemiğin remodelingi gerçekleşmektedir, ancak implant yerleştirildikten sonra başlayan bu alveoler kemik kaybı sağlıklı durumlarda 2 mm'yi geçmemelidir (Lindquist ve ark. 1996). İlk yıl boyunca veya sonrasında oluşabilecek 2 mm'ye eşit veya daha büyük kemik kaybı patolojik olarak kabul edilir. İmplant yerleştirmesini takiben implant çevresindeki yumuşak dokunun yüksekliği başlangıç sondlama derinliğini etkiler. Genellikle, peri-implant dokuların sondlaması yaklaşık 0.25 N'luk hafif bir kuvvetle yapılmalı (Heitz-Mayfield 2008) ve peri-implant sağlık ile ilişkili sondlama derinliği 5 mm'den küçük veya eşit olmalıdır (Berglundh ve ark. 2018). Peri-implant doku sağlığını değerlendirmek ve bu hastalık varlıklarını teşhisi için farklı yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemler; peri-implant sondlama yapılması, peri-implant sulkus sıvısı veya tükürük analizleri,

peri-implant mikrobiyotanın değerlendirilmesi ve peri-implant kemik seviyelerinin radyografik değerlendirmesini içermektedir (Heitz- Mayfield 2008).

1.6. 2 Peri-İmplant Hastalıklar ve Tanı

Peri-implant hastalıkların teşhisi için sistematik bir muayenede şu kriterler olmalıdır :

(Zitzmann ve Berglundh 2008)

- Sondlamada kanama varlığı
- Sondlama cep derinliği değerlendirilmesi ve ataçman seviyesindeki değişikliklerin tespiti
- Süpürasyon varlığı
- Radyografik değerlendirme
- İmplant mobilitesi değerlendirilmesi

Sondlamada kanama, peri-implant mukozada enflamasyon varlığını göstermesine ek olarak destek doku kaybının da bir habercisi olabilir (Lindhe ve ark. 2008). Sondlamada kanama, periodontal sondun kendi ağırlığınca (0.25N), peri-implant sulkus içerisinde ilerletilmesi sonucu kanama meydana gelip gelmediğinin kaydedilmesi ile tespit edilir (Lang ve ark.1990). İmplant bileşenlerinin tasarımı ve implantların pozisyonunun bir sonucu olarak implantların etrafındaki ölçümün doğruluğuna ilişkin şüpheler, klinisyenleri peri-implant ceplerde daha esnek bir plastik sond kullanmaya yönlendirmiştir. Ancak tek başına sondlama teşhis için yeterli olmayabilir.



Şekil 1.3: Esnek plastik sond ile sondlama

Bu görsel Periodontology 2000, Vol. 76, 2018, 180–190 den alınmıştır.

Sondlama derinliği - ataçman seviyesindeki değişiklikler: Standardize bir değer aralığı belirlenmemiş olsada, yapılan çalışmalarda, peri-implantitiste sondlama derinliğinde artış ile ataçman ve kemik kaybındaki artış arasında anlamlı olarak pozitif bir korelasyon gösterilmiştir. İmplant çevresinde enflamsayon varlığında sond enflame bağ dokusu içinde epitelyal bağlantının apikaline doğru ilerleyebilir ve bu durumda sondlama derinliğinin daha yüksek kaydedilmesi beklenmektedir (Schou ve ark. 2002).



şekil 1.4: İmplant etrafında sondlama derinliği

Bu görsel Wendy CW Wang, Miltiadis Lagoudis, Che-Wei Yeh, Klenise S. Paranhos. Management of peri-implantitis—A contemporary synopsis. Singapore Dental Journal 38 (2017) 8–16 dan alınmıştır.

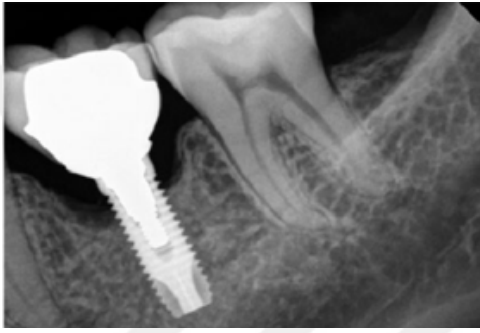
Süpürasyon: Py formasyonu, enfeksiyonu ve enflamatuvar lezyon varlığını göstermektedir. Yapılan histopatolojik incelemelerde, implant çevresi enflamasyonun çeşitli lökositleri içeren bir yapıda olduğunu gösterilmiştir. Enflamatuvar lezyon içerisinde bulunan kollajen yıkımı ve doku nekroz alanları py oluşumuna neden olmaktadır. Oluşan py, implant çevresi sulkus veya implant çevresi mukozada oluşan fistül ağzından direne olabilmekte ve ağız içine boşalabilmektedir. Bu özelliğinden dolayı supurasyon varlığı aktif doku yıkımı ile ilişkilendirilmektedir (Lutembacher ve ark. 2000).



şekil 1.5: Sondlama sonrası kanama ve süpürasyon

Bu görsel Periodontology 2000, Vol. 76, 2018, 180–190 den alınmıştır.

Radyografiler, implantlardaki marjinal kemik seviyelerini izlemek ve interproksimal kemik kayıplarını teşhis etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır (Kullman ve ark. 2007). Konvansiyonel radyografların 2 boyutlu olması, sadece interproksimal bölge hakkında bilgi vermesi ayrıca standardizasyon problemlerinin olması gibi limitasyonlardan dolayı, implant çevre dokularının değerlendirilmesinde tek başına bir metod olarak kullanılmaması ve mutlaka diğer klinik bulgulara destekleyici olarak değerlendirilmesi önerilmektedir (Hämmerle ve Glauser 2004).



Şekil 1.6:İmplantlar etrafındaki horizontal kemik kaybının radyografik görüntüsü.

Bu görsel Miron RJ, Sculean A, Cochran DL, Froum S, Zucchelli G, Nemcovsky C, Donos N, Lyngstadaas SP, Deschner J, Dard M, Stavropoulos A, Zhang Y, Trombelli L, Kasaj A, Shirakata Y, Cortellini P, Tonetti M, Rasperini G, Jepsen S, Bosshardt DD. Twenty years of enamel matrix derivative: the past, the present and the future. J Clin Periodontol 2016; Aug;43(8):668-83. ‘dan alınmıştır.

İmplantın stabilitesi ve klinik durumunun değerlendirilmesindeki bir diğer parametre ise mobilitedir. İmplantın mobilitesi osseointegrasyonun olmadığını gösterir ve bu durumda implantın çıkarılması gerekmektedir. Bundan dolayı peri-implant hastalıkların erken dönem teşhisinde yararlı bir parametre olarak kullanılmamaktadır (Heitz-Mayfield, 2008).

1.6.2.1. Peri-implant Sulkus Sıvısı (PİSS):

Dişeti oluğu sıvısı (DOS) plazma kaynaklıdır ve periodontal yıkım alanından geçerken buradaki değişimlerden etkilenerek gingival sulkusa dökülmektedir. Dişetin diş daha sıkı kavramasını sağlamak, dişeti oluğunu yıkamak, antibiyotikleri ve konak kaynaklı antibakteriyal ürünleri dişeti oluğu bölgesine taşımak gibi görevleri vardır. Ancak asıl görevi yıkama fonksiyonudur (Pashley 1976; Goodson 2003). Dişeti oluğu sıvısının içeriğinde, sitokinler, enzimler, bakteriler, periodonsiyum hücreleri, antikorlar, enflamatuvar mediatörler bulunmaktadır. DOS miktarı enflamasyon ile artış gösterir ve bu nedenle periodontal hastalıkların teşhisinde önemli bir kriterdir. Bazı çalışmalarda periodontal tedaviyi takiben DOS miktarında azalma olduğu tespit edilmiştir (Bhardwaj ve Prabhuji 2013). 1989'da Apse ve ark. peri-implant sulkusta dişeti oluğu sıvısına benzeyen bir sıvı olduğunu rapor etmişler ve bu sıvıyı peri-implant sulkus sıvısı (PİSS) olarak adlandırmışlardır (Apse ve ark. 1989). Enflamatuvar bir eksuda olan PİSS ozmotik basınç ile meydana gelmektedir. İmplant çevresi dokuların durumuna göre akış hızı ve içeriği değişiklik göstermektedir. PİSS, erken dönemde fark edilemeyen biyokimyasal durumların analizini sağlayarak, implantın uzun dönem başarısında önemli olan osteointegrasyon sürecini ve yüklenme sonrası implant çevresindeki kemikte oluşan cevabı değerlendirmeye yardımcı olmaktadır (Kaklamanos ve Tsalikis 2002). PİSS implant çevresindeki dokulara yakınlığı ile kan ve doku kaynaklı birçok mediatörü içermesi nedeniyle, peri-implant kemik yapım ve yıkım mekanizmalarının anlaşılabilmesi açısından oldukça önemlidir (Petković ve ark. 2010). PİSS toplama metodu olarak kağıt şeritlerin kullanımı yaygındır. Bu yöntemde, implant yüzeyi hava spreyi ile kurutulurken, bölge pamuk rulolar yardımı ile izole edilir. Kağıt şeritlerin 1-2 mm implant sulkusuna girecek şekilde yerleştirilmesini takiben 30 saniye beklenilir. Kan ile kontamine olan tüm örnekler geçersiz sayılmalıdır (Luo 2013). PİSS'ten alınan örneklerin mikrobiyolojik ve immünojenik olarak incelenmesinde ELİSA (Enzyme-linked immunosorbent assay) ve Multipleks Sistemler kullanılmaktadır.

1.6.2.2. Peri-implant Mukozitis

Amerikan Periodontoloji Akademisi ve Avrupa Periodontoloji Akademisi 2017 Dünya Çalıştayı'na göre; doğal dişlerdeki gingivitise benzer şekilde implantlarda biyofilm birikmesinden kaynaklanan, implant-mukoza arayüzünde konak-mikroorganizma homeostazını bozan, ilk kemik remodelinginden sonra ek kemik kaybı veya devam eden marjinal kemik kaybı olmadan implantı çevreleyen yumuşak dokuların enflamatuvar bir lezyonu, peri-implant mukozitis olarak tanımlanmıştır (Heitz-Mayfield ve Salvi 2018). Peri-implant mukozitis enflamasyon olarak ortaya çıkar, peri-implant dokular çevresinde eritem, şişlik ve sondlamada kanama görülür (Lindhe ve ark. 2008). Sondlamada kanamanın değerlendirilmesi teşhiste çok önemlidir (Zitzmann ve Berglundh, 2008). Tedavi edilmeyen peri-implant mukozitis peri-implantitise ilerleyebilir ve implantın başarısız olmasına yol açabilir.



Şekil 1.7: Peri-implant mukozitiste mukozada kızarıklık ve ödem görünümü

Bu görsel Periodontology 2000, Vol. 76, 2018, 180–190 den alınmıştır.

Çalışmalarda peri-implant mukozitisin prevalansı yüksek bulunmuştur. Bir çalışmaya göre peri-implant mukozitis prevalansı, hastaların yaklaşık %80'inde ve implantların %50'sinde rapor edilmişken (Lindhe ve ark. 2008), başka bir çalışmada %59 olarak belirlenmiştir (Renvert ve ark. 2007). Peri-implant mukozitis biyofilm kontrolü sağlanınca geri dönüş gösteren bir durumdur (Heitz-Mayfield ve Salvi 2018).

Yapılan Çalışma	Peri-implant mukozitis tanımlaması
Heitz-Mayfield ve ark.	Kemik kaybı olmaksızın sondalamada kanama olması
Ramberg ve ark.	Sondlamada kanama varlığı
Porras ve ark.	Plak, sondalama derinliği ≤ 5 mm ve modifiye kanama indeksi ile enflamasyon bulgusu olması
Felo ve ark.	Sondlamada kanama, modifiye gingival indeks > 1.5 , modifiye plak indeksi > 1.5 ve sondalama derinliği ≤ 3 mm olması
Ciancio ve ark.	Sondlamada kanama varlığı, modifiye gingival indeks > 1.5 ve modifiye plak indeksi > 1.7

Tablo 1.4: Peri-implant mukozitis için tanı kriterleri

1.6.2.3. Peri-implantitis

Peri-implantitis, implant çevresi destek dokuların enflamasyonu ve çevre kemikte rezorpsiyon ile karakterize enfeksiyöz bir hastalıktır (Lindhe ve ark. 2008). Mukozitisin aksine peri-implantitis ilerleyici bir hastalıktır ve implantın etrafını saran sert ve yumuşak dokuda geri dönüşsüzdür (Zitzmann ve ark. 2006, Schwarz ve ark. 2008, Khammissa ve Wilson 2013). Kemik rezorpsiyonu, osteointegrasyonda azalma, cep formasyonunda ve iltihabında artma gibi durumlar da bu tabloya eşlik eder (Zitzmann ve ark 2006, Schwarz ve ark. 2008, Khammissa ve ark. 2012, Wilson 2013).



Şekil 1.8:Peri-implantitis klinik ve radyografik görünümü

Bu görsel Miron RJ, Sculean A, Cochran DL, Froum S, Zucchelli G, Nemcovsky C, Donos N, Lyngstadaas SP, Deschner J, Dard M, Stavropoulos A, Zhang Y, Trombelli L, Kasaj A, Shirakata Y, Cortellini P, Tonetti M, Rasperini G, Jepsen S, Bosshardt DD. Twenty years of enamel matrix derivative: the past, the present and the future. J Clin Periodontol 2016; Aug;43(8):668-83. 'dan alınmıştır

Yapılan Çalışma	Peri-implantitis Tanımlaması
Schar ve ark.	Cep derinliği 4-6 mm, bir veya daha fazla bölgede sondlamada kanama ve 0.5-2 mm radyografik kemik kaybı olması
Renvert ve ark.	Cep derinliği ≥ 5 mm, sondalamada kanama / süpürasyon ve radyografik kemik kaybı > 3 mm olması
Renvert ve ark. Persson ve ark.	Cep derinliği ≥ 4 mm, sondalamada kanama / süpürasyon ve radyografik kemik kaybı < 2.5 mm olması
Renvert ve ark.	Cep derinliği ≥ 4 mm, sondlamada kanama / süpürasyon, < 1.8 mm kemik kaybı (üç yiv) ve <i>Porphyromonas gingivalis</i> , <i>Prevotella intermedia</i> , <i>Fusobacterium nucleatum</i> , <i>Tannerella forsythia</i> , <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> ve <i>Treponema denticola</i> varlığı
Aghazadeh ve ark.	Cep derinliği ≥ 5 mm, sondlamada kanama / süpürasyon, radyografik kemik kaybı ≥ 2 mm ve açısız peri-implant kemik defekti ≥ 3 mm
Deppe ve ark.	Cep derinliği > 4 mm veya sondlamada kanama; dikey kemik kaybı
Schwarz ve ark.	Cep derinliği > 6 mm ve radyografik kemik kaybı > 3 mm
Romeo ve ark.	Cep derinliği > 4 mm, sondlamada kanama / süpürasyon ve peri-implant radyolüsenesi
Roos-Jansaker ve ark.	Sondlamada kanama / Üç yivden fazla kemik kaybı ve süpürasyon
Schwarz ve ark.	Cep derinliği > 6 mm ve radyografik kemik kaybı > 3 mm

Tablo 1.5:Peri-implantitis için tanı kriterleri

Peri-implantitis en güncel konsensusta aşağıdaki maddeler ile tanımlanmıştır:
(Schwarz ve ark. 2018)

1) Peri-implantitis, diş implantlarının çevre dokularında meydana gelen, peri-implant bağ dokusunda enflamasyon ve ilerleyici kemik kaybı ile karakterize patolojik bir durum olarak tanımlanır.

2) Peri-implant mukozitisten peri-implantitise dönüşüme yol açan histopatolojik ve klinik durumlar henüz tam olarak anlaşılamamıştır.

3) Peri-implantitisin başlangıcı, takip sırasında erken ortaya çıkabilmektedir ve hastalık, doğrusal olmayan ve hızlanan bir şekilde ilerler.

4a) Peri-implantitis bölgeleri, başlangıç ölçümlerine kıyasla klinik enfeksiyon belirtileri ve artan sondlama derinlikleri gösterir.

4b) Periodontitis bölgelerine kıyasla peri-implantitis bölgelerinde histolojik düzeyde genellikle daha büyük enflamatuvar lezyonlar bulunur.

4c) Peri-implantitis bölgelerinde sıklıkla çevresel bir kemik kaybı paterni ortaya çıkar.

5a) Kronik periodontitis öyküsü, zayıf plak kontrol becerileri ve implant tedavisinden sonra düzenli bakımı olmayan hastalarda peri-implantitis gelişme riskinin arttığını gösteren güçlü kanıtlar vardır. Peri-implantitis için potansiyel risk faktörü olarak “sigara içmeyi” ve “diyabeti” tanımlayan veriler ise yetersizdir.

5b) Peri-implantitisi restoratif submukozal siman varlığı, peri-implant keratinize mukoza eksikliği ve oral hijyeni zorlaştıran implantların yerleştirilmesi gibi faktörlerle ilişkilendiren sınırlı kanıtlar mevcuttur.

6) Çalışmalar, yumuşak doku enflamasyonunun klinik belirtileri yoksa implantlar etrafında ilerleyici kretal kemik kaybının nadir bir olay olduğunu göstermektedir.

1.6.2.3.1. Peri-implantitisin Klinik Özellikleri

Peri-implantitiste klinik olarak sondlamada kanamaya ek olarak, radyografilerle kemik yıkımının da değerlendirilmesi gerektirmektedir. Peri-implantitis başlangıç olarak çevre dokuların marjinal kısmını etkiler ve farklı zamanlarda implant stabil ve fonksiyonda kalabilir. Sondalamada kanama kadar mukozada şişlik, hiperemi ve süpürasyon da sıklıkla rastlanan bulgulardır. Kemik kaybı radyografik olarak genellikle krater şeklinde görülür (Fransson ve ark. 2008). Mombelli ve Lang'ın (1998) yaptığı çalışmalarda peri-implantitisin prevalansının bütün implantlar arasında %5 ila %10 arasında değiştiği göstermiştir. Peri-implantitis tanısı konulan dental implant bölgeleri genellikle artmış sondlama derinliği gösterir. 9 yıllık bir fonksiyon süresinden sonra 2277 implantı ve 588 hastayı değerlendiren bir çalışmada, şiddetli peri-implantitis ile başvuran tüm implantların %59'unda sondlama derinliği ≥ 6 mm kaydedildi (vaka tanımı: BOP + ve kemik kaybı > 2 mm). Sağlıklı olarak sınıflandırılan veya mukozitisli implantlardan %3 ve %16'sında sondalama derinliği ≥ 6 mm saptandı. Ayrıca, 6 mm'den fazla sondlama derinliğine sahip implantların sıklığının peri-implantitisin şiddetinin artmasıyla arttığı da kaydedildi (Derks ve ark. 2016). Kesitsel bir analizde Schwarz ve ark. (2017) ortalama 23 aylık bir fonksiyon süresinden sonra toplam 238 hasta (n=512 implant) değerlendirmiştir. Peri-implant mukozitis bölgelerinde, sondlamada kanama skorlarının sıklığı %33 ile %50 arasında değişirken, peri-implantitisli bölgelerde ise %67 idi. Hastalıklı implant bölgeleri, sağlıklı bir peri-implant mukozasına sahip implantlardan 4 ila 6 mm daha yüksek sondlama derinlikleri ile ilişkilendirilmiştir. 7 mm'lik sondlama derinliği değerleri sadece peri-implantitis tanısı konmuş implantlarda gözlenmiştir. Bu bağlamda, implant bölgelerinde neyin fizyolojik bir sondlama derinliği oluşturduğunun belirlenmesi zordur. Birkaç konsensus ise

peri-implantitis teşhisi konan bölgelerde ek bulguları vurgulamıştır. Bir çalışma, radyograflerde progresif kemik kaybı gösteren 97 hastada 197 implant inceledi (Fransson 2008). Yazarlar bu implantları, aynı hastalarda kemik kaybı sergilemeyen 285 implant ile karşılaştırdı. Kemik kaybı ile başvuran implantların %94'ünde sondlamada kanama pozitif olmasına rağmen, sondlamada süpürasyon varlığının %19 olduğu görülmüştür. Kemik kaybı olmayan implant bölgelerinin ise sadece %5'i süpürasyon gösterdi.



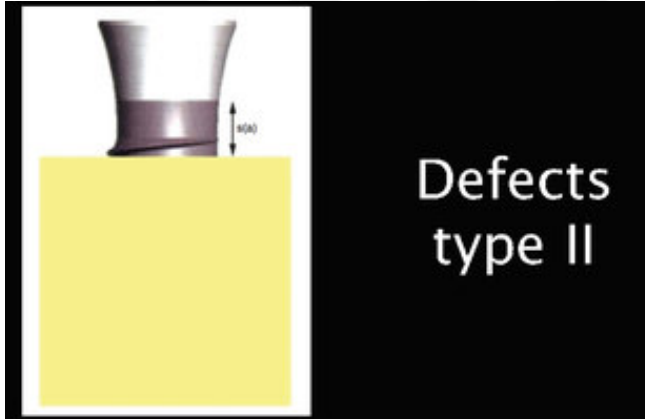
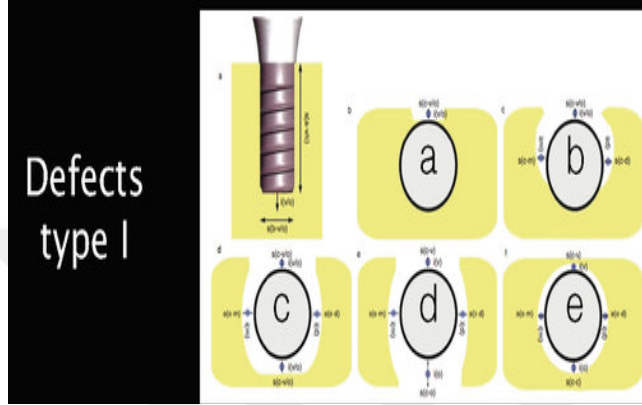
Şekil 1.9 : Peri-implant sondlama derinliği

Bu görsel ELENA FIGUERO, FILIPPO GRAZIANI, I GNACIO SANZ, DAVID HERRERA & MARIANO SANZ(2014) Management Of Periimplant Mucositis And Periimplantitis Periodontology 2000, Vol. 66, 2014, 255–273 den alınmıştır.

Klinik çalışmalarda peri-implantitis defektlerinin konfigürasyonu üzerine de raporlar mevcuttur (Serino ve Lang 2013). Schwarz ve ark. (2007) tarafından yapılan bir çalışmada oluşturulan peri-implantitis defektleri karşılaştırılmıştır ve bir sınıflama mevcuttur. Bu sınıflamada peri-implantitis defektleri iki gruba ayrılmaktadır. Sınıf I defektler vertikal kemik kaybını içerirken, Sınıf II defektler horizontal kemik kaybına sahiptir. Dolayısıyla kemik üstü cepler Sınıf II de yer alırken, kemik içi cepler Sınıf I defekt sınıflamasındadır. Yapılan bir çalışmada incelenen peri-implantitis lezyonlarının %79'unda kombine cepler olduğunu tespit edilmiştir.

Destekleyici kretal kemiğin bukkal ve lingual konturlarının korunması ile çevresel kemik kaybı sergileyen defektler Sınıf Ie olarak sınıflandırılır ve en sık (%55) gözlenen defekt tipidir. Bunu implant gövdesinin ortasına yarım daire şeklinde bir defekt varlığı olarak tanımlanan Sınıf Ib tipi defektler izler

(%16). Sınıf I d için dairesel kemik rezorbsiyonuna ek lingual kemik plakasının yokluğu söz konusu iken görülme sıklığı %10 bulunmuştur. Sınıf Ic'de dairesel kemik rezorbsiyonuna ek olarak bukkal rezorbsiyon da söz konusudur ve görülme sıklığı %13 bulunmuştur. En düşük sıklık ise izole bukkal defektlerdedir (%5) ve bu defekt tipi Sınıf Ia olarak sınıflanmıştır (Schwarz ve ark. 2007).

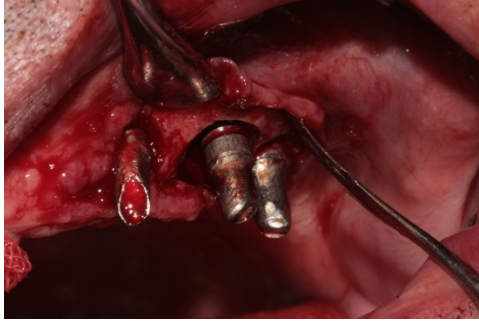


Şekil 1.10: Peri-implantitis defekt tipleri

Bu görsel J.clinical Periodontoloji 2010;37:449-455 ten alınmıştır.

Benzer intraoperatif bulgular Serino ve ark. (2013) tarafından da rapor edilmiştir. İncelenen implantların çoğunluğu (%66) dört açıdan da eşit bir kemik kaybı göstermiştir. Kalan peri-implantitis defektleri esas olarak bukkal bölgede daha geniş bir kemik kaybına neden olmuştur. Bu veriler yakın zamanda kesitsel bir analizde doğrulanmış ve aynı zamanda yüksek görülen tipin sınıf Ic defektleri (%33) olarak adlandırılan dört implant yönünün tamamında tekdüze bir kemik kaybı olduğu ifade edilmiştir (García ve ark.

2016) . Tüm bu çalışmalara dayanarak, peri-implantitis lezyonlarının genellikle etkilenen implantların çevresinde çevresel olarak ilerlediği varsayılmaktadır.



Şekil 1.11: Peri-implantitis çevresel defekt görünümü (Sınıf I e)

Bu görsel Kırıkkale Üniversitesi Diş hekimliği Fakültesi Peridontoloji Ana Bilim Dalında çekilmiştir.

1.6.2.3.2. Peri implantitisin Histopatolojik Özellikleri

Doğal olarak meydana gelen peri-implantitis lezyonlarının histopatolojik özellikleri insan biyopsi materyallerinde kapsamlı şekilde değerlendirilmiştir (Carcuac ve Berglundh 2014). Peri-implant mukozitis ile karşılaştırıldığında, peri-implantitis bölgelerindeki lezyonlarda daha fazla nötrofil ve daha büyük B hücreleri varlığı tespit edilmiştir (Gualini ve Berglundh 2003). Periodontitise benzer şekilde peri-implantitis bölgelerindeki lezyonlara plazma hücreleri ve lenfositler hakimdir, ancak daha büyük oranlarda polimorfonükleer lökositler ve makrofajlar ile karakterize edilir (Berglundh ve ark. 2004). Son zamanlarda peri-implantitis lezyonlarının boyutunun periodontitis bölgelerindekilerden iki kat daha büyük olduğu gösterilmiştir (Carcuac ve Berglundh 2014). Ayrıca peri-implantitis lezyonları, daha büyük alan oranları, plazma hücreleri, makrofajlar ve nötrofil sayıları ve yoğunlukları ile daha yüksek bir vasküler yapı yoğunluğu ile karakterize edilmiştir (Carcuac ve Berglundh 2014). Alınan yumuşak doku biyopsilerinin immünohistokimyasal analizini kullanan bir başka çalışma, IL-1 alfa'nın peri-

implantitis bölgelerinde baskın bir sitokin olduğunu göstermiştir (Konttinen ve ark. 2006).

1.6.2.3.3. Peri-implantitisin Mikrobiyolojik Ve İmmünolojik Özellikleri

Sağlıklı implant bölgeleri ile karşılaştırıldığında, peri-implantitis, *Porphyromonas gingivalis* ve *Tannerella forsythia* dahil olmak üzere 19 bakteri türünün daha yüksek sayılarıyla ilişkili bulunmuştur (Persson ve Renvert 2014). Gözlemsel çalışmalar peri-implantitisin daha sık *Pseudomonas aeruginosa* ve *Staphylococcus aureus* gibi bakterileri, mantar organizmalarını (örneğin *Candida albicans*, *Candida boidinii*, *Penicillium spp.*, *Rhizotorula larengisi*) ve virüsleri (*Human sitomegalovirüs*, *Epstein - Barr virüsü*) içerdiğini ve böylece oldukça karmaşık ve heterojen bir enfeksiyonu işaret eder (Schwarz ve ark. 2018). Peri-implantitis lezyonlarının submukozal mikrobiyotasının kültürden bağımsız teknikler kullanılarak kapsamlı bir şekilde incelenmediği vurgulanmalıdır. Bu nedenle, peri-implant ile ilişkili mikrobiyal tablo eksik olarak kabul edilmelidir. Peri-implant hastalık sürecine birçok immünolojik mekanizma dahil olduğundan PİSS'teki kemik yapım ve yıkım belirteçlerinin önemi büyüktür (Panagakos ve ark. 1996). PİSS içine salınan biyokimyasal mediatörlerin seviyeleri, peri-implant sağlığı değerlendirebilmek ve diagnostik bir marker ortaya koymak için çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiştir (Paknejad ve ark. 2006). En son sistematik incelemeler, çeşitli sitokinler ve PİSS ile klinik durum arasında ölçülen kemokinler arasındaki korelasyonlara odaklanmıştır (Faot ve ark. 2015). Çalışmaların çoğu IL-1 ile tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-a) değerlendirmesine odaklanmıştır. IL-1 β salımının, sağlıklı implant bölgelerine kıyasla hastalıklı bölgelerde önemli ölçüde arttığı da bildirilmiştir (Faot ve ark. 2015). Bununla birlikte, peri-implant mukozitis ve peri-implantitis bölgeleri arasında ise IL-1 β düzeylerinde anlamlı bir fark kaydedilmemiştir. Peri-implantitis bölgeleri ayrıca sağlıklı implant bölgelerine göre TNF-a düzeylerinde anlamlı bir artış ile ilişkilendirilmiştir. Buna karşın sağlıklı ve peri-implantitis bölgeleri arasında IL-4, IL-10 veya osteoklastogenezele ilişkili RANKL sitokin seviyelerinde önemli farklılıklar tespit edilememiştir (Duarte ve ark. 2015).

Buna göre, sistematik incelemeler, PİSS'teki proenflamatuvar sitokinlerin (esas olarak IL-1 β) değerlendirilmesinin peri-implant sağlık ile hastalığı ayırt etmek için faydalı olabileceğini, ancak peri-implantitisin başlangıcını belirlemek için uygun olmadığını göstermiştir (Schwarz ve ark. 2018).

1.6.2.3.4. Peri-implantitis İçin Risk Faktörleri

1.6.2.3.4.1. Periodontitis Hikayesi

Periodontitis ve peri-implantitis hikayesi arasındaki potansiyel ilişkiyi bildiren çeşitli çalışmalar mevcuttur. Periodontitis öyküsü, hem peri-implant mukozitis, hem de peri-implantitis için kritik bir risk faktörüdür (Renvert ve ark. 2007). Peri-implantitis ve periodontitiste patojenik flora benzer bulunduğundan, periodontal cepler implant yüzeylerine yerleşen mikroorganizmalar için bir kaynak görevi görebilir (Mombelli 2002). Yapılan bir çalışmada 10 yıllık peri-implantitis insidansı, kronik periodontitisli bireylerde %29, sağlıklı bireylerde %6 olarak bulunmuştur (Karoussise ve ark. 2003). Dental implant tedavisinden 9 ila 14 yıl sonra 216 hastayı kapsayan bir çalışmada Roos-Jansaker ve ark. (2007) periodontitis hikayesi olan hastalara yerleştirilen implantların, hikayesi olmayan hastalardaki implantlara kıyasla peri-implantitis olasılıkları anlamlı derecede daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Daubert ve ark. (2015) incelenen tüm değişkenlerin içinde şiddetli peri-implantitisin periodontitisin en güçlü göstergesi olduğunu ortaya koymuştur. Sonuç olarak periodontitis öyküsü peri-implantitis için yüksek risk ifade etmektedir.

1.6.2.3.4.2. Diyabetes Mellitus

Yetişkin popülasyondaki diyabet prevalansının yaklaşık %8 olduğu tahmin edilmektedir ve hastalığın periodontitis için bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir (Genco ve Borgnakke 2013). Bir çalışmada son muayenede glisemik kontrol için ilaç kullanan veya açlık kan şekeri ≥ 126 mg/dL olan hastaların %24'ünde peri-implantitis kaydedilmiş ve diyabetik olmayan hastaların sadece %7'sine teşhis konmuştur (Ferreira ve ark. 2006). 225

implantlı 96 hastayı kapsayan bir çalışmanın bulguları, ortalama 11 yıllık bir takipten sonra, implant yerleştirilirken diyabet tanısı konan hastalarda peri-implantitis için 3 kat risk olduğunu göstermiştir (Daubert ve ark. 2015). Ancak bazı çalışmalar diyabeti risk faktörü olarak tanımlamamıştır. Costa ve ark.'nın (2012) retrospektif çalışmasında mukozitis teşhisi konan diyabetli hastalar, diyabetik olmayanlara kıyasla peri-implantitis geliştirme riski daha yüksek bulunamamıştır. Diyabetiklerin değerlendirilmesinin yalnızca hasta beyanına bağlı olduğu vurgulanmıştır. Sonuç olarak diyabetin peri-implantitis için bir risk faktörü olup olmadığı konusunda kanıtlar kesin değildir (Schwarz ve ark. 2018).

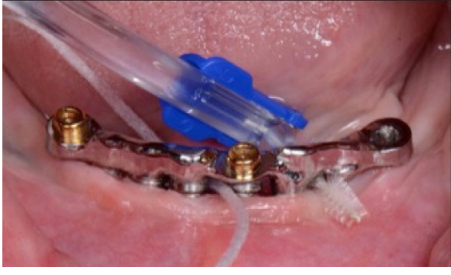
1.6.2.3.4.3. Kötü Plak Kontrolü

Mukozitis teşhisi konan hastalardan oluşan bir çalışmadan elde edilen sonuçlar, peri-implantitisin önlenmesinde plak kontrolünün önemini göstermiştir (Costa ve ark. 2012). Analiz, 5 yıllık bir periyotta peri-implantitis insidansının, bakım tedavisi gören hastaların (%18), destekleyici bakımı olmayan bireylere (%44) göre daha düşük olduğunu ortaya koymuştur. Sonuç olarak kötü plak kontrolü ve düzenli idame tedavisi eksikliğinin peri-implantitis için risk faktörü oluşturduğuna dair kanıtlar vardır.



Şekil 1.12: Peri-implant sahada interdental fırça ve klorheksidin jel ile oral hijyen prosedürü

Bu görsel ELENA FIGUERO, FILIPPO GRAZIANI, I GNACIO SANZ, DAVID HERRERA & MARIANO SANZ(2014) Mangment Of Periimplant Mocositis And Periimplantitis Periodontology 2000, Vol. 66, 2014, 255–273 den alınmıştır.



Şekil 1.13: Özel fırçalarla ağız hijyeni bakımının yapılması.

Bu görsel Bu görsel Wendy CW WangMiltiadis LagoudisChe-Wei YehKlenise S. Paranhos (2017)Management of peri-implantitis–A contemporarysynopsis Singapore Dental Journal 38 (2017) 8–16 dan alınmıştır.

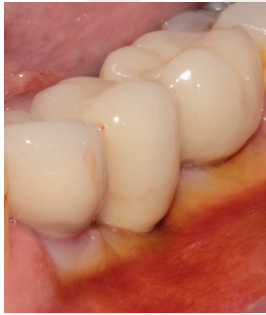
1.6.2.3.4.4.Sigara İçmek

Lindquist ve ark. (1996) sigara içenlerin içmeyenlere göre önemli ölçüde daha fazla kretal kemik kaybına sahip olduğunu bildirmiştir. Daha sonraki birkaç çalışmada da sigara kullanımı ile peri-implantitis arasında güçlü bir ilişki gözlenmiştir. 10 yıllık bir kohort çalışmasında Karoussis ve ark. (2003) sigara içenlerde tüm implantların %18'inde peri-implantitis gelişirken, içmeyenlerde implantların sadece %6'sının etkilendiğini bulmuşlardır. Ancak başka bir kesitsel çalışmada ise sigara kullanımı ve peri-implantitis arasındaki ilişki tespit edilememiştir (Casado ve ark. 2013). Sigara kullanımı, periodontitis hikayesi gibi diğer değişkenler tarafından karıştırılabileceği ve sigara içme durumu yalnızca hasta tarafından belirlendiği için sigara içme ile peri-implantitis arasındaki ilişki tam anlaşılamamıştır. Dolayısıyla sigara kullanımının peri-implantitis için risk faktörü olduğuna dair kesin kanıt yoktur (Schwarz ve ark. 2018)

1.6.2.3.4.5. Gelecekteki Araştırma Alanları

1.6.2.3.4.6.1 Keratinize Mukoza

Peri-implant sağlığını korumak için keratinize mukozaya (KM) ihtiyaç duyulduğuna dair kanıtlar hala sınırlıdır (Wennstrom ve ark. 2012). Önceki sistematik incelemeler, <2 mm'lik bir KM'nin, ≥ 2 mm'lik bir KM ile çevrili implantlarla karşılaştırıldığında daha fazla plak birikimi ve peri-implant yumuşak doku iltihabı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Gobbato ve ark. 2013). İmplantın yerleştirilmesinden sonraki 10. yıldaki kesitsel bir analizde Rocuzzo ve ark. (2016) yeterli ağız hijyeni olan hastalarda bile KM yokluğunun daha yüksek plak skorları ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Çalışmalar KM'nin yokluğunun veya azaltılmış genişliğinin kendi kendine yapılan oral hijyen önlemlerini olumsuz yönde etkileyebileceğini düşündürse de, bu faktörün peri-implantitis için risk oluşturduğuna dair sınırlı kanıt vardır (Schwarz ve ark. 2018).



Şekil 1.14: Keratinize mukoza yetersizliğine sahip bir implantın klinik görüntüsü

Bu görsel Kırıkkale Üniversitesi Diş hekimliği Fakültesi Peridontoloji Ana Bilim Dalında çekilmiştir.

1.6.2.3.4.7. Artık Siman

Birçok çalışmada, artık ya da aşırı siman ile periferik implant hastalıklarının prevalansı arasında bir ilişki olduğunu bildirmiştir. Çeşitli vaka tanımları kullanılarak, fazla siman mevcudiyetinin peri-implant mukozitis veya peri-implantitis oluşumuyla yakından ilişkili olduğu ileri sürülmüştür

(Linkevicius ve ark. 2013). Ayrıca aşırı siman bulunan hastalıklı implant bölgelerinin oranları, çalışmalar arasında önemli ölçüde değişmiştir bu oran %9 ile %81 arasında değişmektedir. Buna göre, taşkın simana sahip birkaç implant bölgesinde hastalık görülmemiştir (Linkevicius ve ark. 2013). Ayrıca, siman tutuculu restorasyonların, vida tutuculu restorasyonlara kıyasla peri-implantitis için daha yüksek risk oluşturmadığı bulunmuştur (Daubert ve ark. 2015). Buna ek olarak siman kalıntılarının pürüzlü yüzey yapısının biyofilm oluşumunu ve birkimini kolaylaştırabileceği vurgulanmıştır (Zitzmann ve ark. 2017). Sonuçta, aşırı simanın peri-implantitis için potansiyel bir risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir (Schwarz ve ark. 2018).

1.6.2.3.4.8. Sistemik Koşullar

Sistemik durumların (diyabet dışında) peri-implantitis ile ilişkisi az araştırılmıştır ve belirsizdir. Kesitsel bir çalışma, kardiyovasküler hastalık ve romatoid artrit tanısı konmuş hastalarda peri-implantitis için daha yüksek bir risk rapor etmiştir (Renvert ve ark. 2014). Koldslund ve ark. (2011) kardiyovasküler hastalığı değerlendirmiş, ancak peri-implantitis ile bir ilişki gözlemleyememişlerdir. Yapılan birçok farklı çalışmada farklı sistemik hastalıklar tek bir parametre altında birleştirilmiş ve ilgili analizlerinde peri-implantitis için yüksek risk bulunamamıştır (Laine ve ark. 2006; Casado ve ark. 2013). Ayrıca osteoporoz (Máximo ve ark. 2008), osteopeni (Dvorak ve ark. 2011), tiroid hastalığı (Dalago ve ark. 2017), hepatit (Marrone ve ark. 2013), radyasyon ve kemoterapi düşünülen diğer çalışmalarda da peri-implantitis ile ilişki bulunamamıştır (Nobre ve ark. 2015).

1.6.2.3.4.9. Genetik Faktörler

Gen polimorfizmleri gen ekspresyonunu, çeşitli proteinlerin üretimini ve sitokin sekresyonunu etkileyebilir. Birçok gözlemsel çalışmada, çeşitli gen polimorfizmleri ile peri-implantitisin oluşumu arasındaki potansiyel ilişki, çoğunlukla IL-1'e odaklanarak ele alınmıştır (Laine ve ark. 2006). Yapılan bir çalışmada peri-implantitisten muzdarip hastalar arasında pozitif bir IL-1 gen

polimorfizminin önemli ölçüde daha yüksek olduğunu gösterilmiştir (Hamdy ve Ebrahim 2011). Ancak bu ilişki diğer kesitsel analizlerde doğrulanmamıştır. Son gözlem çalışmaları, osteoprotegerin (Kadkhodazadeh ve ark. 2012), IL-6 (Casado ve ark. 2013), CD14-159 C/T ve TNF α -308 A/G'nin (Rakic ve ark. 2015), polimorfizmleri ile peri-implantitis arasında birtakım ilişkileri ortaya koymuştur. Prospektif klinik çalışmalar ve yeterli örneklem büyüklüğü olan çalışmalar hala eksiktir ve mevcut kanıtlar peri-implantitis patogenezinde çeşitli gen polimorfizmlerinin potansiyel etkisine işaret etmektedir (Schwarz ve ark. 2018).

1.6.2.3.4.10. İyatrojenik Faktörler

Avrupa Peritodontoloji Çalıştayı'nın konsensus raporu, peri-implantitisin başlangıcı ve ilerlemesinin yetersiz restorasyon-abutment oturması, restorasyonların aşırı konturlanması veya implant-malpozisyonlama gibi iyatrojenik faktörlerden etkilenebileceğini kabul etmiştir (Heitz-Mayfield ve ark. 2011). İmplant pozisyonunun ve alt yapı tasarımının ağız hijyeninin sağlanması için erişimi kolaylaştırması önemlidir (Jepsen ve ark. 2015). Bununla birlikte, peri-implant hastalıklarının gelişiminde iyatrojenik faktörlerin rolünü inceleyen çalışmalar hala yetersizdir. Yeterli veri bulunmadığı için, implant konumunun ve alt yapı tasarımının evde bakım ve profesyonel plak kontrolünde erişimi etkileyebileceği düşünülmelidir. Serino ve Ström (2009), peri-implantitise sahip hastalarda oral hijyen önlemleri için implant destekli restorasyonların erişilebilirliğini değerlendirmiştir. Yazarlar, ağız hijyenine erişimi olan sadece birkaç alanın (%18) etkilendiğini, temizlenmeyen alanların % 65'inin peri-implantitis gösterdiğini belirtmiştir.

1.6.2.3.4.11. Oklüzal Aşırı Yük

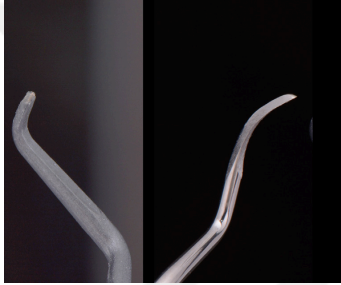
Plak varlığında, oklüzal aşırı yüklenmenin ve lateral statik yükün peri-implantitis üzerindeki potansiyel etkisi hayvan çalışmalarında da ele alınmıştır (Kozlovsky ve ark. 2007). Özellikle köpeklerde ligatür modelini kullanan Kozlovsky ve ark. (2007) implantlara bağlı titanyum abutmentlere

12 haftalık bir süre boyunca fazla yük veya infra oklüzyona (yani yüksüz) maruz bırakmışlardır. Çalışma kontrol bölgelerinde aşırı yük uygulanmış implantlara göre gelişmiş bir osseointegrasyon ile sonuçlanmıştır. Gotfredsen ve ark.'nın (2002) çalışmasında, mukozitis ve deneysel peri-implantitisli implantlar, genişletme vidalarıyla lateral statik yüke maruz bırakılmıştır. Yüklü ve yüklenmemiş implantlar arasında kemik seviyesi değişiklikleri açısından fark bulunamamıştır. Lateral yük, mukozitis bölgelerinde kemik kaybına neden olmamıştır. Sonuç olarak, oklüzal aşırı yüklenmenin peri-implantitisin başlangıcı veya ilerlemesi için bir risk faktörü oluşturduğuna dair bir kanıt bulunmamaktadır (Schwarz ve ark. 2018).

1.7. Peri-İmplant Hastalıkların Tedavi Seçenekleri

Peri-implant lezyonlar ve periodontal lezyonların tedavisinde benzerlikler vardır. Hem peri-implant mukozitisin, hem de peri-implantitisin tedavisinde birincil amaç, implant yüzeyinden biyofilmin ortadan kaldırılmasıdır. Teşhise benzer şekilde patolojik peri-implant cepler için önerilen tedaviler, periodontitis tedavisi ile ilgili çalışmalardan elde edilen kanıtlara dayanmaktadır (Dalago ve ark. 2017). Çoğu implant, kemik-implant temas alanını arttırmak için orta sert bir yüzey yapısına sahiptir ve bu özellik osseointegrasyon söz konusu olduğundan çok iyi çalışılmıştır. Ayrıca, artmış yüzey alanı ve yüzey pürüzlülüğü mikrobiyal kolonizasyonu kolaylaştırabildiğinden ve biyofilm oluşumunu geliştirdiğinden peri-implant enfeksiyonların yönetimini zorlaştırmaktadır. Mevcut kanıtlar, yüzey pürüzlülüğünün ve implant yüzeyinin kimyasal bileşiminin plak birikimi üzerinde etkili olabileceğini ve peri-implantitisin enflamasyonunun çözülmesi için gerekli olan bakteri yükünün azaltılmasında zorluğa neden olabileceğini ortaya koymaktadır (Teughels ve ark. 2006). Biyofilm oluşumu, bakteriyel yoğunluğa bağlı olan bir bakteriyel iletişim mekanizması tarafından kontrol edilir (Costerton 2005). Peri-implant mukozitisin ve peri-implantitisin tedavisi için esas amaç, mikrobiyotayı tolere etmektir. Ancak peri-implant mukozanın altında kalan implant yüzeyinin enstrümantasyonu oldukça zordur. Bu alandaki bir enstrümantasyon, eklemleri yerinden

çıkartmakla birlikte eklemlerin mukoza içerisine girmesine neden olabilir. Bundan dolayı cerrahi olmayan debridman tekniklerinin mukozal marjin seviyesinde ve üstündeki eklemler için uygulanması tavsiye edilir. Diş taşları karbon fiber küretler veya plastik küretlerle yüzeyden temizlenmeli, plak ise implant yüzeyinden polisaj patları ile uzaklaştırılmalıdır. Karbon fiber küretler implant yüzeyine zarar vermezler, keskinleştirilebilirler ve implant yüzeyindeki birikintilerin çoğunu uzaklaştırabilirler. Konvansiyonel çelik küretler ve ultrasonik aletler implant yüzeyini bozacağı için kullanılmamalıdır (Matarasso 1996).



Şekil 1.15:Karbon ve titanyum küretler

Bu görsel, Wendy CW Wang, Miltiadis Lagoudis, Che-Wei Yeh, Klenise S. Paranhos (2017) Management of peri-implantitis—A contemporary synopsis Singapore Dental Journal 38 (2017) 8–16 dan alınmıştır.



Şekil 1.16: Karbon fiber küret ile peri-implant biyofilminin debridmanı

Bu görsel, ELENA FIGUERO, FILIPPO GRAZIANI, IGNACIO SANZ, DAVID HERRERA & MARIANO SANZ (2014) Management Of Periimplant Mucositis And Periimplantitis Periodontology 2000, Vol. 66, 2014, 255–273 den alınmıştır.

Ayrıca protez yapısı sıklıkla hasta tarafından implant etrafında etkili temizliği önler ilgili alana erişimi zorlaştırabilir (Serino ve Ström 2009).

Protezin üst yapısının klinisyen ve hastanın implantın etrafına erişmesine ve temizlemesine izin verecek şekilde değiştirilmesi, peri-implant mukozitis ve peri-implantitis tedavisinde önemli bir bileşendir.



Şekil 1.17: Ağız hijyenini engelleyen protetik yapı

Bu görsel Periodontology 2000, Vol. 76, 2018, 180–190 den alınmıştır.

Hem peri-implantitis, hem peri-implant mukozitis için antibiyotikler, antiseptikler ve lazer tedavileri gibi cerrahi olmayan tedavilere (Renvert ve Polyzois 2009) ek olarak peri-implantitis vakalarında defektlerin iyileşmesini veya rejenerasyonunu arttırmak için cerrahi tedaviler de önerilmiştir (Claffey 2008). Cerrahi tedavilerde rezektif ya da rejeneratif uygulamalar yapılabilir. Rejeneratif işlemlerin amacı, genellikle krater şeklindeki defektlerde yeni kemik oluşumunun sağlanmasıdır (Wetzel 1999). Rejeneratif tedavilerde esas hedef, kaybedilmiş olan dokuların eski sağlıklı haline döndürülmesidir (Wetzel 1999). Rezektif cerrahi müdahalelerin yanında, açıkta bulunan dental implant yüzeylerinin detoksifikasyonuna yönelik de birçok prosedür tanımlanmıştır. Yüzey detoksifikasyonu sıklıkla implant yüzeyine sitrik asit uygulaması, lazer uygulamaları, mekanik olarak pürüzlü yüzeylerin düzleştirilmesi (implantoplasti), biyolojik uyumlu abraziv materyallerle yüzeyin kumlanması (air-flow), serum ile yıkama, çeşitli konsantrasyonlarda hidrojen peroksit uygulamaları şeklinde sıralanabilir (Claffey ve ark. 2008). Bu işlemlerin yapılmasındaki amaç kontamine olmuş implant yüzeylerinden bakteri ve ürünlerini uzaklaştırarak osseointegrasyonun tekrar sağlanabilmesine imkan vermektir. Ancak hangi yöntemin altın standart olduğu hala kesin değildir.

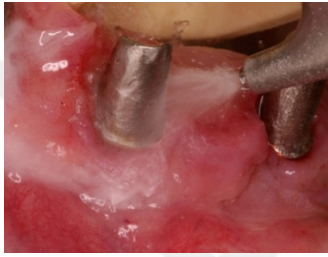
Özetle, peri-implant enfeksiyon tedavisindeki temel adımlar:

- Enfeksiyon kontrolü sağlamak
- Cerrahi olmayan debridman
- Düzeltici veya yenileyici cerrahi prosedürler ve
- Destekleyici tedavidir.

1.7.1 Peri-implant Mukozitis Tanısı Almış Peri-implant Ceplerinin Tedavisi

Güncel veriler, peri-implant mukozitisin peri-implantitisin öncüsü olduğunu göstermektedir. Ayrıca belirtilen terapötik yöntemlerle etkili bir şekilde tedavi edildiğinde geri dönüşlü olduğunu gösteren yeterli kanıt bulunmaktadır (Pontoriero ve ark. 1994). İmplant çevresinde enflamasyon tespit edildiğinde, mekanik terapi genellikle tercih edilen tedavi olarak kullanılır (Renvert ve ark. 2018). İmplant yüzeyinin etkili mekanik debridmanı için özel olarak tasarlanmış el aletleri geliştirilmiştir ve saf titanyum veya seramikten yapılmış olanları mevcuttur. Literatürde mekanik tedavinin, hastanın tatmin edici bir ağız hijyeni düzeyini sürdürmesi durumunda peri-implant mukozitisin tedavisinde etkili olabileceği önerilmektedir (Renvert ve ark. 2018). Hekimler ağız hijyeni talimatlarını doğru ve tam bir şekilde önermeli ve hastanın etkili plak kontrolünü anlamasını sağlamak için zaman ayırmalıdır. Protezler, optimum ağız hijyeni gerçekleştirmek için erişilebilirliğe izin verecek şekilde ayarlanmalıdır. Teknik nedenlerle bu mümkün değilse, restorasyonlar mutlaka değiştirilmelidir. İnterdental bölge için uygun boyutta interdental fırçalar kullanılmalı ve hastalara pontikler altında diş bandı kullanmaları tavsiye edilmelidir. Ek olarak, implantların çevresinde peri-implant mukozitis teşhisi konan bölgelerin tekrar tekrar irrigasyonu mekanik tedaviye etkili bir yardımcı gibi görünmektedir (Ciancio ve ark.1995). Son zamanlarda yapılan bir klinik çalışma, cerrahi olmayan mekanik debridmanın peri-implant mukozitisi etkili bir şekilde kontrol edebileceği ve bir air-flow cihazının yardımcı kullanımının önemli bir etkiye sahip olmadığı sonucuna varmıştır (Ji ve ark. 2014). Dişleri ve implant yüzeylerini debride etmek için

geliştirilmiş, cerrahi olmayan, hava ile aşındırıcı bir yöntem olan bu perio-flow cihazı, peri-implant cebe erişim sağlamak için küçük, ince tek kullanımlık plastik bir uç ile kullanılabilir. Bu tedavi prosedürde biyofilm, bir su-glisin tozu karışımı ile çıkarılır. Bu tedavi güvenli olarak kabul edilmiştir ve subgingival debridmanı takiben el aletleri ile elde edilen sonuçlara benzer klinik sonuçlar vermektedir (Moëne ve ark. 2010). İn vitro veriler, bir hava aşındırıcı cihazın kullanımının titanyum implant yüzeylerin yüzey özelliklerini değiştirebileceğini göstermiştir (Chairay ve ark. 1997).



Şekil 1.18: Peri-implant biyofilminin hava-abraziv sistem ile cerrahi olmayan tedavisi

Bu görsel ELENA FIGUERO, FILIPPO GRAZIANI, I GNACIO SANZ, DAVID HERRERA & MARIANO SANZ (2014) Management Of Periimplant Mucositis And Periimplantitis Periodontology 2000, Vol. 66, 2014, 255–273 den alınmıştır.

1.872. Peri-implantitis Tanısı Konmuş Peri-implant Ceplerinin Tedavisi

1.7.2.1. Peri-implantitiste Cerrahi Olmayan Tedavi

Hastalık ilerledikçe peri-implant cep derinleşir ve artan sondlama derinliği, implantın vida tasarımının yüzey yapısı ve implant üst yapısı enfekte olmuş implantın cerrahi olmayan etkili debridmanını engelleyebilir. Cerrahi olmayan tedavi her zaman herhangi bir cerrahi müdahaleden önce yapılmalıdır, çünkü bu tedavi, klinisyene dokuların iyileşme tepkisini ve hastanın etkili ağız hijyeni uygulamalarını yapabilme yeteneğini değerlendirmek için zaman verir (Renvert 2011). Cerrahi olmayan tedavinin daha fazla cerrahi müdahale gerekmeden sorunu çözme olasılığı vardır. Son birkaç yıl içinde yapılan çalışmaların çoğunda cerrahi olmayan terapi, özel

olarak tasarlanmış skalerler, plastik veya Teflon™ kaplı uçları olan ultrasonik cihazlar kullanılarak yapılmıştır. Bu aletler implant yüzeyine verilen zararı azaltmak amacıyla tasarlanmıştır. Mevcut kanıtlar, bu enstrümanların basamaklar arasında ve modern implantların düzensizliklerinde kullanılmasının oldukça etkisiz olduğunu göstermektedir.



Şekil 1.19: Titanyum küret ile cerrahi olmayan tedavi

Bu görsel Periodontology 2000, Vol. 76, 2018, 180–190 den alınmıştır.

Lazer tedavisi de peri-implant cebindeki implant yüzeylerinin dekontamine edilmesi için cerrahi olmayan bir yaklaşım olarak önerilmektedir (Dörtbudak ve ark. 2001). Lazer tedavisi kullanılarak geleneksel mekanik debridmana kıyasla daha iyi klinik sonuçlar bildirilmiştir (Schenk ve ark. 1997). Renvert ve ark. (2011), 100 bölgedeki peri-implantitisin cerrahi olmayan tedavisinde monoterapi olarak Er:YAG lazer ve air-abrazyon ile dekontaminasyon gerçekleştirmiştir. Tedaviden 6 ay sonra, peri-implant cep ölçümlerinde anlamlı grup içi ve gruplar arası azalma tespit edememişlerdir, ancak her iki grupta sondlamada kanamada belirgin bir azalma saptamışlardır. Periodontal ve peri-implant hastalıklarda lazer kullanımı bakterinin elimine edilmesinde ve hastalığın kontrolünde önemli role sahiptir. Lazer tedavisi peri-implant dokuların dekontaminasyonuna, rejenerasyon ve iyileşmenin geliştirilmesine katkı sağlayabilir (Schwarz ve ark. 2005). Diyet lazerin cerrahi olmayan kullanımının, mukozal enflamasyonun ve peri-implantitis teşhisi konulan implantlar etrafındaki cep derinliğini azaltılmasında etkili olduğu gösterilmiştir (Schär ve ark. 2013).



Şekil 1.20: Peri-implant bölgeye lazer uygulaması

Bu görsel ELENA FIGUERO, FILIPPO GRAZIANI, I GNACIO SANZ, DAVID HERRERA & MARIANO SANZ (2014) Management Of Periimplant Mucositis And Periimplantitis Periodontology 2000, Vol. 66, 2014, 255–273 den alınmıştır.

Önceki çalışmalar, cerrahi olmayan fotodinamik tedavi kullanımı ile dekontaminasyonun *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* ve *Prevotella intermedia* gibi bazı bakteri seviyelerini etkili bir şekilde azaltabildiğini ancak tamamen ortadan kaldıramayacağını göstermiştir (Deppe ve Horch 2007). Ek olarak, başka bir çalışma, mekanik temizliği ve %0.2 klorheksidin irrigasyonunu içeren tedaviye ek olarak yavaş salımlı doksisisiklin içeren bir preparatın kullanımını değerlendirmiştir. Kullanılan antimikrobiyal lokal uygulamanın önemli ölçüde sonucu iyileştirdiği kanıtlanmıştır (Büchter ve ark. 2004). Ayrıca, minosiklin içeren mikrokürelerin de ek kullanımından sonra klinik yararlar bildirilmiştir (Schär ve ark. 2013).



Şekil 1.21: Peri-implant cebe yavaş salımlı minosiklin preparatının uygulanması

Bu görsel Periodontology 2000, Vol. 76, 2018, 180–190 den alınmıştır.

1.7.2.2. Peri-implantitiste Cerrahi Tedavi

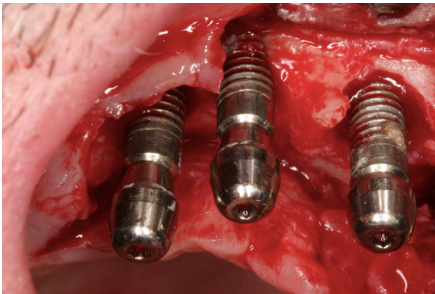
İleri peri-implantitis lezyonlarının çoğunun tedavisinde cerrahi olmayan tedavi tek başına yetersiz kalmakta ve bu gibi durumlarda cerrahi bir yaklaşım gereklidir (Renvert ve Polyzois 2018). Böyle bir yaklaşımın ana amacı, iyileşmeyi sağlamak ve daha fazla hastalık ilerlemesi riskini azaltmak için biyofilm ve kalsifiye yapıların implant yüzeyinden çıkarılması için erişim sağlamaktır. Rezektif veya rejeneratif cerrahi tekniğin kullanılıp kullanılmayacağına karar verilmesi klinik duruma bağlıdır. Cerrahi müdahale gerektiğinde flep elevasyonunu kolaylaştırmak ve yumuşak dokuyu korumak için ters bevel insizyonu önerilmektedir (Renvert ve Polyzois 2018).



Şekil 1.22: Peri-implantitisli bölgeye yapılacak cerrahide insizyon

Bu görsel Periodontology 2000, Vol. 76, 2018, 180–190 den alınmıştır.

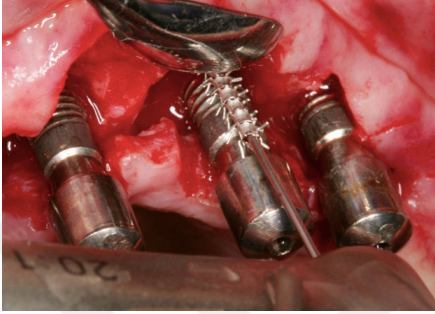
Flep elevasyonunu takiben implant çevresindeki enfekte olmuş dokular çıkarılır.



Şekil 1.23: İmplant yüzeyinde plak ve mineralize olmuş depozitler

Bu görsel Periodontology 2000, Vol. 76, 2018, 180–191 den alınmıştır.

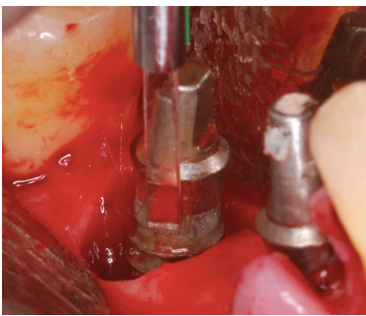
Açığa çıkan implant yüzeyinden plak ve mineralize tortuları gidermek için mekanik dekontaminasyon yapılmalıdır. Açıkta bulunan implant yüzeylerinin detoksifikasyonuna yönelik bir çok prosedür tanımlanmıştır (Renvert ve Polyzois 2018). Ancak hangi yöntemin altın standart olduğu hala net değildir.



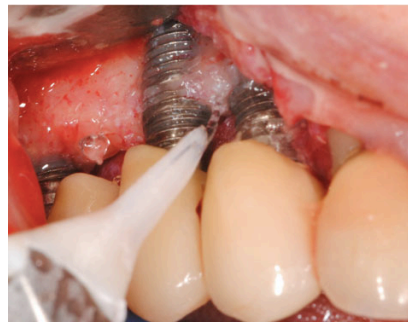
Şekil 1.24:Titanyum fırça ile dekontaminasyon

Bu görsel Periodontology 2000, Vol. 76, 2018, 180–190 den alınmıştır.

Ameliyat sırasında implant yüzeylerinin dekontaminasyonu için aşındırıcı cihazlar da önerilmiştir, ancak deri altı amfizemi gelişme riski nedeniyle kullanımları sırasında dikkatli olunmalıdır (Tastepe 2012). Lazer veya aşındırıcı cihazların kullanımı ve implantın açıkta kalan kısmının implantoplastisi gibi dekontaminasyon için bir dizi başka yöntem, rezektif veya rejeneratif cerrahiye ek olarak önerilmiştir (Deppe ve Horch 2007).



Şekil 1.25:Flep cerrahisi sırasında
lazer uygulaması



Şekil 1.26: Aşındırıcı cihaz ile
dekontaminasyon

Bu görseller ELENA FIGUERO, FILIPPO GRAZIANI, I GNACIO SANZ, DAVID HERRERA & MARIANO SANZ (2014) Management Of Periimplant Mucositis And Periimplantitis Periodontology 2000, Vol. 66, 2014, 255–273 den alınmıştır.

Genel olarak, mekanik dekontaminasyonu, etkilenen implantların açıkta kalan yüzeyine kimyasal ajanların uygulanması takip eder. Bu bağlamda, önerilen maddeler hidrojen peroksit, sitrik asit, sodyum klorür, kloraminler, tetrasiklin hidroklorür ve klorheksidin glukonattır. Mevcut kanıtlardan, tek bir yöntemin üstün olduğu kanıtlanmamıştır (Claffey ve ark. 2008). Kullanılabilirliği, verimliliği ve güvenliği nedeniyle, implant yüzeyine 2 dakika boyunca uygulanan hidrojen peroksit, kimyasal dekontaminasyon için en yaygın olarak kullanılan madde olmuştur bununla birlikte, kullanılan maddeye bakılmaksızın, implant ve peri-implant yara bölgesi dekontaminasyonu takiben steril bir solüsyonla iyice yıkanmalıdır.

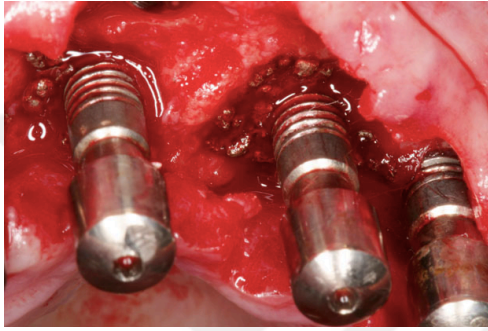


Şekil 1.27:Ameliyat sırasında dekontaminasyon amacı ile hidrojen peroksit uygulanması

Bu görsel, ELENA FIGUERO, FILIPPO GRAZIANI, I GNACIO SANZ, DAVID HERRERA & MARIANO SANZ (2014)Mangement Of Periimplant Mocositis And Periimplantitis Periodontology 2000, Vol. 66, 2014, 255–273 den alınmıştır.

En uygun cerrahi yaklaşıma etkilenen implantın konumuna bağlı olarak karar verilir. Titanyum bileşenlerinin ekspozunun büyük bir komplikasyon olmadığı estetik olmayan alanlarda, cep derinliğini azaltmak ve evde bakım erişimini iyileştirebilmek için rezektif cerrahi ile birlikte apikale pozisyone flep tercih edilebilir. Estetik alanlarda, uygun müdahale kararı defektin morfolojisine ve kemik kaybının derecesine dayanır. Radyografik ve klinik incelemeler kemik defektin morfolojisinin görüntüsü hakkında fikir verir, fakat bize tam bir tablo verecek kadar hassas değildir. Bu ancak flep kaldırılması ve granülasyon dokusunun çıkarılmasıyla belirlenebilir. Krater benzeri dört duvarlı kemik defekti veya üç duvarlı kemik defekti varlığında rejeneratif teknikler önerilmektedir ve kemik dolumu elde etmek için otojen kemik, kemik greftleri ya da çeşitli materyaller kullanılabilir (Renvert ve

ark.2018). Rejenerasyonu arttırmak amacı ile farklılaşma faktörleri de kullanılmaktadır. Kemik morfogenetik proteinleri periodontal ve kemik rejenerasyonunda yaygın olarak incelenmiş olan farklılaşma faktörleridir. Büyüme ve farklılaşma faktörleri yara iyileşmesinde önemli rol oynadığı için, bu molekülerin (MMP, TSP, Büyüme faktörleri, Sitokinler, Kemik Morfogenetik Proteinleri gibi) rejeneratif olayları da arttırdığı düşünülmektedir (Rosso ve ark. 2004).



Şekil 1.28:Dört duvarlı defekte greft uygulaması

Bu görsel Periodontology 2000, Vol. 76, 2018, 180–190 den alınmıştır.

Ayrıca rezorbe olabilen bir membran , yukarıda belirtilen greft materyalleri ile kombinasyon halinde kullanılabilir. İki duvarlı defektler için, rejeneratif prosedürler genellikle alveoler kemiğin morfolojisi greft materyalinin gerekli alanda düzgün bir şekilde tutulmasına izin vermediği için endike değildir. Çalışmaların sonuçlarına dayanarak, bariyer membranların kullanımının iyileşme sürecini olumlu yönde etkilediği görülmektedir fakat, membran ekspozunun bir sonucu olarak postoperatif komplikasyonlarla sonuçlanabilmektedir (Renvert ve ark. 2007). Rejeneratif prosedürler söz konusu olduğunda, insan çalışmalarından alınan sınırlı histolojik veriler, implant yüzeyinin yeniden osseointegre olma kabiliyeti ile ilgili herhangi bir sonuca ulaşmayı zorlaştırmaktadır. Klinik olarak, kemik defektinin konfigürasyonu ve arktaki pozisyonunun öngörülebilir bir sonuç için önemli rol oynayabileceği görülmektedir (Renvert ve ark. 2018).

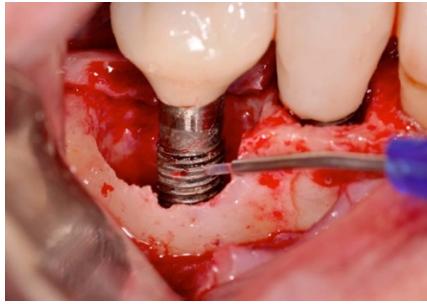
1.8. Lazer Uygulaması

“LASER” terimi “Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation” kelimelerinin ilk harflerinden oluşur. Anlamı ise radyasyonun uyarılmış emisyonu ile ışığın güçlendirilmesidir (Göçgün ve Puterman 2014). Lazerlerin foto-fiziksel özellikleri nedeniyle lazer ışınlaması, insan vücudu üzerinde güçlü ablasyon, hemostaz, detoksifikasyon ve bakterisidal etkiler sergiler (Ishikawa 2009). Bu etkiler periodontal tedavi sırasında özellikle hastalıklı dokuların debridmanında yararlı olabilir. Böylece periodontal tedavide lazer tedavisi mekanik yaklaşımlara alternatif veya yardımcı bir terapi görevi görebilir (Ishikawa 2009). Cerrahi olan ya da cerrahi olmayan gerek peri-implant mukozitis, gerekse peri-implantitis tedavilerinin ortak noktası implant çevresinin dekontaminasyonunu sağlamaktır. İmplant çevresindeki sert ve yumuşak nekrotik doku alanlarının uzaklaştırılmasında ve antimikrobiyal etkinin yaratılması için farklı tipteki lazerlerden yararlanılabilmektedir. Fakat farklı dalga boyundaki lazerlerin implant üzerinde karbonlaşmaya neden olduğu ya da implant üzerinde ısısal değişimlere neden olduğunu ortaya koyan çalışmalar da mevcuttur (Warreth ve ark. 2015).

Peri-implantitis tedavisinde birçok farklı lazer tipi kullanılmaktadır.

- CO2 lazer, dental implant yüzeyinin dekontamine edilmesinde başarıyla kullanılmıştır (Wider-Smith ve ark. 1995). Yumuşak dokuyu kolayca keser ve hemostaz sağlayabilir. Bu lazer, genel cerrahide kullanılan en eski lazerlerden biri olduğundan, etkinliğini doğrulayan çok sayıda yayınlanmış makale vardır (Pogrel 1989).
- Nd:YAG lazerin düşük güç şiddetinde bakterisit etki gösterdiği vurgulanmıştır. Nd:YAG lazer enerjisi diş sert dokuları tarafından az absorbe edilir, ancak komşu yumuşak doku cerrahisinin güvenli ve hassas şekilde yapılmasına izin verir (White ve ark. 1991).
- Er:YAG lazer aynı zamanda düşük güç şiddetinde yüksek derecede bakterisid etkiye sahiptir ve peri-implantitisin cerrahi ve cerrahi olmayan tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır. Yüksek su içeriğinden dolayı yumuşak dokuda kolayca absorbe edilebilir. Ancak bu lazerlerin hemostatik yeteneği sınırlıdır (Rawlinson ve ark. 1999).

- Diyot lazer yarı iletken kristallerden alüminyum, indium, galyum ve arsenik kombinasyonu kullanılarak üretilen katı bir aktif ortam lazeridir (Colluzi ve ark. 2004). Diyot lazer mükemmel bir yumuşak doku cerrahi lazeridir, periodontolojide dişeti ve mukozayı kesmek, koagülasyon ve sulkus debridmanı için kullanılır (Moritz ve ark. 1995; Coluzzi ve ark. 2002). Diyot lazer, peri-implant dokularda soruna neden olmadan implant yüzeylerinin dekontaminasyonunda etkili bulunmuştur. Ameliyat sırasında yumuşak doku ile temas halinde (kontak) veya daha derin koagülasyon için temassız (non-kontak) da kullanılabilir (Moritz ve ark. 1997). Bu lazerler, diş tarafından zayıf bir şekilde absorbe edilmektedir. Mine, dentin ve semente zarar vermeden güvenle yumuşak doku cerrahisinde kullanılabilir. Ayrıca diyot lazer devamlı modda, hedef dokuda sıcaklık artışına neden olabilir. Klinisyenler, cerrahi bölgeyi soğutmak için hava veya su kullanmalıdır. Diyot lazerlerin küçük boyutlu ve taşınabilir bir cihaz olmasının yanı sıra düşük seviyeli lazer ışımından sonra biyostimülasyonun yara iyileşmesini desteklemesi (Mester ve ark. 1971), enflamasyonu azaltması (Albertini ve ark. 2004), ağrıyı hafifletmesi (Bjordan ve ark. 2006) gibi avantajları da vardır.



Şekil 1.29:Ameliyat sırasında diyod lazer kullanımı

Bu görsel Zuhair S Natto (2015) Comparison of the efficacy of different types of lasers for the treatment of peri-implantitis: a systematic review 015;30(2):338-45 den alınmıştır.

1.9. Trombositler ve Büyüme Faktörleri

Trombositler, küçük, düzensiz şekilli, çekirdeksiz hücre tipleridir (Boyapati ve Wang 2006). Boyutları 2-4 μm ve kandaki total değerleri 150.000-400.000 μl 'dir. Ömürleri 7-10 gün olan trombositlerin granüllerinde trombosit büyüme faktörü (TBF) bulunur. Trombositler, yara iyileşmesinde buna ek olarak hemostazda önemli rol oynarlar (Marx ve ark. 1998). Trombosit konsantrasyonlarının tıbbi alana uygulanması 1990'lı yıllarda başlamış ve bugüne kadar genişleyerek devam etmiştir. Trombositler yaranın iyileşmesini başlatan ve çeşitli büyüme faktörlerini aktif olarak salgılayan hücrelerdir. Trombositlerin aktive olmasıyla α -granüllerinden TBF yara bölgesine salınır. Büyüme faktörleri, hücrelerin büyümesini ve fonksiyonlarını kontrol etmek amacıyla sistemik ya da lokal etki gösterebilir. Bu büyüme faktörleri aynı zamanda hücrelerin fenotipik durumlarını da kontrol ederler. Böylelikle, mezenşimal hücreler gibi öncül hücreler, osteoblast gibi tam olgunlaşmış fonksiyonel hücrelere dönüşür (McCauley ve Somerman 1998). Periodontal dokularda yaranın oluşmasıyla kan damarlarının bütünlüğü bozulur bu durum yerini pıhtı oluşumuna ve trombosit agregasyonuna bırakır (Petrungaro 2001). Pıhtı aynı zamanda sitokinler ve büyüme faktörleri için bir depo görevi de görür. Aktive olan trombositler granül içeriklerini boşalttıkça bu sitokin ve büyüme faktörleri de ortama salınır. Erken dönemde bu büyüme faktörleri yara iyileşme sürecini başlatmaktadır. Bu sayede enflamatuvar hücrelerin yara bölgesine toplanmasıyla dokuya özgü yara iyileşme cevabı gelişir (Martin 1997). Degranüle olan trombosit ve nötrofillerin başlattığı ve yaranın tamirini etkileyen sinyaller, makrofajlar tarafından devam ettirilir (Cromack 1990). Trombositlerin α -granüllerinden PDGF, VEGF, TGF- β 1, EGF, IGF-1 gibi büyüme faktörleri salınır ve bu faktörler iyileşme basamaklarında önemli rol oynarlar (Dohan ve ark. 2006)

Büyüme Faktörü	Kaynak	Etki
PDGF(AA, AB, BB)	<u>Trombosit</u> , Makrofaj Keratinosit	Fibroblast ve makrofaj kemotaksisi; fibroblast proliferasyonu ve matriks sentezi
VEGF	Keratinosit, Makrofaj	Damarlanma
FGF 1,2 ve 4	Makrofaj, Endotel hücreleri	Fibroblast proliferasyonu ve damarlanma
TGF- α	Makrofaj, Keratinosit	Reepitelizasyon
TGF- β 1 ve β 2	<u>Trombosit</u> , Makrofaj	Fibroblast ve makrofaj kemotaksisi; ekstrasellüler matriks sentezi; proteaz inhibitörlerinin salgılanması
EGF	<u>Trombosit</u>	Reepitelizasyon
KGF	Deri fibroblastları	Keratinosit proliferasyonu
IGF	Plazma, <u>Trombosit</u>	Endotel ve fibroblast proliferasyonu
IL--1 α ve β	Nötrofil	Makrofaj, keratinosit ve fibroblastlardan büyüme faktörü salgılanmasını aktive etme
TNF- α	Nötrofil	Makrofaj, keratinosit ve fibroblastlardan büyüme faktörü salgılanmasını aktive etme

Tablo 1.6: Yara iyileşmesine katılan büyüme faktörleri (Aukhil(200)'den alınmıştır.)

Son yirmi yılda, trombositlerin yara iyileşmesindeki rolünün daha iyi anlaşılmasından bu yana bu hücrelerin tedavi amacı ile kullanılması fikri ortaya atılmıştır ve farklı teknikler kullanılarak birçok kan ürünü kaynaklı trombosit geliştirilmiştir.

1.9.1. Trombosit Konsantrasyonları

1-Birinci kuşak trombosit konsantrasyonları

- Trombositten zengin plazma (TZP)
- Büyüme faktörlerinden zengin plazma (BZF)

2-İkinci kuşak trombosit konsantrasyonları:

- Trombositten zengin fibrin (TZF)
 - Titanyum ile hazırlanan trombosit zengin fibrin (T-TZF)
 - Enjekte edilebilir trombosit zengin fibrin (i-TZF)
 - Konsantre büyüme faktörü (KBF)
- (Kızıltoprak ve ark. 2018)

1.9.1.2 Trombositten Zengin Plazma

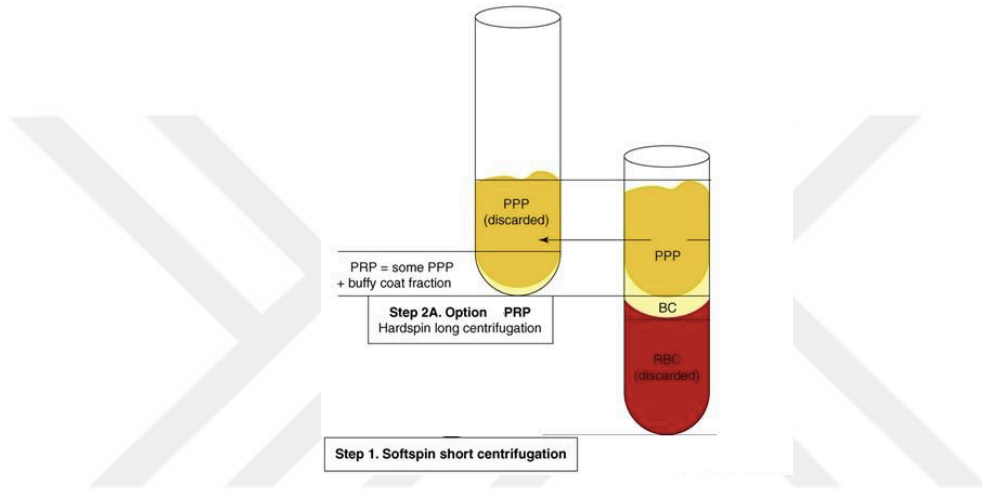
TZP, kandan elde edilen ve başlangıca göre daha yüksek trombosit konsantrasyonuna sahip plazmadır. TZP, yüksek oranda pıhtılaşma faktörleri, büyüme faktörleri ve trombosit içerir (Plachokova ve ark. 2008). TZP'yi hazırlamak için genellikle iki aşamalı santrifüj prosedürü kullanılmaktadır, ancak çeşitli santrifüj teknikleri ve farklı hazırlama yöntemlerine göre farklı konsantrasyonlarda trombosit içeren TZP eldesi rapor edilmiştir (Everts ark. 2006). Klasik TZP protokolünde, iki adımlı bir santrifüj prosedürü kullanılır (Weibrich 2003). Birinci adım: tam kan antikoagülanlarla toplanır ve düşük devirde (softspin) ve kısa süreliğine santrifüjlenir.

Üç katman elde edilir:

- Kırmızı kan hücreleri
- Buffy coat tabakası,
- Trombositten zayıf plazma

(Buffy Coat tipik olarak beyazımsı renkte olup trombositlerin ve lökositlerin büyük kısmını içerir)

İkinci adım: TZP'nin üretimi için, trombositten zayıf plazma ve yüzeysel Buffy Coat, başka bir tüpe aktarılır ve yüksek devirde ve uzun süreli santrifüjden sonra trombositten zayıf plazma tabakasının çoğu atılır. Böylece TZP elde edilir (Marx ark. 1998).

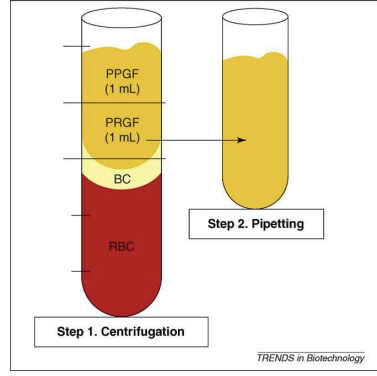


Şekil 1.30: TZP katmanlarının santrifüj sonrası şematik görüntüsü

Bu görsel Cumhuriyet Dental Journal: 2018; 21(2) den alınmıştır.

1.9.1.3. Büyüme Faktörlerinden Zengin Plazma (BFZP)

Bu büyüme faktörü 1999 yılında Anitua tarafından tanımlanmıştır (Anitua 1999). Öncelikle venöz kan toplanır, eritrositler, buffy coat ve aselüller plazma olarak 3 tabaka oluşur. Aselüler plazmanın üst kısmı büyüme faktörlerinden zayıf plazmadır ve bu kısım türbülans oluşumunu engellemek için pipet yardımı ile toplanır. Daha sonra kalsiyum klorür çözeltisi eklenip fibrin polimerizasyonu indüklenir. 15-20 dk sonra hemen kullanılması gereken kararsız bir jel olarak BFZP oluşur.



Şekil 1.31:Büyüme Faktörlerinden Zengin Plazmanın katmanları

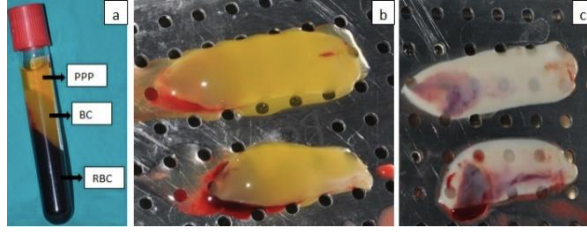
Bu görsel Cumhuriyet Dental Journal: 2018; 21(2) den alınmıştır.

TZP hazırlanması için 2 kez santrifüj işlemine gereksinim duyulur. Antikoagulan içerikli tüpe ihtiyaç vardır ve hazırlığın tamamlanabilmesi için sığır trombini ve kalsiyum klorür kullanılır, daha pahalı bir uygulama olmalarından dolayı kullanımları sınırlıdır (Dohan ark. 2006).

1.9.1.4. Trombositten Zengin Fibrin (TZF)

TZF ise, ilk kez 2001 yılında Fransız Joseph Chouckroun tarafından geliştirilen ikinci nesil trombosit konsantrasyonudur. TZF lökositlen ve trombositlen zengin otojen bir fibrin biyomateryali olarak tanımlanmıştır (Chouckroun ve ark. 2001). TZF'nin elde edilmesi kolay olup klinik kullanımı da basittir. Herhangi bir ek katkı maddesi (antikoagulan, sığır trombini veya kalsiyum klorür) kullanımını gerektirmemektedir. TZF, yalnızca venöz kanın santrifüjü ile elde edilmektedir (Castro ve ark. 2017). Tam kan herhangi bir antikoagulan ilavesi olmadan yüksek devirde (2700-3000 rpm de 10-12 dk) santrifüj edilerek 3 tabaka elde edilir:

- Tüpün alt kısmında kırmızı kan hücreleri
- Ortada trombositlen zengin fibrin
- Üstte trombositlen fakir plazma



Şekil 1.32:TGF pıhtı eldesi

Bu görsel Cumhuriyet Dental Journal: 2018; 21(2) den alınmıştır.

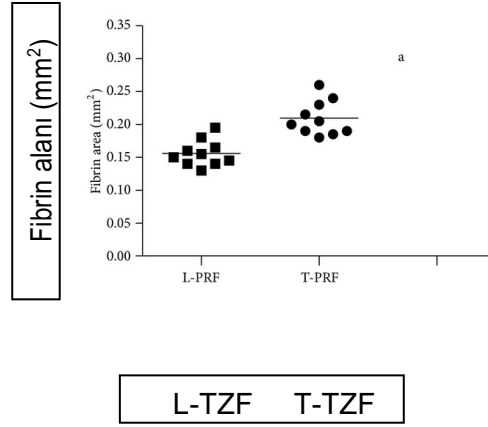
TGF’den 7 gün boyunca birçok büyüme faktörünün salınır ve uygulanmanın ilk gününde bu salınım pik seviyede seyredir. TGF’de ise 7 gün içinde zirveye çıkan büyüme faktörlerinin 21 günlük bir süre boyunca sürekli salınımı gözlenir. Böylece çoğalma, farklılaşma ve periodontal rejenerasyondan sorumlu hücrelerin migrasyonu sağlanmaktadır (Carroll ve ark 2005). TGF, hızlandırılmış yara iyileşmesini, bağışıklığı ve etkili neovaskülarizasyonu teşvik eden üç boyutlu fibrin ağıdır, bu fibrin ağı dolaşımdan gelen kök hücreleri yakalar ve iyileşme sırasında damarlanmayı ve anjiogenezi doğrudan aktive eder (Dohan ve ark. 2006). TGF, iyileşme ve yumuşak doku matürasyonun üç önemli basamağını destekler :Anjiogenez, bağışıklık ve epitel proliferasyonu (Dohan ve ark. 2006). TGF, fizyolojik fibrin matriks olarak kök hücreleri için, özellikle anjiogenezin arttığı safhada bir ağ işlevi görür (Hinsbergh ve ark. 2001). Bu özelliği ile kemik defektlerinde öne çıkar (Choukroun ve ark 2006a). Kemik iliğinden köken alan mezenşimal hücreler kemik hücreleri ve buna ek olarak birçok dokunun rejenerasyonunu sağlar. Bu farklılaşmamış hücreler kandan, yaralanmış dokulara gelirler ve birçok hücre tipine dönüşürler. Choukroun ve ark.’na (2006) göre klinik çalışmalar TGF’nin iyileşmeyi hızlandırıcı ve arttırıcı bir materyal olduğunu göstermektedir. TGF, ideal bir iyileşme için gereken tüm parametreleri sağlamaktadır.

1.9.1.5. Titanyum İle Hazırlanan Trombositten Zengin Fibrin

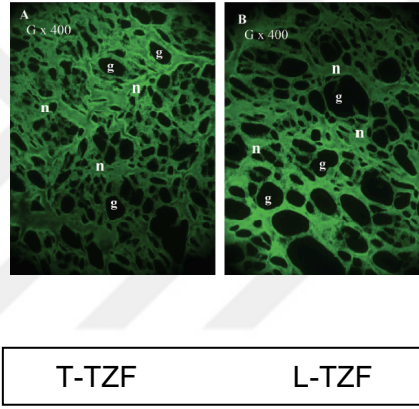
Titanyum ile hazırlanan trombositten zengin fibrin (T-TGF), Tunali ve ark. tarafından geliştirilmiş yeni bir trombosit konsantresidir ve trombositleri daha aktif hale getirebilmek amacıyla Choukroun yönteminde kullanılan cam veya cam kaplı plastik tüplerin neden olduğu olumsuz etkilerin titanyum tüpler

kullanılarak önlenmesi amaçlanmıştır (Tunalı ve ark. 2012). Trombositlerin silika parçacıkları ile aktivasyona kıyasla titanyumla aktivasyonu, T-TZF'ye birçok ayırt edici özellik sağlar buna artan biyouyumluluk dahildir. T-TZF'de bulunan fibrin ağı, TZF ile kıyaslandığında TZF'nin daha sağlam bir ağ yapısına ve daha uzun in-vivo çözünürlük süresine sahip olduğu görülmüştür (Ustaoglu ve ark. 2016). Daha kalın ve sıkı T-TZF'nin daha polimerize bir fibrin oluşumuna neden olduğu düşünülmektedir (Takemoto ve ark.2004). Böylece dokuda daha uzun süre kalabilmektedir (Tunalı ve ark. 2012). T-TZF toplama protokolü şu şekildedir: Bir kan örneği, antikoagülan olmadan 10 ml titanyum tüplerde toplanır, bunlar hemen 2800 rpm'de 12 dakika santrifüjlenir (Özdemir ve ark. 2014). Antikoagülanın olmaması kan örneğinin içindeki trombositlerinin çoğunun titanyum tüpün duvarı ile temasından birkaç dakika sonra aktive olmasını sağlar ve böylece pıhtılaşma fazı başlar. Dolaşan trombin fibrinojeni fibrine dönüştürmeden önce fibrinojen tüpün üst kısmında toplanır ve fibrin pıhtı tüpün ortasında oluşur (Dohan ve ark. 2006). Literatüre bakıldığında, T-TZF ile ilgili çalışmaların sınırlı sayıda olduğu görülmektedir. Kronik periodontitisin cerrahi tedavisinde T-TZF membranının kullanıldığı split-mouth bir çalışmada; T-TZF grubunda kontrol grubuna kıyasla, yaklaşık 4 ila 6 hafta boyunca dişeti oluğu sıvısında daha yüksek konsantrasyonlarda büyüme faktörleri, daha düşük RANKL/OPG oranı ve daha iyi periodontal iyileşme sağladığı görülmüştür (Arabaci ve ark. 2018). Kronik periodontitisli hastaların kemik içi defektlerinde allogreft ile birlikte T-TZF'nin kullanıldığı başka bir çalışmada ise dişeti oluğu sıvısındaki anjiyojenik biyobelirteçler üzerinde anlamlı bir etkisi bulunamamıştır (Pirebaş ve ark. 2014). Özkan ve ark.'nın (2014) yaptığı bir çalışmada ise sinüs tabanının yükseltilmesi işleminde tamamen otojen bir materyal olan T-TZF'nin etkinliğini allogreft kullanımıyla radyografik, histolojik ve klinik olarak karşılaştırmalı değerlendirmek amaçlanmıştır. Katılımcılar rastgele 2 gruba ayrılıp standardize BT üzerinde sinüs bölgesindeki kemik seviyeleri ölçülüp birinci gruptaki (test grubu) hastalarda balon yöntemiyle Schneiderian membran eleve edilip hastanın kanından elde edilmiş olan T-TZF ile sinüs yeterli bölgeye kadar yükseltilip 4 ay beklenmiştir. Dördüncü

ayın sonunda implantlar yerleştirilirken alınan kemik örnekleri histolojik değerlendirmeler için gönderilmiştir. İmplantlar yerleştirildikten 3 ay sonra implantların iyileşme başlıkları yerleştirilip implant stabilite ölçülüp kaydedilmiştir. İkinci grup için aynı prosedürler izlenmiş ve sinüs membranı yalnız allogreft kullanılarak yükseltilmiştir ve bu grup için yeni oluşan kemik 6. ayda değerlendirilip implantlar yerleştirilmiştir. Elde edilen radyolojik sonuçlarda, allogreft grubunun T-TZF'ye göre hacim olarak %53, yoğunluk olarak %86 ve yükseklik olarak %69 daha iyi olduğu görülmüştür. Alınan histomorfometrik sonuçlara göre allogreft grubunda yeni oluşan kemik oranı 17.28 ± 2.53 iken T-TZF grubunda 16.58 ± 1.05 olarak izlenmiştir ($p < 0,05$). Klinik sonuçlarda ise implant stabilite değerlerine bakıldığında allogreft grubunda ortalama 66.37 ± 8.31 , T-TZF grubunda ortalama 68.50 ± 8.87 ISQ izlenmiştir ($p = 0.611$). Sonuç olarak, sinüs tabanı yükseltme işleminde T-TZF'nin yalnız kullanımı klinik ve histomorfometrik incelemelerde başarılı görülürken radyolojik incelemelerde allogreftte göre başarısız olduğu sonucuna varılmıştır. Yine T-TZF'nin tavşan kemiği modelindeki histolojik ve histomorfometrik etkilerini değerlendiren çalışmada; T-TZF'nin bir kemik greft materyali olarak kullanılabileceği ve tek başına kullanıldığında daha kısa sürede daha fazla yeni kemik formasyonu oluşturduğu görülmüştür ayrıca floresan mikroskopu görüntülerinden histometrik analizde T-TZF'deki fibrin ağının, L-TZF fibrin ağından istatistiksel olarak anlamlı daha büyük bir alanı kapsadığını göstermiştir (Tunali ve ark. 2015).



Şekil 1.33: T-TZF'nin histomorfometrik ölçüm sonucu
(Tunalı ve ark. 2014 çalışmasından alınmıştır)



Şekil 1.34: İmmüno Floresans mikroskobu ile fibrin ağı yapısının organizasyonu
(Tunalı ve ark. 2014 çalışmasından alınmıştır)

1.10.Yara İyileşmesi

Cerrahi işlemin hemen sonrasında, cerrahi olarak bir yara oluşur ve hücresel ve moleküler olaylar aynı anda yara tamirini başlatırlar (Aukhil 2000). Yara iyileşmesi temelde dört fazdan oluşur (Kerstein 1997).

Yara İyileşmesinin 4 Fazı			
İyileşmenin fazı	Süresi	Hücreler	Fonksiyon
Hemostaz	Hemen	Trombositler	Pıhtılaşma
Enflamasyon	1-4 gün	Nötrofiller Makrofajlar	Fagositoz
Proliferasyon (granülasyon ve kontraksiyon)	4-21 gün	Makrofajlar Lenfositler Anjiyositler Nörositler Fibroblastlar Keratinositler	Defekt dolumu Epitelin tekrar fonksiyon kazanması Kapanma
Remodeling (maturasyon)	21 gün-2 yıl	Fibrositler	Gerilme kuvvetinin gelişimi

Tablo 1.7: Yara iyileşmesi fazları

(Bu tablo Pirebaş ve ark. 2014 çalışmasından alınmıştır)

Koagülasyon Ve Hemostatik Faz:

Bu faz yaralanmadan hemen sonra başlar (Pool 1977). Bu mekanizmanın amacı kan kaybını önlemektir. İkinci amacı ise yara iyileşmesinin geç dönemlerinde bölgeye gelecek hücrelere matriks sağlamaktır (Jespersen 1988).

Enflamatuvar Faz:

Hücrel ve humoral enflamatuvar fazın amacı mikroorganizmalara karşı bir bariyer oluşturmaktır (Hart 2002).

Proliferasyon Fazı: Bu faz yaralanmadan 3 gün sonra başlar ve 2 hafta sürer. Yeni sentezlenen ekstrasellüler matriks birikimi, anjiogenez, fibroblast göçü ve granülasyon dokusu oluşumu gibi olaylar gerçekleşir.

Yeniden Şekillendirme Fazı :Yara iyileşmesinin son fazıdır ve yeni epitel ve final skar dokusu oluşumu gerçekleşir. Bu faz 1-2 yıl kadar devam edebilmektedir.

1.11. Anjiogenez

Yeni kan damarlarının oluşumu ve şekillenmesi yara iyileşmesi için çok önemli bir konudur ve tüm tamir fazları süresince de anjiogenez devam etmektedir. Nötrofiller ve makrofajlarla birlikte birçok anjiogenik faktör hemostatik faz boyunca salınır ve anjiogenezi artırır (Pierce ve ark. 1991). Kan damarları oluşumu embriyo safhasında vaskülogenez ve anjiogenez olmak üzere iki yolla sağlanmaktadır. Vaskülogenez kemik iliği kökenli endotel öncül hücrelerinden kapillerlerin oluşumu iken, anjiogenez varolan kan damarlarından kapillerlerin tomurcuklanmasıdır (Ghali ve ark. 2007). Anjiogenez fizyolojik ve patolojik durumlarda karşımıza çıkabilmektedir (Michi ve ark. 2000) ve yeni kan damarlarından lezyona pro-enflamatuvar hücre geçişini ve enflame dokulara oksijen ve besin kaynağı sağlamasıyla da enflamasyonun derecesini etkilemektedir (Johnson ve ark. 1999). Anjiogenez, ekstrasellüler matriks ve hücreler arasındaki etkileşim sonucu; endotel hücrelerinin farklılaşması, migrasyonu ve proliferasyonu ile seyreder (Hanahan 1997). Bu oldukça kompleks bir mekanizma ile gerçekleşir. Konak endotel hücreleri VEGF, b-FGF, PDGF, ANG gibi çeşitli anjiogenik faktörlerden sorumludur. Bu ince denge inhibitör faktörlerle de dengede tutulmaktadır (Silverstein 1987). İnhibitör ve stimülatör ajanlar endotel hücrelerinde direkt ve indirekt olarak mitozu aktive ederek, hücrelerin hareketini arttırarak ve endotel büyüme faktörlerinin salınması için konak hücrelerini uyarak etki ederler. Anjiogenez süreci proanjiogenik ve

antianjiogenik faktörler diye adlandırılan pozitif ve negatif regülatörler ile endojen olarak sıkı şekilde kontrol altındadır (Folkman 1987).

Yeni damar yapılarının oluşumu dört basamakta gerçekleşmektedir;

- 1.Bazal membranın ve ekstrasellüler matriksinin proteazlar tarafından yıkılması
- 2.Anjiogenik uyarıya doğru endotel hücrelerinin göçü
- 3.Endotel hücrelerin proliferasyonu
4. Kapiller tüp formasyonu ve endotel hücrelerin olgunlaşması

1.11.1. Anjiogenezin Fizyolojisi

Anjiogenez bir dizi olayı içinde barındıran çok basamaklı bir süreçtir. Anjiogenez, b-FGF, TNF- α ve VEGF gibi anjiogenik faktörlerin endotel aktivasyonu yapmak üzere çevre dokudan salınımıyla başlar. Yeni damar oluşumundaki ilk adım büyüme faktörlerinin önceden varolan damarlara ait reseptöre bağlanması ve böylece sinyal sistemini aktive etmesidir. Aktive olmuş endotel hücreleri ise proteolitik enzimleri salgılayarak bazal laminanın erimesine sebep olur. Bu şekilde endotel hücreleri yara içine göç edebilme, çoğalabilme yeteneğine sahip olur ve bu süreç yayılım süreci olarak bilinir. Hücreler çeşitli enzimler salgılayarak yayılmanın önünde duran hücreleri yıkıma uğratarak kendilerine yol açarlar. İnşa edilen bu ağ, küçük tübüler kanalları oluşturur ve damarlarda bağlantı sağlanır. Yeni damarlar, arter ve venlere dönüşür. Damar duvarının stabilizasyonu ise perisitlerin bölgeye gelmesi ile sağlanır ve ilk kan akımının bölgeye gelmesi ile anjiogenez süreci tam olarak tamamlanır (Reinke ve Sorg 2012). Başlangıçta yaranın merkezinde vasküler bir destek bulunmamaktadır, bu yüzden canlı dokular zarar görmemiş damarlardan perfüzyonla ve dokunun zarar görmemiş iç kısımlarından difüzyonla beslenirler (Hunt ve ark. 2000). Birkaç gün içinde ilk oluşan kapillerler yara pıhtısını işgal eder ve birçok yeni kapillerden vasküler bir ağ oluşur.

1.11.2 Anjiogenez ve Büyüme Faktörleri

FGF ve VEGF tüm anjiogenez basamaklarda önemli rol oynar (Folkman ve Klagsbrun 1987). FGF geniş spektrumlu mitojen olarak davranır (Basilico ve ark. 1992) ve FGF-2 birçok hücrel fonksiyonu stimule eder (Folkman ve ark. 1992). In vitro çalışmalarda FGF-2 güçlü proliferatif cevapları ve hücre göçünü indükleyip periodontal ligament (PDL) hücreleri tarafından ekstrasellüler matriks üretimini ve hücre göçünü düzenler. Erken yara iyileşmesi sürecinde (Proliferatif faz) cerrahi olarak oluşturulan yaralarda b-FGF yüksek seviyelerde görülmektedir. Çünkü b-FGF endotel hücrelerin başlangıç dönemindeki migrasyonunun ve proliferasyonunun stimülasyonundan sorumludur (Nissen ve ark. 1996). Bu kritik olaylar yara iyileşmesi ve periodontal doku rejenerasyon sürecinde meydana gelmektedirler (Takayama ve ark. 1997).

VEGF, proanjiogenik düzenleyicilerden biridir ve embriyonik gelişim, yara iyileşmesi ve damar homeostazı süreçleri boyunca kan damarlarının formasyonu için anjiogenezin tüm aşamalarında önemli bir role sahiptir. VEGF, endotel hücrelerin proliferasyonunun ve hareketliliğinin de aktivatörüdür (Barresi ve ark. 2009). VEGF ailesinin tüm üyeleri hücre yüzeyindeki tirozin kinaz reseptörüne bağlanarak hücrel cevabı stimule eder, eşleşmeyi uyarır, aktive eder ve anjiogeneze sonuçlanır (Suarez ve ark. 2006). Özellikle VEGF-A endotel hücrelere özgü proanjiogenik faktör olarak tanımlanmıştır ve vasküler geçirgenliği ve anjiogenezi indükler (Ferrara ve ark. 2003). VEGF-A hücre-hücre etkileşimi, yara iyileşmesi ve doku rejenerasyonunun düzenlenmesi için önemlidir (Grellier ve ark. 2009).

PDGF ise, periodontolojide en çok çalışılan büyüme faktörlerindendir. 1980'lerin sonundan itibaren PDGF'nin periodontal dokuların rejenerasyonunu arttırdığı bilinmektedir (Lynch ve ark. 1989). PDGF, esasen yeni kan damarı maturasyonunu düzenler (Gamal ve ark. 2011). Ayrıca fibroblastlar ve enflamatuvar hücreler için bu büyüme faktörü kemotaksis sağlayıcıdır (Deuel ve ark. 1982) ve matriks komponentlerinin üretimini

stimule eder (Narayanan 1983). PDGF yara iyileşmesi olayını düzenleyen en önemli komponentlerdendir (Green ve ark. 1997). Yapılan çalışmalarda PDGF'nin yara kapanmasını, granülasyon dokusu formasyonunu ve yara iyileşme oranını hızlandırdığı gösterilmiştir (Greenhalgh ve ark. 1990).

1.11.3. Periodontal Dokularda Anjiogenez

Periodontal dokularda damarsal yapı, hastalığın ilerlemesinden oldukça etkilenmektedir. Periodontal hastalığın ilerlemesinin ilk safhalarında damarların çevresindeki bağ dokusu bozulmaktadır (Warwick 1927). Daha sonra kollajen fibriller yıkıma uğrar ve doku aralarında, gevşek bağ dokusunun ve enflamatuvar hücrelerin kısa sürede doldurduğu boşluklar meydana gelir. Periodontal dokularda anjiogenez, dokuların devamlılığını sağlaması için önemlidir. Enflame dokularda enflamatuvar mediyatörlerinin artmış ekspresyonu olduğu gösterilmiştir. Bu mediyatörlerden çoğu anjiogenezi arttırmaktadır (Roberts 1997). Ayrıca, anjiogenez yeni kan damarlarının enflamatuvar dokulara pro-enflamatuvar hücreleri taşıması ve besin ve oksijen kaynağı sağlamasından dolayı enflamasyonun şiddetine de katkıda bulunabilir (Johnson ve ark. 1999). VEGF, gingivitisin başlama ve ilerleme sürecinde damar ağının genişlemesine neden olduğu için stratejik bir faktördür (Suthin 2003). VEGF, periodontal dokularda, endotel hücrelerinde, sulkus epitelinde, birleşim epitelinde saptanabilmektedir. Periodontitis hastalarında dişeti oluğu sıvısındaki VEGF düzeyi sağlıklı dokuya göre hastalıklı bölgelerde daha çok bulunmuştur (Booth 1998).

Periodontal dokularda anjiogenez, dokuların hem sağlıklı hem de hastalıklı halde devamlılığını sağlayabilmesi için önemlidir. Bu bilgiler ışığında hipotezimiz, peri-implant defektlerin cerrahi tedavisi sırasında büyüme faktöründen zengin T-TZF ve lazerin birlikte uygulanması sonucu peri implant sulkus sıvısında anjiogenik biyobelirteç konsantrasyonunun artmış olmasıdır.

AMAÇ: Peri-implantitisin cerrahi tedavisinde lazer uygulaması ve T-TZF kullanımının anjiogenik biyobelirteçler üzerinde etkilerinin karşılaştırılmasıdır.

2.GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Hasta Seçimi

Bu çalışma randomize, prospektif, paralel grup klinik bir çalışma olarak dizayn edilmiştir. Çalışmaya Kırıkkale Üniversitesi Diş hekimliği Fakültesi Periodontoloji ABD'na başvuran bireyler dahil edilmiştir. Helsinki Bildirgesi etik kurallarına uygun olarak gerçekleştirilen çalışma Kırıkkale Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Ek 1:Kırıkkale Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Kararı, Ek 2:Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Etik Kurul Kararı). Çalışmaya dahil edilecek tüm bireylere araştırma öncesinde araştırmanın amacı ve yöntemine ilişkin ayrıntılı bilgi verildikten sonra bilgilendirilmiş gönüllü onam formu ile bireylerin onayları alınmıştır. Çalışmaya, peri-implantitis tedavisi için açık flep cerrahisi uygulanan 12 implanta defekt bölgelerine otojen T-TZF yerleştirilmiş, 12 implanta diyet lazer uygulanarak implant gövdesinin dekontaminasyonu sağlanmış ve 12 implanta defekt bölgelerine hem T-TZF, hem de lazer uygulanmış olacak şekilde toplam 36 implant dahil edilmiştir. Bu çalışmada basit randomizasyon kullanılmıştır.

Hasta Kabul Kriterleri:

- 1- Peri-implantitis'ten etkilenen en az bir implanta sahip
- 2- Son 3 ayda antibiyotik kullanmamış olan
- 3- Sistemik herhangi bir hastalığı olmayan
- 4- 30-60 yaş arası
- 5- İmplantta mobilite olmayan bireyler

Dışlama Kriterleri:

- 1- Sigara içen
- 2- Hamile veya laktasyon döneminde olan
- 3- Periodontal dokulara etkisi olabilecek herhangi bir ilacın kullanan
- 4- Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen
- 5- Alkol kullanan
- 6- Radyasyon tedavisi gören bireyler

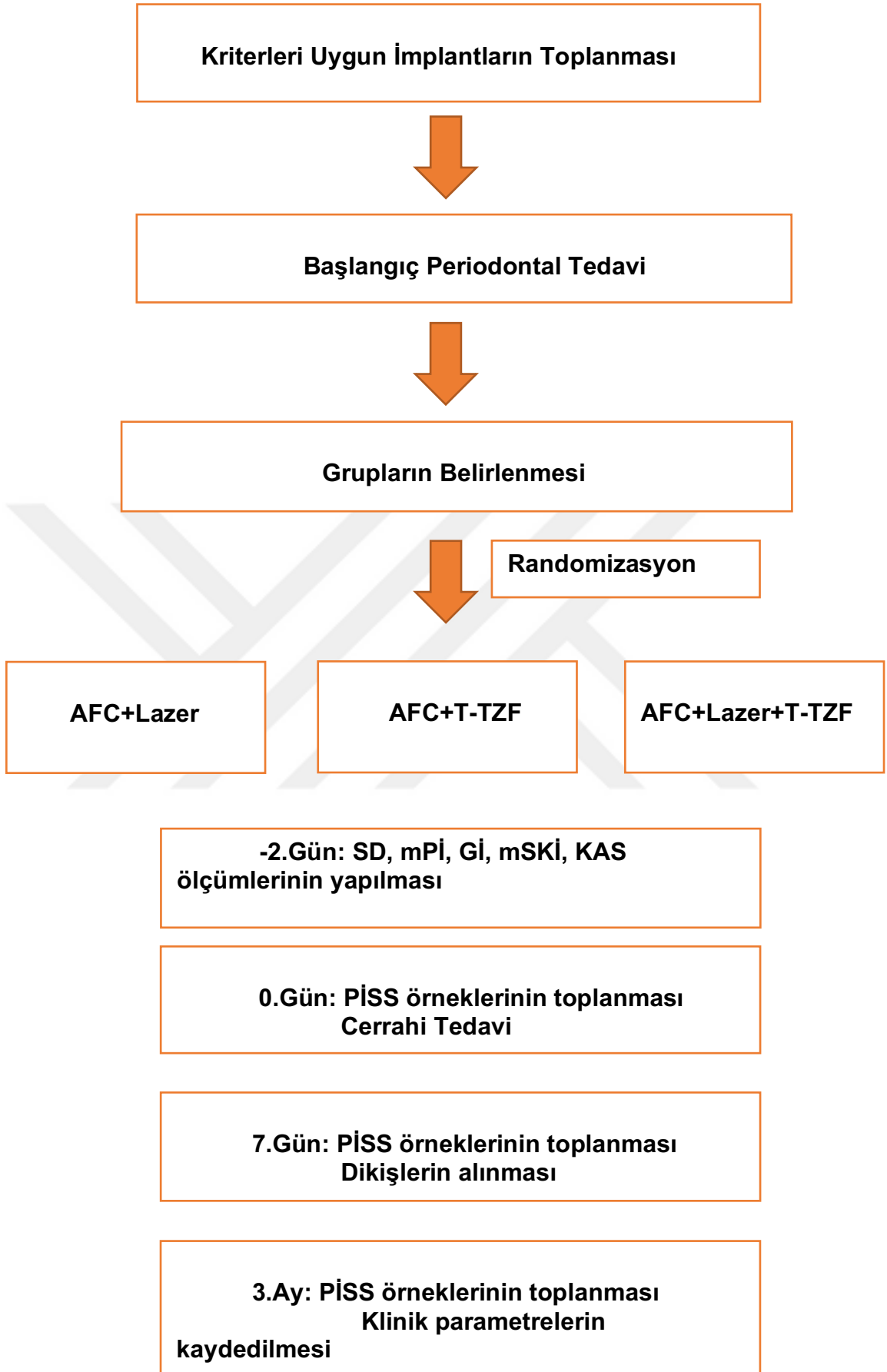
Peri-implantitis, implantta ≥ 4 mm sondlamada cep varlığı, >2 mm radyografik kemik kaybı, sondlamada kanama, supurasyon (olabilir veya olmayabilir) bulgularıyla tanımlanmıştır (Schwarz ve ark. 2004). Peri-implantitis tanısı klinik ve radyografik değerlendirilmeler sonucu konulmuş hastalar çalışma protokolü gereği üç gruba ayrılmıştır:

1.grup Açık flep cerrahisi sırasında diyet lazer ile dekontaminasyon uygulanan.

2.grup Açık flep cerrahisi sırasında defekt bölgelerine T-TZF uygulanan.

3.grup Açık flep cerrahisi sırasında diyet lazer ile dekontaminasyon uygulanıp, defektlere T-TZF uygulanan.

Akış şeması tablo 7’de özetlenmiştir.



Tablo 2.1:Akış Şeması

2.2. Çalışmada Kullanılan İndeksler Ve Ölçümler:

2.2.1. Sulkus Derinliği (SD)

İmplant çevresindeki sulkus derinliği plastik periodontal sond kullanılarak mezial, distal, bukkal, lingual/palatinal olmak üzere toplam 4 noktadan milimetrik olarak ölçülmüştür. Ölçüm sırasında periodontal sondun implantın uzun aksına paralel olmasına ve aşırı kuvvet uygulanmamasına dikkat edilmiştir.

2.2.2. Modifiye Plak İndeksi (mPI):

Dental implantlarda plak varlığını belirlemek üzere kullanılan bu indeks, belirtilen kriterler göz önüne alınarak değerlendirilir.

0-Plak yok.

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

2-Gözle görülebilir plak varlığı.

3-İmplant yüzeyinde yumuşak eklenti varlığı.

2.2.3. Gingival İndeks (Gİ):

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

0-Enflamasyon yok.

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

2-Orta derecede enflamasyon var. Mukoza yüzeyi parlak.

3-Şiddetli mukoza enflamasyonu, spontan kanamaya eğilim, kızarıklık şiddetinde artış var

2.2.4. Modifiye Sulkus Kanama İndeksi (mSKİ) :

Dental implantların çevre yumuşak dokudaki enflamasyon derecesini belirlemek amacıyla belirtilen indeks kriterleri kullanılmıştır (Mombelli ve ark. 1987).

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

1-Mukoza kenarından izole kanama odaklarının varlığı

2-Mukoza kenarı boyunca kanama varlığı

3-Mukozada yoğun kanama varlığı

2.2.5. Klinik Ataşman Seviyesi (KAS)

İmplant-abutment sınırından cep tabanına kadar olan mesafenin ölçülmesi ile hesaplanır.

Tedavi öncesi ve operasyon sonrası 90.günde tüm implantlarda klinik ve periodontal parametreler kaydedilmiştir. Ölçümler yapılırken standart aralıklı, renk kodlu olan, basıncı kalibre edilmiş (20-25 g) plastik bir periodontal sond (Click Probe ® Blue, Kerr GmbH, Biberach, Germany) kullanılmıştır.(Şekil 37)



Şekil 2.2: Ölçümlerde kullanılan periodontal sond

Standart aralıklı, renk kodlu, basıncı kalibre edilmiş (20-25 g) plastik periodontal sond bu görsel Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Perioontoloji Ana Bilim Dalında çekilmiştir.

2.3. Peri-implantitis Tedavisi

2.3.1. Başlangıç Periodontal Tedavi

Başlangıç periodontal tedavi kapsamında her üç grupta da diş taşları implant yüzeyine uygun steril plastik küretler kullanılarak temizlenmiştir. Hastalara ayrıca oral hijyen eğitimi verilip, başlangıç tedavisi biten tüm hastalar ilk muayene sırasındaki kriterler göz önünde bulundurularak 4 hafta sonra tekrar değerlendirilmiştir. Uygun kriterleri taşıyan hastalar klinik ölçümleri yapıldıktan iki gün sonra PİSS örneklerinin alınmasının ardından cerrahi safhaya geçilmiştir.

2.3.2. PİSS Örneklerinin Toplanması

Klinik parametrelerin kaydedilmesi esnasında oluşturulan travma ile PİSS akışı artabilir. Ayrıca oluşabilecek bir kanama örneklerin kontamine olmasına neden olabilir. İstenmeyen bu durumları önlemek için klinik parametrelerin ölçümünden iki gün sonra yapılmıştır. PİSS toplamadan önce interproksimal yüzeylerden steril plastik küretlerle supragingival plak uzaklaştırıldıktan sonra hava spreyi ile dikkatlice bölge kurutulmuş ve pamuk rulolar ile izele edilmiştir. PİSS örnekleri implantın iki bölgesinden (mezial, distal) peri-implant sulkusa 1 mm itilerek bölgeyi travmatize etmeden 30 sn sürede toplanmıştır. Standart OraFlow Inc. (Smithtown, NY, USA) marka kağıt şeritler kullanılmıştır. Kan ve tükürük ile kontamine olan örnekler atılmıştır. Kâğıt şeritler kalibre edilmiş Periotron 8000 cihazına (Oraflow Inc, Plainview, NY, USA) aktarılmıştır. Cihazda okunan değerler mikrolitre (μL) olarak kaydedilmiştir. PİSS örnekleri steril eppendorf tüplere yerleştirilmiştir ve laboratuvar analizine kadar -80°C 'de saklanmıştır. Araştırmacı kalibrasyonu SD ölçümlerinin tekrarlanması şeklinde çalışmanın öncesinde iki kere yapılmıştır ve $\pm 1\text{ mm}$ 'lik yanılma payı için tekrarlayan 2 ölçüm arasındaki uyumluluğun % 85'ten fazla olması şartı aranmıştır. PİSS

örnekleri cerrahi operasyon öncesinde, ameliyat sonrası 7. günde ve ameliyattan sonraki 90. günde toplanmıştır.



Şekil 2.3: Kağıt şeritlerle PİSS örneği toplanması

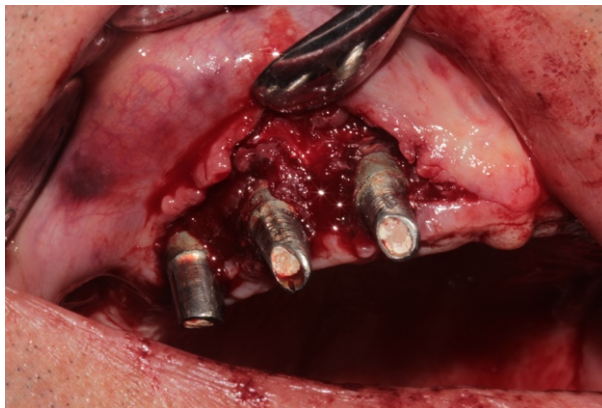
2.3.4. Defekt Bölgelerinin Cerrahi Tedavisi

Operasyon bölgesinin vestibül ve palatinaline/lingualine uygulanan lokal infiltratif anesteziyi takiben, defekt bölgesinden mezial ve distale doğru bir diş uzakta olacak şekilde sulkuler insizyon yapılmıştır. Vestibül ve palatinaldeki flepler mukoperiosteal olarak kaldırıldıktan sonra granülasyon dokuları temizlenmiştir. Bu işlemler esnasında interdental yumuşak dokuların mümkün olduğunca korunmasına özen gösterilmiştir. Operasyon bölgesi serum fizyolojik ile yıkanıp kanama kontrolü sağlanmıştır. Kanama kontrolü sağlandıktan sonra 1. gruba diyet lazer uygulaması (Epic10, Ayarlar: $940 \pm 10\text{nm}$, 2.5 W, CP2 mod) 400 μm kalınlığında bir fiber (E4 7-9 mm) uç kullanılarak 30 saniye boyunca yapılmıştır. Lazer ucu subgingival implant yüzeyi boyunca dikey ve yatay tarama şeklinde uygulanmıştır (Mettraux ve ark. 2015). 2. gruba defekte ait alveoler kret seviyesine kadar, defekti tamamen dolduracak şekilde, T-TZF uygulanmıştır. 3.gruba ise diyet lazer ile

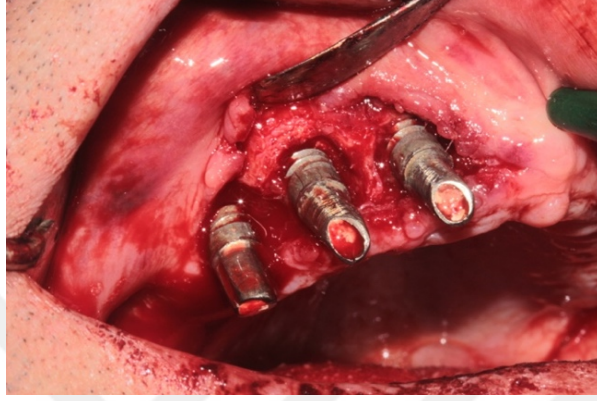
dekontaminasyon sağlandıktan sonra T-TZF uygulaması yapılmıştır. Bu işlemlerin sonunda flep 4-0 ipek suture (Rusched, 4-0 Silk Black, İstanbul, Türkiye) ile primer olarak kapatılmıştır. Hastalara post-operatif olarak analjezik ilaşlar ve antiseptik ağız gargarası reçete edilmiştir. İşlemden sonraki 7.günde suturlar alınmıştır. Bu seansta yeniden PİSS örnekleri elde edilmiştir.



şekil 2.4: Peri-implantitisin radyografik görüntüsü



şekil 2.5: Mukoperiosteal flebin kaldırılmasını takiben peri-implant granülasyon dokuları



Şekil 2.6: Granülasyon dokularının temizlenmesi



Şekil 2.7: Elde edilen T-TZF



Şekil 2.8: T-TZF'nin bölgeye yerleştirilmesi



Şekil 2.9: Bölgenin primer olarak sütüre edilmesi



Şekil 2.10: Operasyon öncesi peri-implantitis radyografik görünümü



Şekil 2.11: Mukoperiosteal flep kaldırılmasını takiben granülasyon dokuları kaldırıldıktan sonra bölgenin görünümü



Şekil 2.12: Lazer ile implant yüzeyinin dekontaminasyonu



Şekil 2.13: Bölgenin primer kapatılması



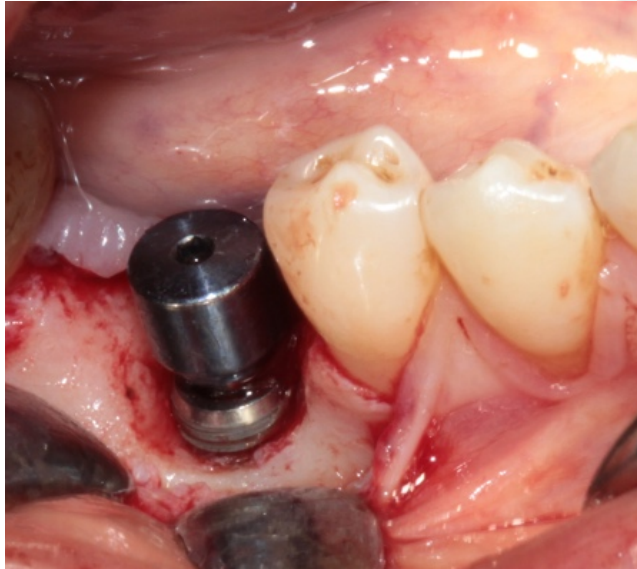
Şekil 2.14: Peri-implantitisin radyografik görünümü



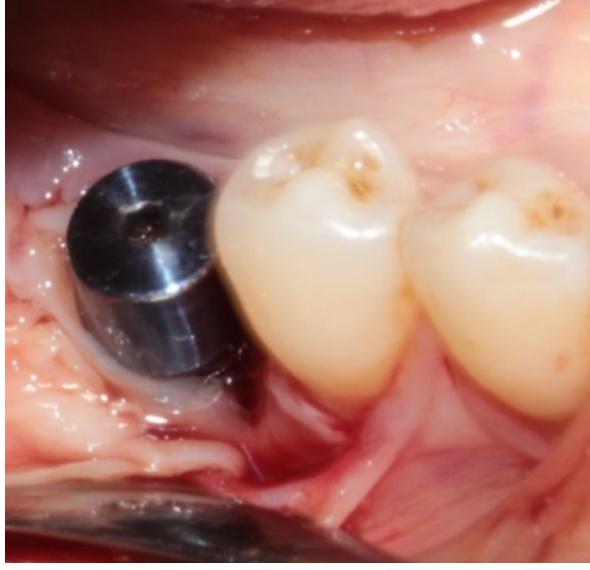
Şekil 2.15: Operasyon öncesi



Şekil 2.16:Mukoperiosteal flebin kaldırılması



Şekil 2.17:Granülasyon dokuları temizlendikten sonraki görüntüsü



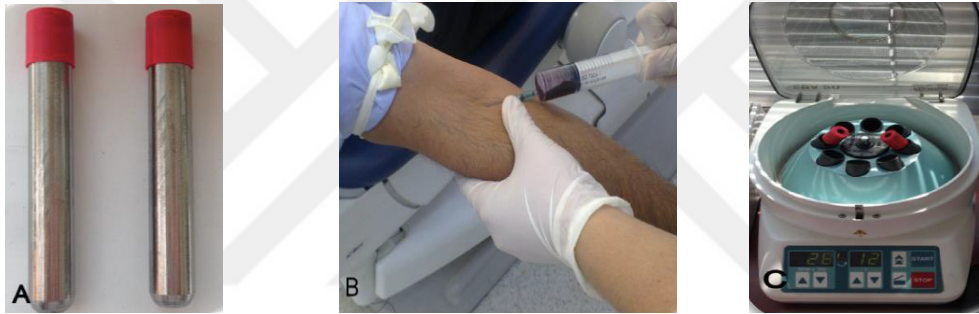
Şekil 2.18: Bölgeye T-TZF yerleştirilmesi



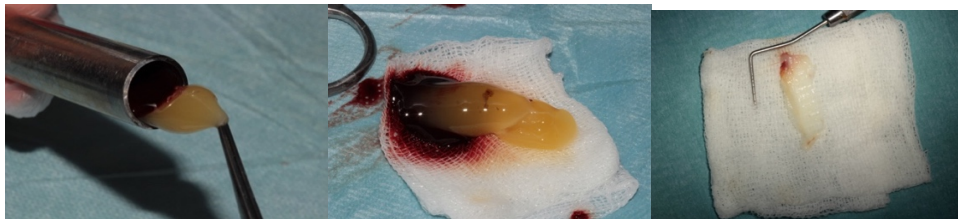
Şekil 2.19:Post operatif 1.ay

2.3.5. T-TZF nin Hazırlanması

T-TZF nin eldesi sırasında grade IV titanyum tüpler kullanılmıştır (Tunalı ve ark 2012) (Şekil 2.20 A). Kan örnekleri hastaların kollarından antekubital venlerinden operasyonun 10. dakikasında 20 ml'lik enjektör yardımıyla alınıp 10 cc venöz kan boş titanyum tüpe aktarılmıştır (Şekil 2.20 B). Hemen ardından 2800 rpm'de 12 dakika santrifüj (Mikro 22 R Hettich Santrifüj Cihazı, Almanya) (Şekil 2.20 C.) edilmiştir (Dohan ve ark. 2006a). Elde edilen T-TZF'nin presel yardımı ile tüpten çıkartılmasını (Şekil 2.21) takiben steril gaz tampon ile dehidrate edilip eritrositlere yakın tabaka el aletleri yardımıyla uzaklaştırılmıştır. Parmak basıncı ile kullanılabilir hale geldikten sonra küçük parçalara bölünen T-TZF defekte yerleştirilmiştir.



Şekil 2.20: A. Titanyum tüpler B.Hastadan kan alımı C. Santrifüj Cihazı



Şekil 2.21:Elde edilen T-TZF materyali

2.3.6. Enfeksiyon Kontrolü

Operasyon sonrası hastalara post-operatif ağrı kontörlü amacıyla 7 gün süre ile flurbiprofen (Sanovel, İstanbul, Türkiye) (100 mg 2X1, 7 gün) ve 14 gün süre ile kloroben gargara (Drogsan, Ankara, Türkiye) %0.12, 2x1) içeren ağız gargarası reçete edilmiştir.

2.3.7. Operasyon Sonrası Mikrobiyal Dental Plak Kontrolü

Operasyon sonrasında hastaların operasyon bölgesi dışında ağız hijyeni uygulamalarını devam ettirmeleri önerilmiştir. İlk 2 hafta cerrahi uygulanan bölgeleri fırçalamamaları tavsiye edilmiştir. Süturlar operasyon sonrası 7. günde alınmıştır. Operasyon sonrası bir ay boyunca 2 haftada bir kontrol seansları ile oral hijyen sağlanmıştır (Axelsson ve Lindhe 1974).

2.4. PİSS Örneklerinde PDGF-BB, VEGF-A, FGF-2 Seviyelerinin Analizi

Ameliyat öncesi, post-operatif 7. gün ve post operatif 90. günde PİSS örnekleri elde edilmiştir. Örneklerin analizi, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında yapılmıştır. Steril eppendorf tüplerde saklanan PİSS örneklerinin oda sıcaklığına gelmesi beklenmiştir. İçerisinde 2 kağıt şerit bulunan her bir ependorf tüpe, 400 µL PBS (fosfatla tamponlanmış salin, pH: 7.2) eklendmiştir. Sonra, tüpler, içindeki sıvı ve kağıt şeritlerle birlikte 1 dakika vortekslenip (Vortex, Velp Scientifica, İtalya) ardından 20 dakika boyunca çalkalayıcıda (Biosan Orbital Shaker OS-10, Latvia) karıştırılıp 5800 rpm devirde 5 dakika santrifüj edilmiştir. (Mikro 22 R Hettich Santrifüj Cihazı, Almanya).



Şekil 2.22: Çalkalayıcı



Şekil 2.23: Santrifüj Cihazı

ELISA, antijen-antikor ilişkisini, antikora bağlanmış bir enzimin aktivitesini araştırmak temeline dayanan bir ölçüm yöntemidir. Antijene karşı antikor ya da antikora karşı antijen aranabilir. İmmobilize edilmiş antijen kullanılarak kompetitif olmayan indirekt boyama yöntemi ile kullanılmaktadır (Crowther 1995). ©Human Platelet-Derived Growth Factor-BB ELISA Kit (BT Lab. Bioassay Technology Laboratory, Shangai Korain Co., Ltd- Cat.No E0072Hu), Human Vascular Endothelial cell Growth Faktör A ELISA Kit (BT Lab. Bioassay Technology Laboratory, Shangai Korain Co., Ltd- Cat.No E0050Hu) ve Human Fibroblast Growth Factor 2 ELISA Kit (BT Lab. Bioassay Technology Laboratory, Shangai Korain Co., Ltd- Cat.No E0055Hu) kullanılarak otomatik mikroelisa cihazı (ChemWell Awareness Technology, INC.)’nda ölçülmüştür.

Testlerin çalışma prosedürü şu şekildeydi:

a)Standartların hazırlanması:

PDGF-BB için ; 150 ng/L, 300 ng/L, 600 ng/L, 1200 ng/L, 2400 ng/L konsantrasyonlarında standart seri hazırlanmıştır.

VEGF-A için : 30 ng/L, 60 ng/L, 120 ng/L, 240 ng/L, 480ng/L konsantrasyonlarında standart seri hazırlanmıştır

FGF-2 için: 50 ng/L, 100 ng/L, 200 ng/L, 400 ng/L, 800 ng/L, konsantrasyonlarında standart seri hazırlanmıştır.

b) Blank kuyucuklara sadece kromojen A, kromojen B ve Stop solüsyonu her birinden 50 µl olacak şekilde koyulmuştur .

c) Standart kuyucuklarına her standarttan 50 µl koyulmuştur .Standartlar çift çalışılıp, daha sonra standart kuyucuklara 50 µl Streptavidin-HRP solüsyonu koyulmuştur .

d) Örnek kuyucuklarına 40 µl PISS örneği, 10 µl biotin antibody,50 µl Streptavidin-HRP solüsyonu koyulmuştur .

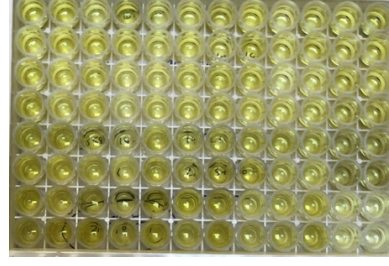
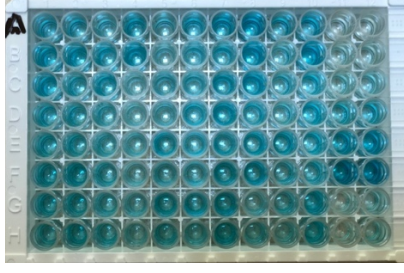
e) Plate'in üzeri kapatıldıktan sonra 37°C' de 60 dakika inkübe edilip, otomatik ELISA yıkayıcı ile 350 µl yıkama solüsyonu kullanılarak 5 kez yıkanmıştır.

f) Ardından her kuyucuğa önce 50 µl substrat A, sonra 50 µl substrat B eklenmiştir. Sonra 37°C'de yaklaşık olarak 10-15 dakika bekletildikten sonra her kuyucuğa 50µl Stop solüsyonu koyularak reaksiyon durdurulmuştur. Stop solüsyonu sonrasında renk değişikliği gözlemlenmiştir. 450 nm dalga boyunda optik dansiteleri alınmıştır. Standart konsantrasyonları ve ona karşılık gelen örnek optik dansite değerleri kaydedilmiştir. Standartların optik dansitelerine ve konsantrasyonlarına göre standart eğrisi çizilmiştir. Elde edilen standart eğrisi lineer regresyon denklemi ile tüm örneklerin konsantrasyonları hesaplanmıştır.



Şekil 2.24:Stop solüsyonu, Standart dilüent, Streptavidin-HRP, Biotin Antibody, Substrat solüsyon A ve B nin görünümü.

Bu görsel Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Ana Bilim Dalında çekilmiştir.



Şekil 2.25: Stop solüsyonu öncesi ve sonrası örenklerdeki renk değişiminin izlenmesi.

Bu görsel Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Ana Bilim Dalında çekilmiştir. Analiz sonucu elde edilen değerlerin konsantrasyon ve total miktarları aşağıdaki formül ile hesaplandı.

$$\text{Birim}/\mu\text{l} = \frac{\text{PİSS konsantrasyon} \times \text{Sulandırma Miktarı (0.4 ml)}}{\text{PİSS hacmi (ml)}}$$

$$\text{Total miktar (ng/bölge)} = \frac{\text{Birim}/\mu\text{l} \times \text{PİSS hacmi (ml)}}{\text{Bölge (2)}}$$

2.5. İstatiksel Analiz

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi; SPSS for Windows 11.5 paket programında yapılmıştır. Değerlendirmelerde; gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılıma sahip değişkenler için tek yönlü varyans analizi, normal dağılıma sahip olmayanlar için ise Kruskal-Wallis varyans analizi, gruplarda zamana bağlı değişimlerin karşılaştırmasında; normal dağılımı sahip olmayanlar için Paired-t testi, normal dağılıma sahip olmayanlar için Wilcoxon testi, zamana bağlı değişimlerin gruplararası karşılaştırmaları ise tekrarlı ölçümlerde iki yönlü varyans analizi ile yapılmıştır. Değişkenler arası ilişkiler spearman-rank korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı değer olarak normal dağılıma sahip değişkenler aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılıma sahip olmayanlar için ise

aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma (medyan) ya da medyan (minimum-maksimum) değerleri verilmiştir. İstatistiksel anlamlılık sınırı 0.05 olarak alınmıştır.

3.BULGULAR

3.1.Klinik Bulgular

Hastalarda, kullanılan biyomateryallere karşı negatif bir reaksiyon gözlenmemiştir. Operasyon sonrası iyileşme süresi boyunca herhangi bir enfeksiyon gelişimine rastlanmamıştır. Antimikrobiyal ağız gargarası kullanımı sonucu dişlerde renklenmeler gözlenmiştir.

Çalışmamıza araştırma kriterlerine uyan implant etrafı kemik içi defekti bulunan 11 kadın 12 erkek toplam 23 hasta ve kriterlere uygun bulunan 36 defekt bölgesi dahil edilmiştir. Dahil edilen hastaların yaş ortalaması 48.3 (min 33.0-max 65.0) olarak belirlenmiştir. Araştırmadaki hastaların %33'ü AFC'ye ek olarak lazer tedavisi ve %33'ü AFC'ye ek T-TZF tedavisi gruplarında yer alırken %34'ü AFC'ye ek hem lazer, hem T-TZF tedavisi almıştır (Tablo 3.1).

	Cinsiyet n(%)	Yaş (Ort $\pm$ SS)
Kadın	11(47.8)	52
Erkek	12 (52.1)	47
Tedavi Grupları		
AFC +Diyot Lazer	12 (33.3)	
AFC +T-TZF	12 (33.3)	
AFC +Diyod Lazer+T-TZF	12 (33.3)	

Tablo 3.1: Hastaların demografik özellikleri

3.1.2. PİSS Hacmi Bulguları

PİSS değerlerinin gruptaki zamana bağlı değişimleri incelendiğinde her üç grupta da başlangıca göre 3. ayda PİSS hacminin azaldığı tespit edilmiştir. Başlangıç ve 7. güne göre 3. aydaki azalma miktarı AFC+T-TZF grubunda anlamlı bulunmuştur. Ayrıca 7. güne göre 3. aydaki azalma AFC+Lazer grubunda anlamlıydı. Diğer karşılaştırmalarda anlamlı farklılık bulunamamıştır. Hiçbir zaman diliminde gruplar arası farklılık bulunamamıştır. Gruplardaki zamana bağlı değişimler genel olarak anlamlı olup, AFC +Lazer grubunda daha düşük bulunmuştur (Tablo 3.2) (Şekil 3.1.).

	GRUP	Başlangıç	7.gün	3.ay	P**			P***
		Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±SS	Başlangıç-7.gün	Başlangıç-3.ay	7.gün-3.ay	
PiSS	AFC +Lazer	195,83±82,33	220,42±69,61	157,00±78,57	0,196	0,134	0,018	0,006
	AFC +T-TZF	195,17±91,86	229,92±107,48	151,50±67,82	0,343	0,045	0,023	
	AFC +T-TZF +Lazer	180,00±75,64	176,83±124,18	118,50±62,87	0,934	0,087	0,126	
	P	0,872	0,414	0,358				

* : gruplararası karşılaştırma sonuçları , ** : grup içi karşılaştırma sonuçları

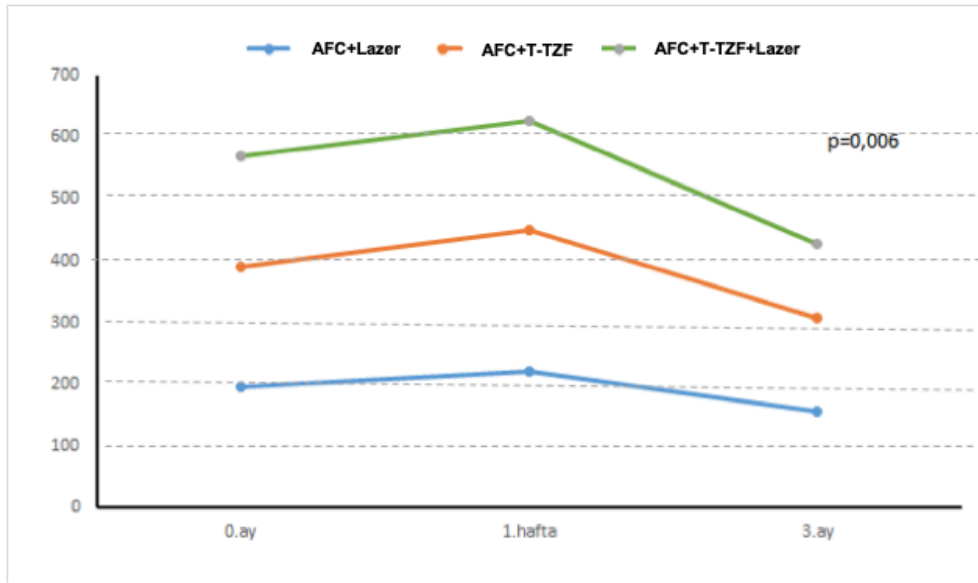
*** : grupların zamana bağlı değişimlerine ilişkin karşılaştırma sonuçları

PİSS: Peri-implant sulkus sıvısı

AFC: Açık Flep Cerrahisi

T-TZF: Titanyumla Desteklenmiş Trombositten Zengin Fibrin

Tablo 3.2: PİSS için gruptaki tanımlayıcı değerler ve karşılaştırma sonuçları



Şekil 3.1: PİSS Hacminin zamana bağlı grafiği

3.2. Yapılan Tedaviye Göre Klinik Parametrelerin İncelenmesi

Yapılan tedaviye göre hastalardan elde edilen mPİ, Gİ, SD, KAS, mSKİ gibi klinik parametrelerin başlangıç ve 3. ay klinik ölçüm sonuçları ve zamana bağlı değişimleri Tablo 3.3’de özetlenmiştir. Elde edilen sonuçlarda mPİ, SD, KAS, Gİ ve mSKİ açısından üç farklı grupta; grup içi ve gruplar arası karşılaştırmalara göre tüm değişkenlerde 3. ayda istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu tespit edilmiş, ancak gruplar arası farklılık saptanamamıştır. mPİ açısından her iki ölçüm zamanında da gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. SD’nin başlangıç değerlerinde AFC+Lazer grubunda diğer iki gruptan anlamlı derecede düşük olduğu tespit edilmiş fakat 3. ayda diğer gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanamamıştır. Klinik parametrelerin 3. aydaki azalma miktarları karşılaştırıldığında, AFC+Lazer grubunda diğer iki gruptan daha az azalma olduğu tespit edilmiştir. KAS’a göre gruplar arasında başlangıç ve 3.ay değerlerinde anlamlı farklılık bulunamamıştır. Başlangıca göre 3. aydaki azalma yalnız AFC+Lazer grubunda diğer gruplardan daha düşük bulunmuştur. Gİ açısından üç grup arasında başlangıç değerlerinde anlamlı farklılık bulunamamıştır. 3.ayda Gİ, AFC+T-TZF+Lazer grubunda diğer iki gruptan anlamlı derecede düşük bulunmuştur. mSKİ başlangıçta AFC+Lazer grubunda düşük iken, başlangıca göre 3.aydaki değişim aynı grupta diğer iki gruba göre anlamlı

derecede düşük bulunmuştur. Zamana bağlı değişim yalnızca mPİ için anlamlı bulunamamıştır (Tablo 3.3), (Şekil 3.1-3.2). Tüm gruplardaki tanımlayıcı değerler ve karşılaştırma sonuçları Tablo 3.3’de özetlenmiştir.

	Grup	Başlangıç	3.Ay	Fark (başlangıç - 3.ay)	p**	p***
		Medyan (min.-max.)	Medyan (min.-max.)	Medyan min.- max.)		
mPİ	AFC+Lazer	2.0(0.0-3.0)	1.0(0.0-2.0)	1.0(0.0-3.0)	0,002	0,246
	AFC+T-TZF	2,5(2.0-3.0)	1.0(0.0-2.0)	1,5(1.0-2.0)	0,002	
	AFC+T-TZF+Lazer	3.0(2.0-3.0)	1.0(0.0-2.0)	2.0(1.0-2.0)	0,001	
	p*	0,177	0,700	0,167		
SD	AFC +Lazer	6,80±0,68	4,85±0,42	1,94±0,45	0,001	0,001
	AFC +T-TZF	7,85±0,69	4,87±0,67	2,97±0,37	0,001	
	AFC+T-TZF+Lazer	7,80±0,67	5,14±0,23	2,66±0,63	0,001	
	p*	0,001	0,293	0,001		
KAS	AFC+Lazer	5,43±0,72	3,93±0,53	1,49±0,54	0,001	0,033
	AFC+T-TZF	6,04±0,76	3,93±0,55	2,11±0,60	0,001	
	AFC+T-TZF+Lazer	5,93±0,58	3,99±0,46	1,94±0,55	0,001	
	p*	0,080	0,948	0,035		
Gİ	AFC+Lazer	3.0(1.0-3.0)	1.0(0.0-2.0)	1.0(1.0-2.0)	0,001	0,001
	AFC+T-TZF	2.0(2.0-3.0)	1.0(0.0-2.0)	2.0(1.0-2.0)	0,002	
	AFC+T-TZF+Lazer	3.0(2.0-3.0)	0,5(0-1)	2.0(1.0-2.0)	0,002	
	p*	0,285	0,028	0,001		
mSKİ	AFC+Lazer	2.0(1.0-2.0)	0.0(0.0-1.0)	1.0(1.0-2.0)	0,001	0,006
	AFC +T-TZF	2.0(1.0-3.0)	0.0(0.0-1.0)	2.0(1.0-3.0)	0,002	
	AFC+T-TZF+Lazer	2.0(1.0-3.0)	0.0(0.0-1.0)	2.0(1.0-3.0)	0,002	
	p*	0,040	0,299	0,010		

* : gruplararası karşılaştırma sonuçları , ** : grup içi karşılaştırma sonuçları

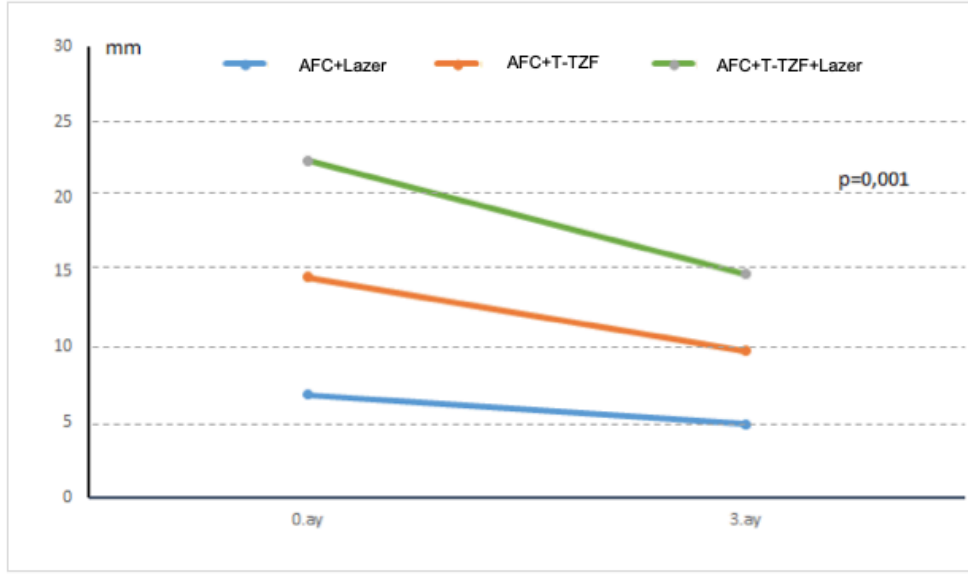
*** : grupların zamana bağlı değişimlerine ilişkin karşılaştırma sonuçları

PİSS: Peri-implant sulkus sıvısı

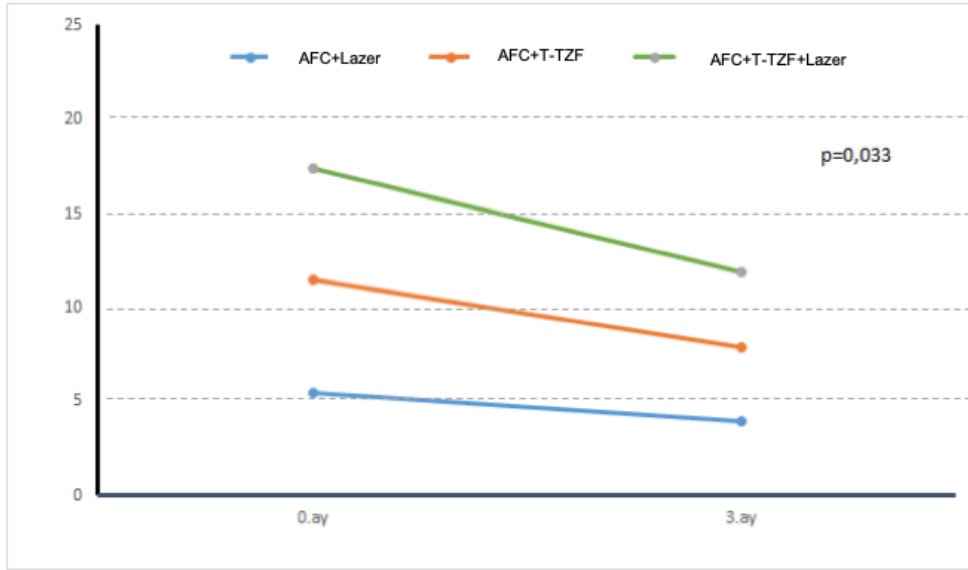
AFC: Açık Flep Cerrahisi

T-TZF: Titanyumla Desteklenmiş Trombositten Zengin Fibrin

Tablo 3.3 : Tüm gruplardaki tanımlayıcı değerler ve karşılaştırma sonuçları



Şekil 3.2: SD'nin gruptaki zamana bağlı değişimi



Şekil 3.3: KAS'ın gruptaki zamana bağlı değişimi

3.3.PİSS'teki Biyokimyasal Bulgular

3.3.1 PİSS'teki PDGF-BB Bulguları

PDGF-BB açısından zamana bağlı değişimler incelendiğinde; AFC+T-TZF+Lazer grubunda başlangıç-7.gün ve 7.gün-3.ay karşılaştırmalarında PDGF-BB miktarları açısından fark bulunurken, AFC+T-TZF grubunda başlangıç-7.gün değerleri farklı bulunmuştur. Diğer karşılaştırmalar anlamlı bulunmamıştır. Gruplar arası karşılaştırmalarda ise yalnızca 7.gün değerleri AFC +Lazer grubunda düşüktü. Genel olarak AFC +Lazer grubunda zamana bağlı değişimler diğer iki gruptan daha az bulunmuştur (Tablo 3.4), (Şekil 3.4).

	GRUP	Başlangıç	7.gün	3.ay	P**			P***
		Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±SS	Başlangıç-7.gün	Başlangıç-3.ay	7.gün-3.ay	
PDGF-BB	AFC+Lazer	20,39±4,89	19,45±5,33	19,00±6,21	0,398	0,457	0,804	0,005
	AFC+T-TZF	18,80±5,20	23,34±6,93	19,69±4,06	0,028	0,560	0,100	
	AFC+T-TZF+Lazer	21,46±11,16	27,05±8,27	16,92±7,95	0,023	0,146	0,001	
	P*	0,695	0,039	0,537				

Tablo 3.4: PDGF-BB için gruplardaki tanımlayıcı değerler ve karşılaştırma sonuçları .

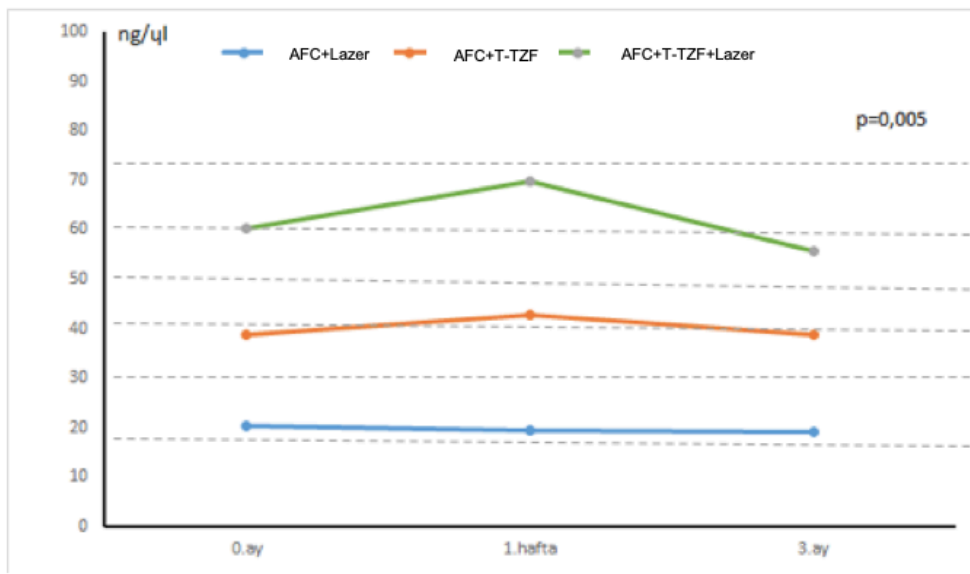
* : gruplararası karşılaştırma sonuçları , ** : grup içi karşılaştırma sonuçları

*** : grupların zamana bağlı değişimlerine ilişkin karşılaştırma sonuçları

PİSS: Peri-implant sulkus sıvısı

AFC: Açık Flep Cerrahisi

T-TZF: Titanyumla Desteklenmiş Trombositten Zengin Fibrin



Grafik 3.4: PDGF-BB'nin zamana bağılı değişimi

3.3.2. PİSS'teki VEGF-A Bulguları

VEGF-A'da başlangıça göre 7.gündeki artışlar her üç grupta da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ancak başlangıça göre 3.ay değişimi yalnızca AFC+T-TZF+Lazer grubunda anlamlı bulunmuştur. Her üç grupta da 7. güne göre 3. aydaki azalma anlamlı idi. Gruplar arası karşılaştırmalarda başlangıç ve 7.gün değerlerinin AFC+T-TZF+Lazer grubunda diğer gruplardan yüksek olduğu, 3.ay değerlerinde ise anlamlı farklılık olmadığı tespit edilmiştir. Genel olarak gruplar arasında zamana bağılı değişimler anlamlı değildi (Tablo 3.5), (Şekil 3.5)

	GRUP	Başlangıç	7.gün	3.AY	P**			P***
		Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±SS	Başlangıç-7.gün	Başlangıç-3.ay	7.gün-3.ay	
VEGF-A	AFC+Lazer	19,45±6,42	23,00±7,20	18,15±7,07	0,018	0,655	0,050	0,292
	AFC+T-TZF	23,91±8,08	27,60±10,58	20,37±11,60	0,023	0,212	0,022	
	AFC+T-TZF+Lazer	32,09±5,97	38,25±8,73	25,04±6,31	0,036	0,006	0,001	
	P*	0,001	0,001	0,153				

* : gruplararası karşılaştırma sonuçları , ** : grup içi karşılaştırma sonuçları

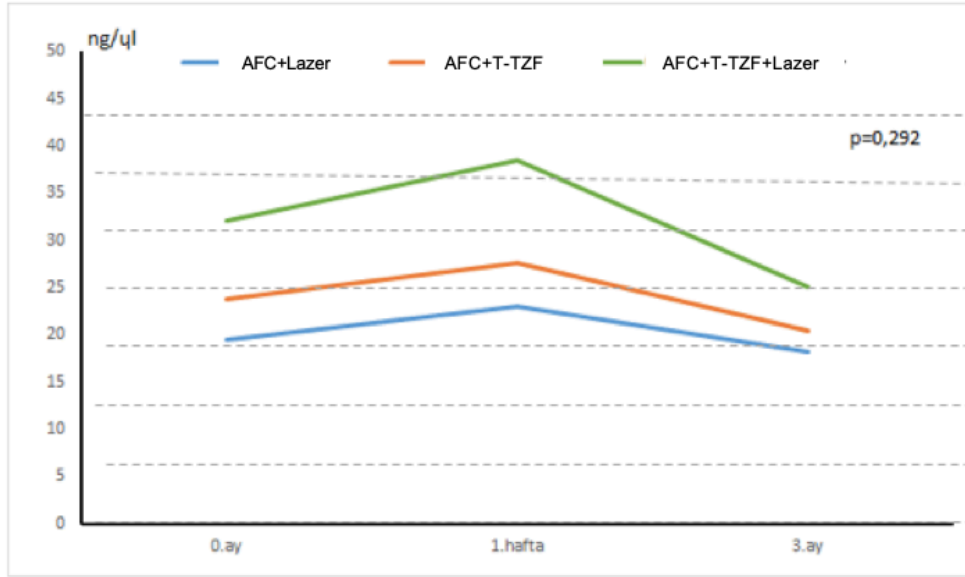
*** : grupların zamana bağlı değişimlerine ilişkin karşılaştırma sonuçları

PİSS: Peri-implant sulkus sıvısı

AFC: Açık Flep Cerrahisi

T-TZF: Titanyumla Desteklenmiş Trombositten Zengin Fibrin

Tablo 3.5: VEGF-A'nın fark değerlerine ilişkin için gruplardaki tanımlayıcı değerler ve karşılaştırma sonuçları



Şekil 3.5: VEGF-A'nın zamana bağlı değişimi

3.3.3. PİSS'teki FGF-2 Bulguları

FGF-2 için AFC+T-TZF+Lazer grubundaki ölçümlerde zamana bağlı değişimler anlamlı bulunmuştur. AFC+T-TZF grubunda başlangıç-7.gün ve 7.gün-3.ayda anlamlı iken, başlangıç ve 3.ayda anlamlılık görülmemiştir. AFC+Lazer grubunda zamana bağlı değişimlerde anlamlılık tespit edilememiştir. Gruplar arası karşılaştırmada hiçbir zaman periyodunda üç grup arasında istatistiksel anlamlılık bulunamamıştır (Tablo 3.6), (Şekil 3.6).

	GRUP	Başlangıç	7.gün	3.ay	P**			P***
		Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±SS	Başlangıç-7.gün	Başlangıç-3.ay	7.gün-3.ay	
FGF-2	AFC+Lazer	37,45±23,06	48,29±29,13	35,03±19,48	0,098	0,687	0,081	0,669
	AFC+T-TZF	31,08±13,73	39,99±20,81	27,57±16,20	0,040	0,236	0,032	
	AFC+T-TZF+Lazer	30,72±15,40	38,28±15,74	19,26±13,30	0,020	0,026	0,003	
	P*	0,588	0,517	0,080				

* : gruplararası karşılaştırma sonuçları , ** : grup içi karşılaştırma sonuçları

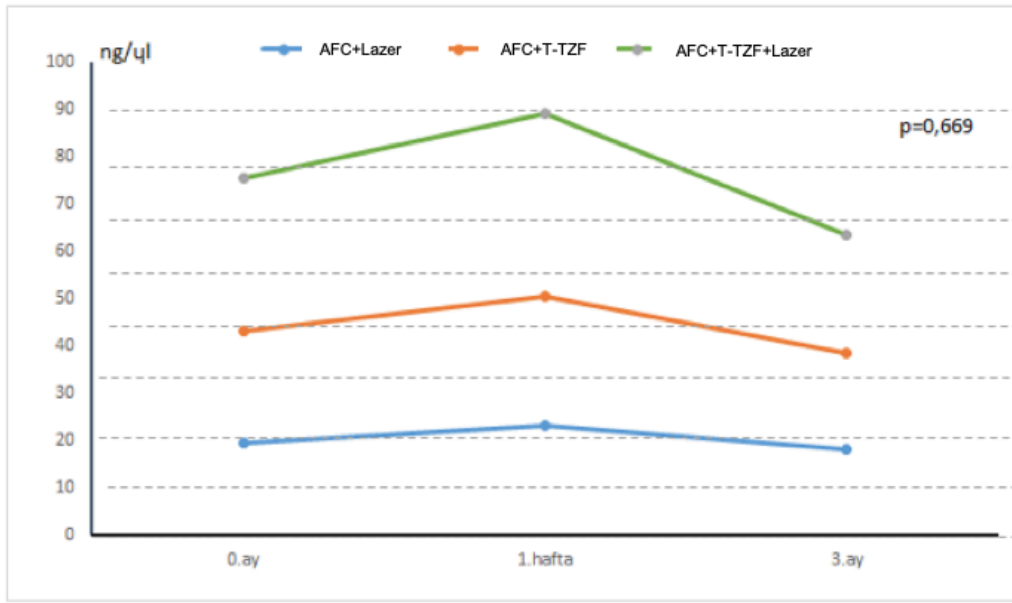
*** : grupların zamana bağlı değişimlerine ilişkin karşılaştırma sonuçları

PİSS: Peri-implant sulkus sıvısı

AFC: Açık Flep Cerrahisi

T-TZF: Titanyumla Desteklenmiş Trombositten Zengin Fibrin

Tablo 3.6: FGF-2 için gruplardaki tanımlayıcı değerler ve karşılaştırma sonuçları



Şekil 3.6: FGF-2'nin zamana bağlı değişimi

4.TARTIŞMA ve SONUÇ

Osseointegre diş implantları Branemark tarafından 1977 yılında tanıtılmıştır (Branemark 1977). Günümüzde tam veya kısmi dişsiz hastalarda eksik dişlerin yerine dental implantların kullanıldığı restorasyonlar oldukça rağbet görmektedir. Ancak bu uygulamanın popülaritesi arttıkça komplikasyonlarla karşılaşma olasılığı da artmıştır (Berglundh ve ark. 2002). Peri-implant hastalıklar da bu komplikasyonların başında gelebilmektedir. Bu çalışmada amacımız, peri-implantitisli implantlara sahip hastalarda, kemik içi defektlerin tedavisinde diyet lazer ve T-TZF uygulamalarının PİSS'teki anjiogenik biyobelirteçler üzerine etkilerini araştırmaktır. Hipotezimiz ise, peri-implant kemik içi defekt tedavisinde büyüme faktörü yönünden zengin olan T-TZF ile dekontaminasyona yardımcı diyet lazer uygulamasının birlikte yapılması sonucunda PİSS'teki anjiogenik biyobelirteçlerin konsantrasyonlarının artabileceğidir. Literatürde peri-implant sahada T-TZF'nin ve diyet lazerin bu şekilde uygulanmasının PİSS'teki anjiogenik biyobelirteçlere etkisinin araştırıldığı başka bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızın bulgularına göre başlangıç ve 3. ayda yapılan mPI, GI, SD, KAS, mSKİ gibi klinik ölçüm sonuçları ve zamana bağlı değişimleri değerlendirildiğinde tüm gruplarda 3. ayda anlamlı azalma olduğu bulunmuş, ancak gruplar arası farklılık saptanmamıştır. PİSS hacmi değerlerinin gruplardaki zamana bağlı değişimleri incelendiğinde, her üç grupta da başlangıca göre 3.ayda PİSS hacminin azaldığı tespit edilmiştir. PİSS'teki biyokimyasal bulguların sonuçlarına göre, PDGF-BB açısından zamana bağlı değişimler incelendiğinde; AFC+T-TZF+Lazer ve AFC+T-TZF gruplarında başlangıçtan 7.güne artış olduğu saptanmış ve bu artış 3.aya doğru azalmıştır. VEGF-A'da başlangıca göre 7.günde, her üç grupta da artışlar anlamlı bulunmuştur. Her üç grupta da 7.güne göre 3.ayda VEGF-A miktarı anlamlı olarak azalmıştır. Gruplar arası karşılaştırmalarda başlangıç ve 7.gün değerlerinin AFC+T-TZF+Lazer grubunda diğer gruplardan yüksek olduğu tespit edilmiştir. FGF-2 değerlendirilmesinde ise, AFC+T-TZF+Lazer grubunda zamana bağlı tüm değişimler anlamlı iken AFC+T-TZF grubunda ardışık ölçümler anlamlı bulunmuştur.

Peri-implant hastalıklar peri-implantitis ve peri-implant mukozitis olarak tanımlanmaktadır. Peri-implant mukozitis dental implant etrafındaki müköz membranların enflamasyonudur (Zitzmann ve Berglundh 2008). Gingivitiste olduğu gibi yalnızca implant etrafı yumuşak dokuları etkileyerek geri dönüşlü enflamatuvar bir süreci ifade etmektedir. Bunun yanında peri-implantitis fonksiyonda olan implant etrafındaki peri-implant kemik kaybıyla karakterize enflamatuvar hastalığı tanımlamaktadır (Zitzmann ve Berglundh 2008). Peri-implantitis dental implant uygulamalarında geç başarısızlığın en yaygın sebebidir ve yıllarca başarıyla tamamlanmış osseointegrasyon sonrasında da ortaya çıkabilmektedir (Gotfredsen ve ark. 2002; Atieh ve ark. 2013). Yapılan çalışmalarda dental implantların %12-43'ünde peri-implantitis geliştiği rapor edilmiştir (Berglundh ve ark. 2002). Bazı hayvan çalışmalarında, peri-implantitisin ilerlemesi vurgulanmış ve bu ilerlemenin sıklıkla peri-implant mukozitis ile başlayıp daha sonra peri-implantitise dönüştüğü ifade edilmiştir (Lindhe ve ark. 1992; Berglundh ve Lindhe 2007; Charalampakis ve ark. 2014). Bir meta analizin sonuçları, osseointegre implant taşıyan kişilerin %30.7 kadarında ve implantların %63.4'ünde mukozitis, %18.8 kişinin implantlarının %9.6'sında da peri-implantitis olduğunu göstermektedir (Atieh ve ark. 2013). Literatürde, peri-implantitiste kemik kaybı yönünden hangi eşik değerin kullanılacağı klinik ya da radyolojik parametrelerin ne olacağı konusunda henüz net bir konsensus yoktur. Peri-implantitis tanısında kemik kaybının yanı sıra sondlama derinliği, sondlamada kanama, süpürasyon, mobilite gibi klinik ve radyografik parametrelerin kombinasyonu kullanılmaktadır. Ancak, bu tanısal süreçler hastalığın başlangıcı, gelişimi ve aktivitesini ayırt edecek kadar hassas ve spesifik değildir (Dursun ve Tözüm 2016). Bu nedenle, peri-implant dokularda olası değişikliklerin erken saptanması ve risk tahmini sağlayabilmek için güvenilir ve basit bir teşhis aracının geliştirilmesi gerekmektedir. Sağlık veya hastalığa ait enzim seviyelerinin ya da biyobelirteçlerin ölçülmesi bunun için olası bir araçtır (Li ve Wang 2014; Dursun ve Tözüm 2016). Biyobelirteçler, serum, tükürük ve DOS veya PİSS gibi sekresyonlarda objektif olarak ölçülebilen, normal biyolojik mekanizmaların, patolojik olayların ve tedaviye verilen cevapların

değerlendirilmesinde kullanılan maddelerdir (Biomarkers Definitions Working Group 2001, Kinney ve ark. 2014). 1989 yılında peri-implant sulkusta DOS'a benzeyen bir sıvı olduğu tespit edilmiştir (Apse ve ark. 1989). PİSS veya peri-implant sulkus sıvısı olarak adlandırılan bu sıvı, ozmotik basınç ile oluşan enflamatuvar bir eksudadır ve implant çevresi dokuların durumuna göre akış hızı değişkenlik gösterir. PİSS, implant çevresi dokulara olan yakınlığı ve birçok mediatörü içermesi sebebiyle, kemik yapım ve yıkım mekanizmalarının anlaşılabilmesi için değerli bir biyolojik sıvıdır (Petković ve ark. 2010). PİSS, erken dönemde fark edilemeyen biyokimyasal durumların analizini sağlayarak, implantın uzun dönem başarısında önemli olan osseointegrasyon sürecini ve yüklemeye karşı implant etrafındaki kemikte oluşan cevabı değerlendirmeye imkan sağlar (Kaklamanos ve Tsalikis 2002). PİSS'teki enflamatuvar belirteçler ile lokal enflamatuvar hastalığın şiddeti ve kapsamı arasında güçlü bir bağlantı olduğu bilinmektedir (Dursun ve Tözüm 2016). Bu nedenle çalışmamızda ele alınan anjiogenik biyobelirteçlerin düzeyini belirlemede PİSS'ten örnek alımı gerçekleştirilmiştir. Oluşabilecek irritasyonların ve serum kontaminasyonunun önlenmesi için ve sıvı tabiatının değişimine engel olmak amacıyla Periotron®'un ölçüm sınırlarının üzerinde hacimsel değerler elde edilmesi riski nedeniyle (Griffiths 2003) örnekleme süresi çalışmamızda 30 saniye ile sınırlandırılmıştır. Ayrıca PİSS için de tıpkı DOS gibi enzimlerin ve sitokinlerin konsantrasyonuna oranla total miktarın hastalık aktivitesi ile daha ilişkili olduğu kabul edildiğinden (Nakashima ve ark. 1994) bu çalışmada PİSS parametrelerinin değerlendirilmesinde total miktar değerleri hesaplanmıştır. Çalışmamızda PİSS değerleri başlangıç, 7.gün ve 3.ayda her grup için kaydedilmiştir ve gruplardaki zamana bağlı değişimler incelendiğinde her üç grupta da başlangıca göre 3.ayda PİSS hacminin azaldığı tespit edilmiştir. Başlangıç ve 7. güne göre 3.aydaki azalma miktarı AFC+T-TZF grubunda, 7.güne göre 3.aydaki azalma miktarı AFC+Lazer grubunda anlamlı bulunmuştur.

Peri-implantitis prevalansı implant kullanımındaki artışa ve risk faktörlerine bağlı olarak günümüzde artmaktadır. Periodontal hastalıkların başlaması ve

ilerlemesinde birçok risk faktörü vardır. Bu faktörlerin içinde oldukça etkili olduğu kanıtlanmış çevresel bir risk faktörü, sigara kullanımıdır. Sigara kullanımı ile periodontal hastalık arasındaki ilişki çok uzun zamandır araştırılmakta olup, periodontitisin önlenmesi ve tedavisinde önemli bir komponent olarak kabul edilmektedir (Erdemir 2005). Yapılan araştırmalar, peri-implant hastalık için, periodontitis hikayesinden sonra en belirgin risk faktörü olarak sigara içmeyi göstermektedir. Her iki risk faktörü de peri-implantitisle yüksek derecede ilişkilidir (Mombelli ve ark. 2012). Bu nedenle sigara içen hastalar çalışmamıza dahil edilmemiştir.

Periodontal tedavilerin başarısında ağız hijyeninin sağlanması en önemli faktörlerden biridir. Kazanılan periodontal sağlığın sürdürülebilmesi için iyi bir plak kontrolü zorunludur (Levine ve Shanaman 1995). Çalışmaya dahil edilen hastalara verilen ağız sağlığı eğitimi ve başlangıç periodontal tedavi sonrası cerrahi öncesinde hastaların tüm ağız sağlığı optimal seviyeye getirilmiştir. Plak indeksi, hastaların tedaviden sonraki ağız bakımlarını kontrol etmek ve tedavi yapıldıktan sonraki dönemlerde etiyolojik faktörün ortadan kaldırıldığını göstermeye yöneliktir. Buna dayanarak hastalardan başlangıçta ve 3. ayda mPI ölçümü yaparak etiyolojik faktörün ortadan kaldırılıp kaldırılmadığına dair sonuçlar bulmayı amaçladık. Elde ettiğimiz sonuçlara göre mPI değerlerinde başlangıçta ve 3. ay arasında tüm gruplarda anlamlı derecelerde azalma görülmüştür. Roccuzzo ve ark. (2010) plak varlığının peri-implantitis oluşumunda ileri düzeyde etkili olduğunu öne sürmüştür. Ancak Renvert ve ark. 2010 yılındaki çalışmalarında 6.ayın sonunda peri-implantitisli implantlarda plak bulunmamasına rağmen bazı implantlarda sondalamada kanama ve süpürasyonun devam ettiğini gözlemlemişlerdir.

Toplumda artan peri-implantitis vaka sayısına karşın, son kanıtlar yüzey pürüzlülüğünün ve implant yüzeyinin kimyasal bileşiminin plak birikimi üzerinde etkili olabileceği ve bu nedenle peri-implant enflamasyonunun tedavisi için gerekli olan bakteri yükünün azaltılmasının zorluğuna vurgu yapmaktadır (Tsitoura ve ark. 2004). Bu nedenle, peri-implantitis tedavisinde bakterileri en etkili biçimde elimine edebilmek için birden fazla tedavi

yönteminin uygulandığı bilinmektedir. Ancak literatürde peri-implantitis için standart ya da altın standart bir tedavi yöntemi yoktur. Bununla birlikte rutin tedavi yöntemlerinin başarısı da tartışmalıdır. Peri-implantitiste ana amaç implant yüzeyinden biyofilmin ortadan kaldırılması ve implant bölgesinin depure edilerek enfeksiyonun kontrol edilmesi ile kaybedilen dokuların tekrar yerine konmasıdır. İleri peri-implantitis lezyonlarının tedavisinde cerrahi olmayan tedavi tek başına yetersizdir ve bu gibi durumlarda cerrahi bir yaklaşım gereklidir. Böyle bir yaklaşımın temel amacı, iyileşmeyi sağlamak ve daha fazla hastalık ilerlemesi riskini azaltmak için biyofilm ve kalsifiye tortuların implant yüzeyinden çıkarılması için erişim sağlamaktır (Renvert ve Polyzois 2018). Peri-implantitis tedavisinde cerrahi tedavi ve dekontaminasyon yöntemlerinin kombine kullanımının klinik etkileri sadece birkaç çalışmada araştırılmıştır. De Waal ve ark. (2013) peri-implantitisin rezektif cerrahi tedavisinde plasebo solüsyona kıyasla klorhekzidin diglukonat/setilpiridinyum klorür solüsyonu ile implant yüzeyi dekontaminasyonunun mikrobiyolojik, klinik ve radyografik etkisini incelemişlerdir. Peri-implantitisin rezektif cerrahi tedavisinde ek yapılan dekontaminasyon prosedürleri implant yüzeyinde anaerobik bakterilerin bir plasebo çözeltiden daha fazla şekilde elimine edilmesine neden olmasına karşın, uzun dönemde herhangi bir üstünlük göstermemiştir. Ayrıca Romeo ve ark.'nın (2005) çalışmasında rezektif cerrahiye ek Er:YAG lazer ve steril salin ile dekontaminasyon prosedürleri uygulanmış ve bunun peri-implant cep derinliği, süpürasyon ve sulkus kanaması gibi klinik parametreleri gibi olumlu bir şekilde etkilediği kanıtlanmıştır. Son zamanlarda titanyum yüzey dekontaminasyonu sağlamak için lazer ışının kullanımı artmıştır. Düşük seviyeli lazer tedavisi (DSLTL), doku sıcaklığını ($36,5\pm C$) veya normal vücut sıcaklığını aşmayan lazer tedavisi olarak tanımlanmıştır. İn vitro bir çalışmanın sonuçları, Er:YAG, CO₂ ve diyet lazerlerin kontamine titanyum yüzeyler üzerindeki bakterilerin tamamına yakını ortadan kaldırdığını göstermiştir (Tosun ve ark. 2012). Bir diğer in vitro çalışmada, CO₂ ve diyet lazerlerin ışınlama sonrasında titanyum yüzeyde herhangi bir yüzey değişikliğine neden olmadığı gösterilmiştir (Stübinger ve ark. 2010). Romanos ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada (2000) ise diyet lazerin,

parametrelere uygun olarak kullanıldığında titanyum yüzeylere zarar vermeden peri-implantitisin tedavisinde kullanılabileceği belirtilmiştir. 810 nm dalga boyuna sahip diyot lazer, kemik kaybı olan ve 7 mm'lik cep derinliği olan bir implant etrafında cerrahi olmayan tedaviye ek olarak kullanılmıştır (Roncati ve ark. 2013). Tedavi iki ardışık randevuda devam etmiştir. 12 aylık kontrolde, peri-implant cep derinliği 7 mm'den 3 mm'ye gerileyerek implant etrafındaki cep derinliği önemli ölçüde azalmıştır ve sondlama sonrasında kanama olmamıştır. 5 yıl sonra peri-implant defektin radyografik olarak kemikle dolduğu gözlenmiştir. Dörtbudak ve ark.'nın (2001) yaptığı çalışmada peri-implantitis tedavisinde peri-implantitisli bölgelere açık flep cerrahisi ile birlikte 690 nm dalga boyunda diyot lazer 1 dakika boyunca toluidin mavisi ile uygulanmıştır. Bakteriyel örnekler uygulama öncesi ve sonrası alınmıştır. Bakteri kültürleri *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* ve *P. intermedia* için yapılmıştır. Sonuç olarak bu yöntemle bakteri sayısının anlamlı bir biçimde azaldığı bildirilmiştir. Barış ve ark. (2020) yaptıkları bir çalışmada diyot lazer peri-implantitisin tedavisinde monoterapi olarak uygulanmış ve Pİ, Gİ, SD, KAS, mSKİ gibi klinik değerlendirmelerin anlamlı şekilde azaldığı görülmüştür. Bu çalışmalara benzer olarak çalışmamızda açık flep cerrahisine ek dekontaminasyon prosedürü olarak diyot lazer uygulaması yapılmıştır ve yukarıdaki çalışmaları destekler şekilde, hem AFC+Lazer grubunda, hem de AFC+T-TZF+Lazer grubunda başlangıca göre 3.ayda Gİ, SD, KAS, mSKİ gibi klinik parametrelerde anlamlı azalma olduğu bulunmuştur. Ayrıca DSLT'de düşük enerji çıkışı ve yoğunluğu nedeniyle, lazerin termal olmayan ana etkilerinden biri biyostimülasyondur. Bilimsel kanıtlar düşük seviyeli lazer terapisinin, kemik-implant bağlantısının artan mekanik kuvvetini (Boldrini ve ark. 2013), kemik hücrelerinin artan metabolik aktivitesini (Kim ve ark. 2007) ve DSLT ile tedavi edilen bölgelerde anjiogenez aktivitesinin artışını göstermiştir (Kim ve ark. 2007). Diyot lazer (810 nm) yüksek güçlü bir lazer olduğundan, özellikle pigmentli bakterilerde büyük miktarlarda bulunan melanin tarafından yüksek oranda emildiğinden, bakteri eradikasyonu için yüksek potansiyel gösterir. Bu özellik, fibroblast büyüme faktörünü uyaran ve enflamatuvar mediatörlerin sayısını azaltan, böylece yara iyileşmesini ve onarımını destekleyen

biyomodulator etkilerine ektir (Mattar ve ark. 2021). Silva ve ark. (2014) yaptıkları çalışmada, DSLT'nin implant bölgelerinde kemik onarım sürecini hızlandırdığı sonucuna varmışlardır. Ayrıca Kim ve ark.'nın (2007) ratlar üzerinde yaptığı bir çalışmanın sonuçlarına göre dental titanyum implantların yerleştirilmesinden sonra primer iyileşme için düşük seviyeli lazer ışınımının titanyum çevresinde anjiogenezi arttırdığı sonucuna varılmıştır. Bu sonuçları destekler şekilde çalışmamızda da peri-implantitis tedavisinde diyet lazer ve T-TZF'nin kombine kullanıldığı grupta yara iyileşmesinin anjiogenik biyobelirteçlerden VEGF-A ve PDGF-BB'nin başlangıca göre 7. günde arttığı bulunmuştur. Bu artış 3. ay sonunda başlangıç değerine yakın bir değere düşmüştür. FGF-2 değerlendirilmesinde ise AFC+T-TZF+Lazer grubunda zamana bağlı tüm değişimler anlamlı bulunmuştur.

Trombositler, kemik iliğinin büyük hücreleri olan megakaryositler tarafından üretilir. Karaciğer tarafından çoğalmaları kontrol edilen bu hücrelerin ortalama yaşam süreleri 8-10 gündür. Bu süreyi dolduran trombositler, dalakta parçalanırlar. Trombositler, fonksiyonlarını yapısındaki depo ve yeni sentezlenmiş mediyatörlerin bulunduğu salgı granülleri ile sağlar (Wachowicz ve ark. 2016). Üç tip trombosit salgı granülü vardır; yoğun granüller, lizozomlar ve en fazla bulunan α -granüller (Wachowicz ve ark. 2016). Yoğun granüllerde ATP, ADP serotonin, kalsiyum, fosfat, guanin nükleotid bulunurken, lizozomal granüllerde asit hidrolazlar yer alır. Trombosit başına yaklaşık 50-80 α -granülü olup içerisinde enzimler adhezyon proteinleri, sitokin benzeri proteinler, koagülasyon faktörleri ve TGF- β , PDGF, VEGF, EGF, IGF-1 ve FGF-2 gibi büyüme faktörleri bulunur. Bu büyüme faktörleri matriks modelasyonu, hücre proliferasyonu ve anjiogenez için uyarıcı potansiyele sahiplerdir (Toker 2016). Trombositten zengin fibrin biyomateryali, Choukroun tarafından 2001 yılında geliştirilmiş, yumuşak ve sert doku iyileşmesini hızlandırmak amacıyla kullanılan ikinci nesil trombosit konsantrasyonudur. TZF, insan venöz kanından elde edildikten sonra çeşitli büyüme faktörlerinden oluşan biyolojik olarak emilebilir fibrin yapı iskeleleri halinde üretilir (Wang ve ark. 2016). Bu fibrin yapı iskeleleri, osteojenik potansiyel ve biyoaktiviteye sahip bir jel oluşturur (Shahsavari ve ark. 2018). TZF protokolünde fibrin pıhtı içine trombosit akümüasyonu ve

sitokinlerin salınımı gerçekleşmektedir. TZF'nin, hücre göçünü, çoğalmasını arttırmakla birlikte (Rich 2005) yumuşak doku iyileşmesini ve büyüme faktörleri sayesinde iyileşmekte olan dokuların vaskülarizasyonunu hızlandırması, düşük maliyeti, uygulama kolaylığı gibi avantajları vardır (Dohan ve ark. 2006). Dolayısıyla TZF kullanımı umut verici bir rejeneratif prosedür olarak tanımlanır. Castro ve ark. (2017), farklı periodontal cerrahiler sırasında TZF'nin rejeneratif potansiyeli hakkında sistematik bir inceleme ve meta-analiz çalışması yürütmüştür. Sonuçlar, TZF'nin periodontal plastik cerrahi, furkasyon defektleri ve kemik içi defektler üzerinde olumlu etkisi olduğunu göstermiştir. Sun ve ark.'nın (2021) yaptığı çalışmada TZF enfeksiyonu azaltabilen, osteoblastların yapışmasını arttırabilen, osteosit rejenerasyonunu indükleyebilen, greftlemenin etkisini iyileştirebilen, yumuşak dokunun onarımını ve yenilenmesini hızlandırabilen, yara iyileşmesine yardımcı olabilen ve implant cerrahisi için de uygun bir materyal olarak tanımlanmıştır. T-TZF cam tüplerdeki silika partiküllerinden kaynaklanabilecek yan etkileri ortadan kaldırmak için geliştirilmiştir. Titanyum ile aktive olan trombositlerin silika ile aktive olan trombositlere göre biyoyumluluk gibi özelliklerinin arttığı görülmüştür (Tunalı ve ark. 2013). Yapılan çalışmalarda klinik olarak TZF ve T-TZF'nin aynı görüldüğü fakat histolojik olarak T-TZF'nin daha sıkı ve kalın olduğu ortaya konmuştur (Özdemir ve ark. 2014). Çalışmamızda cam tüplerden kaynaklanabilecek silikanın olası yan etkilerini elemine etmek için T-TZF kullanılmıştır. TZF elde edilip hazırlanmasından sonra pıhtı olarak veya membran olarak kullanılabilir, her iki yöntemde de cerrahi yara içine en az 7 gün boyunca büyüme faktörlerini (PDGF, VEGF, FGF, IGF ve matriks glikoproteinleri gibi) salgıladıkları düşünülmektedir (Dohan ve ark. 2009). Peri-implantitis tedavisinde TZF kullanımı ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. Sun ve ark. (2021), yaptıkları çalışmada peri-implantitisli implantlarda peri-implant defektlere kontrol grubunda açık flep cerrahisi uygularken test grubunda açık flep cerrahisine ek olarak TZF ve greft karışımı uygulayarak yönlendirilmiş doku rejenesyonu hedeflemişlerdir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre mPI, mSKİ ve SD gibi klinik parametrelerde TZF kullanılan test grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüş görülmüştür. Ayrıca sonuçlar ameliyattan 60 ve 120 gün sonra rejenere kemik yoğunluğunda test grubu lehine önemli bir fark

olduğunu göstermiştir. Buna ek olarak peri-implantitis kemik defektinin rekonstrüksiyonu sırasında test grubundaki ağrının kontrol grubuna göre daha az olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmaya göre TZF, ameliyat sırasında ağrıyı hafifletebilen, daha iyi bir iyileşme etkisine sahip olabilen, peri-implantitisin reenfeksiyonunu azaltabilen, ayrıca rejenere kemiğin artmasını hızlandırabilen bir biyomateryal olarak bulunmuştur. Bir diğer çalışmada ise Kızıldağ ve ark. (2020) tarafından 18 Yeni Zelanda tavşanında implant kemik defekti oluşturulmuş ve defektler, yapılan tedaviye göre üç gruba ayrılmıştır. Kontrol grubuna hiçbir greft materyali uygulanmazken, 2. grup otojen kemik grefti ve 3. grup ise otojen kemik greftine ilave TZF materyali ile tedavi edilmiştir. Yeni kemik oluşumu ve kemikten implanta temas yüzdesi histomorfometrik değerlendirmelerle belirlenmiştir. Bu çalışmaya göre TZF kullanılan grupta diğer iki gruba göre peri-implant defektlerde yeni kemik oluşumu ve kemik implant temas yüzdesi anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Hamzaçebi ve ark.'nın (2015) çalışmasında ise peri-implant kemik kaybının tedavisi için TZF uygulamasının ve konvansiyonel flep cerrahisinin klinik etkinliğini araştırmak için peri-implant kemik kaybı olan 19 hasta rastgele iki gruba ayrılmış ve bir gruba yalnızca AFC, diğer gruba ise AFC+TZF uygulanmıştır. Ameliyattan 3 ve 6 ay sonra klinik parametreler değerlendirilmiş ve TZF grubunda sondalama derinliğinde daha fazla azalma ve klinik ataçman seviyesinde daha fazla artış tespit edilmiştir. Ek olarak, başlangıçtan post-operatif 6. aya kadar keratinize mukoza miktarındaki artış, TZF grubu için istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu çalışmadan elde edilen verilerle, peri-implant kemik kaybında TZF uygulamasının geleneksel flep cerrahisinden daha iyi klinik sonuçlar sağladığı sonuca varılmıştır. Buna benzer olarak bizim çalışmamızda da açık flep cerrahisine ek T-TZF ve lazer uygulanan grupta 3.ayda Gİ diğer iki gruptan anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Ek olarak KAS'taki azalmaya bakıldığında başlangıca göre 3. aydaki azalma T-TZF uygulanan her iki grupta T-TZF uygulanmayan gruba göre daha fazla idi.

TZF'den PDGF, VEGF, FGF-2 gibi yara iyileşmesini etkileyen biyobelirteçlerin yoğun bir şekilde salındığı çalışmalarda gösterilmesine karşın (Dohan ve ark. 2006; Mazor ve ark. 2009), PİSS'teki konsantrasyonları ile ilgili literatürde herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Ayrıca bildiğimiz kadarıyla peri-implantitis tedavisinde T-TZF uygulayarak anjiogenik biyobelirteç düzeylerini değerlendiren başka bir çalışma bulunmamaktadır. Vaskülarizasyon, kemik iyileşmesinin önemli olayları arasındadır (Hollinger ve ark. 1999). Anjiogenik faktörlerin en önemlisi uzun yıllardır bilinen, hakkında en kapsamlı araştırmalar yapılan VEGF'dir. VEGF, makrofajlar, keratinositler, tümör hücreleri, trombositler ve renal mezenkimal hücreler gibi çeşitli hücre türleri tarafından üretilir (Chintalgattu ve ark. 2003). VEGF'nin işlevleri vasküler endotelial sistemle sınırlı değildir; bunun yanı sıra normal fizyolojik fonksiyonlarda önemli bir rol oynar bunlar; hematopoez, kemik oluşumu ve yara iyileşmesidir (Yancopoulos ve ark. 2000; de Waal ve ark. 2013). VEGF-A mezenkimal kök hücrelerin kemotaksisindeki artış, osteoprogenitör hücreler üzerinde dolaylı etki yoluyla osteoblastların farklılaşması ve proliferasyonu ile birlikte kemik oluşumunu artırır (Giannobile, 1996). VEGF-A, periodontal hastalığın ilerlemesini belirlemede önemli bir biyobelirteçtir, çünkü hastalığın ilerlemesine yol açan anahtar bir faktördür (Prapulla ve ark. 2007). Periodontitis durumunda, DOS'taki VEGF düzeylerinin arttığı, bunun ardından etkili tedavi sağlandığında konsantrasyonunun azaldığı gözlemlenmiştir (Booth ve ark. 1998). Yoon ve ark.'nın (2014) yaptığı hayvan çalışmasında TZF'in ksenogreftlerle birlikte yönlendirilmiş kemik rejenerasyonunda anjiogeneze ve osteogeneze etkisi incelenmiştir. İmmün boyama ile incelenen gruplarda TZF uygulanan grupta VEGF kontrol grubuna göre 1. 2. 3. ve 4. haftalarda daha yüksek bulunmuştur. Pirebaş ve ark.'nın (2014) yaptığı çalışmada ise kemikiçi defekt tedavisinde iki grup oluşturulmuş ve test grubuna T-TZF +allogreft uygulanırken ve kontrol grubuna yalnız allogreft uygulayıp anjiogenik biyobelirteçlerden PDGF-BB, VEGF-A, FGF-2, ANG ve ANT miktarlarına bakılmıştır. DOS'taki VEGF total miktarı 30. gün dışında tüm zamanlarda test grubunda daha fazla bulunmuştur. Fakat iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır Bizim çalışmamızda da

VEGF-A başlangıca göre 3.ay değişim miktarı yalnızca AFC+T-TZF+Lazer grubunda anlamlı bulunmuştur. VEGF-A total miktarı tüm zamanlarda T-TZF uygulanan gruplarda AFC+Lazer grubundan daha yüksek bulunmuştur. PDGF ise, osteoblastlar dişeti fibroblastları ve periodontal fibroblastlar gibi mezenşimal kökenli hücreler için mitojen ve kemoatraktan görevi gören bir biyobelirteçtir (Anderson ve Schuster 1998). PDGF deri, kemik ve periodonsiyum gibi dokularda önemli bir anjiogenez ve yara iyileşmesi belirtecidir (Giannobile, 1996). Kemik matriksinde en az üç farklı formda bol miktarda bulunan doğal olarak oluşan bir proteindir, bu formlar; PDGF-AA, PDGF-AB ve PDGF-BB'dir (Alvarez ve Kantarjian 2006). Bu büyüme faktörü, yumuşak veya sert doku yaralanmasını takiben pıhtılaşma sırasında kan trombositleri tarafından lokal olarak salınır (Pierce ve ark. 1991). Trombositlerden salındıktan sonra, yaralanma alanında hızlı hücre göçünü ve proliferasyonu teşvik eden spesifik hücre yüzeyi reseptörlerine bağlanır (Edlund ve Landstrom 2002). Dişeti epiteli, PDGF proteinin ve reseptörünün kaynağı olabilir, çünkü her ikisi de yaralanmadan sonra o bölgede indüklenebilmektedir ve yara iyileşmesi olaylarını düzenleyebilmektedir (Green ve ark. 1997). Literatürde peri-implantitis tedavisinde PDGF-BB'nin miktarlarıyla ilgili çalışma bildiğimiz kadarıyla yoktur. Ancak periodontal cerrahi tedaviler sonrası PDGF-BB miktarını kıyaslayan çalışmalara örnek vermek gerekirse, Gamal ve ark. (2011) yaptıkları çalışmada saplı periodontal greft ve konvansiyonel flep debridmanından sonra DOS içeriğindeki PDGF-BB miktarını karşılaştırmışlardır. Her iki grupta da PDGF-BB'nin tedaviden sonra 3. günde pik yaptığı ve sonra miktarının azaldığı sonucuna varmışlardır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark sadece 7. günde bulunmuştur ve fark saplı greft uygulanan grubun lehinedir. Morelli ve ark.'nın (2011) yaptığı çalışmada ise insan allojenik fibroblastları, keratinositleri, sıgır kollojeni ve insan hücre dışı matriks proteinlerinden oluşan bir canlı hücresel yapı ile otojen serbest dişeti grefti uygulamasının yara sıvısındaki anjiogenik biyobelirteçler üzerine etkisi karşılaştırılmış ve sonuçlara göre PDGF-BB seviyesi cerrahiden sonraki 1.haftada artmış ve daha sonra azalmıştır. Uygulamalar arasında yalnızca 1.haftadaki fark anlamlı bulunmuştur. Bunu destekler şekilde bizim çalışmamızda da PDGF-BB seviyesi başlangıca göre

AFC+T-TZF ve AFC+T-TZF+Lazer gruplarında tedaviden sonraki 7. günde artış göstermiştir. AFC+Lazer grubunda 7. günde anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu sonuçlara göre, T-TZF kullanımı VEGF-A ve PDGF-BB seviyelerini erken dönemde olumlu yönde etkilemektedir.

Birçok hücreden üretilen FGF-2 de yara iyileşmesini ve doku rejenerasyonunu arttıran önemli bir büyüme faktörüdür (Yanagita ve ark. 2014). FGF-2, anjiogenez ve yara iyileşmesi sürecinde yer alan enflamatuvar hücreler (Baird 1985) ve vasküler endotel hücreleri gibi birçok hücre tarafından sentezlenmektedir. FGF-2'nin endotel hücrelerine mitojenik etkisine ek olarak bu hücrelerin proliferasyonuna ve farklılaşmasına da katkısı bulunmaktadır (Schweigerer 1987). Morelli ve ark.'nın (2011) çalışmasındaki sonuçlara göre FGF-2, yara sıvısında 1.haftada canlı hücresel yapı uygulanan grupta kontrol grubuna göre daha fazla bulunmuştur. Diğer zamanlarda gruplar arasında fark gözlenmemiştir. Pirebaş ve ark.'nın (2014) yaptığı çalışmanın sonuçlarına göre FGF-2 miktarlarında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda ise AFC+T-TZF grubunda başlangıç-7. gün ve 7. gün-3. ayda FGF-2 değişimleri anlamlı bulunmuştur. Gruplar arası karşılaştırmada tüm zamanlarda üç grup arasında FGF-2 açısından fark bulunamamıştır. Defekt derinliği, genişliği, duvar sayısı gibi defekt morfolojisine bağlı faktörler kemik içi defektlerde rejeneratif tedaviden sonraki iyileşme üzerine rol oynar. Çalışmamızda defekt morfolojisi değerlendirilmemiş olup gruplar randomize şekilde belirlenmiştir. Bu durum defekt morfolojisinden kaynaklanabilecek ve iyileşmeyi olumsuz etkileyebilecek durumların elimine edilememesine sebep olmuş olabilir.

Çalışmamızdaki olası limitasyonlar;

- 1.Çalışmamıza yalnız AFC uygulanan bir grup ilave edilmemesidir.
- 2.Pandemi koşulları nedeniyle 1. ayda örnekler alınamamış, ölçümler yapılamamıştır.

Tüm bu bilgiler ışığında çalışmamızın sonuçlarına göre

1. Peri-implantitis tedavisinde tüm gruplarda klinik parametrelerde 3. ayda anlamlı derecede düşüş olduğu, T-TZF ve diyet lazer birlikte kullanıldığında klinik parametrelerdeki düşüşün daha fazla olduğu bulunmuştur.
2. T-TZF uygulanması, PİSS'teki anjiogenik biyobelirteçlerin seviyesini artırmıştır.
3. Bu çalışma peri-implantitisin cerrahi tedavisinde diyet lazer ve T-TZF kullanımının anjiogenik biyobelirteçlere ve dolayısıyla yara iyileşmesi sürecine etkisini değerlendiren ilk çalışmadır. Bu nedenle kesin bir sonuca varmak için daha fazla randomize kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- ABDULWASSIE, H., & DHANRAJANI, P. J. (2002). Diabetes mellitus and dental implants: a clinical study. *Implant Dentistry*, 11(1), 83–86.
- ALBERTINI, R., AÍMBIRE, F. S. C., CORREA, F. I., RIBEIRO, W., COGO, J. C., ANTUNES, E., ... ZÂNGARO, R. A. (2004). Effects of different protocol doses of low power gallium–aluminum–arsenate (Ga–Al–As) laser radiation (650 nm) on carrageenan induced rat paw oedema. *Journal Of Photochemistry And Photobiology B: biology*, 74(2–3), 101–107.
- ALBREKTSSON, T., & WENNERBERG, A. (2005). The impact of oral implants-past and future, 1966-2042. *J Can Dent Assoc*, 71(5), 327.
- ALBREKTSSON, T., ZARB, G., WORTHINGTON, P., & ERIKSSON, A. R. (1986). The long-term efficacy of currently used dental implants: a review and proposed criteria of success. *Int j Oral Maxillofac Implants*, 1(1), 11–25.
- ALVAREZ, R. H., KANTARJIAN, H. M., & CORTES, J. E. (2006). Biology of platelet-derived growth factor and its involvement in disease. *Mayo Clinic Proceedings*, 81(9), 1241–1257.
- ANDERSON, T. J., LAPP, C. A., BILLMAN, M. A., & SCHUSTER, G. S. (1998). Effects of transforming growth factor- β and platelet-derived growth factor on human gingival fibroblasts grown in serum-containing and serum-free medium. *Journal of Clinical Periodontology*, 25(1), 48–55.
- ANITUA, E. (1999). Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants*, 14(4), 529–535.
- APSE, P., ELLEN, R. P., OVERALL, C. M., & 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.
- ARABACI, T., & ALBAYRAK, M. (2018). Titanium-prepared platelet-rich fibrin provides advantages on periodontal healing: A randomized split-mouth clinical study. *Journal of Periodontology*, 89(3), 255–264.
- ATIEH, M. A., ALSABEEHA, N. H. M., FAGGION JR, C. M., & DUNCAN, W. J. (2013). The frequency of peri-implant diseases: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Periodontology*, 84(11), 1586–1598.
- ATSUMI, M., PARK, S., & WANG, H.-L. (2007). Methods used to assess implant stability: current status. *International Journal of Oral &*

- BAIRD, A., MORMÈDE, P., & BÖHLEN, P. (1985). Immunoreactive fibroblast growth factor in cells of peritoneal exudate suggests its identity with macrophage-derived growth factor. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 126(1), 358–364.
- BALATSOUKA, D., GOTFREDSEN, K., LINDH, C. H., & BERGLUNDH, T. (2005). The impact of nicotine on osseointegration: an experimental study in the femur and tibia of rabbits. *Clinical Oral Implants Research*, 16(4), 389–395.
- BARRESÌ, V., VITARELLI, E., & CERASOLI, S. (2009). Semaphorin3A immunohistochemical expression in human meningiomas: correlation with the microvessel density. *Virchows Archiv*, 454(5), 563–571.
- BASILICO, C., & MOSCATELLI, D. (1992). The FGF family of growth factors and oncogenes. *Advances in Cancer Research*, 59, 115–165.
- BELIBASAKIS, G. N. (2014). Microbiological and immuno-pathological aspects of peri-implant diseases. *Archives of Oral Biology*, 59(1), 66–72.
- BERGLUNDH, T., GOTFREDSEN, K., ZITZMANN, N. U., LANG, N. P., & LINDHE, J. (2007). Spontaneous progression of ligature induced peri-implantitis at implants with different surface roughness: an experimental study in dogs. *Clinical Oral Implants Research*, 18(5), 655–661.
- BERGLUNDH, TORD, ARMITAGE, G., ARAUJO, M. G., AVILA-ORTIZ, G., BLANCO, J., CAMARGO, P. M., ... FIGUERO, E. (2018). Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Periodontology*, 89, S313–S318.
- BERGLUNDH, TORD, GISLASON, Ö., LEKHOLM, U., SENNERBY, L., & LINDHE, J. (2004). Histopathological observations of human periimplantitis lesions. *Journal of Clinical Periodontology*, 31(5), 341–347.
- BERGLUNDH, TORD, PERSSON, L., & KLINGE, B. (2002). A systematic review of the incidence of biological and technical complications in implant dentistry reported in prospective longitudinal studies of at least 5 years. *Journal of Clinical Periodontology*, 29, 197–212.
- BHARDWAJ, S., & PRABHUJI, M. L. V. (2013). Comparative volumetric and clinical evaluation of peri-implant sulcular fluid and gingival

crevicular fluid. *Journal of Periodontal & Implant Science*, 43(5), 233–242.

BJORDAL, J. M., JOHNSON, M. I., IVERSEN, V., AÏMBÏRE, F., & LOPES-MARTÍNS, R. A. B. (2006). Low-level laser therapy in acute pain: a systematic review of possible mechanisms of action and clinical effects in randomized placebo-controlled trials. *Photomedicine and Laser Therapy*, 24(2), 158–168.

BOLDRINI, C., DE ALMEIDA, J. M., FERNANDES, L. A., RIBEIRO, F. S., GARCÍA, V. G., THEODORO, L. H., & PONTES, A. E. F. (2013). Biomechanical effect of one session of low-level laser on the bone–titanium implant interface. *Lasers in Medical Science*, 28(1), 349–352.

BOOTH, V., YOUNG, S., CRUCHLEY, A., TAÏCHMAN, N. S., & PALEOLOG, E. (1998). Vascular endothelial growth factor in human periodontal disease. *Journal of Periodontal Research*, 33(8), 491–499.

BOTHE, R. T. (1940). Reaction of bone to multiple metallic implants. *Surg Gynecol Obstet*, 71, 598–602.

BOYAPATÌ, L., & WANG, H.-L. (2006). The role of platelet-rich plasma in sinus augmentation: a critical review. *Implant dentistry*, 15(2), 160–170.

BRANEMARK, P.-I. (1977). Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg. Suppl.*, 16.

BRANEMARK, P.-I. (1983). Osseointegration and its experimental background. *J Prosthet Dent*, 50, 399–410.

BRÅNEMARK, P.-I., BREÏNE, U., ADELL, R., HANSSON, B. O., LINDSTRÖM, J., & OHLSSON, Å. (1969). Intra-osseous anchorage of dental prostheses: I. Experimental studies. *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery*, 3(2), 81–100.

BRYANT, S. R., & ZARB, G. A. (1998). Osseointegration of oral implants in older and younger adults. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 13(4).

BÜCHTER, A., MEYER, U., KRUSE-LÖSLER, B., JOOS, U., & KLEÏNHEÏNZ, J. (2004). Sustained release of doxycycline for the treatment of peri-implantitis: randomised controlled trial. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 42(5), 439–444.

CARCUAC, O., & BERGLUNDH, T. (2014). Composition of human peri-implantitis and periodontitis lesions. *Journal of Dental Research*,

93(11), 1083–1088.

- CARROLL, R. J., ARNOCZKY, S. P., GRAHAM, S., & O'CONNELL, S. M. (2005). Characterization of autologous growth factors in Cascade platelet rich fibrin matrix (PRFM). *Edison, NJ: Musculoskeletal Transplant Foundation*, 94(10), 134–138.
- CASADO, P. L., PEREIRA, M. C., DUARTE, M. E. L., & GRANJEIRO, J. M. (2013). History of chronic periodontitis is a high risk indicator for peri-implant disease. *Brazilian Dental Journal*, 24, 136–141.
- CASTRO, A. B., MESCHI, N., TEMMERMAN, A., PINTO, N., LAMBRECHTS, P., TEUGHEL, W., & QUIRYNEN, M. (2017). Regenerative potential of leucocyte-and platelet-rich fibrin. Part A: intra-bony defects, furcation defects and periodontal plastic surgery. A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, 44(1), 67–82.
- CEBE-SUAREZ, S., ZEHNDER-FJÄLLMAN, A., & BALLMER-HOFER, K. (2006). The role of VEGF receptors in angiogenesis; complex partnerships. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 63(5), 601–615.
- CHAIRAY, J., BOULEKBACHE, H., JEAN, A., SOYER, A., & BOUCHARD, P. (1997). Scanning electron microscopic evaluation of the effects of an air-abrasive system on dental implants: a comparative in vitro study between machined and plasma-sprayed titanium surfaces. *Journal of Periodontology*, 68(12), 1215–1222.
- CHARALAMPAKIS, G., ABRAHAMSSON, I., CARCUAC, O., DAHLÉN, G., & BERGLUNDH, T. (2014). Microbiota in experimental periodontitis and peri-implantitis in dogs. *Clinical Oral Implants Research*, 25(9), 1094–1098.
- CHINTALGATTU, V., NAIR, D. M., & KATWA, L. C. (2003). Cardiac myofibroblasts: a novel source of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors Flt-1 and KDR. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 35(3), 277–286.
- CHUNG, D. M., OH, T.-J., LEE, J., MİSCH, C. E., & WANG, H.-L. (2007). Factors affecting late implant bone loss: a retrospective analysis. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 22(1), 150–158.
- CIANCIO, S. G., LAUCIELLO, F., SHIBLY, O., VITELLO, M., & MATHER, M. (1995). The effect of an antiseptic mouthrinse on implant maintenance: plaque and peri-implant gingival tissues. *Journal of Periodontology*, 66(11), 962–965.
- CLAFFEY, N., CLARKE, E., POLYZOIS, I., & RENVERT, S. (2008). Surgical treatment of peri-implantitis. *Journal of Clinical*

Periodontology, 35, 316–332.

COOPER, L. F. (2000). Systemic effectors of alveolar bone mass and implications in dental therapy. *Periodontology 2000*, 23(1), 103–109.

COSTA, F. O., TAKENAKA-MARTÍNEZ, S., COTA, L. O. M., FERREIRA, S. D., SILVA, G. L. M., & COSTA, J. E. (2012). Peri-implant disease in subjects with and without preventive maintenance: a 5-year follow-up. *Journal of Clinical Periodontology*, 39(2), 173–181.

COSTERTON, J. W. (2005). Biofilm theory can guide the treatment of device-related orthopaedic infections. *Clinical Orthopaedics and Related Research®*, 437, 7–11.

CRANIN, N. A. (1982). The requirements and clinical performance of dental implants. *Biocompatibility of Dental Materials*.

CROMACK, D. T., PORRAS-REYES, B., & MUSTOE, T. A. (1990). Current concepts in wound healing: growth factor and macrophage interaction. *The Journal of Trauma*, 30(12 Suppl), S129-33.

CUMMINGS, S. R., KELSEY, J. L., NEVITT, M. C., & O'DOWD, K. J. (1985). Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures. *Epidemiologic Reviews*, 7(1), 178–208.

DALAGO, H. R., SCHULDT FILHO, G., RODRIGUES, M. A. P., RENVERT, S., & BIANCHINI, M. A. (2017). Risk indicators for peri-implantitis. A cross-sectional study with 916 implants. *Clinical Oral Implants Research*, 28(2), 144–150.

DAUBERT, D. M., WEINSTEIN, B. F., BORDIN, S., LEROUX, B. G., & 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.

DE ARAÚJO NOBRE, M., MANO AZUL, A., ROCHA, E., & MALÓ, P. (2015). Risk factors of peri-implant pathology. *European Journal of Oral Sciences*, 123(3), 131–139.

DE MORAIS, J. A. N. D., TRINDADE-SUEDAM, I. K., PEPATO, M. T., MARCANTONIO JR, E., WENZEL, A., & SCAF, G. (2009). Effect of diabetes mellitus and insulin therapy on bone density around osseointegrated dental implants: a digital subtraction radiography study in rats. *Clinical Oral Implants Research*, 20(8), 796–801.

DE OLIVEIRA SILVA, T. S., LIMA, L. M. S., MACHADO, J. I. A. G., CARVALHO, C. M. R. S., & DE MOURA, C. D. V. S. (2014).

Influence of low-level laser on dental implant sites: A literature review. *Dental Press Implantology*, 8(3).

DE WAAL, Y. C. M., RAGHOEBAR, G. M., HUDDLESTON SLATER, J. J. R., MEIJER, H. J. A., WINKEL, E. G., & VAN WINKELHOFF, A. J. (2013). Implant decontamination during surgical peri-implantitis treatment: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 40(2), 186–195.

DEPPE, H., & HORCH, H.-H. (2007). Laser applications in oral surgery and implant dentistry. *Lasers in Medical Science*, 22(4), 217–221.

DERKS, J., SCHALLER, D., HÅKANSSON, J., WENNSTRÖM, J. L., TOMASI, C., & BERGLUNDH, T. (2016). Effectiveness of implant therapy analyzed in a Swedish population: prevalence of peri-implantitis. *Journal of Dental Research*, 95(1), 43–49.

DEUEL, T. F., SENIOR, R. M., HUANG, J. S., & GRIFFIN, G. L. (1982). Chemotaxis of monocytes and neutrophils to platelet-derived growth factor. *The Journal of Clinical Investigation*, 69(4), 1046–1049.

DOHAN, D. M., CHOUKROUN, J., DISS, A., DOHAN, S. L., DOHAN, A. J. J., MOUHYI, J., & GOGLY, B. (2006). Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 101(3), e45–e50.

DOHAN EHRENFEST, D. M., DE PEPPO, G. M., DOGLIOLI, P., & SAMMARTINO, G. (2009). Slow release of growth factors and thrombospondin-1 in Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF): a gold standard to achieve for all surgical platelet concentrates technologies. *Growth Factors*, 27(1), 63–69.

DÖRTBUDAK, O., HAAS, R., BERNHART, T., & MAILATH-POKORNY, G. (2001). Lethal photosensitization for decontamination of implant surfaces in the treatment of peri-implantitis. *Clinical Oral Implants Research*, 12(2), 104–108.

DURSUN, E., & TÖZÜM, T. F. (2016). Peri-implant crevicular fluid analysis, enzymes and biomarkers: a systemetic review. *Journal of Oral & Maxillofacial Research*, 7(3).

DVORAK, G., ARNHART, C., HEUBERER, S., HUBER, C. D., WATZEK, G., & GRUBER, R. (2011). Peri-implantitis and late implant failures in postmenopausal women: a cross-sectional study. *Journal of Clinical Periodontology*, 38(10), 950–955.

EDLUND, S., LANDSTROM, M., HELDIN, C.-H., & ASPENSTROM, P. (2002). Transforming growth factor- β -induced mobilization of actin

cytoskeleton requires signaling by small GTPases Cdc42 and RhoA. *Molecular Biology of The Cell*, 13(3), 902–914.

ERCAN, E., CANDIRLI, C., ARIN, T., KARA, L., & UYSAL, C. (2015). The effect of Er, Cr: YSGG laser irradiation on titanium discs with microtextured surface morphology. *Lasers in Medical Science*, 30(1), 11–15.

ERDEMİR, O. E. (2005). Sigara ve periodontal hastalık. *Hacettepe Dişhekimliği Fakültesi Derg. (Clinical Dentistry and Research)*, 29(4), 35–41.

EVERTS, P. A. M., BROWN MAHONEY, C., HOFFMANN, J. J. M. L., SCHÖNBERGER, J. P. A. M., BOX, H. A. M., VAN ZUNDERT, A., & KNAPE, J. T. A. (2006). Platelet-rich plasma preparation using three devices: implications for platelet activation and platelet growth factor release. *Growth Factors*, 24(3), 165–171.

FAOT, F., NASCIMENTO, G. G., BIELEMANN, A. M., CAMPAO, T. D., LEITE, F. R. M., & QUIRYNEN, M. (2015). Can peri-implant crevicular fluid assist in the diagnosis of peri-implantitis? A systematic review and meta-analysis. *Journal of Periodontology*, 86(5), 631–645.

FERRARA, N. (2000). Vascular endothelial growth factor and the regulation of angiogenesis. *Recent Progress in Hormone Research*, 55, 15–35.

FERRARA, N., GERBER, H.-P., & LECOUTER, J. (2003). The biology of VEGF and its receptors. *Nature Medicine*, 9(6), 669–676.

FERREIRA, S. D., SILVA, G. L. M., CORTELLI, J. R., COSTA, J. E., & COSTA, F. O. (2006). Prevalence and risk variables for peri-implant disease in Brazilian subjects. *Journal of Clinical Periodontology*, 33(12), 929–935.

FOLKMAN, J., & KLAGSBRUN, M. (1987). Angiogenic actors. *Science*, 235(4787), 442–447.

FRANSSON, C., WENNSTRÖM, J., & BERGLUNDH, T. (2008). Clinical characteristics at implants with a history of progressive bone loss. *Clinical Oral Implants Research*, 19(2), 142–147.

FRIBERG, B., JEMT, T., & LEKHOLM, U. (1991). Early failures in 4,641 consecutively placed Brånemark dental implants: a study from stage 1 surgery to the connection of completed prostheses. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 6(2).

FUJIMOTO, T., NIIMI, A., NAKAI, H., & UEDA, M. (1996). Osseointegrated implants in a patient with osteoporosis: a case report.

- GAMAL, A. Y., AHMED EL-SHAL, O. S., EL-AASARA, M. M., & FAKHRY, E. M. (2011). Platelet-derived growth factor-BB release profile in gingival crevicular fluid after use of marginal periosteal pedicle graft as an autogenous guided tissue membrane to treat localized intrabony defects. *Journal of Periodontology*, 82(2), 272–280.
- GARCÍA-GARCÍA, M., MİR-MARİ, J., BENİC, G. I., FİGUEIREDO, R., & VALMASEDA-CASTELLÓN, E. (2016). Accuracy of periapical radiography in assessing bone level in implants affected by peri-implantitis: a cross-sectional study. *Journal of Clinical Periodontology*, 43(1), 85–91.
- GENCO, R. J., & BORGNAKKE, W. S. (2013). Risk factors for periodontal disease. *Periodontology 2000*, 62(1), 59–94.
- GHALİ, S., BUTLER, P. E. M., TEPPER, O. M., & GURTNER, G. C. (2007). Vascular delay revisited. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 119(6), 1735–1744.
- GIANNOBİLE, W. V. (1996). Periodontal tissue engineering by growth factors. *Bone*, 19(1), S23–S37.
- GİGLİO, M. J., GORUSTOVİCH, A., & GUGLİELMOTTİ, M. B. (2000). Bone healing under experimental anemia in rats. *Acta Odontologica Latinoamericana: AOL*, 13(2), 63–72.
- GOBBATO, L., AVILA-ORTİZ, G., SOHRABİ, K., WANG, C.-W., & KARİMBUX, N. (2013). The effect of keratinized mucosa width on peri-implant health: a systematic review. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 28(6).
- GOCGUN, Y., & PUTERMAN, M. L. (2014). Dynamic scheduling with due dates and time windows: an application to chemotherapy patient appointment booking. *Health Care Management Science*, 17(1), 60–76.
- GOODMAN, W. G., & HORİ, M. T. (1984). Diminished bone formation in experimental diabetes: relationship to osteoid maturation and mineralization. *Diabetes*, 33(9), 825–831.
- GOODSON, J. M. (2003). Gingival crevice fluid flow. *Periodontology 2000*, 31(1), 43–54.
- GÖRE, E. (2010). Bruksizmiolan hastalarda implant üstü sabit protezler için farklı oklüzyon tiplerinin implant başarısına etkisinin sonlu elemanlar analizi yöntemi ile değerlendirilmesi. *Protetik Diş Tedavisi ABD/Çene Yüz Protezleri Bilim Dalı, İstanbul Üniversitesi, İstanbul*, 210.
- GOTFREDSSEN, K., BERGLUNDH, T., & LİNDHE, J. (2002). Bone reactions at implants subjected to experimental peri-implantitis and

static load: A study in the dog. *Journal of Clinical Periodontology*, 29(2), 144–151.

GREEN, R. J., USUI, M. L., HART, C. E., AMMONS, W. F., & NARAYANAN, A. S. (1997). Immunolocalization of platelet-derived growth factor A and B chains and PDGF- α and β receptors in human gingival wounds. *Journal of Periodontal Research*, 32(2), 209–214.

GREENHALGH, D. G., SPRUGEL, K. H., MURRAY, M. J., & ROSS, R. (1990). PDGF and FGF stimulate wound healing in the genetically diabetic mouse. *The American Journal of Pathology*, 136(6), 1235.

GRELLIER, M., FERREIRA-TOJAIS, N., BOURGET, C., BAREILLE, R., GUILLEMOT, F., & AMÉDÉE, J. (2009). Role of vascular endothelial growth factor in the communication between human osteoprogenitors and endothelial cells. *Journal of Cellular Biochemistry*, 106(3), 390–398.

GRIFFITHS, G. S. (2003). Formation, collection and significance of gingival crevice fluid. *Periodontology 2000*, 31(1), 32–42.

GUALINI, F., & BERGLUNDH, T. (2003). Immunohistochemical characteristics of inflammatory lesions at implants. *Journal of Clinical Periodontology*, 30(1), 14–18.

HAMDY, A. A. E.-M. M., & EBRAHEM, M. A. E.-M. (2011). The Effect of Interleukin-1 Allele 2 Genotype (IL-1a– 889 and IL-1b+ 3954) on the Individual's Susceptibility to Peri-Implantitis: Case-Control Study. *Journal of Oral Implantology*, 37(3), 325–334.

HÄMMERLE, C. H. F., & GLAUSER, R. (2004). Clinical evaluation of dental implant treatment. *Periodontology 2000*, 34(1), 230–239.

HAMZACEBI, B., ODUNCUOGLU, B., & ALAADDINOGLU, E. E. (2015). Treatment of Peri-implant Bone Defects with Platelet-Rich Fibrin. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 35(3).

HANAHAN, D. (1997). Signaling vascular morphogenesis and maintenance. *Science*, 277(5322), 48–50.

HART, J. (2002). Inflammation 1: its role in the healing of acute wounds. *Journal of Wound Care*, 11(6), 205–209.

HEITZ-MAYFIELD, L., & LANG, N. P. (2010). Comparative biology of chronic and aggressive periodontitis vs. peri-implantitis. *Periodontology 2000*, 53, 167–181.

HEITZ-MAYFIELD, L. J. A. (2008). Peri-implant diseases: diagnosis and

risk indicators. *Journal of Clinical Periodontology*, 35, 292–304.

HEITZ-MAYFIELD, L. J. A., & SALVI, G. E. (2018). Peri-implant mucositis. *Journal of Clinical Periodontology*, 45, S237–S245.

HEITZ-MAYFIELD, L. J. A., SALVI, G. E., BOTTICELLI, D., MOMBELLI, A., FADDY, M., LANG, N. P., & (ICRG), I. C. R. G. (2011). Anti-infective treatment of peri-implant mucositis: a randomised controlled clinical trial. *Clinical Oral Implants Research*, 22(3), 237–241.

HOLLINGER, J. O., BUCK, D. C., & BRUDER, S. P. (1999). Biology of bone healing: its impact on clinical therapy. *Tissue engineering. Applications in maxillofacial surgery and periodontics*. Chicago: Quintessence, 17–53.

HUNT, T. K., HOPF, H., & HUSSAIN, Z. (2000). Physiology of wound healing. *Advances in Skin & Wound Care*, 13, 6.

ISHIKAWA, I., AOKI, A., TAKASAKI, A. A., MIZUTANI, K., SASAKI, K. M., & IZUMI, Y. (2009). Application of lasers in periodontics: true innovation or myth? *Periodontology 2000*, 50(1), 90–126.

JEPSEN, S., BERGLUNDH, T., GENCO, R., AASS, A. M., DEMIREL, K., DERKS, J., ... LAMBERT, F. (2015). Primary prevention of peri-implantitis: Managing peri-implant mucositis. *Journal of Clinical Periodontology*, 42, S152–S157.

JESPERSEN, J. (1988). Pathophysiology and clinical aspects of fibrinolysis and inhibition of coagulation. Experimental and clinical studies with special reference to women on oral contraceptives and selected groups of thrombosis prone patients. *Danish Medical Bulletin*, 35(1), 1–33.

Jİ, Y., TANG, Z., WANG, R., CAO, J., CAO, C., & JİN, L. (2014). Effect of glycine powder air-polishing as an adjunct in the treatment of peri-implant mucositis: a pilot clinical trial. *Clinical Oral Implants Research*, 25(6), 683–689.

JOHNSON, R. B., SERİO, F. G., & DAİ, X. (1999). Vascular endothelial growth factors and progression of periodontal diseases. *Journal of Periodontology*, 70(8), 848–852.

JOSEPH-SILVERSTEIN, J., & RİFKİN, D. B. (1987). Endothelial cell growth factors and the vessel wall. *Seminars in thrombosis and hemostasis*, Copyright© 1987 by Thieme Medical Publishers, Inc. 13(04), 504–513.

JUNG, R. E., PJETURSSON, B. E., GLAUSER, R., ZEMBIĆ, A., ZWAHLEN, M., & LANG, N. P. (2008). A systematic review of the 5-

year survival and complication rates of implant-supported single crowns. *Clinical Oral Implants Research*, 19(2), 119–130.

KADKHODAZADEH, M., TABARİ, Z. A., ARDAKANI, M. R., EBADIÄN, A. R., & BROOK, A. (2012). Analysis of osteoprotegerin (OPG) gene polymorphism in Iranian patients with chronic periodontitis and peri-implantitis. A cross-sectional study. *Eur J Oral Implantol*, 5(4), 381–388.

KAKLAMANOS, E. G., & TSALİKİS, L. (2002). A review on peri-implant crevicular fluid assays potential in monitoring and predicting peri-implant tissue responses. *Journal of the International Academy of Periodontology*, 4(2), 49–59.

KAROÜSSİS, I. K., SALVİ, G. E., HEİTZ-MAYFIELD, L. J. A., BRÄGGER, U., HÄMMERLE, C. H. F., & LANG, N. P. (2003). Long-term implant prognosis in patients with and without a history of chronic periodontitis: a 10-year prospective cohort study of the ITI® Dental Implant System. *Clinical Oral Implants Research*, 14(3), 329–339.

KASAT, V., & LADDA, R. (2012). Smoking and dental implants. *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry*, 2(2), 38.

KERSTEİN, M. D. (1997). The scientific basis of healing. *Advances in Wound Care: The Journal for Prevention and Healing*, 10(3), 30–36.

KHAMMISSA, R. A. G., FELLER, L., MEYEROV, R., & LEMMER, J. (2012). Peri-implant mucositis and periimplantitis: clinical and histopathological characteristics and treatment. *South African Dental Journal*, 67(3), 122–126.

KİM, Y., KİM, S., HWANG, D., KİM, S., KWON, Y., SHİN, S., ... CHUNG, I. (2007). Effect of low-level laser treatment after installation of dental titanium implant-immunohistochemical study of RANKL, RANK, OPG: An experimental study in rats. *Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery*, 39(5), 441–450.

KİNG, M. A., CASARETT, G. W., & WEBER, D. A. (1979). A study of irradiated bone: I. Histopathologic and physiologic changes. *Journal of Nuclear Medicine*, 20(11), 1142–1149.

KİNNEY, J. S., MORELLİ, T., OH, M., BRAUN, T. M., RAMSEIER, C. A., SUGAI, J. V., & GIANNOBILE, W. V. (2014). Crevicular fluid biomarkers and periodontal disease progression. *Journal of Clinical Periodontology*, 41(2), 113–120.

KIZILDAĞ, A., TASDEMİR, U., ARABACI, T., KIZILDAĞ, C. A., ALBAYRAK, M., & ŞAHİN, B. (2020). Effects of Autogenous Tooth

Bone Graft and Platelet-Rich Fibrin in Peri-Implant Defects: An Experimental Study in an Animal Model. *Journal of Oral Implantology*, 46(3), 221–226.

KOLDSLAND, O. C., SCHEİE, A. A., & AASS, A. M. (2011). The association between selected risk indicators and severity of peri-implantitis using mixed model analyses. *Journal of Clinical Periodontology*, 38(3), 285–292.

KONTTINEN, Y. T., MA, J., LAPPALAINEN, R., LAINE, P., KİTTİ, U., SANTAVİRTA, S., & TERONEN, O. (2006). Immunohistochemical evaluation of inflammatory mediators in failing implants. *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry*, 26(2), 135.

KOPMAN, J. A., KİM, D. M., RAHMAN, S. S., ARANDİA, J. A., KARİMBUX, N. Y., & FİORELLİNİ, J. P. (2005). Modulating the effects of diabetes on osseointegration with aminoguanidine and doxycycline. *Journal of Periodontology*, 76(4), 614–620.

KOZLOVSKY, A., TAL, H., LAUFER, B., LESHEM, R., ROHRER, M. D., WEİNREB, M., & ARTZİ, Z. (2007). Impact of implant overloading on the peri-implant bone in inflamed and non-inflamed peri-implant mucosa. *Clinical Oral Implants Research*, 18(5), 601–610.

KULLMAN, L., ASFOUR, A. AL, ZETTERQVİST, L., & ANDERSSON, L. (2007). Comparison of radiographic bone height assessments in panoramic and intraoral radiographs of implant patients. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 22(1).

LADEİRA CASADO, P., VİLLAS-BOAS, R., DE MELLO, W., LEİTE DUARTE, M. E., & MAURO GRANJEİRO, J. (2013). Peri-implant disease and chronic periodontitis: is interleukin-6 gene promoter polymorphism the common risk factor in a Brazilian population? *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 28(1).

LAINE, M. L., LEONHARDT, Å., ROOS-JANSÅKER, A., PEÑA, A. S., VAN WİNKELHOFF, A. J., WİNKEL, E. G., & RENVERT, S. (2006). IL-1RN gene polymorphism is associated with peri-implantitis. *Clinical Oral Implants Research*, 17(4), 380–385.

LANG, N. (2004). Consensus statements and recommend clinical procedures regarding implants survival and complications. *Int. Oral Maxillofac. Implants.*, 19, 150–154.

LANG, N. P., ADLER, R., JOSS, A., & NYMAN, S. (1990). Absence of bleeding on probing an indicator of periodontal stability. *Journal of Clinical Periodontology*, 17(10), 714–721.

LANG, N. P., BERGLUNDH, T., & PERİODONTOLOGY, W. G. 4 OF

- THE S. E. W. ON. (2011). Periimplant diseases: where are we now?—Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. *Journal of Clinical Periodontology*, 38, 178–181.
- LEE, A. J., WALSH, T. F., HODGES, S. J., & RAWLINSON, A. (1999). Gingival crevicular fluid osteocalcin in adult periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 26(4), 252–256.
- LEVINE, R. A., & SHANAMAN, R. H. (1995). Translating clinical outcomes to patient value: an evidence-based treatment approach. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 15(2).
- LI, J. Y., & WANG, H.-L. (2014). Biomarkers associated with periimplant diseases. *Implant Dentistry*, 23(5), 607–611.
- LINDHE, J., BERGLUNDH, T., ERICSSON, I., LILJENBERG, B., & 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.
- LINDHE, JAN, MEYLE, J., & PERIODONTOLOGY, G. D. OF THE E. W. ON. (2008). Peri-implant diseases: consensus report of the sixth European workshop on periodontology. *Journal of Clinical Periodontology*, 35, 282–285.
- LINDQUIST, L. W., CARLSSON, G. E., & JEMT, T. (1996). A prospective 15-year follow-up study of mandibular fixed prostheses supported by osseointegrated implants. Clinical results and marginal bone loss. *Clinical Oral Implants Research*, 7(4), 329–336.
- LINKEVICIUS, T., PUISYS, A., VINDASIUTE, E., LINKEVICIENE, L., & APSE, P. (2013). Does residual cement around implant-supported restorations cause peri-implant disease? A retrospective case analysis. *Clinical Oral Implants Research*, 24(11), 1179–1184.
- LUO, Z., WANG, H., SUN, Z., LUO, W., & WU, Y. (2013). Expression of IL-22, IL-22R and IL-23 in the peri-implant soft tissues of patients with peri-implantitis. *Archives of Oral Biology*, 58(5), 523–529.
- LUTERBACHER, S., MAYFIELD, L., BRÄGGER, U., & LANG, N. P. (2000). Diagnostic characteristics of clinical and microbiological tests for monitoring periodontal and peri-implant mucosal tissue conditions during supportive periodontal therapy (SPT). *Clinical Oral Implants Research*, 11(6), 521–529.
- LYNCH, S. E., WILLIAMS, R. C., POISON, A. M., HOWELL, T. H., REDDY, M. S., ZAPPA, U. E., & ANTONIADES, H. N. (1989). A

combination of platelet-derived and insulin-like growth factors enhances periodontal regeneration. *Journal of Clinical Periodontology*, 16(8), 545–548.

MARRONE, A., LASSERRE, J., BERCY, P., & BRECX, M. C. (2013). Prevalence and risk factors for peri-implant disease in Belgian adults. *Clinical Oral Implants Research*, 24(8), 934–940.

MARTIN, P. (1997). Wound healing--aiming for perfect skin regeneration. *Science*, 276(5309), 75–81.

MARX, R. E., CARLSON, E. R., EICHSTAEDT, R. M., SCHIMMELE, S. R., STRAUSS, J. E., & GEORGEFF, K. R. (1998). Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 85(6), 638–646.

MATARASSO, S., QUAREMBA, G., CORAGGIO, F., VAIA, E., CAFIERO, C., & LANG, N. P. (1996). Maintenance of implants: an in vitro study of titanium implant surface modifications subsequent to the application of different prophylaxis procedures. *Clinical Oral Implants Research*, 7(1), 64–72.

MATTAR, H., BAHGAT, M., EZZAT, A., BAHAA EL-DIN, B., KERAA, K., & EL TAFTAZANY, I. (2021). Management of peri-implantitis using a diode laser (810 nm) vs conventional treatment: a systematic review. *Lasers in Medical Science*, 36(1), 13–23.

MÁXIMO, M. B., DE MENDONÇA, A. C., ALVES, J. F., CORTELLI, S. C., PERUZZO, D. C., & DUARTE, P. M. (2008). Peri-implant diseases may be associated with increased time loading and generalized periodontal bone loss: preliminary results. *Journal of Oral Implantology*, 34(5), 268–273.

MAZOR, Z., HOROWITZ, R. A., DEL CORSO, M., PRASAD, H. S., ROHRER, M. D., & DOHAN EHRENFEST, D. M. (2009). Sinus floor augmentation with simultaneous implant placement using Choukroun's platelet-rich fibrin as the sole grafting material: a radiologic and histologic study at 6 months. *Journal of Periodontology*, 80(12), 2056–2064.

MCCAULEY, L. K., & SOMERMAN, M. J. (1998). Biologic modifiers in periodontal regeneration. *Dental Clinics of North America*, 42(2), 361–387.

MESTER, E., SPIRY, T., SZENDE, B., & TOTA, J. G. (1971). Effect of laser rays on wound healing. *The American Journal of Surgery*, 122(4), 532–535.

MICHI, Y., MORITA, I., AMAGASA, T., & MUROTA, S. (2000). Human oral squamous cell carcinoma cell lines promote angiogenesis via

expression of vascular endothelial growth factor and upregulation of KDR/flk-1 expression in endothelial cells. *Oral Oncology*, 36(1), 81–88.

MİNICHETTI, J. C. (2003). Analysis of HA-coated subperiosteal implants. *Journal of Oral Implantology*, 29(3), 111–116.

MISCH, C. E., PEREL, M. L., WANG, H. L., & SAMMARTINO, G. (2008). Galindo--Moreno. P., Trisi, P., Steigmann, M., Rebaudi, A., Palti, A., Pikos, Ma, Schwartz--Arad, D., Choukroun, J., Gutierrez--Perez, JI, Marenzi, G. & Valavanis, Dk. *Implant Dentistry*, 17(1), 5-15.

MOËNE, R., DÉCAILLET, F., ANDERSEN, E., & MOMBELLI, A. (2010). Subgingival plaque removal using a new air-polishing device. *Journal of Periodontology*, 81(1), 79–88.

MOMBELLI, A. (2002). Microbiology and antimicrobial therapy of peri-implantitis. *Periodontology 2000*, 28(1), 177–189.

MOMBELLI, A., & LANG, N. P. (1998). The diagnosis and treatment of peri-implantitis. *Periodontology 2000*, 17(1), 63–76.

MOMBELLI, A., MÜLLER, N., & CIONCA, N. (2012). The epidemiology of peri-implantitis. *Clinical Oral Implants Research*, 23, 67–76.

MORELLI, T., NEIVA, R., NEVINS, M. L., MCGUIRE, M. K., SCHEYER, E. T., OH, T.-J., ... GIANNOBILE, W. V. (2011). Angiogenic biomarkers and healing of living cellular constructs. *Journal of Dental Research*, 90(4), 456–462.

MORITZ, A., GUTKNECHT, N., DOERTBUDAK, O., GOHARKHAY, K., SCHOOP, U., SCHAUER, P., & SPERR, W. (1997). Bacterial reduction in periodontal pockets through irradiation with a diode laser: a pilot study. *Journal of Clinical Laser Medicine & Surgery*, 15(1), 33–37.

NAKASHIMA, K., DEMEURISSE, C., & CIMASONI, G. (1994). The recovery efficiency of various materials for sampling enzymes and polymorphonuclear leukocytes from gingival crevices. *Journal of Clinical Periodontology*, 21(7), 479–483.

NARAYANAN, A. S., & PAGE, R. C. (1983). Biosynthesis and regulation of type V collagen in diploid human fibroblasts. *Journal of Biological Chemistry*, 258(19), 11694–11699.

NEUKAM, F. W., FLEMMIG, T. F., & 3, W. G. (2006). Local and systemic conditions potentially compromising osseointegration: Consensus report of Working Group 3. *Clinical Oral Implants Research*, 17(S2), 160–162.

NISSEN, N. N., POLVERINI, P. J., GAMELLI, R. L., & DIPIETRO, L. A.

- (1996). Basic fibroblast growth factor mediates angiogenic activity in early surgical wounds. *Surgery*, 119(4), 457–465.
- NOCİTİ JR, F. H., NETO, J. B. C., CARVALHO, M. D., & SALLUM, E. A. (2002). Bone density around titanium implants may be influenced by intermittent cigarette smoke inhalation: a histometric study in rats. *Influência da Inalação da Fumaça de Cigarro e Sua Interrupção Sobre o Periodonto e o Tecido Ósseo ao Redor de Implantes de Titânio. Estudo em Ratos.*, 11.
- OZDEMİR, H., TOKER, H., TUNALI, M., AKMAN, S., KÜÇÜKODACI, Z., YAPRAK, E., & FIRATLI, E. (2014). A novel platelet concentrate: titanium-prepared platelet-rich fibrin. *BioMed Research International*, 2014, 209-548.
- OZKAN, S. Y. (2014). *Balon yöntemiyle yapılan sinüs tabanı yükseltme işleminde allograft ile T-TZF (Titanyumla hazırlanmış trombositten zengin fibrin)'nin kemik oluşumuna etkisinin klinik, radyografik ve histolojik olarak karşılaştırılması.*
- PAKNEJAD, M., EMTIAZ, S., KHOUBYARI, M. M., GHARB, M. T., & YAZDI, M. T. (2006). Analysis of aspartate aminotransferase and alkaline phosphatase in crevicular fluid from implants with and without peri-implantitis. *Implant Dentistry*, 15(1), 62–69.
- PANAGAKOS, F. S., ABOYOUSSEF, H., DONDERO, R., & JANDİNSKI, J. J. (1996). Detection and measurement of inflammatory cytokines in implant crevicular fluid: a pilot study. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 11(6).
- PASHLEY, D. (1976). A mechanistic analysis of gingival fluid production. *Journal of Periodontal Research*, 11(2), 121–134.
- PERSSON, G. R., & RENVERT, S. (2014). Cluster of bacteria associated with peri-implantitis. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 16(6), 783–793.
- PETKOVIĆ, A. B., MATIĆ, S. M., STAMATOVIĆ, N. V., VOJVODIĆ, D. V., TODOROVIĆ, T. M., LAZIĆ, Z. R., & KOZOMARA, R. J. (2010). Proinflammatory cytokines (IL-1 β and TNF- α) and chemokines (IL-8 and MIP-1 α) as markers of peri-implant tissue condition. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 39(5), 478–485.
- PETRUNGARO, P. S. (2001). Using platelet-rich plasma to accelerate soft tissue maturation in esthetic periodontal surgery. *Compendium of Continuing Education in Dentistry (Jamesburg, NJ: 1995)*, 22(9), 729–732.
- PİERCE, G. F., MUSTOE, T. A., ALTROCK, B. W., DEUEL, T. F., & THOMASON, A. (1991). Role of platelet-derived growth factor in

wound healing. *Journal of Cellular Biochemistry*, 45(4), 319–326.

PİREBAŞ, H. G. (2014). *Kronik periodontitisli hastalarda kemik içi defektlerin T-TZF (Titanyumla hazırlanmış trombosit zengin fibrin) ile tedavisinin dişeti oluşu sıvısında anjiyojenik biyobelirteçler üzerine etkisi.*

PLACHOKOVA, A. S., NİKOLİDAKİS, D., MULDER, J., JANSEN, J. A., & CREUGERS, N. H. J. (2008). Effect of platelet-rich plasma on bone regeneration in dentistry: a systematic review. *Clinical Oral Implants Research*, 19(6), 539–545.

POGREL, M. A. (1989). The carbon dioxide laser in soft tissue preprosthetic surgery. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 61(2), 203–208.

PONTORİERO, R., TONELLİ, M. P., CARNEVALE, G., MOMBELLİ, A., NYMAN, S. R., & LANG, N. P. (1994). Experimentally induced peri-implant mucositis. A clinical study in humans. *Clinical Oral Implants Research*, 5(4), 254–259.

Pool, J. G. (1977). Normal hemostatic mechanisms: a review. *The American Journal of Medical Technology*, 43(8), 776–780.

PRAPULLA, D. V., SUJATHA, P. B., & PRADEEP, A. R. (2007). Gingival crevicular fluid VEGF levels in periodontal health and disease. *Journal of Periodontology*, 78(9), 1783–1787.

RAKİĆ, M., PETKOVIĆ-CURČIN, A., STRUİLLOU, X., MATIĆ, S., STAMATOVIĆ, N., & VOJVODIĆ, D. (2015). CD14 and TNF α single nucleotide polymorphisms are candidates for genetic biomarkers of peri-implantitis. *Clinical Oral Investigations*, 19(4), 791–801.

REİNKE, J. M., & SORG, H. (2012). Wound repair and regeneration. *European Surgical Research*, 49(1), 35–43.

RENOUARD, F., & NISAND, D. (2006). Impact of implant length and diameter on survival rates. *Clinical Oral Implants Research*, 17(S2), 35–51.

RENVERT, S., AGHAZADEH, A., HALLSTRÖM, H., & PERSSON, G. R. (2014). Factors related to peri-implantitis—a retrospective study. *Clinical Oral Implants Research*, 25(4), 522–529.

RENVERT, S., LINDAHL, C., ROOS JANSÅKER, A., & PERSSON, G. R. (2011). Treatment of peri-implantitis using an Er: YAG laser or an air-abrasive device: a randomized clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 38(1), 65–73.

RENVERT, S., PERSSON, G. R., PİRİH, F. Q., & CAMARGO, P. M.

- (2018). Peri-implant health, peri-implant mucositis, and peri-implantitis: Case definitions and diagnostic considerations. *Journal of Clinical Periodontology*, 45, S278–S285.
- RENVERT, S., & POLYZOÏS, I. (2018). Treatment of pathologic peri-implant pockets. *Periodontology 2000*, 76(1), 180–190.
- RENVERT, S., POLYZOÏS, I., & MAGUIRE, R. (2009). Re-osseointegration on previously contaminated surfaces: a systematic review. *Clinical Oral Implants Research*, 20, 216–227.
- RENVERT, S., ROOS-JANSÅKER, A., LINDAHL, C., RENVERT, H., & RUTGER PERSSON, G. (2007). Infection at titanium implants with or without a clinical diagnosis of inflammation. *Clinical Oral Implants Research*, 18(4), 509–516.
- RICH, I. C. P. (Y.Y.). *JIACD Continuing Education Introducing Choukroun's Platelet Rich Fibrin (PRF) to the Reconstructive Surgery Milieu*.
- ROBERTS, E. A., MCCAFFERY, K. A., & MICHALEK, S. M. (1997). Profile of cytokine mRNA expression in chronic adult periodontitis. *Journal of Dental Research*, 76(12), 1833–1839.
- ROCCUZZO, M., DE ANGELIS, N., BONINO, L., & AGLIETTA, M. (2010). Ten-year results of a three-arm prospective cohort study on implants in periodontally compromised patients. Part 1: implant loss and radiographic bone loss. *Clinical Oral Implants Research*, 21(5), 490–496.
- ROCCUZZO, M., GRASSO, G., & DALMASSO, P. (2016). Keratinized mucosa around implants in partially edentulous posterior mandible: 10-year results of a prospective comparative study. *Clinical Oral Implants Research*, 27(4), 491–496.
- ROMANOS, G. E., EVERTS, H., & NENTWIG, G. H. (2000). Effects of diode and Nd: YAG laser irradiation on titanium discs: a scanning electron microscope examination. *Journal of Periodontology*, 71(5), 810–815.
- ROMEO, E., GHISOLFI, M., MURGOLO, N., CHIAPASCO, M., LOPS, D., & VOGEL, G. (2005). Therapy of peri-implantitis with resective surgery: A 3-year clinical trial on rough screw-shaped oral implants. Part I: clinical outcome. *Clinical Oral Implants Research*, 16(1), 9–18.
- RONCATI, M., LUCCHESI, A., & CARINCI, F. (2013). Non-surgical treatment of peri-implantitis with the adjunctive use of an 810-nm diode laser. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 17(6), 812.
- ROSSO, F., GIORDANO, A., BARBARISI, M., & BARBARISI, A. (2004).

From cell–ECM interactions to tissue engineering. *Journal of Cellular Physiology*, 199(2), 174–180.

SANZ, M., CHAPPLE, I. L., & PERIODONTOLOGY*, W. G. 4 OF THE V. E. W. ON. (2012). Clinical research on peri-implant diseases: consensus report of Working Group 4. *Journal of Clinical Periodontology*, 39, 202–206.

SCHÄR, D., RAMSEIER, C. A., EICK, S., ARWEILER, N. B., SCULEAN, A., & SALVI, G. E. (2013). Anti-infective therapy of peri-implantitis with adjunctive local drug delivery or photodynamic therapy: six-month outcomes of a prospective randomized clinical trial. *Clinical Oral Implants Research*, 24(1), 104–110.

SCHENK, G., FLEMMIG, T. F., BETZ, T., REUTHER, J., & KLAIBER, B. (1997). Some clinical and radiographical features of submerged and non-submerged titanium implants. A 5-year follow-up study. *Clinical Oral Implants Research*, 8(5), 427–433.

SCHNITMAN, P. A., & SHULMAN, L. B. (1979). *Recommendations of the consensus development conference on dental implants*. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, National Institutes of Health.

SCHÖN, R., OHNO, K., KUDO, M., & MICHİ, K. (1996). Peri-implant tissue reaction in bone irradiated the fifth day after implantation in rabbits: histologic and histomorphometric measurements. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 11(2).

SCHOU, S., HOLMSTRUP, P., STOLTZE, K., HJØRTING-HANSEN, E., FIEHN, N., & SKOVGAARD, L. T. (2002). Probing around implants and teeth with healthy or inflamed peri-implant mucosa/gingiva: a histologic comparison in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *Clinical Oral Implants Research*, 13(2), 113–126.

SCHWARZ, F., SAHM, N., & BECKER, J. (2008). Aktuelle aspekte zur therapie periimplantärer entzündungen. *Quintessenz*, 59(00).

SCHWARZ, FRANK, BECKER, K., SAHM, N., HORSTKEMPER, T., ROUSI, K., & BECKER, J. (2017). The prevalence of peri-implant diseases for two-piece implants with an internal tube-in-tube connection: a cross-sectional analysis of 512 implants. *Clinical Oral Implants Research*, 28(1), 24–28.

SCHWARZ, FRANK, DERKS, J., MONJE, A., & WANG, H. (2018). Peri-implantitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 45, S246–S266.

SCHWARZ, FRANK, HERTEN, M., SAGER, M., BIELING, K., SCULEAN, A., & BECKER, J. (2007). Comparison of naturally

occurring and ligature-induced peri-implantitis bone defects in humans and dogs. *Clinical Oral Implants Research*, 18(2), 161–170.

SCHWARZ, FRANK, SCULEAN, A., ROTHAMEL, D., SCHWENZER, K., GEORG, T., & BECKER, J. (2005). Clinical evaluation of an Er: YAG laser for nonsurgical treatment of peri-implantitis: a pilot study. *Clinical Oral Implants Research*, 16(1), 44–52.

SCHWEIGERER, L., NEUFELD, G., FRIEDMAN, J., ABRAHAM, J. A., FIDDES, J. C., & GOSPODAROWICZ, D. (1987). Capillary endothelial cells express basic fibroblast growth factor, a mitogen that promotes their own growth. *Nature*, 325(6101), 257–259.

SERİNO, G., & STRÖM, C. (2009). Peri-implantitis in partially edentulous patients: association with inadequate plaque control. *Clinical Oral Implants Research*, 20(2), 169–174.

SERİNO, G., TURRÌ, A., & 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.

SHAHAVERI-POUR, S., ALIABADI, E., LATIFI, M., ZAREIFARD, N., NAMAVAR, M. R., & TALAEI-KHOZANI, T. (2018). Evaluation of the possible synergic regenerative effects of platelet-rich plasma and hydroxyapatite/zirconia in the rabbit mandible defect model. *Iranian Journal of Medical Sciences*, 43(6), 633.

SHAM, A. S. K., CHEUNG, L. K., JIN, L. J., & CORBET, E. F. (2003). The effects of tobacco use on oral health. *Hong Kong Medical Journal*.

SHIBLI, J. A., AGUIAR, K., MELO, L., D'AVILA, S., ZENÓBIO, E. G., FAVERI, M., PIATTELLI, A. (2008). Histological comparison between implants retrieved from patients with and without osteoporosis. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 37(4), 321–327.

STAUBLI, N., WALTER, C., SCHMIDT, J. C., WEIGER, R., & ZITZMANN, N. U. (2017). Excess cement and the risk of peri-implant disease—a systematic review. *Clinical Oral Implants Research*, 28(10), 1278–1290.

STÜBINGER, S., ETTER, C., MIŚKIEWICZ, M., HOMANN, F., SALDAMLİ, B., WIELAND, M., & SADER, R. (2010). Surface alterations of polished and sandblasted and acid-etched titanium implants after Er: YAG, carbon dioxide, and diode laser irradiation. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 25(1), 104.

SUN, G., CAO, L., & LI, H. (2021). Effects of platelet-rich fibrin combined with guided bone regeneration in the reconstruction of peri-implantitis

bone defect. *American Journal of Translational Research*, 13(7), 8397.

SUTHIN, K., MATSUSHITA, K., MACHIGASHIRA, M., TATSUYAMA, S., IMAMURA, T., TORII, M., & IZUMI, Y. (2003). Enhanced expression of vascular endothelial growth factor by periodontal pathogens in gingival fibroblasts. *Journal of Periodontal Research*, 38(1), 90–96.

TAKAMIYA, A. S., GOIATO, M. C., & GENNARI FILHO, H. (2014). Effect of smoking on the survival of dental implants. *Palacky University in Olomouc. Medical Faculty. Biomedical Papers*, 650–653.

TAKAYAMA, S., MURAKAMI, S., MIKI, Y., IKEZAWA, K., TASAKA, S., TERASHIMA, A., ... OKADA, H. (1997). Effects of basic fibroblast growth factor on human periodontal ligament cells. *Journal of Periodontal Research*, 32(8), 667–675.

TAKEMOTO, S., YAMAMOTO, T., TSURU, K., HAYAKAWA, S., OSAKA, A., & TAKASHIMA, S. (2004). Platelet adhesion on titanium oxide gels: effect of surface oxidation. *Biomaterials*, 25(17), 3485–3492.

TASTEPE, C. S., VAN WAAS, R., LIU, Y., & WISMEIJER, D. (2012). Air powder abrasive treatment as an implant surface cleaning method: a literature review. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 27(6).

TOKER, H. (2016). Management of Mandibular Osteomyelitis Combined with Platelet Rich Fibrin (PRF) and Ozone. *Cumhuriyet Dental Journal*, 19(3), 189–196.

TOSUN, E., TASAR, F., STRAUSS, R., KIVANC, D. G., & UNGOR, C. (2012). Comparative evaluation of antimicrobial effects of Er: YAG, diode, and CO2 lasers on titanium discs: an experimental study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 70(5), 1064–1069.

TSİTOURA, E., TUCKER, R., SUVAN, J., LAURELL, L., CORTELLINI, P., & TONETTI, M. (2004). Baseline radiographic defect angle of the intrabony defect as a prognostic indicator in regenerative periodontal surgery with enamel matrix derivative. *Journal of Clinical Periodontology*, 31(8), 643–647.

TUNALI, M., ÖZDEMİR, H., KÜÇÜKODACI, Z., AKMAN, S., & FIRATLI, E. (2013). In vivo evaluation of titanium-prepared platelet-rich fibrin (T-PRF): a new platelet concentrate. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 51(5), 438–443.

USTAOĞLU, G., ERCAN, E., & TUNALI, M. (2016). The role of titanium-

- prepared platelet-rich fibrin in palatal mucosal wound healing and histoconduction. *Acta Odontologica Scandinavica*, 74(7), 558–564.
- VAN HINSBERGH, V. W. M., COLLEN, A., & KOOLWIJK, P. (2001). Role of fibrin matrix in angiogenesis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 936(1), 426–437.
- WACHOWICZ, B., MOREL, A., MILLER, E., & SALUK, J. (2016). The physiology of blood platelets and changes of their biological activities in multiple sclerosis. *Acta Neurobiol Exp*, 76(4), 269–281.
- WANG, Z.-S., FENG, Z.-H., WU, G.-F., BAI, S.-Z., DONG, Y., CHEN, F.-M., & ZHAO, Y.-M. (2016). The use of platelet-rich fibrin combined with periodontal ligament and jaw bone mesenchymal stem cell sheets for periodontal tissue engineering. *Scientific reports*, 6(1), 1–15.
- WARRETH, A., BOGGS, S., IBIEYOU, N., EL-HELALI, R., & HWANG, S. (2015). Peri-implant diseases: an overview. *Dental update*, 42(2), 166–184.
- WARWICK, J. W., & COUNSELL, A. (1927). A histological investigation into so-called pyorrhea alveolaris. *Br Dent J*, 48, 1237–1252.
- WEIBRICH, G., KLEIS, W. K. G., HAFNER, G., HITZLER, W. E., & WAGNER, W. (2003). Comparison of platelet, leukocyte, and growth factor levels in point-of-care platelet-enriched plasma, prepared using a modified Curasan kit, with preparations received from a local blood bank. *Clinical Oral Implants Research*, 14(3), 357–362.
- WETZEL, A. C., VLASSIS, J., CAFFESSE, R. G., HÄMMERLE, C. H. F., & LANG, N. P. (1999). Attempts to obtain re-osseointegration following experimental peri-implantitis in dogs. *Clinical Oral Implants Research*, 10(2), 111–119.
- WHITE, J. M., GOODIS, H. E., & ROSE, C. L. (1991). Use of the pulsed Nd: YAG laser for intraoral soft tissue surgery. *Lasers in Surgery and Medicine*, 11(5), 455–461.
- WILSON, V. (2013). An insight into peri-implantitis: a systematic literature review. *Primary Dental Journal*, 2(2), 69–73.
- YANAGITA, M., KOJIMA, Y., KUBOTA, M., MORI, K., YAMASHITA, M., YAMADA, S., ... MURAKAMI, S. (2014). Cooperative effects of FGF-2 and VEGF-A in periodontal ligament cells. *Journal of Dental Research*, 93(1), 89–95.
- YANCOPOULOS, G. D., DAVIS, S., GALE, N. W., RUDGE, J. S., WIEGAND, S. J., & HOLASH, J. (2000). Vascular-specific growth

factors and blood vessel formation. *Nature*, 407(6801), 242–248.

YOON, J.-S., LEE, S.-H., & YOON, H.-J. (2014). The influence of platelet-rich fibrin on angiogenesis in guided bone regeneration using xenogenic bone substitutes: A study of rabbit cranial defects. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 42(7), 1071–1077.

ZITZMANN, N U, BERGLUNDH, T., MARINELLO, C. P., & LINDHE, J. (2001). Experimental peri-implant mucositis in man. *Journal of Clinical Periodontology*, 28(6), 517–523.

ZITZMANN, N U, WETTER, C., & BERGLUNDH, T. (2006). Übersicht-Ätiologie, Diagnostik und Therapie der Periimplantitis-eine Übersicht. *Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift*, 61(12), 642–649.

ZITZMANN, NICOLA U, & BERGLUNDH, T. (2008). Definition and prevalence of peri-implant diseases. *Journal of Clinical Periodontology*, 35, 286–291.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Peri-implantitisin cerrahi tedavisinde lazer uygulaması ve T-TZF kullanımının anjiyjenik biyobelirteçler üzerine etkilerinin karşılaştırılması,
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

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

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. H. Ebru OLGUN		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Periodontoloji		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi		
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-		
	DESTEKLEYİCİ	Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi		
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TUBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-		
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi		
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐	
		FAZ 2	☐	
		FAZ 3	☐	
		FAZ 4	☐	
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐	
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☒	
		In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐	
		İlaç dışı klinik araştırma	☐	
		Diğer ise belirtiniz		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒ ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Osman ÇAĞLAYAN
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer olmadığı her sayfaya imza atmamalıdır.

EK-1

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Peri-implantitisin cerrahi tedavisinde lazer uygulaması ve T-TZF kullanımının anjiyjenik biyobelirteçler üzerine etkilerinin karşılaştırılması,
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Kasım 2019	01	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Kasım 2019	01	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Kasım 2019	01	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BAŞVURU FORMU	Kasım 2019	01	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:27/01	Tarih: 21.11.2019		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			
	Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'na başvuru yapılması gerekmektedir.			

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

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım	İmza
Prof.Dr. Osman ÇAĞLAYAN	Tıbbi Biyokimya	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr. Meral SAYGUN	İtaliy Sağlık	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr. H. Ebru OLGUN	Periodontoloji	Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☒ H ☐	E ☐ H ☐	
Prof.Dr. Orhan Murat KOÇAK	Fizyoloji	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Hacer Fulya GÜLERMAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Prof. Dr. Aydanur EKİCİ	Göğüs Hastalıkları	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Gökçe ŞİMŞEK	KBB	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Doç.Dr. Vedat ŞİMŞEK	Kardiyoloji	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr. Osman ÇAĞLAYAN
İmza

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

EK-1**KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Peri-implantitisin cerrahi tedavisinde lazer uygulaması ve T-TZF kullanımının anjiyjenik biyobelirteçler üzerine etkilerinin karşılaştırılması,							
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU									
Doç. Dr. Özkan ÖZGÜL	Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi	Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Doktor Öğretim Üyesi Faruk PEHLİVANLI	Genel Cerrahi	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doktor Öğretim Üyesi Mehmet Kürşat DERİCİ	Tıbbi Farmakoloji	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Öğretim Görevlisi Hakan YAPICI	Hareket ve Antrenman	Kırıkkale Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Uzman Dr. Hüseyin KANDEMİR	Kardiyoloji	Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Ecz. Burhan BİRİCİ	Serbest Eczacı	Kırıkkale- Merkez	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Av. Halil MUTLU	Hukuk	Kırıkkale-Merkez	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr. Osman ÇAĞLAYAN
İmza:

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

ÖZGEÇMİŞ

yılında doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Gelibolu 75. Yıl Cumhuriyet İlköğretim Okulu'nda, Lise öğrenimimi Tekirdağ Belediyesi Anadolu Öğretmen Lisesi'nde tamamladım. 2017 yılında Başkent Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nden mezun oldum. Diş Hekimliği'nde Uzmanlık Sınavı (DUS) ile 2018 yılının haziran ayında eğitimimin başladığı Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya devam etmekteyim. Yabancı dilim İngilizcedir.

