



ZEYNEP SEDA

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

DOKTORA TEZİ

İSTANBUL-2018

← Adınızı soyadınızı giriniz

Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak  
Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya  
(sol yandaki gibi) olacak .



← Tez, Yüksek Lisans'sa, YÜKSEK LİSANS TEZİ;  
Doktora ise DOKTORA TEZİ ifadesi kalacak

← Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız

**T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**(DOKTORA TEZİ)**

**DENTAL İMPLANTLARIN BAŞARISINDA TÜKÜRÜKTEKİ  
OKSİDAN VE ANTİOKSİDANLARIN ETKİNLİĞİNİN  
KARŞILAŞTIRMALI OLARAK İNCELENMESİ**

**ZEYNEP SEDA PEKÇETİN**

**DANIŞMAN  
DOÇ.DR.DR. MELTEM KORAY**

**AĞIZ, DİŞ, ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI  
AĞIZ, DİŞ, ÇENE HASTALIKLARI PROGRAMI**

**İSTANBUL-2018**

**DOKTORA TEZİ ONAYI**

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Ağız Diş Çene Hastalıkları Programında Doktora öğrencisi Zeynep Seda PEKÇETİN tarafından Doç. Dr. Meltem KORAY'ın danışmanlığında hazırlanan "DENTAL İMPLANTLARIN BAŞARISINDA TÜKÜRÜKTEKİ OKSİDAN VE ANTİOKSİDANLARIN ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRMALI OLARAK İNCELENMESİ" başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 28/05/2018 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

**Jüri-Danışman**

Doç. Dr. Meltem KORAY  
İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi  
Ağız, Diş, Çene Cerrahisi Anabilim Dalı



**Jüri**  
Prof. Dr. Yıldız İYİDOĞAN  
İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi  
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

**Jüri**

Doç. Dr. Alp SARUHANOĞLU  
İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi  
Ağız, Diş, Çene Cerrahisi Anabilim Dalı



**Jüri**  
Prof. Dr. Ceyda ÖZÇAKIR TOMRUK  
Yeditepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi  
Ağız, Diş, Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

**Jüri**

Doç. Dr. Tosun TOSUN  
İstanbul Aydın Üniversitesi  
Diş Hekimliği Fakültesi  
Ağız, Diş, Çene Cerrahisi Anabilim Dalı



**BEYAN**

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Zeynep Seda PEKÇETİN (imza)



## İTHAF

Aileme ithaf ediyorum

## TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden sürekli yararlandığım, tezimin araştırma ve yazım süresince yol gösteren ve desteğini hiçbir zaman benden esirgemeyen danışmanım ve sayın hocam Doç. Dr. Dr. Meltem Koray'a,

Doktora eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlanmama olanak veren sayın hocam Prof. Dr. Hakkı Tanyeri'ye,

Tezimin biyokimyasal kısmının yapılmasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nı kullanmamızı sağlayan, laboratuvar aşamasında büyük emeği geçen, bilgi ve deneyimlerini paylaşan, tezimin araştırma ve yazım süresince yol gösteren ve desteğini hiçbir zaman benden esirgemeyen sayın hocam Prof. Dr. Yıldız İyidoğan'a,

Tezimin biyokimyasal kısmının yapılmasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nı kullanmamıza izin veren, bilgi ve deneyimlerini paylaşan sayın hocam Prof. Dr. Necla Toker'e,

Tezimin laboratuvar aşamasında büyük emeği geçen, bilgi ve deneyimlerini paylaşan, yardımlarını esirgemeyen sayın Doç. Dr. Canan Küçükgergin Başaran'a,

Doktora eğitimim boyunca deneyimlerinden faydalandığım, destek ve yardımlarını gördüğüm değerli hocalarım Prof. Dr. Meral Ünür, Prof. Dr. Gülsüm Ak, Prof. Dr. Sertan Ergun, Doç. Dr. Kıvanç Bektaş Kayhan, Doç. Dr. Alp Saruhanoğlu'na,

Doktora eğitimim boyunca her zaman yanımda olan ve çalışmaktan mutluluk duyduğum Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı çalışanları ve değerli asistan arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca hep yanımda olan ve beni destekleyen aileme,

Teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 22611

## İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI .....	<b>HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.</b>
BEYAN.....	İV
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	VI
İÇİNDEKİLER .....	VII
TABLolar LİSTESİ.....	XIII
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	XIV
SEMBOLLER/ KISALTMALAR LİSTESİ.....	XV
ÖZET .....	XVIII
ABSTRACT.....	XIX
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Dental İmplantlar ve Dental İmplantların Tarihsel Gelişimi.....	5
2.1.1. Transdental Fiksasyon (Endodontik İmplant).....	8
2.2.2. Submukozal İmplantlar.....	8
2.1.3. Endosteal (Kemik İçi) İmplantlar.....	8
2.1.4. Subperiosteal (Kemik Üzeri) İmplantlar.....	9
2.1.5. Transosteal (Kemik Boyunca) İmplantlar.....	10
2.2. İmplant Biyomateryalleri.....	10
2.2.1. Seramik ve Karbonlar.....	12
2.2.2. Sentetik Polimerler.....	12
2.2.3. Metal ve Metal Alaşımları.....	12
2.3. Titanyum İmplant- Kemik İlişkisinde İyileşme.....	13
2.3.1. Kan Pıhtısı Oluşumu.....	14
2.3.2. Granülasyon Dokusu Oluşumu.....	15
2.3.3. Süngerimsi Kemik Oluşumu (Woven Kemik).....	16
2.3.4. Lameller Kemik Oluşumu.....	16
2.3.5. Kemiğin Yeniden Şekillenmesi (Remodeling Safhası).....	16
2.4. İmplant Çevresi Kemikleşme Mekanizması.....	17
2.4.1. Kemik-İmplant İlişkisi.....	18



2.4.2. Fibrointegrasyon (Fibro-Osteal Bağlantı).....	18
2.4.2.1. Fibroosseöz Bağlantı Oluşumunu Etkileyen Faktörler.....	19
2.4.3. Biyointegrasyon.....	19
2.4.4. Osseointegrasyon.....	20
2.5. Osseointegrasyon Kavramı.....	20
2.5.1. Osseointegrasyonu Etkileyen Faktörler.....	21
2.5.1.1. İmplant Faktörü.....	22
2.5.1.2. Kemik Yoğunluğu.....	23
2.5.1.3. Cerrahi Faktör.....	24
2.5.1.4. Hastanın Genel Sağlık Durumu.....	24
2.6. Dental İmplantlarda Stabilizasyon.....	26
2.7. Dental İmplantlarda Başarı Kriterlerinin Belirlenmesinde İmplant Stabilitesi Ölçüm Metodları .....	28
2.7.1. Histoloji.....	28
2.7.2. Ters Yönlü Tork Testi.....	28
2.7.3. Perküsyon ve Mobilite Testleri.....	29
2.7.4. Periotest.....	29
2.7.5. Kesme Direnci.....	30
2.7.6. İmplantı Yerleştirme Torku.....	30
2.7.7. Rezonans Frekans Analizi (RFA).....	31
2.8. Osseointegre Dental İmplantlarda Uzun Dönem Başarı Kriterleri ve Başarısızlık Nedenleri.....	32
2.9. Dental İmplantlarda Marjinal Kemik Kaybı.....	37
2.9.1. Cerrahi Travma.....	37
2.9.2. Oklüzal Yükleme.....	38
2.9.3. Periimplantitis.....	39
2.9.4. Mikro Aralık Bulunması (Mikrogap).....	39
2.9.5. Biyolojik Genişliğin Tekrar Oluşumu.....	39
2.9.6. İmplantın Tepe Modülü.....	40
2.10. Periimplant Dokular.....	40
2.11. Periimplant Doku Hastalıkları.....	42
2.11.1. Periimplant Mukozitis.....	43
2.11.2. Periimplantitis.....	44

2.12. Periimplant Hastalıklara İlişkin Risk Faktörleri.....	44
2.12.1. Periodontal Hastalık Geçmişi.....	45
2.12.2. Kötü Ağız Hijyeni.....	45
2.12.3. Sigara Kullanımı.....	46
2.12.4. Diabetes Mellitus.....	46
2.12.5. Alkol Tüketimi.....	47
2.12.6. Genetik.....	47
2.12.7. İmplant Yüzey Özelliği.....	48
2.12.8. Aşırı Oklüzal Yükleme.....	49
2.12.9. Mukogingival Problemler.....	49
2.12.10. Kemik Ogmentasyon Prosedürleri.....	49
2.12.11. Deskuamatif Gingivitis.....	49
2.13. Periimplant Dokuların Değerlendirilmesinde Kullanılan Tanı Kriterleri.....	50
2.13.1. Gingival İndeks.....	50
2.13.2. Periimplant Sondalama.....	51
2.13.3. Sondalamada Kanama.....	51
2.13.4. Süpürasyon.....	51
2.13.5. Radyografik Değerlendirme.....	52
2.14. Periimplantitis Mikrobiyolojisi.....	52
2.15. Periimplant Hastalıkların Prevalansı ile İlgili Çalışmalar.....	53
2.16. Periimplant Hastalıkların Tedavisi.....	55
2.16.1. Hijyen Fazı.....	55
2.16.2. Düzeltme Fazı.....	56
2.16.2.1. Cerrahi Olmayan Faz.....	56
2.16.2.2. İmplant Yüzey Detoksifikasyonu.....	57
2.16.2.3. Cerrahi Faz.....	59
2.17. Serbest Radikaller.....	61
2.17.1. Serbest Radikallerin Tarihçesi.....	63
2.18. Reaktif Oksijen Türleri.....	66
2.18.1. ROT Üretimi ve ROT'nin Eksojen ve Endojen Kaynakları.....	67
2.18.2. ROT Çeşitleri.....	68
2.18.2.1. Süperoksit Anyonu (O <sub>2</sub> <sup>-</sup> ).....	69
2.18.2.2. Hidroksil Radikali (·OH).....	72

2.18.2.3. Hidrojen Peroksit (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ).....	75
2.18.2.4. Hipokloröz Asit (HOCl).....	76
2.18.2.5. Singlet Oksijen ( <sup>1</sup> O <sub>2</sub> ).....	76
2.18.2.6. Nitrik Oksit (NO <sup>-</sup> ) ve Peroksinitrit (ONOO <sup>-</sup> ).....	76
2.18.3. ROT ve Hücrel Hasar.....	78
2.18.3.1. Lipit Hasarı.....	78
2.18.3.2. Karbonhidratlar Üzerinde Etkisi.....	79
2.18.3.3. DNA Hasarı.....	79
2.18.3.4. Protein Hasarı.....	79
2.18.4. Nötrofil ve Diğer Hücreler Tarafından Üretilen ROT'nin Doku Yıkımındaki Rolü.....	80
2.18.5. ROT ve Redoksa Duyarlı Sinyal Yolları.....	81
2.18.6. ROT Ölçümü ve Oksidan Seviyelerinin Belirlenmesi.....	82
2.18.6.1. Total Oksidan Seviye (TOS).....	83
2.18.6.2. Tiyobarbitürik Asit Reaktif Maddeleri (TBARM).....	83
2.18.6.3. İleri Oksidasyon Protein Ürünleri (İOPÜ).....	83
2.19. Antioksidanlar.....	84
2.19.1. Antioksidan Savunma Mekanizmaları.....	84
2.19.2. Antioksidanların Sınıflaması.....	84
2.19.3. Antioksidan Etkileşimleri ve Hücrel Hasarın Önlenmesi.....	86
2.19.4. Antioksidan Ölçümü ve Antioksidan Seviyelerinin Belirlenmesi.....	88
2.19.4.1. Ferrik Redüktan Antioksidan Potansiyel (FRAP).....	88
2.19.4.2. Ürik Asit (ÜA).....	89
2.19.4.3. Total Antioksidan Seviye (TAS).....	89
2.20. Oksidatif Stres.....	90
2.20.1. Hastalıkların Patogenezinde Oksidatif Stresin Rolü.....	91
2.20.2. Yara İyileşmesinde Oksidatif Stres.....	91
2.20.3. Rekürrent Aftöz Stomatitiste Oksidatif Stres.....	92
2.20.4. Oral Liken Planus ve Oksidatif Stres.....	93
2.20.5. Oral Kanser ve Oksidatif Stres.....	93
2.20.6. Diş Çürüklerinde Oksidatif Stres.....	94
2.20.7. Periodontal Hastalıklarda Oksidatif Stres.....	96
2.20.8. Dental İmplantlar ve Oksidatif Stres.....	98

2.21. Tükürüğün Diagnostik Önemi ve Antioksidan Kapasitesi.....	100
2.22. ROT ve Antioksidan Seviyelerinin Ölçüm Teknikleri.....	102
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	103
3.1. Hasta Seçimi.....	103
3.1.1. Tükürük Toplanması.....	105
3.1.2. Biyokimyasal Analiz.....	106
3.1.2.1. Total Oksidan Seviye (TOS) Analizi.....	106
3.1.2.2. Tiyobarbitürik Asit Reaktif Maddeleri (TBARM) Analizi.....	106
3.1.2.3. İleri Oksidasyon Protein Ürünleri (İOPÜ) Analizi.....	107
3.1.2.4. Ferrik Redükten Antioksidan Potansiyel (FRAP) Analizi.....	107
3.1.2.5. Ürik Asit (ÜA) Analizi.....	108
3.1.2.6. Total Antioksidan Seviye (TAS) Analizi.....	108
3.1.3. İstatistiksel Analizler.....	108
4. BULGULAR.....	110
4.1. Demografik ve Biyokimyasal Bulgular.....	110
4.1.1. Tükürük Total Oksidan Seviyesi (TOS) Değerleri.....	110
4.1.2. Tükürük Tiyobarbitürik Asit Reaktif Maddeleri (TBARM) Değerleri.....	112
4.1.3. Tükürük İleri Oksidasyon Protein Ürünleri (İOPÜ) Değerleri.....	113
4.1.4. Tükürük Ferrik Redükten Antioksidan Potansiyel (FRAP) Değerleri.....	115
4.1.5. Tükürük Ürik Asit (ÜA) Değerleri.....	117
4.1.6. Tükürük Total Antioksidan Seviye (TAS) Değerleri.....	118
4.2. Korelasyon Analizi.....	119
4.2.1. Pİ Grubunun Tükürük Oksidan ve Antioksidan Değerlerinin Karşılıklı Korelasyon Analizi Sonuçları.....	119
4.2.2. MKK Grubunun Tükürük Oksidan ve Antioksidan Değerlerinin Karşılıklı Korelasyon Analizi Sonuçları.....	120
4.2.3. Sİ Grubunun Tükürük Oksidan ve Antioksidan Değerlerinin Karşılıklı Korelasyon Analizi Sonuçları.....	122
4.2.4. SK Grubunun Tükürük Oksidan ve Antioksidan Değerlerinin Karşılıklı Korelasyon Analizi Sonuçları.....	123
5.TARTIŞMA.....	126
6.SONUÇLAR.....	155

KAYNAKLAR.....	157
FORMLAR.....	206
ETİK KURUL KARARI.....	207
ÖZGEÇMİŞ.....	208
İNTİHAL RAPOR FORMU.....	209

## TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: 1978 Harvard Üniversitesi Konsensüs Konferansı objektif ve subjektif başarı kriterleri.....	33
Tablo 2-2: Dental İmplantlar için Sağlık Ölçeği (2007 Oral İmplantologların Uluslararası Kongresi, Ortak Görüş Konferansı).....	34
Tablo 2-3: Reaktif oksijen türleri, kaynakları ve oluşumları (Cheeseman ve Slater 1993).....	68
Tablo 2-4: Etki tarzına göre sınıflandırılan Antioksidanlar.....	85
Tablo 2-5: Konumuna göre sınıflandırılan Antioksidanlar.....	85
Tablo 2-6: Çözünürlüğüne göre sınıflandırılan Antioksidanlar.....	85
Tablo 2-7: Korudukları yapılara göre sınıflandırılan Antioksidanlar.....	86
Tablo 2-8: Kaynaklarına göre sınıflandırılan Antioksidanlar.....	86
Tablo 4-1: Gruplara ait demografik veriler.....	110
Tablo 4-2: Gruplara ait Total Oksidan Seviye (TOS) $\mu\text{mol/L}$ ortalama değerleri.....	111
Tablo 4-3: Total Oksidan Seviye (TOS) $\mu\text{mol/L}$ ortalama değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması.....	111
Tablo 4-4: Gruplara ait Tiyobarbitürik Asit Reaktif Maddeleri (TBARM) $\mu\text{mol/L}$ ortalama değerleri.....	112
Tablo 4-5: Gruplara ait İleri Oksidasyon Protein Ürünleri (İOPÜ) $\text{nmol/mL}$ ortalama değerleri.....	114
Tablo 4-6: İleri Oksidasyon Protein Ürünleri (İOPÜ) $\text{nmol/mL}$ ortalama değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması.....	114
Tablo 4-7: Gruplara ait Ferrik Redüktan Antioksidan Potansiyel (FRAP) $\mu\text{mol/L}$ ortalama değerleri.....	116
Tablo 4-8: Ferrik Redüktan Antioksidan Potansiyel (FRAP) $\mu\text{mol/L}$ ortalama değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması.....	116

Tablo 4-9: Gruplara ait Ürik Asit (ÜA) mg/dL ortalama değerleri.....	117
Tablo 4-10: Gruplara ait Total Antioksidan Seviye (TAS) mmol/L ortalama değerleri.....	118
Tablo 4-11: Pİ Grubu için Tükürük Oksidan ve Antioksidan Değerlerinin Karşılıklı Korelasyon Analizi.....	120
Tablo 4-12: MKK Grubu için Tükürük Oksidan ve Antioksidan Değerlerinin Karşılıklı Korelasyon Analizi.....	122
Tablo 4-13: Sİ Grubu için Tükürük Oksidan ve Antioksidan Değerlerinin Karşılıklı Korelasyon Analizi.....	123
Tablo: 4-14 SK Grubu için Tükürük Oksidan ve Antioksidan Değerlerinin Karşılıklı Korelasyon Analizi.....	125

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 4-1: Tükürük Total Oksidan Seviye (TOS) Değerleri.....	112
Şekil 4-2: Tükürük Tiyobarbitürik Asit Reaktif Maddeleri (TBARM) Değerleri.....	113
Şekil 4-3 Tükürük İleri Oksidasyon Protein Ürünleri (İOPÜ) Değerleri.....	115
Şekil 4-4: Tükürük Ferrik Redüktan Antioksidan Potansiyel (FRAP) Değerleri.....	117
Şekil 4-5: Tükürük Ürik Asit (ÜA) Değerleri.....	118
Şekil 4-6: Tükürük Total Antioxidant Status (TAS) Değerleri.....	119



## SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

$\mu\text{mol/L}$ :	Mikromol litre
$\text{nmol/mL}$ :	Nanomol mililitre
$\text{mg/dL}$ :	Miligram desilitre
$\text{mmol/L}$ :	Milimol litre
$\text{mm}$ :	Milimetre
$\text{g}$ :	Gram
$\mu\text{m}$ :	Mikrometre
$\text{Ncm}$ :	Newton santimetre
$\text{N}$ :	Newton
$\text{O}_2$	Dioksijen
$\text{O}_2^{\cdot -}$	Süperoksit radikali
$\text{H}_2\text{O}_2$	Hidrojen peroksit
$\cdot\text{OH}$	Hidroksil radikali
$\text{HOCl}$	Hipoklorik asit
$^1\text{O}_2$ :	Singlet oksijen
$\text{LOOH}$ :	Lipid hidroperoksit
$\text{HO}_2^{\cdot}$	Hidroperoksil radikali
$\text{LOO}^{\cdot}$	Lipit peroksil
$\text{NO}^{\cdot}$	Nitrik oksit
$\text{ONOO}^-$	Peroksinitrit
$\text{NO}_3^-$	Nitrat
$\text{KAT}$ :	Katalaz
$\text{GSH}$ :	Redükte glutatyon
$\text{GSSG}$ :	Okside glutatyon
$\text{GSH-Px}$ :	Glutatyon peroksidaz
$\text{NO}_s$	Nitrik oksit sentaz
$\text{LPO}$	Lipit peroksidasyonu
$\text{PMNL}$ :	Polimorfonükleer lökosit

SR:	Serbest radikaller
ROT:	Reaktif Oksijen Türleri
AO:	Antioksidan
OS:	Oksidatif Stres
TOS:	Total Oksidan Seviye
TBARM:	Tiyobarbitürik Asit Reaktif Maddeleri
İOPÜ:	İleri Oksidasyon Protein Ürünleri
FRAP:	Ferrik Redüktan Antioksidan Potansiyel
ÜA:	Ürik Asit
TAS:	Total Antioksidan Seviye
AGEs:	İleri Glikasyon Son Ürünleri
MPO:	Myeloperoksidaz
MDA:	Malondialdehid
Pİ:	Periimplantitis
MKK:	Marjinal Kemik Kaybı
Sİ:	Sağlıklı İmplant
SK:	Sağlıklı Kontrol
RFA:	Rezonans Frekans Analizi
PTV:	Periotest Value
ISQ:	Implant Stability Quotient
ADA:	Amerikan Diş hekimliği Birliği
WHO:	World Health Organization
PDGF:	Platelet kökenli büyüme faktörü
TGF- $\beta$ :	Transforming growth faktör beta
DNA:	Deoksiribonükleik asit
HbA1c:	Hemoglobin A1c
IgG:	İmmünglobülin G
IL:	İnterlökin
TNF- $\alpha$	Tümör nekroz faktör- $\alpha$
NF- $\kappa\beta$ :	Nükleer faktör kappa beta

Iκβ:	İnhibitör kappa beta
SOD:	Süperoksit dismutaz
NADPH:	Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
Fe <sup>+2</sup> :	Demir iyonu
Cu <sup>+2</sup>	Bakır iyonu
Er:YAG:	Erbium Yag
CO <sub>2</sub>	Karbondioksit
Nd:YAG:	Neodymium:yttrium aluminum garnet
Er,Cr:YSGG:	Erbiyum, kromyum: yitrium skandiyum galyum garnet
EPR:	Elektron para manyetik rezonans
ESR:	Elektron spin rezonans
HPLC:	Yüksek performanslı sıvı kromatografi
YKR:	Yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu
YDR:	Yönlendirilmiş doku rejenerasyonu
DOS:	Dişeti oluğu sıvısı
RAS:	Rekürrent Aftöz Stomatitis
OLP:	Oral Liken Planus
OSHK:	Oral skuamöz hücreli karsinoma

## ÖZET

PEKÇETİN, ZS. Dental İmplantların Başarısında Tükürükteki Oksidan ve Antioksidanların Etkinliğinin Karşılaştırmalı Olarak İncelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi ABD. Doktora Tezi. İstanbul. 2018.

Bu doktora tezinin amacı; çeşitli seviyelerdeki periimplant dokulara sahip hastaların tükürüklerindeki oksidan ve antioksidan seviyelerini tespit etmek ve karşılaştırmalı olarak incelemek dolayısıyla dental implantların başarısında ve periimplant hastalıkların patogenezinde oksidan ve antioksidanların denge sorunuyla oluşan oksidatif stresin etkinliğini belirlemektir. Çalışmaya dahil edilen 88 bireyin 67'si; periimplantitisli (Pİ), marjinal kemik kaybı bulunan (MKK), sağlıklı implantları bulunan (Sİ) şeklinde 3 grupta toplanmış, sağlıklı kontrol grubu (SK) 21 bireyden oluşturulmuştur. Tükürükteki oksidan konsantrasyonunun ölçümü için total oksidan seviye (TOS), tiyobarbitürik asit reaktif maddeleri (TBARM), ileri oksidasyon protein ürünleri (İOPÜ), antioksidan konsantrasyonunun ölçülmesi için ferrik redüktan antioksidan potansiyel (FRAP), ürik asit (ÜA), total antioksidan seviye (TAS) incelenmiştir. TOS değerleri Pİ grubunda Sİ grubuna göre, İOPÜ değerleri Pİ grubunda Sİ ve SK gruplarına göre, İOPÜ değerleri MKK grubunda SK grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ). TBARM, FRAP, ÜA, TAS değerleri için Pİ, MKK grupları ile Sİ, SK grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Pİ grubunda FRAP ve İOPÜ ( $r=0,568$ ), ÜA ve TOS ( $r=0,522$ ), TOS ve TAS ( $r=0,639$ ), MKK grubunda FRAP ve TBARM ( $r=0,679$ ), FRAP ve İOPÜ ( $r=0,522$ ), ÜA ve TBARM ( $r=0,429$ ) değerleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ( $p<0,05$ ).

Bulgularımız, oksidan değerlerindeki artışın oksidatif strese yol açtığını ve oksidatif stresin, periimplant hastalıkların patogenezinde rol oynayabileceğini dolayısıyla dental implantların başarısını etkileyebileceğini göstermektedir. Oksidan ve antioksidan değerlerindeki pozitif korelasyonlara bağlı olarak antioksidan değerlerinin, oksidatif stres artışını dengelemek için yükselmiş olabileceği düşünülmektedir. Bulgularımıza göre, tükürük oksidan ve antioksidan değerlerinin incelenmesinin dental implant başarısının takibinde kullanılabileceğini söyleyebiliriz. Ancak yine de bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Oksidan, Antioksidan, Oksidatif Stres, Periimplantitis, Marjinal Kemik Kaybı

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 22611

## ABSTRACT

PEKÇETİN, ZS. Comparative Evaluation of the Effectiveness of Oxidants and Antioxidants on the Success of the Dental Implants. İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Ph. D Thesis. İstanbul. 2018.

The purpose of this study was; to determine oxidant and antioxidant levels in the saliva of patients with various levels of periimplant tissues and to determine the effectiveness of oxidative stress resulting from the balance problems of oxidants and antioxidants on the implant success and the pathogenesis of periimplant diseases. 67 of the 88 individuals included in the study were collected in 3 groups; periimplantitis (PI), marginal bone loss (MBL), and healthy implants (HI). 21 individuals included in the healthy control (HC) group. For the oxidant concentration; total oxidant status (TOS), thiobarbituric acid reactive substances (TBARS), advanced oxidation protein products (AOPP), for the antioxidant concentration; ferric reducing antioxidant power (FRAP), uric acid (UA), total antioxidant status (TAS) were investigated. TOS was higher in PI group than HI group, AOPP in PI group compared to HI and HC groups and AOPP in MBL group compared to HC groups, were higher. TBARS, FRAP, UA, TAS weren't significantly different between PI, MBL and HI, HC groups. There were positive correlations between FRAP and AOPP, UA and TOS, TOS and TAS in PI group, FRAP and TBARS, FRAP and AOPP, UA and TBARS in MBL group.

The increase in oxidant levels leads to oxidative stress that affects the pathogenesis of periimplant diseases and the implant success. Antioxidant values may be elevated in order to compensate for the increase in oxidative stress due to positive correlations. Examination of saliva oxidant and antioxidant values can be used for determining implant success. However, more studies are needed.

**Key Words:** Oxidant, Antioxidant, Oxidative stress, Periimplantitis, Marginal Bone Loss

The present work was supported by the Research Fund of İstanbul University. Project No. 22611

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dental implantlar tam veya parsiyel dişsiz maksilla ve mandibulaya 30 yıldan fazla süredir başarılı bir şekilde uygulanmaktadır. Birçok çalışmada dental implantların kısa ve uzun dönem sağ kalımları yayınlanmıştır (Albrektsson ve ark., 1986, Buser ve ark., 1997, 2012; Cochran ve ark., 2011, Fischer ve Stenberg, 2012). Yıllar içerisinde dental implant cerrahisinde önem verilen konular sağ kalımdan, implant başarısına ve aynı zamanda periimplant hastalıklara yönelmiştir (Buser ve ark., 1997, 2012; Cochran ve ark., 2011; Misch ve ark., 2008; Fischer ve Stenberg, 2012, Calvo-Guirado ve ark., 2016, Park ve ark., 2016, Alani ve ark., 2014, Moraschini ve ark., 2014 ).

1998’de Zarb ve Albrektsson’nun yayımladığı raporda başarı kriterleri tanımlanırken “implantın yerleştirildiği ilk yıl için kemik kaybı en fazla 0,4 veya 0,5 mm, birinci yıl sonrası her yıl için yıllık dikey kemik kaybı 0,2 mm’den az olmalıdır” denilmiştir (Zarb ve Albrektsson, 1998). Devam eden marjinal kemik kaybı (MKK) dental implantların uzun dönem sağkalımı için risk oluşturmaktadır (Albrektsson ve ark., 1986). Dental implantlarda başarısızlığa yol açan faktörler iki kategoriye ayrılmıştır; Erken dönem faktörler; hastanın sistemik rahatsızlıkları, sigara kullanımı, implantın yerleştirileceği bölgedeki kemiğin kalitesi ve miktarı, cerrahi tekniklerin tam olarak ve yerinde uygulanmaması, operasyon sırasında veya sonrasında bakteriyel enfeksiyon gelişmesi olarak tanımlanmaktadır. Geç dönem faktörler ise; bakteriyel enfeksiyon ve ilk yüklemenin erken yapılması, hatalı protetik planlama yapılması, hatalı oklüzyon nedeniyle aşırı oklüzal kuvvetlerin etkisi ve hastanın parafonksiyonel aktiviteleri gibi biyomekanik faktörlerdir (Tonetti ve Schmid, 1994; Rosenberg ve ark., 1991).

İmplantların çevresindeki dokularda gelişen enflamatuvar lezyonlar genel olarak periimplant hastalıklar olarak tanımlanırlar. Periimplant hastalık osseointegrasyonu doğru şekilde sağlanmış bir implantın çevresindeki bakteriyel yüklenme ve konak cevabı arasındaki denge sorunu sonucu gelişir (Zitzmann ve Berglundh, 2008). Mombelli ve ark. 2012 yılında yaptıkları bir çalışmalarında periimplantitis prevalansını,

implant yerleştirildikten sonra 5-10 yıl süresince implantların %10'u ve hastaların %20'si olarak belirtmişken (Mombelli ve ark. 2012), Koldslan ve ark. 2010 yılında yaptıkları çalışmaları sonucunda, periimplantitis prevalansının %11,3 ve %47,1 arasında değiştiğini bildirmişlerdir (Koldslan ve ark. 2010). Periimplant hastalıklar ikiye ayrılır; Tonetti ve Schmid, periimplant mukozitisini; implant çevresi mukozal dokularla sınırlı olan geri dönüşümlü bir enflamatuvar lezyon olarak tanımlamışlardır, periimplantitisin ise dental implantlar çevresinde kemik yıkımıyla karakterize olduğunu bildirmişlerdir (Tonetti ve Schmid, 1994).

Berglundh ve ark., periimplantitisin başlangıç olarak periimplant dokuların marjinal kısmını etkilediğini ve farklı zamanlarda implantların stabil ve fonksiyonda kalabileceğini belirtmiş, periimplantitis semptomlarının lezyonun enflamatuvar doğasıyla ilişkili olduğunu vurgulamış, sondalamada kanama, mukozada şişlik, hiperemi ve süpürasyonun sıklıkla rastlanan bulgular olduklarını bildirmişlerdir ve ayrıca, kemik kaybının genellikle krater şeklinde radyografik görünümde olduğunu ifade etmişlerdir (Berglundh ve ark., 2008).

Dental implantların uzun dönem başarısı için, belirli aralıklarla implantı destekleyen dokuların izlenmesi; enfeksiyonlara erken dönemde müdahale etmek için bir zorunluluktur (Claffey ve ark., 2008; Kaklamanos ve Tsalikis, 2002). Dental literatürlere göre bu enflamatuvar proses için çeşitli klinik parametreler (gingival indeks, kanama indeksi, sondalama derinliği vb.) kullanılmaktadır (Kaklamanos ve Tsalikis, 2002; Mombelli ve Lang, 1994; Fiorellini ve ark., 2000). Buna ek olarak, periimplant enflamatuvar prosesin moleküler seviyede analizi, periimplant sağlık / hastalık durumunun teşhisi için bir diagnostik potansiyel olarak görülmektedir (Kaklamanos ve Tsalikis, 2002; Özmeriç, 2004).

Periimplant hastalık, patogenezinin birçok yönü bilinmeyen enflamatuvar bir hastalıktır. Günümüzde, periimplant hastalığın, subgingival bölgede baskın olarak kolonize olan gram-negatif anaerobik veya mikro-aerofilik bakterilerin küçük bir grubu tarafından başlatılıp sürdürüldüğü düşünölmektedir. Bakteriler, gözlenen doku

tahribatını direkt olarak toksik ürünlerle ve dolaylı olarak konakçı savunma sistemlerini aktive ederek, diğer bir ifadeyle enflamasyon yoluyla meydana getirirler. Enflamasyonlu dokularda çeşitli molekül türleri oluşur; bunlar arasında serbest radikaller (SR) ve reaktif oksijen türleri (ROT) gibi reaktif türler bulunur (Linksman ve ark., 2007). ROT her canlı organizmada görülen mitokondriyal elektron transport zincirinin endojen kaynağı olan fizyolojik oluşumlardır (Túnez ve ark., 2007). ROT normal oksijen metabolizmasının doğal ürünü olarak meydana gelir, hücre sinyalleri ve hemostaz için önemli rol oynarlar. Enflamasyon süresince reaktif oksijen değerleri artar. Böylece oksitleyici durumların artışı gerçekleşir ve hücre yapılarında hasarlar oluşur. Bu durum oksidatif stres (OS) olarak bilinir (Chen ve ark., 2012). SR üretimi artışına ve/veya antioksidan (AO) statüsü olarak adlandırılan koruyucu mekanizmanın azalışına bağlıdır ve OS, vücuttaki oksidanlar ve AO'lar arasındaki denge sorunu olarak tanımlanmıştır (Túnez ve ark., 2007).

D'Aiuto ve arkadaşları, enflamasyon markerları ve OS arasında korelasyon olduğunu belirtmiştir (D'Aiuto ve ark., 2010). OS ile ilişkili hastalıkların başında; metabolik sendrom (Bullon ve ark., 2009), kardiyovasküler hastalıklar (Griendling ve Fitz, 2003; Bullon ve ark., 2011; Kilit ve ark., 2017), nörolojik hastalıklar (Ameer 2016), diyabet (Salgueiro ve ark. 2013, Viskupicova ve ark. 2015, Hamamcioglu, 2017), romatolojik hastalıklar, kanser (Mehta ve ark. 2016) ve yaşlanma (Lucas ve ark. 2016, Tarry-Adkins ve ark. 2016; Gokce ve Ozer, 2017) gelmektedir.

Yapılan pek çok çalışma OS'in; periodontal hastalıkların etyolojisinde ve şiddetinde önemli rol oynadığı düşüncesini desteklemektedir. (Chapple, 1996; Chapple ve ark., 2002, 2007, 2012; Chapple ve Matthews, 2007; Battino ve ark., 1999; Brock, 2005; Brock ve ark., 2004; Buduneli ve ark., 2006; Bullon ve ark., 2009; Canakcı ve ark., 2005, 2006, 2007; Ekuni ve ark., 2008; D'Aiuto ve ark., 2010; Esen ve ark., 2012; Baltacioğlu ve ark., 2014(a),2014(b); Chandra ve ark., 2007, 2012, 2013; Miricescu ve ark., 2014; Zhiqiang ve ark., 2014; Başer ve ark., 2015). Periodontitis ve periimplantitis proseslerinde etyoloji ve patojenik mekanizma benzerdir (Lindhe ve Meyle, 2008). Ancak OS'in periimplant dokulardaki etkisini belirten çalışma sayısı oldukça azdır ve bu çalışmalarda ya az sayıda bireyle küçük gruplar oluşturulmuş ya da az sayıda



biyomarkerla çalışılmıştır. Elde edilen sonuçlar ise çelişkilidir (Sánchez-Siles ve ark., 2016, Pietropaoli ve ark., 2013, Liskmann ve ark., 2004,2007; Güncü ve ark, 2008; Mousavi Jazi ve ark., 2015; Guo ve ark., 2015).

Bu nedenle doktora tezinin amacı; çeşitli seviyelerdeki periimplant dokulara sahip hastaların tükürüklerindeki oksidan ve antioksidan seviyelerini tespit etmek ve karşılaştırmalı olarak incelemek dolayısıyla dental implantların başarısında ve periimplant hastalıkların patogeneğinde oksidan ve antioksidanların denge sorunuyla oluşan oksidatif stresin etkinliğini belirlemektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Dental İmplantlar ve Dental İmplantların Tarihsel Gelişimi

Diş eksikliklerinin tedavisi amacıyla uygulanan dental implantlar üzerinde eski çağlardan beri çok çeşitli çalışmalar yapılmıştır. 4000 sene önce Çin, 2500 sene önce Mısır ve 1500 sene önce İnka uygarlıklarında ilk çalışmalara rastlanmıştır (Anjard, 1981). İtalya’da hayvan dişleri, milattan önce 500’lü yıllarda uygulanmış ve milattan sonraki dönemlerde 300’lü yıllarda Fenikeliler’de fildişi işlenmiş diş eksiklikleri tedavi edilmiştir. Mayalar, milattan sonraki dönemde 600’lü yıllarda deniz kabuklarıyla implantasyon tedavisi uygulamışlardır (Rasmussen, 1992).

Eski çağlardan bu yana; rekonstrüksiyon, fonksiyon ve estetik amaçlarından yola çıkılarak bir takım maddeler vücuda implante edilmiştir. “Orta Amerika’da Prehistorik Diş Hekimliği” adlı kitabında Andrews, ilk implantın Honduras’ta yer aldığını anlatmaktadır. Bu implant lateral diş için uygulanan bir deniz kabuğudur. Avrupa ve Ortadoğu’daki arkeolojik kazılarda da tahta, fildişi, kemik, insan ve maymun dişlerinin implant tedavisi için kullanıldığı belirlenmiştir.

John Hunter, 1700’lü yıllarda insan dişini transplante etmeye başlamıştır. Önceden sıkça kullanılmaya başlanan bu yöntemden 1800’lü yıllarda sifiliz gibi bulaşıcı hastalıklar sebebiyle vazgeçilmiştir (Rasmussen, 1992).

Harris 1887 senesinde porselenenden yapılan kurşunla kaplanmış platin postlar, Maggiolo da 1809 senesinde altından yapılmış implant çalışmaları rapor etmişlerdir. Tarih boyunca implant yapımı için araştırmacılar, birçok metali denemiştir. Lambotte 1900’lü senelerde nikel ve altın kaplı; bakır, pirinç, alüminyum, gümüş, çelik ve magnezyumun elektolitik hareketler geliştirdiği, sonucunda da bu maddelerin vücutta korozyona uğradığını belirtmiştir (Misch, 1999).

Strock 1938 senesinde krom-kobalt-molibden maddelerinin alaşımı ile yapılmış implantları, Greenfield ABD’de 1909 senesinde platin ile yapılmış implantları, rapor etmiştir (Misch, 1999).

Subperiosteal implant düşüncesi 1943 senesinde Dahl tarafından ifade edilmiş ve birçok çalışmacı çeşitli araştırmalarıyla bu dizaynın gelişebilmesi için katkıda bulunmuştur (Rasmussen, 1992).

Dental implant materyallerinin dokularda en az korozyonu göstermesi gereklidir ve bu sebeple titanyum güvenle uygulanabilen bir materyaldir fikri ve kemik ile titanyumun başarılı bir uyum sağlamış olduğu fikri Bothe ve ark. tarafından 1940’lı senelerde bildirilmiş, Branemark ve ark., 1960’lı yıllarda çene kemiğine titanyumun uygulamışlardır. Sonraları bu araştırmacılar, uzun dönem implant başarısı fikrini geliştirebilmek çalışmalarına devam etmişlerdir (Branemark ve ark., 1969).

Yumuşak doku ve kemikte titanyum implant uyumunun incelendiği çalışmalarında 1965 senesinde Branemark ilk kez bir hastaya titanyum implant uygulamıştır (Branemark ve ark., 1985). Branemark araştırmalarını insan ve hayvan çalışmaları ile devam ettirerek 1982 senesinde ilk defa Kanada’daki bir konferansta bildirmiş ve belirtilen bu gelişme, dental ve protetik tedavide önemli bir başlangıç olarak kabul edilmiştir.

Dental implant, diş eksikliklerinin tedavisinde hastaya fonksiyon ve estetik kazandırmak amacıyla ağızda; kemiğe, periosta ya da mukoza altına uygulanan, diş kökü görevindeki titanyumdan yapılmış bir materyaldir (AAP, 2001).

Günümüzde dental implantlar, sabit ve konvansiyonel hareketli protezlere birer alternatif haline gelmiş ve kullanımları yaygınlaşmıştır (Stellingsma ve ark., 2004). Periodontal kaynaklı çözümlenemeyen sorunlarda, travma, kök kırıkları gibi durumlarda diş çekimi gerçekleştirildiğinde, doğru yapılmış kanal tedavisiyle hatta

bunu takip eden apikal rezeksiyon tedavisiyle cevap alınamamış ve hareketli protez kullanırken zorluk yaşayan hastalarda dental implant uygulaması artarak devam etmektedir (Lindhe ve Meyle, 2008; Lang ve ark., 2004).

Kemik içine uygulanan ilk dental implant çalışmaları dizayn ve materyal geliştirilmesine yöneliktir. Branemark dental implant sisteminin geliştirilmesiyle osseointegre dental implant sistemleri üzerinde çalışmalar artmıştır. İsveçli araştırmacıların geliştirdiği birçok implant modeli, günümüzde halen uygulanmaktadır (Hobo ve ark., 1990).

1952’de osseointegrasyon fikriyle Branemark sistemi geliştirilmiş ve 1965 senesinde de klinik uygulamalar başlamıştır. İsveç Göteborg Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi’nde 1986 senesinde kurulan Branemark Kliniği dünya çapında ses getirmiştir. 1980’de Kanada Toronto Üniversitesi de bu sisteme geçmiş ve osseointegrasyon fikrinin 1982 senesinde bilimsel olarak kabulü gerçekleşmiştir. Sonrasında da Branemark, Amerikan Dişhekimliği Birliği (ADA)’nin kabul ettiği ilk dental implant sistemi olarak belirtilmiştir (Henry, 1989).

Uygulandıkları kemik ilişkisine göre implantlar için farklı 5 tip geliştirilmiş ve geliştirilen bu implant tiplerinin başarılı uygulama alanları bulunması için çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

Bunlar;

1. Transdental fiksasyon (endodontik implant)
2. Submukozal
3. Subperiosteal (Kemik üzeri)
4. Transosteal (Kemik boyunca)
5. Endosteal (Kemik içi)

### **2.1.1. Transdental Fiksasyon (Endodontik İmplant)**

Mobilite görülmekte olan dişleri sabitleştirilmek amacıyla önerilen bu sistemde dental implant, doğal dişin kanalından apeksine doğru uzanır ve kemik içerisinde sonlanır (Schroeder, 1991).

### **2.1.2. Submukozal İmplantlar**

Gustau Dahl'ın 1943'te belirttiği titanyum implantlardır. Bu implant tipi damakta oluşturulan kavitelerden retansiyon sağlamaktadır. Palatinal kısmın olmasının istenmediği durumlarda, labial uzantılarının kısa olmasının arzu edildiği protezlerde maksiller bölgede atrofi mevcutsa retansiyon amaçlı uygulanır (Ward ve ark., 1999). Maksillada tam hareketli protezlere retansiyon sağlayan, düğme biçiminde tasarlanmış implantlardır. Ancak kullanımı yaygınlaşmamıştır (Schroeder, 1991).

### **2.1.3. Endosteal (Kemik İçi) İmplantlar**

Diş çekiminin ardından soketin rehberliğiyle ya da alveol kretinde frez ile hazırlanan yuvalara uygulanan implantlardır. Silindir tipi, vida tipi, blade tipi ve vent tipi mevcuttur. Protetik restorasyonlara retansiyon sağlayabilmek için doğal dişler ile beraber ya da tek başlarına uygulanabilirler (Hobo ve ark., 1990). Kemik içi dental implantlar 4 ana gruba ayrılırlar:

1. Vida tip implantlar
2. Silindirik tip implantlar
3. Blade implantlar
4. Vent tipi implantlar

Vida tipindeki implantlar kök formunda tasarlanmıştır. Kemiğe çeşitli enstrümanlarla uygulanırlar. Kemik, vida yivlerine uzanarak büyür ve mekanik fiksasyon sağlar. Dental implant tiplerinin diğerlerine göre bu tipin primer stabilizasyonu çok daha iyidir (Spiekermann ve ark., 1995). Son zamanlarda sıklıkla

uygulanan bu implant tipinin, yivlerindeki eğimli yüzeyler sayesinde kuvvetlerden kaynaklanan stresleri azaltıp homojen hale getirip kemiğe doğru ilettikleri kaydedilmiştir (Randow ve ark., 1999).

Silindirik tipteki implantlar kök formunda tasarlanmıştır. Kemik ve dental implantların dış yüzeyi arasında oluşan sürtünme kuvveti sayesinde primer stabilizasyon sağlanır. Kemik ve implant yüzeyleri arasındaki sürtünme kuvveti, uygulanan dental implantın çapının hazırlanan dental implant yuvasına göre bir miktar geniş olmasıyla sağlanır.

Blade tipteki implantlar silindirik tip implant yerleştirilmesinin sıkıntılı olduğu ince alveol kretlerinde, serbest sonlanan vakalarda uygulanmaktadır. Yerleştirilmesindeki güçlükler ve kemikten sökülmeleri gerektiği zamanlarda aşırı kemik kaybı yaşanmasına yol açmaları nedenleriyle fazla uygulama alanı bulamamışlardır (English, 1990).

Vent tipindeki dental implantların tasarımında kemik defektinin küçük miktarda olmasını sağlamak için dental implant hacminin azaltılması fikriyle yola çıkılmıştır. İmplant gövdesinde delikler tasarlanmış ve bu mevcut deliklerde kemik oluşumunun sağlanmasıyla, kemik-implant arasında kayma direncinin artırılması hedeflenmiştir (Spiekermann ve ark., 1995).

#### **2.1.4. Subperiosteal (Kemik Üzeri) İmplantlar**

Ölçü alma işlemi cerrahi uygulandıktan sonra kemik üzerinden sağlanmaktadır, kişiye özel üretilmiş olan ve mukozayla alveol kreti arasına uygulanabilecek şekilde tasarlanmış olan dental implant tipleridir. Oluşan çiğneme kuvvetlerini kemik üzerinde homojen dağıtabilmek amacıyla alveol kretine göre uyumlu eyer şeklinde biçimlendirilmiştir (Hobo ve ark., 1990).

Fazla miktarda alveol kret rezorbsiyonun mevcut olduğu durumlarda, kemik içi dental implant uygulamasının mümkün olmadığı vakalarda bir çözüm alternatifi olarak kullanılabilir. Ancak hazırlanmasından kullanımına kadar pek çok aşamada görülebilecek enfeksiyon riskleri sebebiyle yaygınlaşmamıştır (English, 1990).

### **2.1.5. Transosteal (Kemik Boyunca) İmplantlar**

Mandibulanın alt kenarından başlayıp, düşey doğrultuda ilerleyerek mukozadan çıkış yapan implantlardır (English, 1990). Boyutları çok büyük olduğu için cerrahisi de çok kapsamlı olmak zorundadır ve gerektiğinde bu implant tipini çıkarmak ise oldukça zordur (Spiekermann ve ark., 1995).

## **2.2. İmplant Biyomateryalleri**

Biyomateryaller yabancı cisim reaksiyonu geliştirmeyen dolayısıyla da enflamasyonu azaltan canlı dokularla uyum gösteren yapısal ve fiziksel özelliklerdeki materyaller olarak tanımlanmışlardır (Muddugangadhar ve ark., 2011).

Biyomateryal; biyolojik sistemle uyum gösteren, vücuttaki herhangi bir fonksiyon, doku ya da organ için uygulanacak olan herhangi bir sisteme dahil olarak kullanımını mümkün olabilen maddelerdir (Spiekermann ve ark., 1995).

İdeal olarak kabul edilen dental implant materyalinde bulunması gereken özellikler şu şekilde sıralanmıştır (Lemans ve Natiella, 1986):

- Organizma için zarar oluşturmamalı, biyolojik açıdan uyum göstermelidir.
- Korozyon görülmemeli, mekanik açıdan dayanıklılığı olmalıdır.
- Fonksiyonel olmalı, estetik sağlamalıdır.
- Radyopak olmalıdır.
- Steril edilebilme özelliğinde olmalıdır.

- İhtiyaç duyulan durumlarda çıkartılabilmeli ve uygulaması kolayca sağlanabilmelidir.
- Ekonomik olmalıdır
- Hijyenik olmalıdır.

Bu özelliklerde olduğu belirtilen implant materyalleri, titanyum ve titanyum alaşımlarıdır. Dokuda meydana gelen cevaplara göre dental implant materyalleri 3 grupta toplanır (Sykaras ve ark., 2000):

1. Biyotolere: İmplantasyonu sağlandığında kapsül şeklindeki fibröz özellikli tabaka ile kaplanma özelliğindeki materyaller (zirkonyum, altın, paslanmaz çelik, tantalyum, krom-kobalt alaşımı),

2. Biyoinert: Temas osteogenezi sağlamakta olan, yüzeylerinde kemik apozisyonu mümkün olan materyaller (zirkonyum oksit, TiAl6V4, saf titanyum, alüminyum oksit),

3. Biyoaktif: Uygulandığı dokuyla iyon alışverişi sağlayarak kimyasal bir yapışma oluşturan ve yüzeyinde yeni kemik oluşumu sağlayan, yapışma osteogenezi oluşturan materyaller (karbon silikon, hidroksiapatit, biyoglas, tetrakalsiyum fosfat, trikalsiyum fosfat, florapatit).

Biyoaktif ve Biyoinert biyomateryaller, yüzeylerinde kemik oluşumu sağladıkları için osteokondüktif özellikte kabul edilirler (Sykaras ve ark., 2000). Bugüne kadar yapılan çalışmalarda kullanılan seramik, polimer, karbon, kompozit, metal ve metal alaşımları gibi materyaller implant biyomateryalleridir. Son zamanlarda metal ve metal alaşımları kullanılmaktadır.

İmplant biyomateryalleri; sentetik polimerler, seramik ve karbonlar, metal ve metal alaşımları şeklinde gruplandırılmaktadır.



### **2.2.1. Seramik ve Karbonlar**

Seramik ve karbonlar grubunda; karbon silikon bileşikleri, karbon, alüminyum oksit (alüminyum ve safir) ve seramikler bulunur (Listgarten ve ark., 1992). Uygulandıkları doku yanıtına göre rezorpsiyon gösterebilen (kalsiyum fosfat), biyoaktif özellik gösteren (cam seramik) ve biyoetkisiz nitelikteki (karbon, alüminyum, zirkonyum) tipleri bulunmaktadır. Seramikler biyolojik uyum göstermek açısından üstün özellikler sergilerler (Haubenreich ve ark., 2005), ancak yeterli dayanıklılıkta olmadıklarından kullanımları yaygın değildir (Bernard ve ark., 2002).

### **2.2.2. Sentetik Polimerler**

Sentetik biyomateryaller ile polimerlerin kombine edilmesiyle oluşturulan; hidroksiapatit, cam seramikler, alüminyum oksit materyallerinin fibril veya partikül biçiminde hazırlanmış halidir ve glikozitler, polilaktid veya polivinil alkolün biyolojik yıkıma uğrayan kalsiyum fosfat ile kombinasyonu mümkündür (Muddugangadhar ve ark., 2011). Manipülasyondaki zorluklar, deformasyonlar, sterilizasyonunda yaşanan zorluklar gibi dezavantajları sebebiyle son zamanlarda uygulanmamaktadır (Bernard ve ark., 2002).

### **2.2.3. Metal ve Metal Alaşımları**

İmplant sistemleri metal ve çeşitli metal alaşımlarından oluşmaktadır. Krom-kobalt-nikel, titanyum-vanadyum-alüminyum, çeşitli dayanıklılık derecelerindeki alaşımlar olarak belirtilmiştir (Muddugangadhar ve ark., 2011).

Titanyum, kemiğe ve dokulara yapışma özelliği gösteren biyoyumlu bir materyal olarak kabul edilmektedir. Su ve havayla teması sonucu sahip olduğu mekanik özellikler nedeniyle oksijen iyonları ve titanyum arasında gelişen reaksiyon sonucu yüzeylerinde oksit tabakası meydana gelir (Steinemann, 1998). Üretimi sağlayan firmalar saf titanyumda gelen kuvvete karşı direnç arttırmak sebebiyle çeşitli alaşımlar kullanmak durumunda kalmışlardır (Peterson ve ark., 2003). Titanyumun dişetiyle biyoyumlu olduğu, enflamasyon geliştirmedeği ve çeşitli reaksiyonlar oluşmasına sebep olmadığı bildirilmiş ve bu sayede osseointegrasyonun başarıyla elde edilmesi

sonucunda uzun dönem klinik başarıların sağlanabileceği belirtilmiştir (Albrektsson, 1983; Branemark ve ark., 1969).

Yeni teknikler ve materyaller, mikro ve makro yüzey özelliklerinde geliştirilen değişiklikler sayesinde dental implant tedavisi için klinik uygulamalar büyük bir hızla gelişim göstermektedir. Sonuç olarak Branemark ve ark.'nın İsveç'te yapılmış klinik araştırmalar ve temel bilimlerin ışığında (Bergman, 1983; Albrektsson, 1983; Adell, 1983) 1982'de Toronto'da toplanan Osseointegrasyon Konferansı'nda doğru şekilde uygulanan tedavi prosedürleriyle dental implantlar için klinik başarının öngörülebilir olduğu belirtilmiştir (Zarb, 1983; Lekholm, 1983).

### **2.3. Titanyum İmplant – Kemik İlişkisinde İyileşme**

Bir takım farklar haricinde kemik iyileşmesi sırasında izlenen aşamaları göstermektedir. Bu modeldeki en önemli fark, canlı kemik ile implant yüzeyi arasındaki yapısal ve fonksiyonel bağlantı sağlayan osseointegrasyondur (Ghali ve ark., 2004).

Dental implant biyomateryalinin kemikteki rijit fiksasyon süreci osseointegrasyon olarak açıklanmaktadır (Albrektsson ve ark., 2000). Kemiğin hazırlanması ve implantın uygulanması ile moleküler ve hücrel olaylar başlamaktadır.

İlk 72 saat : Platelet aktivasyonu görülür ve kan pıhtısı oluşur.

İlk 4 hafta : Granulasyon dokusu, fibroplazi ve anjiogenez meydana gelir.

3 hafta-2 ay : Woven kemik meydana gelir.

2 ay-4 ay : Lameller kemik oluşur.

4. ay sonrasında : Kemiğin tekrar şekillenmesi gerçekleşir.

### 2.3.1. Kan Pıhtısı Oluşumu

İmplant uygulanması sürecindeki travma sonucunda kanama gerçekleşir. En uygun cerrahi koşullarda bile operasyon sonrasında kemikte görülen yara bölgesinin komşuluğundaki kompakt kemikte 1 mm nekroz bölge meydana geldiği bildirilmiştir (Roberts, 1988). Sebebinin kortikal kemikteki zayıf kollateral dolaşım ve oluşan enflamasyon olduğu düşünülmektedir. Meydana gelen bu nekroz bölge, kemik-implant arasında kemiğin remodelingi ile birlikte doku adaptasyonunun sağlanmasıyla ortadan kaldırılmaktadır. Kemikteki cerrahi travma nedeniyle implantın uygulanması sırasında dental implant yüzeyiyle ilk temasa geçen kan dokusudur. Hücresel yanıtın oluşmasında kan-implant teması çok önemlidir. İmplant uygulanırken implant yüzeyi ile kemik doku arası kanla dolmaktadır. İmplantın kan dokusuyla temas etmesi sonucu plazma proteinleri implant yüzeyine yerleşir ve platelet adezyonu görülür, plateletlerde aktivasyon ve degranülasyon gerçekleşir. Bilinen mekanizmalar sonucunda pıhtı oluşumu gerçekleşir. Bu pıhtı, meydana gelecek olan yeni kanamalar karşısında bir bariyer görevi üstlenir. Yara iyileşmesinde önemli sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin salınımı platelet aktivasyonu tarafından uyarılır. Platelet aktivasyonu ayrıca osteoblastların proliferasyonunu, osteojenik hücrelerin kemotaksisini sağlayan, ve osteoblast koagülasyonunu hızlandıran enzimleri aktive eder. Dental implant yüzeyindeki fibrinojen, kan dokusunda yer alan bir proteindir. Protrombin trombine dönüşmesi ve fibrinojen fibrine dönüşmesi platelet aktivasyonu sonucunda gerçekleşir. Oluşan fibrin implantın yüzeylerine tutunmaktadır (Gemmell ve Park, 2000; Park ve Davies, 2000).

Osteojenik hücreler gerçekleşen kemotaktik değişiklikler sayesinde implant yüzeylerine doğru göç eder. Osteojenik hücreler; implant çevresinde oluşan yara bölgesinde fibrin sayesinde meydana gelen biyolojik matriksi ve yara bölgesinde yer alan proteinleri takip ederek implant yüzeylerine doğru hareketlerine devam ederler. Meydana gelen pıhtı, sitokinler ve büyüme faktörleri için kaynak niteliğindedir. Pıhtının hücre göçü sırasında görev aldığı ve seçici özellikte olduğu görülür. İmplant yüzey özelliklerindeki değişikliklere göre hücrelerin implant yüzeylerine tutunmasında farklılıklar gözlenir (Gemmell ve Park, 2000; Park ve Davies, 2000).

Enflamatuvar hücreler pıhtı oluşumun ardından bu bölgede toplanmaya başlar. Bölgedeki fibroblast ve monosit göçü de nötrofil infiltrasyonu sonucunda başlar. Debrizin fagositozu ise, monositlerin makrofajlara differansiyasyonu ile gerçekleşir. Hücrel aktivitenin çoğunlukla pıhtı merkezinde meydana geldiği ve en fazla enerji ihtiyacının burada gerçekleştiği bilinmektedir. Anaerobik mekanizma sayesinde ihtiyaç duyulan enerji oluşturulur. Pıhtı merkezinde laktik asit meydana gelir. PH düşer ve bu durumda oksijen azalması görülür sonucunda da mezenşimal ve endotelial hücrelerin kemotaksisinde sorunlar ortaya çıkar (Gemmell ve Park, 2000; Park ve Davies, 2000).

### **2.3.2. Granülasyon Dokusu Oluşumu**

Yeni kan damarı oluşumu (anjiogenezis), kemiğin onarımı ve hücrel aktivite devamlılığı için oldukça büyük bir öneme sahiptir. Makrofajların aktive olması, metabolik aktivitenin yükselmesi ve oksijen tansiyonunun düşmesi sonucunda 48-72 saat içinde anjiogenezis başlar (Amler 1969; Cardarpoli ve ark., 2003). Platelet kökenli büyüme faktörü (PDGF) ve TGF- $\beta$  anjiogenezis gerçekleşirken çok önemli görevlere sahiptirler. Yeni oluşan kapillerin hemen hemen %60'ı granülasyon dokusundan meydana gelir. Diğer kısmı ise gevşek bağ dokusu, fibroblastlar ve makrofajlardan oluşmaktadır. Granülasyon dokusu 4. günde meydana gelmeye başlamaktadır ve yaklaşık olarak 3 hafta boyunca gelişimini sürdürür. Anjiogenezis ve fibroplazi sayesinde geçici bir bağ doku matriksi oluşturulur. Yeni kan damarları, fibroblastlar ve makrofajlar birbirine bağlı şekilde konumlanır. Hücrel aktivite, vasküler ve hücrel gelişim için enerji sağlayan ekstraselüler matriksin sentezini, makrofajların salgıladığı büyüme faktörleri aktive eder. Geçici olarak oluşturulan bağ doku matriksi, yerini fibroblastların oluşturduğu kollajenden zengin matrikse bırakır. 7-10 gün içerisinde bir takım fibroblastların miyofibroblastlara dönüştüğü gözlenir. Bu dönüşüm sayesinde yara kontraksiyonunu başlatılır. Sonuç olarak; dental implantların çevresinde yer alan zengin kapiller ağ ve kollajenin meydana getirdiği dokuya "granülasyon dokusu" denilmektedir (Davies ve Hosseini, 2000).

### **2.3.3. Süngerimsi Kemik Oluşumu (Woven Kemik)**

Kemik oluşumunun başlaması için protein üretiminin, sekresyonunun ve bununla beraber osteoblastların polarizasyonunun gerçekleşmesi gerekmektedir. Öncelikle kollajen haricindeki kemik proteinleri; sialoprotein ve osteopontin implant yüzeyine doğru göç etmeye başlar. Proteinlere kalsiyum bağlanması, kalsiyum fosfat nukleasyonu sayesinde gerçekleşir ve bunun sonucunda kristal büyüme fazı başlatılır. Meydana gelen kollajen matriksi çepeçevre saran interfasiyal matriks oluşur sonrasında da bu matriks maturasyona uğrayarak mineralize hale gelir. Yeni oluşturulan kemik “primer spongios kemik” ya da “süngerimsi kemik” olarak adlandırılır. Süngerimsi kemik; sekresyonun hızlı ve düzensiz olması ile oluşmuş bir kemiktir. Süngerimsi kemikte; düşük mineral yoğunluğu, irrregüler şekildeki osteositlerin oluşumu ve kollajen fibrillerde ise rastgele dizilim gözlenir. Dental implant yerleştirilmesini takiben ilk 4-6 hafta sonrasında süngerimsi kemiğin en yoğun şekilde oluştuğu belirtilmektedir (Albrektsson ve ark., 2003; Berglundh ve ark., 2003).

### **2.3.4. Lameller Kemik Oluşumu**

Lameller kemik, süngerimsi kemik oluşumu gerçekleştikten sonra yaklaşık olarak 2. ayda kemik iliğinin ve Havers yapısının oluşmasıyla süngerimsi kemiğin yerini almaya başlar. Yapının güçlenmesi kollajen fibrillerin paralel dizilimi ile sağlanır. Oluşturulan kemikte, implantın yüklemeye önceki rijit fiksasyonunun sağlanmasında gerekli olan implant yüzeyiyle doğrudan temas içerisindeki primer ve sekonder osteonlar bulunmaktadır (Cardaroli ve ark., 2003; Davies, 1998; Davies, 2003).

### **2.3.5. Kemiğin Yeniden Şekillenmesi (Remodeling Safhası)**

Kemikte yeniden şekillenme, hemen hemen 3. ayın sonu itibariyle başlar. Birkaç hafta yüksek aktivite gösterir hemen ardından hızında düşüş gözlenir ancak yaşam boyunca devamlılık gösterir. Bu aşama, kemik yapısının yüklemeye sonucunda oluşan boyutsal değişikliklerine uyum sağlama özelliğini göstermektedir (Stanford ve Brand, 1999).

## 2.4. İmplant Çevresi Kemikleşme Mekanizması

İmplant çevresindeki kemik rejenerasyonu ve implant yüzeyinde kemik depolanması iki farklı mekanizma halinde ifade edilmiştir (Osborn ve Newsley, 1980).

1. İmplantofugal Kemik Büyümesi (Kontakt Osteogenezisi)
2. İmplantopetal Kemik Büyümesi (Uzaklık Osteogenezisi)

İmplant bölgesinde yapılan kemik hazırlığı sahada mikro bir hasar oluştur ve bunun sonucunda da kemik formasyonunun uyarılmasını sağlayan, onarıcı özellikte bir reaksiyon başlatılır (Hoshaw ve ark., 1994).

*1.İmplantofugal Kemik Büyümesi (Kontakt Osteogenezisi):* Osteojenik hücrelerin implant yüzeyine göçü ve hücrelerin differansiasyonu ile oluşur. Osteojenik hücrelerin kökeni differansiye olmamış perivasküler bağ dokusu hücreleridir. Osteojenik bu hücreler implant yüzeyine göç ederek, osteoblastlara dönüşür ve bunun sonucunda implant yüzeyinde kemikleşme başlar. Bu sayede implant bölgesinde implant stabilitesi ve erken dönem iyileşme sağlanmış olur. Bu belirtilen kemik oluşumu şeklinin klinik açıdan üstün özellikteki bir iyileşme tipi olduğu belirtilmektedir. (Davies, 1998).

*2.İmplantopetal Kemik Büyümesi (Uzaklık Osteogenezisi):* İmplantın komşu yüzeyleri etrafında yeni kemik şekillenmeleri başlar. Oluşturulan yeni kemik, implant yüzeylerine yavaş yavaş göç eder. Bu kemik oluşumu formasyonunda implant ve kemik arasındaki sahada kemik hücresi bulunmayan bir bölüm yer alabilir (Masuda ve ark., 1998).

Piatelli ve arkadaşları çalışmalarında alüminyum oksit partikülleriyle kumlanmış ve tormalanmış dental implantları tavşanlara uygulamışlar, histolojik incelemeleri ışık mikroskobu altında yapmışlardır ve implantların pürüzlü yüzeylerinde implantofugal büyüme, tormalanmış yüzeylerinde ise implantopetal büyüme, olacak şekilde büyüme özelliklerinin 2 değişik türünü gözlemlemişlerdir (Piatelli ve ark. 1998a).

### 2.4.1. Kemik-İmplant İlişkisi

Literatür çalışması sonuçlarına göre kemik ve implant bağlantısının üç farklı şekilde gerçekleşen modellerinden söz edilmektedir (Misch, 1999). Bunlar:

- 1- Fibrointegrasyon (fibro-osteal bağlantı)
- 2- Biyointegrasyon
- 3- Osseointegrasyon

### 2.4.2. Fibrointegrasyon (Fibro-Osteal Bağlantı)

Fibrointegrasyon teorisinde periimplantın, implant ve kemik yüzeyleri arasındaki kollajen lifler sayesinde oluşturulduğu ifade edilmektedir. Kemik trabekülleri yüzeyinden çıkarak, kendisine has bir dağılımla kemik trabekülleri yüzeyine yeniden bağlanan kollajen içerikli liflerin anastomozu, periimplant ligament olarak açıklanır. Bu lif demeti, içerisinde lenf damarları, kan damarları ve sinir bulunduran bağ dokusuyla sarmalanmıştır (Weiss, 1986; Weiss, 1987).

Periodontal ligamentler ve periimplant ligamentler karşılaştırıldığında anatomik açıdan birtakım farkların mevcut olduğu görülmektedir. Kollajen demetlerinin periodontal ligamentte daha kısa olduğu görülür. Periimplant ligamentlerin ise kemik trabekülleri yüzeyinden dik şekilde çıktığı, dental implant yüzeyinde paralel şekilde seyrettiği sonrasında da diğer bir kemik trabekülü yüzeyine dik şekilde tutunduğu izlenir. Çiğneme kuvvetlerinin etkisi sonucunda periimplant ligamentlerin sahip olduğu kalınlık değişiklik gösterir. Periimplant ligamentlerin kalınlığında, çiğneme kuvvetleri; yön, şiddet ve devamlılık durumlarına göre etkinliğe sahiptir. Meydana gelen patolojik kuvvetlerin etkisiyle periimplant ligamentlerde kalınlaşmalar görülür ve bu durum kemik rezorpsiyonuyla sonuçlanır. Çiğneme kuvvetleri meydana geldiğinde periimplant ligamentlerdeki kollajen liflerde gerilme gözlenir. Liflerde gözlenen gerilmeler sonucunda dental implantlara komşuluğu olan kemik dokusunda sıkışma gerçekleşirken dış yüzeylerinde gerilme türünde kuvvetler oluşmaktadır. Gerilme görülen kısım pozitif, sıkışma görülen kısım ise negatif kutuplanır ve sonuçta meydana gelen potansiyel fark

“biyoelektrik akım”ın oluşmasına sebep olmaktadır. Biyoelektrik akım devam ettiği sürece kemik yıkımı gerçekleşir ve bu sebeple implant kayıpları meydana gelebilmektedir. Periodontal ligamentler dişlerde kök yüzeyinde dik şekilde seyrettikleri bilinirken, periimplant ligamentlerdeki kollajen lifler implant yüzeylerine paralel seyreder. Bu durum sonucunda implantların çevresinde, kemik ve implant bağlantısına zarar veren enkapsülasyon oluşumu görülür (Hobo ve ark., 1990). Fibrointegrasyon bağlantısı için her ne kadar önceleri yararlı bir bağlanma şekli olduğu fikri savunulsa da sonraki dönemlerde bu kanı değişmiştir. Bu bağlanma şeklinin dental implant kayıplarına sebep olduğu kabul edilmiştir. Günümüz implantolojisinde oluşması istenmemektedir (Lange ve Putter, 1993; Lemans ve Natiella, 1986; Listgarten ve ark., 1992).

#### **2.4.2.1. Fibroosseöz Bağlantı Oluşumunu Etkileyen Faktörler**

Meffert ve arkadaşlarının 1992’deki çalışmalarına göre kemik ve implant yüzeylerinde bağ dokusu oluşumuna sebebiyet veren faktörler şu şekilde sıralanmıştır (Meffert ve ark., 1992):

- İmplant sisteminde erken yükleme yapılması
- Birleşim epitelinde kemik ve implant yüzeylerinde gerçekleşen apikal göç
- İmplant uygulanırken meydana getirilen fazla basınç
- Kemiğin 47°C’nin üstünde ısınmasına sebep olunması

#### **2.4.3. Biyointegrasyon**

Bu kavram; mikroskobik incelemeler sonucunda doğrudan biyomekanik kemik teması oluşması şeklinde açıklanmaktadır. Kemik ile implant bağlantısını biyoaktif açıdan ifade etmektedir.



#### 2.4.4. Osseointegrasyon

Önceki araştırmalarda implantın kemiğe uygulanmasının ardından etrafında bağ doku meydana geldiği görölmüş ve bu bağ dokunun doğal dişler etrafındaki periodontal ligamentlere benzer nitelik taşıyabileceği belirtilmiştir. Oluşan bağ doku ile implantların üzerinde uygulanan basınçların dişlerde olduğu gibi dağıtılabileceği fikri ortaya atılmıştır (Berman, 1989). İlk defa Branemark ve ark.'nın 1960'lı yıllardaki hayvan modelleriyle yaptıkları çalışmalarında araştırdıkları titanyum kullanımında açığa çıkardıkları bulgular sonucunda osseointegrasyon tanımlanmaya başlamıştır. 1980'li yıllar itibariyle osseointegrasyon, implantasyonda yepyeni bir döneme girilmesini sağlamıştır.

İmplant ve kemik ara bölgesindeki bu önemli bağlantının detaylı bir şekilde belirlenebilmesi için dental implantoloji araştırmacıları tarafından ilk yıllar itibariyle birçok araştırma üzerinde çalışılmıştır (Branemark, 1959; Branemark ve ark., 1969; Branemark ve ark., 1977; Branemark, 1983; Albrektsson ve Zarb, 1993).

#### 2.5. Osseointegrasyon Kavramı

Branemark tanımlamasında osseointegrasyon; "implant yüzeyi ile canlı kemik dokusu arasında fibröz bağ dokusu oluşmaksızın meydana gelen ve ışık mikroskobu düzeyinde görülebilen gerçekteşiş direkt bağlantıdır" şeklinde ifade edilmiştir (Branemark, 1983).

Albrektsson ve ark.; osseointegrasyonu; "üzerine uygulanan yükü taşıyabilen kemik içi implant ve uygulandığı canlı kemik dokusu arasında gerçekteşiş mikroskobik düzeydeki direkt fonksiyonel ve yapısal bağlantıdır" şeklinde açıklamışlardır (Albrektsson ve ark., 1981).

American Academy of Implant Dentistry 1986 yılında osseointegrasyonu; "implanttan kemiğe doğru devamlı gerçekteşiş bir kuvvet iletimini ve dağılımını sağlayan implant ve kemik arasında kemik içermeyen bir doku olmaksızın kurulmuş

olan bağlantıdır” şeklinde belirtmiştir (Berman, 1989). İmplantların kemik dokusunda mobilite göstermemesi sebebiyle bu kavramı ifade edebilmek için “rijit fiksasyon” terimi de kullanılabilir (Albrektsson ve ark., 1986).

1991 yılında Zarb ve Albrektsson osseointegrasyonu “alloplastik materyallerin fonksiyonel yüklemesi sırasında klinik olarak kemikteki asemptomatik rijit fiksasyonunun sağlanması” şeklinde belirtmiştir (Zarb ve Albrektsson, 1991). Bu tanımın içerisinde yer alan “rijit fiksasyon”; implant ya da dişin 500 g ağırlık altındaki hareketinin vertikal ve horizontal yönlerde 75 µm’den daha az olmasını ve klinik olarak mobil olmamalarını ifade etmektedir (Sekine, 1986). Rijit fiksasyon görülmesi implant ve kemik bağlantısının kesin olarak gerçekleştiği anlamına gelmemektedir (Misch, 1999).

Roberts 1988’deki çalışmasında kortikal kemik için tam olarak gerçekleşmiş bir kemikle implantların arayüzeyi sağlanmasında yaklaşık 54 haftanın gerekliliğini bildirmiştir ve osseointegrasyonun implant geometrisinin, yüzeyinin ve konak faktörlerinin etkisiyle değişiklik gösterebileceği belirtilmiştir. Bunlara bağlı olarak osseointegrasyon sağlanmasında gerekli zaman açısından bir sınırlamanın imkansızlığına dikkat çekilmiştir (Roberts, 1988).

### **2.5.1. Osseointegrasyonu Etkileyen Faktörler**

Albrektsson ve ark. 1986’da, osseointegrasyon meydana gelmesinde 6 önemli etkenin olduğunu bildirmişlerdir (Albrektsson ve ark. 1986). Bunlar;

1. İmplant materyalinde doku uyumu
2. İmplant dizaynı
3. İmplant yüzeyi
4. Yük iletimi
5. Cerrahi teknik

## 6. İmplant uygulanacak kemikteki nitelik

### 2.5.1.1. İmplant Faktörü

İmplantla kemiğin bağlandığı bölgedeki artış ile osseointegrasyon için mevcut bölgede de artış görülür. Osseointegrasyonun sağlandığı bölgedeki artış, implantla kemik arası temasın daha güçlü hale gelmesini sağlamaktadır. Bunlara bağlı olarak implantların tasarımlarında yüzeylerin arttırılması yönünde değişiklikler yapılması fikri ortaya atılmıştır. Silindirik geometrideki implantların yerini vida tipindeki implant dizaynının aldığı görülmektedir. Vida tipindeki implantların, silindirik implant dizaynına oranla osseointegrasyonun sağlandığı yüzeyinin daha fazla olması söz konusudur. Bu özelliği göstermesi ile mekanik tutuculuğun sağlanması bakımından avantajları fazladır. Makroskobik değişikliklerle birlikte yüzeyleri pürüzlendirme yöntemleriyle mikroskobik açıdan da yüzeylerde arttırılma sağlanarak osseointegrasyonun sahasında genişletmeler sağlanabilmektedir (Albrektsson ve ark., 1986).

Albrektsson ve ark.'nın, “yivli implantların yüzey alanlarının daha geniş olması sebebiyle kuvvetin kemik dokusu etrafında daha dengeli dağılımı sağlanmaktadır” ifadesi yüzey özelliklerinin önemini vurgulamaktadır (Albrektsson ve Zarb, 1993; Schenk ve ark. 1998).

Yüzeylerinde pürüzlendirilme yapılarak yüzey alanları arttırılan dental implantların osseointegrasyonun sağlanmasında ve başarısında artış görülmektedir. Bunun sebebi osteoblast hücrelerinin pürüzlü yüzeylere rahat tutunma imkanı yakalamasıdır (Caputo ve Standlee, 1987; Schenk ve ark. 1998).

Marco ve ark., osseointegrasyona etki eden sebepler içerisinde implant kaynaklı etkenleri araştırdıkları çalışmalarının sonuçlarına göre; implantların dizaynlarının, materyallerinin ve sahip oldukları kimyasal özelliklerin, yüzeylerine uygulanmış işlemler sonucunda implantların yüzeylerindeki özelliklerin bunlara ek olarak

implantların çap ve boyunun da oldukça etkili olduğunu belirtmişlerdir (Marco ve ark., 2005).

### **2.5.1.2. Kemik Yoğunluğu**

Osseointegrasyonun uzun zamanlar boyunca devamlılığında; alveol kretlerin yüksekliği ve genişliği, kemikte yeteri kadar trabeküler yoğunluğun bulunması ve kemiklerin sistemik açıdan sağlık durumunun uygun olması önem arz eder. Bununla birlikte atrofik alveol kretlerinde greft uygulanması ve kemik genişletme gibi tekniklerle immedat ve/veya geç implantasyonda başarı sağlanabilmektedir (Koray ve ark., 2011; 2015; 2017). Ancak trabeküler kemikteki yoğunluk yetersizse implantlarda osseointegrasyon sağlanamayabilir veya zaman içerisinde implantlar kaybedilebilir (Garg, 2004).

Kemiklerdeki yoğunluk kompakt ile trabeküler kemiklerdeki doku oranlarına ve yapılarına göre D1, D2, D3, D4 olacak şekilde 4 grupta incelenmiştir (Lekholm ve Zarb, 1985). D1 kemiğin, diğer gruplara oranla kan damarı içeriğinin az miktarda olduğu görülmektedir. Bu sebeple beslenmesinin periost yoluyla sağlandığı bildirilmiştir. Homojen yapıdaki kortikal özellikte bir kemiktir. Sıklıkla mandibulada ön bölgede görülür. D2 kemiğin, trabeküler kemiğin kalınca bir kortikal kemikle sarılmasıyla oluştuğu belirtilmektedir. D3 kemiğe göre %40 veya %60 oranlarında daha güçlü olduğu bilinmektedir. Çoğunlukla mandibula arka bölgesinde yer almakla beraber mandibula ön bölgelerinde görülebilir. D2 kemikte kanlanma iyidir. Bu sebeple implant ve kemik ara yüzünde görülen iyileşmenin oldukça iyi olması buna bağlı olarak da osseointegrasyon açısından başarı sağlanması söz konusudur. D3 kemiğin; yoğun trabeküler kemiğin, ince kompakt kemikle sarılmasıyla oluştuğu bilinmektedir. Maksillada ön, hem mandibula hem maksillada arka bölgelerinde de bulunabilmektedir. D4 kemiğin ise sıklıkla maksillanın arka bölgesinde, bazen de mandibula içerisinde yer yer bulunduğu belirtilmektedir. Az yoğunlukta bulunan trabeküler kemiğin ince kortikal kemikle sarılması şeklinde açıklanır (Misch, 2008). Marx ve Garg; D1, D2, D3 kemik tiplerinde dental implant başarısının daha yüksek olduğunu, ancak D4 kemik için başarı oranının düşük olduğunu bildirmişlerdir (Marx ve Garg, 1998).

### 2.5.1.3. Cerrahi Faktör

Cerrahi operasyon süresince kemiklere fazla stres uygulanması ve ısı oluşması durumlarına dikkat edilmeli ve travmatik uygulamalardan kaçınılması sağlanmalıdır. Operasyon esnasında oluşabilecek fazla stres kemiklerde rezorbsiyona sebep olup osseointegrasyonun gerçekleşmesini önleyebilmektedir. Fazla ısınmaların sonucunda kemik doku hücrelerinde protein yapıların denatürasyonu gelişebilir. Proteinlerdeki denatürasyonu sebebiyle implantların etrafında nekrotik tabakalar oluşabilmektedir. Nekrotik tabakalar sebebiyle de implantlar ve kemiklerin arasında fibröz yapıda dokuların gelişmesi söz konusu olabilmektedir. Ericsson ve ark. 1996 yılındaki çalışmalarında “kemik dokuda oluşan ısının kemik hücrelerinin eşik değeri olan 47° C’yi aşmaması gereklidir” ifadesiyle konunun önemini vurgulamışlardır (Ericsson ve ar., 1996).

### 2.5.1.4. Hastanın genel sağlık durumu

Tedavilerin planlanmasında uygun hastaların belirlenmesi oldukça önemlidir (Blanchaert, 1998). Hasta kaynaklı etkenlerde sistemik durum ve kullanılan ilaçların önemi çok büyüktür. Osteoporöz, yaşlılık, romatoid artrit, sigara içilmesi, beslenmede bozukluk, böbreklerde yetmezlik bunlara ek olarak (Mombelli ve Cionca, 2006) radyoterapi görülmesi (Kudo ve ark., 2001), cis-platinum, siklosporin-a, metotreksat (Sakakura ve ark., 2007; McDonald ve ark., 1998), heparin ve warfarin (Callahan ve ark., 1995) kullanımı osseointegrasyon için başarısızlık sebebi olabilecek etkenlerdir.

Yaşlılık sebebiyle kemik dokusunun kanlanması azalmalar, trabeküler boşluklarında artışlar görülmektedir. Bunlara ek olarak paratiroid hormonun salınımı da artış göstermektedir (Baat 2000, Meijer ve ark 2004, Steenberghe ve ark. 2003). Tüm bu etkenlere bağlı olarak kemikteki apozisyonda önemli ölçüde gerekliliği bulunan oksijenlenme durumunda azalmalar görülebilir. Kanlanma problemleri ve hücrelerin azalmış olması gerekli osseointegrasyonun sağlanabilmesini engelleyebilir (Kitamura ve ark. 2004; Steenberghe ve ark., 2003).

Osteoporoz, kemiklerin yoğunluğunda ve hacminde olumsuz etkileri ile bilirse de implantasyon için kontrendikasyonu yoktur. Dental implantların kemikle arasındaki bağlantısını ve kemikteki yoğunluğu arttırabilmek amacıyla çapı büyük olan implant kullanımının tercih edilmesi gerektiği bildirilmiştir (Misch,1999; Steenberghe ve ark. 2003).

Diabetes mellitus, sık görülen Tip 1 ve Tip 2 olarak iki gruba ayrılan endokrin bir bozukluktur. Diyabet kontrolü sağlanamayan hastaların diş çekimleri sonrasında iyileşmelerinde gecikmelerin görüldüğü bilinmektedir (Roos-Jansaker ve ark. 2006; Steenberghe ve ark. 2003). Diyabet hastalığının, kemiğin döngüsü üzerindeki olumsuz etkileri sebebiyle osteoklastların ve osteoblastların sayısının azalmasına sebep olduğu belirtilmiştir (Joseph ve ark. 2000). Dental implantasyon, diyabet hastalığı görülen bireylerde tartışmalı bir hal almıştır. Periodontal sebeplerle diş kayıpları görülmeyen diyabetli hastalarda ve diyetlerini kontrol altında tutan diyabetiklerde implantlarda kayıp oranı daha azdır. Bununla birlikte insüline bağlı diyabet hastalarında, periodontitis kaynaklı diş kayıpları olanlar dental implantlarının başarısızlığı ve kayıpları açısından oldukça fazla risk taşır (Joseph ve ark. 2000). Diyabet hastalığı kontrolde tutulabilen hastaların dental implantasyonları başarıyla sağlanabilir (Cristoph ve ark.2004).

Hipertansiyon, koroner kalp hastalıklarında ana risk etkenidir. Çoğunlukla 50 yaşının üstündeki bireylerin genel olarak asemptomatik şekilde seyir gösteren hastalığıdır. Hipertansiyon tedavisinde medikal yöntem kullanılır. Medikal tedavinin kserostomiye, dehidratasyona, ortostatik hipertansiyona, depresyona ve sedasyona sebep olabilmesi ile dental implantların başarısızlığına neden olabileceği belirtilmektedir. Kserostomi; kandida enfeksiyonlarında, periodontal ve periimplant hastalıklarda, çürüklerde, çeşitli enfeksiyonlarda artışa sebep olmaktadır (Misch, 1999). Bakteriyal endokardit ve kalp kapakçığı hastalıkları cerrahi işlem öncesi antibiyotik profilaksisinin yapılmasını gerektirir. Kardiyovasküler hastalığı olanlarda oral hijyen kötü ise dental implant uygulamasının, periimplant enfeksiyonlardan kaynaklanabilecek bakteriyemiye yol açabilmesi öngörüsüyle kontrendike olarak kabul edildiği belirtilmiştir (Steenberghe ve ark. 2003).

Osseointegrasyonun gerçekleşebilmesi için normal kan pıhtısının oluşması gereklidir. Dental implant yüzeylerine doğru kemik hücrelerindeki göçün sağlanmasında organizasyonu sağlayan fibrin örtünün, büyük önemi vardır. Hemofilinin, trombosit bozukluklarının, damar duvarlarındaki anomalilerin, pıhtılaşma bozukluklarının varlığı, cerrahinin doğru şekilde uygulanabilmesi ve osseointegrasyonun başarılı şekilde sağlanabilmesi açısından risk olarak görülmektedir (Steenberghe ve ark. 2003).

Sigara kullanımının sistemik sağlık bakımından risk teşkil ettiği bilinmektedir. Sigara kullanan 1,3 milyar kişi bulunmaktadır ve sigara kullananların 4,9 milyonunun sigara kaynaklı hastalıklar sebebiyle öldüğü tespit edilmiştir (WHO 2005) (Strietzel ve ark. 2007). Ağız içerisinde uygulanan operasyonlar sonrasında sigara içenlerde yara iyileşmelerinde bozuklukların görüldüğü belirtilmiştir (Crawford, 2003; Lindquist ve ark. 1997). Dental implant uygulamalarında operasyon öncesinde sigara kullanan hastaların sigara sebebiyle gerçekleşebilecek etkilerle ilgili olarak aydınlatılması gereklidir. Sigara kullanımıyla birlikte periimplant kemik kayıpları oluşabilir, yara iyileşmelerinde bozukluklar ve implantların kaybedilmesi riski gözlenebilir (Crawford, 2003; Hinode ve ark. 2006; Strietzel ve ark. 2007). Sigara kullanımının dental implantlarla yapılacak tedaviler için büyük risk olduğu bilinmelidir. Sigara içen hastaların rutin kontrollerine gelmeleri sağlanmalıdır. Kontroller sayesinde oluşan farklılıkların erkenden tespiti ile periimplant dokuların sağlığının korunabilmesi ve kayıpların engellenebilmesinin sağlanması mümkün olabilmektedir (Bain ve May, 1993; Crawford, 2003; Strietzel ve ark. 2007).

## **2.6. Dental İmplantlarda Stabilizasyon**

Dental implantlarda stabilite, implantların yüzeyleri ve kemik doku arasında gerçekleşen yüzey teması miktarına bağlıdır. Bu durum; “primer stabilite” ve “sekonder stabilite” olarak iki farklı başlıkta incelenmektedir (Berglundh ve ark., 2003). Dental implantların başarısıyla birlikte bu başarıyı uzun süre devam ettirilebilmeleri başarıyla sağlanmış bir osseointegrasyona ve primer stabiliteye bağlıdır (Huang ve ark. 2003).

Dental implantın uygulandığı gibi implantın mobilitesinin görülmemesi olarak belirtilen primer implant stabilitesi, osseointegrasyonun sağlanmasında oldukça önemlidir (Adell ve ark. 1981; Albrektsson, ve ark. 1981; Branemark ve ark. 1997; Nedir ve ark. 2004; Neukam ve ark. 2006). Primer stabilitenin sağlanamaması sonucunda uzun süreli bir başarının sağlanması söz konusu olamamaktadır (Adell ve ark. 1986; Lawrence ve ark. 2002; Lioubavina- Hack ve ark. 2006; Sanz ve ark. 1991).

Dental implantlarda primer stabilite; operasyon tekniklerine, implantların dizaynına ve kemiğin durumuna göre oluşmaktadır (Lawrence ve ark. 2002). Dental implantların stabilitesini açıklamak için “implantın lateral, aksiyal ve rotasyonel kuvvetlere karşılık dayanıklılık kapasitesidir” ifadesi kullanılmıştır (Eğilmez ve Ergün 2007; Friberg ve ark. 1999; Mesa ve ark. 2008, Ostmann ve ark. 2006).

Primer stabilitenin sağlanmasında dental implantların ve kemiğin ara bölgesinde sıkıştırıcı özellikte bir stresle birlikte yeteri kadar temasın oluşturulabilmesi önemlidir. İmplantın uygulanması sırasında yeteri kadar stabilite sağlanamamışsa iyileşmenin görüldüğü zaman diliminde gelişebilecek mikro hareketlerin etkisiyle, implantların çevresinde fibröz doku kapsülü oluşmasının mümkün olabileceği belirtilmiştir (Meredith, 1998). Sekonder stabilite; dental implantların uygulanması sonrasındaki iyileşmeyle birlikte osseointegrasyonun sağlanması sırasında kemikteki remodeling ve yük taşıyan trabeküler trajektörlerdeki organizasyon süreci ile sağlanan stabilite halidir. Dental implantların fonksiyonunun başlamasıyla, trabeküler trajektörlerde, yük miktarlarına en uygun şekilde sağlanan organizasyon devam eder (Meredith, 1998). Bunlara bağlı olarak primer stabilite dental implantların uygulanmasının ardından osseointegrasyonun sağlanabilmesinde hemen gerekli bulunurken, sekonder stabilite dental implantların fonksiyonuna başlaması ile meydana gelen kuvvetleri karşılayabilmek için gerekli bulunur (Meredith, 1998; Morris ve ark., 2000).

İmplantolojinin devam eden çalışmaları, implantların uygulanması ve fonksiyona girmeleri arası süreyle ilgili gelişmelerin sağlanmasına odaklanmıştır. Branemark yükleme protokolü, dental implantların uygulanması itibarıyla mandibulanın



yüklenmesinde 3-4 ay, maksillanın yüklenmesinde 6 ay beklenmesini önermektedir (Branemark ve ark., 1977). Araştırmalar neticesinde implantların yüzey özelliklerinin geliştirilip osseointegrasyon hızının artırılabilceği belirtilerek, yükleme zamanı için beklenmesi önerilen sürenin gerekmediği bildirilmiştir (Ericsson ve Nilner, 2002; Becker ve ark., 2003; Kronstrom ve ark., 2003; Attard ve Zarb, 2005). Kemik kalite durumuna göre implantların uygulanmasının ardından yüklemenin de yapılabileceği belirtilmiştir (Joshi ve ark., 2011). Weber ve ark., dental implantlarda yüklenme zamanının belirlenmesi için primer implant stabilitesinin en önemli ölçüt olduğunu bildirmişlerdir (Weber ve ark., 2009).

## **2.7. Dental İmplantlarda Başarı Kriterlerinin Belirlenmesinde İmplant Stabilitesi Ölçüm Metodları**

Dental implantların başarısı ve başarısızlığı tanımlamaları henüz kesinlik kazanamamıştır. Ancak dental implantlarda başarının tespiti amacıyla çeşitli ölçütlere gerek duyulmaktadır. Bu sebeple yıllarca yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen çeşitli teknikler uygulanmıştır (Colomina, 2001).

### **2.7.1. Histoloji**

Osseointegrasyonun gerçekleştiğini kanıtlayan en kesin metottur. Literatürlerde ölümden sonra hastalarda uygulanmış histoloji çalışmalarının olduğu görülmektedir. Kemik ve implantların ara yüzeyleri ile ilgili kesin bilginin sağlanmasında hayvan çalışmaları haricinde histoloji çalışmalarının uygulanabilir olması mümkün olmamaktadır (Paolantonio ve ark., 2001; Piatelli ve ark., 1998b).

### **2.7.2. Ters Yönlü Tork Testi**

Ters yönlü tork testinde, bilgisayar destekli tork sürücüsü kullanılmaktadır. Dental implantlara sürücüyle saat yönü tersi kuvvetin uygulanması sağlanır. Bu kuvvetin dental implantların dönmeye başlamasına kadar artırılması gerekmektedir. Kuvvetin 10 Ncm ve 20 Ncm olacak şekilde uygulanmasının ardından testteki kuvveti geçememiş implantların başarısızlığı tespit edilir. Hayvan çalışmaları için kullanımı oldukça yaygındır. Ters yönlü tork testi ile dental implantların iyileşmesi sürecinde

uzamalara sebep olabileceği, ayrıca kemik ile implantlar arasındaki ara yüzeyde sağlanan bağlantının olumsuz etkilenebileceği düşünülmektedir (Sullivan ve ark., 1996).

### 2.7.3. Perküsyon ve Mobilite Testleri

Bu testteki amaç, duyulabilen ses ile titreşimin ve rezonansın belirlenmesiyle yumuşak dokuda kapsül oluşumunun incelenmesidir. İnsanlarda kulağın, meydana gelen tonların genişliği ve rezonans frekansı belirlenmesinde yetersiz olması, bu yöntemle implantlara gerekli enerji iletiminin sağlanamaması ve klinisyenler tarafından uygulanan kuvvetlerin farklılık gösterebilmesi sebebiyle güven duyulan bir ölçüt niteliğinde değildir. Başarılı bir dental implantın hareketinin 75 mikronun altında olabileceği kabul edilmektedir. Rahatça farkedilebilen bir hareketliliğin kemik ile implantların temas yüzeylerinde bağ dokusunun varlığını kanıtladığı ifade edilmiştir (Meredith ve ark., 1998).

### 2.7.4. Periotest

Periotest® (Medizintechnik Gulden e.K. Modautal, Almanya) periodonsiyumdaki titreşimsel karakteristiğin tekrar oluşturulabilmesini sağlayarak ölçebilen bir cihaz olarak geliştirilmiştir. Bu cihazın asıl amacı; periodontal dokuların desteğinin azalması durumunu sayılabilen veriler aracılığıyla ölçebilmektir (Meredith ve ark., 1997). Periotest, kemik doku ile implantların ara yüzlerindeki stabilite durumunu inceleyen invaziv özelliği bulunmayan bir metottur (Ersanlı ve ark. 2005; Goransson ve Wennerberg 2005; Mesa ve ark. 2008).

Periotest aletinin uç tarafında 8 gr. ağırlığında çubuk bulunmaktadır. Cihazın elektronik ekranı mevcuttur. Aygıtın aktivasyonu ile çubuk implant dayanağı üzerine 4 dakika içerisinde 16 kez hafifçe vuruşlar yapmaktadır. Temasın uzun süreli oluşu, implantın stabilitesinin düşük olduğunu belirtmektedir (Lawrence ve ark. 2002). Periotest değerleri (<-2 ve >-2) implantların erken kayıplarının tespitinde oldukça başarılı bir tanısal metottur. Radyografik çalışmaların verileriyle kıyaslandığında, osseointegrasyonun sağlandığı sıradaki stabilitenin değerlendirilmesinde kapasitesinin yüksek olduğu belirtilmiştir (Mesa ve ark. 2008, Noguerol ve ark. 2006). Periotest

değerleri, (PTV, Periotest Value) kaydetme pozisyonuyla ve aletin açıldırılmasıyla farklılık gösterebilir. Dayanağın takılması kuronun yapılmasıyla implantlardaki dinamik özellikler değişir. Buna bağlı olarak PTV değerlerinde değişiklik görülür. Sonuç olarak, periotestin, hekimler tarafından kullanımlarında değişiklikler gösterebilme durumu sebebiyle osseointegrasyon değerlendirilmesi için başarılı bir yöntem olarak kabul edilmediği belirtilmiştir (Lawrence ve ark. 2002; Meredith, 1998; Mesa ve ark. 2008; Nedir ve ark. 2004; Noguerol ve ark. 2006).

### **2.7.5. Kesme Direnci**

Johansson ve Strid, operasyon sırasındaki kesme direncinden yararlanarak kemik kalitesinde değerlendirilme yapabilmek amacıyla bir metot geliştirmişlerdir (Johansson ve Strid, 1994). Kesme torku, osteotominin uygulanması sırasında elektrik motorunu beslemekte olan akımın incelenmesiyle belirlenmektedir. İmplantların yüklenmesinin öncesinde en iyi iyileşme döneminin belirlenmesinde operasyon sırasında önemli bilgilerin elde edilmesini sağlamaktadır. Ölçümlerin sonradan alınabilmesi mümkün değildir (Da Cunha ve ark., 2004). Dental implantlarda başarısızlığın belirlenebilmesinde kesme torkuna dair alt sınır tespit edilememiştir. Sonuç olarak bu yöntemle implantlar ile kemik arayüzündeki temasın ve implantların stabilitesinin değerlendirebilmesi için gerekli bulgular elde edilememiştir (Friberg ve ark., 1999).

### **2.7.6. İmplantı Yerleştirme Torku**

Johansson ve Strid'in, 1994'te implantı kemik içine yerleştirirken elektronik bir motor kullanmaları, gerekli torka bağlı olarak kemik kalitesinin ve implantların stabilitesinin değerlendirilebilmesini sağlamıştır. Yöntemin geliştirilmesi sonucunda bu teknik, uygulamanın ardından yüklemenin yapıldığı çalışmalarda sıkça kullanılır hale gelmiştir (Da Cunha ve ark., 2004; Ottoni ve ark., 2005). Türkyılmaz çalışmasında kemik kalitesinin yüksek kabul edildiği hastalarda uygulanan implantların yüksek tork değerlerinin gözlemlendiğini bildirmiştir. Türkyılmaz ayrıca, yüksek tork değerlerini belirlediği implantların fazla ISQ değerlerine sahip olduğunu belirtmiştir (Türkyılmaz, 2006). Ottoni ve ark.'nın 2005'teki çalışmalarında, yerleştirme torkunun 32 Ncm'den

fazla olduğu tespit edilen implantların yüklemesinin beklemeden yapılabileceği belirtilmiş tork değerleri 20 Ncm'den az olarak ölçülen implantlardaki başarı oranının çok düşük olduğu belirtilmiştir. Çalışmaların sonuçlarına göre, yerleştirme torkunun dental implantlarda primer stabilitenin değerlendirmesi için güvenli, kolay bir yöntem olarak kabul edilebileceği belirtilmiştir.

### **2.7.7. Rezonans Frekans Analizi (RFA)**

RFA, Meredith ve ark., tarafından implant stabilitesi ölçebilmek amacıyla tasarlanan invaziv özelliği bulunmayan bir metottur (Lawrence ve ark. 2002). Bu metot sayesinde dental implantların cerrahisinin hemen sonrasında iyileşme durumunun incelenebileceği, primer implant stabilite ölçümünün sağlanabileceği belirtilmiştir. Bu teknikte birlikte dental implantların stabilitesi için uzun dönemli takip imkanı yakalanabilmektedir. Osseointegrasyonda sayı olarak ölçüm sağlanabilmektedir. RFA metodunda ostell mentor aygıtı kullanılmaktadır. Bu yöntemle, implantların stabilite durumu; implantlarla kemik kompleksinde rezonans frekans analizini belirleyerek veya ostell cihazında yer alan implant stabilite kotasında (ISQ: Implant Stability Quotient) gösterilen değerlerin okunmasıyla ölçülmektedir (Bischof ve ark. 2004; Eğilmez ve Ergün 2007; Meredith ve ark. 1997a; Meredith ve ark. 1997b, Nedir ve ark. 2004).

RFA'nde, implant stabilite katsayısı implantlara uygulanan titreşim ile belirlenmekte sayı değerleri 1-100 arasında değişim göstermektedir. ISQ birimiyle ifade edilir (Lachmann ve ark., 2006). ISQ değerleri 45 altındaysa implantın başarısızlığı belirlenmiş olur. 60 ve 70 değerlerinin başarıyı gösterdiği belirtilmiştir (Sennerby ve Meredith, 1998; Ostman ve ark., 2005). Kemik elastisitesi 85 üstünde değerler elde edilebilmesine nadir de olsa imkan tanıyabilmektedir. İmmediyat yüklemelerde ise eşik ISQ değeri en az 60 olmalıdır (Ostman ve ark., 2005; Ostman ve ark., 2008).

İmplantların uygulanmasının ardından 30 günde ISQ değerleri düşüş gösterir. Bu durum kemik remodelingi ve yara iyileşmesi sebebiyle oluşmaktadır. ISQ değerlerindeki azalmanın, kemikteki remodeling sürecinin tamamlanmasıyla durduğu gözlenmiştir (Balshi ve ark., 2005; Ersanli ve ark., 2005). İmplantların yüzey özelliği ve

çapları, implantların kemik üzerindeki kısmında uzunluk, implantların uygulandığı kemikteki kalite, implantların kemik içine gömüldüğü derinlik ISQ değerlerinde etkili faktörlerdir. ISQ değerleri, kemiğin yoğunluğunda artış oldukça artmaktadır (Aparicio ve ark., 2006). Pek çok araştırma sonucunda mandibuladaki dental implantlarda ISQ değerinin maksilladaki implantlarda görülen ISQ değeriyle kıyaslanmasında daha fazla olduğu belirtilmiştir. Bu durum da, mandibulanın, maksillaya oranla daha yoğun kemik yapısının olduğunu açıklamaktadır (Bischof ve ark., 2004).

Ostell™ mentor; ölçüm işlemleri tekrar edilebilen, kolaylık sağlayan menüsüyle invaziv özellik göstermeyen bir cihazdır. Ostell™ mentor kitinde; Smartpeg, ölçüm probu, kablo bulunmaktadır. Bu cihaz, implantların osseointegrasyon durumunu veya implantlarda stabiliteyi ölçmek ve implantları yükleyebilmek için uygun zamanın tespit edilmesini sağlayabilmek için kullanılmaktadır. ISQ değerlerinin yüksek oluşu implantlardaki stabiliteyi göstermektedir. Bu yöntemle implantlarda stabilitedeki artma veya azalışlar incelenebilir (Glauser ve Meredith, 2001; Heo ve ark. 1998; Huang ve ark. 2003; Huang ve ark. 2002; Karl ve ark. 2008; Martinez ve ark. 2001; Meredith 1998; Meredith 1997; Nedir ve ark. 2004; Simunek ve ark. 2002; Yang ve ark. 2008).

## **2.8. Osseointegre Dental İmplantlarda Uzun Dönem Başarı Kriterleri ve Başarısızlık Nedenleri**

Osseointegrasyon kavramının ortaya çıkışı itibariyle uzun dönem başarı kriterleri belirlenmeye çalışılmıştır. Bu konuda pek çok araştırmacının klinik ve laboratuvar çalışmaları bulunmaktadır. Dental implantların tedavisinde başarıyı tanımlayabilmek amacıyla yapılan çalışmaların, Amerika Sağlık Enstitüsü tarafından başlatıldığı bilinmektedir. 1978 yılında yapılan Harvard Üniversitesi Konsensus Konferansı'nda implantlarla sağlanan tedavilerdeki avantajlar ve riskler değerlendirilmiştir (Tablo 2-1). Konsensusta implant tedavisindeki başarı durumu objektif ve subjektif olarak incelenmiştir (Schnitman ve Shulman, 1979).

**Tablo 2-1: 1978 Harvard Üniversitesi Konsensüs Konferansı objektif ve subjektif başarı kriterleri**

<p><b>1. Subjektif Kriterler</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Yeterli fonksiyon</li> <li>- Rahatsızlık hissinin olmaması</li> <li>- Estetiğin daha iyi hale gelmesi</li> <li>- Duygusal ve psikolojik açıdan hastanın daha iyi hale gelmesi</li> </ul>
<p><b>2. Objektif Kriterler</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kemik kaybının vertikal boyutun 1/3'ünden daha fazla olmaması</li> <li>- Uygun oklüzal denge ve vertikal boyut</li> <li>- Tedavi edilebilir gingival enflamasyon</li> <li>- İmplantın herhangi bir yöndeki mobilitesinin 1 mm'den az olması</li> <li>- Enfeksiyon semptomlarının olmaması</li> <li>- Komşu dişlere zarar verilmemesi</li> <li>- Parestezi, anestezi gibi durumların veya mandibular kanal, maksiller sinüs veya burun tabanında herhangi bir komplikasyon durumunun olmaması</li> <li>- Kollajen dokuların sağlıklı olması</li> </ul>
<p><b>3. 5 yılda %75 oranında fonksiyonel kullanım sağlanmalıdır.</b></p>

Önceden subjektif ve objektif başarı kriterleri olarak ifade edilen başarı kriterlerinin, osseointegrasyonun ortaya çıkmasıyla tanımlanmış olan objektif kriterlere dönüştüğü bilinmektedir. Şu anda geçerli bulunan Zarb ve Albrektsson'un 1998 yılında yayımlanmış oldukları raporda başarı kriterleri ise şöyle bildirilmiştir (Zarb ve Albrektsson, 1998).

Bu rapora göre başarı kriterleri:

1. Klinik incelemede implantların mobilitesi olmamalı
2. Radyografilerde periimplant bölgelerde radyolusent görüntüler olmamalı
3. İmplantların uygulandığı ilk yıl kemik kayıpları maksimum 0,4 veya 0,5 mm, birinci yıldan sonra görülebilecek yıllık kemik kayıpları 0,2mm'den az olmamalı
4. İmplant kaynaklı geçmeyen ağrının, enfeksiyonun, nöropatinin, parestezinin olmaması
5. İmplantların 5 yıllık başarı oranının %85'ten, 10 yıllık başarı oranının ise %80'den az olmaması

Oral İmplantologların Uluslararası Kongresi'nin 2007'de gerçekleştirilen İtalya Ortak Görüş Konferansı'nda James-Misch Sağlık Skalası düzenlenerek, başarı (optimum sağlık), tatmin edici sağkalım (survival), sağkalımda bozukluk, başarısızlık olarak 4 klinik kategori belirtilmiştir (Tablo 2-2). Araştırmacılar "implant başarı" ifadesini ideal klinik koşullarını tanımlayabilmek amacıyla kullanmaktadır. Bu terim dental implantlarda minimum 12 ay periyodunu içermektedir. "Erken implant başarı" terimi için, 1 ve 3 sene arasındaki dönemin, "orta dereceli implant başarı" için 3 ve 7 sene arasındaki dönemin ve "uzun dönem implant başarı" için ise 7 seneden sonraki dönemin ifade edildiği belirtilmiştir. Klinik olarak hazırlanan raporların implant başarı oranına, protetik sağkalım oranının da dahil olduğu belirtilmiştir (Misch ve ark., 2008).

**Tablo 2-2: Dental İmplantlar için Sağlık Ölçeği (2007 Oral İmplantologların Uluslararası Kongresi, Ortak Görüş Konferansı)**

İmplant Kalite Ölçeği Grup	Klinik Koşullar
1.Başarı(Optimum Sağlık)	a.Fonksiyonda ağrı veya acı yok
	b.0 hareketlilik (mobilite)
	c.İlk cerrahiden beri radyografik kemik kaybı <2mm
	d.Eksuda öyküsü yok
2.Tatmin edici sağkalım (survival)	a.Fonksiyonda ağrı yok
	b.0 hareketlilik (mobilite)
	c.2-4 mm'lik radyografik kemik kaybı
	d.Eksuda öyküsü yok
3.Sağkalımda Bozukluk	a.Fonksiyonda sırasında hassasiyet olabilir
	b.0 hareketlilik (mobilite)
	c.Radyografik kemik kaybı > 4 mm (implant gövdesinin 1/2'sinden daha az)
	d.Sondalamada cep derinliği >7 mm
	e.Eksuda öyküsü olabilir
2.Başarısız (Klinik veya kesin başarısızlık)	a.Fonksiyon sırasında ağrı
	b.Hareketlilik
	c. Radyografik kemik kaybı: implant uzunluğunun > 1/2'sinden fazla
	d.Kontrol edilemeyen eksuda
	e.Ağızda yerleşik değil



Başarı kriterlerinin kabulü sağlanmıştır. Ancak literatürlerde implantların başarısızlığını nitelendirebilmek amacıyla kesinlik kazanmış kriterlerin belirtilmediğini görmekteyiz. Buna rağmen dental implantlarda yüksekliğin yarısından fazlası için krestal kemikte kayıp mevcutsa kritik derecede risk bulunmaktadır. Bu durumdaki dental implantlar başarısız kabul edilmektedir. Bununla birlikte literatürlerde bazı çalışmalarda dental implantlarda fazla kemik kaybının olmasına karşılık fonksiyonun devam ettiği belirtilmektedir (Gapski ve ark., 2003). Linkow ve ark. 1990'da, dental implantlarda başarısızlık etkenlerini şu şekilde belirtmişlerdir (Linkow ve ark., 1990);

- Travmatik cerrahi
- Asepsi ve antisepsi şartlarının sağlanamaması
- Operasyonun, protezin ve diğer aşamaların hatalı uygulamaları
- Protezin yapımı aşamasında dental implantlar üzerine yapılan aşırı yükleme ve stres oluşumuna sebebiyet verilmesi
- Psikolojik olarak sorunları olan hastalara yapılan uygulamalar
- İmplantların yüzeylerinde organik ve inorganik kontaminasyonun oluşması
- Kemik kalitesinde yetersizlik

Dental implantlarda başarısızlık; Esposito ve ark.'nın 1998'deki çalışmalarına göre üç kategoride incelenmiştir (Esposito ve ark., 1998).

a) Biyolojik

- Erken veya primer (yükleme öncesi) başarısızlık: osseointegrasyon sağlanamaması
- Geç veya sekonder (yükleme sonrası) başarısızlık: osseointegrasyonun devam ettirilememesi

b) Mekanik

- İmplantta veya protetik parçalarda oluşan kırıklar

c) İatrojenik

- Sinir harabiyeti
- İmplantlarda hatalı yerleşim
- Estetik, fonetik, psikolojik problemler vb.

Sonuç olarak dental implantların başarısını ve başarısızlığını inceleyen pek çok araştırma yayımlanmıştır. Araştırmacılar dental implant başarısıyla ilgili çeşitli değişik kriterleri belirtmişlerdir; buna bağlı olarak başarının tanımlanması çalışmadan çalışmaya birtakım farklılıklar göstermektedir.

## **2.9. Dental İmplantlarda Marjinal Kemik Kaybı**

Dental implant etrafında gelişen marjinal kemikteki yıkım başarısızlığının belirlenmesinde önemli role sahiptir. Çalışmalar neticesinde protetik yükleme sonrasındaki kemikte görülen yıkım ilk yılda yaklaşık 1,5-2 mm şeklinde belirlenmiştir (Oakley ve ark., 1999). İlk yıldaki kemik yıkımının dental implantların başarısında fazla etkili olmadığı düşünülmektedir. Ancak dişeti çekilmesi vb. durumlarda estetik problemleri oluşturabilmektedir. İmplantların fonksiyon kazanmasıyla oluşan kemik kayıplarıyla ilgili olarak birtakım sebepler belirtilmiştir. Periimplantitisin görülmesi, aşırı oklüzal yüklemenin yapılması, cerrahi travmaya sebep olunması, mikro-aralık bulunması (microgap), implantın tepe modülü ve biyolojik genişliğin tekrar formasyonu bu sebepler arasındadır (Oh ve ark., 2002).

### **2.9.1. Cerrahi Travma**

Cerrahi travmalar dental implantlarda erken kayıp nedenlerindedir (Esposito, 1998). Dental implant preparasyonu esnasında kemik dokuda meydana gelen ısı yükselmesi veya implantların uygulanması ile oluşturulan aşırı basınca bağlı olarak iyileşme sonrasında marjinal kemikte yıkımlar görülebilir (Oh ve ark., 2002).

### 2.9.2. Okluzal Yükleme

Dental implant tedavilerinde başarıyı etkilemekte olan ölçütlerden biri protezlerden ve implantla dayanağın birleşim yerinden implantla kemiğin ara yüzeylerine doğru iletilmiş oklüzal yöndeki kuvvettir. Fonksiyon esnasında meydana gelen kuvvetlerin fizyolojik sınırlarda kalması sağlanmalıdır. Doğru yapılmamış protetik tedaviler ve/veya bireylerde bruksizm vb. restorasyona iletilen fazla kuvvetler oluşturulması nedeniyle implantların çevresinde stres birikimi oluşabilmektedir (Misch 2005). Doğru yüklemenin yapılmadığı implantların etrafında marjinal kemik kaybının gözlemlendiği ve implantlarda osseointegrasyon görülmesine karşılık kayıpların olabileceği belirtilmiştir. İmplantlarla doğal dişler arasındaki en büyük farkın dişlere iletilen kuvvetlerin absorpsiyonunu sağlayan ve bu sayede kemik dokuyu korumakta olan periodontal ligamentlerin implant etrafında olmayışıdır. Dental implantlar osseointegrasyon ile kemiğin içerisinde ankiloz hale gelirler. Böylece marjinal alveolar kemik, kuvvetler altında dayanak bölgesi olarak görev alır (Lindquist, 1988; Isidor, 1997). Rangert ve ark.'nın çalışmasında, maksilla ve mandibulaya uygulanmış dental implantların parafonksiyonel alışkanlıkların bulunması, kron/kök oranının fazla olması, restorasyonların geniş okluzal tablaya sahip olmaları ve uzun kantilever bulunması sebebiyle marjinal kemik kaybına uğradıkları bildirilmiştir (Rangert ve ark., 1995).

Aşırı yükler sebebiyle meydana gelen periimplant dokularda gelişen yanıt kesin bir açıklamayla ifade edilebilmiş olmasa da dental implantların etrafındaki bütün kemiği etkileyebilecek duruma gelebilmektedir. Aşırı yüklerin uygulanmasıyla dokuların yıkımı başlayabilir, mobilitenin de görülmesi sonucunda osseointegrasyon kaybı meydana gelebilir (Lindhe 2003). Lindquist ve ark.'nın, 1988'deki çalışmalarında bruksizmi olan bireylere uygulanan implant destekli sabit restorasyonlarda daha yüksek oranlarda marjinal kemik kaybı gerçekleştiği belirtilmiştir. 1992'de Quirynen ve ark.'nın çalışmasında, yüklemenin ardından ilk yılda oluşan aşırı kemik kaybının bruksizm vb. parafonksiyonel alışkanlıklarla ilgili olduğu bildirilmiştir. Asikainen ve ark., 1997'de yaptıkları çalışmada, osseointegre olmuş implantlara üç ay boyunca ortodontik lastiklerle uygulanana lateral kuvvetler ile, implantlarda marjinal kemik kaybı oluşmadığını belirtmişlerdir (Asikainen ve ark., 1997).

Osseointegrasyonu başarıyla tamamlamış dental implantlar etrafında gelişen ilk kemik yıkımının marjinal kemikte gerçekleştiği bilinmektedir. Marjinal kemik kaybı tanımı Adell ve ark.'nın 1968'deki çalışmasıyla yapılmıştır (Adell ve ark., 1968). Bu tanımda marjinal kemik kaybının; dental implantlarda dayanakla birleşen boyun bölgesinin çevresindeki kemik dokuda gerçekleştiği ifade edilmiştir (Adell ve ark., 1968). Böylece implantlarla dayanağın birleşimindeki gerekli mekanik stabilitenin eksikliğinin; meydana gelen mikron düzeydeki hareket ve aşırı yüklemeler nedeniyle gerçekleştiği belirtilmektedir (Hoshaw ve ark., 1994). Marjinal kemik kaybıyla meydana gelen defektin görüldüğü alan, periimplant dokuların enflamasyonuna sebep olan ağız ortamındaki mikroorganizmaların tutunabileceği bir yüzeyin oluşmasını sağlamaktadır. Defekt alanlarına tutunan mikroorganizmalar direkt kendi etkileri veya ürünlerinin etkisiyle periimplant dokuların enflamasyonuna sebep olmaktadır (do Nascimento 2011).

### **2.9.3. Periimplantitis**

Periimplantitis, fonksiyondaki implantların etrafındaki dokuları etkileyip kemikte kayıpların oluşmasına yol açan enflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (Albrektsson ve Isidor, 1994). Dental implantların çevresindeki dokularda görülen yıkımın, bakteri plaklarının birikmesiyle ilgili olduğu tespit edilmiştir (Lindquist, 1988).

### **2.9.4. Mikro Aralık Bulunması (Mikrogap)**

Dental implantlarla dayanak arasında yer alan boşluğa sızıntılar sebebiyle oluşan enflamatuvar hücrelerin biriktiği gözlenmiştir (Quirynen ve Van Sttenberghe 1993).

### **2.9.5. Biyolojik Genişliğin Tekrar Oluşumu**

İmplantların etrafındaki epitelyal ataşman doğal dişlere benziyor olsa da bağ dokusu ataşmanı daha farklı şekillenmiştir. Doğal dişlerde bağ doku kollajen lifleri dişlere dik şekilde bağlanmaktayken implantların etrafındaki lifler implantlara paralel şekilde uzanmaktadır. Dental implantların etrafında fonksiyona bağlı olarak oluşan

marjinal kemik yıkımı, biyolojik genişlik oluşumuna alan sağlamak amacıyla gerçekleşmektedir (Hansson ve ark., 1983; Gould ve ark., 1984).

### **2.9.6. İmplantın Tepe Modülü**

İmplantın tepe modülü, yükleme sonrasında stres birikiminin olduğu alan ifadesiyle tanımlanmaktadır (Cochran, 1997). Bakteri plağının birikimini engelleyebilmek için bu bölgenin yüzeyi parlaktır. Böylelikle yüzey üzerindeki kuvvet karşılama özelliğinin azaldığı görülmektedir. Parlak yüzeyli bölge iyi temizlenmediğinde bakteri plakların birikimi söz konusu olmaktadır. Bu yüzeyde kemikle bağlantı bulunmadığı için gelen kuvvetler karşılığında direnç gösterememektedir. Sonuç olarak marjinal kemik kaybı gerçekleşebilmektedir (Misch, 1999).

### **2.10. Periimplant Dokular**

Dişler etrafındaki yumuşak doku, dişeti ifadesiyle adlandırılmaktadır. Dental implantlar etrafında yer alan yumuşak dokular ise periimplant mukoza şeklinde adlandırılır. Çevre dokuların incelenmesi sonucu benzerliklerin bulunmasına karşın histolojik açıdan önemli farklılıkların bulunduğu görülmektedir (Apse ve ark., 1991).

İmplantlardaki başarının, etrafındaki yumuşak dokunun sağlıklı olmasına bununla birlikte sağlık durumunun devamlılığının sağlanabilmesine bağlı olduğu belirtilmiştir. Dental implantların cerrahisinde yerleştirilmenin yapıldığı an itibariyle yara iyileşmesi dönemi başlar ve yumuşak doku oluşumu gerçekleşir. Literatürde incelenen çalışmaların sonuçlarına bakıldığında, implantların çevresindeki yumuşak doku bağlantısının 1,5-2 mm'lik epitelyal ataşman ve 1-1,5 mm'lik bağ dokusu ataşmanından meydana geldiği görülmektedir (Berglundh ve ark., 1991). Berglundh ve ark., 2007'de hayvan çalışmalarında, epitelyal bariyerin 6-8 haftada, bağ dokusu kolajen fibrillerinin olgunlaşmasının 4-6 haftada gerçekleştiğini bildirmişlerdir (Berglundh ve ark., 2007). Tomasi ve ark., 2014'te tek diş implant destekli protetik restorasyonları hastalara uygulamış, histolojik incelemesini yapmışlar ve kişiye özel hazırlanmış abutmanların etrafından yumuşak doku biyopsileri alıp 8 hafta sonundaki yumuşak

doku mesafesinin 1,9 mm olduğunu, 1,7mm'lik bağ dokusu bariyeri ve epitel bariyeri olarak toplamda 3,6 mm yumuşak doku bulunduğu belirlemiştir (Tomasi ve ark., 2014).

Histolojik çalışmaların sonuçlarında; periodontal dokular ile periimplant mukoza arasında görülen farklar ve benzerlikler bildirilmiştir (Berglundh ve ark.,1991; Abrahamsson ve ark., 1996). İkisi de alveolar kemiğin üstünde; bağ dokusu ataşmanı, mukozal oluk/dişeti oluşu ve uzun bağlantı epiteli bulundurmaktadır. Dental implantların etrafındaki serbest dişeti, implantların etrafındaki oluşun yumuşak doku duvarını oluşturur. Epitelyal ataşman ise oluk epiteli ve apikalde de bağlantı epitelinden oluşmaktadır. Bu durum doğal dişlerde de aynı şekilde seyreder. Hem diş yüzeyinde hem de titanyum yüzeyde epitelin, hemidesmozomlar ve bazal lamina aracılığı ile tutunduğu bildirilmiştir (Hansson ve ark., 1983; Gould ve ark., 1984). Periodontal dokularda görülen damarlanmanın periodontal ligament ve suprapariostal kaynaklı olduğu bilinmektedir. Periimplant dokuların damarlanmasının ise periodontal ligamentin bulunmaması sebebiyle yalnızca suprapariostal kaynaklı olduğu belirtilmiştir (Berglundh ve ark.,1994).

Periimplant mukozanın bağ dokusu morfolojisinin periodontal dokularla benzerlik gösterdiği bilinmektedir. Bununla birlikte periodontal dokularda görülen sement, periodontal ligament ve ikisi arasındaki fibriller, periimplant bağ dokusunda bulunmamaktadır. Periimplant bağ dokusu daha az miktarda fibroblast ve daha fazla kolajen içerdiği için skar dokusu görünümündedir (Berglundh ve ark., 1991; Moon ve ark., 1999). Bağ dokusu ataşmanı hayvanlarda 1-1,5 mm iken insanlarda 1,7 mm olarak bildirilmiştir (Berglundh ve ark., 1991; Tomasi ve ark., 2014). Periodontal dokularda dişeti fibrilleri interradiküler, alveologingival, horizontal, dentogingival, oblik, dentoperiostal, transseptal, transgingival, semisirküler ve sirküler fibriller olarak belirtilmektedir (Rateitschak, 1989). Periimplant bağ dokusunun fibrilleri ise horizontal ve sirküler fibrillerdir (Rateitschak, 1989). Dişeti bağ dokusundaki kolajen fibriller yüzeydeki semente doğru dik olarak uzanmaktadır, periimplant mukozada yer alan kollajen fibrillerin ise implantların yüzeylerine doğru paralel seyrettikleri tespit edilmiştir (Ericsson ve ark., 1992). Bu bilgiler sonucunda dental implantların etrafında

kolonizasyon sağlayan bakteriler nedeniyle gelişen periimplant yumuşak dokuların enfeksiyonu periodontal dokulardaki enfeksiyonlara kıyasla daha çabuk bir şekilde ilerlemektedir (Heitz-Mayfield, 2008).

### **2.11. Periimplant Doku Hastalıkları**

Dental implantlar yerleştirildiğinde, önceleri ağız florasında bulunan mikroorganizmalara birikebilmelerine imkan tanıyacak fiziksel açıdan değişik yeni bir yüzeyin oluşumu sağlanmaktadır. Koka ve ark., 1993'teki çalışmalarında implantların oral ortama açılmasıyla 4. günün sonunda yüzeylerinde periodontal patojen birikiminin başladığını, 28. gün sonrasında bu birikimin subgingival flora meydana getirecek aşamaya ulaştığını belirtilmişlerdir. Hijyen yetersizliğinde erken dönemlerde implant yüzeylerinde biriken mikroorganizmalar, periimplant dokularda enflamasyona ve dolayısıyla periimplant hastalıkların başlamasına ve ilerleyip kayıpların yaşanmasına sebep olmaktadır (Koka ve ark., 1993).

Periimplant hastalıklar, implant etrafındaki dokularda görülen enflamatuvar bir prosestir (Albrektsson T. ve Isidor, 1994). Doğal dişlerin çevresinde biyofilmin, dişeti kenarının diş yüzeyiyle birleştiği kısımda oluşmaya başladığı ve bakterilerin keratinize olmayan oluk epiteline yerleştiği belirtilmiştir. Bakterilerin salgıladığı lipopolisakkarit, toksin ve enzimler vasıtasıyla direkt yolla ve/veya bireylerde bakterilere karşılık oluşan immün yanıt vasıtasıyla da dolaylı yolla dokularda yıkım gerçekleşmektedir (Kinane, 2008). Gingivitisin erken dönemlerinde vasküler endotelden serum çıkışı, lökosit göçü ve sitokin salınımı gibi immunoenflamatuvar belirteçler görülmektedir. Gingivitiste enflamasyon yalnızca yumuşak dokuda oluşmaktadır. Bakteri plağı birikimiyle doğal dişler çevresinde görülen enflamatuvar durumlar, dental implantların çevresindeki yeni başlayan enflamasyonlarda da görülmektedir (Lang ve ark., 2011). Oluşan enflamatuvar durumlar ilerleyerek dental implantların etrafındaki kemikte hasar oluşturacak düzeylere ulaştığında periimplantitis meydana gelmektedir. Periodontitis ve periimplantitis lezyonlarının her ikisinde de lenfositlerin ve plazma hücrelerinin yüksek oranlarda görüldüğü bildirilmiştir. Periimplantitiste makrofaj ve nötrofil granülosit çok daha fazla miktarda bulunmaktadır (Berglundh ve ark., 2011).

Periodontitiste hasta dokuyla sağlıklı dokuyu ayırmakta olan suprakrestal bağ dokusu kompartmanı yardımıyla enflamatuvar lezyonun kemiğe direkt ulaşması engellenmiş olur (Seymour ve ark., 1979). Periimplant lezyonlarda ise sağlıklı suprakrestal bağ dokusu kompartmanı bulunmadığı için enfeksiyonlar periodontal dokulardakine göre çok daha çabuk gelişim göstermekte ve direkt olarak kemiği etkilemektedirler (Lindhe ve ark., 1992; Albouy ve ark., 2008). Bunlara bağlı olarak; periimplantitis enfeksiyonlarının çok daha hızlı ilerlemekte olduğu ve teşhisiyle birlikte tedavisinin hızlı bir şekilde sağlanmasının gerekli olduğu bildirilmiştir (Heitz-Mayfield ve Lang, 2010).

Oral kavitenin mikroflorası periimplant dokuların mikroflorasının meydana gelmesinde önemli bir etkidir (Lang ve Berglundh, 2011). Sağlıklı periimplant dokularda gram pozitif fakültatif kok ve rodlar yer almaktadır. Fürst ve ark.'nın 2007'deki çalışmalarında implant uygulamasından 30 dk. sonrasında periimplant oluk sıvısından temin edilen mikrobiyolojik örneklerin içeriğinde *Actinomyces* ve *Veillonella* türü mikroorganizmaların yer aldığı tespit edilmiştir (Fürst ve ark., 2007). Periimplant dokuların enflamasyonu sonucunda mikroflorada gram negatif anaerobik bakterilerde artış görülmektedir (Heitz-Mayfield ve Lang, 2010). Hem periimplantitis lezyonları hem de periodontitis lezyonları *P. intermedia* gibi turuncu kompleks bakterilerini ve *Fusobacterium* türlerini, *Treponema denticola*, *Porphyromonas gingivalis*, ve *Tannerella forsythia* gibi kırmızı kompleks bakterilerini içermektedir (Apse ve ark., 1991; Botero ve ark., 2005; Heitz-Mayfield ve Lang, 2010). Ayrıca periimplantitis lezyonlarının bir diğer önemli bakterisi *Staphylococcus aureus*'tur (Leonhardt ve ark., 1999; Botero ve ark., 2005; Heitz-Mayfield ve Lang, 2010).

### **2.11.1. Periimplant Mukozitis**

Zitzmann ve Berglundh 2008'de hazırlamış oldukları bir derlemelerinde periimplant mukozitisin, sondalamada kanama ve/veya süpürasyonla karakterize olduğunu bildirmişlerdir. Enflamasyonun ise yalnızca mukozada gerçekleştiğini belirtmişlerdir (Zitzmann ve Berglundh, 2008). 2008'deki 6. Avrupa Periodontoloji Çalıştay'ında periimplant mukozitisinin implant etrafındaki destek kemik kaybı



görülmeleyen ve tedavi edildiğinde geri dönüşümü olabilen enfeksiyöz bir hastalık olduğu belirlenmiştir (Lindhe ve Meyle, 2008). Devamında yayınlanan bazı raporlarda bir takım düzenlemeler yapılmıştır. Sonuç olarak; periimplant mukozitis tanımı "periimplant mukozada görülen sondalamada kanama ve/veya süpürasyona ilave 2 mm'den az kemik kaybı varlığı" şeklinde bildirilmiştir (Sanz ve Chapple, 2012).

### **2.11.2. Periimplantitis**

Periimplantitis tanımı 1987'de, Mombelli ve ark.'nın periimplant dokularda oluşan enfeksiyöz patolojik değişiklikler ifadesiyle yapılmıştır. 1993'te 1. Avrupa Periodontoloji Kongresi'nde periimplantitis tanımının, "periimplant cep oluşumu ve kemik kaybına yol açan yıkıcı enflamatuvar bir süreç" şeklinde değiştirilmesi uygun görülmüştür (Albrektsson ve ark., 1994). Altıncı Avrupa Periodontoloji Çalıştay'ında periimplantitis, "periimplant mukozadaki sondalamada kanama ve/veya süpürasyon gibi klinik belirtilere ek olarak destek kemik kaybının da gerçekleştiği geri dönüşümlü enfeksiyöz bir hastalık" ifadesiyle tanımlanmıştır (Lindhe ve Meyle, 2008). Bununla birlikte, Sanz ve Chapple 2012'de 8. Avrupa Periodontoloji Çalıştay'ında bildirdikleri ortak görüş birliği raporunda bu tanımlamayı düzenlemişlerdir. Yeni rapora göre dental implant hastalarında, implant uygulamasının ardından ilk radyografinin mevcut olmadığı durumlar için periimplantitis, "sondalamada kanama ve/veya süpürasyon gibi klinik bulgulara ilave olarak görülen 2 mm ve daha fazla kemik kaybı varlığı" ifadesiyle tanımlanmıştır (Renvert ve ark., 2014).

### **2.12. Periimplant Hastalıklara İlişkin Risk Faktörleri**

Periimplant hastalıklar, implantların kemikle başarısız osseointegrasyonunun ardından konak yanıtı ve bakterilerin arasında denge bozulmasının sonucunda gerçekleşir (Mombelli ve ark., 2012). Heitz-Mayfield'in 2008'deki derlemelerinde "periodontitis geçmişi, kötü ağız hijyeni, diabetes mellitus, alkol tüketimi, sigara kullanımı, genetik, ve implant yüzey özelliklerinin periimplant hastalık oluşmasında potansiyel risk faktörleri teşkil edeceği" bildirilmiştir. 2008'deki 6. Avrupa Periodontoloji Çalıştay'ının raporunda "genetik, kontrol altına alınamayan diabetes mellitus, alkol tüketimi ve implant yüzey özelliklerinin risk faktörü olduğunun kesinlik

kazanabilmesi için çok daha fazla araştırmaya gerek olduğu” vurgulanmıştır. Bu raporda; “kötü ağız hijyeninin, periodontal hastalık geçişinin ve sigara tüketiminin periimplantitis için risk faktörleri olduğu” bildirilmiştir (Lindhe ve Meyle, 2008).

### **2.12.1. Periodontal hastalık geçmişi**

Periodontitis kaynaklı diş kayıpları, pek çok hastada dental implantlarla tedavi edilmektedir. Ancak bu hastalarda periimplant hastalıkların görülme olasılığının daha yüksek olabileceği belirtilmiştir (Heitz-Mayfield, 2008). Schou ve ark., 2006’daki derlemelerinde, diş eksikliği tedavisi için uygulanmış, minimum 5 sene fonksiyon gören dental implantlarda periimplant hastalık prevalansını incelemiştir. Bu çalışmada periodontitis sebebiyle dişsizlik görülmekte olan ve dental implantlarla tedavi edilen hastaların periimplantitis insidansı ve marjinal kemik kaybı daha yüksek oranlarda bulunmuştur (Schou ve ark., 2006). Mengel ve ark.’nın çalışmasında sağlıklı periodontal dokuları olan bireylerdeki dental implantların, generalize agresif periodontitis geçmişi olan hastalarda uygulanan implantlarla 10 yıllık karşılaştırmalı incelemesi yapılmıştır. Sonuçlar incelendiğinde; sağlıklı bireylerin implantlarının hepsinin hala fonksiyonda olduğu ve ortalama kemik kaybının ise 0,1 mm olduğu bildirilmiştir. Agresif periodontitisli hastalarda ise 2 adet implantın kaybedildiği, 2 implantın fonksiyona dahil edilemediği ve sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında diş kaybının daha fazla görüldüğü belirtilmiştir (Mengel ve ark., 2007). Periodontal hastalık geçmişi, periimplant hastalık gelişmesinde önemli bir etkidir ve bu fikre destek veren birçok araştırma bulunmaktadır (Ferreira ve ark., 2006; Daubert ve ark., 2015; Renvert ve Polyzois, 2015).

### **2.12.2. Kötü ağız hijyeni**

Lindquist ve ark. 1997’deki çalışmalarında, periimplant kemik kaybı ile kötü oral hijyen arasında korelasyon bulunduğunu bildirmişlerdir (Lindquist ve ark. 1997). Ferreira ve ark., 2006’da yaptıkları çalışmada hastaların periodontal sağlığının, periimplant hastalıkların gelişiminde önemli rolü bulunduğunu bildirmiştir. Bu çalışmada periimplantitis görülen bireylerde bakteri plağı skoru periimplant mukozitis görülen bireylerdekiyle karşılaştırıldığında daha yüksek değerler tespit edilmiştir. Yine bu

çalışmanın bir diğer sonucunda tüm ağız sondalamada kanama skoru %30 üzerinde bulunanlarda periimplant hastalık daha yüksek oranda bulunmuştur (Ferreira ve ark., 2006).

### **2.12.3. Sigara kullanımı**

Sigara içenlerde, iyileşme döneminde görülen damarlanmanın buna bağlı olarak da beslenmenin etkilemesi sebebiyle implantların başarısında düşüşler görülmektedir. Strietzel ve ark., 2007'deki derlemelerinde, sigara kullanımının periimplant hastalıkların gelişmesinde önemli etkisinin bulunduğunu belirtmişlerdir (Strietzel ve ark., 2007). Literatürlerde sigara kullanımının periimplant dokularda komplikasyonlara sebebiyet verdiğini bildiren birçok araştırma bulunmaktadır (Weyant, 1994; Ataoglu ve ark., 2002; Attard ve Zarb, 2002; Roos-Jansaker ve ark., 2006a). Heitz Mayfield ve Huynh-Ba'nın 2009'daki çalışmalarının sonucuna göre; periodontitis geçmişi bulunan ve sigara kullanan bireylerin marjinal kemik kaybı ve implant kaybı oranı daha yüksektir (Heitz Mayfield ve Huynh-Ba 2009). Bain ve Moy 1993'teki çalışmalarında, sigara kullananlarda dental implantlarda kayıp oranını %11,3, sigara kullanmayanlarda bu oranı %4,76 bulmuşlardır (Bain ve Moy 1993). Bain 2003'te sigara kullanımının azaltılarak genel sağlığa katkı sağlanmasıyla birlikte dental implantlardaki başarının arttığını belirtmiştir (Bain, 2003).

### **2.12.4. Diabetes mellitus**

Diabetes mellitus, kanda glikoz seviyesinde artışla ilgili olup insülin yetersizliğiyle karakterize olan kronik metabolik bir hastalıktır (AAP, 2001). Bu hastalık; enfeksiyonların hızlı gelişmesine, yara iyileşmelerinde gecikmelere ve dental implantlarda kayıplara neden olabilmektedir (Fiorellini ve Nevins, 2000). Von Wilmowsky ve ark.'nın 2011'deki deneysel diabetes mellituslü domuzlara dental implantların uygulandığı çalışmalarında, diabetes mellitus grubu için kontrol grubuyla karşılaştırıldığında periimplant doku kesitlerinde 4. ve 12. hafta incelemelerinde kemik-implant temas alanı buna ek olarak da kemikteki mineral yoğunluğu daha azdır (Von Wilmowsky ve ark., 2011). Ferreira ve ark., 2006'daki çalışmalarında, diabetes mellitusun periimplantitis oluşmasında büyük rol oynadığını bildirmişlerdir (Ferreira ve

ark., 2006). Daubert ve ark. 2015'teki çalışmalarında dental implantların kaybıyla diabetes mellitus'un pozitif bir korelasyonu olduğunu belirtmişlerdir (Daubert ve ark. 2015). HbA1c değerleri %7'den az olan hastalarda implantların başarı oranı %85-%95 olarak belirtilmiştir (Marchand ve ark., 2012).

### **2.12.5. Alkol tüketimi**

Alkol tüketimi, dental implantların uygulanmasının ardından doku iyileşmelerini vitamin eksikliklerine sebep olarak etkilemektedir (Schuckit, 1979). Alkolün karaciğerdeki toksik etkilerine bağlı olarak, K vitamin ve protrombin üretiminin baskılanmasıyla koagülasyonda değişiklikler ortaya çıkmaktadır (Walker ve Shand, 1972). Bu nedenle yara iyileşmelerinde gecikmeler görülebilir (Williamson ve Davis, 1973). Alkolün, nötrofiller üzerindeki mobilitenin, yapışmanın ve fagositoz aktivitesinin değişiklikliğine sebep olan etkileri, enflamatuvar yanıt için olumsuzdur (Drake ve ark., 1995). Heitz-Mayfield'in 2008'deki çalışmasında alkol kullanımının periimplant hastalıkları olumsuz etkilediği bildirmiştir (Heitz-Mayfield'in 2008). Galindo ve ark.'nın 2005'teki çalışmalarında marjinal kemik kaybıyla sigara ve alkol tüketimi ilişkisini araştırmışlardır. 3 yılın sonunda bakteri plağında ve dişetlerindeki enflamatuvar lezyonlarda artış görülmüştür. Gün içinde 10 ml üzeri alkol tüketimiyle marjinal kemik kaybı arasında pozitif korelasyon olduğu tespit edilmiştir (Galindo ve ark.'nın 2005).

### **2.12.6. Genetik**

Hastalıklara yatkınlık ve oluşan hastalıkların klinik belirtilerinin konak yanıtı etkilenmesiyle değişiklikleri gibi durumlarda genlerin önemli rolü vardır (Lindhe ve ark., 2008). Bakterilerin ürettiği endotoksinin etkisiyle konak yanıtının oluşmasına bağlı olarak nötrofillerin fonksiyonunda etkili proteinlerin kodlanmasında görevli genlerle bağ dokusunun yara iyileşmesinin ilişkili olduğu bildirilmiştir (Fu ve ark., 2002; Nibali ve ark., 2006). Konaktaki immün yanıt, bakterilerin saldırısına karşılık enflamatuvar belirteçler salgılamaktadır. Periimplantitiste ve periodontitiste artış göstermekte olan en kritik öneme sahip proenflamatuvar belirteç "interlökin (IL)-1"dir (Dinarello, 1994; Salcetti ve ark., 1997). Periimplant enfeksiyon gelişmesi için risk faktörlerinden gen

polimorfizmlerinin önemi bildirilmiştir. Laine ve ark.'nın 2006'da minimum 2 yıl fonksiyon gören implantları olan hastalar üzerinde yaptıkları çalışma sonuçlarına göre; . IL-1RN gen polimorfizminin periimplantitisle ilgisinin bulunduğu tespit edilmiştir (Laine ve ark., 2006). Bununla birlikte, Lachman ve ark.'larının 2007'de yaptığı çalışmada IL-1 genotipiyle periimplantitisin ilişkili olmadığı bildirilmiştir (Lachman ve ark., 2007).

### **2.12.7. İmplant yüzey özelliği**

Albrektsson ve Wennerberg, osseointegrasyonu, dental implantlarla kemiğin ilişkisi şeklinde tanımlamaktadır (Albrektsson ve Wennerberg, 2004). Dental implantların kemikle temas yüzeyi konusunda yapılmakta olan araştırmalar kritik öneme sahiptir. Dental implantların yüzey özelliklerinin, iyileşme sürecinde kemik kalite ve kantitesi açısından önemli rol oynadığı belirtilmiştir (Junker ve ark., 2009). Hızlı bir osseointegrasyon sağlamak buna bağlı olarak da tedavinin süresini azaltabilmek için dental implantların yüzey özellikleri üzerinde çeşitli düzenlemeler yapılmıştır. Yüzey özelliklerinin kimyasal ve/veya fiziksel şekilde modifiyesi sağlanmıştır. Lazzara ve ark.'nın 1999'daki çalışmasında pürüzlendirilmiş yüzeye sahip dental implantların kemikle bağlantısının, cilalanmış yüzeyi olanlara göre çok daha güçlü olduğu belirtilmiştir (Lazzara ve ark., 1999). Heitz-Mayfield'in 2008'deki derlemesinde, implantların yüzey özellikleriyle periimplant hastalıkların arasındaki ilişkiyi belirten yeterli çalışmanın olmadığı bildirmiştir (Heitz-Mayfield, 2008). Lang ve Jepsen 2009'daki çalışmalarında, çok ve orta düzey pürüzlendirilmiş yüzeyi olan dental implantları, hafif pürüzlendirme yapılmış olanlarla cilalanmış implantlarla karşılaştırdıklarında, osseointegrasyonun ilk grupta çok daha hızlı gerçekleştiğini belirtmişlerdir (Lang ve Jepsen 2009). Lang ve Berglundh 2011'deki raporunda, oral kaviteye açılan, pürüzlendirilmiş yüzeyi olan implantların periimplantitis için daha riskli olabileceği belirtilmiştir. Tüm dental implantların yüzeylerinde biyofilm oluşabilmektedir fakat yüzey özelliklerindeki değişiklikler biyofilmi kompozisyon ve miktar açısından etkileyebilmektedir (Lang ve Berglundh, 2011).

### **2.12.8. Aşırı Oklüzal Yükleme**

Periimplant kemik kayıplarının oluşmasında aşırı oklüzal yükleme etkinliği tartışmalı bir konudur. Bazı araştırmacılar, aşırı oklüzal yükleme sonucunda kemikte kayıpların görüldüğünü ve osseointegrasyonun olumsuz etkilendiğini belirtmektedirler (Isidor, 1996). Bununla birlikte çalışmaların bazısında aşırı oklüzal yükleme sebebiyle periimplant bölgede kemikte çok az miktarda kayıp görüldüğü bildirilmiştir. Bunun sebebi olarak da aşırı oklüzal yükleme için periimplantitis başlamasında etkili olmadığını fakat mevcut enflamasyonun ilerlemesinde rol oynayabileceği belirtilmektedir (Kozlovsky ve ark., 2007).

### **2.12.9. Mukogingival Problemler**

Çalışmalar sonucunda implantların çevresindeki keratinize mukoza yetersizliğinin direkt olarak periimplantitis oluşmasına neden olmadığı düşünülmektedir. Ancak uzun dönemde fonksiyonel yapışık dişeti genişliği için periimplant doku sağlığında önem arzettiği belirtilmiştir (Kim ve ark., 2009; Wennstrom ve Lindhe, 1983).

### **2.12.10. Kemik Ogmentasyon Prosedürleri**

Defekli bölgelere kemik ogmentasyon prosedürleri gerçekleştirildikten sonra implantların uygulamasının ardından periimplantitis oluşmasına ilişkin güncelliği olan bulgular yetersizdir. Bununla birlikte fenestrasyon ve dehisens defektlerinin tedavisinde uygulanan yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu prosedürlerinin implantların başarısını düşürmekte olduğu bildirilmektedir. Histolojik çalışmalar neticesinde bukkal dehisens vakalarında yeni kemik oluşumu görülmemekle birlikte yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu vakalarının başarısının %60-100 arası değişiklik gösterdiği belirtilmiştir (Chiapasco ve ark., 2006; Schwarz ve ark., 2007).

### **2.12.11. Deskuamatif Gingivitis**

Deskuamatif gingivitis, mukozada gerçekleşen devamlı deskuamasyonla karakterize olmuş otoimmün bir durumdur. Pemfigus vulgaris, lupus eritematozus, oral

liken planus, müköz membran pemfigoidi ve linear Ig-A dermatozu oral kavitede rastlanabilen lezyonlarla karakterize hastalıklardır. Sistemik lupus eritematozus ve pemfigus vulgaris görülen hastalarda implantlarla tedavilerin başarıyla yapılabildiğini belirten çalışmalar mevcuttur (Altın ve ark., 2013, Ergun ve ark., 2010). Oral liken planus sıkça görülmekte olan oral müköz membran hastalığıdır. Oral liken planus hastalarının implantlarla tedavisi başarıyla gerçekleştirilebilmektedir. Oral liken planusun periimplantitis gelişiminde etkili olduğuna ilişkin güncelliğini koruyan bulgular yetersizdir. Bununla birlikte oral liken planus bulunan hastalarda dental implantların uygulaması sonrasında takiplerini sıkı şekilde yapmak gerekmektedir (Reichart, 2006).

### **2.13. Periimplant Dokuların Değerlendirilmesinde Kullanılan Tanı Kriterleri**

Heitz-Mayfield ve ark.'nın 2008'deki çalışmalarında periimplant dokuları değerlendirmeye başlama zamanı, üst yapının yüklenmesi şeklinde belirlenmiştir (Heitz-Mayfield ve ark., 2008). İmplantların uygulanmasını takiben kemikteki fizyolojik gelişim tamamlandıktan sonra enflamasyon bulguları görüldüğünde radyografik inceleme yapılmalıdır (Lang ve Berglundh, 2011). Periimplant mukozanın enflamasyonunu gözlemlemek için sondalamada kanama, sondalama derinliği, ve/veya süpürasyon varlığını belirlemek amacıyla klinik muayene yapılmaktadır. Periimplantitis teşhisi yapılırken bunlarla birlikte kemikteki yıkımı değerlendirebilmek için radyografik incelemeye gerek duyulur. Dental implantların uygulanmasından sonra kemikteki yapım/yıkım süreçlerinin tamamlanması amacıyla gereken süreyi beklemek de önemlidir (Zitzmann ve Berglundh, 2008). Teşhisi ve tedavisi yapılmadığında periimplant dokuların enflamasyonu ilerlemekte, dental implantların etrafındaki kemiğin rezorbe olmasına, sonucunda da implant kayıplarına sebep olmaktadır (Heitz-Mayfield, 2008).

#### **2.13.1. Gingival İndeks**

“Gingival indeks” incelemeleriyle gingivada renk, kıvam ve sondalama sonucu meydana gelen kanama durumlarına bakılarak periimplant sağlık derecelendirilmesi yapılmaktadır (Löe ve Silness, 1963).

### 2.13.2. Periiimplant Sondalama

Periiimplant hastalık ve sağlık durumlarının teşhisi için, hafif sondalama kuvveti ile (0,2-0,3 N) yapılan periodontal sondalama güvenilir bir yöntemdir (Lang ve ark., 1994; Schou ve ark., 2002). Sağlıklı dokularda sonda ucu epitel bariyeri apikaline doğru uzanabilmektedir. Artışa geçen enflamasyonla beraber sonda penetrasyonu da artmaktadır (Schou ve ark., 2002). Etter ve ark.'nın 2002'deki çalışmalarında, 0,25 N kuvvetle yapılan periiimplant sondalamanın ardından 5 gün içinde mukoza yapısının tekrar restore edildiği tespit edilmiştir. Bununla birlikte periiimplant doku araştırılmasında bu kuvvetle yapılan sondalama için dokuda hasarların oluşturulmadığı bildirilmiştir (Etter ve ark., 2002).

### 2.13.3. Sondalamada kanama

Gingiva enflamasyonlarının teşhisi için sondalamada kanama oldukça önemlidir. Lang ve ark. 1994'teki çalışmalarında, sağlıklı periiimplant dokularda sondalamada kanama görülmediğini bildirmişlerdir. Yine bu çalışma sonuçlarına göre; periiimplant mukozitiste %67, periiimplantitiste %91 oranında kanama görülmüştür (Lang ve ark., 1994). Luterbacher ve ark.'nın 2000'de yaptığı çalışmada sondalamada kanamanın periiimplant hastalıkların teşhisinde önemli bir değişken olduğu belirtilmiştir (Luterbacher ve ark., 2000). Jepsen ve ark., 2015'te sondalamada kanamanın periiimplant hastalık ve sağlık durumunun teşhisi için rolünün önemini vurgulamışlardır (Jepsen ve ark., 2015).

### 2.13.4. Süpürasyon

Süpürasyon, periiimplant dokularda enflamasyonların sonucunda meydana gelen, bakterilerin ve hücrel artıkların bulunduğu bir sıvıdır (Heitz-Mayfield, 2008). Periiimplant hastalıklarda teşhis için "sondalamada kanama" ve "sondalama derinliği" parametreleriyle birlikte süpürasyon parametresi de incelenmelidir (Lindhe ve Meyle, 2008). Roos Jansaker ve ark., çalışmalarında 9-14 yıllık periiimplantitis bulunan dental implantların çevresinde 3 yivin fazlası şeklinde oluşan kemik kaybının süpürasyonla ilişkili olduğunu bulmuşlardır (Roos Jansaker ve ark., 2006a). Periiimplant hastalık teşhisi için kullanılacak kriterlerin araştırılmasının yapıldığı benzer çalışmalarda



periimplantitisle süpürasyonun ilişkili olduğu bilgisini desteklemektedir (Behneke ve ark.,2002; Ferreira ve ark., 2006; Lang ve Berglundh, 2011; Nguyen-Hieu ve ark., 2012).

### **2.13.5. Radyografik değerlendirme**

Dental implantların etrafındaki kemik seviyesinin incelenmesinde standart paralel periapikal radyografi ve panoramik radyografi sıklıkla kullanılan iki tekniktir. Panoramik radyografiler dental implantların etrafındaki kemik seviyesinin incelenmesi için konvansiyonel intraoral radyografiler gibi güven duyulan bir teknik olarak kabul edilmiştir (Kullman ve ark., 2007). Dental implantlarla abutmanların birleşim noktası vb. referans alınabilecek bir nokta ile interproksimal kemik seviyesine kadarki uzaklık, üst yapı yüklemesi esnasında kaydedilip uzun dönemli takibi yapılmalıdır. Sanz ve Chapple 2012'deki raporlarında periimplant hastalıkların prevalans incelemelerinde, başlangıçtaki radyografik verilere ulaşılamadığında, periimplantitis teşhisi için periimplant yumuşak dokuda görülen enflamasyonla beraber implantlar ile protetik yapı arasındaki birleşme yerinden interproksimal kemik seviyesine kadar gözlemlenen minimum 2 mm kemik kaybının gerekli olduğunu belirtmişlerdir (Sanz ve Chapple 2012). Renvert ve ark.'nın 2014'teki periimplantitisle kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmasında, hastalık teşhisi için Sanz ve Chapple kriterleri kullanılmış ve hastalarda % 64 oranında periimplantitis tespit edilmiştir (Renvert ve ark., 2014).

### **2.14. Periimplantitis Mikrobiyolojisi**

Dental implantların çevresindeki kollajen lifler zayıftır. Ayrıca bu bölgedeki kan desteği de azdır. Bunlara bağlı olarak periimplant mukoza bakteri plakları kaynaklı enflamasyona yatkın özelliktedir. Periimplant enfeksiyonların gelişmesine sebep olan bakteri biyofilmi içeriğinin, doğal dişlerde bulunan biyofilmle benzer özellikte olduğu bilinmektedir. Sağlıklı periimplant mukozanın biyofilminde gram (+) fakültatif koklar ve rodler baskın olarak bulunmaktadır. Mikroorganizma kolonizasyonunun dental implantların uygulamasının ardından 30 dakikalık süreçte gerçekleştiği tespit edilmiştir. Aktinomiçes ve veillonella türleri erken kolonizasyonda rol alırlar. Bu kolonizasyon

zaman içinde organizasyon sağlar. Böylece bu bölgede gram (-) mikroorganizma miktarı artar. Sonucunda da baskın hale geldikleri görülür. Fürst ve ark., “periimplant enfeksiyonlarda özellikle *A.actinomycescomitans*, *T. denticola*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. forsythus*, *F. nucleatum*, *E.corrodens* gibi patojenite özelliği fazla olan gram (-) bakterilerin sayısının arttığını” tespit etmişlerdir (Fürst ve ark., 2007).

### **2.15. Periimplant Hastalıkların Prevalansı ile İlgili Çalışmalar**

Prevalansın tanımı, belirlenmiş bir süre içinde çalışmaya dahil edilen, belli bir hastalığı olan toplam birey sayısının tespit edilmesi olarak yapılmıştır (Dorland, 1994). Dental implantların başarı durumu, kemik dokunun korunmuş olmasına ve enflamasyon görülmemesine dayalı olarak belirlenmektedir. Bununla beraber dental implantların hayatta kalma durumu, kemikte görülen ilerlemiş kayıplara ve enflamasyona karşılık oral kavitede uzaklaşmadan ve fonksiyon sağlayarak kalmış olma halidir (Lindhe ve Meyle, 2008). Dental implantların başarısı ve hayatta kalma oranının yüksek olmasıyla birlikte periimplant hastalıkları olan implant/birey sayısında gittikçe artış olduğu görülmektedir (Koldsland ve ark., 2010). Bu sebeple periimplant hastalıkları önleyerek tedavisinin yapılabilmesi amacıyla prevalans çalışmalarının önemi büyüktür (Daubert ve ark., 2015).

Mir-Mari ve ark.’nın 2012’deki çalışmasında tespit edilen prevalans oranları; periimplant mukozitisinde %40, periimplantitiste %16’dır (Mir-Mari ve ark., 2012). Zitzmann ve Berglundh’un 2008’deki derlemelerinde periimplant mukozitis prevalansının olguların %80’inde ve implantların ise %50’sinde görüldüğü periimplantitis prevalansının %56’dan fazla olguda, %28 olduğu ve implantların %43’ünde ise %12 olduğu bildirilmiştir (Zitzmann ve Berglundh, 2008). Roos Jansaker ve ark.’nın 2006’daki çalışmalarında dental implantlarda periimplant mukozitis prevalansını %48 olarak belirlemişlerdir. Bununla birlikte kemik seviyesiyle implant platformunun arasındaki mesafesi 3,1 mm’den fazla olan implant oranı %20,4 bulunmuştur. Kemik kaybı 3,1 mm’den fazla olan ve sondalamada kanama ve/veya süpürasyon görülen duruma, periimplantitis denilmiştir ve periimplantitis oranı hastalarda %16, implantlarda ise %6,6 oranında belirlenmiştir (Roos Jansaker ve ark.,

2006(b) ). Ferreira ve ark. 2006'daki prevalans çalışmalarında, periimplant mukozitis oranını %64,6 ve periimplantitis oranını %8,9 olarak bildirmişlerdir (Ferreira ve ark., 2006). Rinke ve ark.'nın 2011'deki çalışmalarında toplam periimplant mukozitis oranını %44,9 olarak bildirmişlerdir. Belirlenen prevalans, periodontitis görülmeyen ve sigara kullanmayan bireyler için %30,4, periodontitis geçmişi bulunan ve sigara kullanan bireyler için %80'dir. Periimplantitis oranının %11,2 olduğu tespit edilmiştir (Rinke ve ark., 2011). Cecchinato ve ark.'nın 2013'teki çalışmalarında marjinal kemik kaybını incelenmiştir. Yaklaşık 5 yılda implantlar %16, hastalar %30 oranında 0,5 mm üzerinde kemik kaybına maruz kalmıştır (Cecchinato ve ark., 2013). Koldslan ve ark. 2010'daki çalışmalarında yaklaşık 8,4 yıl fonksiyon gören implantların periimplantitis oranının %11-%47 arası farklılık gösterdiğini bildirilmişlerdir (Koldslan ve ark., 2010). Periimplant hastalık prevalansını inceleyen çalışmalarda klinik ve radyografik verilerin beraber değerlendirilmesi ve hastalık şiddeti için de tespit yapılması gerekmektedir (Lindhe ve Meyle, 2008; Zitzmann ve Berglundh, 2008; Koldslan ve ark., 2010). Renvert ve ark. 2014'teki çalışmalarında, Sanz ve Chapple'ın kriterleri uygulanarak periimplantitis tanısı için mukozadaki enflamasyonla birlikte kemikteki kaybın 2 mm'den fazla olduğu durumlar tespit edilmiştir. Bununla birlikte araştırma sonucunda periimplantitisli hasta oranı %63,7 olarak belirlenmiştir. Periodontitis geçişinin ve kardiyovasküler hastalığın olması periimplantitis gelişmesinde önemli etkenlerdir (Renvert ve ark., 2014). Cavalli ve ark.'nın 2015'teki çalışmalarında implant üstü olan hastalar için 2 yıl, 6 ay arayla düzenli, sonraki senelerde bir defa destekleyici tedavi uygulanarak yaklaşık 5 yıllık takip sağlanmıştır. Periimplant mukozitis oranı %50,6, periimplantitis oranı %3,81 bulunmuştur (Cavalli ve ark., 2015). Konstantinidis ve ark.'nın 2015'te yaklaşık 5,5 yıl fonksiyon gören dental implantların araştırıldığı çalışmaları sonucunda periimplant mukozitis oranı %64,5, periimplantitis oranı da %12,9 bulunmuştur. Çalışmaya göre; plak skorunun fazla olması periimplant mukozitis oluşmasında, hastalarda periodontitis geçmişi görülmesi de periimplantitis gelişmesinde etkilidir (Konstantinidis ve ark., 2015). Canullo ve ark.'nın 2015'teki çalışmalarında periimplantitis teşhisi yapılırken incelenen kemik kayıplarının miktarının 3 mm'den fazla olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte hastaların periimplantitis oranını %10,3, implantlardaki periimplantitis oranını %7,3 olarak bildirmişlerdir. Ayrıca sondalamada kanama görülmesinin ve oral hijyenin kötü olmasının periimplantitis risk faktörlerinden olduğunu belirtmişlerdir (Canullo ve ark. 2015). Derks ve Tomasi'nin 2015'teki

derlemelerinde periimplant hastalık prevalansı incelenmiş, çalışma sonunda periimplantitis ve periimplant mukozitis hastalık tanımlarının farkları belirtilmiştir. Elde edilen sonuçlar periimplantitis oranını %1 ile %47 aralığında, periimplant mukozitis oranını %19 ile %65 aralığında değişiklik gösterdiğini belirtmektedir (Derks ve Tomasi 2015).

## **2.16. Periimplant Hastalıkların Tedavisi**

Periimplant hastalıkların tedavisi, periodontitisin tedavisinde olduğu gibi benzerlik gösteren metotlarla yapılmaktadır. Bu hastalıkların ikisinde de görülen mikroorganizmalar benzerdir ve bakteri plakları da ana etkenlerini oluşturmaktadır. Periimplant hastalıkların tedavisi için en başta bakteri plaklarının uzaklaştırılması gereklidir. Dental implantların yüzey morfolojisi girinti ve çıkıntı bulundurması sebebiyle bakteri plaklarının mekanik şekilde uzaklaştırılabilmesi zorluk göstermektedir. Mekanik tedaviler hem zor hem de bakteri kaynaklı lipopolisakkarit gibi artıkları uzaklaştırılabilmek için yetersizdir. Bu sebeple tedavinin birtakım dekontaminasyon işlemlerinin desteğiyle sürdürülmesi gerekmektedir. Periimplant hastalıkların tedavisini yaparken başarıyı arttırabilmek amacıyla yöntemler sistematik olarak uygulanmaktadır. Sistematik yaklaşımın 3 fazı vardır:

1. Hijyen fazı
2. Düzeltme fazı
  - a. Cerrahi olmayan faz
  - b. İmplant yüzey detoksifikasyonu
  - c. Cerrahi faz
3. Destekleyici faz

### **2.16.1. Hijyen Fazı**

Bu fazın amacı; supragingival plağı uzaklaştırmak, gerek görüldüğünde hastayı düzeltme fazı için hazırlamak olarak belirtilmiştir. Öncelikle ağız hijyeni tekniklerinin

anlatılması ve hastaların bilinçlenmesinin sağlanması gereklidir. Hastaların bilgilendirilmesinin ardından, implantların yüzeyindeki diş taşı ve plaklar uzaklaştırılmalıdır. Bu amaçla ultrasonik cihazlar ve küretler kullanılmaktadır. Plastik küretler veya titanyum küretler, titanyum yüzeylerini çizmemekte ve avantaj sağlamaktadırlar.

## **2.16.2. Düzeltme Fazı**

### **2.16.2.1. Cerrahi Olmayan Faz**

Cerrahi olmayan düzeltme fazında sistematik sırayla uygulananlar şu şekilde belirtilmiştir:

- Ağız hijyeni motivasyonu sağlanması gerekli şekilde yapıldığının takibi
- Mekanik temizliğin yapılması
- Antiseptik ajanların kullanılması (klorheksidin glukonat)
- Lokal veya sistemik antibiyotik kullanılması

Hijyen fazındaki bilgilendirme ve ağız hijyeni motivasyonunun sağlanmasının ardından cerrahi olmayan düzeltme fazı uygulanır. Bu fazda öncelikle subgingival ve supragingival biyofilmin uzaklaşması sağlanır. Bu işlemde, dental lazerler, ultrasonik cihazlar, titanyum ve plastik, karbon kaplı küretler, polisaj lastikleri, polisaj fırçaları ve airflow cihazı kullanılmaktadır (Fox ve ark., 1990; Kreisler ve ark., 2002). Genel kurala göre dental implantların yüzeyleri, titanyuma göre yumuşak özellikteki materyallerle temizlenebilmektedir. Polisaj lastiği ve fırçanın yüzeylerin temizlenmesinde kullanımı etkili bulunsa da titanyumun yüzeyini çizebilme ve bölgede kalıntılarını bırakabilme ihtimallerine bağlı olarak çok önerilmemektedir. Dental implantların yüzeylerinin temizlenmesinde plastik küretlerin başarılı olduğu görülmüştür. Bununla birlikte kolaylıkla kırılabilme özellikleri sebebiyle dezavantajlıdır. Titanyumla ve karbonla kaplı küretlerin yüzeylerin temizlenmesinde başarıyla kullanımı sağlanmaktadır. Fakat bu tip küretlerin pahalı olması dezavantajdır. Dental implantların yüzeylerinin temizlenmesinde ultrasonik cihazların oldukça etkili olduğu bilinmektedir. Dikkat

edilerek kullanıldığında yüzeyleri çizmemektedirler. Bununla birlikte pahalı olmaları ve dental implantların pürüzlü özellikteki yüzeylerinde plakların tamamıyla uzaklaştırılabilmesinde etkili olamayabilme durumları dezavantajdır. Dental lazerlerin yüzeyin çizilmemesini sağlaması, doku için selektif olmaları, bakterisidal özellikleri olması sebepleriyle rahat bir şekilde kullanılabilirler bildirilmiştir (Fox ve ark., 1990; Kreisler ve ark., 2002, Schwarz ve ark., 2005). Mekanik temizlik sonrası antibiyotiklerin ve antiseptik ajanların kullanımı sağlanır. Bu sayede, mekanik tedavilerin sonrasında periimplant dezenfeksiyon sağlanmış, bakteriyel yük azaltılmış, ve ulaşımı zor olan bakterilerle birlikte artıklar temizlenmiş olmaktadır. Antiseptik ajanların en çok bilineni klorheksidin glukonattır. Klorheksidin glukonat; mantarlar, gram (-) ve gram (+) aerobik ve anaerobik bakteriler, ve pek çok virüs türü için çok etkili olmaktadır. Gargara ve jel formu mevcut olan klorheksidin glukonatin sıklıkla %0.1-0.2 konsantrasyonları kullanılmaktadır (De Waal ve ark., 2014).

#### **2.16.2.2. İmplant Yüzey Detoksifikasyonu**

Detoksifikasyon “bakteriyel biyofilm tabakasında mineralize ve mineralize olmayan tabakaların kaldırılması amacıyla uygulanan işlemler bütünü” olarak tanımlanmıştır. Dental implantların yüzeylerinin detoksifikasyonunda lazer, kimyasal yöntemler ve fotodinamik terapi uygulanmaktadır. Kimyasal ve mekanik şekilde yapılmış dekontaminasyon işlemi, detoksifikasyonla desteklenmediğinde tedavi başarısında olumsuzluk görülebilmektedir. Dekontaminasyon işleminin yetersizliği şu sebeplerle görülmektedir (Roos-Jansaker ve ark., 2003).

- Dental implantların mikro yapısı için yeterli nüfuzun sağlanamaması,
- Direnç gösteren bakteri mevcudiyeti,
- İlaç dozajının ve bakterisidal etkinliğinin yetersiz olması

Detoksifikasyonun sağlanmasında uygulanan yöntemler lazer tedavisi, kimyasal tedavi ve fotodinamik terapi şeklinde 3 grupta toplanmaktadır. Kimyasal detoksifikasyon ajanları:

- Klorheksidin glukonat
- Hidrojen peroksit
- Sitrik asit
- Fosforik asit
- Delmopinol
- Esansiyel yağlar içeren gargaralar
- İyot
- Serum fizyolojik

Lazer tedavisiyle detoksifikasyonun sağlanması çok etkilidir ve günümüzde sıklıkla uygulanmaktadır. Lazer; fotobiyomodülasyon etki göstermesi, bakterisidal etkinliği, uygulamasının kolay olması, hemostatik özellikte olması ve seçici ablasyon göstermesi sebepleriyle sık kullanılan bir detoksifikasyon metodu olmuştur.

Dekontaminasyon amaçlı kullanılmakta olan lazer türleri:

- Er:YAG
- CO<sub>2</sub>
- Nd:YAG
- Diyot
- Er,Cr:YSGG

Fotodinamik terapi, hücre, molekül ve mikroorganizmalara ışık kaynağı uygulanmasıyla dezenfeksiyonun sağlanmasıdır. Fotodinamik terapi, belirli dalga boyunda spesifik bakterilerin öldürülmesini sağlayan ışığa duyarlı olan bir boyama metodudur. Üç ana bileşeni mevcuttur:

- Dokuya zararsız görünebilir ışık kaynağı
- Toksik olmayan ışığa duyarlı boya
- Oksijen

Mikroorganizmaların etkisiz hale getirilmesini sağlayan radikallerin ve iyonların dönüşümü oksijenle sağlanmaktadır. Işık duyarlılığı olan boya olarak metilen mavisi, toludin mavisi ve siyanin kullanılır. Işık kaynağı görevinde çoğunlukla CO<sub>2</sub> ve diyot lazerler kullanılmaktadır. Belli süre boyunca, belli bir dalga boyunda uygulanmakta olan fotodinamik terapinin *A.actinomycescomitans*, *P. gingivalis*, *P. intermedia* gibi yüksek patojenite özelliğindeki bakterilerin yok edilmesinde önemli etkinliği kaydedilmiştir (Dortbudak ve ark., 2001; GURSOY ve ark., 2013; De Angelis ve ark., 2012; Mellado-Valero ve ark., 2013; Valderrama ve Wilson, 2013).

### 2.16.2.3. Cerrahi Faz

Periimplantitis lezyonlarında cerrahi faz uygulanmasının nedenleri şu şekilde belirtilmiştir:

- Hijyen ve cerrahisiz düzeltme fazı uygulamaları yapılsa da reosseointegrasyon sağlanamaması,
- Kemik kaybının görüldüğü bölgede erişim zorluğundan kaynaklanan dekontaminasyonun ve dezenfeksiyonun sağlanamaması

Cerrahi faz uygulamasının öncesinde hijyen ve cerrahisiz fazların doğru şekilde yapılmış olması gereklidir. Hastanın belli bir sürelik idame fazı kontrollerinde değerlendirmesi ve ağız hijyeni için motivasyon sağlanması, cerrahi faz öncesinde kesinlikle uygulanması gereken kriterlerdir. Bununla birlikte cerrahi öncesinde bölge sterilizasyon ve dezenfeksiyon işlemleri tedavinin sonuçlarını doğrudan etkilemektedir. Cerrahi bölge dekontaminasyonunun sağlanması oldukça önemli olmaktadır. Cerrahi fazın tedavisinin yöntemleri iki temel başlık altında toplanmaktadır:



- Rezektif yöntem: periimplant cep eliminasyonu ve implantoplasti
- Rejeneratif yöntem: yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu (YKR) ve yönlendirilmiş doku rejenerasyonu (YDR)

Cerrahi faz için uygulanabilecek metodu belirleme faktörleri:

- Cerrahi bölgenin yeri: posterior bölge veya anterior estetik bölge
- Kemik yıkım morfolojisi
- Hastanın oral hijyen motivasyonu
- Klinisyenin tecrübesi
- Hastanın sosyo-ekonomik durumudur.

Cerrahi uygulanması gereken alan anterior bölgedeysse estetik kaygılar sebebiyle rejeneratif yöntem önerilmektedir. Rejeneratif yöntem sayesinde defekt bölgesinin ve dişeti marjininin olması gerektiği konumda tedavisi sağlanabilmektedir. Kemik yıkımının vertikal olması durumunda bölgenin greftlenmesi sağlanacağından rejeneratif yöntem uygulanmaktadır. Yıkımın horizontal olması durumunda rezektif yöntem uygulanır (Persson ve ark., 2004).

Rezektif yöntem: Bu yöntem ile, hiperplastik veya patolojik cep eliminasyonunun sağlanması ve hastaların implant bölgelerinde hijyeni sağlayabilecekleri ortamın oluşturulması amaçlanmaktadır. Horizontal kemik kaybının varlığında ve bölgede rejeneratif işlemler yapılamadığında uygulanmaktadır. Bu metotla bakteri plağı birikiminin azaltılması için implantların yüzeylerinin düzleştirilip parlatılmasının sağlandığı implantoplasti işlemi yapılmalıdır (Romeo ve ark., 2005).

Rejeneratif yöntem: Bu yöntemin amacı, defekt bölgesinin osteoblast hücrelerinden izolasyonunu sağlayarak, epitel ve bağ dokusu hücreleri gibi hızlı

proliferasyon sağlayan hücre göçünün engellenmesidir. Buradaki izolasyonun sağlanabilmesinde bariyer membranlar kullanılmaktadır (Nyman ve ark., 1987; Mombelli ve Lang, 1998). Rejeneratif yöntemle uygulanan YDR tekniğiyle, defekt bölgesi bariyer membranla örtülür. Böylece bölgede osteoblast hücrelerin göçünün sağlanması esas alınmaktadır. YKR tekniğindeyse, defekt bölgesinin öncelikle greftlenmesi ve üzerine bariyer membran örtülmesi sağlanır. Rejeneratif yöntemlerin başarı ile uygulanması sağlanmaktadır. Ancak tedavi sonucunun öngörülebilirliği yoktur (Hurzeler ve ark., 1995).

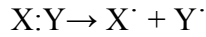
### **2.17. Serbest Radikaller**

Hücrelerin yapıtaşını meydana getiren moleköl atomları birbirine kovalent bağlar ile bağlanmaktadır. Kovalent bağ, paralel olmayan yörüngeleri bulunan komşuluğu olan iki atom elektronlarının ortak kullanması esasına dayanmaktadır. Gereкли enerjinin sağlanması sonucunda bağın kopmasıyla serbest radikal (SR) olarak adlandırılan, yapılarında bir veya daha fazla eşleşmemiş elektronu olan moleküler veya atomik türlerin meydana geldiği görölmektedir (Valko ve ark., 2006). SR tek sayıda elektronu olan buna bağlı olarak stabil olamayan, çok aktif hareket eden basit bir moleköl türüdür. SR, aktif hareketleri sebebiyle bütün hücre bileşenleriyle etkileşebilirler ve bütün hücre fonksiyonlarının sonucu olarak da oluşabilmektedir (Sofuoğlu ve ark., 2007). Stabilitesi olamayan, aktif özellikteki SR kendisini yüksek derece reaktif yapabilen tek sayıda elektronu bulunması sebebiyle gerekli elektronunu alıp stabilitesini sağlayabilmek amacıyla diğer bileşikler ile hızlıca reaksiyon oluşturmaktadır. Yakınında bulunan bileşiğin elektronunu alarak elektronunu almış olduğu bileşiği SR haline dönüştürmektedir. Böylece bu reaksiyonun zincirleme şekilde canlı hücrede devamlılığı sağlanır ve sonucunda da hücre bozulmaları görölmeye başlar (Mahajan ve Tandon, 2004).

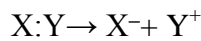
SR negatif ve pozitif yüklü ya da yüksüz şekillerde bulunabilir, oksidan görevi gördüğu gibi redüktan olarak da görev yapabilirler. İki adet SR reaksiyonu sonucu her biri radikal özelliğini kaybetmektedir. Radikal özellikte olmayan başka bir molekülle reaksiyonu sonucunda da yeni bir SR oluştuğu bilinmektedir (Afonso ve ark., 2007;

Cheeseman ve Slater, 1993). Radikaller tanım olarak; “eşleşmemiş elektronun atomik veya moleküler orbitali kendi başına işgal edilmiştir ve sembol üzerine bir nokta konularak belirtilmektedir.” (Halliwell ve Gutteridge, 1986). SR’ler üç yol ile oluşmaktadır;

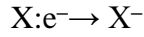
1. Kovalent bağların homolitik olarak kırılması: Kovalent bağlı normal özellikteki moleküllerin iki kısmında da ortak elektronların bir tanesinin kalması şeklinde gerçekleşen homolitik bölünmedir. Yüksek sıcaklık ve yüksek enerjili elektromanyetik dalgalar bağın kırılmasına sebep olmaktadır. Kırılmanın gerçekleşmesiyle bağ yapısının iki elektronu da ayrı ayrı atomlarda kalmışsa, bu türdeki kırılma homolitik kırılma olarak adlandırılmaktadır. Böylece iki atomda da eşleşmemiş elektron kalmaktadır.



2. Normal bir molekülden bir elektron kaybı veya molekülün heterolitik bölünmesi: Radikal özellikte olmayan bir moleküldeki elektronun kaybıyla dış orbitalde eşleşmemiş elektron kalmaktadır. Böylece radikal özellikte bir formun oluştuğu görülmektedir. Glutasyon, askorbik asit, tokoferoller gibi hücrel antioksidanların radikal türlere elektron vermesiyle radikaller indirgenirken, kendileri ise radikal forma dönüşmektedir.



3. Normal bir moleküle elektron transferi: Normal bir moleküle tek elektron eklenerek oluşmaktadır. Radikal özellikte olmayan moleküle tek elektron verilmesiyle dış orbitalde eşleşmemiş elektron meydana gelir. Böylece indirgenme sonucunda radikal oluşumu gerçekleşir. Örnek olarak;  $O_2$ ’nin tek elektronla indirgenerek radikal forma dönüşmesi ve süperoksit ( $O_2^{-}$ ) oluşması verilebilir.



Belirtilen üç tepkimenin herhangi biri oluştuğu zaman, radikal özellikte olmayanların radikal hale geldiği görülmektedir. SR'lerle radikal özellikte olmayan moleküllerin tepkimesi sonucunda, yapılar SR'lere dönüşüp hasar zincirinin yayılmasına sebep olurlar (Valko ve ark., 2007; Chapple, 1997, Seifried ve ark., 2007). Yüksek reaktif özellikte olan ve çok çeşidi bulunan SR'in; hücre ve doku fonksiyonlarında kritik öneme sahip birçok çeşitteki biyomoleküllerin elektronlarını söküp onların oksidasyonuna sebep olduğu bildirilmiştir (Battino ve ark., 2002).

O<sub>2</sub> ve azot dioksit (NO<sub>2</sub>) molekülü SR'lerin kaynağıdır. Organizma içinde meydana gelen SR'lerin çoğunu oksijen kaynaklı radikaller oluşturmaktadır. O<sub>2</sub> toksik etkiye sahip değildir. Ancak aerobik hücre metabolizmasının etkisiyle serbest oksijen radikaline dönüşmektedir (Seifried ve ark., 2004; Lam ve ark., 2008). Azot ve klorin türevindeki SR'ler de mevcuttur. Ancak biyolojik ortamda en çok süperoksit (O<sub>2</sub><sup>•-</sup>), hidroksil radikali (•OH), nitrik oksit (NO<sup>•</sup>) gibi oksijen türevi olan SR'lerin görüldüğü bildirilmiştir (Battino ve ark., 2002).

### 2.17.1. Serbest Radikallerin Tarihçesi

OS ve SR teorisi kökenleri, 19. yüzyıl sonuna dayanır. Fenton 1876 yılındaki, hidrojen peroksit ve Fe<sup>++</sup> iyonlarının bir araya gelmesiyle tartarik asit oksidasyonu görüldüğü keşfiyle ilk adımı atmıştır (Fenton, 1876). Fenton'un 1894'teki çalışmasında, Fe<sup>++</sup> iyonunun bu reaksiyon için katalizör olduğu belirtilmiştir (Fenton, 1894). Reaksiyonun ürünü dihidroksimaleik asit, 1896'da saptanmıştır (Fenton, 1896).

1900'de Michigan Üniversitesi'nde Moses Gomberg'in SR yapısında olan trifenilmetil radikali keşfiyle, SR'lere ilişkin çalışmaların yapılması başlamıştır (Schoepfle ve ark., 1948; Ihde, 1967). Gomberg, heksafeniletan senteziyle ilgili çalıştığı sırada renksiz trifenilmetil halojenlerinin gümüşle reaksiyonu sonucunda sarı renkteki

trifenilmetil radikalinin oluştuğunu tespit etmiştir. Oluşan bu yeni radikal çözeltiliyken ve kristal formdayken yüksek dayanıklılık göstermiştir (Gomberg, 1900).

1927’de Binger ve ark.’nın çalışmasında oksijen molekülünde toksik etkinin olduğu bildirilmiştir. 1931 yılında Haber ve Willstätter, 1932 yılında Haber ve Weiss çalışmalarında hidroksil radikalının, hidrojen peroksit ve süperoksit anyonuyla beraber zincirleme bir reaksiyon oluşturduklarını bildirilmişlerdir. Reaksiyonun sonunda, hidrojen peroksit su molekülüne dönüşmektedir (Haber ve Weiss, 1932). Güncel çalışmalarda Haber-Weiss reaksiyonunun ürünü olarak hidroksil radikali ortaya çıktığı bilinmektedir. Bu reaksiyonun hücrelerde oluşan ROT’nin birçoğunun oluşmasında etkili olduğu belirtilmektedir.

1950’lerde yapılmış olan in vitro çalışmaların sonuçlarına göre ROT’nin hücrelerde meydana geldiği belirtilmiştir. 1954 yılında Commoner ve ark.’nın, elektron spin rezonans (ESR) tekniği kullandıkları çalışmalarında, SR’lerin hücrelerde meydana geldiğini açıklayan bulgular Nature dergisi tarafından yayımlanmıştır. Bununla beraber metabolik aktif özellikteki dokular içerisinde meydana gelen SR seviyesinin diğer dokularla karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu belirtilmiştir (Commoner ve ark., 1954).

II. Dünya Savaşı’nda patlatılan atom bombalarının sebep olduğu ölümler ve sağ kalanlarda yaşam süresinin kısalığı doğrudan SR biyokimyası çalışmalarının doğuşuna neden olmuştur (Devasagayam ve ark., 2004). SR’lerin toksik ajan olması fikri Rebecca Gerschman ve ark.’nın 1954’te öne sürmesiyle araştırma konusu haline gelmiştir. Yaşlanma için SR teorisi 1956’da Denham Harman’ın çalışmalarıyla açıklanmıştır (Gerschman ve ark., 1954). Denham Harman bildirdiği teorisiyle “biyolojik oksidasyonların sonucunda meydana gelen SR’lerin tesadüfi ve birikimsel hücre hasarını oluşturup, dokuların ve organların yaşlanmasında etkili olabilecekleri, SR’lerin geniş çapta hücresel hasarlara, mutagenezlere, kanser oluşumuna sebep olabileceği ve yaşlanma dejeneratif süreci için olumsuz etkilere sebep olabileceği” vurgulanmıştır (Gerschman ve ark., 1954).

McCord ve Fridovich 1969'da süperoksit dismutazı, Fenton paradigması ile keşfettikten sonrasında, organizmanın SR'lerini araştıran bilim dalının çağ atladığı görülmüştür ve SR'lerin biyolojik açıdan önemleri konusu kesinlik kazanmıştır (McCord ve Fridovich 1969).

1972'de Harman'ın SR teorisi devamlılığında yaşlanma konusunun mitokondrial teorisi açıklanmıştır. Bahsedilen teoride hücrelerde bulunan kusurlu mitokondri artışı sonucunda yaşlanmanın meydana geldiği görüşü bildirilmiştir. 1988'de Richter'in çalışmasıyla mitokondriyal solunum zincirinin hücrelerdeki oksijen radikalleri için ana kaynak olduğunu ve tüketilmekte olan oksijenin ortalama %1-4'ünün SR'lere dönüşmekte olduğu tespit edilmiştir (Harman, 1972).

1987'deki nitrik oksit (NO) keşfiyle birlikte "endothelium-derived relaxing factor"ün aslında NO olduğu da saptanmıştır. SR'lerin toksik etkileriyle beraber hücrelerdeki sinyal transdüksiyon olaylarında da ikincil haberci görevinde kritik öneme sahip oldukları araştırmacıların kesinliğe ulaştıkları bir diğer konudur (Palmer ve ark., 1987; Ignarro ve ark., 1987).

1990'da Beckman ve ark.'nın çalışmasında nitrik oksit ve süperoksit reaksiyonu sonucunda peroksinitritin (ONOO<sup>-</sup>) oluştuğu, meydana gelen peroksinitritin oksidasyonu ile endotellerde hasara sebep olan hidroksil (<sup>•</sup>OH) radikalinin oluştuğu belirtilmiştir. 1995'te Lyman ve Hurst'un çalışmasında peroksinitrit sebebiyle protein nitrasyonu geliştiği bildirilmiş ve bu konuda kritik önemi olan bir adım atılmıştır (Lyman ve Hurst, 1995).

Wenworth ve ark.'nın 2002'deki çalışmalarında, bağışıklık yanıtıyla meydana gelen antikorların, nötrofillerin aktivasyonu sonucunda oluşan singlet oksijeni su molekülleriyle indirgeyip ozon ve hidrojen peroksit oluşmasına neden olduğunu belirlenmiş ve elde ettikleri bulgular Science dergisi tarafından yayımlanmıştır (Wenworth ve ark., 2002). Bu araştırmacılar ozonun biyolojideki önemli etkilerini araştırmaya devam etmektedirler. Güncel çalışmalarla süperoksit ve hidrojen peroksit

gibi ROT'nin ikinci haberci olarak görev aldığı ve hücrel fonksiyon düzenlenmesi için sinyal transdüksiyon mekanizmaları yoluyla etkili rol oynadığı görüşleri açıklık kazanmaktadır. Yoshikawa ve ark.'nın 2000'deki çalışmalarında SR-sinyal transdüksiyon ilişkisini açıklığa kavuşturan bulguları SR biyokimyasının rönesansı şeklinde nitelendirilmiştir (Yoshikawa ve ark., 2000).

Reaktif oksijen biyokimyası olgunlaştırılmış ve biyomedikal bilimler arasında mevcut önemi açıklığa kavuşmuştur. Şu anda neredeyse tüm hastalıklarla belli bir derecede OS ilişkisinin kurulduğu belirtilmektedir. Güncel çalışmalarda, ROT'nin homeostazın devamlılığını sağlamakta görevli sağlıklı ve normal doku hücrelerinde kontrollü şekilde meydana geldiği belirtilmektedir (Çakatay ve Kayalı, 2006). Konuyla ilgili bütün çalışmaların sonucunda canlı sistemlerin SR'lerle beraber varlık sürdürebildiği ve türlü mekanizmaların geliştirilmesiyle bir takım fizyolojik fonksiyonları gerçekleştirebilmek için SR'lerden yarar sağlandığı düşünülmektedir (Karabulut, 2009).

### **2.18. Reaktif Oksijen Türleri (ROT)**

Oksijenin 8 atom numaralı ve doğada dioksijen ( $O_2$ ) şeklinde yer alan kararsız bir element olduğu bilinmektedir (Yiyenoğlu, 2010). Biyolojik sistemlerin en önemli SR'leri, ROT'dir. ROT, normal hücre metabolizmasındaki oksijen içermekte olan pek çok biyokimyasal indirgenme reaksiyonu sonucu oluşturulabilmektedir (Kılınç ve Kılınç, 2002; Akkuş, 1995). ROT, enerji üretim sürecindeki doğal bir yan üründür. Bununla birlikte yüksek düzeylerde reaktif özellik gösterir, potansiyel açıdan zararlı kabul edilir (Karabulut, 2009). ROT, canlıların konak dokusunda oksidatif hasarlara yol açabilecek radikal veya radikal özelliği olmayan oksijen türleri toplamını kapsamaktadır. Oksidatif hasarları oluşturabilme potansiyeli sebebiyle ROT'ne prooksidan da denilmektedir (Battino ve ark., 2002). Oksijen molekülleri %95-99 oranında mitokondriyal sitokrom oksidazlarının aracılığıyla oksidatif fosforilasyon esnasında 4 elektron alıp su formuna dönüşmektedir ve bu yolla ATP sentezi yapılmaktadır (Cheeseman ve Slater, 1993). Bunun sonucunda hidrojen peroksit,

süperoksit, hidroksi radikalleri gibi reaktif özellikli moleküllerin oluştuğu görülmektedir (Saxne ve ark., 2003; Henrotin ve Kurz, 2007).

En önemli ROT şu şekilde sıralanır (Kılınç ve Kılınç, 2002; Akkuş, 1995; Karabulut, 2009):

1.  $O_2^{\cdot -}$  (Süperoksit Radikali)
2.  $H_2O_2$  (Hidrojen Peroksit)
3.  $\cdot OH$  (Hidroksil Radikali)
4.  $HOCl$  (Hipoklorik Asit)
5.  $^1O_2$  (Singlet Oksijen)

### **2.18.1. ROT Üretimi ve ROT'nin Eksojen ve Endojen Kaynakları**

ROT'nin oksijen metabolizmasıyla ilişkisi bulunmaktadır. Neredeyse bütün hücrelerin ROT üretimini yaptığı bilinmektedir. ROT normal metabolizma ürünü olarak canlı organizmalardan (endojen kaynak) ve çevresel bileşiklerin açığa çıkmasıyla (eksojen kaynak) şekillenmektedir. Sıcaklık, travma, hava kirliliği, enfeksiyon, sigara içilmesi, ultraviyole ışınları, ultrason, ozon, radyasyon, aşırı egzersiz ve ilaçlar ROT'nin oluşumunda etkili eksojen kaynaklar olarak bildirilmiştir (Çanakçı ve ark., 2005; Yokuş ve Çakır, 2002; Su ve ark., 2009; Inoue ve ark., 2003; Aoshiba ve Nagai, 2003; Valko ve ark., 2007). Endojen kaynaklar; bağ doku hücreleri (osteoklast, fibroblast), doku transfer hücreleri aracılığıyla gerçekleşen fonksiyonel üreme ve süperoksit şekillendirmekte olan mitokondrial elektron transfer sisteminden elektron eksilmesidir (Çanakçı ve ark., 2005; Yokuş ve Çakır, 2002). ROT'nin oluşmasında bir diğer kaynağın enflamasyonlarda aktif olan PMNL olduğu belirtilmiştir (Çanakçı ve ark., 2006; Miyasaki ve ark., 1986). Fusobakteriler gibi periodontopatolojik özellikteki bakterilerin PMNL'leri uyarması yoluyla ROT'nin hücre içindeki üretimi ve hücre dışına salınımları meydana gelmektedir (Çanakçı ve ark., 2005; Aoshiba ve Nagai, 2003). PMNL'lerle beraber monositlerde, lenfositlerde, eozinofillerde, plateletlerde ve fibroblastlarda da ROT'nin üretildiği bildirilmiştir. Fibroblastların uyarılmamış



granüositlere oranla 3 kat daha fazla süperoksit anyonu salgıladıkları belirtilmiştir.. Ayrıca ROT'nin osteoklastların aracılığıyla da üretildiği bildirilmiştir. Bu üretilmiş SR'ler kemik yıkımına sebep olmaktadır. Bununla birlikte SR'in, hastalık sebebiyle etki görmüş olan alveol kemiğinde gerçekleşen yeniden şekillenme olayındaki rolü oldukça önemlidir (Çanakçı ve ark., 2005).

ROT'nin lipidlere, proteinlere, DNA'ya ve karbonhidratlara verdiği zararları açıklayan pek çok literatür bulunmaktadır. ROT olumsuz etkileri sebebiyle organ hastalıklarına, erken yaşlanmaya, maligniteye, doku nekrozuna, aterosklerozise, infertiliteye, doğum komplikasyonlarına, mutasyona sebep olabilmektedir (Wu ve ark., 2004; Ekuni ve ark., 2008; Çanakçı ve ark., 2007; Chen ve ark., 2004; Dinçer ve ark., 2007; Igishi ve ark., 2003; Seki ve ark., 2003; Wu ve ark., 2004; Fahn ve ark., 1998). ROT'nin yüksek reaktif özellikte olması sebebiyle yüksek oranlarda üretildiği yerlerde çok yıkıcı olduğu belirtilmiştir. Buna bağlı olarak en fazla oranlardaki oksidatif yıkımın mitokondri ve enflamasyon bölgelerinde görüldüğü tespit edilmiştir (Çanakçı ve ark., 2005; Daiuto ve ark., 2010).

### 2.18.2. ROT Çeşitleri

ROT'nin çeşitleri, kaynakları ve oluşumları Tablo 2-3'te gösterilmektedir (Cheeseman ve Slater 1993).

**Tablo 2-3: Reaktif oksijen türleri, kaynakları ve oluşumları**

Reaktif Oksijen Türleri	Sembol	Oluşum
Süperoksit Radikali	$O_2^{\cdot-}$	Oksijenin, enzimatik veya nonenzimatik yolla bir elektron redüksiyonu
Hidrojen Peroksit	$H_2O_2$	$O_2^{\cdot-}$ 'nin sıvı ortamda spontan olarak veya SOD ile dismutasyonu
Hidroksil Radikali	$\cdot OH$	$H_2O_2$ 'nin metal katalizli Haber-Weiss ve Fenton reaksiyonlarıyla parçalanması

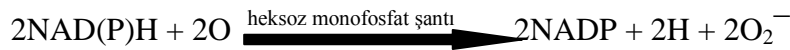
Lipid Hidroperoksit	LOOH	Lipit ve proteinlerin oksidasyonu
Hidroperoksil Radikali	HO <sub>2</sub> <sup>·</sup>	Hidro peroksitlerin metal katalizli parçalanması
Hipoklorik Asit	HOCl	Myeloperoksidaz aktivitesiyle H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 'nin Cl iyonu ile birleşmesi
Singlet Oksijen	<sup>1</sup> O <sub>2</sub>	Fotosensitizasyon ile oksidasyon, peroksil radikalleri arasındaki biyomoleküler etkileşim, hipoklorit ve H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> reaksiyonu
Lipit Peroksil	LOO <sup>·</sup>	Hidro peroksitlerin metal katalizli Parçalanması
Nitrik Oksit	NO <sup>·</sup>	Nitrik Oksit sentaz, hava kirliliği
Peroksinitrit	ONOO <sup>·</sup>	Peroksil radikali ve NO reaksiyonu, hava kirliliği ve sigara

### 2.18.2.1. Süperoksit Anyonu (O<sub>2</sub><sup>·-</sup>)

Oksijen molekülü, tek elektronun eklenmesiyle süperoksit anyonuna (O<sub>2</sub><sup>·-</sup>), dönüşmektedir (Chapple, 1997). O<sub>2</sub><sup>·-</sup>, solunum sonucunda sızmış olan elektronun oksijen orbitaline geçmesi yoluyla oluşmuş olsa da nötrofil gibi aktifleşmiş fagositlerden kaynak olarak oluşmaktadır (Fridovich, 1989; Imlay ve Fridovich, 1991; Maly, 1990). O<sub>2</sub><sup>·-</sup>'nin reaktivliği fazla değildir ve zayıf özellikte bir radikaldir. Bununla beraber biyolojik hedeflerin saldırısında rol oynayan bir ROT'dür. O<sub>2</sub><sup>·-</sup>'nin, sulu ortamlarda spontan şekilde dismutasyona uğrayıp ya da süperoksit dismutaz (SOD) enzimi aracılığıyla hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) ve <sup>1</sup>O<sub>2</sub>'e dönüşebildiği bilinmektedir (Kelly ve ark., 2008). Meydana gelen H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'in, çoğunlukla hücrede yer alan ve katalaz (KAT) adındaki, diğer bir enzim vasıtasıyla su ve oksijene dönüştürülüp ortadan kaldırıldığı belirtilmiştir. Buna ek olarak hücrede KAT'ın yaptığı görevi hücre dışında glutatyon peroksidaz (GPx) gerçekleştirmektedir. O<sub>2</sub><sup>·-</sup>'yle H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'in reaksiyonu sonucunda zararları çok daha fazla olan radikallerden biri OH oluşmaktadır. Bu reaksiyon Haber-Weiss reaksiyonudur ve reaksiyonun katalizörü metal iyonlarıdır (Chapple ve Matthews, 2007).

$O_2^-$  radikalinin üretimi birçok mekanizmayla gerçekleşmektedir. Bu radikalın yarılanma süresinin uzunluğu bununla birlikte tepkisinin düşüklüğü bildirilmiştir.  $O_2^-$ 'nin,  $O_2$ 'nin oksidatif fosforilasyon sırasında nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NAD(P)H) oksidaz ya da ksantin oksidaz gibi enzim katalizörlüğüyle tek elektron indirgenmesiyle oluştuğu bilinmektedir.  $O_2^-$ 'nin yarılanma ömrünün SOD varlığıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir. İndirgeyici moleküllerin  $O_2$  molekülüne bir elektron vermesiyle kendilerinin oksitlendiği ve  $O_2^-$ 'nin oluştuğu tespit edilmiştir. Hidrokininler, katekolaminler, tiyoller, flavinler, ferrodoksinler, indirgenmiş nükleotitler ve birçok biyolojik molekülün aerobik ortamlarda oksitlenmesiyle  $O_2^-$  oluşmaktadır. Oksidazlar, dehidrogenazlar gibi çeşitli enzimlerin katalitik etkisiyle  $O_2^-$  radikalının oluşumu gerçekleştirilir (Mruk ve ark., 2002).

Aktif fagositik lökositlerin fazlaca  $O_2^-$  radikali üretimi yaparak, onları fagozom içerisine ve bulunduğu ortama verdikleri bilinmektedir. Antibakteriyel etkinlik amacıyla gereken radikalın üretimi, daha reaktif özellik taşıyan radikallerin oluşumunda başlangıç olmaktadır. Buna bağlı olarak radikallerin üretiminin bir takım hücrel fonksiyonların sağlanabilmesi amacıyla yapıldığı belirtilmektedir. Dokulardaki ana  $O_2^-$  kaynağının, PMNL fonksiyonu olduğu saptanmıştır. Ayrıca miktarı daha az olacak şekilde lenfositlerde ve eozinofillerde antibakteriyel ajan görevi için  $O_2^-$ 'nin üretimi yapmaktadır. PMNL'lerdeki  $O_2^-$ 'nin üretimleri heksoz monofosfat şantı veya membran bağı azalmış NADPH OKSİDAZ şantı yoluyla gerçekleştirilir (Knight, 2000; Mruk ve ark., 2002).

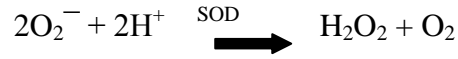


$O_2^-$ 'u OH'e oranla daha zayıf reaktifliğe sahiptir. Bununla birlikte biyolojik moleküller için zararlı niteliktedir. Hücrelerde hasarlara sebep olup sıvı ortamlarda  $H_2O_2$  ve  $O_2$  radikallerine dönüşebilmektedir.  $O_2^-$  radikalının kemik yıkımında rol alarak osteoklast yüzeylerinde yer aldığı saptanmıştır (Peskin, 1997). Hücrel koşullar içerisinde üretilenleri oksitleyici ya da indirgeyici özellikte davranmaktadırlar. Almış olduğu elektronları sitokrom c'ye metal iyonlarına ya da bazı radikallere verdiğinde

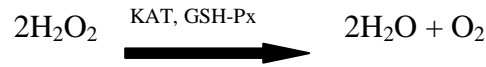
yeniden  $O_2^-$ 'ye oksitlenmektedir.  $O_2$  molekülüne göre oksitleyiciliği daha fazla olan  $O_2^-$ 'nin bir elektronu daha almasıyla peroksi anyonuna indirgendiği tespit edilmiştir.



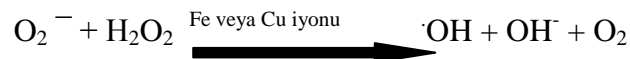
Dokulardan  $O_2^-$ 'nin uzaklaştırılabilmesi,  $H_2O_2$ 'in spontan dismutasyonu yoluyla gerçekleşmektedir. Aerobik canlılardaki  $O_2^-$ 'lerinin  $H_2O_2$ 'e dönüştürülme reaksiyonu, yüksek katalitik aktiviteye sahip SOD enzimi aracılığıyla katalizlenir.



SOD enzimi aracılığıyla katalizlenmekte olan bu tepkimeye “dismutasyon tepkimesi” denilmektedir.  $O_2^-$ 'u hafif asit koşullar altında SOD'ın olmadığı durumlarda da spontan şekilde dismutasyonla  $H_2O_2$ 'e dönüşebilmektedir. SOD'ın yüksek katalitik etkisine bağlı olarak hücreler içerisinde  $O_2^-$ 'nin birikmesine imkan tanınmamaktadır. Bazı patolojik durumlar sebebiyle  $O_2^-$ 'nin artışı saptanır. Buna bağlı olarak da  $O_2^-$ 'a özgün tepkimelerin başladığı bildirilmiştir.  $H_2O_2$ 'in KAT ve GSH-Px enzimleriyle uzaklaştırıldığı belirtilmiştir (Knight 2000, Peskin 1997, Juranek and Bezek, 2005).



$O_2^-$ 'nin metal iyonlarının indirgenmesine yol açarak bağlı buldukları proteinlerinden salınımlarına sebep olduğu belirtilmiştir. Bu radikal kofaktör oksidasyon düzeyini bozup metal iyonları katılımıyla gerçekleşen hidroksil radikalinin yapım tepkimesinin hızlanmasına neden olmaktadır.  $O_2^-$ 'un,  $H_2O_2$ 'le reaksiyonu sonucunda daha aktif olan  $\cdot OH$  oluşmaktadır. Belirtilen reaksiyonun gerçekleşebilmesinde metal iyonlarından bakır ( $Cu^{+2}$ ) ve demir ( $Fe^{+2}$ ) gereklidir.



$O_2^{\cdot-}$ 'u hücrelerin zarlarındaki fibrofobik ortamda daha çözünür özelliktedir ve uzun ömürlüdür. Zarlardaki fosfolipid yapı sebebiyle hücre zarları yüzeyi daha asidik özelliktedir. Buna bağlı olarak süperoksitler bu ortamda daha kolay proton alabilmekte ve  $\cdot OH$ 'i oluşturabilmektedir.  $\cdot OH$  radikalinin reaktifliği yüksektir. AO'ları oksitleyebilme ve hücre zarında lipid peroksidasyon başlatabilme niteliğindedir (Knight, 2000; Mruk ve ark., 2002; Peskin, 1997; Juranek ve Bezek, 2005; Chapple ve Matthews, 2007).

### 2.18.2.2. Hidroksil Radikali ( $\cdot OH$ )

$\cdot OH$  radikalinin hidroksit iyonu nötr şekli olduğu bilinmektedir. Canlı ortamlarda yarılanma ömrü kısadır. Bu nedenle olduğu bölge içerisinde etkin olabildiği belirtilmektedir. Ayrıca  $\cdot OH$  radikali reaktifliği en yüksek olan radikaldir.  $O_2^{\cdot-}$ 'nin  $H_2O_2$ 'le gerçekleştirdiği Haber-Weiss reaksiyonuyla oluşmaktadır. Aynı zamanda,  $\cdot OH$ 'in,  $H_2O_2$ 'te görülen Fenton reaksiyonu denilen bakırla ve demirle oluşan reaksiyon sonucunda da oluşabildiği belirtilmiştir. Albümin, transferin, laktoferrin, serüloplazmin, haptoglobulin gibi bakır ve demiri şelatlamakta olan AO'lar; koruyucu AO'lar olarak bilinir ve  $\cdot OH$  radikalinin oluşmasını engellerler (Gutteridge ve Stocks, 1981; Gutteridge, 1986; Gutteridge, 1987).

$\cdot OH$  radikali ve bu radikalle ilişkili hidroperoksil radikali ( $HO_2^{\cdot-}$ ) hücre içi ya da hücre dışı yıkımların gerçekleşmesinde etkili önemli radikallerdir. Belirtilen radikallerin neden olduğu hücre zarları; düşük molekül ağırlıklı türlerin hasarı, karbonhidrat hasarı, protein ve DNA hasarı, proteazların oksidasyonudur. Hücre dışı hasarlarını ise kolajen ve yapısal proteinlere ve hücre dışı matriks komponentlerine zarar vererek göstermektedir (Chapple ve Matthews, 2007).

Reaktifliği fazla olan  $\cdot OH$ 'in ROT kaynaklı hasarlarda kritik öneme sahip olduğu belirtilmiştir. Biyolojik ve kimyasal sistemler tarafından üretilmekte olan  $\cdot OH$ 'in iki mekanizmayla oluşabildiği bildirilmiştir.

1. İyonlaştırıcı radyasyon etkisiyle sulu ortamlarda su moleküllerinde iyonlaşma gerçekleşmektedir.



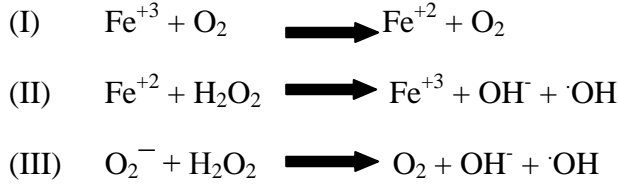
Uyarılmış su molekülünün ( $\text{H}_2\text{O}^*$ ) homolitik yıkımla;  $\text{H}_2\text{O}^+$  radikalinin su molekülüyle tepkimesi sonucunda  $\cdot\text{OH}$  oluşturulmaktadır. Belirtilen reaksiyonların gerçekleşme süresi oldukça kısadır. Meydana gelen  $\cdot\text{OH}$ , canlılar üzerinde oluşan radyasyon kaynaklı toksik etkiyle bağlantılı önemli bir radikaldir.

2.  $\text{H}_2\text{O}_2$ 'in eksik indirgenmesiyle  $\cdot\text{OH}$ 'in oluşması reaksiyonu, bu radikal üretiminde önem arzeden bir kaynak niteliğindedir.  $\text{H}_2\text{O}_2$  iki elektronla indirgenerek  $\text{H}_2\text{O}$ 'yi oluşturmaktadır. Bir elektronla indirgenerek de  $\cdot\text{OH}$ 'i meydana getirmektedir. Belirtilen reaksiyonun katalizörleri Cu ve Fe metal iyonlarıdır. Askorbik asit ve  $\text{O}_2^-$  gibi indirgeyici bileşiklerin yer aldığı ortamlarda oksitlenmiş olan metal iyonlarının tekrar indirgenmesiyle  $\text{H}_2\text{O}_2$ 'le  $\cdot\text{OH}$  yapımının sürekliliği sağlanmaktadır.



$\cdot\text{OH}$ 'in meydana gelmesinde etkili Fenton tepkimesi ve/veya Haber-Weiss tepkimesi, vücuttaki üretilmiş olan  $\text{H}_2\text{O}_2$ 'in derişimine ve serbest metal iyonu varlığına bağlı olarak gerçekleşmektedir. Ayrıca  $\text{O}_2^-$ 'nin da  $\text{H}_2\text{O}_2$ 'in derişimiyle ve metal iyonu varlığıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir.  $\text{O}_2^-$ 'nin  $\text{H}_2\text{O}_2$  için öncül olduğu ve proteinlere bağlı metalleri indirgeyerek serbest kalmalarına sebep olduğu belirtilmiştir. Bunlara bağlı olarak da biyolojik koşullar içerisinde  $\text{O}_2^-$ 'in oluşumu arttıkça  $\cdot\text{OH}$ 'in de artmakta olduğu tespit edilmiştir. Fenton tepkimesinde en aktif katalizörler bakır ve demir metal iyonlarıdır (Sharpe ve ark., 2003; Liochev ve Fridovich, 2002).

Haber-Weiss tepkimesinin  $\text{Fe}^{+2}$ ,  $\text{Cu}^{+2}$  iyonlarıyla katalizlendiği belirtilmiştir (Sharpe ve ark., 2003).



Biyolojik sistemlerdeki en reaktif özellikli radikal  $\cdot\text{OH}$ 'dir. Bu radikal,  $\text{H}_2\text{O}$  molekülünün de aralarında bulunduğu rastlamış olduğu pek çok molekülle tepkime vermektedir. Hidroksil radikalının tepkimeleri şu şekilde belirtilmiştir:

- a) Elektron transfer tepkimeleri
- b) Hidrojen çıkarma tepkimeleri
- c) Katılma tepkimeleri

Belirtilen üç tepkimenin sebebi de  $\cdot\text{OH}$  radikalının eşleşmemiş elektron içermekte olan dış orbitali için elektron almaya ilgisidir. Katılma tepkimeleri, elektron bakımından zengin özellikteki moleküller eşliğinde (pürin, aromatik amino asitler, primidin bazları gibi) gerçekleşmektedir. Bu tepkimeler  $\cdot\text{OH}$ 'in moleküllerin hidrojen atomunu alıp su molekülüne indirgenmesi şeklinde oluşur. Oluşan tepkimeye hidrojen çıkarma tepkimesi denilmektedir.  $\cdot\text{OH}$ 'in sebep olduğu başlıca bilinen hasar, serbest radikal zincir reaksiyonu denilen lipid peroksidasyonudur. Biyolojik moleküllerin tüm çeşitleri  $\cdot\text{OH}$  için hedeftir. Ancak elektron bakımından zengin bileşikleri en çok tercih etmektedir. Lipidler, proteinler ve nükleik asitler de başlayan tepkimelere bağlı olarak pek çok değişik ara ürünleri oluşturulabilmektedirler.

- DNA'yla tepkimesine bağlı olarak baz delesyonları, baz modifikasyonları, zincir kırılmaları gerçekleşebilmektedir. İlerlemiş düzeydeki DNA hasarlarının tamiri sağlanamadığından hücrelerde görülebilmektedir.

- Proteinlerde meydana gelen oksidasyonların sonucunda yapısal değişiklikler oluşmaktadır. Bu duruma bağlı olarak proteinlerin proteolitik yıkımı gerçekleşir.

- Hücre zarında  $H_2O$  bulunmadığından  $\cdot OH$  radikalinin ana hedefinde yağ asidi yer almaktadır. Zar lipidi peroksidasyonları ile zar yapısı bozulur ve zarda geçirgenliğin arttığı görülür. Buna bağlı olarak hücre ölümleri görülebilmektedir.

$\cdot OH$ 'in üretiminde katalizör görevinde olmaları sebebiyle, canlılardaki metal iyonları da radikallerin sebep olduğu hasarlarda önemli role sahiptirler. Buna bağlı olarak; hasarda etkin olmamaları için proteine bağlı bir formda bulunmalıdırlar (Knight 2000).

### 2.18.2.3. Hidrojen Peroksit ( $H_2O_2$ )

$H_2O_2$ 'in üretimi bakterilerin ve NADPH oksidazın etkisiyle fagositlerin tepkisi sonucunda  $O_2^{\cdot -}$ 'nin enzimatik dismutasyonu ile yapılmaktadır. Nötr olduğu için hücre membranlarından kolayca geçebilme özelliğindeki  $H_2O_2$  molekülü, zayıf özellikli bir oksidandır. Bununla birlikte gerçekleştirdiği en büyük zarar, metal iyonları ile karşılaşması sonucu Fenton reaksiyonu oluşturmasıdır. Bu reaksiyonun sonucunda yüksek potent özellikteki  $\cdot OH$  radikali meydana gelmektedir (Halliwell ve ark., 1992).

Oksidatif özellikleriyle birlikte  $H_2O_2$ 'in hücre içindeki proteinlerdeki tiol gruplarının oksidasyonunu sağlayarak metabolik haberci görevi yaptığı bildirilmiştir. IL-2, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  ve  $\beta$ -interferon gibi proinflamatuvar sitokin transkripsiyonunda görevli olan nuclear factor kappa beta (NF- $\kappa\beta$ ) gibi oldukça önemli bir nükleer regülatör protein oksidasyonuna sebep olmaktadır (Libermann ve Baltimore, 1990).  $H_2O_2$ , GPx ve KAT enzimleriyle indirgenip uzaklaştırılır (Gutteridge, 1994).  $H_2O_2$ , nötrofillerin myeloperoksidaz (MPO) sistemiyle etkileşimi sonucunda diğer bir ROT hipokloröz asit (HOCL) oluşmasına sebep olmaktadır (Chapple, 1997).



#### 2.18.2.4. Hipokloröz Asit (HOCL)

Fagositlerin MPO etkisi ile  $H_2O_2$  molekülünden meydana gelen HOCL'in, hücre dışına salınıp güçlü antibakteriyel etkiler gösterdiği belirtilmiştir. Bununla birlikte düşük dozlarda bazı protein fonksiyonlarına zarar verebilmektedir. Dozlar yükseldikçe; nötrofil kollajenazı aktivasyonu, hücre yıkımı,  $\alpha$ 1-antitripsin oksidasyonu görülmektedir. HOCL'in ortamdan uzaklaştırılabilmesi için askorbik asit ve albümin gibi zincir kırabilen AO'lar görev almaktadır (Karabulut, 2009).

#### 2.18.2.5. Singlet Oksijen ( $^1O_2$ )

Paylaşılmamış elektron olmadığından  $^1O_2$ , tam bir radikal olarak bilinmemektedir.  $O_2$  molekülünün fazla enerjiyle yüklenmesine bağlı olarak dış orbitalde paralel dönmekte olan elektronun zıt yönde dönmesiyle meydana gelmektedir. Reaktifliği fazla olan bir radikaldir ve membran lipitleriyle reaksiyonu sonucunda lipit peroksidasyonun başlamasında etkili olmaktadır (Chapple, 1997).

#### 2.18.2.6. Nitrik oksit (NO $\cdot$ ) ve Peroksinitrit (ONOO $^-$ )

NO $\cdot$ 'in NO sentazlar aracılığıyla üretildiği bilinmektedir. Yörüngesinde paylaşılmamış tek elektron bulunması sebebiyle bu ufak molekül radikal olarak kabul edilmiştir. Enflamasyonlarda tetiklenebilen oksidatif patlama esnasında  $O_2^{\cdot-}$  ve NO $\cdot$  oluşmaktadır. Meydana gelen bu moleküllerin reaksiyonuyla oksidatif açıdan ikisine göre de daha reaktif özellikte olan ONOO $^-$  radikali oluşmaktadır. Makrofajlardan kaynak alan NO sentazın,  $O_2^{\cdot-}$  'yla bir arada bulunmasıyla ONOO $^-$  radikali oluşmaktadır. ONOO $^-$  radikalinin, DNA'da hasarlara ve lipit peroksidasyonuna sebebiyet verdiği bildirilmiştir. Bununla beraber NO $\cdot$ 'in hidrojen katyonuyla birleşip oldukça zararlı özellikteki  $\cdot$ OH radikali oluşumuna neden olabileceği belirtilmiştir (Chapple ve Matthews, 2007).

NO'in hücre içi patofizyoloji için önemli rolü olan ve çözünürlüğü olan bir gaz olduğu belirtilmiştir. Vazodilatör mesajları endotel ve düz kas arasında taşıyabilen bir enerji aktarıcısıdır. Periferik ve santral sinir aktarımında ve bağışıklık sisteminde oldukça önemli görevleri vardır. Sonuç olarak hücre içi ve hücre dışı olmak üzere

taşınmakta olan NO miktarları oldukça hassas bir dengeye sahiptir. O<sub>2</sub> radikallerinin oluşturulması pek çok enzimatik ve enzimatik olmayan yollar aracılığıyla fiziksel/kimyasal mekanizmalarla sağlanmaktadır. Vücutta NO'nun sentezi kısıtlı sayıdaki mekanizmayla gerçekleştirilmektedir. NO vücuttaki nitro bileşikleri metabolize edilerek meydana gelmektedir. Bununla birlikte endojen oluşumunda etkili kaynağın nitrik oksit sentaz (NOs) enzimi olduğu belirtilmektedir. Belirtilen enzim için endotelial, nöronal ve indüklenbilir olarak üç form bulunmaktadır (Valko ve ark., 2007).

NO aktivitesi yüksek olmayan bir radikaldir. Ancak metal içermekte olan merkezlerin ve radikallerin varlığında hızlıca tepkime göstermektedirler. Lipid özellikteki radikaller ile tepkime vermesi NO radikaline AO niteliği kazandırmaktadır. Fizyolojik değişimle üretilmiş olan NO'nun oksihemoglobin aracılığıyla oksitlenip nitrat (NO<sub>3</sub><sup>-</sup>) oluşturmasıyla aktif özelliği son bulmaktadır. NO radikalinin temizlenmesini sağlayan özellikte enzimler mevcut değildir. Aerobik ortamlarda NO'nun stabilitesi yoktur. Konsantrasyonu arttıkça oksidasyonunun hızlandığı görülür. Bunlara bağlı olarak derişimiyle ömrünün birbiriyle ters orantıda olduğu belirtilmektedir (Knight 2000, Valko ve ark., 2005, Valko ve ark., 2007).

Radikal özellikteki tepkimelerin sona erme sebepleri şunlardır;

- a) Meydana gelen radikallerin AO'larla indirgenme tepkimesine girmesi
- b) Radikallerin birbirleriyle tepkimeye girmesi
- c) Ortamdaki tepkimeye girebilecek bileşiklerin tükenmesi

Hücrel koşullarda meydana gelen radikallerin hızlı bir şekilde indirgenmesiyle biyomoleküller korunabilmektedir. Bu durumun sağlanması hayati açıdan önemlidir (Valko ve ark., 2007).

### 2.18.3. ROT ve Hücresel Hasar

ROT; lipidler, karbonhidratlar, proteinler, nükleik asitler, serbest amino asitler, lipoproteinler ve bağ dokusu makromolekülleri gibi organizmadaki tüm sınıflardaki bileşikler ile reaksiyon vererek tersinir ya da tersinmez hasarlar oluşturmaktadır (Cross, 1987). ROT türlü hastalık patogeneğinde etkin role sahiptir. İskemi, enflamasyon, reperfüzyon, yaşlanma, kanser, diyabet ve diyabet komplikasyonlarının gelişimi, Behçet hastalığı, alzheimer, myokard infarktüs, parkinson, ateroskleroz, periodontal hastalıklar gibi pek çok hastalık incelendiğinde ROT'nin üretimindeki artışlar ve/veya AO savunmasındaki yetersizlik tespit edilmiştir (Cross, 1987; D'auto ve ark., 2010; Lavie ve Lavie, 2009; Reibel, 2003; Valko ve ark., 2007). Bunlara bağlı olarak ROT'nin biyolojik etkisinin; yağ asitleri, hücre membranı lipoproteinleri için lipit peroksidasyon (LPO) zinciri başlatıp, membran proteinlerine hasarlar vererek yapısal ve işlevsel zararlara yol açmak olduğu belirtilmiştir (Gutteridge 1995, Valko ve ark., 2007).

#### 2.18.3.1. Lipit Hasarı

Lipit peroksidasyonunun SR'lerin en önemli reaksiyonu olduğu bilinmektedir. Belirtilen reaksiyonun ana sorumluları  $\cdot\text{OH}$  ve  $\text{ONOO}^-$  radikalleridir. ROT aracılığıyla başlatılıp lipit peroksidasyon zincir reaksiyonu olarak devam eder (Chapple ve Matthews, 2007). bu durum; başlangıç, ilerleme ve sonlanma olarak üç evrede belirtilmiştir (Halliwell, 1991).

Başlangıç evresi  $\cdot\text{OH}$ 'in ya da  $\text{ONOO}^-$ 'un, hücre membranındaki araşidonik asit gibi çoklu doymamış yağ asidi yan zincirlerine saldırması ve bir hidrojen atomunu söküp karbon merkezli bir radikal oluşturduğu evredir. Oluşan radikal oksijen ile reaksiyon verdiğinde de lipit peroksil radikali ( $\text{LOO}\cdot$ ) oluşmaktadır. Oluşan radikalın tekrar çoklu doymamış yağ asidi yan zincirine saldırmasıyla karbon merkezli radikallerin ve lipit hidroperoksitin ( $\text{LOOH}$ ) oluşumu gerçekleşir. Zincirleme reaksiyonların sonucunda ilerleme evresi gerçekleştirilmiş oluşur. Lipit hidroperoksitlerindeki birikim hücre membranı fonksiyonunun bozulmasına ve hücrenin çökmesine sebep olmaktadır. Hücrede birikmiş hidroperoksitlerin sitotoksik ya da az toksik etkideki malondialdehid (MDA) olarak adlandırılan aldehitlere parçalandıkları belirtilmiştir. MDA plazmada arttıkça hücrelerin etkisinde olduğu lipit peroksidasyon

derecesi anlaşılmaktadır. Oluşan yıkım ürünlerinin proteinler ve DNA'yla reaksiyonu sonucunda mutajenik etkiler görülmektedir. Sonlanma evresinde yağda çözünen radikalleri dağıtma özelliğindeki AO'lardan E vitamini ( $\alpha$ -tokoferol) görev alır. E vitamininin, membran bütünlüğünün korunmasında kritik önemi olduğu bildirilmiştir (Chapple ve Matthews, 2007).

### 2.18.3.2. Karbonhidratlar Üzerinde Etkileri

Glukoz, mannoz, deoksi şekerlerin oksidasyonu ile  $O_2^-$ 'nin ve  $H_2O_2$ 'in oluştuğu belirtilmiştir. Monosakkarit oksidasyonu, türlü hastalık patogenezi için önemli role sahiptir. Yaşlılık, koroner kalp hastalığı, kanser, hipertansiyon, göz hastalıkları, romatoid artrit, gibi hastalıklarda SR üretimiyle karşılaştırıldığında AO mekanizmadaki yetersizlik tespit edilmiştir (Quinlan ve Gutteridge, 1988; Valko ve ark., 2005).

### 2.18.3.3. DNA Hasarı

$\cdot OH$  ve  $ONOO^-$  radikalleri, DNA'da türlü hasarlara sebep olabilir.  $\cdot OH$  radikali DNA'nın bütün bileşenleri ile reaksiyon verebilmektedir. Ayrıca bu radikal; pürin, pirimidin baz gruplarıyla deoksiriboz iskeletine zararlı etkilerinin olduğu bildirilmiştir. Oluşan oksidatif hasarların sonucu olarak, yaşlanma, genetik yapıda kalıcı değişiklikler, mutagenез, karsinogenез oluşabileceği belirtilmiştir (Halliwell ve Gutteridge, 1999).

### 2.18.3.4. Protein Hasarı

Proteinler, SR'lere, çoklu doymamış yağ asitlerine oranla daha az hassasiyet göstermektedir. Oksidasyona uğrayan proteinler hücrede birikip diyabet ve yaşlanma gibi kronik hastalıkların oluşmasına sebep olmaktadır. Radikallerin saldırısıyla en fazla doymamış yağ ve kükürt içeren triptofan, histidin, sistein, fenilalanin, tirozin, metiyonin, gibi amino asitlere sahip proteinler etkilenmektedir. Sonuç olarak; karbon merkezli radikaller ve sülfür radikallerinin meydana geldiği bildirilmiştir (Dean ve ark., 1997). SR etkisiyle yapısında çok miktarda disülfid bağı olan albümin ve immünglobülin G (IgG) gibi proteinlerde tersiyer yapılarında bozulmalar olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte lizinin ve prolinin, ROT'yle karşılaşması sonucunda,

non-enzimatik hidroksilasyona uğradıkları bildirilmiştir. Hemoglobinde olduğu gibi demir içeriği olan proteinler, SR'lerden ciddi zararlar görmektedirler. Oksihemoglobin,  $O_2^{-}$ yla ve  $H_2O_2$ 'le reaksiyon verdiğinde methemoglobini oluşturmaktadır (Halliwell, 1993).

SR'ler; enzimlerin, nörotransmitterlerin ve reseptör proteini fonksiyonlarının bozulmasına sebep olarak, immün sistem için önemli olan antijenik değişikliklerde etkili olabilmektedirler (Morrow ve ark., 1999; Leutner ve ark., 2001; Valko ve ark., 2005).

#### **2.18.4. Nötrofil ve Diğer Hücreler Tarafından Üretilen ROT'nin Doku Yıkımındaki Rolü**

Nötrofiller başta olacak şekilde bütün fagositlerin kronik enflamasyon durumlarında, artışa geçen OS'le ilişkili olduğu belirtilmiştir (Chapple ve Matthews, 2007). Fagositlerin aracılığıyla, OS'te artışların oluşmasında etkili olan oksidatif patlamayla meydana gelen ROT'nin miktarının, vücuttaki hücrelerde haberleşme amaçlı üretilmiş miktara göre 10-100 kat fazla olduğu tespit edilmiştir. ROT birçok enflamasyonlu hastalığın patogenezi etkilemektedir. Bu konuyla ilgili çalışmalarda, ROT'yle doku hasarları arasındaki ilişki, sıklıkla dokulardaki yıkımın işareti kabul edilen, protein karbonil ya da MDA gibi, oksidasyon ürünleri aracılığıyla, indirekt yollarla açıklanmaktadır (Chapple ve Matthews, 2007).

ROT'nin bağ dokusu komponentine ve dişeti hücresine olan etkinliğini araştıran pek çok çalışma bulunmaktadır. Belirtilen araştırmalarda sıklıkla nötrofil aracılığıyla in vivo olarak üretilmiş ROT taklidi amacıyla ROT'nin üretimini yapabilen sistemlerin kullanıldığı bilinmektedir. Bu çalışmaların bazısında, sistemik ve periodontal sağlıklı bireylerden elde edilen dişeti fibroblastları ve epitel hücreleri, uyarılmamış nötrofile maruz bırakıldığında, oluşan hasarın çok az olduğu tespit edilmiştir (Altman ve ark., 1992; Deguchi ve ark., 1990). Nötrofil kaynaklı ROT'yle lokal olarak üretilmiş olan oksidasyon ürünlerinin, nötrofil kaynaklı ROT üretimini, direkt olarak ya da adezyon moleküllerini arttırarak şiddetlendirebileceği bildirilmektedir (Lehr ve ark., 1995;

Scaccini ve Jialal, 1994; van Tits ve ark., 2000). Buna ek olarak,  $O_2^{\cdot-}$  'nun ve  $H_2O_2$  'in osteoklastların aktivasyonunu sağlayarak oluşumlarını hızlandırıp kemik yıkımlarında önemli etkilerinin olabildiği belirtilmektedir (Bax ve ark., 1992; Hall ve ark., 1995; Garrett ve ark., 1990). Bununla birlikte osteoklastlar, rezorpsiyon bölgesine komşu yüzeylerde ROT üretmektedirler. Bu sebeple ROT'nin kemik rezorpsiyonuna doğrudan etki göstermesi çalışmalarla kanıtlanmıştır (Key ve ark., 1994; Steinbeck ve ark., 1994).

### **2.18.5. ROT ve Redoksa Duyarlı Sinyal Yolları**

Mikroorganizmalara karşı fagositler tarafından üretilen ROT, konak dokulara zarar verebilmektedir (Chapple ve Matthews, 2007). ROT, yıkıcı özelliğiyle birlikte, bütün hücrelerde normal fizyolojik işleyiş için önemli görevlere sahiptir. ROT hücresel haberleşme için mediatör görevi yapmaktadır. Ayrıca proenflamatuvar sitokin salınmasında etkili transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonunu sağlamaktadır (Drodge, 2002; Janssen-Heininger ve ark., 2000; Matt, 2002; Rovin ve ark., 1997). Eksojen yollarla ya da reseptörlerin stimülasyon yolu ile hücrede artmış ROT konsantrasyonu sebebiyle, proteinlerin fosforilizasyonunda görev alan kinazlar aktive olur. Bununla birlikte fonksiyonunda ve yapısında değişiklikler olan proteinler oluşmaktadır. Yapısında değişiklikler oluşmuş protein konsantrasyonlarındaki artışla sinyaller başlamaktadır. Sinyaller sebebiyle, redoksa duyarlı NF- $\kappa$ B ve AP1 transkripsiyon faktörleri aktive olmaktadır (Drodge, 2002; Janssen-Heininger ve ark., 2000; Forman ve ark., 2004).

Normal hücre fonksiyonunda reseptörlerle başlayan bu mekanizmanın kontrolü, bölgesel redoks dengesinin kurulmasıyla sağlanmaya çalışılmaktadır. Belirtilen kontrol mekanizmasının, hücreleri OS'ten korumakla görevli hücresel AO'ların en önemlisi olarak bilinen glutatyon (GSH) oksidasyonu olduğu belirtilmiştir (Forman ve ark., 2004; Fratelli ve ark., 2005; Rahman ve ark., 2005). GSH'la ve oksidasyona uğramış şekli okside glutatyon (GSSG) arasında belirli bir oran bulunmaktadır. Bu oran sayesinde hücrelerin redoks dengesi korunmakta ve hücre içi birçok molekül indirgenmiş olarak bulunabilmektedir. GSH:GSSG oranı, GPx ve glutatyon redüktaz enzimleriyle düzenlenmektedir (Drodge, 2002; Forman ve ark., 2004). ROT fazla

üretildiğinde ya da eksojen ROT varlığında, GSH durumu dengeleyemeyebilir ve bu durumda, hücrelerde zararların gerçekleştiği görülmektedir (Chapple ve Matthews, 2007).

Hücre uyarılmamış haldeyken NF- $\kappa$ B, hücre çekirdeğinde yer almaz; bu durumda inhibitörü olan, inhibitor kappa beta ( $\text{I}\kappa\text{B}$ ) ile beraber sitoplazmada konumlanır (Baeuerle ve Baltimore, 1988). Uyarılmamış hücrelerde,  $\text{I}\kappa\text{B}$  ile beraber olan NF- $\kappa$ B, DNA'ya bağlanma özelliğini yitirmiş olsa da; ekstrasellüler uyarılma ya da hücre OS artması sonucu  $\text{I}\kappa\text{B}$  serbestlenmesiyle, NF- $\kappa$ B aktifleşmektedir. Aktifleşen NF- $\kappa$ B hücre çekirdeğine geçip DNA'ya bağlanmaktadır (Schreck ve ark., 1992). transkripsiyon faktörlerinden bir diğeri olan AP-1, NF- $\kappa$ B'ya göre değişiklik göstererek içeriğini oluşturmuş olan proteinlerle ilgili genlerin transkripsiyonundaki artış yoluyla ya da protein kinazların gerçekleştirdiği fosforilasyonla regüle edilebilmektedir (Yates ve Rayner, 2002). DNA'e bağlanmakta olan bu transkripsiyon faktörleri; enflamatuvar yanıt, hücre çöğalma, apoptoz, yeniden şekillenme ve tamir için önem arzeden gen transkripsiyonunun düzenlemesini sağlamaktadırlar (Matt, 2002; Yates ve Rayner, 2002, Makarov, 2000).

#### **2.18.6. ROT Ölçümü ve Oksidan Seviyelerinin Belirlenmesi**

SR'lerin ve diğere reaktif türlerin, aşırı kısa ömürlü oldukları ( $10^{-6}$ - $10^{-9}$ s) ve direkt olarak ölçümlerinin zorluğu belirtilmiştir. Radikal türlerini ölçebilmek amacıyla "spin trap" denilen in vitro sistemlerin kullanımı söz konusudur. Bununla birlikte kesinliği bilinmeyen toksisitesine bağlı olarak ROT'nin in vivo ölçümüne uygun spin tuzakları problemleri mevcut değildir. Klinik araştırmalarda çoğunlukla spin tuzaklarının yerine OS biyomarkerlerinin kullanımı söz konusudur (Chapple ve Matthews, 2007). Oksidan yarı ömrünün kısalığı nedeniyle OS'in göstergesi olarak oksidasyon ürünleri ölçümünden sıklıkla yararlanılabilmektedir. Ayrıca oluşan ürünler çoğunlukla SR'ler kadar olmasa da reaktiftirler. Buna bağlı olarak da ölçümleri oldukça zordur (Palmieri ve Sblendorio, 2007). OS markerları paletin geniş olduğu bilinmektedir. Fakat birkaçı tükürük ve oral dokularda çalışılabilmektedir (Tóthová ve ark., 2013). Tüm bu belirtilen

teknikler hata verebilmektedir. Hatalı sonuçlardan kaçınabilmek amacıyla en az iki yöntemin kullanımı önerilmektedir (Dikalov ve ark., 2007).

#### **2.18.6.1. Total Oksidan Seviye (TOS)**

Farklı oksidan moleküllerin ve beraberinde meydana gelen oksidan etkilerin ayrı ayrı ölçümünün pratik olmaması sebebiyle örneklerdeki total oksidan seviyesinin (TOS) ölçümü pratik bir yöntem olarak kabul edilmektedir. TOS; toplam peroksit, serum/saliva oksidasyon aktivitesi, reaktif oksijen metabolitlerinin toplamından oluşmaktadır (Erel, 2005).

#### **2.18.6.2. Tiyobarbitürik Asit Reaktif Maddeleri (TBARM)**

Tiyobarbitürik asit reaktif maddeleri (TBARM), lipidlerin OS kaynaklı hasarları, yani lipoperoksidasyon sırasında üretilmektedir. TBARM, deneysel araştırmalarda ve klinik çalışmalarda yaygın olarak kullanılan lipid peroksidasyonun bir markerıdır ve özellikle enflamasyon kaynaklı hastalıklara odaklanan çalışmalarda ölçülmektedir (Kurutas, 2005; Bernardi, 2008; Pietropaoli ve ark., 2013). Tükürükteki TBARM'nin kökeni bilinmemektedir; ancak, intraoral TBARM üretiminin mikrobiyal bir SR üretiminden kaynaklandığı hipotezi ileri sürülmüştür (Vlkova ve Celec, 2009).

#### **2.18.6.3. İleri Oksidasyon Protein Ürünleri (İOPÜ)**

ROT'nin tirozin aminoasidini direkt olarak okside ederek ditirozin yapısını oluşturması, protein yapıda agregasyona ve fragmantasyona yol açması sonucu ditirozin içeren çapraz bağlı protein ürünlerine “ileri oksidasyon protein ürünleri” (İOPÜ) adı verilir. İOPÜ, protein oksidasyonunun derecesini belirlemede duyarlı bir markerdır (Alderman ve ark., 2002; Witko-Sarsat ve ark., 1996; Köken ve ark., 2004). İOPÜ, ilk defa 1996'da kronik üremik hastaların plazmasında bir OS markerı olarak tespit edilmiş ve bu markerın çalışma şekli klinik kimya analizlerine programlanmıştır (Witko-Sarsat ve ark., 1996). Konakçı savunması; OS sırasında, aktive olmuş fagositik hücrelerde miyeloperoksidaz (MPO) tarafından meydana getirilen kloramin ve hipoklorik asit (HOCl) gibi kloronize oksidanlar sayesinde sağlanmaktadır. Meydana gelen bu potent



radikaller (HOCl); tümör hücreleri, virüs ve bakterilere karşı konakçı savunmasında önemli rol oynamaktayken proteinlerin oksidasyonuna ve normal dokularda hasara sebep olmaktadır. İOPÜ vücutta meydana gelen kloronize oksidanların proteinlerle aktivasyonu sonucu oluşmaktadır (Winterbourn ve Kettle 2000). İOPÜ'nin mononükleer fagositleri aktive edip, monositler ve nötrofiller arasında sitokin benzeri bir medyatör gibi davrandığı belirtilmektedir (Witko-Sarsat ve ark., 1996; 1998). İOPÜ düzeylerinin, protein oksidasyonu göstergesi ditirozin ve ileri glikasyon son ürünü pentozidin düzeyleri ile korelasyon gösterdiği, fakat lipid peroksidasyon markeri tiyobarbitirik asitle reaksiyon oluşturabilen maddelerle korelasyon göstermediği belirtilmiştir (Witko-Sarsat ve ark., 1996).

## **2.19. Antioksidanlar**

### **2.19.1. Antioksidan Savunma Mekanizmaları**

AO savunma sistemi; ROT oluşumunun engellenmesi, ROT kaynaklı oksidatif hasarların onarılması ve hasara uğrayan moleküllerin uzaklaştırılması görevlerini yapmaktadır. AO'lar üç şekilde etki göstermektedirler:

1.Koruyucu AO'lar: SR'in oluşumunu baskılamaktadırlar (örn; GPx, SOD, KAT,)

2.Radikal Dağıtıcı ve Söndürücü AO'lar: Zincir reaksiyonları oluşumunu önlerler (örn; vit. A, C, E, ürik asit, albumin, bilirubin)

3. Tamir Yapan Enzimler: Zararı onarıp membranı yeniden oluştururlar (örn; Proteaz, lipaz, DNA tamir enzimleri, transferaz) (Guentsch ve ark., 2008; Battino ve ark., 2002).

### **2.19.2. Antioksidanların Sınıflaması**

AO'larla ilgili çeşitli sınıflamalar yapılmıştır (Chapple ve Matthews, 2007; Battino ve ark., 1999; Akkuş, 1995). Chapple ve Mathews'in 2007'de yayınladıkları

sınıflamalar Tablo 2-4, Tablo 2-5, Tablo 2-6, Tablo 2-7 ve Tablo 2-8'de gösterilmektedir (Chapple ve Mathews, 2007).

**Tablo 2-4: Etki tarzına göre sınıflandırılan antioksidanlar**

Etki tipine göre	Örnekler
Önleyici AO'lar	Enzimler; superoksit dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon peroksidaz (GPx), DNA tamir enzimleri, polimeraz ve diğerleri
	Metal iyonu tutucular; albumin, laktoferrin, transferrin, haptoglobin, seruloplazmin, hemopeksin, karotenoidler, superoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz, ürik asit, polifenolik flavonoidler
Temizleyici AO'lar (Zincir Kırıcılar)	Askorbat (C vitamini), karotenoidler (A vitamini), ürik asit, a-tokoferol (E vitamini), polifenoller (flavonoidler), bilirubin, albumin, ubikinon, indirgenmiş glutatyon, diğer tiyoller

**Tablo 2-5: Konumuna göre sınıflandırılan antioksidanlar**

Konum	Örnekler
Hücre içi	Superoksit dismutaz enzimleri, katalaz, glutatyon peroksidaz, DNA tamir edici enzimler, polimeraz, indirgenmiş glutatyon, ubikinon,
Hücre dışı	Superoksit dismutaz enzimleri, selenyum-glutatyon peroksidaz, indirgenmiş glutatyon, laktoferrin, transferrin, haptoglobin, seruloplazmin, albumin, askorbat, karotenoidler, ürik asit

**Tablo 2-6: Çözünürlüğüne göre sınıflandırılan antioksidanlar**

Çözünürlük	Örnekler
Suda çözünürlük	Haptoglobin, seruloplazmin, albumin, askorbat, ürik asit, polifenolik flavonoidler, indirgenmiş glutatyon, diğer tiyoller, sistein, transferrin
Yağda çözünürlük	a-tokoferol, karotenoidler, bilirubin, indirgenmiş ubikinon

**Tablo 2-7: Korudukları yapılara göre sınıflandırılan antioksidanlar**

Etki Tipi	Örnekler
DNA koruyucu AO'lar	Süperoksit dismutaz enzimleri 1,2, glutatyon peroksidaz, DNA tamir edici enzimler (poli(ADP-riboz) polimeraz), indirgenmiş glutatyon, sistein
Protein koruyucu AO'lar	Koruyucu AO'lar tarafından geçiş metallere ayrılması,
	Substratlar tarafından temizlenme
	AO enzimler
Lipit koruyucu AO'lar	a-tokoferol (E vitamin), askorbat (C vitamin), karotenoidler (A vitamin), indirgenmiş ubikinon, indirgenmiş glutatyon, glutatyon peroksidaz, bilirubin

**Tablo 2-8: Kaynaklarına göre sınıflandırılan antioksidanlar**

Kaynaklar	Örnekler
Eksojen AO'lar (Sadece diyetle alınan bitkisel besinler)	karotenoidler, askorbik asit, tokoferoller, polifenoller, folik asit, sistein
Endojen AO'lar	katalaz, süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon-S-transferaz, indirgenmiş glutatyon, seruloplazmin, transferrin, ferritin, glikosilazlar, peroksizomlar, proteazlar
Sentetikler	N-asetilsistein, penisilinamin, tetrasiklinler

### 2.19.3. Antioksidan Etkileşimleri ve Hücresel Hasarın Önlenmesi

Enzimatik ve enzimatik olmayan AO sistemleri beraber hareket ederler ve sürekli etkileşimde bulunmaktadır. Enzimatik AO'lardan en önemlisi SOD, hücre içinde ve dışında  $O_2^{\cdot-}$ 'ni  $H_2O_2$ 'e indirgemektedir. Meydana gelen ROT'ni temizleyebilmek amacıyla KAT ve GPx enzimlerinin görevi devraldığı belirtilmiştir. Belirtilen enzimlerden hücresel redoks dengesinin korunmasında kritik önemi olan GPx'in, AO'lardan GSH'ı, GSSG'a dönüştürdüğü ve  $H_2O_2$ 'i,  $H_2O$ 'a indirgediği

bildirilmiştir (Halliwell, 1991). Enzimatik olmayan AO'lar arasında da, benzeri bir dayanışma tespit edilmiştir. E vitamininin zincir kırıcı etkisiyle önemli bir AO olduğu belirtilmiştir. Bu AO, yağda çözünebildiğinden hücre membranında fosfolipitler arasında yer alarak lipit peroksidasyonunun engellenmesinde önemli rol oynamaktadır (Allgayer ve ark., 1992). Radikallerin atağıyla birlikte hücre membranında başlayan lipit peroksidasyonu,  $\beta$ - karotenle ve E vitaminiyle söndürülmektedir ve oksidasyona uğramış E vitamininin, GSH ve C vitamini aracılığıyla yeniden indirgenmiş hale dönüştürülmesi sağlanmaktadır (Chapple ve Matthews, 2007).

Bakır ve çinko, manganez, selenyum vb. besinler aracılığıyla temin edilen eser elementler, eksojen AO'ları oluşturmaktadırlar ve enzimatik olmayan grubuna dahil edilmektedirler. Bununla birlikte enzimlerin görevlerini gerçekleştirebilmesinde etkileri önemli boyuttadır. Örnek olarak selenyum, GPx enziminin işlev görmesine aracıyken; bakır, çinko ve manganez de SOD enziminin işlevine aracıdır. Aynı zamanda, çinko, SR'leri  $H_2O$ 'ya dönüştürebilen hücrel metalotionein havuzunu stabil hale getirmektedir (Bray ve Bettger, 1990).

Serbest halde bulunan Cu ve Fe gibi metal iyonları, Fenton reaksiyonundaki gibi, ROT üretiminde etkilidirler (Chapple, 1997). Buna bağlı olarak, bu metal iyonlarını taşınmada ve depolamada gerekli olan metal şelatlayan proteinlerin AO'ların bir kısmını oluşturduğu belirtilmiştir. Belirtilen metallerin serbest dolaşımının engellenmesiyle ROT'nin meydana gelmesine sebep olan reaksiyonlar gerçekleşmemektedir. Örneğin; Fe iyonu, transferrine bağlıyken  $\cdot OH$  radikali oluşumunda görev alamamaktadır ve Cu iyonu plazma içerisinde albümine ve serüloplazmine bağlıdır (Halliwell, 1991). Laktoferrinin ve haptoglobinin de metalleri şelatlayıp koruyucu AO özelliği gösterdikleri belirtilmiştir (Chapple, 1997). AO sistemlerdeki belirtilen karışık ilişkiler sonucunda, tedavinin planlaması için tek ajan değil de AO kombinasyonlar etkili olmaktadır (Ambili ve ark., 2005) .

AO takviyeler, OS sebepli hasarın azaltılmasında bir potansiyeldir, saf likopen preparasyonları oksidatif hasarı azaltmaktadır ve bu preparasyonların çeşitli OS

markerlarının konsantrasyon değerlerini düşürdüğü bildirilmiştir (Devaraj ve ark., 2008). AO'ların diyetle (Wood ve Johnson, 2004) sistemik yolla (Chandra ve ark., 2007) lokal olarak (Chandra ve ark., 2012) ve diş macunu yoluyla (Maruyama ve ark., 2011) uygulanmasıyla periodontitis, gingivitis ve oksidatif hasarın önlenmesinde önemli gelişmeler elde edildiği belirtilmiştir. Likopen gibi bazı AO'ların alveolar kemikte ve periodontal hastalık kaynaklı diş kayıplarında yararlı etkilere sahip olduğu bildirilmiştir (Fuhrman ve ark., 1997). Yakın zamanlarda yapılan bir araştırmada; sigara kullanan ve kronik periodontitis hikayesi bulunan hastaların tedavisinde likopen jel kullanılmış periodontal cebe likopen jel uygulanmasıyla yararlı etki sağlandığı bildirilmiştir (Chandra ve ark., 2012).

#### **2.19.4. Antioksidan Ölçümü ve Antioksidan Seviyelerinin Belirlenmesi**

AO seviyesinin ölçülmesi, redoks durumunu etkileyen fizyolojik, çevresel ve beslenme faktörlerinin değerlendirilmesine yardımcı olabilir (Somogyi ve ark., 2007). Bu amaçla AO seviyesini belirlemek için çeşitli teknikler geliştirilmiştir (Cao ve Prior, 1998; Prior ve Cao, 1999; Erel, 2005; Benzie ve Strain, 1996; Halliwell, 1996); Bu yöntemler ya reaktif moleküller ile doğrudan etkileşim ya da metal iyonlarıyla reaksiyona giren SR reaksiyonlarına dayanmaktadır ve birleştirilmiş kimyasal ölçümlerle izlenmektedirler. AO aktivitesi, bir bileşiğin prooksidanlar veya reaktif türlerin patolojik önemini azaltma yeteneğidir. İnhibisyon yöntemleri olarak tanımlanan yöntemlerin çoğu, genellikle SR olan reaktif türleri içerir (Somogyi ve ark., 2007). Bir örneğin AO seviyesinin ölçümü hangi teknolojinin kullanıldığına ve ölçümde hangi SR ya da oksidan jeneratörünün kullanıldığına bağlıdır (Halliwell ve Gutteridge, 1995).

##### **2.19.4.1. Ferrik Redüktan Antioksidan Potansiyel (FRAP)**

FRAP (ferrik redüktan antioksidan potansiyel) testinde düşük pH (pH = 3.6) koşullarında yani asidik ortamda  $Fe^{+3}$ 'ün  $Fe^{+2}$ 'ye indirgenmesi gerçekleşir ve renkli ferrous-tripyridyltriazine  $[Fe(III) (TPTZ)_2Cl_3 (TPTZ=2,4,6-tripyridyl-s-triazine)]$  kompleksi oluşur. Meydana gelen bu demir tuzu oksidan olarak kullanılmaktadır (Benzie ve Strain, 1996). FRAP değerleri, bilinen reaksiyon konsantrasyonlarında demirli iyonlar içeren test karışımlarının 593 nm'de absorbans

değişimini karşılaştırarak elde edilir. FRAP tahlilinde örneklerdeki indirgeyiciler (AO'lar), Fe (III) / tripiridiltriazin kompleksini 593 nm'de absorbans artışı ile mavi demir şekline indirgemektedir. Absorbansdaki değişim, örneklerdeki antioksidanların kombine FRAP değeri ile orantılıdır (Ou ve ark., 2002). Düşük pH'da, AO'ların varlığında ferric-tripiryridyltriazine kompleksi Fe<sup>+2</sup>'ye indirgenmektedir ve meydana gelen renkli çözelti 595 nm'de okunup absorbansda artışa sebep olmaktadır. Sonuçlar troloks eşiti şeklinde ifade edilmektedir (Pérez-Jiménez ve Saura-Calixto, 2006).

#### **2.19.4.2. Ürik Asit (ÜA)**

Ürik asit (ÜA), hipoksantinın ksantine oksidasyonu ile üretilir. ÜA, dokulardaki, urat oksidaz eksikliği nedeniyle, pürin metabolizmasının son ürünü olarak birikir. İn vitro olarak ürik asit, geçiş metali iyonuna bağımlı OH üretimini inhibe edebilir, Singlet O<sub>2</sub>'nin güçlü söndürücüsü ve/veya süpürücüsüdür ve peroksil köklerini askorbik aside göre daha etkili bir şekilde sulu bir fazda tutabilir (Cadenas, 1989; Halliwell, 1996). İki değerlikli metal iyonlarını bağlayarak Fenton kimyasını engellemektedir (Davies ve ark., 1986). Normalde ürik asit, enzimatik olarak veya hidroksil kökleri ile allantoin okside olur, ancak enzimatik yol insanlarda görülmez, bu nedenle allantoin oluşumu ROT ile urat oksidasyonunun bir markeri olarak kullanılır (allantoin: urat oranı olarak ölçülür) (Grootveld ve Halliwell, 1987) ve allantoin ölçümü in vivo AO kapasitesi için önemlidir (Halliwell, 1996).

#### **2.19.4.3. Total Antioksidan Seviye (TAS)**

Toplam antioksidan seviyesi (TAS) plazma ve vücut sıvılarında mevcut olan tüm AO'ların kümülatif etkisini göz önüne alır ve böylece ölçülebilir AO'lar için entegre bir parametre sağlar (Prior ve ark., 2005). TAS, çeşitli reaktif oksijen / azot radikallerine karşı tam bir AO aktivite spektrumunu ifade eder. Bu AO moleküller arasında; bilirubin, ürik asit ve protein tiyoller gibi başlıca endojen antioksidanlar ve C vitamini ve E vitamini, ayrıca birtakım gıda kaynaklı (poli) aromatik maddeler gibi (stilbenler, flavonoidler ve fenolik asitler), diyet AO'ları bulunmaktadır. TAS ile AO'ların seviyesi ve bunların sinerjik etkileşimi değerlendirilebilmektedir. (Somogyi ve ark., 2007).

## 2.20. Oksidatif Stres

ROT'nin biyolojik hasarlara yol açabilecek zarar verici etkisine oksidatif stres (OS) adı verilmektedir. OS, ROT'nin üretiminde artış olduğu ve/veya AO'larda yetersizlik olduğunda meydana gelmektedir (Kovacic ve Jacintho 2001, Valko ve ark 2005). Dokularda metabolik ve/veya enflamasyon yollarıyla meydana gelen prooksidanlar, AO mekanizmalar tarafından etkisiz hale getirilmektedir. AO için "oksitleyici substratlara göre daha düşük konsantrasyonla substrat oksidasyonunun anlamlı derecede gecikmesini sağlayabilen ya da oksidasyonu önleyebilen maddeler" tanımı yapılmaktadır (Halliwell, 1997). Dokudaki ROT ve AO'lar arasında kurulmuş olan denge, ROT yönünde bozulduğunda OS oluşmaktadır. OS'in; ROT artışıyla ve/veya AO azlığıyla gerçekleştiği belirtilmiştir (Brock ve ark. 2004).

### 2.20.1. Hastalıkların Patogenezinde Oksidatif Stresin Rolü

Enflamasyon, ultraviyole ışıklar, ilaçlar, radyasyon ve bunlar gibi pek çok faktör ile meydana gelen SR'ler savunma sistemi kapasitesini aştığında ve/veya AO savunma sistemi bozukluklarında hücreyi ve organizmayı olumsuz etkileyen patolojik süreçler başlamaktadır (Baltacıoğlu ve ark., 2006; Brock ve ark., 2004; McCord, 2000). Hastalıkların etyolojisiyle ilgili olduğu düşünülen birçok faktör SR formasyonunu tetikleyip direkt veya indirekt yollarla organizmanın oksidan/antioksidan dengesini değiştirebilmektedir. Nükleik asitlerin ROT ile oksidatif hasara uğraması sonucunda hücrelerde malignite görülebilmektedir (Beevi ve ark., 2004; Yang ve ark., 2002).

Günümüzde yapılmakta olan birçok araştırma, OS'in birçok hastalık patogenezinde rol oynadığı belirtilmektedir. D'Aiuto ve ark., enflamasyon markerları ile OS arasında korelasyon bulunduğunu bildirmiştir (D'Aiuto ve ark. 2010). OS'le ilgili hastalıklardan en önemlileri; kardivasküler hastalıklar (Griendling ve Fitz 2003; Bullon ve ark., 2011; Kilit ve ark., 2017), metabolik sendrom (Bullon ve ark.,2009), diyabet (Salgueiro ve ark., 2013; Viskupicova ve ark., 2015; Hamamcıoğlu, 2017), kanser (Mehta ve ark., 2016), nörolojik hastalıklar (Ameer 2016), romatolojik hastalıklar ve yaşlanma (Lucas ve ark., 2016; Tarry-Adkins ve ark., 2016; Gokce ve Ozer, 2017) olarak sıralanmaktadır. OS'in birçok hastalık patogenezini etkilemekte olması araştırmacılar da ilgi uyandırmaktadır. Geliştirilen yöntemlerle zararlı etkinin

azaltılabilmesi ya da yok edilebilmesi amacıyla bu konudaki çalışmalar gittikçe fazlalaşmaktadır (Suboh ve ark. 2004, Ajila ve Prasada Rao 2008, Yang ve ark. 2012, Sompong ve ark. 2015, Ameer 2016).

### **2.20.2. Yara İyileşmesinde Oksidatif Stres**

Yara iyileşmesinde, deride ya da yumuşak dokudaki zedelenmenin ardından sırasıyla hemostaz ve enflamasyon, proliferasyon ve yeniden modellenme (remodeling) olarak farklı üç faz birbirini takip etmektedir (Witte ve Barbul, 1997). Yara iyileşmesinde etkisi olan etkenlerden ROT'nin, normal metabolik olaylar sırasında, NADPH oksidaz enzim kompleks sistemi tarafından üretildiği bildirilmiştir. Açığa çıkan ürünler arasında hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) bulunmaktadır.  $H_2O_2$ , radikal olmamasına rağmen hücrelere ciddi hasarlar verebilmektedir (Hensley ve ark., 2000).  $H_2O_2$ , bakır ve demir iyonlarıyla hidroksil radikalleri oluşumuna etki eder ve bunun sonucunda ciddi boyutlarda hücre hasarları gelişebilmektedir. ROT'nin, yara bölgesindeki patojenitesi olan mikroorganizmalara karşılık savunma sisteminde kullanılmak üzere gerekli olduğu bilinmektedir. Makrofajlar ve nötrofiller, oksidasyonla fazla miktarlarda ROT oluşturabilmektedirler. Meydana gelen ROT'nin patojen mikroorganizmaların yok edilmesindeki rolü oldukça önemlidir. Bununla birlikte salınımı fagositik hücreler vasıtasıyla gerçekleşen ROT'nin fazla miktarda salınması, doku hasarı oluşturarak çevresindeki dokularda yaralar oluşturabilmektedir (Bayır, 2005; Arief, 2018). Yara bölgesindeki endotelial hücre enflamasyonu sonucunda düzenli olarak meydana gelen  $H_2O_2$  ve  $O^-$  kan akımının düzenlenmesini sağlayarak yeni damar proliferasyonunun uyarılmasında etkili olur. Buna bağlı olarak da yara bölgesi aktivitesinin devamlılığında gerekli olan oksijenin ve besinin sağlanmasında etkindir. Düşük düzeydeki ROT hücre içindeki sinyal iletiminin sağlanmasında görev almaktadır (Blokhina, 2003; Arief 2018).  $O^-$  anyonu ve hidroksil radikallerinin kollagen yapısındaki prolin ve hidroksprolini parçalayıp fibroblastlardaki proliferasyonu, adezyonu ve canlılığı değiştirebilmektedirler.  $H_2O_2$ 'nin keratinosit göçünün ve epidermal büyüme faktörü (EGF) sinyal iletiminin inhibasyonuna yol açıp fibroblastların hasara uğramasında etkili olduğu belirtilmiştir (Yager ve ark., 2007). Kronik yaralardaki güçlü enflamatuvar infiltrasyonun ve ROT seviyelerindeki yükselmenin, OS oluşumunu kanıtladığı bildirilmiştir. ROT, fazla miktarda oluştuğunda



sitotoksisite etkeni olmaktadır. Buna bağılı olarak da yara iyileşmesinin gecikmesine yol açmaktadır. Böylelikle ROT'nin eliminasyonu kronik yaralardaki yara iyileşmesi için oldukça önemlidir. Pek çok hastalık patogenezinde ROT seviyesi ölçümlenmektedir. Dokuda oluşan hasarların derecesi buna göre belirlenebilmektedir. Oksidanların yara iyileşmesi evrelerinin hepsinde yer alırlar. Ancak ROT seviyesinin en yüksek olduğu faz enflamatuvar fazdır (Yeoh-Ellerton ve Stacey, 2003).

AO takviyeler çeşitli hastalıklarda tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. Yara tedavisinde de çeşitli AO'ların başarılı kullanımı görülmektedir. Literatürlerde fikir birliğinin sağlanamamasına ek olarak, yara tipine göre değişen şekillerde bir takım AO'ların uygun dozda kullanımı fayda sağlamıştır. Sonuç olarak AO kullanımı yara tedavisinde önem arzeden terapötik bir hedeftir (Aksoy ve Özakpınar, 2014).

### **2.20.3. Rekürrent Aftöz Stomatitiste Oksidatif Stres**

Sistemik bulgusu olmayan, ağız mukozasındaki tek veya multiple ülserasyonlarla karakterize ağrılı, enflamatuvar özellikteki rekürrent aftöz stomatitis (RAS) popülasyonu %5-25 oranında etkilemektedir. En çok rastlanan oral ülseratif hastalıklardandır (Scully ve ark., 2002; Shashy ve Ridley, 2000; Porter ve Leao, 2005; Jurge ve ark., 2006). Pek çok çalışmayla incelenmesine karşılık RAS etiyojisi kesinlik kazanamamıştır. Predispozan faktörlerin ve immunolojik kaynaklı sebeplerin etkisiyle beraber etyolojisinin multifaktöryel olduğu düşünülmektedir. RAS etiyojisinde etkili olarak düşünülen mikrobiyal faktörler, travmalar, ilaç reaksiyonları, hormonal dengesizlikler, genetik, yiyecek, immun bozukluk ve sigara gibi faktörlerin doğrudan veya indirekt yolla organizmadaki ROT ve AO dengesi ile alakalı olduğu belirtilmiştir (Natah ve ark., 2004; Scully ve ark., 2002; Shashy ve Ridley, 2000). Saral ve ark.'nın 2005'teki çalışmasında, RAS hastalarında kan ve tükürük örneklerindeki enzimatik olmayan AO savunma sistemlerinde bozukluk olduğu dolayısıyla lipid peroksidasyonunda artış olduğu bildirilmiştir (Saral ve ark. 2005). 2004'te Gündüz ve ark., RAS ve Behçet hastalarında eritrositlerdeki AO enzimlerinden SOD ve KAT aktivitesini kontrol grubu ile karşılaştırmışlar ve anlamlı bir fark bulamadıklarını bildirmişlerdir (Gündüz ve ark., 2004). 2003'te Çimen ve ark., RAS hastalarında

plazmada ve eritrositte AO parametrelerini incelemişler ve RAS hastalarındaki GPx ve KAT aktivitesini ve TAS değerlerinin kontrol grubuna kıyasla düşük bulmuşlar, SOD aktivitesinde değişiklik olmadığını, RAS'lı gruptaki lipid peroksidasyonunun ise anlamlı seviyede yüksek olduğunu kaydetmişlerdir ve RAS grubundaki GPx ve KAT aktivitesinde tespit edilen düşük değerlerin nedenini H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> gibi SR'lerin artışıyla bu enzimlerin tüketiminde artma olabileceği fikriyle açıklamışlardır (Çimen ve ark., 2003). 2003'te Lewkowicz ve ark.'nin çalışmasında, RAS hastalarındaki aktif ülser ve remisyon dönemlerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serumdaki TAS değerlerinin düşük olduğu bildirilmiştir (Lewkowicz ve ark., 2003).

#### **2.20.4. Oral Liken Planus ve Oksidatif Stres**

Oral liken planus (OLP) kronik, mukokütanöz, enflamatuvar relaps ve remisyonlarla karakterize, T lenfositlerinin oral mukozanın epiteli altına akümüle olmasıyla meydana gelen hücre merkezli immün bir hastalıktır. Hastalık ilerlemesiyle; epitel proliferasyonuna, diferansiyasyonuna ya da keratinositlerin apoptozisinin sonucu hiperkeratozis, atrofi ya da her ikisinin oluşumuna sebebiyet verebilir (Scully ve ark., 2000; Epstein ve ark., 2003). OLP'nin klinik görünümü çeşitli formlarda olabilir (retiküler, eroziv/ülseratif bülloz ve plak görünümlü) ve yanma hissinden konuşmada yemede yutkunmada şiddetli ağrıya sebebiyet verebilir (Scully ve ark., 1998). Ancak hastalığın ana patojenleri hala bilinmemektedir (Lodi ve ark., 2005). Bazı çalışmalar otoimmün ve enflamatuvar deri hastalıklarındaki patojenitesinde OS'in önemine değinmişlerdir. Örnek olarak; psöriazis ve diğer T hücre kaynaklı deri hastalıklarının artmış OS ve azalmış AO kapasitesine bağlı olarak geliştiği söylenebilir (Sander ve ark., 2005). Son yıllarda birçok araştırmacı oral liken planus etyolojisinde OS'in etyolojik faktör olduğu yönünde görüş bildirmişlerdir (Sezer ve ark., 2007; Battino ve ark., 2008; Agha-Hosseini ve ark., 2009; Aly ve Shahin, 2010; Ergun ve ark., 2011).

#### **2.20.5. Oral Kanser ve Oksidatif Stres**

Birçok çalışma sonucunda, SR'in, lipid peroksidasyonunun ve ürünlerinin karsinogeneziyle ilişkili oldukları belirtilmiştir (Akkuş, 1995; Halliwell ve Gutteridge, 1989; Barut ve ark., 2012; Juneja ve ark., 2017). Pek çok karsinogen madde hücrelerin

çevresindeki OS'i arttırıp kanser oluşumunu tetiklemektedir (Halliwell ve Gutteridge, 1989). Karsinojenler, GSH-Px, SOD ve KAT aktivitelerinin de içinde olduğu hücrelerdeki AO savunmasında, hızlı şekilde başlayan ve sürekliliği olabilen azalmalara neden olmaktadır (Akkuş, 1995). SR oluşturan pek çok bileşik *invivo* olarak tümörlerin ilerlemesinde etkili olmaktadır (Akkuş, 1995; Halliwell ve Gutteridge, 1989). SR kanserde başlangıç, gelişme ve ilerleme fazlarında etkilidir. SR'in etkisi ilerleme fazında belirgindir, devamındaki fazlarda azalmaktadır (Akkuş, 1995). SR etkisiyle DNA'da ve kromozomlarda kırılmalar bunun sonucunda da onkojenlerde aktivasyonlar oluşmaktadır (Akkuş, 1995; Halliwell ve Gutteridge, 1989). Barut ve ark., "oral skuamöz hücreli karsinomada (OSHK) oksidan ve AO statüyü inceledikleri çalışmalarında oksidan değerlerini ölçmek için kullandıkları MDA ve İOPÜ marker konsantrasyonlarını vaka grubunda kontrol grubuna oranla daha yüksek bulmuşlardır ve aynı zamanda plazmadan ölçülen AO statü markerlarından FRAP değerlerinin de artışa geçtiğini bildirmişler, MDA, İOPÜ ve FRAP arasındaki güçlü korelasyonun vaka grubunda yükselen oksidan değerleriyle birlikte artan OS'e karşılık artışa geçen AO değerlerini ifade etmekte olduğunu" belirtilmişlerdir (Barut ve ark., 2012). 2017'de Juneja ve ark., aralarında çoğunlukla oral lökoplaki, oral submuköz fibrosis ve oral liken planustan oluşan prekanseröz lezyonları olan hasta grubu, OSHK görülen hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunda serumdaki nitrit oksiti ve C vitamini değerlerini inceledikleri çalışmalarında, nitrit oksit değerlerini, OSHK grubunda prekanseröz lezyonlu gruba ve kontrol grubuna göre daha yüksek bulmuşlar C vitamini değerlerinin OSHK grubunda prekanseröz ve kontrol gruplarına oranla azaldığını bildirmişlerdir. Çalışmalarının sonucunda AO ve oksidan markerları düzeylerinin değerlendirilmesinin prekanseröz lezyonların OSHK'ya ilerlemesinin izlenmesinde yararlı bir araç olduğunu belirtmişlerdir (Juneja ve ark., 2017).

#### **2.20.6. Diş Çürüklerinde Oksidatif Stres**

Diş çürüğü multifaktoriyel bir enflamatuvar hastalıktır ve sıklıkla karbonhidratların bakteriyel fermantasyonu sonucunda oluşan asidik yan ürünler sebebiyle oluşmaktadır (Selwitz ve ark., 2007). Son zamanlarda dentinin enflamatuvar cevabı ile OS etkisiyle diş sert dokularının harabiyeti arasında sıkı bir ilişki olduğu araştırılmaktadır (Southward, 2011). Tükürük akışı ve "antibakteriyel koruma

mekanizması” diş çürüklerinin patogenezinde önemli rol oynamaktadır (Lenander-Lumikari and Loimaranta, 2000; Stookey, 2008). OS’in diş çürüklerindeki rolü henüz net olmamakla birlikte son zamanlarda çalışmalarda dikkat edilen bir konu olmuştur. Tulunoğlu ve ark. 2006’da, diş çürüğü olan ve olmayan toplamda 80 çocukta tükürükteki AO statüsünü ölçmüşlerdir. Çocukları çürük aktivitesine, yaş ve cinsiyete göre 8 gruba ayırmışlardır. Çalışma sonucunda; çürük aktif grupta TAS değerlerinin yükseldiği gözlenmiştir (Tulunoğlu ve ark., 2006). Yapılan benzer bir çalışmada diş çürüğü olan ve olmayan 120 çocuk yaş, cinsiyet ve çürük aktivitesi bakımından 8 gruba ayrılmış ve TAS değerleri incelenmiştir. Bu çalışma sonucunda TAS değerleri benzer yaş gruplarındaki aktif çürüğü olan kız ve erkek çocuklarında kontrol grubuna göre daha yüksek düzeyde bulunmuştur (Preethi ve ark., 2010). Erken çocukluk dönemi çürüklerinde kontrol grubuna oranla TAS değerleri daha yüksektir ve yaş AO statüsü için önemli bir faktördür (Hegde ve ark., 2009; Kumar ve ark., 2011). 80 Küçük çocukla yapılan başka bir çalışmada AO statüsünü belirlemek için FRAP incelenmiş ve çürüğü olan çocuklarda daha yüksek bulunmuştur (Mahjoub et al., 2014). Tothova ve ark. 2013’te 82 çocukla yaptıkları çalışmada tükürük AO statüsü (TAS ve FRAP) ve aynı zamanda tükürük oksidan markerları (TBARM, İOPÜ, AGEs) araştırmış ve çocuklarda çürük indeksiyle ilgisini analiz etmiştir. Çok değişkenli analiz sonucunda tükürük AOPP değerinin çürük indeksiyle ilgili olduğu bulunmuştur. ANOVA ya göre ise çürük indeksi ile AOPP arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır (Tothova ve ark., 2013). 2008’de Öztürk ve ark., çalışmasında bir AO olan tükürük glutasyon değerlerinin çürük indeksiyle olan ilgisini araştırmıştır. Çalışma sonucunda çürüğü olan yetişkin bireylerde, çürüğü olmayanlara oranla daha düşük seviyede glutasyon konsantrasyonu ölçülmüştür ve bu çalışmada çürüğü olan grupla çürüğü olmayan grup arasındaki karşılaştırmada lipit peroksidasyon açısından fark bulunamamıştır (Öztürk ve ark., 2008). 2006’da Rai ve ark., çürük aktif hastaların tükürüğünde TBARM’ı incelemişlerdir ve çürük aktif hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek oranda lipit peroksidasyon ölçülmüştür (Rai ve ark., 2006). Çalışmaların çoğunda çürük aktif bireylerde AO seviyesinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. 1999’da Prior ve Cao; artmış AO seviyesinin, artmış OS’e bir cevap olarak gelişmiş olabileceğini belirtmişler ve AO statüsünün akut etki olarak OS artışıyla artabileceği, uzun dönemde ise AO’ların OS’i dengelemek amacıyla tüketilmesiyle seviyesinin azalmış olabileceğini ifade etmişlerdir. OS’in hastalıkların patogenezi ve progresyonundaki rolünü yorumlamak

için OS markerları ve AO markerlarını birlikte incelemek gereklidir (Prior and Cao, 1999). Yapılan çalışmalardan pek çok bilgi elde edilmesine rağmen tükürükteki ROT'un veya oksidatif hasarın diş çürükleriyle ilgisini açıklayan, oksidan ve AO markerlarını kapsayan daha dikkatli düzenlenmiş birçok çalışmaya ihtiyaç vardır (Tóthová ve ark., 2015).

### **2.20.7. Periodontal Hastalıklarda Oksidatif Stres**

Periodontal hastalık, bakteriyel patojenlerdeki dişeti kolonizasyonunun bir sonucudur (Leszczynska ve ark., 2011, Racz ve ark., 2014). ROT üretimi normal hücrel metabolizmanın bir parçası olarak bakteriyel patojenlere karşılık bir konak defans mekanizması niteliğindedir (Hyslop ve ark., 1995; Fialkow ve ark., 2007). , ROT seviyesi artıp, hücrenin AO kapasitesini aşınca, DNA, lipit ve proteinlerin oksidasyonu ile doku hasarı indüklenir (Valko ve ark., 2007; Halliwell, 1994). Klinik araştırmalar periodontitisteki dişeti oluğu sıvısı ile tükürükteki artmış lipit peroksidasyonu arasında bir bağlantılı olduğunu belirtmiştir (Akalin ve ark., 2007; Chapple ve ark., 2007; Su ve ark., 2009). Periodontal enflamasyon sebebiyle polimorf nükleer lökositlerde hidrojen peroksit oluşumu indüklenmesiyle gingival dokuların oksidatif DNA hasarı meydana gelmektedir (Tomofuji ve ark., 2009). Chapple ve ark. 1997'de, periodontal hastalıklı bireylerin TAS değerindeki azalmayı rapor etmişlerdir. Bu çalışmaya göre periodontal hastalık, düşük TAS olan hastalarda 4.5 kat daha fazladır (Chapple ve ark., 1997). OS'in alveol kemiği yıkımını da içeren periodontal doku kaybına neden olabileceği bildirilmiştir (Ohnishi ve ark., 2009). 1998'de Moseley ve ark.'nın çalışmalarında PMNL tarafından periodontitis etkeni bakterilere gerçekleştirilen fagositoz esnasında ROT'ni içermekte olan pek çok antimikrobiyal faktörün üretildiği bildirilmiştir ve bu durum alveol kemiğinde, periodontal ligamentte ve gingival dokuda artan oksidatif hasarla sonuçlanmaktadır (Moseley ve ark., 1998; Sculley ve ark., 2002). Aynı çalışmada, kemik hasarında rol oynayan osteoklastlar tarafından üretilen ROT'nin alveoler kemik proteoglikanlarını yıkabilme özelliğinde olduğu belirtilmiştir (Moseley ve ark., 1998). ROT, lipit peroksidasyonu, ekstraselüler matriks bileşenleri depolimerizasyonu, antiproteazlar gibi enzimlerin oksidasyonu, proenflamatuar sitokin indüksiyonu ve DNA hasarlarında aktif rol oynamaktadır (Çanakçı ve ark., 2005; Özmeriç, 2005). ROT osteoblast ve fibroblast

hücrelerini direkt etkileyebilir ve bu nedenle ekstrasellüler matriksteki kollejen üretimini azaltabilir (Çanakçı ve ark., 2005). 2002'de Sculley ve Langley-Evans ağız kavitesindeki azalan TAS ve artan oksidatif hasarların, periodontitis ile ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir (Sculley ve Langley-Evans, 2002). Dişeti oluk sıvısında azalan AO konsantrasyonu sebebiyle gingiva ve çevre dokularda aktifleşmiş nötrofillerin aracılığıyla meydana getirilen doku hasarında artış görülmektedir (Nagler ve Dayan, 2006). Benzer bir çalışmada araştırmacılar; oksidatif prosesi tükürük örneklerinde kolayca ölçebilmeyi sağlayan indikatörlerin varlığını bildirmiş ve bunlar sayesinde periodontal hastalıkların tedavisinin geliştirilebileceğini ve yeni stratejiler üretmenin mümkün olabileceğini ifade etmişlerdir (Kaufman ve Lamster, 2000). Aynı biyolojik sıvıdan ölçülen OS ve TAS indeksinin kontrol grubundaki sağlıklı bireylere oranla kronik periodontitisli hastalarda istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulunduğu belirtilmiştir (Bostancı ve ark., 2014). Chapple ve ark. 2007'de elde ettikleri sonuçlara göre TAS değerlerindeki azalışın periodontitis sebebiyle gerçekleşen ROT üretiminin hemen ardından oluştuğunu belirtmişlerdir (Chapple ve ark. 2007). Dokuları OS'ten koruyabilmek amacıyla ilk etapta AO aktivitesinin artmakta olduğu, hastalık ilerlediğinde ise periodontal cebin derinliğindeki artışla birlikte AO değerlerinin azalmakta olduğu belirtilmiştir. Bunlara bağlı olarak kronik periodontal hastalıklarda etkin radikal söndürücü değerlerinin azalışa geçtiği bildirilmiştir. AO değerlerindeki azalışın sebebi için; konak dokudaki AO'ların düşük seviyelerde üretilmiş olması değildir, AO'ların oksidasyona uğramalarıdır sonucuna varılmıştır (Chapple ve ark 2002). Başer ve ark., sigara kullanmayan periodontitisli bireylerde periodontal başlangıç tedavisinin tükürük ve plazma total AO kapasitesine etkisini araştırdıkları çalışmalarında, başlangıçta, periodontitisli grupta plazma AO seviyeleri kontrol grubundan düşük bulmuşlardır ancak bu sonuç, istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,07$ ). Periodontitisli hastalarda başlangıç tedavisinden sonra plazma AO seviyeleri anlamlı oranda artmıştır ( $p<0,01$ ) ve tükürük AO seviyelerinde gruplar arası ve tedavi sonrasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ). Çalışma sonucunda periodontal başlangıç tedavisinin kronik periodontitisli bireylerin plazma AO seviyelerinde artışa sebep olduğu bildirilmiştir (Başer ve ark., 2015).

### 2.20.8. Dental İmplantlar ve Oksidatif Stres

Periimplant hastalık, patojenitesi tam anlamıyla bilinmeyen enflamatuvar bir hastalıktır ve çoğunlukla gram negatif anaerobik veya mikro aerofilik bakterilerin subgingival alana kolonize olmasıyla başlar. Bakterilerin toksik ürünleriyle direkt olarak ve konak defans sistemini aktive ederek örneğin; enflamasyon dolaylı olarak doku hasarına sebebiyet verdikleri gözlenmiştir. Enflamasyonlu dokularda, arasında SR ve ROT gibi reaktif ürünlerin de olduğu çeşitli molekül türleri açığa çıkar (Liskmann ve ark., 2007). OS üzerine yapılan çalışmaların çoğunluğu periodontal hastalıklara odaklanmaktadır. Periodontitis ve periimplantitis proseslerinin etyolojisi ve patojenik mekanizması aynıdır (Lindhe ve Meyle, 2008). Ancak OS'in periimplant dokulardaki etkisini belirten çalışma sayısı oldukça azdır ve bu çalışmalarda ya az sayıda bireyle küçük gruplar oluşturulmuş ya da az sayıda biyomarkerla çalışılmıştır, elde edilen sonuçlar ise çelişkilidir (Sánchez-Siles ve ark., 2016, Pietropaoli ve ark., 2013, Liskmann ve ark., 2004,2007; Güncü ve ark, 2008; Mousavi Jazi ve ark., 2015; Guo ve ark., 2015).

2004'te Liskmann ve ark., periimplantitisin erken teşhisini sağlayabilmek amacıyla 9 erkek ve 15 kadından oluşan toplamda 24 adet sağlıklı gönüllü dental implant hastasını dahil ettikleri çalışmalarında enflamatuvar lezyonu olan dental implantların periimplant oluk sıvısında, sağlıklı dental implantların periimplant oluk sıvısına oranla MPO değerlerini daha yüksek bulmuşlardır. MPO'nun klinik parametrelerle önemli korelasyonda olduğunu ve dental implantların etrafında gelişen enflamasyonun belirleyici bir markerı olabileceğini belirtmişlerdir (Liskmann ve ark., 2004).

2007'de Liskmann ve ark. başka bir çalışmalarında, periimplant dokuları sağlıklı olan bireylerde ve periimplant hastalığı olan bireylerde tükürükteki AO değerlerindeki farkları belirlemek ve periimplant hastalıklı bireylerde tükürük AO değerlerinin sağlıklı bireylere oranla daha düşük olabileceği hipoteziyle yola çıktıkları çalışmalarına 12'si periimplant hastalık belirtileri gösteren, 18'i sağlıklı periimplant dokuları olan 30 dental implantlı hasta dahil etmişler ve TAS, ürik asit ve askorbat konsantrasyonlarını

periimplant hastalığı olan bireylerde, periimplant dokuları sağlıklı olan bireylerdekine oranla önemli ölçüde daha düşük bulmuşlardır (Liskmann ve ark., 2007).

2008'de Güncü ve ark., enflamasyonun potansiyel etkisini myeloperoksidaz (MPO) değerlerini inceleyerek dişeti oluğu sıvısında ve periimplant oluk sıvısında karşılaştırmalı olarak analiz etmek istedikleri çalışmalarında; total MPO değerini enflamasyonlu periodontal ve periimplant dokuları olan gruplarda, sağlıklı periodontal ve periimplant dokuları olan gruplara oranla daha yüksek bulmuşlardır. Çalışmalarında implant uygulamalarını immediat ve geç uygulama olarak gruplandırmış, immediat implant uygulaması yapılan enfeksiyonlu grupta, geç implant uygulaması yapılan enfeksiyonlu gruba oranla MPO değerini daha yüksek bulmuşlardır. Gingival indeks ile MPO değerleri arasında önemli korelasyon olduğunu belirtmişlerdir (Güncü ve ark., 2008).

2015'te Mousavi Jazi ve ark. etyolojisi periimplant hastalıklarla benzer olmasından dolayı ve periodontitiste OS değerlerinin arttığını belirten son zamanlarda yapılan pek çok çalışmadan yola çıkarak; 24'ü periimplantitisli ve 26'sı sağlıklı periimplant dokuları olan toplamda 50 implant bulunan 31 hastanın periimplant oluk sıvısında oksidan seviyesini belirlemek için malondaldehyde (MDA) ve superoksit dismutase (SOD) değerlerini, AO seviyeyi belirlemek için de TAS değerlerini ölçümlemişlerdir. Periimplant oluk sıvısında yaptıkları çalışmaları sonucunda sağlıklı periimplant dokusu olan ve periimplantitisli bireyler arasında yapılan karşılaştırmada MDA, SOD ve TAS değerleri açısından anlamlı bir fark bulamamışlardır ( $p>0,05$ ) ve periimplant oluktan yapılan bu marker ölçümlerinin periimplant sağlık ve hastalık statüsünü belirlemek için yararlı olmadığını belirtmişlerdir (Mousavi Jazi ve ark., 2015).

2016'da Sánchez-Siles ve ark. periimplantitisin tükürük oksidan seviyesi konsantrasyonunda ve OS seviyesinde artışa sebep olduğu hipoteziyle 30 periimplantitisli 30 sağlıklı periimplant dokuları olan ve 10 dental implantı bulunmayan kontrol grubu olacak şekilde toplamda 70 hastada yaptıkları çalışmalarında tükürük oksidan seviyesini belirlemek için MDA ve MPO konsantrasyonlarını incelemişler ve



tükürük oksidan seviyesini periimplantitisli bireylerde periimplant dokuları sağlıklı olan bireylere göre daha yüksek bulmuşlardır ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p>0,05$ ) (Sánchez-Siles ve ark., 2016).

2013'te Pietropaoli ve ark. OS'in, periodontitis üzerindeki önemli rolünün periimplantitiste de görülüp görülemeyeceği belirlemek amacıyla 5'i implant kaybı görülen, 5'i kronik periodontitis sebebiyle diş çekimi yapılan ve 5'i sağlıklı olacak şekilde 15 bireyle yaptıkları çalışmalarında oksidan markerları olan doku örneklerinde AGEs'in ve tükürükte TBARM'ın kronik periodontitisli grupta, implant kaybı görülen grup ve sağlıklı gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğunu bulmuşlardır ( $p<0,05$ ) (Pietropaoli ve ark., 2013).

2015'te Guo ve ark., her biri 10 bireyden oluşan periimplantitis, kronik periodontal hastalık ve kontrol olmak üzere 3 grubun dahil edildiği çalışmalarında dental implantların başarısında tükürükte TBARM değerlerini, dokuda AGEs değerlerini incelemişler oksidan değerlerinin periimplantitis ve kronik periodontal hastalık gruplarında kontrole göre daha yüksek olduğunu, en yüksek oksidan değerlerinin kronik periodontal hastalıkta görüldüğünü bildirmişlerdir. Çalışmaları sonucunda kullandıkları oksidan markerların periimplantitis patolojisinde önemli mediyatörler olduğunu, OS'in artışına sebebiyet veren oksidan seviyelerinin dengelenebilmesinin periimplantitis tedavisinde diğer yöntemlerle birlikte uygulanabilir bir yöntem olabileceğini belirtmişlerdir (Guo ve ark., 2015).

### **2.21. Tükürüğün Diagnostik Önemi ve Antioksidan Kapasitesi**

Tükürüğün, diagnostik önemi oldukça büyüktür. Kan analizlerine benzer şekilde tükürüğün analiziyle de hasta bireylerde teşhisin ve tedavisi yapılan bireylerde durumlarının takibi mümkündür (Streckfus ve Bigler, 2002). Çölyak, kistik fibrozis, vb. hastalıklarda, skuamoz hücreli karsinom gibi malignitelerde, Sjörge'n gibi otoimmün hastalıklarda takip ve teşhisinde ve ilaçların monitorizasyonunun sağlanmasında tükürük testleri kullanılır (Kaufman ve Lamster, 2002).

Günümüzde tükürükteki AO savunma sistemi, önemi gittikçe daha anlaşılır bir hale gelmektedir (Nagler ve ark., 2002). Tükürüğün içeriği; ilk olarak ürik asit olmakla beraber albümin, GSH, askorbik asit gibi AO'lardan zengindir (Battino ve ark., 2002). ÜA, tükürük TAS'nin ortalama %70 oranındaki kısmını oluşturmaktadır. Böylece önemi en fazla olan AO olarak kabul edilmiştir. ÜA'den sonra sırasıyla askorbik asit ve albumin gelmektedir. Belirtilen AO'ların, tükürükteki ana AO'lar olduğu ifade edilmiştir (Moore ve ark., 1994). Cu ve Fe'i bağlamakla görevli laktoferrinin, transferrinin ve serüloplazminin tükürükteki lipit peroksidasyonu baskılanmasında etkili AO'lar olduğu belirtilir (Battino ve ark., 2002). Tükürük , laktoferrin, lizozim ve tükürük peroksidazlarını kapsamakta, böylece antibakteriyel komponentler içermektedir. Tükürükte salgılanmakta olan peroksidaz sistemi, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'le beraber, mikroorganizmalardaki artışı engelleyip metabolizmalarını sınırlayan tiyosiyonat iyonunun oksidasyonunu sağlamaktadır. Meydana gelen oksidatif ürünlerin vasıtasıyla mikroorganizma artışı ve metabolizması engellenmektedir. Böylece peroksidaz sistemin antibakteriyel etkisi görülmektedir. Bununla beraber, toksisitesi olan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, bu reaksiyon yoluyla süpürülmektedir. Böylece AO bir etkinin olduğu bildirilmiştir (Battino ve ark., 2002).

Tükürük bezinden kaynaklanan peroksidaz sistemden başka dişeti oluşturdaki nötrofil kaynaklı myeloperoksidaz (MPO) sistemi de benzer durumdadır ve tükürük antibakteriyel aktivitesi için rolü oldukça önemlidir. Periodontitiste DOS artışıyla beraber oral kaviteye MPO akışı artar. Klorin içermekte olan bir enzim sistemi olarak MPO, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'in, bakterisidal potansiyel gösteren kloramin oluşumunu indükleyen ve peptid bağlarının kopmasında etki eden bir ROT olan HOCl'e indirgenmesini sağlamaktadır (Miyasaki, 1991). DOS'ndan kaynak aldığı için MPO, uykuda da saptandığı gibi tükürükle uzaklaştırılmadığında oral kavitede birikmektedir. Battino ve ark. 2002'de, MPO aktivitesinin, tükürük akış hızının düşük olduğu bireylerde arttığını bildirmişlerdir (Battino ve ark., 2002). Benzer çalışmalarda, sağlıklı bireylerde ağız ortamının OS'ten korunmasında etkili olan tükürükteki AO özellikli profilin, periodontitis durumunda ROT'ndeki artış sebebiyle değişmiş olduğu bildirilmiştir (Brock ve ark., 2004).

## 2.22. ROT ve Antioksidan Seviyelerinin Ölçüm Teknikleri

ROT reaksiyonu sonucunda oluşan ürünler; MDA, lipid hidroperoksidaz, bazı aldehitler, nonenzimatik prostanoidler, hidrokarbonlar, konjuge dienler, epoksitler ve TBARM'dır (Akkuş, 1995). Alkoksil NO ve NO<sub>2</sub>, peroksil, Hidrojen, F2-isoprostan, Thiyl, Triklorometil molekülleri OS değerlerini izlemek için kullanılmaktadır (Clarkson, 1995). Bu reaksiyon ürünlerini farklı materyal ve dokularda ölçebilmek amacıyla çeşitli teknikler geliştirilmiştir. Bahsi geçen yöntemlerin birçoğu dolaylı olarak ölçüm sağlamaktadır ve SR'lerin direkt ölçümünü yapamazlar. SR'in kısa yarılanma ömürlerinin olması ve reaktif olmaları doğrudan ölçümlerini engellemektedir (Aslan ve ark., 1995; 1996). Yapılan çalışmalar sonucunda geliştirilen bazı teknik ekipmanların sayesinde ROT'nin doğrudan ölçümü yapılabilmektedir. ROT'nin stabil hale getirilip direkt ölçümünde "elektron para manyetik rezonans (EPR)" ya da "elektron spin rezonans (ESR)" metotları kullanılır (Gutteridge, 1995). Belirtilen metotlar için "spin tuzakları" geliştirilmiş, bu sayede SR konsantrasyonu ve reaktivitesi ölçülebilir düzeye getirilebilmiştir (Thomas, 1995). OS seviyesinin belirlenebilmesi amacıyla ROT ve AO'ların düzeyleri incelenmelidir. Bu amaçla günümüzde yapılan araştırmalarda sıklıkla, spektrofotometri, yüksek performanslı sıvı kromatografi (HPLC) donanımı, gaz (GK) vb yöntemler kullanılır. AO enzimlerin çoğunlukla aktivitelerini belirleyen enzimatik metotlarla ölçüldüğü belirtilmiştir. Proteinler vb. nonenzimatik AO maddelerin kolorimetrik yöntemlerin kullanımıyla spesifik kitler aracılığıyla çalışılmaktadır (Akkuş,1995). Son zamanlarda klinik araştırmaların büyük çoğunluğunda, spin tuzakları yerine OS biyomarkerları ve doku hasarı makromolekülleri kullanılmaktadır (Chapple ve Mathews, 2007). OS'e bağlı hastalıkların teşhisinde kullanılabilecek en uygun biyomarkerlar stabil olmalıdır, saptanabileceği konsantrasyonlarda birikebilmelidir, spesifik oksidasyon yollarını yansıtabilmelidir ve hastalık şiddeti ile ilişkilendirilebilmelidir (Dalle-Donne ve ark., 2006).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Hasta Seçimi

Çalışmamıza; İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Ağız hastalıkları kliniğinde daha önceden yapılmış dental implantları olan ve rutin kontrollerine gelen, yaşları 27-67 arasında değişen (ortalama  $51,97 \pm 9,29$ ) 29 erkek ve 38 kadın toplamda 67 hasta ve hasta refakatçileri arasından ağızında herhangi bir dental implant bulunmayan yaşları 27-58 arasında değişen (ortalama  $40,81 \pm 11,21$ ) 8 erkek ve 13 kadından oluşan 21 birey sağlıklı kontrol (SK) grubunu oluşturacak şekilde yaşları 27-67 arasında değişen ( $49,30 \pm 10,83$ ) 37 erkek ve 51 kadın toplamda 88 gönüllü birey dahil edilmiştir. Dental implantlara sahip 67 hasta; periimplantitis görülenler, marjinal kemik kaybı bulunanlar ve periimplant dokuları sağlıklı olanlar şeklinde 3 gruba ayrılmışlardır.

#### Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 18 yaşından büyük olmak
- Sistemik olarak sağlıklı olmak
- Sigara kullanmıyor olmak
- Dental implantı olan gruplar için en az 1 osseointegre implantı bulunmak
- Dental implantı olan gruplar için en az uzman hekim seviyesindeki kişi tarafından yapılmış olmak
- Dental implantı olan gruplar için dental implantların aynı yüzey özelliğinde ve aynı dizaynda olması
- Dental implantı olan gruplar için oklüzal yüklemenin doğru yapıldığı protetik restorasyonu olmak
- Dental implantı olan gruplar için implant üstü protezlerini en az 6 aydır kullanıyor olmak
- Gönüllü onam formunu imzalamak

### **Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri**

- Sistemik hastalığı olmak
- Sigara kullanmak
- Antibiyotik ve/veya antioksidan vitamin takviyesi kullanıyor olmak
- Kötü oral hijyeni olmak
- Oral bölgede enflamasyonu olmak
- Periodontitisi olmak
- Aktif çürüğü olmak
- Rekürrent aftöz stomatitis lezyonları olmak
- Oral liken planusu olmak
- Oral prekanseröz lezyonları ve oral kanseri olmak

Doktora çalışmamızdaki hastalar 3 grupta toplanmıştır;

Grup 1: Periimplantitisli hastalar (Pİ)

Grup 2: Marjinal kemik kaybı bulunan hastalar (MKK)

Grup 3: Periimplant dokuları sağlıklı olan hastalar (Sİ)

Pİ grubu, yaşları 29-66 arasında değişen (ortalama  $51,91 \pm 10,63$ ) 14'ü erkek 9'u kadın toplam 23 hastadan oluşmaktadır. Bu gruba 2008'de Misch ve ark.'larının belirttiği başarı kriterleri ölçeğinde sağkalımda bozukluk ve başarısızlık olarak değerlendirilen gruplar baz alınarak (Misch ve ark., 2008); ağızdaki implantlarda sondalalamada kanama ve/veya süpürasyon, fonksiyon sırasında ağrı ya da hassasiyet ve periimplant dokularında eksüdasyon gibi klinik bulguları olan, sondalamada cep derinliği 7 mm'den fazla ve implant çevresinde en az 4 mm ve daha fazla radyografik kemik kaybı olacak şekilde en az 1 implantı bulunan hastalar dahil edilmiştir.

MKK grubu, yaşları 27-67 arasında değişen (ortalama  $53,00 \pm 8,92$ ) 8'i erkek 14'ü kadın toplam 22 hastadan oluşmaktadır. Bu gruba 2008'de Misch ve ark.'larının belirttiği başarı kriterleri ölçeğinde tatmin edici sağkalım (survival) olarak değerlendirilen grup baz alınarak (Misch ve ark., 2008); ağızdaki implantlarda sondalamada kanama ve süpürasyon olmayan, periimplant dokularında herhangi bir eksüdasyon öyküsü olmayan, fonksiyonda ağrı ya da hassasiyet hissetmeyen, mobilite olmayan ve implant çevresinde 2-4 mm'lik radyografik kemik kaybı olacak şekilde en az 1 implantı olan hastalar dahil edilmiştir.

Sİ grubu, yaşları 29-62 arasında değişen (ortalama  $51,00 \pm 8,45$ ) 7'si erkek 15'i kadın toplam 22 hastadan oluşmaktadır. Bu gruba 2008'de Misch ve ark.'larının belirttiği başarı kriterleri ölçeğinde başarılı (optimum sağlıklı) grup baz alınarak (Misch ve ark., 2008); periimplant dokularında herhangi bir eksüdasyon öyküsü olmayan, sondalamada kanama ve süpürasyon olmayan, fonksiyonda ağrı ya da hassasiyet hissetmeyen, mobilite olmayan ve implant çevresinde radyografik kemik kaybı 2 mm'den az olacak şekilde en az 1 implantı olan hastalar dahil edilmiştir.

### **3.1.1. Tükürük Toplanması**

Stimüle edilmemiş tükürük örneklerinin toplanmasında standardizasyonun sağlanabilmesi amacıyla çalışmaya dahil edilen bireylerin ağız bakımını bir gece öncesinden gerçekleştirmeleri rica edilmiştir. Minimum sekiz saatlik açlık halinde, sabah 09.00–10.00 saatleri arası kliniğimizde olmaları sağlanmıştır. Tükürük örneği alınırken bireylerin dik pozisyon almaları, başları hafif ön bölgeye doğru eğik ve gözler açık olarak oturmaları sağlanmıştır. Tükürük örneği almadan önce ağızlarını distile suyla çalkalamaları rica edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen bireyler toplamda beş dakika süresince dakika başı ağızlarında birikmiş tükürüğü hekim kontrolünde steril bir kaba tükürmüşlerdir. Toplanan tükürük örnekleri, kullanılacak kitlerin kullanım talimatları takip edilerek herhangi bir işlem görmeden ependorflara aktarılıp çalışma gününe kadar İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda  $-80^{\circ}\text{C}$ ' de muhafaza edilmiştir.

### 3.1.2. Biyokimyasal Analiz

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan bir kereye mahsus tükürük örnekleri alınarak, laboratuvar işlemleri gerçekleştirilmiştir. Tükürükteki oksidan konsantrasyonlarının belirlenmesinde Rel Assay Diagnostics® Total Oksidan Seviye (TOS) Test Kiti, QuantiChrom™ Tiyobarbitürik asit Reaktif Maddeleri (TBARM) Test Kiti, İleri Oksidasyon Protein Ürünleri (İOPÜ) Test Kiti, AO konsantrasyonlarının belirlenmesi için de OxiSelect™ Ferrik Redüktan Antioksidan Potansiyel (FRAP) Test Kiti, QuantiChrom™ Ürik Asit Test Kiti, Rel Assay Diagnostics® Total Antioksidan Seviye (TAS) Test Kiti kullanılmış ve ölçümler yapılmıştır.

#### 3.1.2.1. Total Oksidan Seviye (TOS) Analizi

Tükürük örneklerin total oksidan seviye (TOS) değerleri, Erel, tarafından geliştirilen Rel Assay marka ticari kit (Rel Assay Diagnostics®, Türkiye) kullanılarak ölçülmüştür. Kısaca, 225 µL Reaktif 1 (150 µM ksilenol portakal, 25 mM H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> solüsyonunda 140 mM NaCl ve 1.35M gliserol, pH 1.75) 35 µL tükürük ile karıştırılmış ve her örneğin absorbansı spektrofotometrik olarak 560 nm'de okunmuştur. Bundan sonra, karışıma 11 µL Reaktif 2 (5 mM demirli iyon ve, 25 mM H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> çözeltisi içinde 10 mM o-dianisidin) ilave edilmiş, yaklaşık 3-4 dakika karıştırılmış ve son emilim 560 nm'de okunmuştur. TOS, Reaktif 2'yi eklemeyen önce ve ekledikten sonra 560nm'de elde edilen absorbans farklılıklarına dayanarak hesaplanmıştır. Deney, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile kalibre edilmiş ve sonuçlar litre başına µM H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> eşdeğeri cinsinden µmol H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> equiv./L olarak ifade edilmiştir (Erel, 2005).

#### 3.1.2.2. Tiyobarbitürik Asit Reaktif Maddeleri (TBARM) Analizi

Tiyobarbitürik asit reaktif maddeleri (TBARM), OS kaynaklı lipit hasarı sırasında üretilmektedir ve TBARM analizi için, üreticinin talimatlarına uygun şekilde tükürükte TBARM'ın tiyobarbitürik asit (TBA) ile reaksiyonuna dayanan ve pembe renkli bir ürün oluşturan kolorimetrik bir kit kullanılmıştır (QuantiChrom™ TBARM Test Kiti, BioAssay Systems, CA, ABD DTBA-10). TBARM konsantrasyonu renk yoğunluğuyla doğru orantılıdır ve örneklerdeki renk yoğunluğu 535nm'de okunmuş lipit

peroksidasyon son ürünü konsantrasyonları belirlenmiş ve sonuçlar  $\mu\text{mol/L}$  olarak ifade edilmiştir.

### 3.1.2.3. İleri Oksidasyon Protein Ürünleri (İOPÜ) Analizi

Tükürükteki protein oksidasyonu ileri oksidasyon protein ürünleri (İOPÜ) analizi ile belirlenmiştir. Başlıca ditirozin içeren çapraz bağlı protein ürünleri olan İOPÜ tayini için serum örneklerinin sitrik asit içeren asit ortamda verdiği absorbanlar 340 nm'de okunmuştur. Sonuçlar kloramin-T ile potasyum iyodürün (KI) oksidasyonu ile oluşan triiyodid ile standardize edilerek karşılaştırılmıştır. Mikroplaka kuyucuklarına 0.04 ml tükürük ve 0.16 ml 0.2 M sitrik asit konulmuştur (deney). 0.190 ml 0.2 M sitrik asit ve 0.01 ml 1.16 M potasyum iyodür içeren (kör) ve 0.190  $\mu\text{l}$  kloramin-T (25,50 ve 100  $\mu\text{M}$ ; 0.2 M sitrik asitte hazırlandı) ve 0.01 ml 1.16 M KI içeren (standart) kuyucuklar hazırlanmış ve 2 dakika sonra kör tüpe karşı deney ve standardın absorbanları 340 nm'de  $\mu\text{Quant}$  mikroplaka okuyucuda belirlenmiştir. Sonuçlar nmol/mL kloramin-T eşdeğeri olarak verilmiştir (Hanasand ve ark., 2012).

### 3.1.2.4. Ferrik Redüktan Antioksidan Potansiyel (FRAP) Analizi

Tükürükteki FRAP değerleri OxiSelect™ Ferrik Redüktan Antioksidan Potansiyel (FRAP) test kiti (Cell Biolabs, Inc. CA, ABD STA-859) kullanılarak ölçülmüştür. FRAP analizi testi AO'ların ferrik ( $\text{Fe}^{3+}$ ) iyonlarını demir ( $\text{Fe}^{2+}$ ) iyonlarına indirgeme yeteneğini ölçmektedir. 0.3 M asetat tamponu (pH = 3.6), 0.04 M HCl içinde 0.01 M TPTZ (2,4,6-tripiridil-s-triazin) ve 10: 1: 1'de karıştırılmış 0.02 M  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  ve bu karışımın 180  $\mu\text{l}$ 'si, 10  $\mu\text{l}$  örnek ve 10  $\mu\text{l}$  PBS ihtiva eden bir 96 oyuklu plakanın çukurlarına eklenmiştir.  $\text{Fe}^{3+}$  -2,4,6-tripiridil-s-triazin kompleksinin düşük pH'da demir formuna indirgenmesi 593 nm'de oda sıcaklığında 20 dakika inkübasyondan sonra emilim değişiminin ölçülmesiyle izlenmiştir. Değerler, Trolox'un aktivitesi ile ilgili olarak hesaplanmıştır ve  $\mu\text{mol Trolox equivalents} / 1 (\mu\text{M})$  olarak ifade edilmiştir (Benzie ve Strain, 1996).



### 3.1.2.5. Ürik Asit (ÜA) Analizi

Tükürük örnekleri, QuantiChrom™ Ürik Asit Test Kiti (Bioassay Systems, Hayward, CA ABD DIUA-250) kullanılarak üçer defa test edilmiştir. Bu yöntemde, ÜA varlığında demir ile spesifik olarak mavi renkli bir kompleks oluşturan 2,4,6-tripiridil-s-triazini kullanır. Kolorimetrik reaksiyon bir plaka okuyucu kullanılarak 590 nm'de okunmuştur. Yöntem, 0.22-30 mg / dL (13-80 µM) ÜA arasında doğrusal bir saptama aralığına sahiptir. ÜA seviyeleri için üçlü değerlerin ortalaması kullanılmış ve sonuçlar mg/dL olarak ifade edilmiştir.

### 3.1.2.6. Total Antioksidan Seviye (TAS) Analizi

Tükürük örneklerinin total antioksidan seviye değerleri (TAS), Erel tarafından geliştirilen Rel Assay marka ticari kit (Rel Assay Diagnostics®, Türkiye) kullanılarak ölçülmüştür. TAS analizinde, 2,2-azino-bis (3-etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit; ABTS) radikalinin indirgenmesinin ölçümü esas alınmıştır. Tükürük TAS ölçümleri için 225 µl Reaktif 1 (asetat tamponu, pH 5.8) 5 µl tükürük ile karıştırılmış ve 30s inkübasyondan sonra absorbans 420 nm'de ölçülmüştür. Daha sonra, her bir örneğe 20 µl Reaktif 2 (30 mM asetat tamponu içinde ABTS, pH 3.6) ilave edilmiş ve 5 dakika inkübasyondan sonra 420 nm'de absorbans, ölçülmüştür. TAS, Reaktif 2'yi eklemeyen önce ve ekledikten sonra 420nm'de absorbans farklarına göre hesaplanmıştır. Kalibratör olarak E vitamininin suda çözünür bir analogu olan Trolox kullanılmıştır. Sonuçlar mmol Trolox equ-iv./L olarak ifade edilmiştir (Erel, 2004).

### 3.1.3. İstatistiksel Analizler

Çalışma verileri değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS 20.0 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanılmıştır. Süreklilik gösteren değişkenler ortalama, standart sapma; sayılabilir ve kesikli değişkenler ise, frekans ve yüzde olarak verilmiştir. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanılmıştır. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren parametrelerin ikiden fazla grup arası karşılaştırmalarında One-way ANOVA testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde de Tukey HSD testi kullanılmıştır. Grup içi nicel değerlerin arasındaki ilişkiyi

incelemek için ise Pearson Korelasyon Analizi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Demografik ve Biyokimyasal Bulgular

Çalışmamıza dahil edilen toplamda 88 bireyden yaşları 29-66 arasında değişen (ortalama  $51,91 \pm 10,63$ ) 14 'ü erkek 9' u kadın toplam 23 hasta Pİ grubunu, yaşları 27-67 arasında değişen (ortalama  $53,00 \pm 8,92$ ) 8'i erkek 14'ü kadın toplam 22 hasta MKK grubunu, yaşları 29-62 arasında değişen (ortalama  $51,00 \pm 8,45$ ) 7'si erkek 15'i kadın toplam 22 hasta Sİ grubunu, yaşları 27-58 arasında değişen (ortalama  $40,81 \pm 11,21$ ) 8'i erkek 13'ü kadın toplam 21 birey SK grubunu oluşturmaktadır (Tablo 4-1).

**Tablo 4-1: Gruplara ait demografik veriler**

		Pİ	MKK	Sİ	SK
Birey Sayısı	N	23	22	22	21
Yaş	Ortalama±Standart sapma	51,91±10,63	53,00±8,92	51,00±8,45	40,81±11,21
	Değer aralığı	29-66	27-67	29-62	27-58
Cinsiyet	Erkek	14 (%60,9)	8 (%36,4)	7 (%31,8)	8 (%38,1)
	Kadın	9 (%39,1)	14 (%63,6)	15 (%68,2)	13 (% 61,9)

*One-way ANOVA test kullanıldı.*

#### 4.1.1. Tükürük Total Oksidan Seviye (TOS) Değerleri

Tükürük örneklerinin TOS değerlerinin ( $\mu\text{mol/L}$ ) ortalamaları Pİ grubunda  $14,58 \pm 20,74$ , MKK grubunda  $6,62 \pm 5,09$ , Sİ grubunda  $2,87 \pm 5,79$ , SK grubunda  $8,65 \pm 7,76$  olarak bulundu (Tablo 4-2) (Şekil 4-1). Çoklu karşılaştırmada anlamlılığın saptanmasını takiben ( $F=3,807$ ;  $p=0,013$ ) yapılan ikili karşılaştırma sonuçları Tablo 4-3'te gösterilmektedir. Tablo incelendiğinde;

TOS değerleri ortalamaları Pİ grubunda Sİ grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $p<0,05$ ).

TOS değerleri ortalamalarında Pİ grubu ile MKK grubu arasında, Pİ grubu ile SK grubu arasında, MKK grubu ile Sİ grubu arasında, MKK grubu ile SK grubu arasında, Sİ grubu ile SK grubu istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4-2: Gruplara ait Total Oksidan Seviye (TOS)  $\mu\text{mol/L}$  ortalama değerleri**

	N	Ortalama	Standart Sapma
Pİ	23	14,58	20,74
MKK	22	6,62	5,09
Sİ	22	2,87	5,79
SK	21	8,65	7,76

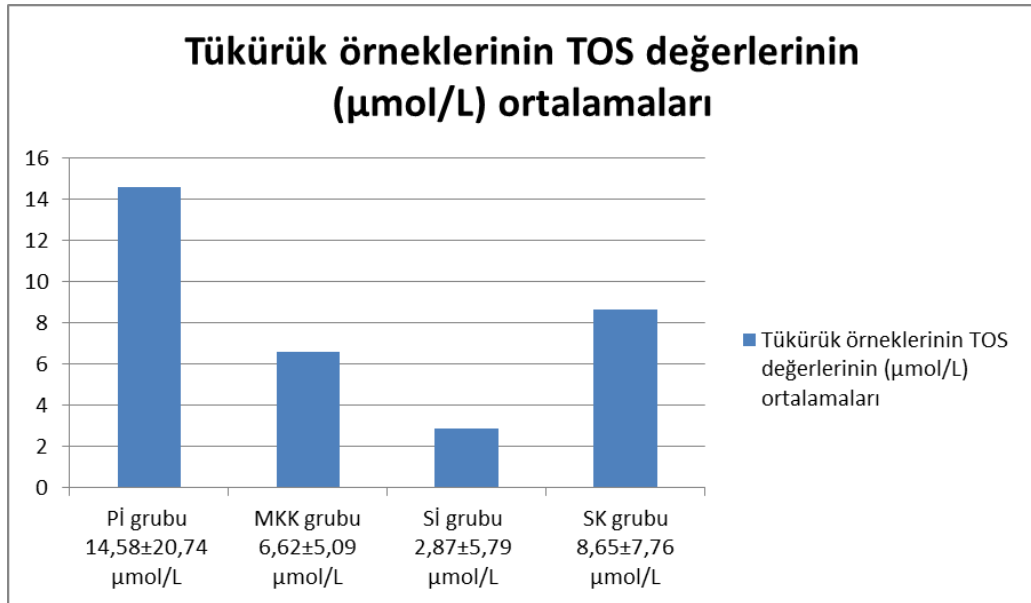
*One-way ANOVA test kullanıldı.*

**Tablo 4-3: Total Oksidan Seviye (TOS)  $\mu\text{mol/L}$  ortalama değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması**

	P*
Pİ-MKK	0,121
Pİ-Sİ	0,008
Pİ-SK	0,357
MKK-Sİ	0,724
MKK-SK	0,944
Sİ-SK	0,390

*Tukey HSD\**

**Şekil 4-1: Tükürük Total Oksidan Seviye (TOS) Değerleri**



#### 4.1.2. Tükürük Tiyobarbitürik Asit Reaktif Maddeleri (TBARM) Değerleri

Tükürük örneklerinin TBARM değerlerinin (µmol/L) ortalamaları Pİ grubunda  $1,36 \pm 3,43$ , MKK grubunda  $1,26 \pm 1,98$ , Sİ grubunda  $1,93 \pm 5,06$ , SK grubunda  $0,52 \pm 0,14$  olarak bulundu (Tablo 4-4) (Şekil 4-2).

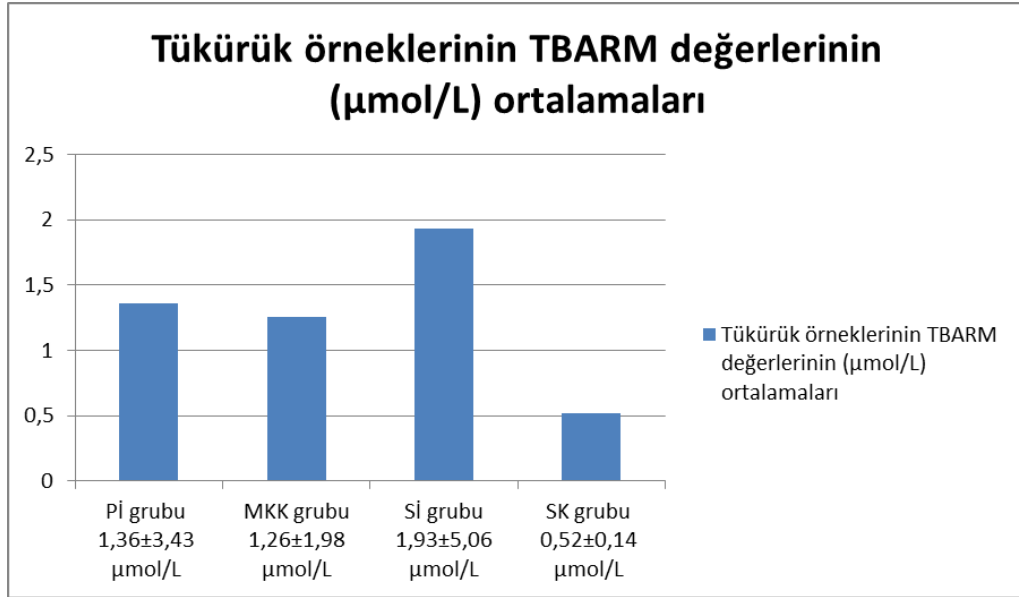
Tükürükteki TBARM değerlerinin (µmol/L) ortalamaları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ( $F=0,681$ ;  $p=0,566$ ).

**Tablo 4-4: Gruplara ait Tiyobarbitürik Asit Reaktif Maddeleri (TBARM) µmol/L ortalama değerleri**

	N	Ortalama	Standart Sapma
Pİ	23	1,36	3,43
MKK	22	1,26	1,98
Sİ	22	1,93	5,06
SK	21	0,52	0,14

*One-way ANOVA test kullanıldı.*

**Şekil 4-2: Tükürük Tiyobarbitürik Asit Reaktif Maddeleri (TBARM) Değerleri**



#### 4.1.3. Tükürük İleri Oksidasyon Protein Ürünleri (İOPÜ) Değerleri

Tükürük örneklerinin İOPÜ değerlerinin (nmol/mL) ortalamaları Pİ grubunda  $45,39 \pm 31,87$  , MKK grubunda  $41,01 \pm 23,16$  , Sİ grubunda  $25,78 \pm 14,44$  , SK grubunda  $20,88 \pm 7,66$  olarak bulundu (Tablo 4-5) (Şekil 4-3). Çoklu karşılaştırmada anlamlılığın saptanmasını takiben ( $F=6,541$ ;  $p=0,0005$ ) yapılan ikili karşılaştırma sonuçları Tablo 4-6'da gösterilmektedir. Tablo incelendiğinde;

İOPÜ değerleri ortalamaları Pİ grubunda Sİ ve SK gruplarına göre, MKK grubunda SK grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $p < 0,05$ ).

İOPÜ değerleri ortalamalarında Pİ grubu ile MKK grubu arasında, MKK grubu ile Sİ grubu arasında, Sİ grubu ile SK grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 4-5: Gruplara ait İleri Oksidasyon Protein Ürünleri (İOPÜ) nmol/mL ortalama değerleri**

	N	Ortalama	Standart Sapma
Pİ	23	45,39	31,87
MKK	22	41,01	23,16
Sİ	22	25,78	14,44
SK	21	20,88	7,66

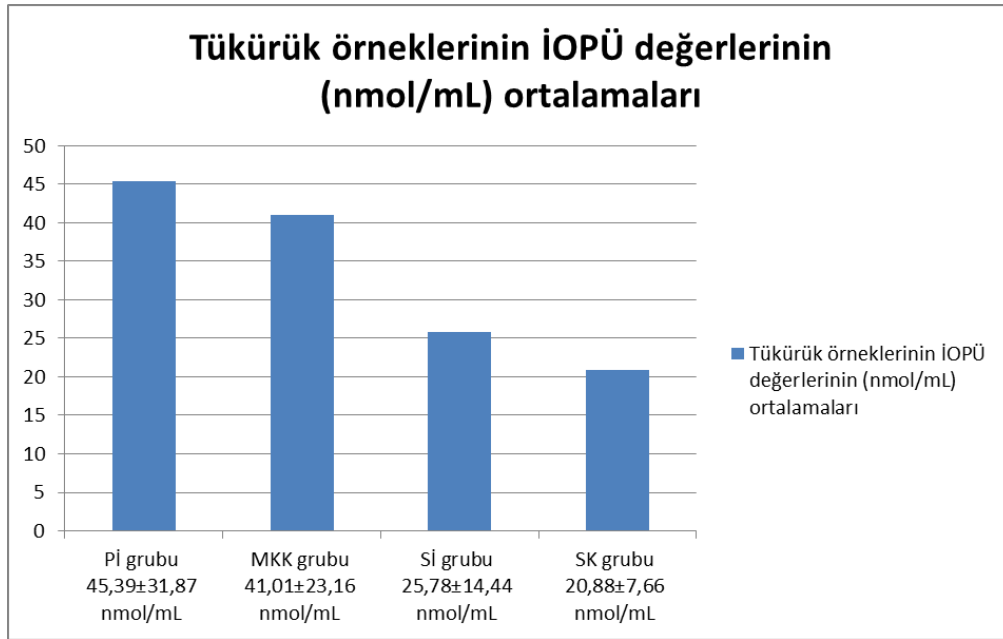
*One-way ANOVA test kullanıldı.*

**Tablo 4-6: İleri Oksidasyon Protein Ürünleri (İOPÜ) nmol/mL ortalama değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması**

	p*
Pİ-MKK	0,904
Pİ-Sİ	0,016
Pİ-SK	0,002
MKK-Sİ	0,097
MKK-SK	0,016
Sİ-SK	0,879

*Tukey HSD\**

**Şekil 4-3 Tükürük İleri Oksidasyon Protein Ürünleri (İOPÜ) Değerleri**



#### **4.1.4. Tükürük Ferrik Redüktan Antioksidan Potansiyel (FRAP) Değerleri**

Tükürük örneklerinin FRAP değerlerinin ( $\mu\text{mol/L}$ ) ortalamaları Pİ grubunda  $22,98 \pm 17,30$  , MKK grubunda  $31,97 \pm 28,11$  , Sİ grubunda  $42,56 \pm 44,95$  , SK grubunda  $15,60 \pm 10,07$  olarak bulundu (Tablo 4-7) (Şekil 4-4). Çoklu karşılaştırmada anlamlılığın saptanmasını takiben ( $F=6,541$ ;  $p=0,0005$ ) yapılan ikili karşılaştırma sonuçları Tablo 4-8'de gösterilmektedir. Tablo incelendiğinde;

FRAP değerleri ortalamaları Sİ grubunda SK grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $p<0,05$ ).

FRAP değerleri ortalamalarında Pİ grubu ile MKK grubu arasında, Pİ grubu ile Sİ grubu arasında, Pİ grubu ile SK grubu arasında, MKK grubu ile Sİ grubu arasında , MKK grubu ile SK grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ( $p>0,05$ ).



**Tablo 4-7: Gruplara ait Ferrik Redükten Antioksidan Potansiyel (FRAP)  $\mu\text{mol/L}$  ortalama değerleri**

	N	Ortalama	Standart Sapma
Pİ	23	22,98	17,30
MKK	22	31,97	28,11
Sİ	22	42,56	44,95
SK	21	15,60	10,07

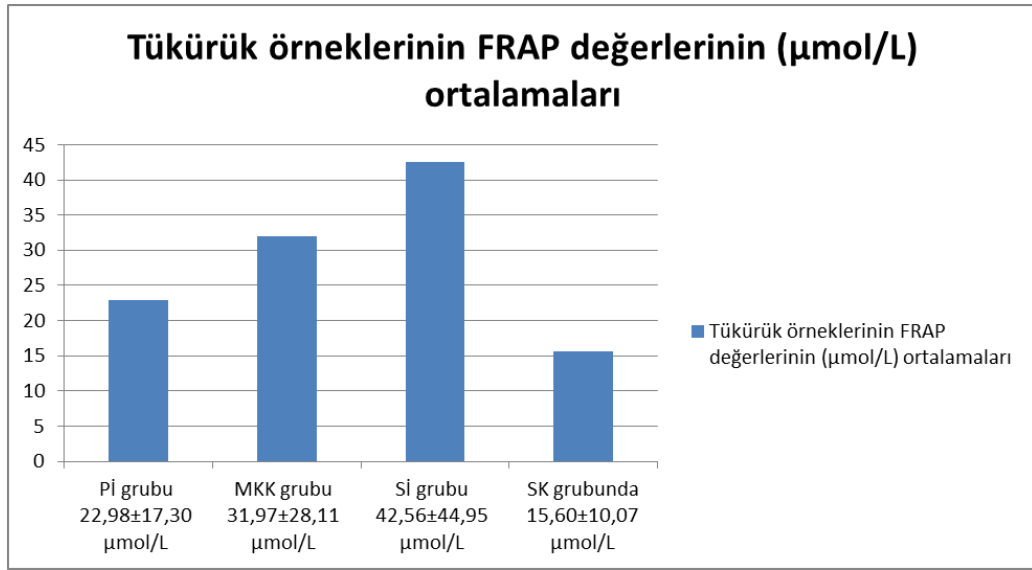
*One-way ANOVA test kullanıldı.*

**Tablo 4-8: Ferrik Redükten Antioksidan Potansiyel (FRAP)  $\mu\text{mol/L}$  ortalama değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması**

	P*
Pİ-MKK	0,713
Pİ-Sİ	0,103
Pİ-SK	0,825
MKK-Sİ	0,604
MKK-SK	0,240
Sİ-SK	0,013

*Tukey HSD\**

**Şekil 4-4: Tükürük Ferrik Redüktan Antioksidan Potansiyel (FRAP) Değerleri**



#### 4.1.5. Tükürük Ürik Asit (ÜA) Değerleri

Tükürük örneklerinin ÜA değerlerinin ( $\text{mg/dL}$ ) ortalamaları Pİ grubunda  $3,70\pm 2,65$  , MKK grubunda  $3,24\pm 2,00$  , Sİ grubunda  $2,77\pm 1,93$  , SK grubunda  $2,49\pm 1,60$  olarak bulundu (Tablo 4-9) (Şekil 4-5).

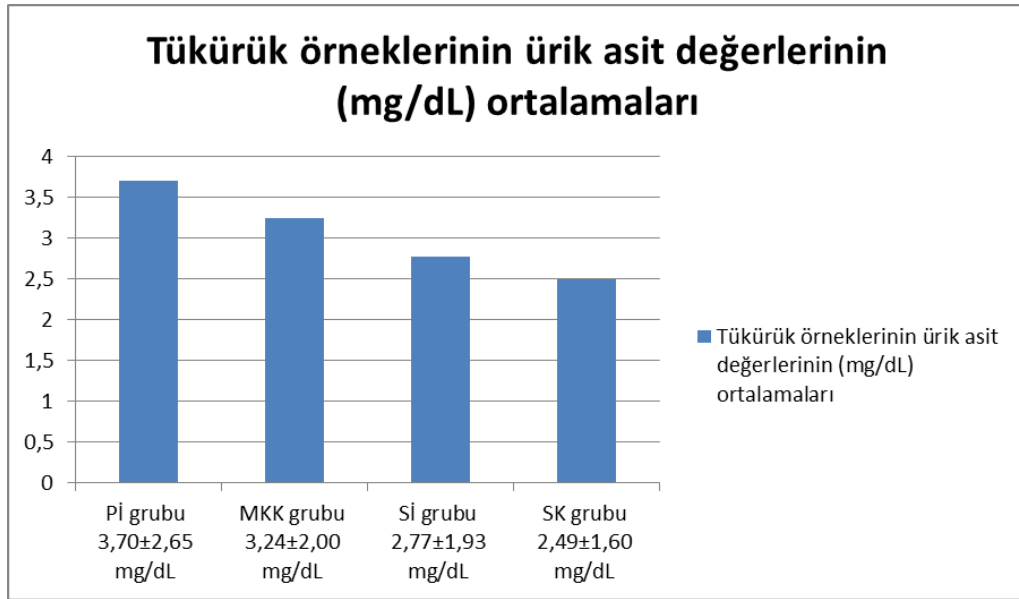
Tükürükteki ÜA değerlerinin ( $\text{mg/dL}$ ) ortalamaları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ( $F=1,429$ ;  $p=0,240$ ).

**Tablo 4-9: Gruplara ait Ürik Asit  $\text{mg/dL}$  ortalama değerleri**

	N	Ortalama	Standart Sapma
Pİ	23	3,70	2,65
MKK	22	3,24	2,00
Sİ	22	2,77	1,93
SK	21	2,49	1,60

*One-way ANOVA test kullanıldı.*

Şekil 4-5: Tükürük Ürik Asit (ÜA) Değerleri



#### 4.1.6. Tükürük Total Antioksidan Seviye (TAS) Değerleri

Tükürük örneklerinin TAS değerlerinin (mmol/L) ortalamaları Pİ grubunda  $1,19 \pm 0,46$  , MKK grubunda  $1,11 \pm 0,40$  , Sİ grubunda  $1,10 \pm 0,30$  , SK grubunda  $1,07 \pm 0,23$  olarak bulundu (Tablo 4-10) (Şekil 4-6).

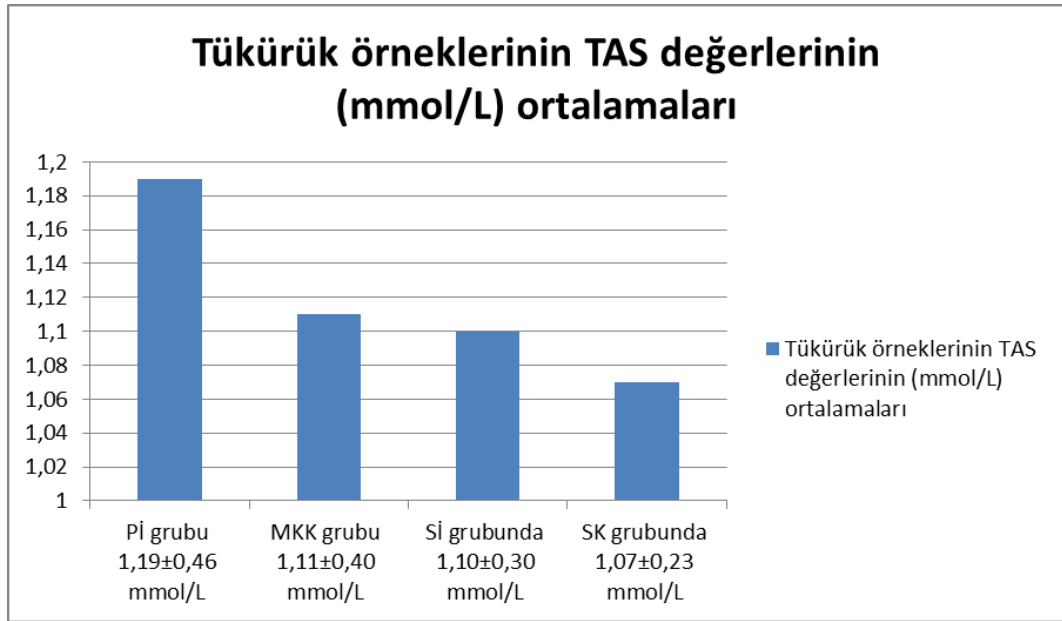
Tükürükteki TAS değerlerinin (mmol/L) ortalamaları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ( $F=0,439$ ;  $p=0,725$ ).

**Tablo 4-10: Gruplara ait Total Antioksidan Seviye (TAS) mmol/L ortalama değerleri**

	N	Ortalama	Standart Sapma
Pİ	23	1,19	0,46
MKK	22	1,11	0,40
Sİ	22	1,10	0,30
SK	21	1,07	0,23

*One-way ANOVA test kullanıldı.*

**Şekil 4-6: Tükürük Total Antioxidant Status (TAS) Değerleri**



## 4.2. Korelasyon Analizi

### 4.2.1. Pİ Grubunun Tükürük Oksidan ve Antioksidan Değerlerinin Karşılıklı Korelasyon Analizi Sonuçları

Pİ grubunun tükürük oksidan ve antioksidan değerlerinin karşılıklı korelasyon analizi sonuçları Tablo 4-11’de gösterilmektedir. Tablo incelendiğinde;

FRAP değerleri ortalamaları ile İOPÜ değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı orta düzeyde pozitif bir korelasyon tespit edildi ( $r=0,568$   $p<0,05$ ).

ÜA değerleri ortalamaları ile TOS değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı orta düzeyde pozitif bir korelasyon saptandı ( $r=0,522$   $p<0,05$ ).

TAS değerleri ortalamaları ile TOS değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı yüksek düzeyde pozitif bir korelasyon saptandı ( $r=0,639$   $p<0,05$ ).

TAS değerleri ortalamaları ile ÜA değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı çok yüksek düzeyde pozitif bir korelasyon tespit edildi ( $r=0,673$   $p<0,001$ ).

**Tablo: 4-11 Pİ Grubu için Tükürük Oksidan ve Antioksidan Değerlerinin Karşılıklı Korelasyon Analizi**

		Yaş	TOS μmol/L	TBARM μmol/L	İOPÜ nmol/mL	FRAP μmol/L	ÜrikAsit mg/dL
TOSμmol/L	R	-0,031					
	P	0,888					
TBARMμmol/L	R	0,118	-0,137				
	P	0,593	0,532				
İOPÜnmol/mL	R	-0,316	-0,265	-0,100			
	P	0,142	0,222	0,648			
FRAPμmol/L	R	-0,470	0,266	-0,197	0,568		
	P	<b>0,024</b>	0,220	0,368	<b>0,005</b>		
ÜrikAsitmg/dL	R	0,090	0,522	-0,230	-0,020	0,289	
	P	0,682	<b>0,011</b>	0,290	0,927	0,181	
TASmmol/L	R	0,151	0,639	-0,195	-0,156	0,262	0,673
	P	0,492	<b>0,001</b>	0,372	0,476	0,226	<b>0,0004</b>

*Pearson Korelasyon Test kullanıldı.*

#### **4.2.2. MKK Grubunun Tükürük Oksidan ve Antioksidan Değerlerinin Karşılıklı Korelasyon Analizi Sonuçları**

MKK grubunun tükürük oksidan ve antioksidan değerlerinin karşılıklı korelasyon analizi sonuçları Tablo 4-12’de gösterilmektedir. Tablo incelendiğinde;

İOPÜ değerleri ortalamaları ile TBARM değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı orta düzeyde pozitif bir korelasyon saptandı ( $r=0,452$   $p<0,05$ ).

FRAP değerleri ortalamaları ile TBARM değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı yüksek düzeyde pozitif bir korelasyon tespit edildi ( $r=0,679$   $p=0,001$ ).

FRAP değerleri ortalamaları ile İOPÜ değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı orta düzeyde pozitif korelasyon tespit edildi ( $r=0,522$   $p<0,05$ ).

ÜA değerleri ortalamaları ile TBARM değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı orta düzeyde pozitif korelasyon saptandı ( $r=0,429$   $p<0,05$ ).

ÜA değerleri ortalamaları ile FRAP değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı yüksek düzeyde pozitif korelasyon saptandı ( $r=0,630$   $p=0,002$ ).

TAS değerleri ortalamaları ile FRAP değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı orta düzeyde pozitif korelasyon tespit edildi ( $r=0,427$   $p<0,05$ ).

TAS değerleri ortalamaları ile ÜA değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı çok yüksek düzeyde pozitif korelasyon saptandı ( $r=0,787$   $p<0,001$ ).

**Tablo 4-12 MKK Grubu için Tükürük Oksidan ve Antioksidan Değerlerinin Karşılıklı Korelasyon Analizi**

		Yaş	TOS μmol/L	TBARM μmol/L	İOPÜ nmol/mL	FRAP μmol/L	ÜrikAsit mg/dL
TOSμmol/L	R	-0,174					
	P	0,439					
TBARMμmol/L	R	0,094	-0,255				
	P	0,678	0,252				
İOPÜnmol/mL	R	-0,208	0,076	0,452			
	P	0,352	0,736	<b>0,035</b>			
FRAPμmol/L	R	-0,059	-0,130	0,679	0,522		
	P	0,793	0,563	<b>0,001</b>	<b>0,013</b>		
ÜrikAsitmg/dL	R	0,054	0,153	0,429	0,245	0,630	
	P	0,812	0,498	<b>0,047</b>	0,271	<b>0,002</b>	
TASmmol/L	R	0,265	0,183	0,243	0,192	0,427	0,787
	P	0,234	0,415	0,276	0,391	<b>0,047</b>	<b>0,00001</b>

*Pearson Korelasyon Test kullanıldı.*

#### **4.2.3. Sİ Grubunun Tükürük Oksidan ve Antioksidan Değerlerinin Karşılıklı Korelasyon Analizi Sonuçları**

Sİ grubunun tükürük oksidan ve antioksidan değerlerinin karşılıklı korelasyon analizi sonuçları Tablo 4-13'te gösterilmektedir. Tablo incelendiğinde;

FRAP değerleri ortalamaları ile İOPÜ değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı orta düzeyde pozitif korelasyon tespit edildi ( $r=0,543$   $p<0,05$ ).

TAS değerleri ortalamaları ile ÜA değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı çok yüksek düzeyde pozitif korelasyon saptandı ( $r=0,769$   $P<0,001$ ).

**Tablo 4-13 Sİ Grubu için Tükürük Oksidan ve Antioksidan Değerlerinin Karşılıklı Korelasyon Analizi**

		Yaş	TOS µmol/L	TBARM µmol/L	İOPÜ nmol/mL	FRAP µmol/L	ÜrikAsit mg/dL
TOSµmol/L	R	0,128					
	P	0,571					
TBARMµmol/L	R	0,067	-0,072				
	P	0,767	0,749				
İOPÜnmol/mL	R	0,252	0,071	0,273			
	P	0,258	0,752	0,219			
FRAPµmol/L	R	0,138	-0,049	0,142	0,543		
	P	0,539	0,828	0,529	<b>0,009</b>		
ÜrikAsitmg/dL	R	0,226	0,192	-0,015	0,018	-0,166	
	P	0,311	0,392	0,946	0,938	0,460	
TASmmol/L	R	0,374	0,313	-0,082	0,363	0,110	0,769
	P	0,086	0,156	0,716	0,097	0,625	<b>0,00003</b>

*Pearson Korelasyon Test kullanıldı.*

#### **4.2.4. SK Grubunun Tükürük Oksidan ve Antioksidan Değerlerinin Karşılıklı Korelasyon Analizi Sonuçları**

SK grubunun tükürük oksidan ve antioksidan değerlerinin karşılıklı korelasyon analizi sonuçları Tablo 4-14'te gösterilmektedir. Tablo incelendiğinde;



ÜA değerleri ortalamaları ile TOS değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı orta düzeyde pozitif korelasyon tespit edildi ( $r=0,477$   $p<0,05$ ).

TAS değerleri ortalamaları ile TOS değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı orta düzeyde pozitif korelasyon saptandı ( $r=0,447$   $p<0,05$ ).

TAS değerleri ortalamaları ile TBARM değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı orta düzeyde negatif korelasyon tespit edildi ( $r=-0,475$   $p<0,05$ ).

**Tablo: 4-14 SK Grubu için Tükürük Oksidan ve Antioksidan Değerlerinin Karşılıklı Korelasyon Analizi**

		Yaş	TOS μmol/L	TBARM μmol/L	İOPÜ nmol/mL	FRAP μmol/L	ÜrikAsit mg/dL
TOSμmol/L	R	0,178					
	P	0,441					
TBARMμmol/L	R	0,005	-0,139				
	P	0,984	0,548				
İOPÜnmol/mL	R	0,195	0,003	-0,370			
	P	0,396	0,990	0,098			
FRAPμmol/L	R	-0,377	-0,119	0,005	0,337		
	P	0,092	0,607	0,983	0,136		
ÜrikAsitmg/dL	R	0,333	0,477	-0,169	-0,160	-0,382	
	P	0,141	<b>0,029</b>	0,465	0,487	0,087	
TASmmol/L	R	-0,056	0,447	-0,475	-0,229	-0,218	0,432
	P	0,808	<b>0,042</b>	<b>0,030</b>	0,318	0,343	0,050

*Pearson Korelasyon Test kullanıldı.*

## 5. TARTIŞMA

Dental implantlar total ve parsiyel diş eksikliklerinin giderilmesi için yaygın olarak kullanılan bir tedavi seçeneği olmuştur ve kullanımları artarak devam etmektedir. Esposito ve ark., uzun dönem takipli çalışmalarda osseointegre dental implantlarda %90'ın üzerinde başarılı sağkalım tespit edildiğini belirtmişlerdir (Esposito ve ark. 1998). İmplantların başarısının ve bu başarının uzun süre devamlılığının sağlanması için, primer stabilite ve osseointegrasyon oldukça önemlidir (Huang ve ark. 2003). Albrektsson'un tanımında osseointegrasyon süreci implant çevresindeki nekroze kemiğin rezorbsiyonunun ardından yeni kemik oluşumu ve böylece nekroz kemik yerinde süngerimsi kemiğin meydana gelmesi olarak ifade edilmiştir (Albrektsson, 1983). Osseointegrasyonun ve uzun dönem başarının sağlanması için gerekli olan primer implant stabilitesi kemik-implant arası yeterli temasın ve sıkıştırıcı stresin sağlanması ve implant uygulamasının hemen ardından mobilitenin olmaması esasına dayanır (Adell ve ark. 1981; Albrektsson, ve ark. 1981; Branemark ve ark. 1997; Nedir ve ark. 2004; Neukam ve ark. 2006; Adell ve ark. 1986; Lawrence ve ark. 2002; Lioubavina- Hack ve ark. 2006; Sanz ve ark. 1991; Meredith, 1998). İmplant fonksiyonu başladığında oluşan kuvvetleri karşılayabilmek için gerekli olan sekonder stabilite, osseointegrasyon sürecinde yük taşıyan trabeküler trajektörlerin organizasyonu ve kemik remodelingiyle elde edilir (Meredith,1998; Morris ve ark., 2000). Yeterli stabilite sağlanmadığında periimplant dokulara gelen aşırı kuvvetler sonucu oluşan mikro hareketler sebebiyle fibröz bağ dokusu oluşumu gerçekleşebilir. Bu nedenlerle önceleri ilk aylar yükleme zamanı için uygun bulunmamış ancak sonraları implant yüzeylerindeki gelişmeler ile osseointegrasyon hızlandırılmaya çalışılmış ve bekleme sürelerinin olmayacağı, kemik kalitesine göre implant uygulamasının hemen ardından yükleme yapılabileceği bildirilmiştir (Albrektsson, 1983; Meredith, 1998; Ericsson ve Nilner, 2002; Becker ve ark., 2003; Kronstrom ve ark., 2003; Attard ve Zarb, 2005; Joshi ve ark., 2011). Mombelli ve ark., osseointegrasyon sürecinin sağlanması, yükleme için doğru zamanın tespit edilmesi kriterlerine dikkat edimiş olsa da implant uygulanmasının ardından remodelling sürecinde meydana gelen kemik kaybının, enfeksiyon kaynaklı oluşan kemik kaybıyla karıştırılmaması gerektiğini ifade etmişlerdir (Mombelli ve ark., 2012).

Bu yüzden çalışmamıza dahil edilen bireylerin dental implantlarında en az 6 aydır fonksiyonda olma kriteri esas alınmıştır.

Osseointegrasyon kavramı ile birlikte dental implantlarda uzun dönem başarı kriterlerini belirlemek amacıyla pek çok klinik ve laboratuvar çalışmalar yapılmıştır. 1998'de Zarb ve Albrektsson'un yayımladığı başarı kriterlerine göre; implantlarda mobilite olmamalı, radyolojik incelemede periimplant bölgede radyolusensi olmamalı, implantın uygulandığı ilk yıl kemik kaybı en fazla 0,4 veya 0,5 mm, birinci yıl sonrasındaki her yıl ise yıllık kemik kaybı 0,2 mm'den az olmalı, implant kaynaklı kalıcı ağrı, enfeksiyon, nöropati, parestezi gibi belirtiler olmamalı, implantın 5 yıllık başarı oranı %85'ten, 10 yıllık başarı oranı ise %80'den az olmamalıdır (Zarb ve Albrektsson, 1998). Misch ve ark. 2008'de implantların klinik durumunu; başarı (optimum sağlık), tatmin edici sağkalım (survival), sağkalımda bozukluk, başarısızlık olarak 4 klinik kategori ile belirtmiştir. Başarı (optimum sağlık); fonksiyonda ağrısı, mobilitesi, eksuda öyküsü olmayan, radyografik kemik kaybı 2 mm'den az olan implantlar için belirtilmiştir. Tatmin edici sağkalım (survival); fonksiyonda ağrısı, mobilitesi, eksuda öyküsü olmayan, 2-4 mm'lik radyografik kemik kaybı olan, ideal sağlık durumunda olmayan fakat klinik bir tedavi de gerektirmeyen implantlar için belirtilmiştir. Sağkalımda bozukluk; mobilitesi olmayan, fonksiyonda hassasiyeti olan ve eksuda öyküsü olabilen, radyografik kemik kaybı 4 mm'den fazla (implant gövdesinin 1/2 'sinden az), sondalama cep derinliği 7 mm'den fazla olan başarısızlığı önlemek için klinik tedavi gerektiren implantlar için belirtilmiştir. Başarısızlık; fonksiyonda ağrısı, mobilitesi, kontrol edilemeyen eksudası olan, radyografik kemik kaybı implant boyunun 1/2'sinden fazla olan, ya ağızda yerleşik olmayan ya da ağızdan uzaklaştırılması gereken implantlar için belirtmiştir (Misch ve ark., 2008). Çalışmamızdaki gruplar Misch ve ark.'nın belirttiği başarı kriterleri ölçeğine göre hazırlanmıştır ve Pİ grubu sağkalımda bozukluk ve başarısızlık kriterlerini, MKK grubu tatmin edici sağkalım (survival) kriterini, Sİ grubu başarı (optimum sağlık) kriterini baz almaktadır. SK grubuna dental implantı bulunmayan sağlıklı bireyler dahil edilmiştir.

Osseointegrasyonun başarı ile tamamlanması sağlanan implantların çevresinde oluşan ilk kemik yıkımı marjinal kemik bölgesinde gerçekleşmektedir. İlk kez Adell ve

ark.'nın tanımlamış olduğu marjinal kemik kaybı, dayanak ile birleşen boyun bölgesi etrafındaki kemikte gerçekleşmektedir (Adell ve ark., 1986). Marjinal kemik kayıpları biyolojik ve mekanik faktörlerin çeşitli kombinasyonları nedeniyle oldukça kompleks bir mekanizmadır. Oh ve ark., implant fonksiyona girdikten sonra oluşan başlangıç marjinal kemik kaybının; aşırı okluzal yüklenme, cerrahi travma, implantın tepe modülü, mikro-aralık bulunması, periimplantitis ve cerrahi işlemin yapılış şekliyle etkilendiğini belirtmişlerdir (Oh ve ark., 2002). Cerrahi travmalar sonucu kemikte oluşan ısınma veya implant uygulanırken oluşturulan aşırı basınçlar iyileşmenin ardından marjinal kemik kaybına sebep olabilmekte ve erken implant kaybı görülebilmektedir (Esposito, 1998; Oh ve ark., 2002). Okluzal yüklenme doğru yapılmadığında osseointegrasyon sağlanmış olmasına rağmen marjinal kemik kaybının görülebileceği bildirilmiştir (Lindquist, 1988; Isidor, 1997). 1992'de Quirynen ve ark., implant fonksiyona girdikten sonra ilk bir yılda meydana gelen aşırı kemik kaybının diş sıkma ve gıcırdatma gibi parafonksiyonel alışkanlıklarla ilgili olduğunu yayımlamışlardır (Quirynen ve ark., 1992). Quirynen ve Van Sttenberghe implant dayanak arasındaki boşlukta yani mikro aralıkta sızıntı kaynaklı enflamatuvar hücrelerin birikiminin söz konusu olduğunu ve burada oluşan enflamasyonun marjinal kemik kaybına sebep olduğunu belirtmiştir (Quirynen ve Van Sttenberghe 1993). Fonksiyonla meydana gelen marjinal kemik kaybı, implant çevresi biyolojik genişlik oluşumuna alan sağlamak amacıyla gerçekleşmektedir ve biyolojik genişliğin oluşumu da marjinal kemik kaybı sebeplerindedir (Hansson ve ark., 1983; Gould ve ark., 1984). İmplantın tepe modülü fonksiyon ile birlikte streslerin toplandığı yerdir ve burası plak birikimini önleyebilmek amacıyla parlaktır ve parlak yüzeyin kemik bağlantısı yoktur dolayısıyla kuvvetlere karşı dirençsizdir ve bu dirençsizlik sebebiyle marjinal kemik kaybı gerçekleşebilmektedir (Misch, 1999; Cochran, 1997). Do Nascimento, marjinal kemik kaybı sebebiyle oluşan defekt bölgesinin, periimplant doku enflamasyonunun kaynağı olan mikroorganizmaların yerleşebilmesi için bir yüzey görevi gördüğünü ve sonucunda periimplantitisin gelişebileceğini bildirmiştir (Do Nascimento 2011). Periimplantitis, fonksiyona geçmiş implant çevresi dokuları bakteri plağı sebebiyle etkileyip kemik kaybına sebebiyet veren bir enflamatuvar hastalıktır (Albrektsson ve Isidor, 1994; Lindquist, 1988). Çalışmamız için hasta seçiminde MKK grubunda görülen marjinal kemik kaybının tüm hastalarda benzer sebeplerden gelişmiş olmasını sağlayabilmek amacıyla ve cerrahi travma görmemiş olduğunu standardize edebilmek için en az uzman

hekim seviyesindeki kişi tarafından yapılmış, erken implant kaybına sebebiyet veren marjinal kemik kaybının görülmemiş olduğunu kesinleştirebilmek için en az 6 aydır fonksiyonda olup oklüzal yüklemenin doğru yapıldığı, aynı yüzey özelliğine sahip, aynı dizaynda, geleneksel kemik seviyesinde dental implantları olan, diş sıkma ve gıcırdatma gibi parafonksiyonel alışkanlıkları olmayan bireyler tercih edilmiştir.

Zitzmann ve Berglundh'a göre; periimplant doku enflamasyonu belirlemek için; sondalama derinliği, sondalamada kanama ve/veya süpürasyon varlığını saptamak amacıyla klinik muayene yapılırken periimplantitis tanısı için kemik seviyesi durumunu inceleyebilmek için radyografik muayene de yapılır (Zitzmann ve Berglundh, 2008). Løe ve Silness kriterlerine göre; gingival indekste; sağlıklı gingiva 0, sondalamada kanama olmayan, renk değişikliği ve ödemle karakterize hafif enflamasyon durumu 1, sondalamada kanama, kırmızılık ve ödemle karakterize orta dereceli enflamasyon durumu 2, spontan kanamalar, belirgin kırmızılık ve ödemle karakterize şiddetli enflamasyon durumu 3 olarak derecelendirilir (Løe ve Silness, 1963). Periimplant doku enflamasyonunun teşhisinde sondalamada kanama önemli bir parametredir (Mombelli ve Lang, 1994; Heitz-Mayfield, 2008). Lang ve ark.'larının 1994'teki çalışmasında sağlıklı periimplant dokularda sondalamada kanama görülmemişken periimplant mukozitiste bu oran %67, periimplantitiste ise %91 olarak bulunmuştur (Lang ve ark., 1994). Jepsen ve ark., 2015'te sondalamada kanamanın periimplant doku durumu teşhisinde anahtar rolündeki en önemli parametre olduğunu rapor etmişlerdir (Jepsen ve ark., 2015). Düşük sondalama kuvveti altında (0,2-0,3 N) yapılan periodontal sondalama güvenilir bir yöntemdir (Lang ve ark., 1994; Schou ve ark., 2002; Etter ve ark. 2002). Sağlıklı durumda sondanın ucu epitel bariyerinin apikaline kadar uzanmaktayken artan enflamasyonla sonda penetrasyonu da artmaktadır (Schou ve ark., 2002). Heitz-Mayfield süpürasyonu, periimplant doku enflamasyonu sonucu oluşmakta olan bakteri ve ölü hücre artıkları içeren bir sıvı olarak tanımlamıştır (Heitz-Mayfield, 2008). Periimplant hastalık teşhisi kriterlerini inceleyen çalışmalar periimplantitis ile süpürasyon arasındaki pozitif korelasyonu desteklemektedir (Behneke ve ark.,2002; Ferreira ve ark., 2006; Roos Jansaker ve ark.'nın 2006(a); Lindhe ve Meyle, 2008; Lang ve Berglundh, 2011; Nguyen-Hieu ve ark., 2012). Panoramik radyografiler ve standart paralel periapikal radyografiler implant çevresi interproksimal kemik seviyesi

incelenmesinde kullanılmaktadır. Kullman ve ark. 2007'de panoramik radyografilerin periimplant kemik seviyesi değerlendirmesi için konvansiyonel intraoral radyografiler kadar güvenilir olduğunu bildirmişlerdir (Kullman ve ark., 2007). Çalışmamızda gingival indeks, sondalamada kanama, sondalanabilir cep derinliği incelemesi aynı araştırmacı tarafından 0,5 mm çapında Williams tipi periodontal sonda ile ölçülmüştür. Radyolojik incelemede panoramik radyografi kullanılmıştır. Çalışma grupları; klinik muayene sonuçları ve implant çevresi radyografik kemik kaybı düzeyine göre oluşturulmuştur.

Histolojik çalışmalarda periodontal dokular ile periimplant mukoza arasındaki farklılıklar ve benzerlikler belirtilmiştir. (Berglundh ve ark.,1991; Abrahamsson ve ark., 1996). Periimplant serbest dişeti, periimplant oluğun yumuşak doku duvarını oluşturmada epitelyal ataşman oluk epiteli ve bağlantı epitelinden oluşmaktadır ve epitel, doğal diş yüzeyinde olduğu gibi titanyum yüzeye de hemidesmozomlar ve bazal lamina aracılığıyla tutunmaktadır (Hansson ve ark., 1983; Gould ve ark., 1984). Berglundh ve ark., periodontal doku damarlanmasının, periodontal ligament ve suprapariostal kaynaklı olduğunu, periimplant doku damarlanmasının ise sadece suprapariostal kaynaklı olduğunu bildirmişlerdir (Berglundh ve ark.,1994). Periimplant bağ dokusunda; sement, periodontal ligament ve fibriller, bulunmaz ve fibroblast az, kolajen fazladır (Berglundh ve ark., 1991; Moon ve ark., 1999). Rateitschak, periimplant bağ dokusunda horizontal ve sirküler fibrillerin yer aldığını; dişeti fibrillerinin ise interradyiküler, alveologingival, horizontal, dentogingival, oblik, dentoperiostal, transseptal, transgingival, semisirküler ve sirküler fibriller olduğunu belirtmiştir (Rateitschak, 1989). Dişeti bağ dokusundaki kolajen fibriller semente dik bir şekilde uzanır, periimplant mukozada kolajen fibrilleri implant yüzeyinde paralel seyrederek (Ericsson ve ark., 1992). Seymour ve ark., periodontitiste hastalıklı ve sağlıklı dokuyu ayıran suprakrestal bağ dokusu kompartmanı sayesinde enflamatuvar lezyonun alveol kemiğine doğrudan ulaşmadığını belirtmiştir (Seymour ve ark., 1979). Periimplant lezyonlarda suprakrestal bağ dokusu kompartmanı yoktur ve enfeksiyon çok daha hızlı şekilde doğrudan kemik iliğine ilerler ve periimplantitis teşhis edildiğinde hızlıca tedavi edilmelidir (Lindhe ve ark., 1992; Albouy ve ark., 2008; Heitz-Mayfield, 2008; Heitz-Mayfield ve Lang, 2010). Ağız mikroflorası periimplant

doku mikroflorasının oluşmasında önemli rol oynamaktadır (Lang ve Berglundh, 2011). Ağız hijyeni yetersizse implant yüzeyindeki plak birikimi periimplant enflamasyona sebep olup implant kaybına yol açabilir (Koka ve ark., 1993; Lindhe ve Meyle, 2008). Plak birikiminin periimplant hastalık şiddeti ve sonucunda görülen kemik kaybıyla doğru orantılı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Ericsson ve ark., 1992; Lindquist ve ark., 1997; Ferreira ve ark., 2006). İmplant uygulanan hastalar ağız hijyenine çok daha fazla dikkat etmelidir. Çalışmamıza kötü oral hijyeni olan hastalar dahil edilmemiştir.

Osseointegrasyonun sağlanamaması, sağlanmış osseointegrasyon sonrasında periimplant hastalıkların meydana gelmesi, implant başarısızlıkları gibi durumlarda etkili risk faktörleri arasında oldukça önemli bir yeri olan sistemik hastalıklar birçok çalışmada incelenmiştir (Misch,1999; Joseph ve ark. 2000; Kudo ve ark., 2001; Steenberghe ve ark. 2003; Roos-Jansaker ve ark. 2006; Mombelli ve Cionca, 2006; Heitz-Mayfield, 2008; Koldslund ve ark., 2010; Daubert ve ark., 2015). Joseph ve ark., Diabetes mellituslu hastalardan, periodontal hastalık sebebiyle diş kaybı görülenlerin implant kaybı açısından da yüksek risk gösterdiğini ve bu hastalarda implant uygulamasının tartışmalı bir konu olduğunu ifade etmişlerdir (Joseph ve ark. 2000). Diabetes mellitus; hastada enfeksiyona yatkınlık yara iyileşmesinde gecikme ve implant kaybı sonuçlarını doğurabilir (Fiorellini ve Nevins, 2000). Yapılan bir çok çalışma diabetes mellitusun periimplant hastalık gelişmesinde ve implant kaybında ciddi bir risk oluşturduğunu bildirmiştir (Ferreira ve ark., 2006; Renvert ve Polyzois, 2015; Daubert ve ark., 2015). Renvert ve ark. 2014'te 172 hastada yaptıkları çalışmada periimplantitisli hastaların %27,3'ünde kardiyovasküler hastalık geçmişi olduğunu ve dolayısıyla kardiyovasküler hastalıkların periimplantitis gelişimi için bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir (Renvert ve ark., 2014). Osteoporözün, yaşlılığın, romatoid artrit, sigara kullanımının, beslenme bozukluklarının, böbrek yetmezliklerinin, radyoterapinin, heparin ve warfarin kullanımının osseointegrasyon üzerinde dolayısıyla implant başarısında olumsuz etkileri tespit edilmiştir (Mombelli ve Cionca, 2006; Kudo ve ark., 2001; Callahan ve ark., 1995). Yaşlanma sebebiyle kemik dokusundaki değişiklikler sonucu kanlanmanın azalması trabeküler boşlukların artışı, oksijenlenmenin azalması, paratiroid hormon salınımının artışı görülmektedir ve



osseointegrasyon dolayısıyla da implantların başarısı olumsuz etkilenebilmektedir (Baat 2000, Meijer ve ark 2004, Steenberghe ve ark. 2003; Kitamura ve ark. 2004; Steenberghe ve ark., 2003). Steenberghe ve ark.'nın tespitine göre; pıhtılaşma bozuklukları, hemofili, trombosit bozuklukları, damar duvarlarındaki anomaliler, başarılı bir osseointegrasyon açısından risk faktörüdür (Steenberghe ve ark. 2003). Çalışmamıza sistemik hastalığı bulunmayan bireyler dahil edilmiştir böylece implant başarısızlıklarında önemli role sahip olan sistemik durumların varlığı çalışma dışı tutulmuştur.

OS, ROT'nin üretimindeki artışla ve/veya AO savunma mekanizmasındaki yetersizlik durumuyla dengenin ROT lehine kaymasıyla oluşur (Chapple, 1997; Kovacic ve Jacintho 2001; Brock ve ark. 2004; Valko ve ark 2005). AO mekanizmalar, dokuda normal metabolik ve/veya enflamasyon yollarıyla açığa çıkan prooksidanları etkisiz hale getirmektedir ve substrat oksidasyonunu anlamlı derecede geciktiren veya önleyen savunma sistemleridir (Halliwell, 1997). Enflamasyon, enfeksiyon, ultraviyole ışık, ilaçlar, radyasyon gibi etkenler ile meydana gelen SR'lerin aşırı artışında ya da AO savunma sistemi yetersizliğinde hücre ve organizma için olumsuz patolojik süreçler başlar (Baltacıoğlu ve ark., 2006; Brock ve ark., 2004; McCord, 2000). ROT; lipidlerle, karbonhidratlarla, proteinlerle, nükleik asitlerle, serbest amino asitlerle, lipoproteinlerle ve bağ dokusu makromolekülleriyle reaksiyona girmekte ve hasarlar oluşturmaktadır (Cross, 1987; Gutteridge 1995, Valko ve ark., 2007). ROT yüksek reaktif özelliktedir ve üretiminde artış görülen yerlerde oldukça yıkıcıdır. Bu sebeple mitokondri ve enflamasyon bölgelerinde oksidatif yıkım çok fazladır (Çanakçı ve ark., 2005; Daiuto ve ark., 2010). OS, 100'ün üzerinde hastalık patogenezinde önemli rol oynar (Çanakçı ve ark., 2005). Organizmanın oksidan/antioksidan dengesinin, hastalık etyolojisinde etkili birçok faktörün direkt veya indirekt şekilde SR formasyonunu tetiklemesiyle bozulabileceği ve iskemi, enflamasyon, reperfüzyon, metabolik sendrom, romatoid artrit, yaşlanma, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, mutasyon, malignite, diyabet, Behçet hastalığı, nörolojik hastalıklar, alzheimer, myokard infarktüs, infertelite, parkinson, ateroskleroz, periodontitis gibi çok sayıda hastalıkla OS'in ilişkili olduğu, bu hastalıklarda ROT üretiminde artış ve/veya antioksidan savunmalarında yetersizlik görüldüğü bildirilmiştir (Cross, 1987; Fahn ve ark., 1998; Griendling ve Fitz 2003;

Bullon ve ark.,2009; Bullon ve ark., 2011; Igishi ve ark., 2003; Seki ve ark, 2003; D'autio ve ark., 2010; Beevi ve ark., 2004; Yang ve ark., 2002; Chen ve ark., 2004; Dinçer ve ark., 2007; Çanakçı ve ark., 2007; Ekuni ve ark., 2008; Lavie ve Lavie, 2009; Reibel, 2003; Wu ve ark., 2004; Valko ve ark., 2007; Salgueiro ve ark. 2013; Viskupicova ve ark. 2015; Mehta ve ark. 2016; Ameer 2016; Lucas ve ark. 2016; Tarry-Adkins ve ark. 2016; Kilit ve ark., 2017; Gokce ve Ozer, 2017; Hamamcıoglu, 2017). OS, bu kadar fazla hastalık patogenezinde rol oynayarak araştırmacıların ilgisini uyandırmaktadır ve bu konudaki çalışma sayısı gittikçe artmaktadır (Suboh ve ark. 2004, Ajila ve Prasada Rao 2008, Yang ve ark. 2012, Sompong ve ark. 2015, Ameer 2016).

İmplantların başarılı osseointegrasyonunun ardından oluşabilen periimplant hastalıklar bakteriyel aktivite ve buna karşı oluşan konak cevabı arasında oluşabilen dengesizlikten kaynaklanır. Periimplant hastalıklarda enflamasyon sonucu gelişen cevap sadece implant etrafı mukozayı etkileyip periimplant mukozitisine veya şiddetlenip kemik dokuda kayıp oluşturup periimplantitise yol açabilir (Zitzmann ve Berglundh, 2008; Lindhe ve Meyle, 2008). Mombelli ve Lang, periimplant hastalıkların patogenezinde rol oynayan en önemli faktörün konak-parazit ilişkisi olduğunu belirtmiştir (Mombelli ve Lang, 1998). Fürst ve ark., sağlıklı periimplant mukozanın gram (+) fakültatif koklar ve rodler içerdiğini, bakteriyel kolonizasyonun organize olmasıyla periimplant dokularda gram (-) mikroorganizmaların sayısının arttığını belirtmiş ve özellikle *A.actinomycetomcomitans*, *T. Denticola*, *P. Gingivalis*, *P. İntermedia*, *T. Forsythus*, *F. Nukleatum*, *E.corrodens* gibi patojenitesi oldukça yüksek olan gram (-) bakterilerde artış görüldüğünü ifade etmişlerdir (Fürst ve ark., 2007). Bakterilerin, dokularda sebep oldukları tahribatı; doğrudan toksik ürünleri ve enzimleri aracılığıyla dolaylı yoldan ise konakçı savunma sistemlerini aktivasyonunu sağlayarak immün cevap ile, diğer bir ifadeyle enflamasyon yolu ile meydana getirdikleri bildirilmiştir. Enflamasyona maruz kalmış dokular içerisinde pek çok molekül türü bulunmaktadır; bunlar arasında serbest radikaller ve ROT'i yer alır (Linksman ve ark., 2007; Kinane, 2008). Normal hücre metabolizmasının biyokimyasal indirgenme reaksiyonları sonucunda oluşabilen ve konak dokuda oksidatif hasara sebep olabilecek radikal ya da radikal olmayan oksijen türlerinin tümünü içeren ROT, yüksek düzeyde

reaktif özelliği olan bir yan ürün olmakla birlikte potansiyel olarak oldukça zararlıdır ve oksidatif hasar oluşturabilme potansiyeli nedeniyle bir diğer adı prooksidandır (Kılınç ve Kılınç, 2002; Akkuş, 1995; Battino ve ark., 2002; Karabulut, 2009). ROT'nin meydana geliş sebeplerinden biri; enflamasyonda aktif olan PMNL'lerin uyarılmasıdır ve bu yolla ROT'nin hücre içi üretimi sağlanır ve hücre dışı salınımı gerçekleşir (Miyasaki ve ark., 1986; Çanakçı ve ark., 2005; Çanakçı ve ark., 2006; Aoshiba ve Nagai, 2003). Çanakçı ve ark.; PMNL'lerle birlikte, monositler, lenfositler, eozinofiller, plateletler ve fibroblastlarda da ROT üretimi olduğunu bildirmişler, ROT'un osteoklastların etkisiyle de üretildiğini eklemişler ve ayrıca; ROT'nin osteoblast ve fibroblast hücrelerini direkt etkileme özelliği sebebiyle ekstrasellüler matriksteki kollajen üretimini azaltabildiğini belirtmişlerdir (Çanakçı ve ark., 2005). Oluşan serbest radikallerin; kemik yıkımında etkili olduğu ve hastalığın etkisindeki alveol kemiğinin yeniden şekillenme olayında olumsuz rolünün tespit edildiği bildirilmiştir (Çanakçı ve ark., 2005). Çalışmamızda son zamanlarda çeşitli hastalık patolojilerindeki önemli rolleriyle dikkat uyandıran ROT artışı ve/veya AO eksikliği sebebiyle dengenin ROT yönüne kayması ve oksidan seviyelerin yükselmesi ile açığa çıkan OS'in tükürükteki miktarının ve periimplant dokularla ilgisinin belirlenmesi, enflamasyon sonucunda meydana gelen ROT'nin, enflamatuvar özellikte olan periimplant hastalıklarda da artışa geçebileceği, ROT artışı ile periimplant hastalık şiddeti arasında bir ilişki olabileceği ve ROT'nin oksidatif hasar oluşturabilme potansiyeli sebebiyle periimplant hastalığı şiddetlendirebileceği ve dental implantların başarısını etkileyebileceği fikrini aydınlatılmak amaçlanmış ve çeşitli seviyelerdeki periimplant dokulara sahip hastalarda ROT değerlerini buna bağlı olarak oksidan seviyesini değerlendirebilmek için incelenen tükürük TOS konsantrasyonunun Pİ grubunda Sİ grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğu ( $p<0,05$ ), yine ROT değerlerini ve dolayısıyla oksidan seviyesini belirlemek için incelenen tükürük İOPÜ konsantrasyonunun Pİ grubunda Sİ ve SK gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğu ( $p<0,05$ ), İOPÜ seviyesinin MKK grubunda SK grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğu ( $p<0,05$ ) bulunmuştur. Çalışmamız sonucunda elde edilen ROT değerlerini ve buna bağlı olarak oksidan seviyesini izlemek amacıyla incelenen tükürükteki TOS ve İOPÜ değerlerinin periimplant hastalık durumlarında yükselmiş olduğu bulgusu, ROT seviyesinin enflamasyon durumlarında artışa geçtiğini belirten diğer araştırmacıların (Linksman ve ark., 2007; Kinane, 2008; Kılınç ve Kılınç, 2002;

Akkuş, 1995; Battino ve ark., 2002; Karabulut, 2009; Miyasaki ve ark., 1986; Çanakçı ve ark., 2005; Çanakçı ve ark., 2006; Aoshiba ve Nagai, 2003; Çanakçı ve ark., 2005; Baltacıoğlu ve ark., 2006; Brock ve ark., 2004; McCord, 2000; Daiuto ve ark., 2010; Cross, 1987; Fahn ve ark., 1998; Griendling ve Fitz 2003; Bullon ve ark.,2009; Bullon ve ark., 2011; Igishi ve ark., 2003; Seki ve ark, 2003; D'autio ve ark., 2010; Beevi ve ark., 2004; Yang ve ark., 2002; Chen ve ark., 2004; Dinçer ve ark., 2007; Çanakçı ve ark., 2007; Ekuni ve ark., 2008; Lavie ve Lavie, 2009; Reibel, 2003; Wu ve ark., 2004; Valko ve ark., 2007; Salgueiro ve ark. 2013; Viskupicova ve ark. 2015; Mehta ve ark. 2016; Ameer 2016; Lucas ve ark. 2016; Tarry-Adkins ve ark. 2016) bulgularıyla benzer niteliktedir.

Periodontitis ve sigara kullanımını araştıran GPx, MDA ve TAS akış hızının incelendiği bir çalışmada, AO düzeyleri ve lipit peroksidasyonu karşılaştırılmış sigara kullanan periodontitisli grupta MDA seviyelerinin, sigara içmeyen sağlıklı gruba göre, istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Sigara ve periodontitis beraber düşük TAS değerlerine yol açmaktadır. Periodontitiste sağlıklı gruba göre daha çok lipit peroksidasyonu görülür ve bu durum sigara ile şiddetlenmektedir (Guentsch ve ark., 2008). Guentsch ve ark., belirtilen bu çalışmalarında sigaranın yüksek miktarda ROT içeriğine sahip olduğunu ve periodontitisten sonra, ROT ve AO dengesinde değişikliğe sebep olabilecek en önemli parametrelerden biri olduğunu ifade etmişlerdir (Guentsch ve ark., 2008).Başka bir çalışmada periodontitisli hastalarda artan sigara kullanımının, SOD değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmaya sebep olduğu bildirilmiştir. Sigara kullanımının azaltılmasıyla AO seviyelerinin yükselebileceği belirtilmiştir (Agnihotri ve ark., 2009). Bunlarla birlikte Zappacosta ve ark. sigara kullanan ve kullanmayan bireylerde TAS ve ürik asit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık görülmediğini belirtmişlerdir (Zappacosta ve ark., 1999). Başka bir çalışmada, hem enflamasyonun hem de sigaranın önemli ROT kaynakları olduğu belirtilmiş ve bir arada bulunmalarıyla, dokularda ve serumda AO kapasitelerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma görüldüğü sonucuna varılmıştır (Buduneli ve ark., 2006). Sigara kullanımının ROT değerlerini ve dolayısıyla oksidan seviyesini arttırdığını ve AO değerlerinde azalmalara yol açtığını

bildiren çalışmalar neticesinde çalışmamızda hasta seçimi sigara kullanmayan bireyler arasından yapılmıştır.

Yara iyileşme mekanizmasında makrofajlar ve nötrofiller, oksidasyonla yüksek miktarlardaki ROT oluşumuna sebep olurlar. Ortaya çıkan ROT patojen özellikteki organizmaların yok edilmesinde görev alır (Bayır, 2005; Arief, 2018). Blokhina, yara bölgesinde endotelial hücre enflamasyonu ile oluşturulan  $H_2O_2$  ve süperoksit anyonu ( $O^{\cdot-}$ )'nun kan akımını düzenlemekte ve yeni damar proliferasyonunu uyarmakta olduğunu ve bu sayede yara bölgesi aktivitesi için düzenli oksijen ve besin sağlanabildiğini ayrıca; ROT'nin düşük düzeyde üretilmesiyle hücre içi sinyal iletiminde görev aldığını belirtmiştir (Blokhina, 2003). Bununla birlikte Yager ve ark., oksidanların; yara bölgesinde doku hasarı oluşturup iyileşmeyi bozabildiğini,  $O^{\cdot-}$  anyonu ve hidroksil radikallerinin kollajen yapısındaki prolin ve hidroksprolini parçalayıp fibroblastlardaki proliferasyon, adezyon ve canlılığı değiştirebildiğini,  $H_2O_2$  keratinositlerin göçünü ve epidermal büyüme faktörü (EGF) sinyal iletimini inhibe ederek fibroblastlarda önemli hasarlara yol açabileceğini bildirmişlerdir (Yager ve ark., 2007). ROT, yüksek miktarlarda olduğunda OS gelişir ve yara iyileşmesini geciktirir. Bu sebeple ROT'un eliminasyonu özellikle kronik yaralardaki yara iyileşmesi için oldukça önemli bir durumdur. Hastalıkların patogenezinin belirlenebilmesi için ROT ölçülür ve dokuda oluşan hasarların şiddeti belirlenebilir. Oksidanlar yara iyileşmesinin tüm evrelerinde yer almaktadırlar. Fakat ROT oranının en fazla olduğu fazın enflamatuvar faz olduğu bildirilmiştir (Yeoh-Ellerton ve Stacey, 2003). RAS etyolojisindeki mikrobiyal etkinin, travmanın, ilaç reaksiyonlarının, hormonal dengesizliklerin, genetik özelliklerin, yiyeceklerin, immün bozuklukların, sigara kullanımı vb. faktörlerin doğrudan veya dolaylı olarak organizmadaki oksidan-antioksidan dengeyle ilişkili olduğu düşünülmektedir (Natah ve ark., 2004; Scully ve ark., 2002; Shashy ve Ridley, 2000). Yapılan çalışmalar sonucunda da RAS hastalarında kan ve tükürük örneklerinde AO savunma sisteminde yetersizlik olduğu ve lipid peroksidasyonun istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı belirlenmiştir (Sarul ve ark., 2005; Çimen ve ark., 2003; Lewkowicz ve ark., 2003). Günümüzde pek çok yazar, oral liken palnusun etyolojisi inceledikleri çalışmalarında OS'i etyolojik faktörler arasında belirtmişlerdir (Sander ve ark., 2005; Sezer ve ark., 2007; Battino ve ark., 2008; Agha-Hosseini ve ark., 2009; Aly ve Shahin, 2010; Ergun ve ark., 2011). Çeşitli çalışmalar, SR, lipid peroksidasyonu ve ürünleriyle artışa geçen OS'in karsinogenezin

oluşmasında önemli etkisi olduğunu belirtmişlerdir (Akkuş, 1995; Halliwell ve Gutteridge, 1989; Barut ve ark., 2012; Juneja ve ark., 2017). Karsinojen maddelerin AO savunmasında azalmaya yol açarak OS'i arttırıp kanser oluşumunda ve ilerlemesinde etki gösterdiği bildirilmiştir (Akkuş, 1995; Halliwell ve Gutteridge, 1989). Bazı çalışmalarda dentinde oluşan enflamatuvar cevap sonucu artışa geçen OS etkisiyle diş sert dokularında gelişen harabiyet arasındaki ilişki incelenmektedir (Southward, 2011). Tükürük akışının ve antibakteriyel koruma mekanizmasının diş çürüğü patogenezindeki rolünün oldukça önemli olduğu bildirilmiştir (Lenander-Lumikari and Loimaranta, 2000; Stookey, 2008). Bununla birlikte; OS'in diş çürükleri üzerindeki etkisi henüz netleştirilememiş ve güncel çalışmaların dikkat çeken konularından biri olarak önem kazanmıştır (Tulunoglu ve ark. 2006; Preethi ve ark., 2010; Hegde ve ark., 2009; Kumar ve ark., 2011; Mahjoub et al., 2014). Tothova ve ark. 2013; Tóthová ve ark., 2015, Öztürk ve ark., 2008; Rai ve ark., 2006; Prior ve Cao, 1999). Periodontitis kaynaklı enflamasyon nedeniyle PMNL'lerde hidrojen peroksit oluşumunun indüklenmesi sonucu gingival dokularda oksidatif DNA hasarları oluşmaktadır. Bununla birlikte periodontal hastalıklardaki dişeti oluğu sıvısı ile tükürükte görülen artan lipit peroksidasyon arasında bir bağlantı mevcuttur (Akalin ve ark., 2007; Chapple ve ark., 2007; Su ve ark., 2009; Tomofuji ve ark., 2009). Periodontal hastalıklarda ROT üretiminde artış, AO savunmasında azalış sonucu OS'de artış ve OS hasarı kaynaklı periodontal ligamentlerde, gingival dokuda yıkım ve alveol kemik kaybı görüldüğünü belirten pek çok çalışma mevcuttur (Chapple ve ark. 1997; Ohnishi ve ark., 2009; Moseley ve ark. 1998; Çanakçı ve ark., 2005; Özmeriç, 2005; Sculley ve Langley-Evans, 2002; Nagler ve Dayan, 2006; Kaufman ve Lamster, 2000; Bostancı ve ark., 2014; Chapple ve ark. 2007; Chapple ve ark 2002). OS üzerine yapılan çalışmalar çoğunlukla periodontal hastalık odaklıdır. Lindhe ve Meyle, periodontitis ve periimplantitis proseslerinin etyolojisinin ve patojenik mekanizmasının aynı olduğunu belirtmiştir (Lindhe ve Meyle, 2008). Genel sağlık durumlarıyla ilgili yapılan çalışmalara ek olarak oral kavite hastalıklarıyla ilgili pek çok çalışmayla da incelenen, enflamasyon sonucunda görülen ROT artışı ve/veya AO savunma mekanizması yetersizliği sonucu oluşan OS'in, periimplant enflamasyon şiddetini belirleyebilmek için kullanılabileceğini araştıran, periimplant hasta ve sağlıklı dokuları olan bireylerdeki AO değerleri arası farkları bildiren, periimplant hasta ve sağlıklı dokuları olan bireylerde ROT değerlerindeki farklılıkları lipit peroksidasyon ürünleri bazında

araştıran, periimplant hastalık durumunda oksidan ve AO seviyelerini karşılaştırmalı olarak inceleyen çalışmaların sayısının oldukça az olduğu ve belirtilen çalışmalara ya az sayıda kişi dahil edildiği ve küçük grupların oluşturulduğu ya da az sayıdaki biyomarkerlarla çalışıldığı tespit edilmiştir. Bu çalışmalarda belirtilen sonuçların ise çelişkili olduğu görülmüştür (Pietropaoli ve ark., 2013; Sánchez-Siles ve ark., 2016; Liskmann ve ark., 2004,2007; Güncü ve ark., 2008; Mousavi Jazi ve ark., 2015; Guo ve ark.,2015). Liskmann ve ark. 2004'teki 9 erkek ve 15 kadından oluşan toplamda 24 adet dental implant hastasını dahil ettikleri çalışmalarında periimplant hasta ve sağlıklı gruplar arasında oksidan seviye farkını belirlemek için sadece MPO değerlerini incelemişler, periimplant enflamasyon görülen grupta MPO değerlerini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olarak tespit etmişlerdir (Liskmann ve ark., 2004). Liskmann ve ark., 2007'de 14 erkek 16 kadın toplamda 30 dental implantı olan hastayı periimplant hasta ve sağlıklı gruplar halinde dahil ettikleri çalışmalarında oksidan seviye tespiti için sadece MPO, AO seviye tespiti için ise ürat, askorbat ve TAS değerlerini incelemişler, periimplant hastalığı olan grupta AO seviyesinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığını tespit etmişlerdir (Liskmann ve ark., 2007). Güncü ve ark., 2008'de enflamasyonun potansiyel etkisini izleyebilmek amacıyla sağlıklı ve hasta periimplant dokuları olan, sağlıklı ve hasta periodontal dokuları olan hastalar şeklinde gruplar oluşturup implant ve doğal dişleri aynı çalışmaya dahil etmiş, sadece oksidan seviyeyi belirten MPO değerlerini incelemişler, enflamasyon durumlarında MPO değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış gösterdiği sonucuna varmışlardır (Güncü ve ark., 2008). Mousavi Jazi ve ark. 2015'te 31 dental implantlı hastayı sağlıklı periimplant dokusu olanlar ve periimplantitisli hastalar şeklinde gruplar oluşturarak dahil ettikleri çalışmalarında oksidan seviyesini belirlemek için MDA ve SOD, AO seviyesini belirlemek için de sadece TAS değerlerini inceledikleri çalışmalarında hasta ve sağlıklı gruplar arasında MDA, SOD ve TAS değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark bulamamışlar, oksidan ve AO seviyeleri tespitinin periimplant sağlık ve hastalık statüsünü belirlemek için yararlı olmadığını belirtmişlerdir (Mousavi Jazi ve ark., 2015). Sánchez-Siles ve ark. 2016'da 30 periimplantitisi olan, 30 periimplant dokuları sağlıklı olan, 10 sağlıklı kontrol şeklinde dahil ettikleri bireylerle yaptıkları çalışmalarında sadece oksidan seviyeyi incelemiş MDA ve MPO değerlerini tespit etmişler, periimplantitisli grupta oksidan seviyeyi sağlıklı gruplara göre daha yüksek bulmuşlar, ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildir (Sánchez-

Siles ve ark., 2016). Pietropaoli ve ark. 2013'te 5'i implant kaybı olan, 5'i kronik periodontitis sebebiyle diş kaybı olan, 5'i sağlıklı kontrol şeklinde toplam 15 hastayı dahil ettikleri çalışmalarında sadece oksidan seviyeyi incelemiş, AGEs ve TBARM değerlerini tespit etmişler, oksidan seviyenin kronik periodontitisli grupta diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (Pietropaoli ve ark. 2013). Guo ve ark., 2015'te 10 periimplantitisi 10 kronik periodontitisi olan ve 10 sağlıklı kontrol olmak üzere 30 bireyi dahil ettikleri çalışmalarında sadece oksidan seviyeyi incelemiş AGEs ve TBARM değerlerini tespit etmişler, oksidan seviyenin periimplantitis ve kronik periodontitis gruplarında sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (Guo ve ark., 2015). Az sayıda bireyle küçük grupların oluşturulduğu, az sayıda parametrenin incelendiği ve çelişkili sonuçların elde edildiği çalışmaları, daha fazla birey ve grup dahil ederek oksidan ve AO seviyelerini ayrı ayrı daha fazla parametreyle çalışıp çelişkili sonuçlara açıklık getirebilmeyi amaçladığımız çalışmamıza; İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Ağız hastalıkları kliniğinde daha önceden yapılmış dental implantları olan ve rutin kontrollerine gelen, yaşları 27-67 arasında değişen (ortalama  $51,97 \pm 9,29$ ) 29 erkek ve 38 kadın toplamda 67 hasta ve hasta refakatçileri arasından ağızında herhangi bir dental implant bulunmayan yaşları 27-58 arasında değişen (ortalama  $40,81 \pm 11,21$ ) 8 erkek ve 13 kadından oluşan 21 birey sağlıklı kontrol (SK) grubunu oluşturacak şekilde yaşları 27-67 arasında değişen ( $49,30 \pm 10,83$ ) 37 erkek ve 51 kadın toplamda 88 gönüllü birey dahil edilmiştir. Dental implantlara sahip 67 hasta; periimplantitis görülenler (Pİ), marjinal kemik kaybı bulunanlar (MKK) ve periimplant dokuları sağlıklı olanlar (Sİ) şeklinde 3 grupta toplanmıştır. Çalışmamızda ROT artışı ve/veya AO savunma mekanizması eksikliği ile oluşan OS gelişiminin, çeşitli seviyelerdeki periimplant dokularda görülen enflamasyonlarla ilgili etkinliğine açıklık getirebilmek amacıyla, oksidan seviyesini belirleyebilmek için TOS, TBARM, İOPÜ ve AO seviyesini belirlemek için de FRAP, ürik asit, TAS değerlerinin tükürükteki konsantrasyonları ölçülmüş, ayrı ayrı kıyaslamalı şekilde incelenmiş, oksidan seviyeyi belirlemek için ROT ölçümünde; tükürük TOS konsantrasyonunun Pİ grubunda Sİ grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğu ( $p < 0,05$ ), yine ROT ölçümünde kullanılan biyomarkerlerden tükürük İOPÜ konsantrasyonunun Pİ grubunda Sİ ve SK gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğu ( $p < 0,05$ ), İOPÜ



seviyesinin MKK grubunda SK grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğu ( $p<0,05$ ) bulunmuştur. Çeşitli seviyelerdeki periimplant dokulara sahip hastalardan oluşturulan gruplarla, sağlıklı gruplar arasında tükürük AO seviyesini belirlemek amacıyla ölçülen FRAP, ürik asit ve TAS değerleri için istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Çalışmamız sonucunda çeşitli seviyelerdeki periimplant doku enflamasyonlarında incelenen oksidan değerlerinin sağlıklı gruplara göre artmış olduğu ve antioksidan değerlerinde ise gruplar arasında fark bulunmadığı şeklinde elde edilen bulgular, periimplant enflamasyonların patogenezinde ve dental implantların başarısında etkili olan OS'in, ROT değerlerindeki artışla birlikte oksidan seviyesindeki yükselişten kaynaklandığını göstermektedir.

Enflamasyon sonucu gelişen ROT artışıyla ve/veya antioksidan eksikliği ile meydana gelebilen, çeşitli hastalıkların patogenezinde etkili olan OS'in, hasar oluşturup doku yıkımını desteklemesi sonucu hastalık seyrini şiddetlendirmesi konularına periimplant hastalıklar açısından açıklık getirmeyi amaçladığımız çalışmamızda, periimplant mukozitisini çalışmaya dahil etmeme sebebimiz implant çevresi mukozal dokularla sınırlı olan geri dönüşümlü enflamasyon belirtileri içermesidir ve periimplanter mukozadaki oluşabilecek anlık farklılıklar enflamasyonun görünen belirtilerini maskeleyebilmektedir (Berglundh ve ark 2002). Mir-Mari ve ark.'ları periimplant mukozitis prevalansını %40, periimplantitis prevalansı %16 olarak, Zitzmann ve Berglundh periimplant mukozitisini %80, periimplantitisi %28 olarak, Roos Jansaker ve ark., periimplant mukozitisi oranını %48, periimplantitis oranını %6,6 olarak, Ferreira ve ark. periimplant mukozitis prevalansını %64,6, periimplantitis prevalansını ise %8,9, Rinke ve ark. periimplant mukozitisini %44,9, periimplantitisi %11,2, Cavalli ve ark. periimplant mukozitis prevalansını %50,6, periimplantitis prevalansını %3,81 olarak, Konstantinidis ve ark. periimplant mukozitisi %64,5, periimplantitisi %12,9 olarak bildirmişlerdir (Mir-Mari ve ark., 2012; Zitzmann ve Berglundh, 2008; Roos Jansaker ve ark. 2006(b); Ferreira ve ark., 2006; Rinke ve ark., 2011; Cavalli ve ark. 2015; Konstantinidis ve ark. 2015). Periimplant hastalıkların prevalence ile ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde periimplant mukozitisin fonksiyon gören dental implantlarda büyük oranda gerçekleşebileceği anlaşılmaktadır ve yüksek oranda görülen bu enflamasyondaki geri dönüşümün kolay ve hızlı şekilde

gerçekleşebileceği söz konusuysen periimplant mukozitisin oksidan ve antioksidan değerleri açısından belirleyici değişiklikleri net olarak yansıtamayacağını düşünmekteyiz ve bu sebeple periimplant mukozitisi hasta grubu olarak çalışmamıza dahil edilmemiştir.

Liskmann ve ark., periimplant oluk sıvısından elde edilen MPO değerlerini enflamatuvar lezyonlu dental implantlar ve sağlıklı dental implantlar arasında kıyaslayan çalışmalarına 9 erkek ve 15 kadından oluşan toplamda 24 birey dahil etmişlerdir (Liskmann ve ark., 2004). Liskmann ve ark. başka bir çalışmalarında sağlıklı ve enflamasyonlu periimplant dokularda AO değerlerini araştırdıkları çalışmalarına 12'si periimplant hastalık belirtileri gösteren, 18'i sağlıklı periimplant dokuları olan toplam 14 erkek ve 16 kadından oluşan 30 dental implantlı hasta dahil etmişler (Liskmann ve ark., 2007). Mousavi Jazi ve ark. periimplant oluk sıvısında yaptıkları, sonucunda sağlıklı periimplant dokusu olan ve periimplantitisli bireyler arasında yapılan karşılaştırmada MDA, SOD ve TAS değerleri açısından anlamlı bir fark bulamadıkları ve periimplant oluktan yapılan bu marker ölçümlerinin periimplant sağlık ve hastalık statüsünü belirlemek için yararlı olmadığını belirttikleri çalışmalarına 24'ü periimplantitisli ve 26'sı sağlıklı periimplant dokuları olan toplamda 50 implant bulunan 23 kadın ve 8 erkekten oluşan toplamda 31 hasta dahil etmişlerdir (Mousavi Jazi ve ark., 2015). Sánchez-Siles ve ark. periimplantitisin tükürük OS markerları konsantrasyonunda artışa sebep olduğu hipoteziyle çalışmalarına 30 periimplantitisli 30 sağlıklı periimplant dokuları olan ve 10 dental implantı bulunmayan kontrol grubu olacak şekilde 28 erkek ve 42 kadından oluşan toplamda 70 hastayı dahil etmişlerdir (Sánchez-Siles ve ark., 2016). Pietropaoli ve ark. OS'in, periodontitis üzerindeki önemli rolününün periimplantitiste de görülüp görülemeyeceği belirlemek amacıyla 5'i implant kaybı görülen, 5'i kronik periodontitis sebebiyle diş çekimi yapılan ve 5'i sağlıklı olacak şekilde toplamda 15 birey dahil etmişlerdir (Pietropaoli ve ark., 2013). Guo ve ark., 10 periimplantitis, 10 kronik periodontal hastalık ve 10 kontrol olmak üzere çalışmalarına 3 grup ve toplamda 30 birey dahil etmişlerdir (Guo ve ark., 2015). Biz de çalışmamıza 37'si erkek 51'i kadın olmak üzere toplamda 88 birey dahil ettik. Kliniğimize başvuran bireyler arasından seçilen toplamda 88 bireyden 14 'ü erkek 9' u kadın toplam 23 hasta Pİ grubunu, 8'i erkek 14'ü kadın toplam 22 hasta MKK grubunu,

7'si erkek 15'i kadın toplam 22 hasta Sİ grubunu, 8'i erkek 13'ü kadın toplam 21 birey SK grubunu oluşturmaktadır.

Akalın ve ark., periodontitisli hastalarda serum, tükürük ve dişeti oluğu sıvısında oksidan seviyelerini ölçebilmek için MDA ve TOS değerlerini incelemişlerdir (Akalın ve ark, 2007). Ergun ve ark., OLP hastalarının serum ve tükürük örneklerinde oksidan seviyelerini ölçebilmek için MDA, antioksidan aktivitesini ölçebilmek için de FRAP olmak üzere 2 adet marker kullanmışlardır (Ergun ve ark., 2011). Liskmann ve ark., periimplant sağlık ve hastalık durumunda oksidan seviyesini belirlemek için tükürükteki MPO değerlerini analiz etmişler, antioksidan seviyesini belirlemek için tükürük ürik asit, askorbat ve TAS değerlerini incelemişlerdir (Liskmann ve ark., 2007). Mousavi Jazi ve ark. periimplant oluk sıvısında oksidan markerı olarak malondaldehyde (MDA) değerlerini ve antioksidan seviyelerini belirlemek için de superoksit dismutase (SOD) ve TAS değerlerini ölçümlemişlerdir (Mousavi Jazi ve ark., 2015). Pietropaoli ve ark., kronik periodontitisli grup, implant kaybı görülen grup ve sağlıklı grubu kıyasladıkları çalışmalarında oksidan değeri ölçümünde tükürük TBARM markerı ve dokularda AGEs markerı olmak üzere iki adet oksidan markerı kullanılmışlardır (Pietropaoli ve ark., 2013). 2003'te Çimen ve ark., RAS hastalarında plazma ve eritrositte enzimatik AO parametrelerini belirlemek için GPx ve katalaz aktivitelerini ve TAS değerlerini incelemişlerdir (Çimen ve ark., 2003). Agha-Hosseini ve ark., OLP hastalarında oksidan ve antioksidan seviyeleri belirlemek istedikleri çalışmalarında oksidan seviye için tükürük MDA, antioksidan seviye için tükürük TAS ve FRAP değerlerini incelemişlerdir (Agha-Hosseini ve ark., 2009). Barut ve ark., oral skuamöz hücreli karsinomada (OSHK) oksidan ve AO değerleri inceledikleri çalışmalarında oksidan değerlerini yansıtan MDA ve İOPÜ konsantrasyonlarını ve AO markerı olan FRAP konsantrasyonlarını incelemiş iki oksidan ve bir AO markerı olmak üzere üç markerla çalışmışlardır (Barut ve ark., 2012). Diş çürüklerinde AO değerlerinin incelediği çalışmalarda tükürük TAS değerleri ölçümlenmiştir (Tulunlu ve ark., 2006; Preethi ve ark., 2010; Hegde ve ark., 2009; Kumar ve ark., 2011). Tothova ve ark., diş çürüklerinde tükürük AO seviyesini belirlemek için TAS ve FRAP değerlerini incelemişler ve aynı zamanda tükürük oksidan seviyesini belirlemek için de TBARM, İOPÜ, AGEs markerlarını incelemişlerdir (Tothova ve ark., 2013). Chapple ve ark. periodontal hastalıkta tükürük AO seviyesini inceledikleri çalışmalarında TAS değerlerini ölçmüşlerdir (Chapple ve ark., 1997). Jansen ve ark., oksidatif durum

değişikliklerini incelerken oksidan ve antioksidan değerlerinin incelenmesinde en az iki veya üç farklı marker kullanılmasını önermişlerdir (Jansen ve ark., 2013). Yapılan çalışmalara benzer şekilde ve daha kapsamlı araştırma sağlayabilmek için bizim çalışmamızda da tükürükteki oksidan konsantrasyonlarının ölçümü için Total Oksidan Seviyesi (TOS), Tiyobarbitürik Asit Reaktif Maddeleri (TBARM), İleri Oksidasyon Protein Ürünleri (İOPÜ), antioksidan konsantrasyonları ölçümü için Ferrik Redükthan Antioksidan Potansiyel (FRAP), ürik asit (ÜA) Total Antioksidan Seviyesi (TAS) değerleri incelenmiştir. Biyokimyasal incelemeler, ileri analiz ve konsantrasyon ölçümleri İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nın laboratuvarında yapılmıştır.

Tükürük, diagnostik olarak oldukça kritik bir öneme sahiptir. Tükürük analizleri ile hasta bireylerde teşhisin yapılması ve tedavisine devam edilenlerde durumlarının kontrol edilmesi mümkün olmaktadır (Streckfus ve Bigler, 2002; Kaufman ve Lamster, 2002). Nagler ve ark., parotis bezinin tükürükteki AO'ların major kaynağı olduğunu ve tükürüğün AO savunma sistemlerinin gittikçe önem kazandığını bildirmişlerdir (Nagler ve ark., 2002). Ürik asit, tükürükteki TAS'nin ortalama %70'ini oluşturmaktadır, ÜA'ı; albümin, GSH, askorbik asit gibi AO'lar izlemektedir (Battino ve ark., 2002; Moore ve ark., 1994). Battino ve ark., Cu ve Fe'nin bağlanmasını sağlayan laktoferrin, transferrin ve serüloplazminin tükürük içindeki lipit peroksidasyonunu baskılamakta olan AO'lar olduğunu belirtilmektedirler (Battino ve ark., 2002). Battino ve ark. ayrıca; tükürükteki peroksidaz sistemin  $H_2O_2$  ile beraber pek çok mikroorganizmanın artışını engelleyip metabolizmalarını sınırlayan tiyosiyonat iyonunu okside ettiğini, mikroorganizma artışının ve metabolizmalarının önlenmesinin ortaya çıkan kükürt kaynaklı oksidatif ürünler aracılığıyla gerçekleştiğini ve böylelikle antibakteriyel etkinliği de olan peroksidaz sistemin, toksik özellikteki  $H_2O_2$ 'in, belirtilen reaksiyon yoluyla uzaklaşmasını sağlayıp, AO etkinliği de gösterdiğini belirtmişlerdir (Battino ve ark., 2002). Miyasaki, tükürük bezlerinden kaynak alan peroksidaz sisteme ek olarak dişeti oluşunda görülen nötrofil kaynaklı MPO sisteminin, yine benzer yollarla tükürük antibakteriyel aktivitesinin sağlanmasında önemli rol oynadığını ve OS ile ilişkilendirilen MPO'nun periodontal hastalıklarda dişeti oluşu sıvısındaki artışa bağlı olarak oral kavite içine akışında artış görüldüğünü bildirmiştir (Miyasaki, 1991). Dişeti

oluğu sıvısı kaynaklı olduğu için MPO’ın uyku durumu vb. durumlarda da tükürükle uzaklaştırılmasının sağlanamamasıyla ağız kavitesinde biriktiği belirtilmiştir. Battino ve ark.’nın çalışmasında, MPO aktivitesi incelenmiş, tükürük akış hızının az olduğu hastalarda yükseldiği tespit edilmiştir (Battino ve ark., 2002). Brock ve ark., tükürükteki, sağlıklı bireylerde oral kaviteyi OS’ten korumakta olan, AO özelliğindeki profilin, periodontitiste ROT’nde görülen artışlar nedeniyle değişmiş olduğunu bildirmişlerdir (Brock ve ark.,2004). Kaufman ve Lamster, tükürüğün, hastalık ve patolojik durumların teşhisinde kullanılabildiğini belirtmiş ve tükürük incelemesinin diğer biyolojik sıvılardan daha tercih edilebilir olmasının sebebinin invaziv olmaması, fazla ekipman gerektirmemesi ve geniş toplulukların değerlendirilmesi için ekonomik bir yöntem olması olarak açıklamıştır (Kaufman ve Lamster; 2002). Tükürükte AO ve oksidan seviyelerinin değerlendirildiği çalışmalarda, tükürük, uyarılmış veya uyarılmamış olarak iki şekilde toplanılabilmektedir. Ancak uyarılmış tükürükte AO üretimi artmaktadır bununla beraber konsantrasyonu da azalmaktadır (Moore ve ark., 1994; Nagler ve ark., 2002). Uyarılmamış tükürük genel ağız içi durumu temsil eder AO değerlendirilmesinde daha doğru sonuç vermektedir (Edgar, 1992). Çalışmamızda uyarılmamış tükürük toplanmasını standardize edebilmek için hastalardan ağız bakımlarını bir gece öncesinden gerçekleştirmeleri, en az sekiz saatlik açlık halinde 09.00 – 10.00 saatleri arasında kliniğe gelmeleri istenmiştir. Tükürük örneği alınacak hastaların dik pozisyonda, başı hafifçe öne eğik ve gözleri açık olacak şekilde oturmaları sağlanmıştır. Tükürük alma işleminden önce ağzlarını distile su ile çalkalamaları sonrasında da toplamda beş dakika boyunca her dakika başı ağzlarında biriken tükürüğu hekim gözetiminde steril bir kaba tükürmeleri sağlanmıştır. Toplanan tükürük örnekleri kullanılacak kitlerin kullanım talimatlarına uygun olacak şekilde herhangi bir işlemden geçirilmeden ependorflara aktarılmış çalışma günene kadar İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakóltesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı’nda -80°C’ de muhafaza edilmiştir.

Koldslan ve ark., “implantların başarılarının ve hayatta kalma oranlarının yüksek olmasına ek olarak; periimplant hastalıklara sahip implantların/bireylerin sayısının da giderek arttığını” bildirmişlerdir (Koldslan ve ark., 2010). Buna bağlı olarak; periimplant hastalıkların önlenmesi ve tedavi edilebilmesi için prevalans

çalışmaları oldukça önemli bir rol oynamaktadır (Daubert ve ark., 2015). Mir-Mari ve ark.'nın implant hastalarında %40 oranında periimplant mukozitisine, %16 oranında ise periimplantitise rastladıklarını (Mir-Mari ve ark., 2012), Zitzmann ve Berglundh derlemelerinde periimplant mukozitisin, olguların %80'inde ve implantların ise %50'sinde görüldüğünü periimplantitis prevalansının ise %56'dan fazla olguda, %28 olduğunu ve implantların %43'ünde ise %12 olduğunu (Zitzmann ve Berglundh, 2008), Roos Jansaker ve ark. çalışmalarında implantların %48'inde periimplant mukozitisi olduğunu, periimplantitis oranının ise hastalarda %16, implantlarda ise %6,6 olarak tespit ettiklerini (Roos Jansaker ve ark., 2006(b)), Ferreira ve ark. çalışmalarında, periimplant mukozitis prevalansı %64,6, periimplantitis prevalansı ise %8,9 olarak tespit ettiklerini (Ferreira ve ark., 2006), Rinke ve ark. periimplant mukozitisi prevalansının %44,9 periimplantitis prevalansının ise %11,2 olduğunu (Rinke ve ark., 2011), Koldslund ve ark. periimplantitis prevalansının %11 ve %47 arasında değişiklik gösterdiğini (Koldslund ve ark., 2010), Derks ve Tomasi 2015'te hazırladıkları derlemelerinde periimplantitis prevalansının %1 ile %47 arasında, periimplant mukozitis prevalansının da %19 ile %65 arasında değişiklik gösterdiğini (Derks ve Tomasi 2015), Cavalli ve ark., periimplant mukozitis prevalansının %50,6, periimplantitis prevalansının ise %3,81 olduğunu (Cavalli ve ark., 2015), Konstantinidis ve ark. periimplant mukozitis prevalansının %64,5, periimplantitis prevalansının ise %12,9 olduğunu (Konstantinidis ve ark., 2015), Canullo ve ark., hastaların periimplantitis prevalansının %10,3, implantlardaki periimplantitis prevalansını ise %7,3 olduğunu (Canullo ve ark. 2015), bildirilmişlerdir. Periimplant hastalıkların prevalanslarının yüksek oranlarda olması ve periimplantitisin dental implant başarısızlığının en önemli nedenlerinden biri olması sebebiyle periimplantitis tedavisiyle ilgili pek çok çalışma yapılmış ve bu çalışmalarda tedavi seçenekleri olarak; ultrasonik cihazlar, titanyum ve plastik karbon kaplı küretler, polisaj lastikleri, fırçaları ve airflow cihazıyla yapılan mekanik temizlik, antiseptik ajanların kullanımı ve lokal veya sistemik antibiyotik uygulamaları, dental lazerler, kimyasal yöntemler ve fotodinamik tedavi ile yapılan detoksifikasyon tedavileri şeklinde cerrahi olmayan yöntemler, kemik kaybının daha yoğun görüldüğü durumlarda da cerrahi faza geçilerek rezektif ve rejeneratif yöntemler uygulanmaktadır (Fox ve ark., 1990; Kreisler ve ark., 2002; Schwarz ve ark., 2005; De Wall ve ark., 2014; Dörtbudak ve ark., 2001; Gursoy ve ark., 2013; De Angelis ve ark., 2012; Mellado-Valero ve ark., 2013; Valderrama ve

Wilson, 2013; Persson ve ark., 2004; Romeo ve ark., 2005; Nyman ve ark., 1987; Mombelli ve Lang, 1998; Hurzeler ve ark., 1995). Çeşitli tedavi seçenekleri uygulanarak yapılan pek çok çalışmaya rağmen periimplantitisin tedavisi konusuna henüz bir açıklık getirilememiş, periimplantitisin kesin bir tedavisi bulunamamıştır. Bununla birlikte; AO takviyelerin, OS kaynaklı hasarların azaltılması konusunda bir potansiyel olduğu bilinmektedir. Saf likopen preparasyonları oksidatif hasarı azaltmaktadır ve belirtilen preparasyonlar sayesinde pek çok OS markeri konsantrasyonlarının değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüşler rapor edilmiştir (Devaraj ve ark., 2008). AO'lar sayesinde; diyet (Wood ve Johnson, 2004), sistemik uygulamalar (Chandra ve ark., 2007), lokal uygulamalar (Chandra ve ark., 2012) ve diş macunu aracılığıyla (Maruyama ve ark., 2011) periodontitisin, gingivitisin ve oksidatif hasarların önlenmesi için gelişmelerin sağlandığı kaydedilmiştir. Likopen vb. AO uygulamalarıyla; alveol kemiği üzerinde ve periodontitis sebepli diş kayıplarının görüldüğü durumlarda faydalı etkiler gözlenmiştir (Fuhrman ve ark., 1997). Chandra ve ark.'nın çalışmasında; sigara içen ve kronik periodontitisi olan hastalar, tedavi edilirken likopen jel uygulanmış, periodontal cep üzerinde likopen jelin faydalı etkileri olduğu tespit edilmiştir (Chandra ve ark., 2012). Hans ve ark. kronik periodontitisli hastalarda yapılan bir araştırmalarında, cerrahi olmayan periodontal tedaviyle birlikte topikal perio-Q jel (Koenzim Q-10) uygulamış, jelin; 3 ve 6 haftalardaki etkisini klinik açıdan incelenmiş ve bu çalışmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamış, Perio-Q jelin aditif etki sağlayabileceği ve değişik uygulama yöntemleri ve dozlarıyla birlikte uzun dönemli çalışmaların yapılmasının gerektiği sonucuna varmışlardır (Hans ve ark., 2012). Chatterjee ve ark.; gingivitisin tedavisi için koenzim-Q10 topikal jelinin uygulanmasıyla gingival kanama skorlarında istatistiksel olarak anlamlı azalma kaydetmişlerdir (Chatterjee ve ark., 2012). Chapple ve ark.'nın çalışmasında; kronik periodontitisi olan, sigara içmeyen hastalarda günlük Juice Plus®(NSA LLC, Collierville, TN, USA) ticari marka vitamin kapsülünün (17 farklı sebze, meyve ve tahıl ürününden oluşan çeşitli vitamin ve mineraller içeren) etkisi araştırılmış ve hasta gruplarının her ikisinde de başlangıç plazma vit C, E, beta karoten düzeylerinin benzer olduğu, tedavinin sonrasında 3. ay ölçümlerinde plasebo gruba göre vitamin takviyesi alanların dişeti oluşu sıvısı hacminin ve cep derinliğinin istatistiksel olarak anlamlı azalmalar gösterdiği bildirilmiştir (Chapple ve ark., 2012). Ratlarla çalışılan bir deneysel periodontitis araştırmasında C vitamini desteğiyle hücre içi redoks

durumu ve AO seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı, buna bağlı olarak da alveol kemiğinde kayıpların azalmış olduğu bildirilmiştir (Tomofuji ve ark., 2009). İn vitro bir araştırmada insan gingival fibroblastlarında incelenen P. gingivalisin apoptotik ve sitotoksik etkinliğinin C vitaminiyle azaldığı ve C vitamini tedavisinin uygulandığı fibroblast hücrelerinin canlılığının, C vitamini tedavisi uygulanmamış hücrelerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdiği belirtilmiştir (Staudte ve ark., 2010). Chapple ve ark.'nın çalışmasında, askorbat ve alfa tokoferol uygulaması ile, nötrofillerdeki ROT üretiminin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaltılabileceği tespit edilmiş ve belirtilen mikrobelerin sayesinde periodontitis vb. kronik enflamatuvar hastalıklar sebebiyle meydana gelen nötrofil kaynaklı doku hasarları üzerinde fayda sağlanabileceği sonucuna ulaşılmıştır (Chapple ve ark., 2013). Prevalans oranlarının yüksek olması ve dental implant başarısızlığının en önemli nedenlerinden biri olması sebebiyle periimplantitisin, tedavisiyle ilgili pek çok çalışma yapılmış olmasına ve çeşitli tedavi seçeneklerinin uygulanmasına rağmen kesin bir tedavisinin bulunamaması ve bununla birlikte yapılan literatür çalışmaları sonucunda elde edilen AO takviyelerin, oksidan ve AO arasındaki denge sorunu sonucunda açığa çıkan OS kaynaklı hasarın azaltılmasında önemli etkinliğinin olması bilgilerine bağlı olarak bizim çalışmamızda, çeşitli seviyelerdeki periimplant dokulara sahip hastalarla oluşturulan gruplar ile sağlıklı gruplar arasında tükürük AO seviyesi farkını belirlemek, AO seviyesindeki farklılıkların periimplantitis patogenezindeki etkinliğini incelemek, AO takviyelerin periimplantitis tedavisinde uygulanabilirliğini belirlemek ve bu sayede dental implantların başarısı için geleneksel yöntemlere katkı sağlayabilmek amacıyla ölçülen FRAP, ürik asit ve TAS değerleri için hasta ve sağlıklı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Antioksidan değerlerinde gruplar arasında fark bulunmadığı şeklinde elde edilen bu bulgular, periimplant enflamasyonlarda etkili olduğu düşünülen OS'in, ROT değerlerindeki artışa bağlı olarak yükselen oksidan seviyesinden kaynaklandığını göstermektedir. Bulgularımız, tükürükteki AO değerlerinin çeşitli seviyelerdeki periimplant doku hastalıklarında gelişen enflamasyona bağlı olarak değişmediğini dolayısıyla AO değerlerinin OS oluşumunda etkili olmadığını buna bağlı olarak da periimplant enflamasyonların patogenezinde ve dental implantların başarısında herhangi bir etkinliği bulunmadığını ifade etmektedir. Yapılan literatür çalışmaları AO takviyelerin tavsiye edilebilir



olduğunu göstermektedir ancak bizim çalışmamız AO takviyelerin olumlu etkilerini bildiren araştırmaları destekler nitelikte değildir.

Akalın ve ark., periodontitiste lipit peroksidasyon değerlerindeki artışı ve OS'i araştırdıkları çalışmalarında serum, tükürük ve dişeti oluğu sıvısından ölçülen TOS değerlerini periodontitisli grupta kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulmuşlardır ( $p<0,05$ ). Bununla birlikte periodontal parametreler ile TOS değerleri arasında güçlü pozitif bir korelasyon bulunmuştur ( $p<0,05$ ) (Akalın ve ark., 2007). Baltacıoğlu ve ark., periodontitisli hastalarda lipit peroksidasyon değerlerini, total oksidan ve antioksidan statüsünü inceledikleri çalışmalarında serum ve tükürükteki TOS değerlerini periodontitisli grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulmuşlardır ( $p<0,05$ ) (Baltacıoğlu ve ark., 2014). Bizim çalışmamızda gruplara ait tükürük örneklerinin TOS değerlerinin ( $\mu\text{mol/L}$ ) ortalamaları Pİ grubunda  $14,58\pm 20,74$ , MKK grubunda  $6,62\pm 5,09$ , Sİ grubunda  $2,87\pm 5,79$ , SK grubunda  $8,65\pm 7,76$  olarak hesaplanmıştır ve TOS değerleri ortalamaları incelendiğinde Pİ grubunun Sİ grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur ( $p<0,05$ ). ROT değerlerini buna bağlı olarak oksidan seviyeyi izlemek amacıyla incelenen tükürükteki TOS değerlerinin periimplantitisli grupta sağlıklı implantları olan gruba göre yüksek olması bulgusu, hasta gruplarında TOS değerlerinin yükseldiğini belirten diğer araştırmacıların bulgularıyla benzerlik göstermektedir.

Pietropaoli ve ark., periimplantitiste OS'i araştırdıkları çalışmalarında tükürük örneklerindeki TBARM analizi sonucunda kronik periodontitisli gruptaki TBARM değerlerinin periimplantitisli ve sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde en yüksek değerde olduğunu bildirmişlerdir ve TBARM değerleri periimplantitis grubunda sağlıklı gruba göre daha yüksek ( $p<0,001$ ), kronik periodontitiste periimplantitise göre daha yüksek ( $p=0,002$ ) ve kronik periodontitiste sağlıklı gruba göre çok daha yüksek bulunmuştur ( $p<0,0001$ ) (Pietropaoli ve ark., 2013). Bizim çalışmamızda gruplara ait tükürük örneklerinin TBARM değerlerinin ( $\mu\text{mol/L}$ ) ortalamaları Pİ grubunda  $1,36\pm 3,43$ , MKK grubunda  $1,26\pm 1,98$ , Sİ grubunda  $1,93\pm 5,06$ , SK grubunda  $0,52\pm 0,14$  olarak bulunmuştur ve TBARM değerleri ortalamaları

incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ( $p>0,05$ ). Bulgularımız, periodontitis ve periimplantitis hastalarında TBARM değerlerinin sağlıklı gruba göre daha yüksek olduğunu bildiren çalışmanın bulgularıyla benzerlik göstermemektedir.

Batu ve ark., farklı etyolojilere sahip olan OLP ve oral likenoid kontakt lezyonlardaki OS'i karşılaştırdıkları çalışmalarında tükürük ve serumda MDA, İOPÜ ve sialik asit değerlerini ölçmüşlerdir ve iki çalışma grubundaki oksidan markerı olan İOPÜ, sağlıklı kontrol grubuna göre tükürük ve serumda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ) (Batu ve ark., 2016). Tóthová ve ark., çocuklardaki periodontal statüyü ve diş çürüklerini araştırdıkları çalışmalarında tükürükteki oksidan ve AO seviyesinin markerlarını incelemişler tükürük İOPÜ değerleri ve çürük indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon olduğunu bildirmişlerdir (Tóthová ve ark., 2013). Nayyar ve ark., prekanseröz lezyonlarda ve oral skuamoz hücreli karsinomada OS araştırdıkları çalışmalarında serum İOPÜ değerlerini incelemişler ve serum İOPÜ değerini, skuamoz hücreli karsinoma görülen grupta ve lökoplaki teşhisi konulan grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulmuşlardır ( $p<0.001$ ) (Nayyar ve ark., 2012). Bizim çalışmamızda gruplara ait tükürük örneklerinin İOPÜ değerlerinin (nmol/mL) ortalamaları Pİ grubunda  $45,39\pm 31,87$ , MKK grubunda  $41,01\pm 23,16$ , Sİ grubunda  $25,78\pm 14,44$ , SK grubunda  $20,88\pm 7,66$  olarak bulunmuştur ve İOPÜ değerleri ortalamaları incelendiğinde Pİ grubu, Sİ grubuna ve SK grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ). İOPÜ değerleri ortalamaları MKK grubunda SK grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Bulgularımız araştırmacıların bulgularıyla benzerlik göstermektedir ve ROT değerlerinin buna bağlı olarak oksidan seviyenin bir markerı olan tükürükte incelenen İOPÜ değerlerinin Pİ grubunda Sİ ve SK gruplarına, MKK grubunda ise SK grubuna göre yüksek olduğu bulgusu, çeşitli seviyelerdeki periimplant doku hastalıklarında gelişen enflamatuvar süreçler sonucunda tükürükte artan ROT değerleri ve buna bağlı olarak yükselen oksidan seviye sebebiyle artışa geçen OS'i ve gelişen oksidatif hasarı belirtmektedir.

Becerik ve ark., periodontal hastalıkların dişeti oluğu sıvısında ve serumda OS değerlerini inceledikleri çalışmalarında, sağlıklı grubun dişeti oluğu sıvısından ölçülen FRAP değerlerinin gingivitisli gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir ( $p<0,001$ ) ve yine gingivitisli grupla karşılaştırıldığında sağlıklı grubun serum FRAP değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ( $p=0.003$ ) (Becerik ve ark., 2017). Barut ve ark., oral skuamöz hücreli karsinomada (OSHK) oksidan ve AO değerlerini inceledikleri çalışmalarında AO seviyeyi belirlemek için FRAP markerı konsantrasyonlarını incelemiş, FRAP değerlerinin artan oksidan seviyeye beraber artışa geçtiğini ve hasta grupta, sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir ( $p<0,05$ ) (Barut ve ark., 2012). AO markerlarından biri olan FRAP değerlerinin hasta gruplar ve sağlıklı kontrol gruplarında incelendiği araştırmalarda elde edilen sonuçlar çelişkilidir. Doktora çalışmamızda gruplara ait tükürük örneklerinin FRAP değerlerinin ( $\mu\text{mol/L}$ ) ortalamaları Pİ grubunda  $22,98\pm 17,30$ , MKK grubunda  $31,97\pm 28,11$ , Sİ grubunda  $42,56\pm 44,95$ , SK grubunda  $15,60\pm 10,07$  olarak bulunmuştur ve FRAP değerleri ortalamaları incelendiğinde Sİ grubu SK grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ). FRAP değerleri ortalamaları incelendiğinde Pİ grubu ile Sİ ve SK grubu arasında, MKK grubu ile Sİ ve SK grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ( $p>0,05$ ). Bulgularımız çeşitli seviyelerdeki periimplant hastalığı olan gruplar ile sağlıklı gruplar arasında FRAP değerleri açısından anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir.

Moore ve ark., AO aktivitesini periodontal hastalıklarda tükürükte inceledikleri çalışmalarında tüm tükürükte en önemli AO bileşeninin ürik asit olduğunu bildirmişlerdir (Moore ve ark., 1994). Miricescu ve ark., kronik periodontitiste OS ve alveolar kemik kaybını tükürükte inceledikleri çalışmalarında ürik asit değerlerinin kronik periodontitisli grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmış olduğunu belirtmişlerdir ( $p<0,05$ ) (Miricescu ve ark., 2014). Liskmann ve ark., periimplant hastalıklarda AO profilini tükürükte inceledikleri çalışmalarında ürik asit konsantrasyonunu sağlıklı grupta periimplant hastalıklı gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulmuşlardır ( $p<0,0001$ ) (Liskmann ve ark., 2007). Doktora çalışmamızda sonuçlarımız araştırmacıların bulgularıyla benzerlik

göstermemektedir ve gruplara ait tükürük örneklerinin ürik asit değerlerinin (mg/dL) ortalamaları Pİ grubunda  $3,70 \pm 2,65$ , MKK grubunda  $3,24 \pm 2,00$ , Sİ grubunda  $2,77 \pm 1,93$ , SK grubunda  $2,49 \pm 1,60$  olarak bulunmuştur ve ürik asit değerleri ortalamaları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ( $p > 0,05$ ). Bulgularımız çeşitli seviyelerdeki periimplant hastalığı olan gruplar ile sağlıklı gruplar arasında ürik asit değerleri açısından anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir.

Chapple ve Mathews derlemelerinde tükürük TAS verilerinin, tükürük akış oranlarına ve tükürük uyarılma derecesine göre değişkenlik göstermeleri sebebiyle çelişkili sonuçlar elde edildiğini belirtmişlerdir (Chapple ve Mathews, 2007). Moore ve ark., periodontal hastalıkta tükürükte TAS değerlerini araştırmış çalışma grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark bulamamışlardır ( $p > 0,05$ ) (Moore ve ark., 1994). Liskmann ve ark., periimplant hastalık ve sağlık durumunda AO profilini inceledikleri çalışmalarında TAS değerlerini sağlıklı grupta periimplant hastalığı olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulmuşlardır ( $p < 0,0001$ ) (Liskmann ve ark., 2007). Zhang ve ark., periodontitiste bakteriyel yüklemeye ile oksidan ve antioksidan seviyeleri arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmalarında tükürük TAS değerlerinin periodontitisli hastalarda sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşük olduğunu belirtmişler ( $p < 0,05$ ), TAS değerlerindeki bu değişikliğin bakteriyel yüklemeye ile ilgisi olmadığını ve immün cevaptaki düzensizliklerden kaynaklanabileceğini bildirmişlerdir (Zhang ve ark., 2015). Brock ve ark.'nın, periodontal hastalık ve sağlık durumunda ROT ve AO defans sistemi etkisini dişeti oluğu sıvısı ve tükürükte aynı zamanda serum ve plazmada inceledikleri çalışmalarında plazma ve serumda incelenen AO konsantrasyonu, sağlıklı grupta periodontitisli gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ( $p < 0,05$ ), tükürükte incelenen TAS değerlerinde de sağlıklı grupta periodontitisli gruba göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ) (Brock ve ark., 2004). Mousavi Jazi ve ark. periimplant oluk sıvısında OS markerlarını inceledikleri çalışmalarında sağlıklı grup ve periimplantitisli grup arasında TAS değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamışlardır ( $p > 0,05$ ) (Mousavi Jazi ve ark., 2015). Chapple ve Matthews, periodontitis hastalarında sistemik

ve lokal TAS değerlerinin, enflamasyon süresince artan radikal oksijen aktivitesi sonucu oluşan durumu kontrol altına alıp dengelemek için artmış olabileceğini bildirmişlerdir (Chapple ve Matthews, 2007). Tothova ve ark., sağlıklı gruplarla karşılaştırıldığında TAS değerlerinde enflamasyonla birlikte istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış olduğunu belirtmişlerdir (Tothova ve ark., 2013). AO seviyenin belirlenmesinde ölçülen TAS değerlerinin hasta gruplar ve sağlıklı kontrol gruplarında incelendiği araştırmalarda elde edilen sonuçlar çelişkilidir. Doktora çalışmamızda gruplara ait tükürük örneklerinin TAS değerlerinin (mmol/L) ortalamaları Pİ grubunda  $1,19 \pm 0,46$ , MKK grubunda  $1,11 \pm 0,40$ , Sİ grubunda  $1,10 \pm 0,30$ , SK grubunda  $1,07 \pm 0,23$  olarak bulunmuştur ve TAS değerleri ortalamaları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ( $p > 0,05$ ). Bizim bulgularımız da bazı araştırmacıların (Chapple ve Matthews, 2007; Tothova ve ark., 2013) bulgularını desteklemektedir ve çeşitli seviyelerdeki periimplant doku enflamasyonu derecesi arttıkça tükürük TAS değerleri de yükseliş göstermektedir ancak TAS değerlerindeki periimplant hasta gruplarda gerçekleşen bu yükseliş sağlıklı gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p > 0,05$ ). Farklı çalışmalardan elde edilen TAS değerlerindeki farklılıklar, TAS değerlendirilmesinde kullanılan farklı analitik yöntemler sebebiyle meydana gelebilmektedir (Wang ve ark., 2015). Bizim çalışmamızda Zhang ve ark.'nın TAS değerlerini ölçmek için kullandıkları TAS kit (Rel Assay Diagnostics, Turkey) kullanılmıştır (Zhang ve ark., 2015). Ghiselli ve ark., TAS değerlerinin farklılıklarıyla ilgili bilinmesi gereken bu durumu TAS'ın, farklı AO'ları içermesi ve bu AO'ların etkileşimleri ve sinerjik etkileriyle birlikte entegre çalıştığı kompleks bir parametre olması şeklinde açıklamışlardır (Ghiselli ve ark., 2000).

Kamodyova ve ark., AO seviyesini belirlemek için ölçülen TAS değerleri ve yine AO seviyesini belirlemek için incelenen önemli bir marker olan FRAP değerleri arasındaki sonuç farkının, FRAP analizi ile düşük molekül ağırlıklı antioksidanların seviyelerinin belirlenip, protein dışı AO seviyesinin ölçümü yapılırken, TAS değerlerinin belirlenmesinde kullanılan Erel tarafından geliştirilen kit (Erel, 2004) ile yapılan TAS analizinde proteinin AO aktivitesinin belirlenmesinden kaynaklandığını bildirmişlerdir (Kamodyova ve ark., 2013). Bizim çalışmamızdaki bulgular da her ne kadar çeşitli seviyelerdeki periimplant dokulara sahip hasta gruplarla sağlıklı gruplar

arasında FRAP ve TAS değerleri için istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmasa da ( $p>0,05$ ) TAS değerlerindeki periimplant hastalık seviyesi arttıkça görülen artışa rağmen FRAP değerlerinde bu düzenli yükselişin görülmemesi ve TAS için en yüksek değer periimplantitisli grupta görülürken FRAP için en yüksek değer sağlıklı implant grubunda görülmesi sebebiyle Kamodyova ve ark., araştırmasını destekler niteliktedir (Kamodyova ve ark., 2013).

Barut ve ark., oral skuamöz hücreli karsinomada oksidan/antioksidan statüyü plazmada inceledikleri çalışmalarında, sağlıklı grupla kıyaslandığında oral skuamöz hücreli karsinoma görülen grupta MDA, İOPÜ ve FRAP değerlerini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulmuşlar ( $p<0,0001$ ) ve İOPÜ ve FRAP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde orta düzeyde korelasyon kurulduğunu bildirmişlerdir ( $r=0,445$   $p=0,0001$ ). Barut ve ark., FRAP değerlerinin, artan lipit peroksidaz ve İOPÜ değerlerini dengelemek amacıyla yükseldiğini belirtmişlerdir (Barut ve ark., 2012). Bizim çalışmamızın sonuçları da Barut ve ark.'nın çalışmasında elde edilen bulgularla benzerlik göstermektedir ve Pİ, MKK ve Sİ gruplarındaki tükürük FRAP ( $\mu\text{mol/L}$ ) değerleri ortalamaları ile İOPÜ ( $\text{nmol/mL}$ ) değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı orta düzeyde pozitif bir korelasyon olduğu saptanmıştır ( $r=0,568$   $p<0,05$ ;  $r=0,522$   $p<0,05$ ;  $r=0,543$   $p<0,05$ ).

Moore ve ark., AO aktivitesini periodontal hastalıklarda tükürükte inceledikleri çalışmalarında tüm tükürükte en önemli AO bileşeninin ürik asit olduğunu bildirmişlerdir (Moore ve ark., 1994). Ürik asit, tükürüğün en önemli AO molekülüdür ve TAS'ın % 70-85' ini oluşturmaktadır (Battino ve ark., 2002; Nagler ve ark., 2002). Jansen ve ark., sağlıklı yetişkinlerde serum AO statusunu inceleyen çalışmalarında ürik asit ile TAS arasında istatistiksel olarak anlamlı çok yüksek düzeyde pozitif bir korelasyon kurulduğunu bildirmişlerdir ( $r=0,922$ ,  $p<0,05$ ) (Jansen ve ark., 2013). Bizim çalışmamızın bulguları da araştırmacıların bulgularıyla benzerlik göstermektedir ve Pİ, MKK ve Sİ gruplarında tükürük TAS ( $\text{mmol/L}$ ) değerleri ortalamaları ile ürik asit ( $\text{mg/dL}$ ) değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak çok yüksek düzeyde anlamlı pozitif bir korelasyon olduğu bulunmuştur ( $r=0,673$   $p<0,001$ ;  $r=0,787$   $p<0,001$ ;  $r=0,769$   $p<0,001$ ).

Becerik ve ark., plazma ve dişeti oluğu sıvısında OS markerlarını araştırdıkları çalışmalarında antioksidan seviyesinin belirlenmesi için lülen FRAP ve TAS konsantrasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı dūřuk dūzeyde pozitif korelasyon kurulduğunu bildirmişlerdir ( $r=0,354$ ,  $p=0,005$ ) (Becerik ve ark., 2017). Bizim çalışmamızın sonuçları da Becerik ve ark.'nın çalışmasında elde edilen bulgularla benzerlik göstermektedir ve MKK grubunda tükürük TAS (mmol/L) değerleri ortalamaları ile FRAP ( $\mu\text{mol/L}$ ) değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı orta dūzeyde pozitif korelasyon kurulmuştur ( $r=0,427$   $p<0,05$ ). 1999'da Prior ve Cao; artmış AO seviyesinin, artmış oksidan seviye sonucu oluşan OS'e bir cevap olarak gelişmiş olabileceğini belirtmişler ve AO seviyesinin akut etki olarak OS artışıyla artabileceğini, uzun dönemde ise AO'ların OS'i dengelemek amacıyla tktilmesiyle azalmış olabileceğini ifade etmişler ve OS'in hastalıkların patogenezi ve progresyonundaki rolünü yorumlamak için oksidan seviyesini ve AO seviyesini birlikte incelemek gerektiğini bildirmişlerdir (Prior and Cao, 1999). Bizim bulgularımız da Prior ve Cao'nun oksidan seviyenin yükselmesi sonucu gelişen OS artışına göre değişim gösteren AO değerleri konusundaki bulgularını destekler niteliktedir ve Pİ grubunda, AO markerı olan FRAP ve oksidan markerı olan İOP değerleri arasında, AO markerı olan A ve oksidan seviyesinin belirlenmesinde lülen TOS konsantrasyonları arasında, AO seviyesinin belirlenmesinde lülen TAS ve oksidan seviyesinin belirlenmesinde lülen TOS değerleri arasında, MKK grubunda AO markerı olan FRAP ve oksidan markerı olan TBARM değerleri arasında, AO markerı olan FRAP ve oksidan markerı olan İOP değerleri arasında, AO markerı olan A ve oksidan markerı olan TBARM değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon olduğu tespit edilmiştir ( $r=0,568$   $p<0,05$ ;  $r=0,522$   $p<0,05$ ;  $r=0,639$   $p<0,05$ ;  $r=0,679$   $p<0,05$ ;  $r=0,522$   $p<0,05$   $r=0,429$   $p<0,05$ ).

## 6. SONUÇLAR

1. Periimplantitis grubunda tükürükte ölçülen total oksidan seviyesi değerleri sağlıklı implant grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Tiyobarbitürik asit reaktif maddeleri değerleri için periimplant hastalıklı ve sağlıklı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

İleri oksidasyon protein ürünleri değerleri periimplant hastalığı olan gruplarda, sağlıklı gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Periimplant hastalıklarda gözlenen total oksidan seviyesi ve ileri oksidasyon protein ürünleri değerlerindeki artışa bağlı olarak; oksidatif stresin, oksidan seviyesindeki artış sonucunda meydana geldiğini ve oksidatif stresin periimplant hastalıkların patogenezinde rol oynayarak dental implantların başarısını etkileyebildiğini düşünebiliriz.

2. Antioksidan seviyesinin belirlenmesi için tükürükte ölçülen ferrik redüktan antioksidan potansiyel, ürik asit ve total antioksidan seviye değerlerinde periimplant hastalığı olan gruplar ile sağlıklı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu bulguya bağlı olarak antioksidan değerlerinin periimplant hastalık patogenezinde etkili olmadığını düşünebiliriz.

3. Periimplantitis grubunda, oksidan seviyesi arttıkça antioksidan seviyesinin de arttığı (İOPÜ/FRAP, TOS/ÜA, TOS/TAS) ve aralarındaki pozitif korelasyonun istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur.



Marjinal kemik kaybı görülen grupta, oksidan seviyesi arttıkça antioksidan seviyesinin de arttığı (TBARM/FRAP, İOPÜ/FRAP, TBARM/ÜA) ve aralarındaki pozitif korelasyonun istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur.

Bu korelasyonlara bağlı olarak; periimplant hastalıkta antioksidan değerlerinin, yükselen oksidan seviyesi sebebiyle artışa geçen oksidatif strese bir cevap olarak artmış olabileceğini düşünebiliriz.

4. Periimplant hastalığı olan gruplar ve sağlıklı implantları olan grupta ürik asit değerleri arttıkça total antioksidan seviyesi değerlerinin de istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı gözlenmiştir. Bu korelasyona bağlı olarak tükürükteki antioksidan seviyesinin en önemli bileşeninin ürik asit olduğunu söyleyebiliriz.

5. Oksidan ve antioksidan seviyeleri ölçümlerinin dental implant başarısının takibinde kullanılmasının rutinleştirilmesinin ve ilgili referans değerlerinin belirlenmesinin, periimplant hastalıklarda prognoz, diaagnoz ve uygun tedavi şartlarının oluşturulabilmesi gibi konularda önemli birer adım olacağını ve dental implantların başarısının sağlanmasında geleneksel yöntemlere katkı sağlayabileceğini düşünebiliriz.

6. Oksidan ve antioksidan seviyelerindeki denge sorunuyla oluşan oksidatif stresin, periimplant hastalıkların patogenezindeki dolayısıyla dental implantların başarısındaki rolünün tam olarak anlaşılabilmesi, periimplant hastalıkların teşhis, tedavi ve profilaksisinin sağlanabilmesi için stratejiler geliştirilebilmesi amacıyla ilave çalışmalara ihtiyaç olduğunu söyleyebiliriz.

## KAYNAKLAR

1. AAP. Glossary of Periodontal Terms 4th edition Chicago. 2001:14.
2. Abhishek Singh Nayyar, Mubeen Khan, K. R. Vijayalakshmi, B. Suman, H. C. Gayitri, M. Anitha Serum total protein, albumin and advanced oxidation protein products (AOPP)--implications in oral squamous cell carcinoma. Malays J Pathol. 2012 Jun; 34(1): 47–52.
3. Abrahamsson, I., Berglundh, T., Wennstrom, J., Lindhe, J. The peri-implant hard and soft tissues at different implant systems. A comparative study in the dog. Clin Oral Implants Res. 1996;7(3):212-9.
4. Adell, R. Clinical results of osseointegrated implants supporting fixed prostheses in edentulous jaws. J Prosthet Dent. 1983;50(2):251-4.
5. Adell, R., Lekholm, U., Rockler, B.&Branemark, P.I.(1981). A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. International Journal of Oral Surgery10:387-416.
6. Adell, R., Lekholm, U., Rockler, B., Branemark, P.I., Lindhe, J., Eriksson, B.& Sbordone, L.(1986) Marginal tissue reaction at osseointegrated titanium fixtures(I). A 3-year longitudinal prospective study. International Journal of Oral &Maxillofacial Surgery15:39-52.
7. Afonso V, Champy R, Mitrovic D, et al. Reactive oxygen species and superoxide dismutases: role in joint diseases. Joint Bone Spine 2007; 74(4): 324-329.
8. Agha-Hosseini F, Mirzaii-DizgahI, Mikaili S, Abdollahi M. Increased salivary lipid proxidation in human subjects with oral lichen planus. Int Dent Hygiene2009;7:246-50.
9. Agnihotri, R., Pandurang, P., Kamath, S.U., Goyal, R., Ballal, S., Shanbhogue, A.Y., Kamath, U., Bhat, G.S. ve Bhat, K.M. (2009) Association of cigarette smoking with superoxide dismutase enzyme levels in subjectswith chronic periodontitis. J Periodontol;80:657-662
10. Aiuto FD, Nibali L, Parkar M, Patel K, Suvan J, Donos N. Oxidative stress, systemic inflamation and severe periodontitis. J Dent Res 2010; 11: 1241-1246.

11. Ajila, C.M. Prasada Rao, U.J.S. 2008. Protection against hydrogen peroxide induced oxidative damage in rat erythrocytes by *Mangifera indica* L. peel extract. *Food and Chemical Toxicology*, 46: 303-309.
12. Akalın, FA., Baltacıoğlu, E., Alver, A., Karabulut, E. (2007). Lipid peroxidation levels and total oxidant status in serum, saliva and gingival crevicular fluid in patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 34(7):558-65.
13. Akkuş İ. Serbest oksijen radikalleri ve reaktif oksijen türleri. Kitap: Akkuş İ(yazar), Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. Mimoza Yayınları, Konya 1995; ss3-12.
14. Aksoy H, Özakpınar ÖB. Yara iyileşmesi ve oksidatif stres. *Marmara Pharm J.* 2014;18:153–158.
15. Alani,A. Kelleher M., Bishop K. Peri-implantitis. Part 1: Scope of the problem *British Dental Journal* 217, 281 - 287 (2014)
16. Albouy, J.P., Abrahamsson, I., Persson, L.G., Berglundh, T. Spontaneous progression of peri-implantitis at different types of implants. An experimental study in dogs. I: Clinical and radiographic observations. *Clin Oral Implants Res.* 2008;19(10):997-1002.
17. Albrektsson, T. Direct bone anchorage of dental implants. *J Prosthet Dent.* 1983;50(2):255-61.
18. Albrektsson, T., Berglundh, T., Lindhe, J. (2003). Osseointegration: Historical background and current concepts. En: Lindhe J, Karring T, Lang N, eds. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. Blackwell Munksgaard: 809-820.
19. Albrektsson, T., Branemark, P.I, Hansson, H.A., Lindstrom, J. (1981). Osseointegrated titanium implants. Requirements for ensuring a long-lasting, direct bone-to-implant anchorage in man. *Acta Orthop. Scand.*, 52(2): 155-70
20. Albrektsson T, Isidor F. Consensus report of session IV. In *Proceedings of the First European Workshop on Periodontology*, eds. Lang NP & Karring T. London: Quintessence 1994: 365-369
21. Albrektsson, T., Johansson, C., Sennerby, L. Biological aspects of implant dentistry: Osseointegration. *Periodontology* 2000, 1994 2: 58-273

22. Albrektsson, T., Wennerberg, A. Oral implant surfaces: Part 1--review focusing on topographic and chemical properties of different surfaces and in vivo responses to them. *Int J Prosthodont.* 2004;17(5):536-43.
23. Albrektson T, Zarb GA. Current interpretations of the osseointegrated response: clinical significance. *Int J Prosthodont.* 1993 Mar-Apr;6(2):95-105
24. Albrektsson, T., Zarb, G., Worthington P., Eriksson AR. (1986). The long-term efficacy of currently used dental implants: a review and proposed criteria of success. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* Summer.; 1 (1): 11-25.
25. Alderman CJJ, Shah S, Foreman JC, Chain BM, Katz DR. The role of advanced oxidation protein products in regulation of dendritic cell function. *Free Radic Biol Med* 2002; 32: 377-385
26. Allgayer, H., Hofer, P., Schmidt, M., Bohne, P., Kruis, W. ve Gugler, R. (1992). Superoxide, hydroxyl and fatty acid radical scavenging by aminosalicylates. Direct evaluation with electron spin resonance spectroscopy. *Biochem Pharmacol*, 43, 259-262.
27. Altin N., Ergun S., Sancakli E., Koray M., Tanyeri H., "Implant-Supported Oral Rehabilitation Of A Patient With Pemphigus Vulgaris: A Clinical Report", *International Journal Of Prosthodontics*, 581-586, 2013.
28. Altman, L.C., Baker, C., Fleckman, P., Luchtel, D. ve Oda, D. (1992). Neutrophil-mediated damage to human gingival epithelial cells. *J Periodontal Res*, 27, 70-79.
29. Aly D.G, Shahin R.S. Oxidative stress in lichen planus. *Acta Dermatoven APA*2010;19:3-11.
30. Ambili, R., Santhi, W.S., Janam, P., Nandakumar, K. ve Pillai, M.R. (2005) Expression of activated transcription factor nuclear factor-kappaB in periodontally diseased tissues. *J Periodontol*, 76, 1148-1153.
31. Ameer, K. 2016. Avocado as a Major Dietary Source of Antioxidants and Its Preventive Role in Neurodegenerative Diseases. *Advances Neurobiology*, 12: 337 -354.
32. Amler, M. (1969). The Time Sequence of Tissue Regeneration in Human Extraction wounds, *Oral Surgery*, 27: 309-31
33. Anjard, R. (1981). Mayan dental wonders. *J. Oral Implantol.* 9(3): 423-6.

34. Aoshiba K, Nagai A. Oxidative stress, cell death, and other damage to alveolar epithelial cells induced by cigarette smoke. *Tabacco Induc Dis* 2003; 1: 219-226.
35. Aparicio C, Lang NP, Rangert B. Validity and clinical significance of biomechanical testing of implant/bone interface. *Clin Oral Implants Res.* 2006 Oct;17 Suppl 2:2-7
36. Apse P, Zarb GA, Schmitt A, Lewis DW. The longitudinal effectiveness of osseointegrated dental implants. The Toronto Study: peri-implant mucosal response. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 1991;11(2):94-111.
37. Arief H., Rules of Oxidative Stress in Wound Healing. *Jurnal Ilmiah Kedokteran Wijaya Kusuma*, 2018; 5(2) : 22-29.
38. Asikainen P, Klemetti, E., Vuillemin, T., Sutter, F., Rainio, V., Kotilainen, R. Titanium implants and lateral forces. An experimental study with sheep. *Clin Oral Implants Res.* 1997;8:465-8.
39. Aslan, R., Şekeroğlu M.R.. (1996).Egzersiz Bağı Lipid Peroksidasyonu Ve Antioksidan Statü Çalışmalarında Sonuçlara Etkili Faktörler. *Spor Hekimliği Derg.* 4 (31): 145-52.
40. Aslan, R., Şekeroğlu, M.R. And Bayiroğlu, F. (1995)Serbest Radical Türlerin Membran Lipid Peroksidasyonuna Etkileri Ve Hücrel Antioksidan Savunma. *Sağlık. Bil. Derg.* 2: 137-142.
41. Ataoglu, H., Alptekin, N.O., Haliloglu, S. Interleukin-1beta, tumor necrosis factor-alpha levels and neutrophil elastase activity in peri-implant crevicular fluid. *Clin Oral Implants Res.* 2002;13(5):470-6.
42. Attard, N.J., Zarb, G.A. A study of dental implants in medically treated hypothyroid patients. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2002;4(4):220-31.
43. Attard NJ, Zarb GA. Immediate and early implant loading protocols: a literature review of clinical studies. *J Prosthet Dent.* 2005;94(3):242-58.
44. Baat C . Success of dental implants in elderly people- a literature review. *The Gerodontology Association* 2000, 17, 1, 45-48.
45. Baeuerle, P.A. ve Baltimore, D. (1988). Activation of DNA-binding activity in an apparently cytoplasmic precursor of the NF-kappa B transcription factor. *Cell*, 53, 211-217.

46. Bain, C.A. Implant installation in the smoking patient. *Periodontol* 2000. 2003;33:185-93.
47. Bain CA and May PK. The association between the failure of dental implants and cigarette smoking. *Int J Oral Maxillofac implants* 1993(8):609-615.
48. Balshi SF, Allen FD, Wolfinger GJ, Balshi TJ. A resonance frequency analysis assessment of maxillary and mandibular immediately loaded implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2005;20(4):584-94.
49. Baltacıoğlu E, Akalın FA, Alver A, Balaban F, Ünsal M, Karabulut E. Total antioxidant capacity and superoxide dismutase activity levels in serum and gingival crevicular fluid in post-menopausal women with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2006; 33: 385-392.
50. Baltacıoğlu E., Kehribar M.A., Yuva P. et al., "Total oxidant status and bone resorption biomarkers in serum and gingival crevicular fluid of patients with periodontitis," *Journal of Periodontology*, vol. 85, no. 2, pp. 317–326, 2014(a).
51. Baltacıoğlu E., Yuva P., Aydın G., et al., "Lipid peroxidation levels and total oxidant/antioxidant status in serum and saliva from patients with chronic and aggressive periodontitis. Oxidative stress index: a new biomarker for periodontal disease?" *Journal of Periodontology*, vol. 85, no. 10, pp. 1432–1441, 2014(b).
52. Barut O, Vural P, Sirin S, Aydın S, Dizdar Y. The oxidant/antioxidant status and cell death mode in oral squamous cell carcinoma. *Acta Odontol Scand* 2012;70:303–8.
53. Başer Ü., Hikmet G.I., Ateş G., Işık G. Sigara İçmeyen Periodontitisli Bireylerde Periodontal Başlangıç Tedavisinin Tükürük Ve Plazma Total Antioksidan Kapasitesine Etkilerinin İncelenmesi. *EÜ Dişhek Fak Derg* 2015; 36\_1: 38-44.
54. Battino, M., Bullon, P., Wilson, M. ve Newman, H. (1999) Oxidatif injury and inflammatory periodontal diseases: the challenge of anti-oxidants to free radicals and reaktif oxygen species. *Crit Rev Oral Biol Med*,10:458-476
55. Battino, M., Ferreiro, M.S., Gallardo, I., Newman, H.N. ve Bullon, P. (2002). The antioxidant capacity of saliva. *J Clin Periodontol*, 29, 189-194.
56. Battino M, Greabu M, Totan A, Bullon PBucur A, Tovar S, et al. Oxidative stress markers in oral lichen planus. *Biofactors*2008;33:301-10.

57. Batu, Ş. Ofluoğlu, D. Ergun, S., Warnakulasuriya, S., Uslu, E., Güven, Y., Tanyeri, H. Evaluation of prolidase activity and oxidative stress in patients with oral lichen planus and oral lichenoid contact reactions. *J Oral Pathol Med.* 2016 Apr; 45(4): 281–288.
58. Bax, B.E., Alam, A.S., Banerji, B., Bax, C.M., Bevis, P.J., Stevens, C.R., Moonga, B.S., Blake, D.R. ve Zaidi, M. (1992). Stimulation of osteoclastic bone resorption by hydrogen peroxide. *Biochem Biophys Res Commun*, 183, 1153-1158.
59. Bayir H. Reactive oxygen species. *Crit Care Med* 2005; 33:498-501.
60. Becerik, S. Öztürk, V.Ö., Celec, P., Komadyova, N., Atilla, G., Emingil, G. Gingival crevicular fluid and plasma oxidative stress markers and TGM-2 levels in chronic periodontitis. *Arch Oral Biol.* 2017 Nov;83:47-54.
61. Becker W, Becker BE, Huffstetlert S. Early functional loading at 5 days for Branemark implants placed into edentulous mandibles: a prospective, openended, longitudinal study. *J Periodontol.* 2003;74(5):695-702.
62. Beckman JS, Beckman TW, Chen J, Marshall PA, Free-man BA. Apparent hydrokyl radical production by pe-roxynitrite: Implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 1620-1624.
63. Beevi SS, Rasheed AM, Geetha A. Evaluation of oxidative stress and nitric oxide levels in patients with oral cavity cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2004;34(7):379-85.
64. Behneke, A., Behneke, N., d'Hoedt, B. A 5-year longitudinal study of the clinical effectiveness of ITI solid-screw implants in the treatment of mandibular edentulism. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2002;17(6):799-810.
65. Benzie IF, Strain JJ. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": the FRAP assay. *Anal Biochem.* 1996;239(1):70-6.30
66. Berglundh T, Abrahamsson I, Lang N P, Lindhe J. De novo alveolar bone formation adjacent to endosseous implants. *Clin Oral Implants Res* 2003;14 (3):251-62.
67. Berglundh, T., Abrahamsson, I., Welander, M., Lang, N.P. , Lindhe, J. Morphogenesis of the peri-implant mucosa: an experimental study in dogs. *Clin Oral Implants Res.* 2007;18(1):1-8.

68. Berglundh T, Lang NP Lindhe J. Treatment of Peri-implant Lesions. In: Lindhe J, Lang NP, Karring T.(eds), *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*, 5th. Ed., Blackwell Publishing, Munksgaard 2008; pp 875-881.
69. Berglundh T, Lindhe J, Ericsson I, et al. The soft tissue barrier at implants and teeth. *Clinical oral implants research*. 1991;2(2):81-90.
70. Berglundh, T., Lindhe, J., Jonsson, K., Ericsson, I. The topography of the vascular systems in the periodontal and peri-implant tissues in the dog. *J Clin Periodontol*. 1994;21(3):189-93.
71. Berglundh, T., Zitzmann, N.U. , Donati, M. Are peri-implantitis lesions different from periodontitis lesions? *J Clin Periodontol*. 2011;38 (Suppl 11):188-202.
72. Bergman, B. Evaluation of the results of treatment with osseointegrated implants by the Swedish National Board of Health and Welfare. *J Prosthet Dent*. 1983;50(1):114 -5.
73. Berman, C.L. (1989). Osseointegration. *Dent. Clin. North. Am.*, 33: 537-905
74. Bernard, G.W., Carranza, F.A., Jovanovic, S.A. Biologic Aspects of Dental Implants. In: Newman M.G., Takei H.H., Carranza F.A., eds. *Carranza's Clinical Periodontology*, 9th ed Philadelphia W.B. Saunders. 2002:882.
75. Bernardi, F., et al., Oxidative stress and inflammatory markers in normal pregnancy and preeclampsia. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 2008.34(6): p. 948-951.
76. Binger CAL, Faulkner JL, Moore RL. Oxygen poisoning in mammals. *J Exp Med* 1927; 45: 849-864.
77. Bischof M, Nedir R, Szmukler-Moncler S, Bernard J-P, Samson J. Implant stability measurement of delayed and immediately loaded implants during healing. A clinical RFA study with SLA ITI implants. *Clin Oral Impl Res* 2004; 15: 529-39.
78. Blanchaert, R.H. (1998). Implants in the medically challenged patient. *Dent Clin.North. Am.* 42(1):35-45
79. Blokhina O, Virolainen E, Fagerstedt KV. Antioxidants, oxidative damage and oxygen deprivation stress. *Ann Bot* 2003; 91:179-94.
80. Bostanci V, Toker H, Senel S, Ozdemir H, Aydin H. Effect of chronic periodontitis on serum and gingival crevicular fluid oxidant and antioxidant



- status in patients with familial mediterranean fever before and after periodontal treatment. *J Periodontol* 2014; 85: 706-712.
81. Botero, J.E., Gonzalez, A.M., Mercado, R.A., Olave, G., Contreras, A. Subgingival microbiota in peri-implant mucosa lesions and adjacent teeth in partially edentulous patients. *J Periodontol*. 2005;76(9):1490-5.
  82. Branemark, P.I. (1983). Osseointegration and Its Experimental Background, *J. Prosthet. Dent.*, 50: 399-410
  83. Branemark P.I. Vital microscopy of bone marrow in rabbit. *Scand J Clin Lab Invest*. 1959;11 Supp 38:1-82.
  84. Branemark, P.I., Adell, R., Breine, U., Hansson, B.O., Lindström, J., Ohlsson, A. (1969). Intra-osseous anchorage of dental prostheses. I. Experimental studies. *Scand J. Plast. Reconstr. Surg.*, 3(2): 81-100.
  85. Branemark P.I., Hansson BO, Adell R, et al. Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. *Scand J Plast Reconstr Surg Suppl*. 1977;16:1-132.
  86. Branemark, P.I., Zarb, G.A., Albrektsson, T. (1985). eds.: *Tissue Integrated Prosthesis. Osseointegration in Clinical Dentistry*. Chicago, IL: Quintessence Publishing Co, Inc.
  87. Bray, T.M. ve Bettger, W.J. (1990). The physiological role of zinc as an antioxidant. *Free Radic Biol Med*, 8, 281-291.
  88. Brock GR. The role of antioxidants in the inflammatory periodontal diseases. PhD Thesis, University of Birmingham, 2005.
  89. Brock, G.R., Butterworth, C.J., Matthews, J.B. ve Chapple, I.L. (2004). Local and systemic total antioxidant capacity in periodontitis and health. *J Clin Periodontol*, 31, 515-521.
  90. Buduneli, N., Kardeşler, L., Işık, H., Willis, C.S., Hawkins, S.I. ve Kinane, D.F., (2006). Effects of smoking and gingival inflammation on salivary antioxidant capacity. *J Clin Periodontol*, 33, 159-164
  91. Bullon P, Cordero MD, Quiles JL, Morillo JM, del Carmen Ramirez-Tortosa M, Battino M. Mitochondrial dysfunction promoted by *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide as a possible link between cardiovascular disease and periodontitis. *Free Radic Biol Med* 2011;50:1336–43.

92. Bullon P, Morillo JM, Ramirez-Tortosa MC, Quiles JL, Newman HN, Battino M. Metabolic syndrome and periodontitis: is oxidative stress a common link? *J Dent Res* 2009;88:503–18.
93. Buser, D., Janner, S.F.M., Wittneben, J.G., Br€agger, U., Ramseier, C.A. & Salvi, G.E. (2012) 10-year survival and success rates of 511 titanium implants with a sandblasted and acid-etched surface: a retrospective study in 303 partially edentulous patients. *Clinical Implant Dentistry and Related Research* 14: 839–851.
94. Buser, D., Mericske-Stern, R., Bernard, J.P., Behneke, A., Behneke, N., Hirt, H.P., Belser, U.C. & Lang, N.P. (1997) Long-term evaluation of non-submerged ITI implants. Part 1: 8-year life table analysis of a prospective multi-center study with 2359 implants. *Clinical Oral Implants Research* 1: 161–172.
95. Cadenas E (1989). Biochemistry of oxygen toxicity. *Ann Rev Biochem* 58:79-110.
96. Cakatay U, Kayalı R. 2006. Serbest radikal biyokimyasının tarihsel süreçteki gelişimi. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, 37: 162–167.
97. Callahan, B.C., Lisecki, E.J., Banks, R.E., Dalton, J.E., Cook, S.D., Wolff, J.D. (1995). The effect of warfarin on the attachment of bone to hydroxyapatite-coated and uncoated porous implants. *J Bone Joint Surg Am* 77: 225-230
98. Calvo-Guirado JL, Lopez-Lopez PJ, Perez-Albacete Martinez C, Javed F, Granero-Marín JM, Mate Sanchez de Val JE, Ramirez Fernandez MP .Peri-implant bone loss clinical and radiographic evaluation around rough neck and microthread implants: a 5-year study. *Clin. Oral Impl. Res.* 00, 2016, 1–9
99. Canakcı CF, Cicek Y, Canakcı V. Reactive oxygen species and human inflammatory periodontal diseases. *Biochem (Moscow)* 2005; 70: 619-628.
100. Canakcı C. F, Tatar A, Canakcı V, Çiçek Y, Ozaş S, Orbak R. New evidence of premature oxidative DNA damage: mitochondrial DNA deletion in gingival tissue of patients with periodontitis. *J Periodontol* 2006; 77: 1894-1900.
101. Canakcı V, Yıldırım A, Canakcı CF, Eltaş A, Cicek Y, Canakcı H. Total antioxidant capacity and antioxidant enzymes in serum, saliva, and gingival crevicular fluid of preclimptic women with and without periodontal disease *J Periodontol* 2007; 78: 1-10.

102. Canullo, L., Penarrocha-Oltra, D., Covani, U., Botticelli, D., Serino, G., Penarrocha, M. Clinical and microbiological findings in patients with peri-implantitis: a cross-sectional study. *Clin Oral Implants Res.* 2015:(Epub ahead of print)
103. Cao G and Prior R L 1998 Comparison of different analytical methods for assessing total antioxidant capacity of human serum *Clin. Chem.*44:1309–15
104. Caputo A.A, Standlee J: *Biomechanics In Clinical Dentistry.* Quintessence Pub Co Inc, Chicago 1987.
105. Cardarpoli, G., Araujo, M., Lindhe, J. (2003). Dynamics of Bone Tissue Formation in Tooth Extraction Sites. An Experimental Study in Dogs. *Journal of Clinical Periodontology*, 31: 135-139
106. Cavalli, N., Corbella, S., Taschieri, S., Francetti, L. Prevalence of peri-Implant mucositis and peri-Implantitis in patients treated with a combination of axial and tilted implants supporting a complete fixed denture. *ScientificWorldJournal.* 2015:(Epub ahead of print).
107. Cecchinato, D., Parpaiola, A., Lindhe, J. A cross-sectional study on the prevalence of marginal bone loss among implant patients. *Clin Oral Implants Res.* 2013;24(1):87-90.
108. Chandra RV, Prabhuji ML, Roopa DA, Ravirajan S, Kishore HC. Efficacy of lycopene in the treatment of gingivitis: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Oral Health Prev Dent* 2007;5:327-36.
109. Chandra RV, Sandhya YP, Nagarajan S, Reddy BH, Naveen A, Murthy KR. Efficacy of lycopene as a locally delivered gel in the treatment of chronic periodontitis: smokers vs nonsmokers. *Quintessence Int* 2012;43:401-11.
110. Chandra RV, Srinivas G, Reddy AA, Reddy BH, Reddy C, Nagarajan S, et al. Locally delivered antioxidant gel as an adjunct to nonsurgical therapy improves measures of oxidative stress and periodontal disease. *J Periodontal Implant Sci* 2013;43:121-9.
111. Chapple ILC. Role of free radicals and antioxidants in the pathogenesis of the inflammatory periodontal diseases. *J Clin Pathol Mol Pathol* 1996: 49: M247–M255.
112. Chapple IL. Reactive oxygen species and antioxidants in inflammatory diseases. *J Clin Periodontol.*1997; 24(5): 287-296.

113. Chapple IL, Brock G, Eftimiadi C, Matthews JB. Glutathione in gingival crevicular fluid and its relation to local antioxidant capacity in periodontal health and disease. *Mol Pathol*. 2002; 55(6): 367-73.
114. Chapple IL, Brock GR, Milward MR, Ling N, Matthews JB. Compromised GCF total antioxidant capacity in periodontitis: cause or effect? *J Clin Periodontol*. 2007; 34(2): 103-10.
115. Chapple, I.L., Matthews, J.B. (2007). The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontol 2000*, 43, 160-232.
116. Chapple, I.L., Matthews, J.B., Wright, H.J., Scott, A.E., Griffiths, H.R., Grant, M.M. Ascorbate and  $\alpha$ -tocopherol differentially modulate reactive oxygen species generation by neutrophils in response to Fc $\gamma$ R and TLR agonists. *Innate Immun*, 2013. 19(2): p.152-9.
117. Chapple, I.L., Milward, M. R., Ling-Mountford, N., Weston, P., Carter, K., Askey, K., Dallal, G. E., De Spirt, S., Sies, H., Patel, D., Matthews, J. B. Adjunctive daily supplementation with encapsulated fruit, vegetable and berry juice powder concentrates and clinical periodontal outcomes: a double-blind RCT. *J Clin Periodontol*, 2012. 39(1): p. 62-72.
118. Chatterjee, A., Kandwal, A., Singh N., Singh, A. Evaluation of Co-Q10 anti-gingivitis effect on plaque induced gingivitis: A randomized controlled clinical trial. *J Indian Soc Periodontol*, 2012. 16(4): p. 539-42.
119. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull* 1993; 49(3): 481-493.
120. Chen AF, Chen D-D, Daiber A, Faraci FM, Li H, Rembold CM, Laher I: Free radical biology of the cardiovascular system. *Clin Sci* 2012, 123:73-91
121. Chen SS, Huang WJ, Chang LS, Wei YH. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in leukocyte DNA of spermatic vein as a biomarker of oxidative stress in patients with varicocele. *J Urol* 2004; 172: 1418-1421.
122. Chiapasco M, Zaniboni M, Boisco M (2006). Augmentation procedures for the rehabilitation of deficient edentulous ridges with oral implants. *Clin Oral Implants Res* 17 Suppl 2: 136-159.

123. Cimen MY, Kaya TI, Eskandari G, Tursen U, Ikizoglu G, Atik U. Oxidant/antioxidant status in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Clin Exp Dermatol*. 2003 Nov;28(6):647-650
124. Claffey N, Clarke E, Polyzois I, et al. Surgical treatment of peri-implantitis. *J Clin Periodontol*. 2008 Sep;35(8 Suppl):316-32
125. Clarkson, P.M. (1995) Antioxidants And Physical Performance. *Critical Rew. Food. Sci. And Nutrit*. 35(1-2): 131-141.
126. Cristoph H.F., Hammerle & Roland Glauser. Clinical evaluation of dental implant treatment. *Periodontol* 2000, 34, 2004, 230-239.
127. Cross CE, Halliwell B, Borish ET. Oxygen radicals and human disease. *Ann intern Med*. 1987; 107: 526-545.
128. Cochran, D.L., Hermann, J.S., Schenk, R.K., Higginbottom, F.L., Buser, D. (1997). Biologic width around titanium implants. A histometric analysis of the implantogingival junction around unloaded and loaded nonsubmerged implants in the canine mandible. *J Periodontol*, 68 (2): 186-198.
129. Cochran, D.L., Jackson, J.M., Bernard, J.P., ten Brug-genkate, C.M., Buser, D., Taylor, T.D., Weingart, D., Schoolfield, J.D., Jones, A.A. & Oates, T.W., Jr.(2011) A 5-year prospective multicenter study of early loaded titanium implants with a sandblasted and acid-etched surface.*International Journal of Oral Maxillofacial Implants*.26: 1324–1332
130. Colomina, L.E. (2001). Immediate loading of implant-fixed mandibular prostheses: a prospective 18-month follow-up clinical study--preliminary report. *Implant Dent*. 10(1): 23-9.
131. Commoner B, Townsend J, Pake GE. Free radicals in biological materials. *Nature* 1954; 174: 689-691.
132. Crawford A.Ban. Implant installation in the smoking patient. *Periodontology* 2000, 33, 2003, 185-193.
133. Da Cunha, H.A., Francischone, C.E., Filho, H.N., DE Oliveria, R.C. (2004). A comparison between cutting torque and resonance frequency in the assessment of primary stability and final torque capacity of standard and TiUnite single-tooth implants under immediate loading. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 19: 578–85

134. D'Aiuto F, Nibali L, Parkar M, Patel K, Suvan J, Donos N. Oxidative stress, systemic inflammation, and severe periodontitis. *J Dent Res* 2010; 89: 1241-1246.
135. Dalle-Donne, I., Rossi, R., Colombo, R., Giustarini, D., and Milzani, A. (2006). Biomarkers of oxidative damage in human disease. *Clin. Chem.* 52, 601-623.
136. Daubert, D.M., Weinstein, B.F., Bordin, S., Leroux, B.G., Flemming, T.F. Prevalence and predictive factors for peri-implant disease and implant failure: a cross-sectional analysis. *J Periodontol.* 2015;86(3):337-47.
137. Davies, J. (1998). Mechanisms of endosseous integration. *International Journal of Prosthodontics.* 11: 391-401.
138. Davies, J. (2003). Understanding Peri-implant Endosseous Healing. *Journal of Dental Education*, 67: 932-949
139. Davies, J.E. Hosseini, M.M. (2000). Histodynamics of endosseous wound healing, in *Bone Engineering*, J. E. Davies, Toronto: em squared Inc., pp. 1-14
140. Davies KJA, Savanian A, Muakkassah-Kelly SF, Hochstein P. Uric acid iron-ion complexes. *Biochem J* 1986;235: 747-754.
141. De Angelis N, Felice P, Grusovin MG, Camurati A, Esposito M (2012). The effectiveness of adjunctive light-activated disinfection (LAD) in the treatment of peri-implantitis: 4-month results from a multicentre pragmatic randomised controlled trial. *Eur J Oral Implantol* 5: 321-331.
142. Dean, R.T., Fu, S., Stocker, R. ve Davies, M.J. (1997). Biochemistry and pathology of radical-mediated protein oxidation. *Biochem J*, 324 ( Pt 1), 1-18.
143. Deguchi, S., Hori, T., Creamer, H., ve Gabler, W. (1990). Neutrophil-mediated damage to human periodontal ligament-derived fibroblasts: role of lipopolysaccharide. *J Periodontal Res*, 25, 293-299.
144. Derks, J., Tomasi, C. Peri-implant health and disease. A systematic review of current epidemiology. *J Clin Periodontol.* 2015;42 Suppl 16:S158
145. Devaraj S, Mathur S, Basu A, et al. A dose-response study on the effects of purified lycopene supplementation on biomarkers of oxidative stress. *J Am Coll Nutr.* 2008;27:267-73.

146. Devasagayam TPA, Tilak JC, Boloor KK Sane KS, Ghas-kadbi SS, Lele RD. Free radicals and antioxidants in human health: Current status and future prospects. *JAPI* 2004; 52: 794-804.
147. de Waal YC, Raghoobar GM, Meijer HJ, Winkel EG, van Winkelhoff AJ (2014). Implant decontamination with 2% chlorhexidine during surgical peri-implantitis treatment: a randomized, double-blind, controlled trial. *Clin Oral Implants Res*.
148. Dikalov S, Griendling KK, Harrison DG. Measurement of reactive oxygen species in cardiovascular studies. *Hypertension*. 2007;49:717-727.
149. Dinarello, C.A. The biological properties of interleukin-1. *Eur Cytokine Netw*. 1994;5(6):517-31
150. Dinçer Y, Akçay T, Saygılı Eİ, Ersoy EY, Tortum O. Helicobacter pylori ile enfekte vakalarda clarithromycine + amoxicilline tedavisinin oksidatif DNA hasarı üzerine etkisi. *Uluslararası Hematoloji-Onkoloji Derg* 2007; 17: 204-208.
151. do Nascimento. *The Most Promising Discipline of Dentistry*. Intech Brazil; 2011.
152. Dorland, N. *Dorland's Illustrated Medical Dictionary* 28th edition Philadelphia WB Saunders. 1994:118.
153. Dortbudak O, Haas R, Bernhart T, Mailath-Pokorny G (2001). Lethal photosensitization for decontamination of implant surfaces in the treatment of peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res* 12: 104-108.
154. Drake, C.W., Hunt, R.J., Koch, G.G. Three-year tooth loss among black and white older adults in North Carolina. *J Dent Res*. 1995;74(2):675-80.
155. Drodge, W. (2002). Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev*, 82, 47-95.
156. Edgar, V.M. (1992) Saliva: its secretion, composition and functions. *Br Dent J*; 8:305-312
157. Eğılmez F, Ergün G. Dental implantların değerlendirilmesinde rezonans frekans analizi yönteminin klinik önemi ve geçerliliği. *Klinik bilimler dergisi*. cilt:1, sayı:2, 2007, 50-58.
158. Ekuni D, Tomofuji T, Tamaki N, Sanbe T, Azuma T, Yamanaka R, Yamamoto T, Watanabe T. Mechanical stimulation of gingiva reduces plasma 8-OHdG level in rat periodontitis. *Arch Oral Biol* 2008; 53: 324-329.

159. English, C. (1990).An overview of implant hardware. *J Am Dent Assoc*,121: 360-368
160. Epstein JB, Wan LS, Gorsky M, et al. Oral lichen planus: progress in understanding its malignant potential and the implications for clinical management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*2003;96: 32–7.
161. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem*. 2004; 37(4): 277-85.
162. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem*.2005; 38(12): 1103-11.
163. Ergun S., Çifter E.D., Koray M., Artim Esen B. , Tanyeri H., "Implant Supported Oral Rehabilitation Of A Patient With Systemic Lupus Erythematosus", *Quintessence International*, 41, 863-867, 2010.
164. Ergun S, Trosala SC, Warnakulasuriya S, Ozel S, Onal AE, Ofluoglu, et al. Evaluation of oxidative stress and antioxidant profile in patients with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med*2011;40:286-93.
165. Ericsson, I., Berglundh, T., Marinello, C., Liljenberg, B. , Lindhe, J. Long-standing plaque and gingivitis at implants and teeth in the dog. *Clin Oral Implants Res*. 1992;3(3):99-103.
166. Ericsson, I., Nilner, K., Klinge, B., Glantz, P.O. (1996). Radiographical and histological characteristics of submerged and non-submerged titanium implants. *Clin Oral Impl Res.*, 7: 20-26
167. Ersanlı, S., Karabuda, C., Beck, F. & Leblebicioğlu B.(2005) Resonance frequency analysis of one stage dental implant stability during the osseointegration period. *Journal Of Periodontology* 76:1066-1071.
168. Esen C, Alkan BA, Kırnay M, Akgül O, Isıkoglu S, Erel O.The effects of chronic periodontitis and rheumatoid arthritis on serum and gingival crevicularfluid total antioxidant/oxi-dant status and oxidative stress index. *Periodontol* 2012;83:773–9.
169. Esposito, M., Hirsch, J.M., Lekholm, U. (1998). Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants. (I)Success criteria and epidemiology. *European Journal of Oral Sciences*, 106: 527-551



170. Etter, T.H., Hakanson, I., Lang, N.P., Trejo, P.M., Caffesse, R.G. Healing after standardized clinical probing of the peri-implant soft tissue seal: a histomorphometric study in dogs. *Clin Oral Implants Res.* 2002;13(6):571-80.
171. Fahn HJ, Wang LS, Kao SH, Chang SC, Huang MH, Wei YH. Smoking-associated mitochondrial DNA mutations and lipid peroxidation in human lung tissue. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998; 19: 901-909.
172. Ferreira, S.D., Silva, G.L., Cortelli, J.R., Costa, J.E., Costa, F.O. Prevalence and risk variables for peri-implant disease in Brazilian subjects. *J Clin Periodontol.* 2006;33(12):929 -35.
173. Fialkow, L., Wang, Y., Downey, GP. (2007). Reactive oxygen and nitrogen species as signaling molecules regulating neutrophil function. *Free Radic Biol Med.* 42: 153-164.
174. Fiorellini, J.P., Nevins, M.L. Dental implant considerations in the diabetic patient. *Periodontol* 2000. 2000;23:73-7.
175. Fiorellini JP, Nevins ML, Sekler J, Chung A, Oringer RJ. Correlation of peri-implant health and aspartate aminotransferase levels: A cross-sectional clinical study. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2000 Jul-Aug;15(4):500-4.
176. Fischer, K. & Stenberg, T. (2012) Prospective 10-year cohort study based on a randomized controlled trial (RCT) on implant supported full-arch maxillary prostheses. Part 1: sandblasted and acid-etched implants and mucosal tissue. *Clinical Implant Dentistry and Related Research* 14: 808–815.
177. Forman, H.J., Fukuto, J.M. ve Torres, M. (2004). Redox signaling: thiol chemistry defines which reactive oxygen and nitrogen species can act as second messengers. *Am J Physiol Cell Physiol*, 287, C246-C256.
178. Fox SC, Moriarty JD, Kusy RP (1990). The effects of scaling a titanium implant surface with metal and plastic instruments: an in vitro study. *J Periodontol* 61: 485-490.
179. Fratelli, M., Goodwin, L.O., Orom, U.A., Lombardi, S., Tonelli, R., Mengozzi, M. ve Ghezzi, P. (2005). Gene expression profiling reveals a signaling role of glutathione in redox regulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102, 13998-14003

180. Friberg, B., Sennerby, L., Meredith, N. & Lekholm, U. (1999) On cutting torque measurements during implant placement: a 10-year clinical prospective study. *Clinical Implant Dentistry & Related Research* 1:75-83.
181. Fridovich, I. (1989). Superoxide dismutases. An adaptation to a paramagnetic gas. *J Biol Chem*, 264, 7761-7764
182. Fu, Y., Korostoff, J.M., Fine, D.H., Wilson, M.E. Fc gamma receptor genes as risk markers for localized aggressive periodontitis in African-Americans. *J Periodontol*. 2002;73(5):517-23.
183. Fuhrman B, Elis A, Aviram M. Hypocholesterolemic effect of lycopene and beta-carotene is related to suppression of cholesterol synthesis and augmentation of LDL receptor activity in macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;233:658-62.
184. Fürst, M.M., Salvi, G.E., Lang, N.P., Persson, G.R. Bacterial colonization immediately after installation on oral titanium implants. *Clin Oral Implants Res*. 2007;18(4):501-8.
185. Galindo, R., Zamudio, P.A., Valenzuela, C.F. Alcohol is a potent stimulant of immature neuronal networks: implications for fetal alcohol spectrum disorder. *J Neurochem*. 2005;94(6):1500-11.
186. Gapski, R., Wang, H.L., Mascarenhas, P., Lang, N.P. (2003). Critical Review of immediate implant loading. *Clin Oral Impl Res*. 14: 515-527
187. Garg A.K. Bone physiology for dental implantology in: *Bone Biology, Bone Harvesting, Grafting For Dental Implants*, Quintessence Publishing Co, Inc; 2004, 3-20
188. Garrett IR, Boyce BF, Oreffo RO, Bonewald L, Poser J, Mundy GR 1990: Oxygen-derived free radicals stimulate osteoclastic bone resorption in rodent bone in vitro and in vivo. *J Clin Invest*, 85, 632-639.
189. Gemmell, G.H., Park, J.H. (2000). Initial blood interactions with endosseous implant materials in *Bone Engineering*, J. E. Davies, Toronto: em squared Inc. , pp. 108-117.
190. Gershman R, Gilbert DL, Nye SW, Dwyer P, Fenn WO. Oxygen poisoning and X-irradiation a mechanism in common. *Science* 1954; 119: 623-626.

191. Ghali, G.E., Larsen, P.E, Waite, P.D. (2004). Peterson's Principals of Oral and Maxillofacial Surgery. BC Decker Inc Hamilton, Second Edition, London
192. Ghiselli, A., Serafini, M., Natella, F., and Scaccini, C. (2000). Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data. *Free Radic. Biol. Med.* 29, 1106–1114.
193. Glauser, R. & Meredith, N.(2001) Diagnostische Möglichkeiten zur Evaluation der implantat stabilitat. *Implantologie*9:147-160.
194. Gokce E.H., Ozer O. Yaşlanma Karşıtı Antioksidan Madde ve Ürünler. *Türkiye Klinikleri Journal of Cosmetic*, 2017;10(1):8-14.
195. Gomberg M. An instance of trivalent carbon: Triphenyl-methyl *J Am Chem Soc* 1900; 22: 757-771.
196. Goransson, A., Wennerberg, A.(2005). Bone formation at titanium implants prepared with iso- and antiisotropic surfaces of similar roughness: an in vivo study. *Clinical Implant Dentistry & Related Research* 7:17-23.
197. Gould, T.R., Westbury, L., Brunette, D.M. (1984). Ultrastructural study of the attachment of human gingiva to titanium in vivo. *J Prosthet Dent*, 52 (3): 418-420.
198. Griendling, K.K., Fitz, G.A. 2003. Oxidative stress and cardiovascular injury: Part II: animal and human studies. *Circulation*, 108: 2034-2040
199. Grootveld M, Halliwell B. Measurement of allantoin and uric acid in human body fluids. *Biochem J* 1987;243: 803–808.
200. Guentsch, A., Preshaw, P.M., Bremer-Streck, S., Klinger, G., Glockman, E. ve Sigusch, B.W. (2008) Lipid peroxidation and antioxidant activity in saliva of periodontitis patients: effects of smoking and periodontaltreatment. *Clin Oral Invest*, 12, 345-352
201. Güncü GN, Tözüm TF, Güncü MB, et al. Myeloperoxidase as a measure of polymorphonuclear leukocyte response in inflammatory status around immediately and delayed loaded dental implants: a randomized controlled clinical trial. *Clin Implant Dent Relat Res* 2008; 10:30–39.
202. Gunduz K, Ozturk G, Sozment EY (2004). Erythrocyte superoxide dismutase, catalase activities and nitrite and nitrate levels in patients with

- Behçet disease and recurrent aphthous stomatitis. *Clin Exp Dermatol* 29:176–179.
203. Guo, M., L. Liu, J. Zhang, and M. Liu. “Role of Reactive Oxygen Species and Advanced Glycation End Products in the Malfunctioning of Dental Implants.” *The West Indian Medical Journal* 64, no. 4 (September 2015): 419–23.
204. GURSOY H, OZCAKIR-TOMRUK C, TANALP J, YILMAZ S (2013). Photodynamic therapy in dentistry: a literature review. *Clin Oral Investig* 17: 1113-1125.
205. Gutteridge, J.M. (1986). Antioxidant properties of the proteins caeruloplasmin, albumin and transferrin. A study of their activity in serum and synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis. *Biochim Biophys Acta*, 869, 119-127.
206. Gutteridge, J.M. (1987). The antioxidant activity of haptoglobin towards haemoglobin-stimulated lipid peroxidation. *Biochim Biophys Acta*, 917, 219-223.
207. Gutteridge, J.M. (1994). Biological origin of free radicals, and mechanisms of antioxidant protection. *Chem Biol Interact*, 91, 133-140.
208. Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem*.1995; 41(12 Pt 2): 1819-1828.
209. Gutteridge JMC, Halliwell B. Antioxidants in nutrition, health and disease. New York: Oxford University Press,1994.
210. Gutteridge, J.M., Stocks, J. (1981). Caeruloplasmin: physiological and pathological perspectives. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 14, 257-329.
211. Haber F, Weiss J. Über die katalyse des hydroperoxydes. *Naturwiss* 1932; 51: 948-950.
212. Haber F, Willstätter R. Unpaarigkeit und radikalketten im reaktionsmechanismus organischer und enzymatischer vorgänge. *Chem Ber* 1931; 64: 2844-2856.
213. Hall, T.J., Schaeublin, M., Jeker, H., Fuller, K. ve Chambers, T.J. (1995). The role of reactive oxygen intermediates in osteoclastic bone resorption. *Biochem Biophys Res Commun*, 207, 280-287.
214. Halliwell B, Gutteridge JMC. The antioxidants of human extracellular fluids. *Arch Biochem Biophys* 1990; 280:1–8.

215. Halliwell, B. (1991). Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. *Am J Med*, 91, 14S-22S.
216. Halliwell, B. (1993). The role of oxygen radicals in human disease, with particular reference to the vascular system. *Haemostasis*, 23 Suppl 1, 118-126.
217. Halliwell, B. (1994). Free radicals, antioxidants and human disease: Curiosity, cause or consequence. *Lancet*. 344:721-724.
218. Halliwell B (1996). Uric acid: an example of antioxidant evaluation. In: *Handbook of antioxidants*. Cadenas E, Packer L, editors. New York: Marcel Dekker, Inc., pp. 243-256.
219. Halliwell, B. (1997). Antioxidants: the basics-what they are and how to evaluate them. *Adv Pharmacol*, 38, 3-20.
220. Halliwell, B., Gutteridge, J.M. (1986). Oxygen free radicals and iron in relation to biology and medicine: some problems and concepts. *Arch Biochem Biophys*, 246, 501-514.
221. Halliwell, B., Gutteridge, J.M.C. (1989) *Free radicals in biology and medicine*, 2nd edition. Oxford: Clarendon Press
222. Halliwell, B. ve Gutteridge, J.M. (1999). *Free radicals in biology and medicine*. Oxford university press; 3rd edition, 936.
223. Halliwell, B., Gutteridge, J.M., Cross, C.E. Free radicals, antioxidants, and human disease: where are we now? *J Lab Clin Med*, 1992;119, 598-620.
224. Halliwell B, Gutteridge JMC. The definition and measurement of antioxidants in biological systems. *Free Rad Biol Med* 1995;18:125–6.
225. Hamamcioglu A.C. Diyabette Oksidatif Stres ve Antioksidanların Rolü. *Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi*, 2017; 1(1):7-13.
226. Hanasand M, Omdal R, Norheim KB, Goransson LG, Brede C, Jonsson G. Improved detection of advanced oxidation protein products in plasma. *Clin Chim Acta*. 2012;413(9–10):901–906.
227. Hans, M., Prakash, S., Gupta, S. Clinical evaluation of topical application of perio-Q gel (Coenzyme Q(10)) in chronic periodontitis patients. *J Indian Soc Periodontol*, 2012; 16(2): p.193-9.
228. Hansson, H.A., Albrektsson, T., Branemark, P.I. (1983). Structural aspects of the interface between tissue and titanium implants. *J Prosthet Dent*, 50 (1): 108-113.

229. Harman D. The biologic clock: the mitochondria? *J Am Geriatric Soc* 1972; 20: 145-147.
230. Haubenreich, FG, R., KP, W., RQ, F. Did we push dental ceramics too far? A brief history of ceramic dental implants. *J Long Term Eff Med Implants*. 2005;15(6):617-28.
231. Hegde, A. M., Rai, K., and Padmanabhan, V. (2009). Total antioxidant capacity of saliva and its relation with early childhood caries and rampant caries. *J. Clin. Pediatr. Dent.* 33, 231–234. doi: 10.17796/jcpd.33.3.c730518021m56077
232. Heitz-Mayfield, L.J. Diagnosis and management of peri-implant diseases. *Aust Dent J.* 2008;53(Suppl 1):S43-8.
233. Heitz-Mayfield, L.J., Huynh-Ba, G. History of treated periodontitis and smoking as risks for implant therapy. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2009;24(Suppl 2):39 68.
234. Heitz-Mayfield, L.J., Lang, N.P. Comparative biology of chronic and aggressive periodontitis vs. peri-implantitis. *Periodontol 2000.* 2010;53:167-81.
235. Henry, P.J. (1989). Educational perspectives and responsibilities. In: "The Branemark osseointegrated implant" Eds. T.Albrektsson,G.A. Zarb, 81, Quintessence Publishing Co. Inc., Chicago.
236. Henrotin Y, Kurz B. Antioxidant to treat osteoarthritis: dream or reality? *Curr Drug Targets* 2007; 8(2): 347-357.
237. Hensley K, Robinson KA, Gabbita SP, Salsman S, Floyd RA. Reactive oxygen species, cell signaling, and cell injury. *Free Radic Biol Med* 2000;28: 1456-62.
238. Heo, S.J., Sennerby, L., Odersjö, M., Granström, G., Tjellström, A. & Meredith, N.(1998) Stability measurements of craniofacial implants by the means of resonance frequency analysis. A clinical pilot study. *The Journal of Laryngology and Otology* 112:537-542.
239. Hinode D, Tanabe S.Ī, Yokoyama M, Fujisawa K,Yamauchi E, Miyamoto Y. The influence of smoking on osseointgerated implant failure :a meta analysis. *Clin Oral Impl Res*17, 2006;473-478.
240. Hirayama O, Takagi M, Hukumoto K, Katoh S. Evaluation of antioxidant activity by chemiluminescence. *Anal Biochem*1997;247:237-41.

241. Hobo, S., Ichida, E., Garcia, L.T. (1990). Osseointegration and occlusal rehabilitation. 2nd. ed. Quintessence Publishing CO., Tokyo
242. Hoelzl C, Bichler J, Ferk F, Simic T, Nersesyany A, Elbling L, et al. Methods for the detection of antioxidants which prevent age related diseases: a critical review with particular emphasis on human intervention studies. *J Physiol Pharmacol* 2005;56 Suppl 2:49-64.
243. Hoshaw S, Brunski, JB., Cochran, GVB. . Mechanical loading of Branemark implants affects interfacial modelling and remodelling. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1994;9:345-60.
244. Huang H-M, Chiu C-L, Yeh L-C, Lin L-H, Lee S-Y. Early detection of implant healing process using resonance frequency analysis. *Clin Oral Impl Res*. 14, 2003; 437-443.
245. Huang, H.M., Lee, S.Y., Yeh, C.Y. & Lin, C.T. (2002) Resonance frequency assessment of dental implant stability with various bone qualities: a numerical approach. *Clinical Oral Implant Research* 13:65-74.
246. Hurzeler MB, Quinones CR, Morrison EC, Caffesse RG (1995). Treatment of peri-implantitis using guided bone regeneration and bone grafts, alone or in combination, in beagle dogs. Part 1: Clinical findings and histologic observations. *Int J Oral Maxillofac Implants* 10: 474-484.
247. Hyslop, PA., Hinshaw, DB., Scraufstatter, IU., Cochrane, CG., Kunz, S., Vosbeck, K. (1995). Hydrogen peroxide as a potent bacteriostatic antibiotic: Implications for host defense. *Free Radic Biol Med*. 19:31-37.
248. Igishi T, Hitsuda Y, Kato K, Sako T, Burioka N, Yasuda K, Sano H, Shigeoka Y, Nakanishi H, Shimizu E. Elevated urinary 8-hydroxydeoxyguanosine, a biomarker of oxidative stress, and lack of association with antioxidant vitamins in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirol* 2003; 8: 455-60.
249. Ignarro LJ, Buga JM, Wood KS, Byrns RS, Chaudhuri G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 9265-9269.
250. Imlay, J.A. ve Fridovich, I. (1991). Assay of metabolic superoxide production in *Escherichia coli*. *J Biol Chem*, 266, 6957-6965.

251. Inoue T, Hayashi M, Takayanagi K, Morooka S. Oxidative DNA damage is induced by chronic cigarette smoking, but repaired by abstention. *J Health Sci* 2003; 49: 217-220.
252. Isidor, F. (1997). Histological evaluation of peri-implant bone at implants subjected to occlusal overload or plaque accumulation. *Clin Oral Implants Res.*, 8 (1): 1-9.
253. Isidor F. (1996). Loss of osseointegration caused by occlusal load of oral implants. A clinical and radiographic study in monkeys. *Clin Oral Implants Res* 7: 143-152.
254. Jansen EH, Ruskovska T. Comparative analysis of serum (Anti) oxidative Status Parameters in Healthy Persons. *Int J Mol Sci.* 2013;14:6106–15.
255. Janssen-Heininger, Y.M., Poynter, M.E. ve Baeuerle, P.A. (2000). Recent advances towards understanding redox mechanisms in the activation of nuclear factor kappaB. *Free Radic Biol Med*, 28, 1317-1327.
256. Jepsen, S., Berglundh, T., Zitzmann, N.U. Primary prevention of peri - implantitis: Managing peri-implant mucositis. *J Clin Periodontol.* 2015;42(Suppl 16):152 -7.
257. Johansson, P., Strid K.G. (1994). Assessment of Bone Quality From Cutting Resistance During Implant Surgery. *Int. J. Oral Maxillofac. Implant*, 7: 62–71
258. Joseph P., Fiorellini & Marc L. Nevins. Dental implant considerations in the diabetic patient. *Periodontol* 2000, 23, 2000, 73-77.
259. Joshi N, Joshi M, Angadi P. Immediate loading of dental implants: review of the literature. *J Long Term Eff Med Implants.* 2011;21(4):269-79.
260. Juneja S, Rathore AS, Sharma K, Shetty D, Jain A. Antioxidant-Oxidant Index as a Biomarker in Oral Potentially Malignant Disorders and Oral Squamous Cell Carcinoma: A Biochemical Study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR.* 2017;11(3):ZC05-ZC08.
261. Junker, R., Dimakis, A., Thoneick, M. , Jansen, J.A. Effects of implant surface coatings and composition on bone integration: a systematic review. *Clin Oral Implants Res.* 2009;20(Suppl 4):185-206.



262. Juranek I, Bezek S. Controversy of free radical hypothesis: reactive oxygen species--cause or consequence of tissue injury? *Gen Physiol Biophys.*2005; 24(3): 263-278.
263. Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter SR. Recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis* 2006; 12: 1-21.
264. Kaklamanos EG, Tsalikis L. A review on peri-implant crevicular fluid assays potential in monitoring and predicting peri implant tissue responses. *J Int Acad Periodontol.* 2002 Apr;4(2):49-59.
265. Kamodyova, N., Tothova, L., & Celec, P. (2013). Salivary markers of oxidative stress and antioxidant status: influence of external factors. *Disease Markers*, 34(5), 313–321.
266. Karabulut N. Sigara İçen Kronik Periodontitisli Bireylerde Dişeti Oluğu Sırasında Total Antioksidan Seviyelerinin Belirlenmesi. Doktora Tezi, Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara 2009.
267. Karl M, Graef F, Heckmann S, Krafft T. Parameters of resonance frequency measurement values: a retrospective study of 385 ITI dental implants. *Clin Oral Impl Res*19, 2008, 214-218.
268. Kaufman E, Lamster IB. Analysis of saliva for periodontal diagnosis. *JClin Periodontol*2000; 27: 453-465.
269. Kaufman, E. ve Lamster, I.B. (2002). The diagnostic applications of saliva-a review. *Crit Rev Oral Biol Med*, 13, 197-212
270. Kelly, R.P., Poo, Y.K., Isaac, H.B., Lee, C.Y., Huang, S.H., Teng, L., Halliwell, B. ve Wise, S.D. (2008). Lack of effect of acute oral ingestion of vitamin C on oxidative stress, arterial stiffness or blood pressure in healthy subjects. *Free Radic Res*, 42, 514-522.
271. Key, L.L. Jr., Wolf, W.C., Gundberg, C.M. ve Ries, W.L. (1994). Superoxide and bone resorption. *Bone*, 15, 431-436.
272. Khan A, Farah CS, Savage NW, Walsh LJ, Harbrow DJ, Sugerman PB. Th1 cytokines in oral lichenplanus. *J Oral Pathol Med*2003;32:77-83.
273. Kılınç K, Kılınç A. Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2002; 33(2): 110-118.
274. Kilit, C., Koçak, F. E., Paşalı Kilit, T. Comparison of the effects of high-dose atorvastatin and high-dose rosuvastatin on oxidative stress in patients with

- acute myocardial infarction: A pilot study. *Turk Kardiyol Dern Ars*, 2017; 45(3), 235–243.
275. Kim BS, Kim YK, Yun PY, Yi YJ, Lee HJ, Kim SG, Son JS. Evaluation of peri-implant tissue response according to the presence of keratinized mucosa. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009; 107: 24-28.
276. Kinane, D.F. Pathogenesis of periodontitis In: *Clinical Periodontology and Implant Dentistry* 5th edition Oxford: Wiley-Blackwell. 2008:285-306.
277. Kitamura E, Stegaroui R, Nomura S, Miyakawa O. Biomechanical aspects of marginal bone resorption around osseointegrated implants: considerations based on a three-dimensional finite element analysis. *Clin Oral Impl Res*. 15, 2004; 401-412.
278. Knight JA. Review: Free radicals, antioxidants, and the immune system. *Ann Clin Lab Sci*.2000; 30(2): 145-158.
279. Koka, S., Razzoog, M.E., Bloem, T.J. , Syed, S. Microbial colonization of dental implants in partially edentulous subjects. *J Prosthet Dent*. 1993;70(2):141 -4.
280. Koldslund, O.C., Scheie, A.A. , Aass, A.M. Prevalence of peri-implantitis related to severity of the disease with different degrees of bone loss. *J Periodontol*. 2010;81(2):231 -8.
281. Konstantinidis, I.K., Kotsakis, G.A., Gerdes, S., Walter, M.H. Cross-sectional study on the prevalence and risk indicators of peri-implant diseases. *Eur J Oral Implantol*. 2015;8(1):75-88.
282. Koray M., Açıkgöz M. , Çelakil T., Tanyeri H., "Use of a tooth as a bone graft on immediate implant placement:A case report", 20th Annual Scientific Meeting of the European Association of Osseointegration, Atina, Yunanistan, 2011; 1024-1024.
283. Koray M., Özcan İ., Alkan B., Tanyeri H., "Immediate Implant Placement Report of Case Series", *Balkan Journal of Dental Medicine*, 2015; (19):113-115.
284. Koray M., Şenel Ş.N., Senemtası A., Özcan İ., Yaltirik M., "Changes in Alveolar Bone Width Following Bone Expansion", *Open Journal of Stomatology*, 2017; (7): 305-313.

285. Kovacic P, Jacintho JD. Mechanisms of carcinogenesis: focus on oxidative stress and electron transfer. *Curr Med Chem.* 2001;8(7): 773-796.
286. Kozlovsky A, Tal H, Laufer BZ, Leshem R, Rohrer MD, Weinreb M, Artzi Z (2007). Impact of implant overloading on the peri-implant bone in inflamed and non-inflamed peri-implant mucosa. *Clin Oral Implants Res* 18: 601-610.
287. Köken, T, Kahraman, A, Serteser, M, Gökçe, Ç. (2004). Hemodiyaliz ve oksidatif stres. *Kocatepe Tıp Dergisi.* 5: 9-13.
288. Kreisler M, Kohnen W, Marinello C, Gotz H, Duschner H, Jansen B, d'Hoedt B (2002). Bactericidal effect of the Er:YAG laser on dental implant surfaces: an in vitro study. *J Periodontol* 73: 1292-1298.
289. Kronstrom M, Widbom T, Lofquist LE, et al. Early functional loading of conical Branemark implants in the edentulous mandible: a 12-month follow-up clinical report. *J Prosthet Dent.* 2003;89(4):335-40.
290. Kullman, L., Al-Asfour, A., Zetterqvist, L., Andersson, L. Comparison of radiographic bone height assessments in panoramic and intraoral radiographs of implant patients. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2007;22(1):96-100.
291. Kurutas, E.B., et al., Effects of antioxidant therapy on leukocyte myeloperoxidase and Cu/Zn-superoxide dismutase and plasma malondialdehyde levels in experimental colitis. *Mediators of Inflammation*, 2005(6): p. 390-394.
292. Kumar, D., Pandey, R. K., and Agrawal, D. (2011). An estimation and evaluation of total antioxidant capacity of saliva in children with severe early childhood caries. *Int. J. Paediatr. Dent.* 21, 459–464.
293. Lachmann, S., Kimmerle-Muller, E., Axmann, D., Scheideler, L., Weber, H., Haas, R. Associations between peri-implant crevicular fluid volume, concentrations of crevicular inflammatory mediators, and composite IL-1A -889 and IL-1B +3954 genotype. A cross-sectional study on implant recall patients with and without clinical signs of peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res.* 2007;18(2):212-23.
294. Lachmann S, Jager B, Axmann D, et al. Resonance frequency analysis and damping capacity assessment. Part I: an in vitro study on measurement reliability and a method of comparison in the determination of primary dental implant stability. *Clin Oral Implants Res.* 2006;17(1):75-9.

295. Laine, M.L., Leonhardt, A., Roos-Jansaker, A.M., Pena, A.S., van Winkelhoff, A.J., Winkel, E.G., Renvert, S. IL-1RN gene polymorphism is associated with peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res.* 2006;17(4):380-5.
296. Lam MA, Pattison DI, Bottle SE, Keddie DJ, Davies MJ. Nitric oxide and nitroxides can act as efficient scavengers of protein-derived free radicals. *Chem Res Toxicol.*2008; 21(11): 2111-2119.
297. Lang, N.P., Bosshardt, D.D. , Lulic, M. Do mucositis lesions around implants differ from gingivitis lesions around teeth? *J Clin Periodontol.* 2011;38(Suppl 11):182-7.
298. Lang, N.P., Jepsen, S. Implant surfaces and design (Working Group 4). *Clin Oral Implants Res.* 2009;20(Suppl 4):228-31.
299. Lang, N.P., Pjetursson, B.E., Tan, K., Bragger, U., Egger, M., Zwahlen, M. A systematic review of the survival and complication rates of fixed partial dentures (FPDs) after an observation period of at least 5 years. II. Combined tooth-implant-supported FPDs. *Clin Oral Implants Res.* 2004;15(6):643-53.
300. Lang, N.P., Wetzel, A.C., Stich, H., Caffesse, R.G. Histologic probe penetration in healthy and inflamed peri-implant tissues. *Clin Oral Implants Res.* 1994;5(4):191-201
301. Lange, D.G., Putter, D.C. (1993). Structure of the Bone Interface to Dental Implants *In vivo*, *J. Oral Impl.*, 2: 123-135
302. Lavie, L., Lavie, P., 2009. Molecular mechanisms of cardiovascular disease in OSAHS:the oxidative stress link. *Eur. Respir. J.* 33, 1467–1484.
303. Lawrence J., Dario, B.S.C.E., D.M.D.; Paul J.Cucchiaro, B.S.E.E.; Anthony J.Deluzio, B.S.C.E., M.S.C.E. Electronic monitoring of dental implant osseointegration. *JADA*, Vol.133, 2002, 483-490.
304. Lazzara, R.J., Testori, T., Trisi, P., Porter, S.S., Weinstein, R.L. A human histologic analysis of osseotite and machined surfaces using implants with 2 opposing surfaces. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 1999;19(2):117-29.
305. Lehr, H.A., Krombach, F., Munzing, S., Bodlaj, R., Glaubitt, S.I., Seiffge, D., Hubner, C., von Andrian, U.H. ve Messmer, K. (1995). In vitro effects of oxidized low density lipoprotein on CD11b/CD18 and L-selectin

- presentation on neutrophils and monocytes with relevance for the in vivo situation. *Am J Pathol*, 146, 218-227.
306. Lekholm, U. Clinical procedures for treatment with osseointegrated dental implants. *J Prosthet Dent*. 1983;50(1):116-20.
307. Lekholm U, Zarb GA. *Tissue Integrated Prostheses: Osseointegration in Clinical Dentistry*: Quintessence Publishing Company; 1985.
308. Lenander-Lumikari, M., and Loimaranta, V. (2000). Saliva and dental caries. *Adv. Dent. Res.* 14, 40–47.
309. Lemans, J., Natielle, J. (1986). Biomaterials, biocompatibility and peri-implant considerations. *Dent. Clin. North Am.*, 30: 3-22
310. Leonhardt, A., Renvert, S., Dahlen, G. Microbial findings at failing implants. *Clin Oral Implants Res*. 1999;10(5):339-45.
311. Leszczynska A, Buczek P, Buczek W, Pietruska M. Periodontal pharmacotherapy - an update review. *Adv Med Sci*2011; 56: 123-131.
312. Leutner S, Eckert A, Muller WE. ROS generation, lipid peroxidation and antioxidant enzyme activities in the aging brain. *J Neural Transm*.2001;108(8-9):955-967.
313. Lewkowicz N, Lewkowicz P, Kurnatowska A, Banasik M, Glowacka E, Cedzyński M, Swierzek A, Lauk-Puchala B, Tchórzewski H. Innate immune system is implicated in recurrent aphthous ulcer pathogenesis. *J Oral Pathol Med*. 2003 Sep;32(8):475-481.
314. Libermann, T.A. ve Baltimore, D. (1990). Activation of interleukin-6 gene expression through the NF-kappa B transcription factor. *Mol Cell Biol*, 10, 2327-2334.
315. Lih-Brody L, Powell SR, Collier KP, Reddy GM, Cerchia R, Kahn E, et al. Increased oxidative stress and decreased antioxidant defenses in mucosa of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*1996;41:2078-86.
316. Lindhe J. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. 4th ed.: Blackwell Publishing Company Oxford; 2003.
317. Lindhe, J., Berglundh, T., Ericsson, I., Liljenberg, B. , Marinello, C. Experimental breakdown of peri-implant and periodontal tissues. A study in the beagle dog. *Clin Oral Implants Res*. 1992;3(1):9-16.

318. Lindhe, J., N. P. Lang, Karring, T. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry* 5th edition UK Blackwell 2008:207.
319. Lindhe, J., Meyle, J. Peri-implant diseases: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol.* 2008;35(8 Suppl):282-5.
320. Lindquist L.W., Carlsson G.E. and T.Jemt. Association between marginal bone loss around osseointegrated mandibular implants and smoking habits: A 10 -year follow-up study. *J Dent* 1997 Res76(10):1667-1674.
321. Lindquist, L.W., Rockler, B., Carlsson, G.E. (1988). Bone resorption around fixtures in edentulous patients treated with mandibular fixed tissue-integrated prostheses. *J. Prosthet. Dent.*, 59 (1): 59-63.
322. Linkow L I, Rinaldi A W, Weiss W W, Smith G: Factors Influencing Long Term Implat Success. *J Prosth Dent*1990:63-73.
323. Liskmann, S., Vihalemm, T., Salum, O., Zilmer, K., Fischer, K. and Zilmer, M. (2007), Characterization of the antioxidant profile of human saliva in peri-implant health and disease. *Clinical Oral Implants Research*, 18: 27–33.
324. Liskmann S, Zilmer M, Vihalemm T, Salum O, Fischer K. Correlation of peri-implant health and myeloperoxidase levels: a crosssectional clinical study. *Clin Oral Implants Res* 2004; 15:546–552.
325. Liochev SI, Fridovich I. The Haber-Weiss cycle -- 70 years later: an alternative view. *Redox Rep.*2002; 7(1): 55-57; author reply 59-60.
326. Lioubavina- Hack N, Lang NP, Karring T. Significance of primary stability for osseointegration of dental implants. *Clin Oral Impl Res.*17, 2006;244-250.
327. Listgarten, M.A., Buser, D., Steinemann, S.G., Donath, K., Lang, N.P., Weber, H.P. Light and transmission electron microscopy of the intact interfaces between non-submerged titanium-coated epoxy resin implants and bone or gingiva. *J Dent Res.* 1992;71(2):364-71.
328. Lodi G, Scully C, Carrozzo M, Griffiths M, Sugerman PB, Thongprasom K. Current Controversies in oral lichen planus: report of an international consensus meeting. Part 1. Viral infections and etiopathogenesis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*2005;100:40-51.

329. Løe, H., Silness, J. Periodontal disease in pregnancy. I. Prevalence and severity. *Acta Odontol Scand.* 1963;21:533-51.
330. Lucas, M.L., Carraro, C.C., Belló-Klein, A., Kalil, A.N. Aerts, N. 2016. Oxidative stress in carotid arteries of patients submitted to carotid endarterectomy. The role of aging process. *Acta Cirurgica Brasileria*, 31(8): 564-568.
331. Luterbacher, S., Mayfield, L., Bragger, U., Lang, N.P. Diagnostic characteristics of clinical and microbiological tests for monitoring periodontal and peri-implant mucosal tissue conditions during supportive periodontal therapy (SPT). *Clin Oral Implants Res.* 2000;11(6):521-9.
332. Lyman SV, Hurst JK. Rapid detection between peroxy-nitrite and carbon dioxide: implications for biological activity. *J Am Chem Society* 1995; 117: 8867-8868.
333. Mahajan A, Tandon VR. Antioxidants and Rheumatoid Arthritis. *J Indian Rheumatol Assoc* 2004; 12: 139–142.
334. Makarov, S.S. (2000). NF-kappaB as a therapeutic target in chronic inflammation: recent advances. *Mol Med Today*, 6, 441-448.
335. Maly, F.E. (1990). The B lymphocyte: a newly recognized source of reactive oxygen species with immunoregulatory potential. *Free Radic Res Commun*, 8, 143-148.
336. Marchand, F., Raskin, A., Dionnes-Hornes, A., Barry, T., Dubois, N., Valero, R., Vialettes, B. Dental implants and diabetes: conditions for success. *Diabetes Metab.* 2012;38(1):14-9.
337. Marco, F., Milena, F., Gianluca, G., Vittoria, O. (2005). Peri-implant osteogenesis in health and osteoporosis. *Micron*, 36: 630-644
338. Martinez H, Davarpanah M, Missika P, Celletti R, Lazzara R. Optimal implant stabilization in low density bone. *Clin Oral Impl Res.* 12, 2001;423-432.
339. Maruyama T, Tomofuji T, Endo Y, Irie K, Azuma T, Ekuni D, et al. Supplementation of green tea catechins in dentifric-es suppresses gingival oxidative stress and periodontal in-flammation. *Arch Oral Biol* 2011;56:48-53.
340. Marx RE, Garg AK. Bone structure, metabolism, and physiology: its impact on dental implantology. *Implant Dent.* 1998;7(4):267-76.

341. Masuda, T., Yliheikkila, P.K., Felton D.A., Cooper, L.F. (1998). Generalizations regarding the process and phenomenon of osseointegration. Part 1. In vivo studies. *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants*, 13: 17-29
342. Matt, T. (2002). Transcriptional control of the inflammatory response: a role for the CREB-binding protein (CBP). *Acta Med Austriaca*, 29, 77-79.
343. Matthews, J.B., Wright, H.J., Roberts, A., Ling-Mountford, N., Cooper, P.R. ve Chapple, I.L. (2007) Neutrophil hyperresponsiveness in periodontitis. *J Dent Res*, 86, 718-722,
344. McCord JM. The evaluation of free radicals and oxidative stress. *Am J Med*. 2000; 108: 652-659.
345. McCord JM, Fridovich I. Superoxide dismutase; an enzymic function for erythrocyte hemoglobin. *J Biol Chem* 1969; 244: 6049-6055.
346. McDonald, A.R., Pogrel, M.A., Sharma, A. (1998). Effects of chemotherapy on osseointegration of implants: a case report. *J. Oral Implantol.*, 24: 11-13
347. Meffert, R.M., Langer, B., Fritz, M.E. (1992). Dental implants: a review. *J. Periodontol.* 63(11): 859-70.
348. Mehta, M., Basalingappa, K., Griffith, J.N., Andrade, D., Babu, A., Amreddy, N., Muralidharan, R., Gorospe, M., Herman, T., Ding, W.Q., Ramesh, R. Munshi, A. 2016. HuR silencing elicits oxidative stress and DNA damage and sensitizes human triple-negative breast cancer cells to radiotherapy. *Oncotarget*, doi: 10.18632/oncotarget.11706.
349. Meijer HJA, Raghoobar GM, Van't Hof MA, Visser A. A controlled clinical trial of implant-retained mandibular overdentures: a 10 years' results of clinical aspects and after care of IMZ implants and Branemark implants. *Clin Oral Impl Res*. 15, 2004;421-427
350. Mellado-Valero A, Buitrago-Vera P, Sola-Ruiz MF, Ferrer-Garcia JC (2013). Decontamination of dental implant surface in peri-implantitis treatment: a literature review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 18: e869-876.
351. Mengel, R., Behle, M., Flores-de-Jacoby, L. Osseointegrated implants in subjects treated for generalized aggressive periodontitis: 10-year results of a prospective, long-term cohort study. *J Periodontol.* 2007;78(12):2229-37.



352. Meredith, N. ( 1998) Assesment of implant stability as a prognostic determinant. *International Journal of Prosthodontics*
353. Meredith, N.(1997) On the clinical measurements of implant stability and osseointegration. PhD thesis, Göteborg, Sweeden.
354. Meredith, N., Book, K., Friberg, B., Jemt, T.& Sennerby, L.(1997a) Resonance Frequency measurements of implant stability in vivo. A cross sectional and longitudinal study of resonance frequency measurements on implants in the edentulous and partially dentate maxilla. *Clinical Oral Implants Research*8:226-333.
355. Meredith, N., Shagaldi, F., Alleyne, D., Sennerby, L., Cawley, P. (1997b). The application of resonance frequency measurements to study the stability of titanium implants during healing in the rabbit tibia. *Clin. Oral Implants Res.* 8(3): 234-43
356. Mesa F, Munoz R, Noguero B, Luna JD, Galindo P, O'valle F. Multivariate study of factors influencing primary dental implant stability. *Clin Oral Impl Res.*19,2008;196-200.
357. Meucci E, Littarru C, Deli G, Luciani G, Tazza L, Littarru GP. Antioxidant status and dialysis: plasma and saliva antioxidant activity in patients with fluctuating urate levels. *Free Radic Res*1998;29:367-76.
358. Miricescu D., Totan A., Calenic B. et al., "Salivary biomarkers: relationship between oxidative stress and alveolar bone loss in chronic periodontitis," *Acta Odontologica Scandinavica*, vol. 72, no. 1, pp. 42–47, 2014.
359. Mir-Mari, J., Mir-Orfila, P., Figueiredo, R., Valmaseda-Castellon, E., Gay-Escoda, C. Prevalence of peri-implant diseases. A cross-sectional study based on a private practice environment. *J Clin Periodontol.* 2012;39(5):490-4.
360. Misch C. *Contemporary Implant Dentistry*: Mosby, Elsevier; 2008.
361. Misch C. *Dental Implant Prosthetics*. Philedelphia: Mosby,Inc.; 2005
362. Misch, C.E.(1999). *Contemporary Implant Dentistry*, 2nd ed. St. Louis: Mosby
363. Misch, C.E., Perel, M.L., Wang, H., Sammartino, G., Galindo-Moreno, P., Trisi, P. (2008). Implant success, survival, and failure : The International Congress of Oral Implantologists (ICOI) Pisa Consensus Conference. *Implant Dent.* 17(1): 5-15

364. Miyasaki, K.T. (1991). The neutrophil: mechanisms of controlling periodontal bacteria. *J Periodontol*, 62, 761-774.
365. Miyasaki KT, Wilson ME, Brunetti AJ, Genco RJ. Oxidative and nonoxidative killing of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* by human neutrophils. *Infect Immun* 1986; 53: 154-160.
366. Moore S, Calder KAC, Miller NJ, Rice-Evans CA. Antioxidant activity of saliva and periodontal disease. *Free Radic Res* 1994;21:417-425
367. Mombelli, A., Cionca, N. (2006). Systemic diseases affecting osseointegration therapy. *Clin. Oral Implants Res.*, 17(Suppl.2): 97-103
368. Mombelli A, Lang NP. Clinical parameters for the evaluation of dental implants. *Periodontol* 2000. 1994 Feb;4:81-6.
369. Mombelli A, Lang NP (1998). The diagnosis and treatment of peri-implantitis. *Periodontol* 2000 17: 63-76.
370. Mombelli, A., Muller, N., Cionca, N. The epidemiology of peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res.* 2012;23(Suppl 6):67-76.
371. Mombelli, A., van Oosten, M.A., Schurch, E., Jr., Land, N.P. The microbiota associated with successful or failing osseointegrated titanium implants. *Oral Microbiol Immunol.* 1987;2(4):145-51.
372. Moon, I.S., Berglundh, T., Abrahamsson, I., Linder, E., Lindhe, J. The barrier between the keratinized mucosa and the dental implant. An experimental study in the dog. *J Clin Periodontol.* 1999;26(10):658-63.
373. Moraschini V, Poubel LA, Ferreira VF, Barboza ED. Evaluation of survival and success rates of dental implants reported in longitudinal studies with a follow-up period of at least 10 years: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2014 Nov 20
374. Morris HF, Winkler S, Ochi S. The ankylos endosseous dental implant: assessment of stability up to 18 months with the Periotest. *J Oral Implantol.* 2000;26(4):291-9.
375. Morrow JD, Chen Y, Brame CJ, Yang J, Sanchez SC, Xu J et al Roberts LJ. The isoprostanes: unique prostaglandin-like products of free-radical-initiated lipid peroxidation. *Drug Metab Rev.* 1999; 31(1): 117-139.

376. Moseley, R., Waddington, R. J., Embrey, G., Rees, S. G. (1998). The modification of alveolar bone proteoglycans by reactive oxygen species in vitro. *Connect. Tissue Res.* 37, 13-28.
377. Mousavi Jazi M, Sadeghi Pour Rodsari HR, Mirmiran F. Level of Oxidative Stress Markers in Peri-Implant Crevicular Fluid and Their Correlation with Clinical Parameters. *Journal of Dentistry (Tehran, Iran)*. 2015;12(5):340-346.
378. Mruk DD, Silvestrini B, Mo MY, Cheng CY. Antioxidant superoxide dismutase - a review: its function, regulation in the testis, and role in male fertility. *Contraception*.2002; 65(4): 305-311.
379. Muddugangadhar, GS, A., T, S. Biomaterials for dental implants: An overview. *Int J Oral Impl and Clin Res.* 2011;2(1):13-24.
380. Nagler R, Dayan D. The dual role of saliva in oral carcinogenesis. *Oncology*2006; 71: 10-17.
381. Nagler, R.M., Klein, I., Zarzhevskyn, N., Drigues, N. ve Reznick, A.Z. (2002). Characterization of differentiated antioxidant profile of human saliva. *Free Rad Biol Med*, 32, 268-27
382. Natah SS, Konttinen YT, Enattah NS, Ashammakhi N, Sharkey KA, Häyrinnen-Immonen R. Recurrent aphthous ulcers today: a review of the growing knowledge. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg* 2004; 33: 221-234.
383. Nedir R, Bischof M, Szmukler-Moncler S, Bernard J-P, Samson J. Predicting osseointegration by means of implant stability. A resonance-frequency analysis study with delayed and immediately loaded ITI SLA implants. *Clin Oral Impl Res*.15, 2004;520-528
384. Neukam FW, Flemmig TF. Local and systemic conditions potentially compromising osseointegration. Consensus report of working group 3. *Clin Oral Impl Res.*,17(suppl.2),2006;160-162
385. Nguyen-Hieu, T., Borghetti, A., Aboudharam, G. Peri-implantitis: from diagnosis to therapeutics. *J Investig Clin Dent.* 2012;3(2):79-94.
386. Nibali, L., Parkar, M., Brett, P., Knight, J., Tonetti, M.S., Griffiths, G.S. NADPH oxidase (CYBA) and FcgammaR polymorphisms as risk factors for aggressive periodontitis: a case-control association study. *J Clin Periodontol.* 2006;33(8):529-39.

387. Nogueroles B, Muñoz R, Mesa F, de Dios Luna J, O'Valle F. Early implant failure. Prognostic capacity of periotest: retrospective study of a large sample. *Clin Oral Impl. Res.* 17, 2006;459-464
388. Nyman S, Gottlow J, Lindhe J, Karring T, Wennstrom J (1987). New attachment formation by guided tissue regeneration. *J Periodontal Res* 22: 252-254.
389. Oakley, E., Rhyu, I.C., Karatzas, S., Gandini-Santiago, L., Nevins, M., Caton, J. (1999). Formation of the biologic width following crown lengthening in nonhuman primates. *Int. J. Periodontics Restorative Dent.*, 19 (6): 529-541.
390. Oh, T.J., Yoon, J., Misch, C.E., Wang, H.L. (2002). The causes of early implant bone loss: Myth or science? *J. Periodontol.*, 73 (3): 322-333.
391. Ohnishi, T., Bandow, K., Kakimoto, K., Machigashira, M., Matsuyama, T., Matsuguchi, T. (2009). Oxidative stress causes alveolar bone loss in metabolic syndrome model mice with type 2 diabetes. *J Periodontal Res.* 44: 43-51.
392. Osborn, J.F., Newsley, H. (1980). Dynamics aspects of the implant-bone-interface. In: *Dental implants-materials and systems*, Heimke G (ed.), Munich: Carl Hanser, pp.111-123.
393. Ostmann PO, Hellman M, Sennerby L. Direct implant loading in the edentulous maxilla using a bone density-adapted surgical protocol and primary implant stability criteria for inclusion. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2005;7 Suppl 1:S60-9.
394. Ostmann PO, Hellman M, Sennerby L. Immediate occlusal loading of implants in the partially edentate mandible: a prospective 1-year radiographic and 4-year clinical study. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2008 Mar-Apr;23(2):315-22.
395. Ostmann, P.O., Hellmann. M., Wendelhag, I. & Sennerby, L. (2006). Resonance frequency analysis measurements of implants at placement surgery. *The International Journal of Prosthodontics.* 19:77-83.
396. Ottoni, J.M., Oliveria, Z.F., Mansini, R., Cabral, A.M. (2005). Correlation between placement torque and survival of single-tooth implants. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, 20: 769-76

397. Ou B, Huang D, Hampsch-Woodill M, Flanagan J A and Deemer E K  
2002 Analysis of antioxidant activities of common vegetables employing oxygen radical absorbance capacity (ORAC) and ferric reducing antioxidant power (FRAP) assays: a comparative study *J. Agric. Food Chem.* 50:122–8
398. Ozmeric N. Advances in periodontal disease markers. *Clin Chim Acta.* 2004 May;343(1-2):1-16.
399. Oztürk, L. K., Furuncuoglu, H., Atala, M. H., Uluköylü, O., Akyüz, S., and Yarat, A. (2008). Association between dental-oral health in young adults and salivary glutathione, lipid peroxidation and sialic acid levels and carbonic anhydrase activity. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 41, 956–959.
400. Paolantonio, M., Dolci, M., Scarano, A., D'archivio, D., DI Placido, G., Tumini, V., Piatelli, A. (2001). Immediate implantation in fresh extraction sockets. A controlled clinical and histological study in man. *J. Periodontol.* 72(11): 1560-71.
401. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide re-lease accounts for the biological activity of endotheli-um-derived relaxing factor. *Nature* 1987;327: 524-526.
402. Palmieri, B., and Sblendorio, V. (2007). Oxidative stress tests: overview on reliability and use. Part I. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 11, 309–342.
403. Park J-C, Baek W-S, Choi S-H, Cho K-S, Jung U-W. Long-term outcomes of dental implants placed in elderly patients: a retrospective clinical and radiographic analysis. *Clin. Oral Impl. Res.* 00, 2016, 1–6
404. Park, J.Y., ,Davies, J.E. (2000). Red Blood Cell and Platelet Interactions with Titanium Implant Surfaces. *Clinical Oral Implant Research*, vol 11.pp 530-539
405. Pérez-Jiménez, J. and Saura-Calixto, F., Effect of solvent and certain food constituents on different antioxidant capacity assays, *Food Res. Int.*, 39, 791–800, 2006.
406. Persson LG, Mouhyi J, Berglundh T, Sennerby L, Lindhe J (2004). Carbon dioxide laser and hydrogen peroxide conditioning in the treatment of periimplantitis: an experimental study in the dog. *Clin Implant Dent Relat Res* 6: 230-238.

407. Peskin AV. Interaction of reactive oxygen species with DNA. A review. *Biochemistry (Mosc)*.1997; 62(12): 1341-1347.
408. Peterson, Edward, E., R, H.J., R., T.M. *Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery* 4th edition US Mosby. 2003:310.
409. Piatelli, A., Manzon, L., Scarano, A., Paolantonio, M., Piatelli, M. (1998a). Histologic and histomorphometric analysis of the bone response to machined and sandblasted titanium implants: an experimental study in rabbits. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.*, 13(6): 805-10.
410. Piatelli, A., Scarano, A., Piatelli, M. (1998b). Histologic observations on 230 retrieved dental implants: 8 years' experience (1989-1996) *J.Periodontol.*, 69(2): 178-84.
411. Pietropaoli D, Ortu E, Severino M, Ciarrocchi I, Gatto R and Monaco A 2013 Glycation and oxidative stress in the failure of dental implants: a case series *BMC Res. Notes* 6 296
412. Porter SR, Leao IC. Review article: Oral ulcers and its relevance to systemic disorders. *Aliment. Pharmacol Ther* 2005; 21: 295-306
413. Preethi, B. P., Reshma, D., and Anand, P. (2010). evaluation of flow rate, ph, buffering capacity, calcium, total proteins and total antioxidant capacity levels of saliva in caries free and caries active children: an in vivo study. *Indian J. Clin. Biochem.* 25, 425–428. doi: 10.1007/s12291-010-0062-6
414. Prior, R. L., and Cao, G. (1999). In vivo total antioxidant capacity: comparison of different analytical methods1. *Free Radic. Biol. Med.* 27, 1173–1181.
415. Prior R L, Wu X and Schaich K 2005 Standardized methods for the determination of antioxidant capacity and phenolics in foods and dietary supplements *J. Agric. Food Chem.* 184290–302
416. Quinlan GJ, Gutteridge JM. Hydroxyl radical generation by the tetracycline antibiotics with free radical damage to DNA, lipids and carbohydrate in the presence of iron and copper salts. *Free Radic Biol Med.*1988; 5(5-6): 341-348.
417. Quirynen M, Naert, I., van Steenberghe, D. Fixture design and overload influence marginal bone loss and fixture success in the Branemark system. *Clin Oral Implants Res.* 1992;3:104-11.

418. Quirynen, M., Van Steenberghe, D. (1993). Bacterial colonization of the internal part of two-stage implants. An in vivo study. *Clin. Oral Implants Res.*, 4 (3): 158-161.
419. Racz GZ, Kadar, K, Foldes A, et al. Immunomodulatory and potential therapeutic role of mesenchymal stem cells in periodontitis. *J Physiol Pharmacol* 2014; 65: 327-329.
420. Rai, B. K. S., Jain, R., and Anand, S. C. (2006). Salivary LPO product malonaldehyde in various dental diseases. *World J. Med. Sci.* 1, 100–101.
421. Rahman, I., Biswas, S.K., Jimenez, L.A., Torres, M. ve Forman, H.J. (2005). Glutathione, stress responses, and redox signaling in lung inflammation. *Antioxid Redox Signal*, 7, 42-59.
422. Rai B, Kaur J, Jacobs R, Singh J. Possible action mechanism for curcumin in pre-cancerous lesions based on serum and salivary markers of oxidative stress. *J Oral Sci* 2010; 52: 251-6.
423. Randow, K., Ericsson, I., Nilner, K., Petersson, A., Glantz, P.O. (1999). Immediate functional loading of Branemark dental implants. An 18-month clinical follow-up study. *Clin. Oral Impl. Res.*, 10: 8-15
424. Rangert, B., Krogh, P.H., Langer, B., Van Roekel, N. (1995). Bending over load and implant fracture: a retrospective clinical analysis. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.*, 10(3): 326-334
425. Rasmussen, R.A. (1992). *The Branemark System of Oral Reconstruction: A Color Atlas*. Ishiyaku EuroAmerica Inc., Saint Louis, Missouri.
426. Rateitschak, J.S. *Color Atlas of Dental Medicine*. Stuttgart, Germany, Theime; 1989 p.115.
427. Reibel, J., 2003. Tobacco and oral diseases. Update on the evidence, with recommendations. *Med. Princ. Pract.* 12 (Suppl 1), 22–32 (international journal of the Kuwait University, Health Science Centre).
428. Reichart PA (2006). Oral lichen planus and dental implants. Report of 3 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg* 35: 237-240.
429. Renvert, S., Aghazadeh, A., Hallstrom, H., Persson, G.R. Factors related to peri-implantitis - a retrospective study. *Clin Oral Implants Res.* 2014; 25(4):522-9.

430. Renvert, S., Polyzois, I.N. Clinical approaches to treat peri-implant mucositis and peri-implantitis. *Periodontol 2000*. 2015;68(1):369-404.
431. Richter C. Do mitochondrial DNA fragments promote cancer and aging? *FEBS Lett* 1988; 241:1-5.
432. Rinke, S., Ohl, S., Ziebolz, D., Lange, K., Eickholz, P. Prevalence of periimplant disease in partially edentulous patients: a practice-based cross-sectional study. *Clin Oral Implants Res*. 2011;22(8):826-33.
433. Roberts, W.E. (1988). Bone tissue interface. *Journal of Dental Education*., 52: 232-243.
434. 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. *Clin Oral Implants Res* 16: 9-18.
435. Roos-Jansaker, A.M., Lindahl, C., Renvert, H., Renvert, S. Nine- to fourteen-year follow-up of implant treatment. Part I: implant loss and associations to various factors. *J Clin Periodontol*. 2006a;33(4):283-9.
436. Roos-Jansaker A-M, Lindahl C, Renvert S. Nine-to fourteen –year follow-up of implant treatment. Part III: factors associated with peri-implant lesions. *J Clin Periodontol* 2006b ;33:296-301.
437. Roos-Jansaker AM, Renvert S, Egelberg J (2003). Treatment of peri-implant infections: a literature review. *J Clin Periodontol* 30: 467-485.
438. Rosenberg ES, Torosian JP, Slots J. Microbial differences in two clinically distinct types of failures of osseointegrated implants (1991). *Clinical Oral Implants Research* 1991. 134-144.
439. Rovin, B.H., Dickerson, J.A., Tan, L.C. ve Fassler, J. (1997). Modulation of IL-1-induced chemokine expression in human mesangial cells through alterations in redox status. *Cytokine*, 9, 178-186.
440. Sakakura, C.E., Marcantonio, E., Wenzel, A., Scaf, G. (2007). Influence of cyclosporin A on quality of bone around integrated dental implants: a radiographic study in rabbits. *Clin. Oral Implants Res*. 8: 34-39
441. Salcetti, J.M., Moriarty, J.D., Cooper, L.F., Smith, F.W., Collins, J.G., Socransky, S.S. Offenbacher, S. The clinical, microbial, and host response



- characteristics of the failing implant. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1997;12(1):32-42.
442. Salgueiro, A.C., Leal, C.Q., Bianchini, M.C., Prado, I.O., Mendez, A.S., Puntel, R.L., Folmer, V., Soares, F.A., Avila, D.S. □ Puntel, G.O. 2013. The influence of *Bauhinia forficata* Link subsp. *pruinosa* tea on lipid peroxidation and non-protein SH groups in human erythrocytes exposed to high glucose concentrations. *Journal Ethnopharmacology*, 148(1): 81-87.
443. Sánchez-Siles, M., Lucas-Azorin, J., Salazar-Sánchez, N., Carbonell-Meseguer, L. and Camacho-Alonso, F. (2016), Salivary Concentration of Oxidative Stress Biomarkers in a Group of Patients with Peri-Implantitis: A Transversal Study. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 18: 1015–1022.
444. Sander CS, Cooper SM, Ali I,Dean D, Thiele JJ, Wojnarowska F. Decreased antioxidant enzyme expression and increased oxidative damage in erosive lichen planus of the vulva. *BJOG*2005;112:1572-5.
445. Sanz, M., Alandez, J., Lazar, P., Calvo, J.L., Quirynen, M.&Van Steenberghe, D.(1991). Histopathologic characteristics of peri-implant soft tissue in Branemark implants with 2 distinct clinical and radiological patterns. A histometric and ultrastructural study. *Clinical Oral Implants Research* 2:128-134
446. Sanz, M., Chapple, I.L. Clinical research on peri-implant diseases: consensus report of Working Group 4. *J Clin Periodontol.* 2012; 39(Suppl 12):202-6.
447. Saral Y, Coskun BK, Ozturk P, Karatas F, Ayar A. Assessment of salivary and serum antioxidant vitamins and lipid peroxidation in patients with recurrent aphthous ulceration. *Tohoku J Exp Med.* 2005 Aug;206(4):305-312.
448. Saxne T, Lindell M, Mansson B, Petersson IF et al. Inflammation is a feature of the disease process in early knee joint osteoarthritis.*Rheumatology (Oxford)* 2003; 42(7): 903-904.
449. Scaccini, C., Jialal, I. (1994). LDL modification by activated polymorphonuclear leukocytes: a cellular model of mild oxidative stress. *Free Radic Biol Med*, 16, 49-55.

450. Schreck, R., Albermann, K. ve Baeuerle, P.A. (1992). Nuclear factor kappa B: an oxidative stress-responsive transcription factor of eukaryotic cells (a review). *Free Radic Res Commun*, 17, 221-237.
451. Schenk Robert K, Buser Daniel. Osseointegration :a reality.*Periodontol* 2000, 17, 1998, 22-35.
452. Schnitman, P.A., Shulman, L.B. (1979). Recommendations of the consensus development conference on dental implants. *J. Am. Dent. Assoc.* 98(3): 373-377
453. Schroeder, A. (1991). A brief history of implantology .In:”Oral Implantology Basics ITI Hollow Cylinder System .”Eds. A Schroeder, F. Sutter, G. Krekeler, 60, Thieme Medical Publishers Inc., New York
454. Schou, S., Holmstrup, P., Stoltze, K., Hjorting-Hansen, E., Fiehn, N.E., Skovgaard, L.T. Probing around implants and teeth with healthy or inflamed peri-implant mucosa/gingiva. A histologic comparison in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *Clin Oral Implants Res.* 2002;13(2):113-26.
455. Schou, S., Holmstrup, P., Worthington, H.V., Esposito, M. Outcome of implant therapy in patients with previous tooth loss due to periodontitis. *Clin Oral Implants Res.* 2006;17(Suppl 2):104-23.
456. Schuckit, M.A. Overview of alcoholism. *J Am Dent Assoc.* 1979;99(3):489-93.
457. Schwarz F, Herten M, Sager M, Wieland M, Dard M,Becker J (2007). Bone regeneration in dehiscence-type defects at chemically modified (SLActive) and conventional SLA titanium implants: a pilot study in dogs. *J Clin Periodontol* 34: 78-86.
458. Schwarz F, Sculean A, Romanos G, Herten M, Horn N, Scherbaum W,Becker J (2005). Influence of different treatment approaches on the removal of early plaque biofilms and the viability of SAOS2 osteoblasts grown on titanium implants. *Clin Oral Investig* 9: 111-117.
459. Scully C, Beyli M, Feirrerro M, Ficarra G, Gill Y, Griffiths M, et al. Update on oral lichen planus: aetiopathogenesis and management. *Crit Rev Oral Biol Medical*1998;9:86–122.
460. Scully C, Gorsky M, Nur FL. Aphthous Ulcerations. *Dermatologic Therapy* 2002;15: 185-205.

461. Scully C, Eisen D, Carrozzo M. Management of oral lichen planus. *Am J Clin Dermatol* 2000;1: 287–306.
462. Sculley, D. V., Langley-Evans, S.C. (2002). Salivary antioxidants and periodontal disease status. *Proc. Nutr. Soc.* 61, 137-143.
463. Seifried HE, Anderson DE, Fisher EI, Milner JA. A review of the interaction among dietary antioxidants and reactive oxygen species. *J Nutr Biochem.* 2007; 18(9): 567-579.
464. Seifried HE, Anderson DE, Sorkin BC, Costello RB. Free radicals: the pros and cons of antioxidants. Executive summary report. *J Nutr.* 2004; 134(11): 3143S-3163S.
465. Seki S, Kitada T, Sakaguchi H, Nakatani K, Wakasa K. Pathological significance of oxidative cellular damage in human alcoholic liver disease. *Histopathol* 2003; 42: 365-71.
466. Sekine, H.(1986). Mobility characteristics and tactile sensitivity of osseointegrated fixture-supporting systems. In: van Steenberghe D (ed). *Tissue integration in oral and maxillofacial reconstructions*. Amsterdam: Excerpta Medica, 326-332
467. Selwitz, R. H., Ismail, A. I., and Pitts, N. B. (2007). Dental caries. *Lancet* 369, 51–59.
468. Sennerby L, Meredith N. Resonance frequency analysis: measuring implant stability and osseointegration. *Compend Contin Educ Dent.* 1998 May;19(5):493-8, 500, 502; quiz 504.
469. Seymour, G.J., Powell, R.N., Davies, W.I. The immunopathogenesis of progressive chronic inflammatory periodontal disease. *J Oral Pathol.* 1979;8(5):249-65.
470. Sezer E, Oozugurlu F, Ozyurt H, Sahin S, Etikan I. Lipid proxidation and antioxidant status in lichen planus. *Clin Exp Dermatol* 2007;32:430-4.
471. Sharpe MA, Robb SJ, Clark JB. Nitric oxide and Fenton/Haber-Weiss chemistry: nitric oxide is a potent antioxidant at physiological concentrations. *J Neurochem.* 2003; 87(2): 386-394.
472. Shashy RG, Ridley MB. Aphthous ulcers: A difficult clinical entity. *Am. J. Otolaryngol* 2000;21: 389-393.

473. Simunek A, Vokurkova J, Kopecka D, Celko M, Mounajjed R, Krulichova I, Skrabkova Z. Evaluation of stability of titanium and hydroxyapatite-coated osseointegrated dental implants: a pilot study. *Clin Oral Impl Res.*13, 2002;75-79
474. Sofuoğlu A, Sofuoğlu İP, Uc D, et al. Periodontal olarak hastalıklı bireylerde başlangıç periodontal tedavisi ile birlikte taurin jel uygulamasının değerlendirilmesi. *Hacettepe Dişhekimliği Fakültesi Dergisi* 2007; 31 (2): 9-15.
475. Somogyi A, Rosta K, Pusztai P, Tulassay Z, Nagy G (2007) Antioxidant measurements. *Physiol Meas* 28:R41–R55
476. Sompong, W., Cheng, H. Adisakwattana, S. 2015. Protective effects of ferulic acid on high glucose-induced protein glycation, lipid peroxidation, and membrane ion pump activity in human erythrocytes. *Plos one*, DOI: 10.1371/journal.pone.0129495.
477. Southward, K. (2011). The systemic theory of dental caries. *Gen. Dent.* 59, 367–373;quiz 374–375.
478. Spiekermann, H., Donalt, K., Hassel, T. (1995). *Color atlas of dental medicine Implantology*. Ed: Rateitschak KH, Newyork.
479. Stanford, C., Brand, R.(1999). Toward an Understanding of Implant Occlusion and Strain Adaptive Bone Modeling and Remodeling. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 81: 553-561
480. Staudte, H., Guntsch, A., Volpel, A., Sigusch, B. W. Vitamin C attenuates the cytotoxic effects of *Porphyromonas gingivalis* on human gingival fibroblasts. *Arch Oral Biol*, 2010. 55(1): p. 40-5.23.
481. Steenberghe D.V., Qurynen M., Moly L., Jacobs R. Impact of systemic diseases and medication on osseointegration. *Periodontology* 2000, 33, 2003, 163-171.
482. Steinbeck, M.J., Appel, W.H. Jr., Verhoeven, A.J. ve Karnovsky, M.J. (1994). NADPH-oxidase expression and in situ production of superoxide by osteoclasts actively resorbing bone. *J Cell Biol*, 126, 765-772.
483. Steinemann, S.G. Titanium--the material of choice? *Periodontol* 2000. 1998;17:7-21.

484. Stellingsma, C., Vissink, A., Meijer, H.J., Kuiper, C., Raghoobar, G.M. Implantology and the severely resorbed edentulous mandible. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2004;15(4):240-8.
485. Stookey, G. K. (2008). The effect of saliva on dental caries. *J. Am. Dent. Assoc.* 139(Suppl.), 11S–17S. doi: 10.14219/jada.archive.2008.0347
486. Streckfus, C.F. ve Bigler, L.R. (2002). Saliva as a diagnostic fluid. *Oral Dis*, 8, 69-76.
487. Strietzel FP, Reichart PA, Kale A, Kulkarni M, Wegner B., Kuchler I. Smoking interferes with the prognosis of dental implant treatment: a systematic review and meta analysis. *J Clin Periodontol* 2007; 34:523-544
488. Su H, Gornitsky M, Velly AM, Yu H, Benarroch M, Schipper HM. Salivary DNA, lipid, and protein oxidation in non-smokers with periodontal disease. *Free Radic Biol Med* 2009; 46: 914-921.
489. Suboh, S.M., Bilto, Y.Y. Aburjai, T.A. 2004. Protective effects of selected medicinal plants against prote in degradation, lipid peroxidation and deformability loss of oxidatively stressed human erythrocytes. *Phytotherapy Research*, 18: 280-284.
490. Sullivan, D.Y., Sherwood, R.L., Collins, T.A. (1996). The reverse-torque test:a clinical report. *Int. J. Oral Maxillofac. Impl.* 11:179-185
491. Suresh DR, Vamseedhar Annam, Pratibha K, Maruti Prasad BV. Total antioxidant capacity – a novel early bio-chemical marker of oxidative stress in HIV infected individuals. *J Biomed Sci*2009;16:61-5.
492. Sykaras N, Iacopino AM, Marker VA, Triplett RG, Woody RD. Implant materials, designs, and surface topographies: their effect on osseointegration. A literature review. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2000;15(5):675-90.
493. Tarry-Adkins, J.L., Fernandez-Twinn, D.S., Chen, J.H., Hargreaves, I.P., Neergheen, V., Aiken, C.E. Ozanne, S.E. 2016. Poor maternal nutrition and accelerated postnatal growth induces an accelerated aging phenotype antioxidative stress in skeletal muscle of male rats. *Advance Publications*, 9(10): 1221-1229.
494. Thomas, M.J. (1995) The Role Of Free Radicals And Antioxidants: How Do We Know That They Are Working? *Critical Rew. Food. Sci. And Nutrit.* 35(1-2): 21-39.

495. Tomasi, C., Tessarolo, F., Caola, I., Wennstrom, J., Nollo, G., Berglundh, T. Morphogenesis of peri-implant mucosa revisited: an experimental study in humans. *Clin Oral Implants Res.* 2014;25(9):997-1003.
496. Tomofoji, T., Ekuni, D., Sanbe, T. (2009). Effects of vitamin C intake on gingival oxidative stress in rat periodontitis. *Free Radic Biol Med.* 46:163-168.
497. Tonetti MS, Schmid J, Pathogenesis of implant failures .*Periodontology* 2000 1994. 4:127-138
498. Tóthová, L', Celecová, V., and Celec, P. (2013). Salivary markers of oxidative stress and their relation to periodontal and dental status in children. *Dis. Markers* 34, 9–15.
499. Tóthová, L., Kamodyová, N., Cervenka, T., and Celec, P. (2015). Salivary markers of oxidative stress in oral diseases. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 5:73. doi: 10.3389/fcimb.2015.00073
500. Tulunoglu, O., Demirtas, S., and Tulunoglu, I. (2006). Total antioxidant levels of saliva in children related to caries, age, and gender. *Int. J. Paediatr. Dent.* 16,186–191.
501. Túnez I, Feijóo M, Huerta G, et al. The effect of infliximab on oxidative stress in chronic inflammatory joint disease. *Curr Med Res Opin* 2007; 23:1259–1267.
502. Turkyilmaz, I. (2006). A comparison between insertion torque and resonance frequency in the assessment of torque capacity and primary stability of Branemark system implants. *Journal of Oral Rehabilitation*, 1: 365–76
503. Valderrama P, Wilson TG, Jr. (2013). Detoxification of implant surfaces affected by peri-implant disease: an overview of surgical methods. *Int J Dent* 2013: 740680.
504. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.*2007; 39(1): 44-84.
505. Valko M, Morris H, Cronin MT. Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr Med Chem.* 2005;12(10): 1161-208.

506. Valko, M., Rhodes, C.J., Moncol, J., Izakovic, M. ve Mazur, M. (2006). Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact*, 160, 1-40.
507. van Tits, L.J., Hak-Lemmers, H.L., Demacker, P.N., Stalenhoef, A.F. ve Willems, P.H. (2000). Oxidized low-density lipoprotein induces calcium influx in polymorphonuclear leukocytes. *Free Radic Biol Med*, 29, 747-755.
508. Viskupicova, J., Blaskovic, D., Galiniak S., Soszyński, M., Bartosz, G., Horakova, A. Sadowska-Bartos, I.L. 2015. Effect of high glucose concentration on human erythrocytes in vitro. *Redox Biology*, 5: 381–387.
509. Vlkova, B. and P. Celec, Does *Enterococcus faecalis* contribute to salivary thiobarbituric acid-reacting substances? *In Vivo*, 2009.23(2): p. 343-5.
510. Von Wilmowsky, C., Stockmann, P., Harsch, I., Amann, K., Metzler, P., Lutz, R., Moest, T., Neukam, F.W. , Schlegel, K.A. Diabetes mellitus negatively affects peri-implant bone formation in the diabetic domestic pig. *J Clin Periodontol*. 2011;38(8):771-9.
511. Walker, F., Shand, J. Influence of alcohol on collagen synthesis in vitro. *Lancet*. 1972;1(7744):233-4.
512. Wang, J., Schipper, H. M., Velly, A. M., Mohit, S., and Gornitsky, M. (2015). Salivary biomarkers of oxidative stress: a critical review. *Free Radic. Biol. Med*. 85, 95–104. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.04.005
513. Ward, B.P., Schendel, S.A., Hausamen, J.E. (1999). Maxillofacial Surgery, 1563-1580
514. Weber HP, Morton D, Gallucci GO, et al. Consensus statements and recommended clinical procedures regarding loading protocols. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2009;24 Suppl:180-3.
515. Weiss, C.M. (1986). Tissue integration of dental endosseous implants: description and comparative analysis of the fibro-osseous integration and osseous integration systems. *J. Oral Implantol.*, 12 (2): 169-214
516. Weiss, C.M. (1987). A comparative analysis of fibro-osteal and osteal integration and other variables that affect long term bone maintenance around dental implants. *Oral Implantol.*, 13 (3): 467–87.
517. Wenworth P, McDunn JE, Wentworth AD, Takeuchi C, Nieva J, Jones T, Bautista C, Ruedi JM, Gutierrez A, Janda KD, Babior BM, Eschnmoser A,

- Lerner RA. Evidence for antibody-catalyzed ozone formation in bacterial killing and inflammation. *Science* 2002;298: 2195-2199.
518. Wennstrom J, Lindhe J (1983). Plaque-induced gingival inflammation in the absence of attached gingiva in dogs. *J Clin Periodontol* 10: 266-276.
519. Weyant, R.J. Characteristics associated with the loss and peri-implant tissue health of endosseous dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1994;9(1):95-102.
520. Williamson, R., Davis, C.L. Drug-dependent, alcohol-dependent, and mental patients: clinical study of oral surgery procedures. *J Am Dent Assoc*. 1973;86(2):416-9.
521. Winterbourn, CC., Kettle, AJ. 2000. Biomarkers of myeloperoxidase derived hypochlorous acid. *Free Rad. Biol. Med.*,29: 403-409.
522. Witko-Sarsat V, Friedlander M, Capeillere-Blandin C, Nguyen-Khoa T, Nguyen AT, Zingraff J, Jungers P, Descamps-Latscha B. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int* 1996; 49: 1304-1313.
523. Witko-Sarsat V, Friedlander M, Nguyen-Khoa T, et al. Advanced oxidation protein products as novel mediators of inflammation and monocyte activation in chronic renal failure. *J Immunol* 1998; 161: 2524-2532.
524. Witte MB, Barbul A. General principles of wound healing. *Surg Clin N Amer* 1997; 77: 509-28.
525. Wood N, Johnson RB. The relationship between tomato intake and congestive heart failure risk in periodontitis subjects. *J Clin Periodontol* 2004;31:574-80.
526. Wu LL, Chiou CC, Chang P.Y, Wu JT. Urinary 8-OHdG: a marker of oxidative stress to DNA and a risk factor for cancer, atherosclerosis and diabetics, *Clinica Chimica Acta* 2004; 339: 1-9.
527. Yager DR, Kulina RA, Gilman LA. Wound fluids: a window into the wound environment? *Int J Low Extrem Wounds* 2007; 6:262-72.
528. Yang J, Lam EWN, Hammad HM, Oberley TD, Oberley LW. Antioxidant enzyme levels in oral squamous cell carcinoma and normal human oral epithelium. *J Oral Pathol Med*. 2002; 31: 71-77.



529. Yang S.M., Shin S.Y., Kye S.B. Relationship between implant stability measured by resonance frequency analysis (RFA) and bone loss during early healing period. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 12-19.
530. Yang, W., Fu, J., Yu, M., Huang Q., Wang, D., Xu, J., Deng, Q., Yao, P., Huang, F. Liu, L. 2012. Effects of flaxseed oil on anti-oxidative system and membrane deformation of human peripheral blood erythrocytes in high glucose level. *Lipids in Health and Disease*, 11: 88-97
531. Yates, S., Rayner, T.E. (2002). Transcription factor activation in response to cutaneous injury: role of AP-1 in reepithelialization. *Wound Repair Regen*, 10, 5-15.
532. Yeoh-Ellerton S, Stacey MC. Iron and 8-isoprostane levels in acute and chronic wounds. *J Invest Dermatol* 2003; 121:918-25.
533. Yiyenoğlu ÖB. Tekrarlayan Gebelik Kayıplarında Total Antioksidan Seviye, Total Oksidan Seviye ve Oksidatif Stres İndeksi Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi: Prospektif Kontrollü Klinik Çalışma, Tıpta Uzmanlık Tezi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gaziantep 2010.
534. Yokuş B, Çakır DÜ. İn vivo oksidatif DNA hasarı biyomarkeri; 8-hydroxy 2'-deoxyguanosine T *Clin J Med Sci* 2002; 22: 535-543.
535. Yoshikawa T, Toyokuni S, Yamamoto Y, Naito Y.(eds). *Free radicals in Chemistry Biology and Medicine*, OICA International, London, 2000.
536. Zappacosta, B., Persichilli, S., De Sole, P., Mordente, A. ve Giardina B. (1999) Effect of smoking one cigarette on antioxidant metabolites in the saliva of health smokers. *Arch Oral Biol*;44:485-488
537. Zarb, G.A. The edentulous milieu. *J Prosthet Dent*. 1983;49(6):825-31.
538. Zarb, G., Albrektsson, T. (1991). Osseointegration—A requiem for the periodontal ligament? An editorial. *Int. J. Periodont. Res. Dent.*, 11: 88–91
539. Zarb, G., Albrektsson, T. (1998). Consensus report:towards optimized treatment outcomes for dental implants. *J. Prosthet. Dent*. 80: 641-664
540. Zhang, T., Andrukhov, O., Haririan, H., Muller-Kern, M., Liu, S., Liu, Z., et al. (2015). Total antioxidant capacity and total oxidant status in saliva of periodontitis patients in relation to bacterial load. *Front. Cell. Infect. Microbiol*. 5:97.

541. Zhiqiang Liu, Yan Liu, Yiqing Song, Xi Zhang, Songlin Wang and Zuomin Wang. (2014) Systemic Oxidative Stress Biomarkers in Chronic Periodontitis: A Meta-Analysis. *Disease Markers* 2014, 1-10.
542. Zitzmann, N.U., Berglundh, T. Definition and prevalence of peri-implant diseases. *J Clin Periodontol.* 2008;35(8 Suppl):286-91.

## FORMLAR

1

### HASTA TAKİP FORMU

1. Hasta grubu:
  - Pİ. periimplantitisli
  - MKK. periimplant dokularında marjinal kemik kaybı olan
  - Sİ. Sağlıklı implant
  - SK.Sağlıklı Kontrol
2. Adı Soyadı:
3. Doğum yeri ve tarihi:
4. Cinsiyet: 1. Erkek 2. Kadın
5. Sistemik hastalık var mı?: .....
6. Sürekli kullandığınız ilaç ya da ilaçlar ve süresi:
7. Son 3 ay içinde antibiyotik kullandınız mı?.....
8. Son 6 ay içinde periodontal tedavi gördünüz mü? .....
9. Sigara kullanıyor musunuz? Evet Hayır Evet ise;  
.....paket/gün
- 10.Dental implantın uygulanma tarihi: .../.../.....
- 11.İmplantüstü protezin uygulanma tarihi: .../.../.....

Tükürükte incelenecek oksidan ve antioksidan biyomarkerları	konsantrasyon
1. Total Oksidan Seviye (TOS)	
2. Tiyobarbitürik asit reaktif maddeleri (TBARM)	
3. İleri oksidasyon protein ürünleri (AOPP)	
4. Ferrik Redükten Antioksidan Potansiyel (FRAP)	
5. Ürik asit (ÜA)	
6. Total antioksidan seviye ( TAS)	

1

**ETİK KURUL KARARI**

T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı :109

11.05.2016

Konu :Doç. Dr. Meltem Koray

Sayın Doç. Dr. Meltem KORAY  
Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

İlgil: Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı nın 19/04/2016 tarih ve 143180 sayılı yazısı.

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz 2016/22 dosya nolu "Dental İmplantların Uzun Dönem Başarısında Tükürükteki Oksidatif Streslerin ve Antioksidanların Etkinliğinin Karşılaştırmalı Olarak İncelenmesi" başlıklı çalışma kurumumuzun 11/05/2016 tarih ve 33 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof.Dr. Gamze Aren  
İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Klinik  
Araştırmalar Etik Kurul Başkan Y.

Eki: İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu

## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

<b>Adı</b>	Zeynep Seda	<b>Soyadı</b>	PEKÇETİN
<b>Doğ.Yeri</b>	Sakarya	<b>Doğ.Tar.</b>	19.06.1988
<b>Uyruğu</b>	TC	<b>TC Kim No</b>	39754456542
<b>Email</b>	zsedap@hotmail.com	<b>Tel</b>	05301231906

### Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
<b>Doktora</b>	İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü	
<b>Yük.Lis.</b>	İstanbul Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi	2012
<b>Lisans</b>	İstanbul Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi	2012
<b>Lise</b>	Sakarya Anadolu Lisesi	2006

### İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.			-
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	Çok iyi	Orta	İyi	57,500	

\*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
<b>LES Puanı</b>	82,17660		
<b>(Diğer) Puanı</b>			

### Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Word	Çok iyi
Excel	Çok iyi
Powerpoint	Çok iyi

### Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

### Özel İlgi Alanları (Hobileri):

## DENTAL İMPLANTLARIN BAŞARISINDA TÜKÜRÜKTEKİ OKSİDAN VE ANTİOKSİDANLARIN ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRMALI OLARAK İNCELENMESİ

ORIJINALLIK RAPORU

<b>%3</b>	<b>%1</b>	<b>%1</b>	<b>%2</b>
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

<b>1</b>	Submitted to Marmara University Öğrenci Ödevi	<b>%1</b>
<b>2</b>	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	<b>%1</b>
<b>3</b>	ARKAR, Haluk, TOK SEVİ, Emine Sevinç and BİLDİK, Tezan. "Çocukluk Çağı Kaygı Bozukluklarında Bilişsel Davranışçı Terapi, İlaç Tedavisi ve Kombine Tedavinin Etkililiğinin Karşılaştırılması", Türkiye Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği, 2016. Yayın	<b>&lt;%1</b>
<b>4</b>	bapotomasyon.kku.edu.tr İnternet Kaynağı	<b>&lt;%1</b>
<b>5</b>	acikarsiv.ankara.edu.tr İnternet Kaynağı	<b>&lt;%1</b>
<b>6</b>	Submitted to Konya Necmettin Erbakan University	<b>&lt;%1</b>