

# Peri-implantitisli Hastalarda Peri-implant Oluğu Sıvısı Biyokimyasal Mediator Seviyeleri ve Klinik Parametrelerin Değerlendirilmesi

## Evaluation of Peri-implant Crevicular Fluid Biochemical Mediator Levels and Clinical Parameters in Patients with Peri-implantitis

**Dt. Ozan Burak İSKEFLİ**

İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi,  
Periodontoloji Anabilim Dalı, İstanbul  
**Orcid ID:** 0000-0002-6381-5659

**İslim KALELER**

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,  
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul  
İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Enstitüsü,  
Moleküler Tıp Anabilim Dalı İstanbul  
**Orcid ID:** 0000-0002-2712-7955

**Dr. Öğr. Üyesi Şule BATU**

İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi,  
Temel Tıp Bilimleri Anabilim Dalı, İstanbul  
**Orcid ID:** 0000-0002-6834-477X

**Prof. Dr. Erhan FIRATLI**

İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi,  
Periodontoloji Anabilim Dalı, İstanbul  
**Orcid ID:** 0000-0002-4154-6929

**Geliş tarihi: 13.02.2024**

**Kabul tarihi: 13.05.2024**

**doi: 10.5505/yeditepe.2024.63935**

**Yazışma adresi:**

Prof. Dr. Erhan FIRATLI

**Adres:** Prof. Dr. Cavit Orhan Tütengil Sokak. No.4  
Vezneciler-Fatih/İstanbul

**Tel:** +90 212 440 00 00

**E-posta:** erhanfiratli@gmail.com

**ÖZET**

**Amaç:** Bu çalışmada, peri-implantitisin karakteristik klinik parametrelerine non-invaziv alternatifler olarak, çeşitli biyokimyasal parametreleri değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya, sağlıklı peri-implant dokusu bulunan 40 ve peri-implantitisle sahip 40 implant olmak üzere toplam 80 implant dahil edildi. Demografik verilerin kaydedilmesiyle beraber plak indeksi, sondalamada kanama indeksi, keratinize doku genişliği, sondalama derinliği miktarı ve püy varlığı verileri ölçüldü. Biyokimyasal analiz, peri-implant oluk sıvısında (PİOS) IL-1 $\beta$ , IL-12, IL-17, IL-23, MCP-1, M-CSF, RANKL, OPG ve TRAF6 düzeylerini belirlemek amacıyla ELISA yöntemiyle gerçekleştirildi.

**Bulgular:** Peri-implantitis grubunda, plak indeksi ( $p<0,01$ ), sondalamada kanama ( $p<0,01$ ) ve sondalama derinliği ( $p<0,001$ ) anlamlı derecede yüksek bulundu, ancak keratinize doku genişliği anlamlı derecede düşük bulundu ( $p<0,01$ ). Peri-implantitis grubunda IL-17 ( $p<0,05$ ), M-CSF ( $p<0,01$ ) ve TRAF6 ( $p<0,01$ ) düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunurken, IL-23 düzeyleri anlamlı derecede düşük bulundu ( $p<0,01$ ).

**Sonuç:** Peri-implant hastalıkların erken tanısında potansiyel biyobelirteç olarak PİOS'de IL-17, IL-23, M-CSF ve TRAF6 seviyeleri ve olası etkileşimlerinin takibi, değerli ve tekrarlanabilir bir yöntem olarak düşünülebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Peri-implant oluşu sıvısı, peri-implantitis, sitokinler, biyobelirteçler, dental implantlar.

**ABSTRACT**

**Aim:** In this study, we aimed to evaluate various biochemical parameters as non-invasive alternatives to the characteristic clinical parameters of peri-implantitis.

**Materials and Method:** Our study included a total of 80 implants, consisting of 40 implants with healthy peri-implant tissues and 40 implants with peri-implantitis. Demographic data were analyzed, including plaque index, bleeding on probing, width of keratinized tissue, probing depth, and presence of pus. Biochemical analysis was conducted using ELISA to determine the levels of IL-1 $\beta$ , IL-12, IL-17, IL-23, MCP-1, M-CSF, RANKL, OPG, and TRAF6 in peri-implant crevicular fluid.

**Results:** The peri-implantitis group exhibited significantly higher mean values for plaque index ( $p<0.01$ ), bleeding on probing ( $p<0.01$ ), and probing depth ( $p<0.001$ ), while the width of keratinized mucosa was found to be significantly lower ( $p<0.01$ ). Furthermore, the peri-implantitis group demonstrated significantly higher levels of IL-17 ( $p<0.05$ ), M-CSF ( $p<0.01$ ), and TRAF6 ( $p<0.01$ ), whereas IL-23 levels were sig-

nificantly lower ( $p < 0.01$ ).

**Conclusion:** Monitoring IL-17, IL-23, M-CSF and TRAF6 levels and their possible interactions in PIOS as potential biomarkers for early diagnosis of peri-implant diseases can be considered as a valuable and reproducible method.

**Keywords:** Peri-implant crevicular fluid, peri-implantitis, cytokines, biomarkers, dental implants.

## GİRİŞ

Peri-implantitis, dental implantların çevresinde hem yumuşak hem de sert dokuları etkileyen enflamatuvar durumdur. Klinik olarak peri-implantitis bölgelerinde kızarıklık, ödem, yumuşak doku büyümesi, püvy varlığı, sondalama sırasında kanama, artan sondalama derinliği gibi görsel enflamasyon belirtilerinin yanı sıra implant çevresinde yer alan destekleyici kemiğin ilerleyici kaybı da görülmektedir.<sup>1</sup> Hastalığın erken tespiti ve uygun tedavi, peri-implant dokudaki enflamasyonun iyileşmesi ve yüksek oranda diş ve/veya implant kaybının önlenmesi için önemlidir. Plak indeksi, sondalama sırasında kanama, keratinize doku genişliği, sondalama derinliği, püvy varlığı, süpürasyon, implant mobilitesi ve radyografik incelemeler peri-implantitis tanısında kullanılan parametrelerdir.<sup>2</sup> Her ne kadar kullanılan bu klinik parametreler, peri-implant durumlarının teşhisi için yaygın olarak kabul edilse de peri-implantitisin teşhis edilmesinde ve prognozunda, tekrarlanabilir minimal invaziv yöntemlerin araştırılmasına ihtiyaç vardır.<sup>3</sup> Peri-implant durumlarında biyobelirteç değerlendirmesi için tükürük ve peri-implant oluğu sıvısı (PIOS) gibi invaziv olmayan ve kolay elde edilebilen biyolojik sıvılar teşhis materyali olarak avantaj sunmaktadır. Gingival pleksus damarlarından kaynaklanan PIOS, ozmotik aracılı bir enflamatuvar eksudadır ve DOS (diş eti oluğu sıvısı)'ye benzer şekilde PIOS de hem konaktan hem de bakterilerden kaynaklanan çeşitli ürünleri içerir. Böylelikle, peri-implant mukozal enflamasyonun yanı sıra doku ve kemik kaybına yönelik biyobelirteçlerin tanımlanmasını mümkün kılarlar.<sup>4</sup> Peri-implantitisin ana bulguları kemik yıkımı ve enflamasyon olduğundan, PIOS'de IL-1 $\beta$ , IL-12, IL-17, IL-23 gibi interlökinler (IL'ler) ile nükleer faktör kappa b ligandının reseptör aktivatörü (RANKL) ve osteoprotegerinin (OPG) gibi biyobelirteçler ve enzimler ilgi çekmektedir.<sup>5,6</sup>

IL'ler immün hücre aktivasyonunu, farklılaşmasını ve enflamatuvar yanıtları düzenleyen sitokinlerdir. IL-1 $\beta$ , IL-12, IL-17 ve RANKL gibi proenflamatuvar sitokinler, immün yanıtın düzenlenmesinde ve kemik rezorpsiyonunun kontrolünde önemli rol oynarlar.<sup>7</sup> IL-17, kronik periodontitisteki diğer yıkıcı sitokinlerin fonksiyonunu düzenleyerek osteoklastların aktivasyonuna ve enflamasyonun

ilerlemesine yol açar.<sup>8</sup> Monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1), monositler için en güçlü kemoatraktanlardan biridir ve yetişkin periodontitis hastalarının diş eti dokusunda MCP-1 geninin ekspresyonu gözlemlenmiştir.<sup>9,10</sup> Makrofaj koloni uyarıcı faktör (M-CSF veya CSF-1), monositlerin, makrofajların, miyeloid hücrelerin ve osteoklast progenitör hücrelerin hayatta kalmasını, çoğalmasını ve farklılaşmasını uyaran pleiotropik bir büyüme faktörüdür.<sup>11</sup> RANKL, preosteoklastların ve osteoklastların yüzeyindeki RANK'a doğrudan bağlanan bir proteindir. Hem osteoklast progenitörlerinin farklılaşmasını hem de olgun osteoklastların aktivitesini uyarır ve kemik rezorpsiyonuna neden olur.<sup>12-14</sup> Öte yandan, osteoklastogenez inhibitör faktör olarak da bilinen OPG, RANKL'nin dolaşımdaki tuzak çözünebilir reseptörüdür. RANK-RANKL etkileşimine karşı bir antagonist olarak görev yapar ve osteoklastogenezini inhibe eder. OPG, RANKL'nin RANK reseptörüne bağlanmasını önleyerek osteoklast diferansiyasyonunu, kemik resorpsiyonunu engeller.<sup>14</sup> TNF (tümör nekroz faktörü) reseptör ilişkili faktör 6 (TRAF6), çoklu sinyal rolleri nedeniyle bağışıklık, enflamasyon ve osteoporoz dahil olmak üzere çeşitli hastalık süreçlerinin düzenlenmesinde önemli bir kesişme noktasını temsil eder.<sup>15</sup>

Periodontitiste, enflamatuvar belirteçlerin kombinasyonu, periodontal hastalığın daha doğru bir şekilde değerlendirilmesini sağlayacak potansiyel olarak tamamlayıcı bir teşhis aracı olabilir.<sup>16</sup>

Bu çalışmanın amacı, dental implantları olan bireylerin sağlıklı implant ve peri-implantitis bölgelerinden alınan PIOS örneklerinde IL-1 $\beta$ , IL-12, IL-17, IL-23, MCP-1, M-CSF, RANKL, OPG ve TRAF6 biyobelirteçlerini araştırmak ve peri-implantitisi karakterize eden klinik parametrelerle ilişkilerini değerlendirmektir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Örneklerin Seçimi

Bu çalışma İstanbul Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (2017/167-49). Çalışma Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütüldü ve tüm katılımcılardan yazılı onamları alındı. Çalışmamız ile ilgili G\*Power 3.1 programı ile yapılan güç analizinde (alfa hata olasılığı=0,05); güç değeri 0,8 alınarak yapılan örneklem genişliği analizinde, toplam alınması gerekli örnek sayısı her grup için 36 olarak bulundu.<sup>17</sup> Çalışmamız İstanbul Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı kliniklerine başvuran hastalarda klinik ve radyografik değerlendirmeler sonucu peri-implantitis tanısı konulan, en az bir yıl boyunca sabit veya hareketli protezli implant kullanan kısmen dişsiz hastalarda, hem üst hem de alt çenede toplam 80 implant (peri-implantitis ve sağlıklı implant) bulunan 32 hasta üzerinde yapılmıştır. Kontrol grubunu sağlıklı peri-implantlar, hasta grubunu ise en az bir implant taşıyan peri-implantitis oluşturdu. Sağlık-

lı peri-implant dokulara sahip olan kontrol grubu AAP (The American Academy of Periodontology) kurallarına göre oluşturuldu. Buna göre radyografik açıdan sağlıklı implant çevresinde yivlerin açığa çıkmamış olması gerekmektedir.<sup>18</sup> Peri-implantitis grubu için tanı kriterleri olarak: 1) peri-implant dokularda sondalamada kanama ve/veya püvy varlığına eşlik eden enflamasyon bulguları olması, 2) protez yüklemesini takiben 1 yıl sonunda ilerleyici kemik kaybının görülmesi, 3) başlangıç radyografilerin olmaması halinde; implant boynunda  $\geq 3$  mm kemik kaybı ve/veya implant çevresinde  $\geq 6$  mm sondalama derinliği saptanılması kriterleri kullanıldı.

Son 3 ay içinde herhangi bir nedenle antibiyotik ve/veya antimikrobiyal tedavi gören, ciddi kalp hastalığı, kontrol edilemeyen hipertansiyon veya diyabet gibi durumları olan, kemik metabolizmasını etkileyen sistemik hastalıklar için reçeteli ilaç kullanan, hamile ve emziren, tütün ve tütün ürünleri kullanan ve 18 yaş altı hastalar araştırma dışında tutuldu. Plak indeksi, sondalama derinliği, sondalamada kanama, keratinize dokunun genişliği ve püvy varlığını içeren klinik ölçümlerin tamamı aynı klinisyen tarafından yapıldı.

### Örneklerin Toplanması

Her implantın çevresi, steril gazlı bez kullanılarak izole edildi ve ilgili bölgede plak uzaklaştırıldı. PİOS alınacak implant çevresi hava spreyi kullanılarak kurutuldu ve tükürük kontaminasyonunu önlemek için pamuk tampon ile izole edildi. PİOS, implantların hem mesio-bukkal hem de disto-bukkal yönlerinden standardize filtre kağıtları (Proflow Inc., NY, ABD) kullanılarak toplandı (Şekil 1). Filtre kağıtları, peri-implanter cep içerisine hafif direnç hissedilene kadar yerleştirildi ve burada 30 saniye bekletildi. Kan veya tükürük ile kontamine olduğu tespit edilen örnekler çalışma dışında tutuldu. Her implant için iki adet filtre kağıdı mikrosantrifüj tüp içerisine aktarıldı. Örnekler tartıldıktan sonra biyokimyasal analize kadar  $-80^{\circ}\text{C}$ 'lik dondurucuda saklandı.



Şekil 1. PİOS (peri-implant oluk sıvısı) örneklerinin toplanması

### Biyokimyasal Analiz

PİOS örnekleri oda sıcaklığında 1 saat bekletildikten sonra her bir mikrosantrifüj tüpüne 760  $\mu\text{l}$  fosfat tamponu (PBS, pH 7,4) ilave edildi. Tüpler vorteks ile karıştırıldı ve ardından 9400 rpm'de 3 dakika santrifüj edildikten sonra süpernatant temiz bir mikrosantrifüj tüpüne aktarıldı. IL-1 $\beta$ , IL-12, IL-17 ve IL-23 seviyeleri (Diaclone, Fransa; sırasıyla Kat No: 850.006.096, 950.075.096, 850.940.096 ve 850.920.096) ile MCP-1, OPG, RANKL, M-CSF ve TRAF6 düzeyleri (Abbkine, Çin; sırasıyla Kat No KET6001, KTE60224, KTE62865, KET62913 ve KTE60138) ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) kitleri kullanılarak ölçüldü. Tüm ayıraçlar kit protokolüne göre hazırlandı. Örnekler ve spesifik biyotinlenmiş monoklonal antikor, ELISA plaka kuyucuklarına eklendi, ardından inkübe edildi. Yıkama işleminin ardından tüm kuyucuklara streptavidin-HRP konjugat çözeltisi eklenerek inkübe edildi. Daha sonra plaka yıkandı ve tüm kuyucuklara substrat çözeltisi ilave edildi. Karanlıkta 5-15 dakika inkübasyonun ardından durdurma çözeltisi eklenerek reaksiyon durduruldu ve absorbans değerleri 450 nm'de (Thermo Fisher Scientific, Multiskan GO Spektrofotometre, Finlandiya) ölçüldü. Konsantrasyonlar standart eğri grafikleri kullanılarak hesaplandı.

### İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler, Number Cruncher Statistical System 2007 Statistical Software (Utah, ABD) programı kullanılarak yapıldı. Normal veya anormal dağılımı belirlemek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren değişkenler için bağımsız t testi, anormal dağılım gösteren değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kontrol ve test grupları arasındaki parametreleri karşılaştırmak için Ki-kare testi kullanıldı. Klinik parametreler ile çalıştığımız biyokimyasal belirteçler arasındaki korelasyonu belirlemek için Pearson korelasyon analizi kullanıldı. p değeri  $<0,05$  olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### BULGULAR

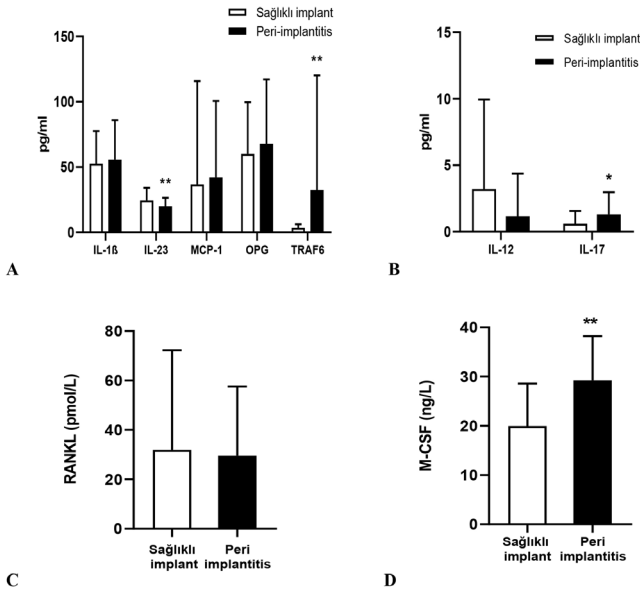
Hasta ve kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmektedir. Çalışmamıza 23'ü kadın (31 sağlıklı implant ve 28 peri-implantitis) ve 9'u erkek (9 sağlıklı implant ve 12 peri-implantitis) olmak üzere toplamda 32 kişi dahil edilmiştir. Plak indeksi (%67,92-%90,00;  $p<0,01$ ), ortalama sondalamada kanama (%40,00-%69,00;  $p<0,01$ ), keratinize doku genişliği (0,60 mm-0,25 mm;  $p<0,01$ ), sondalama derinliği (2,15 mm-5,81 mm;  $p<0,001$ ) ve püvy varlığı (0 implant-13 implant;  $p<0,001$ ) açısından gruplar arasında anlamlı farklılıklar bulunmuştur.

**Tablo 1:** Sağlıklı implant ve peri-implantitis grubunun demografik ve klinik özellikleri

	Sağlıklı implant (n=40)	Peri-implantitis (n=40)
Yaş (ort ± ss) <sup>ε</sup>	62,32±7,82	60,6±10,81
Cinsiyet		
Erkek	9 (%22)	12 (%30)
Kadın	31 (%78)	28 (%70)
İmplantların Dağılımı <sup>†</sup>		
Üst çene	2 (%5)	18 (%45) *
Alt çene	38 (%95)	22 (%55)
Sabit	22 (%55)	35 (%88) **
Hareketli	18 (%45)	5 (%12)
Plak indeksi (%) <sup>‡</sup>	67,92±39,29	90,00±19,00 *
Sondalamada kanama (%) <sup>‡</sup>	40±40	69±40 *
Keratinize Doku Genişliği (mm) <sup>‡</sup>	0,60±0,84	0,25±0,9 *
Sondalama derinliği (mm) <sup>‡</sup>	2,15±0,65	5,81±1,94 **
Püy varlığı (n) <sup>‡</sup>		
Var	0 (%0)	13 (%32) **
Yok	40 (%100)	27 (%68)

ε Bağımsız t testi, †Ki Kare testi, ‡Mann Whitney U testi, \*, p<0,01; \*\*, p<0,001; istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut. ort = ortalama, ss = standart sapma.

Ortalama IL-17 (0,60-1,30 pg/ml; p<0,05) (Şekil 2b), M-CSF (19,94-29,25 ng/L; p<0,01) (Şekil 2d) ve TRAF6 (3,39-32,42 pg/ml; p<0,01) (Şekil 2a) seviyeleri, sağlıklı implant grubuyla karşılaştırıldığında peri-implantitis grubunda anlamlı derecede yüksek bulundu. Ortalama IL-23 (24,38-19,99 pg/ml; p<0,01) (Şekil 2a) düzeyinin ise peri-implantitis grubunda anlamlı derecede azaldığı tespit edildi. Diğer biyokimyasal parametrelerde anlamlı bir fark saptanmamıştır.



**Şekil 2.** Peri-implantitis ve sağlıklı implant grubunun PİOS numunelerinde IL-1β, IL-12, IL-17, IL-23, MCP-1, M-CSF, RANKL, OPG ve TRAF6 düzeyleri (\*p<0,05; \*\*p<0,01). IL: İnterlökin, MCP-1: Monosit kemoattractan protein-1, OPG: Osteoprotegerin, TRAF6: Tümör nekroz faktörü reseptör ilişkili faktör 6, RANKL: Nükleer faktör kappa B ligandının reseptör aktivatörü, M-CSF: Makrofaj koloni uyarıcı faktör.

Tablo 2'de gösterildiği gibi, IL-17 ve M-CSF (r=0,279; p=0,012), IL-17 ve sondalama derinliği (r=0,316, p=0,004), IL-17 ve plak indeksi (r=0,247, p=0,027), M-CSF ve sondalama derinliği (r=0,322, p=0,004), TRAF6 ve sondalama

sırasında kanama (r=0,244, p=0,029), TRAF6 ve sondalama derinliği (r=0,328, p=0,003) ile TRAF6 ve püy varlığı (p=0,368, p=0,001) aralarında pozitif anlamlı korelasyonlar bulunmuştur. IL-23 ve M-CSF (r=-0,265; p=0,017), IL-23 ve sondalama derinliği (r=-0,294, p=0,008), M-CSF ve keratinize doku genişliği (r=-0,276, p=0,013), ile RANKL ve plak indeksi (r=-0,229, p=0,041) arasında negatif anlamlı korelasyonlar bulunmuştur.

**Tablo 2:** Klinik ve biyokimyasal parametrelerin ilişkileri

	Plak indeksi	Sondalama mada kanama	Keratinize Doku Genişliği	Sondalama derinliği	Püy varlığı	IL-17 (pg/ml)	IL-23 (pg/ml)	M-CSF (ng/L)	TRAF6 (pg/ml)
Plak indeksi	r	0,557	-0,655	0,408	0,111	0,247	-0,218	0,216	0,062
	p	0,0001	0,0001	0,0001	0,328	0,027	0,052	0,054	0,582
Sondalamada kanama	r	0,557	-0,436	0,488	0,278	-0,046	-0,046	0,074	0,244
	p	0,0001	0,0001	0,0001	0,013	0,687	0,683	0,514	0,029
Keratinize Doku Genişliği	r	-0,655	-0,436	-0,304	-0,059	-0,094	0,210	-0,276	-0,102
	p	0,0001	0,0001	0,006	0,604	0,408	0,061	0,013	0,368
Sondalama derinliği	r	0,408	0,488	-0,304	0,646	0,316	-0,294	0,322	0,328
	p	0,0001	0,0001	0,006	0,0001	0,004	0,008	0,004	0,003
Püy varlığı	r	0,111	0,278	-0,059	0,646	0,057	-0,218	0,007	0,368
	p	0,328	0,013	0,604	0,0001	0,616	0,052	0,953	0,001
IL-17 (pg/ml)	r	0,247	-0,046	-0,094	0,316	0,057	-0,045	0,279	-0,024
	p	0,027	0,687	0,408	0,004	0,616	0,694	0,012	0,834
IL-23 (pg/ml)	r	-0,218	-0,046	0,210	-0,294	-0,218	-0,045	-0,265	-0,075
	p	0,052	0,683	0,061	0,008	0,052	0,694	0,017	0,51
M-CSF (ng/L)	r	0,216	0,074	-0,276	0,322	0,007	0,279	-0,265	0,045
	p	0,054	0,514	0,013	0,004	0,953	0,012	0,017	0,689
TRAF-6 (pg/ml)	r	0,062	0,244	-0,102	0,328	0,368	-0,024	-0,075	0,045
	p	0,582	0,029	0,368	0,003	0,001	0,834	0,51	0,689

Pearson korelasyon analizi, \* p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001; istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut.

IL: İnterlökin, M-CSF: Makrofaj koloni uyarıcı faktör, TRAF6: TNF (tümör nekroz faktörü) reseptör ilişkili faktör 6

## TARTIŞMA

Bu çalışmanın amacı, dental implantları olan bireylerin sağlıklı implant ve peri-implantitis bölgelerinden alınan PİOS örneklerinde IL-1β, IL-12, IL-17, IL-23, MCP-1, M-CSF, RANKL, OPG ve TRAF6 biyobelirteçlerini araştırmak ve peri-implantitisi karakterize eden klinik parametrelerle ilişkilerini değerlendirmektir. Peri-implantitis, dental implant çevresinde diş eti çekilmeleri, sondalama derinliğinde artış, peri-implanter kemik dokusu kaybı ve püy oluşumu ile karakterizedir.<sup>19</sup> İnvaziv olmayan yöntemlerle elde edilebilen PİOS, dental implant tedavisinde, bölgesel olarak implant çevresi hakkında çeşitli durumları yansıtabilecek ve gerektiğinde tekrarlanabilen sıvı biyopsi formu olma potansiyeline sahiptir. PİOS biyobelirteçlerinin tespiti ile sağlıklı peri-implant ve peri-implantitis arasında ayırım yapılabildiği bildirilmiştir. Bu biyobelirteç analizleri, gelecekte peri-implantitisin erken tespiti için yararlı olabilir.<sup>20</sup>

Peri-implantitiste implant yerleşimi ile ilgili olarak, alt çene ve üst çene arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir.<sup>21</sup> Buna karşın, başka bir çalışma, maksilla içinde implant yerleştirmenin peri-implantitise karşı önemli ölçüde koruyucu etki gösterdiğini ortaya koymuştur.<sup>22</sup> Çalışmamızda, mandibula ile karşılaştırıldığında maksillada an-

lamli derecede daha yüksek peri-implantitis prevalansı gözlemledik. Bu sonuç, maksillada azalmış kemik sertliği ve mandibula ile karşılaştırıldığında artmış oranda trabeküller kemik ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Sondalamada kanama, püy varlığı ve olası sondalama derinliği ölçümlerinin peri-implantitis grubunda sağlıklı gruba kıyasla daha yüksek olduğu bilinmektedir.<sup>23</sup> Mevcut literatürle uyumlu olarak, bizim çalışmamızda da peri-implantitis vakalarında sağlıklı implantlara kıyasla plak indeksi, sondalamada kanama, keratinize doku genişliği ve sondalama derinliğinde artış tespit edildi.

TRAF6, birbiriyle yakından ilişkili altı farklı TRAF proteininin (TRAF1-TRAF6) bir üyesidir. Bu proteinler, TNF reseptör süper ailesini hücre içi sinyalizasyona bağlayan adaptör moleküller olarak işlev görür. TRAF6 sadece osteoklast progenitörlerinin farklılaşmasında değil, aynı zamanda olgun osteoklastların kemik rezorpsiyon işlevinde de rol oynar.<sup>15</sup> TRAF6'nın osteoklast gelişimi ve kemik yeniden şekillenmesindeki temel rolü, TRAF6 eksikliği bulunan farelerde yapılan deneylerle gösterilmiştir. Bu fareler, kemik rezorpsiyonu yapamayan osteoklastlarla karakterize, osteoporotik bir fenotip sergilemiştir.<sup>24</sup> Ayrıca, insan periodontal ligament hücrelerinde TRAF6 ekspresyonunun IL-17 stimülasyonu sonrasında arttığı gözlemlenmiştir.<sup>25</sup> Çalışmamızda, peri-implantitis grubunda, sağlıklı gruba kıyasla anlamlı derecede yüksek TRAF6 ve IL-17 seviyeleri olduğunu tespit ettik. Bilgilerimize göre peri-implantitiste PİOS örneklerinde TRAF6'nın düzeylerinin ölçüldüğü başka bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle, çalışmamız peri-implantitis literatürüne yeni bir katkı sağlamaktadır. Yapılan çalışmalar, sağlıklı gruplara kıyasla peri-implantitisli gruplarda PİOS'de<sup>26-29</sup> ve dokularda<sup>30</sup> IL-17 ekspresyonunun arttığını göstermiştir. Ayrıca, IL-17 osteoklast hücrelerini aktive etme yeteneği ile bilinmektedir.<sup>27</sup> Yüksek IL-17 seviyeleri, peri-implantitiste kemik kaybının patogenezinde önemli rol oynayan enflamatuar sitokinlerin üretimini artırabilir.

M-CSF, monositlerin, makrofajların, miyeloid hücrelerin ve osteoklast progenitör hücrelerinin hayatta kalması, çoğalması ve farklılaşmasının birincil düzenleyicisi olarak görev yapar.<sup>31</sup> Bulgularımız, kontrol grubuna kıyasla peri-implantitis grubunun M-CSF seviyelerinde anlamlı bir artış olduğunu göstermiştir. Peri-implantitiste PİOS'de M-CSF seviyeleri ile, sağlıklı implantlardaki seviyeler karşılaştırıldığında; peri-implantitiste anlamlı derecede yüksek seviyede M-CSF saptanmıştır.<sup>28,29</sup> Yapılan başka bir çalışmada ise peri-implanter mukozitis ve peri-implantitis hastalarından alınan hem PİOS hem de tükürük örnekleri karşılaştırılmıştır. PİOS'de peri-implantitis grubunda anlamlı derecede yüksek seviyede M-CSF saptanırken, tükürükte iki grup arasında anlamlı farklılık saptanamamıştır.<sup>32</sup> Periodontitisli bireylerin tükürük ve DOS örneklerinde M-CSF seviyelerinin sağlıklı bireylerden daha yüksek olduğu

bildirilmiştir.<sup>11,31</sup> Çalışmamızda peri-implantitis grubunda artan M-CSF düzeyleri ile sondalama derinliği ve IL-17 düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu. Sonuçlarımıza dayanarak, peri-implantitiste M-CSF'nin IL-17 seviyelerini artırarak osteoklastogenezi uyardığını söyleyebiliriz. Sondalama derinliği ile kemik yıkımına aracılık eden biyobelirteçlerden TRAF6, M-CSF ve IL-17 arasında pozitif korelasyon bulunması osteoklastogenezin artmasına bağlı olarak sondalama derinliğinin artmış olabileceğini göstermektedir.

IL-1 $\beta$ , kemik rezorpsiyonunu uyarmak ve doku yıkımına neden olan proteazların üretimini uyarmak da dahil olmak üzere periodontal doku hasarında merkezi rol oynayan pro-enflamatuar bir sitokindir.<sup>33</sup> Yapılan çalışmalarda peri-implantitiste PİOS'deki IL-1 $\beta$  seviyesinin, sağlıklı implantlar ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek olduğu bulunurken,<sup>34-37</sup> bir meta analizde ise gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir.<sup>38</sup> Çalışmamızda ise sağlıklı implantlar ve peri-implantitis grupları arasında IL-1 $\beta$  miktarı açısından anlamlı bir fark gözlemlenmedi. Bu sonucun bireyler arası farklılıkların etkisinden ileri gelebileceğini düşünmekteyiz.

IL-23, öncelikle dendritik hücreler ve epitel hücreleri tarafından üretilen en ilgi çekici sitokinlerden biridir ve bellek T hücrelerinin farklılaşması ve yayılımında önemli rol oynar.<sup>39</sup> Enflamasyonda rol oynayan hücreler IL-23 tarafından pozitif ya da negatif olarak düzenlenirler. IL-23, TGF- $\beta$  ve IL-6 varlığında IL-17 ve RANKL ekspresyonunu indükleyerek osteoklastları uyarır ve kemik yıkımını destekler.<sup>40</sup> IL-23 ayrıca T hücrelerini patojenik işlevleri yerine getirmeleri için yönlendirir ve enflamasyonu kontrol eder.<sup>41</sup> Doku üzerinde yapılan çalışmalarda, peri-implantitisli gruplarda hem IL-23 düzeyleri<sup>42,43</sup> hem de IL-23 mRNA düzeyleri<sup>44</sup> kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. İlginç olarak, çalışmamızda, peri-implantitis grubunda sağlıklı gruba kıyasla anlamlı derecede daha düşük IL-23 seviyeleri gözlemledik. Kemik yıkımının ilerleme hızı, sert doku yıkımının boyutu ve hastalık şiddeti açısından farklı peri-implantitis alt tiplerinin var olup olmadığını belirlemek için daha ileri çalışma yapılması gerekmektedir.

Sonuçlarımız, çalışmanın sınırlılıkları göz önünde bulundurularak yorumlanmalıdır. Kesitsel yapısı neden-sonuç ilişkisi kurmayı güçleştirmektedir. Bulgularımızın sağlamlığını artırmak için, farklı popülasyonları içeren ve daha büyük kohortlarla yapılacak prospektif çalışmalar, IL-17, IL-23, M-CSF ve TRAF6'nın peri-implant hastalıkların teşhisi ve izlenmesindeki faydası hakkında önemli bilgiler sağlayacaktır. Ayrıca, bu çalışma IL-17, IL-23, M-CSF ve TRAF6'nın peri-implantitis patogenezindeki rolünü araştırmamış veya hücresel kökenini ele almamıştır. Bu düşünce, doku düzeyinde yapılan çalışmalarda gözlemlenen sonuçlarla doğrulanmalıdır.

**SONUÇ**

IL-17, IL-23, M-CSF ve TRAF6, peri-implantitis ile ilişkili umut verici biyobelirteçler olarak görülmektedir. Bu biyobelirteçlerin klinik önemini ve tanısal faydasını tam olarak anlamak için daha fazla araştırma ve doğrulamaya ihtiyaç vardır. PİOS örnekleri kullanılarak peri-implant hastalıklarda TRAF6 seviyelerinin analizi, peri-implantitişin anlaşılması ve yönetimine katkıda bulunabilir.

**KAYNAKLAR**

1. Rocuzzo A, Imber JC, Salvi GE, Rocuzzo M. Peri-implantitis as the consequence of errors in implant therapy. *Periodontol 2000* 2023; 92(1): 350-361.
2. Bhavsar I, Miller CS, Ebersole JL, Dawson DR 3rd, Thompson KL, et al. Biological response to peri-implantitis treatment. *J Periodontol Res* 2019; 54(6): 720-728.
3. De Ry SP, Rocuzzo A, Lang NP, Heitz-Mayfield LJ, Ramseier CA, et al. Evaluation of the implant disease risk assessment (IDRA) tool: A retrospective study in patients with treated periodontitis and implant-supported fixed dental prostheses (FDPs). *Clin Oral Implants Res* 2021; 32(11): 1299-1307.
4. Duarte PM, Serrão CR, Miranda TS, Zanatta LC, Bastos MF, et al. Could cytokine levels in the peri-implant crevicular fluid be used to distinguish between healthy implants and implants with peri-implantitis? A systematic review. *J Periodontol Res* 2016; 51(6): 689-698.
5. Delucchi F, Canepa C, Canullo L, Pesce P, Isola G, et al. Biomarkers from peri-implant crevicular fluid (PICF) as predictors of peri-implant bone loss: a systematic review. *Int J Mol Sci* 2023; 24(4): 3202.
6. Hentenaar DF, De Waal YC, Vissink A, van Winkelhoff AJ, Meijer HJ, et al. Biomarker levels in peri-implant crevicular fluid of healthy implants, untreated and non-surgically treated implants with peri-implantitis. *J Clin Periodontol* 2021; 48(4): 590-601.
7. Behzadi P, Behzadi E, Ranjbar R. IL-12 Family Cytokines: General characteristics, pathogenic microorganisms, receptors, and signalling pathways. *Acta Microbiol Immunol Hung* 2016; 63(1): 1-25.
8. Recker EN, Avila-Ortiz G, Fischer CL, Pagan-Rivera K, Brogden KA, et al. A cross-sectional assessment of biomarker levels around implants versus natural teeth in periodontal maintenance patients. *J Periodontol* 2015; 86(2): 264-272.
9. Gupta M, Chaturvedi R, Jain A. Role of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) as an immune-diagnostic biomarker in the pathogenesis of chronic periodontal disease. *Cytokine* 2013; 61(3): 892-897.
10. Yu X, Antoniades HN, Graves DT. Expression of monocyte chemoattractant protein 1 in human inflamed gingival tissues. *Infect Immun* 1993; 61(11): 4622-4628.
11. Lira-Junior R, Åkerman S, Gustafsson A, Klinge B,

Boström EA. Colony stimulating factor-1 in saliva in relation to age, smoking, and oral and systemic diseases. *Sci Rep* 2017; 7(1): 1-8.

12. Mogi M, Ootogoto J, Ota N, Togari A. Differential expression of RANKL and osteoprotegerin in gingival crevicular fluid of patients with periodontitis. *J Dent Res* 2004; 83(2): 166-169.
13. Berker E, Günday S, Yamalık N, Akman AC, Güncü GN. Effect of inflammation on cytokine levels and bone remodelling markers in peri-implant sulcus fluid: A preliminary report. *Cytokine* 2012; 59(2): 313-316.
14. Rakic M, Lekovic V, Nikolic-Jakoba N, Vojvodic D, Petkovic-Curcin A, et al. Bone loss biomarkers associated with peri-implantitis. A cross-sectional study. *Clin Oral Implants Res* 2013; 24(10): 1110-1116.
15. Yang L, Zhang C, Peng B. Immunolocalization of tumor necrosis factor receptor-associated factor 6 in rat periapical lesions. *J Endod* 2009; 35(6): 834-837.
16. Ghallab NA. Diagnostic potential and future directions of biomarkers in gingival crevicular fluid and saliva of periodontal diseases: review of the current evidence. *Arch Oral Biol* 2018; 87: 115-124.
17. Ata-Ali J, Flichy-Fernández AJ, Alegre-Domingo T, Ata-Ali F, Palacio J, et al. Clinical, microbiological, and immunological aspects of healthy versus peri-implantitis tissue in full arch reconstruction patients: a prospective cross-sectional study. *BMC Oral Health* 2015; 15: 43.
18. Berglundh T, Armitage G, Araujo MG, Avila-Ortiz G, Blanco J, et al. Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol* 2018; 45(20): S286-S291.
19. Muthukuru M, Zainvi A, Esplugues EO, Flemmig TF. Non-surgical therapy for the management of peri-implantitis: a systematic review. *Clin Oral Implants Res* 2012; 23(6): 77-83.
20. Zani SR, Moss K, Shibli JA, Teixeira ER, de Oliveira Marink R, et al. Peri-implant crevicular fluid biomarkers as discriminants of peri-implant health and disease. *J Clin Periodontol* 2016; 43(10): 825-832.
21. Canullo L, Peñarrocha-Oltra D, Covani U, Botticelli D, Serino G, et al. Clinical and microbiological findings in patients with peri-implantitis: A cross-sectional study. *Clin Oral Implants Res* 2016; 27(3): 376-382.
22. Kordbacheh Changi K, Finkelstein J, Papapanou PN. Peri-implantitis prevalence, incidence rate, and risk factors: A study of electronic health records at a U.S. dental school. *Clin Oral Implants Res* 2019; 30(4): 306-314.
23. Lachmann S, Kimmerle-Müller E, Axmann D, Scheideler L, Weber H, et al. 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): 212-223.
- 24.** Naito A, Azuma S, Tanaka S, Miyazaki T. Severe osteopetrosis, defective interleukin-1 signaling and lymph node organogenesis in TRAF6-deficient mice. *J Periodontol* 1990; 4(6): 353-362.
- 25.** Lin D, Li L, Sun Y, Wang W, Wang X, et al. Interleukin-17 regulates the expressions of RANKL and OPG in human periodontal ligament cells via TRAF6/TBK1-JNK/NF- $\kappa$ B pathways. *Immunology* 2014; 144(3): 472-485.
- 26.** Darabi E, Kadkhoda Z, Amirgazar A. Comparison of the levels of tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-17 in gingival crevicular fluid of patients with peri-implantitis and a control group with healthy implants. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2013; 12(1): 75-80.
- 27.** Severino VO, Napimoga MH, De Lima Pereira SA. Expression of IL-6, IL-10, IL-17 and IL-8 in the peri-implant crevicular fluid of patients with peri-implantitis. *Arch Oral Biol* 2011; 56(8): 823-828.
- 28.** Zani SR, Moss K, Shibli JA, Teixeira ER, de Oliveira Marink R, et al. Peri-implant crevicular fluid biomarkers as discriminants of peri-implant health and disease. *J Clin Periodontol* 2016; 43(10): 825-832.
- 29.** Song L, Jiang J, Li J, Zhou C, Chen Y, et al. The characteristics of microbiome and cytokines in healthy implants and peri-implantitis of the same individuals. *J Clin Med* 2022; 11(19): 5817.
- 30.** de Araújo MF, Filho AFL, da Silva GP, de Melo ML, Napimoga MH, et al. Evaluation of peri-implant mucosa: Clinical, histopathological and immunological aspects. *Arch Oral Biol* 2014; 59(5): 470-478.
- 31.** Martinez GL, Majster M, Bjurshammar N, Johannsen A, Figueredo CM, et al. Salivary colony stimulating factor-1 and interleukin-34 in periodontal disease. *J Periodontol* 2017; 88(8): e140-e149.
- 32.** Lira-Junior R, Teixeira MKS, Lourenço EJV, Telles DM, Figueredo CM, et al. CSF-1 and IL-34 levels in peri-implant crevicular fluid and saliva from patients having peri-implant diseases. *Clin Oral Investig* 2020; 24(1): 309-315.
- 33.** Petković AB, Matić SM, Stamatović NV, Vojvodić DV, Todorović TM, et al. Proinflammatory cytokines (IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$ ) and chemokines (IL-8 and MIP-1 $\alpha$ ) as markers of peri-implant tissue condition. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2010; 39(5): 478-485.
- 34.** Yaghobee S, Khorsand A, Paknejad M. Comparison of interleukin-1 $\beta$  levels in gingival crevicular fluid and peri-implant crevicular fluid and its relationship with clinical indexes. *J Dent (Tehran)* 2013; 10(1): 1-9.
- 35.** Wang HL, Garaicoa-Pazmino C, Collins A, Ong HS, Chudri R, et al. Protein biomarkers and microbial profiles in peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res* 2016; 27(9): 1129-1136.
- 36.** Bhavsar I, Miller CS, Ebersole JL, Dawson DR 3rd, Thompson KL, et al. Biological response to peri-implantitis treatment. *J Periodontol Res* 2019; 54(6): 720-728.
- 37.** Eckert M, Mizgalska D, Sculean A, Potempa J, Stavropoulos A, et al. In vivo expression of proteases and protease inhibitor, a serpin, by periodontal pathogens at teeth and implants. *Mol Oral Microbiol* 2018; 33(3): 240-248.
- 38.** Ghassib I, Chen Z, Zhu J, Wang HL. Use of IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , and MMP-8 biomarkers to distinguish peri-implant diseases: a systematic review and meta-analysis. *Clin Implant Dent Relat Res* 2019; 21(1): 190-207.
- 39.** Luo Z, Wang H, Sun Z, Luo W, Wu Y. Expression of IL-22, IL-22R and IL-23 in the peri-implant soft tissues of patients with peri-implantitis. *Arch Oral Biol* 2013; 58(5): 523-529.
- 40.** Duvallat E, Semerano L, Assier E, Falgarone G, Boissier MC. Interleukin-23: a key cytokine in inflammatory diseases. *Ann Med* 2011; 43(7): 503-511.
- 41.** Croxford AL, Kulig P, Becher B. IL-12 and IL-23 in health and disease. *Cytokine Growth Factor Rev* 2014; 25(4): 415-421.
- 42.** Chaparro A, Beltrán V, Betancur D, Sam YH, Moaven H, et al. Molecular biomarkers in peri-implant health and disease: a cross-sectional pilot study. *Int J Mol Sci* 2022; 23(17): 9802.
- 43.** Talib EQ, Taha GI. Involvement of interleukin-17A (IL-17A) gene polymorphism and interleukin-23 (IL-23) level in the development of peri-implantitis. *BDJ Open* 2024; 10(1): 12.
- 44.** Mardegan GP, Shibli JA, Roth LA, Faveri M, Giro G, et al. Transforming growth factor- $\beta$ , interleukin-17, and IL-23 gene expression profiles associated with human peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res* 2017; 28(7): e10-e15.