

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**CHOLİNE-STABİLİZED ORTHOSİLİK ASİDİN (ch-OSA) PERİİMLANTİTİS
ÜZERİNE ETKİSİ: RANDOMİZE, ÇİFT KÖR, PLASEBO KONTROLLÜ KLİNİK
ARAŞTIRMA**

Dt. GİZEM ÜNAL

**PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI
PERİODONTOLOJİ PROGRAMI
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMANI
PROF. DR. M. CENK HAYTAÇ**

ADANA-2019

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**CHOLİNE-STABİLİZED ORTHOSİLİSİK ASİDİN (ch-OSA) PERİİMLANTİTİS
ÜZERİNE ETKİSİ: RANDOMİZE, ÇİFT KÖR, PLASEBO KONTROLLÜ KLİNİK
ARAŞTIRMA**

Dt. GİZEM ÜNAL

**PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI
PERİODONTOLOJİ PROGRAMI
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMANI
PROF. DR. M. CENK HAYTAÇ**

Bu proje, Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Birimi tarafından TDH-2018-10979 No'lu proje olarak desteklenmiştir.

ADANA-2019

KABUL VE ONAY

Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dekanlığı

Periodontoloji Anabilim Dalı

Diş Hekimliği'nde Uzmanlık Programı çerçevesinde yürütölmüş olan **“Choline-stabilized Orthosilisik Asidin (ch-OSA) Periimplantitis Üzerine Etkisi: Randomize, Çift kör, Plasebo Kontrollü Klinik Araştırma”**adlı çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Diş Hekimliği'nde Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarihi: 14/06/2019

TEZ SINAV JÜRİSİ

Prof. Dr. Mehmet Cenk HAYTAÇ

Çukurova Üniversitesi

Başkan

Prof. Dr. Nurdan ÖZMERİÇ KURTULUŞ

Gazi Üniversitesi

Üye

Prof. Dr. Onur UÇAK TÜNER

Çukurova Üniversitesi

Üye

Dr. Öğr. Üyesi Mustafa ÖZCAN

Çukurova Üniversitesi

Üye

Dr. Öğr. Üyesi Bahar ALKAYA

Çukurova Üniversitesi

Üye

Yukarıdaki Tez, Yönetim Kurulunun / / tarih ve sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin ilk gününden bu yana benden sabrını, hoşgörüsünü, bilgisini ve deneyimlerini esirgemeyen, her zaman anlayışla yaklaşan, üzerimde büyük emekleri olan değerli hocalarım; tez danışmanım Sayın Prof. Dr. M. Cenk HAYTAÇ'a, Sayın Prof. Dr. Onur UÇAK TÜRER'e, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Mustafa ÖZCAN'a ve Sayın Dr. Öğr. Üyesi Bahar Alkaya'ya,

Birlikte çalıştığım için şanslı hissettiğim, güzel anılar biriktirdiğim periodontoloji anabilim dalındaki değerli asistan arkadaşlarım; Serpil ÇEKİN YÜCEL'e, Latife BİŞKİN'e, Ali YÜKSEK'e, Bahar ANDAÇ URAL'a, Seda CİRİTCİ'ye,

İhtiyaç duyduğum her durumda yardımları ve dostluklarıyla yanımda olan, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli çalışma arkadaşlarım; Ebru DAĞ'a, Nergis KÜÇÜKBEY'e, Gül KURTAR'a ve periodontoloji kliniğinin değerli hemşiresi Sevil ESENKURT'a,

Emek ve sevgileriyle bugünlere gelmemi sağlayan, her zaman bana güvenen ve inanan annem Fatma ÜNAL ve babam Hayati ÜNAL'a,

Tez çalışmam boyunca her konuda bana yardımcı ve destek olan biricik kardeşim Görkem ÜNAL'a

Sevgisi ve desteğiyle bana her zaman güç veren, en büyük şansım Alpay ÇELİK'e içtenlikle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	viii
KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. PERİİMLANT DOKULAR	6
2.1.1. EPİTEL	6
2.1.2. BAĞ DOKU	7
2.1.3. BİYOLOJİK GENİŞLİK	7
2.1.4. PERİODONTAL VE PERİ-İMLANT DOKULAR ARASINDAKİ FARKLILIKLAR	9
2.2. OSSEOİTEGRASYON	9
2.3. PERİİMLANT HASTALIKLAR	10
2.4. PERİ-İMLANTİTİSLE İLİŞKİLİ RİSK FAKTÖRLERİ	11
2.4.1. PERİ-İMLANT BİYOFİLM	11
2.4.2. PERİODONTAL HASTALIK HİKAYESİ	11
2.4.3. SİGARA	12
2.4.4. DİYABET	12
2.4.5. GENETİK FAKTÖRLER	13
2.4.6. ALKOL TÜKETİMİ	13
2.4.7. ORAL HİJYEN VE ULAŞILABİLİRLİK	14
2.4.8. İMLANT YÜZEY ÖZELLİKLERİ	15
2.4.9. KERATİNİZE MUKOZANIN VARLIĞI	15
2.5. PERİ-İMLANT HASTALIK MİKROBİYOLOJİSİ	16

2.6. PERİ-İMLANTİTİS PATOGENEZİ	17
2.7. PERİ-İMLANTİTİS TANISI VE TEŞHİS YÖNTEMLERİ	18
2.7.1. KLİNİK MUAYENE	18
2.7.1.1. PERİ-İMLANT SONDLAMA	19
2.7.1.2. SONDLAMADA KANAMA	20
2.7.1.3. SÜPÜRASYON	20
2.7.1.4. İMLANT MOBİLİTESİ	20
2.7.2. RADYOGRAFİK DEĞERLENDİRME	20
2.7.3. LABORATUVAR İNCELEMESİ	22
2.8. PERİ-İMLANT HASTALIKLARIN TEDAVİSİ	22
2.8.1. CERRAHİ OLMAYAN TEDAVİ	23
2.8.2. CERRAHİ TEDAVİ	24
2.8.2.1. CERRAHİ İŞLEM BASAMAKLARI	24
2.8.2.1.1. MEKANİK TEMİZLİK	24
2.8.2.1.2. İMLANT YÜZEY DEKONTAMİNASYONU	25
2.8.2.1.3. CERRAHİ YÖNTEMİ	26
2.9. ORTOSİLİSİK ASİT	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. ÇALIŞMANIN AMACI	33
3.2. HASTA SEÇİMİ	33
3.2.1. TANI	33
3.2.2. HASTA SAYISI	35
3.2.3. DAHİL EDİLME KRİTERLERİ	35
3.2.4. DAHİL EDİLMEME KRİTERLERİ	35
3.3. RANDOMİZASYON VE ÇALIŞMA GRUPLARI	36
3.4. DEĞERLENDİRME PARAMETRELERİ	36
3.5. ÇALIŞMA PLANI	36
3.6. GÖZLEMLER VE ÖLÇÜMLER	42
3.7. GÜVENLİK	46
3.8. ÇALIŞMADA KULLANILAN GIDA TAKVİYESİ	46

3.9. İSTATİSTİK	47
4. BULGULAR	48
4.1. ÇALIŞMA HASTALARI	48
4.2. KLİNİK DEĞERLENDİRME BULGULARI	49
4.3. RADYOGRAFİK DEĞERLENDİRME BULGULARI	51
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	64
7. KAYNAKLAR	65
ÖZGEÇMİŞ	79



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Çalışmaya cep derinliği ≥ 5 mm olan implantlar dahil edildi.....	33
Şekil 2. Tarama ziyaretinde implant çevresinde gözlenen süpürasyon.....	34
Şekil 3. Başlangıç OPG’de implant çevresinde gözlenen kemik kaybı.....	34
Şekil 4. Başlangıç KIBT görüntülerinde gözlenen 3 mm’den fazla kemik kaybı.....	34
Şekil 5. Flep operasyonu öncesi implantların ve peri-implant mukozanın görüntüsü.....	37
Şekil 6. Granülasyon dokularının temizlenmesi, mekanik debridman sonrası alınan fotoğraf.....	38
Şekil 7. Operasyon bitiminde alınan fotoğraf.....	38
Şekil 8. Modifiye Quigley&Hein indeksi boyama alanları.....	43
Şekil 9. OHIP-14 anketi.....	45

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1. Çalışma Akış Şeması.....	39
Çizelge 2. Çalışma Zaman Çizelgesi.....	40
Çizelge 3. Çalışma Popülasyonu.....	48
Çizelge 4. Peri-implantitis hastalarında peri-implant dokuların durumu.....	49
Çizelge 5. Plak indeksi, gingival indeks, OHIP-14 analizleri.....	51
Çizelge 6. Konik ışıklı bilgisayarlı tomografide kemik kaybı ölçüm analizleri.....	51
Çizelge 7. Çalışmamız ve peri-implantitisin cerrahi tedavisini inceleyen çeşitli çalışmalar	57

KISALTMALAR DİZİNİ

BOP	Bleeding on Probing- Sondlamada Kanama
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CBCT	Cone Beam Computed Tomography
CD	Cep Derinliği
ch-OSA	Kolin stabilize ortosilisik asit
CHX	Klorheksidindiglukonat
DEÇ	Diş Eti Çekilmesi
DEXA	Dual enerji X-ışını absorptiometrisi
EDTA	Etilendiamin tetraasetik asit
Er-YAG	Erbium-Yttrium Aluminium Garnet lazer
Gi	Gingival İndeks
IL	İnterlöklin
KEDT	Kümülatif Engelleyici Destekleyici Tedavi
KIBT	Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi
OHIP	Quality of Life questionnaire- Yaşam kalitesi indeksi
OPG	Ortopantomografi
OSA	Ortosilisik asit
PINP	Prokolajen tip 1 N-terminal propeptid
Pİ	Plak İndeksi
Si	Silikon, Silisyum
SS	Standart Sapma
TNF- α	Tümör Nekroz Faktör- α
YSE	Yüzey Serbest Enerjisi

ÖZET

Choline-stabilized Orthosilisik Asidin (ch-OSA) Periimplantitis Üzerine Etkisi: Randomize, Çift Kör, Plasebo Kontrollü Klinik Araştırma

Bu çalışmanın amacı, cerrahi tedaviyi takiben oral yoldan ch-OSA takviyesi kullanımının peri-implantitis klinik ve radyolojik parametrelere etkisinin incelenmesidir.

Çalışmaya Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji kliniğine başvuran toplam 20 peri-implantitis hastası dahil edildi. Hastalar rastgele ve eşit olarak iki çalışma grubundan birine; ch-OSA veya plasebo grubuna dahil edildi. Başlangıç klinik ve radyografik ölçümleri (cep derinlikleri, sondlamada kanama, diş eti çekilmesi, plak indeksi ve gingival indeks, OPG, KIBT) takiben peri-implantitis gözlenen bölgelere flep operasyonu yapıldı. Tüm hastalardan 1 yıl boyunca günde iki kere olmak üzere plasebo (selüloz) kapsül veya ch-OSA (2 kapsül: 2x5 mg ch-OSA formunda silikon içeren) kapsülleri kullanması istendi. Ölçümler başlangıç seansı (T0) sonrasında 6. (T6) ve 12. (T12) aylarda yapıldı. Hastalar çalışmaya uyumun ve oral hijyenin değerlendirilmesi, yeni gıda takviyelerinin (ch-OSA) veya plasebo kapsüllerin verilmesi için 2 ayda bir kontrole çağırıldı. 12 aylık çalışma periyodu sonunda tedavi yapılan peri-implantitisli bölgeleri değerlendirmek amacıyla klinik ve radyolojik ölçümler istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Çalışmanın sonuçlarına göre grup içi karşılaştırmalarda her iki grupta da klinik parametrelerde (cep derinliği, cep derinliğinin dönemler arasındaki azalma miktarı, sondalamada kanama, plak indeksi, gingival indeks), tüm değerlendirme periyotları arasında (T0-T6, T6-T12, T0-T12) istatistiksel olarak anlamlı derecede iyileşme kaydedilmiştir. Başlangıç cep derinliği ölçümlerinde aktif ve plasebo grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir ve bu farklılık T6 ve T12 kontrollerinde de devam etmiştir. T0-T12 dönemleri arasındaki cep derinliği değişim miktarları ise iki grupta da benzerdir ve aralarında anlamlı bir fark yoktur. Yukarıda bahsedilen cep derinliği dışında kalan klinik parametrelerde aktif ve plasebo grup arasında istatistiksel olarak bir fark tespit edilmemiştir. Başlangıç ve operasyon sonrası (T6 , T12) diş eti çekilmesi ve dönemler arasındaki diş eti çekilme miktarındaki değişiklik analizlerinde ch-OSA kullanan aktif grupta T6 ve T12 döneminde istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az bulunmuştur. Hastaların KIBT’da incelenen kemik kaybı miktarları aktif ve plasebo grupta başlangıçta istatistiksel olarak benzerdi ve işlem sonrası T6 ve T12 dönemlerinde anlamlı bir kemik kaybı ya da kazancı tespit edilememiştir.

Bu sonuçlara göre ch-OSA’nın peri-implantitiste terapötik potansiyeli olduğu düşünülmüştür ancak daha ileri çalışmalara gerek vardır.

Anahtar Kelimeler: ch-OSA, ortosilisik asit, peri-implantitis

ABSTRACT

The Effect of Choline-stabilized Orthosilicic Acid (ch-OSA) on Perimplantitis: Randomized, Double Blind, Plasebo Controlled Clinical Study

The aim of this study was to investigate the effect of oral administration of ch-OSA after surgical treatment on clinical and radiological parameters of peri-implantitis.

Twenty patients with peri-implantitis who were admitted to Çukurova University Faculty of Dentistry Periodontology Clinic were included in the study. Patients were randomly and equally included in one of the study groups; ch-OSA or placebo group. After initial clinical and radiographic measurements (probing pocket depth, bleeding on probing, recession, plaque index and gingival index, OPG,CBCT) , flap operation was performed for the peri-implantitis sites. All patients were instructed to use either placebo (cellulose) capsules or ch-OSA (containing 2 capsules: 2x5 mg ch-OSA form silicone) capsules twice a day for 1 year. Measurements were performed at the 6th (T6) and 12th (T12) months after the initial session (T0). Patients were called for once every 2 months check to assess compliance with the study and oral hygiene, and to administer new food supplements (ch-OSA) or placebo capsules. At the end of the 12-month study period, clinical and radiological measurements were compared statistically in order to evaluate the treated peri-implantitis regions.

According to the results of the study, statistically significant improvement was observed in clinical parameters (probing pocket depth, reduction of probing pocket depth between periods,bleeding on probing, plaque index, gingival index) between all evaluation periods (T0-T6, T6-T12, T0-T12) for both groups in intergroup comparisons. Initial pocket depth measurements showed a significant difference between the active and placebo groups at the baseline and this difference continued in T6 and T12 controls. Probing pocket depth changes between T0 and T12 periods were similar in both groups and there was no significant difference between them. In the above mentioned clinical parameters other than probing pocket depth, no statistically significant difference was found between the active and placebo groups. The change in gingival recession between the initial and postoperative (T6, T12) and the change between the periods were statistically significantly lower in the T6 and T12 period in the active group using ch-OSA. The CBCT bone loss levels of patients were statistically similar in the active and placebo group and no significant bone loss or gain was detected in T6 and T12 periods.

The results of the study suggest that ch-OSA may have therapeutic potential for peri-implantitis but further studies are needed.

Key Words: ch-OSA, orthosilicic asid, peri-implantitis

1. GİRİŞ

Dental implantlar parsiyel ve total dişsizlik durumlarında geleneksel hareketli ve sabit diş protezlerine alternatif bir tedavi yöntemi olarak uzun yıllardır başarılı şekilde uygulanmaktadır. İmplantların sağkalım oranı açısından yüksek bir klinik başarı oranı olmasına rağmen osseointegre implantların etrafında inflamasyon ile ilgili sorunlar sıklıkla bildirilmektedir [1]. Dünya genelinde giderek yaygınlaşan implant uygulamaları ile peri-implant enfeksiyonların da artan bir sıklıkta karşımıza çıkması beklenmektedir.

6. Avrupa Periodontoloji Çalıştay'ında (2008) peri-implant hastalıklar 'peri-implant mukozitis' ve 'peri-implantitis' olarak iki ana grupta incelenmiştir [2]. Dental implantlar etrafında destekleyici kemik kaybı olmadan peri-implant mukozanın inflamasyonu 'peri-implant mukozitis' olarak tanımlanmaktadır. 'Peri-implantitis', osseointegre bir implantın etrafındaki destek dokunun inflamasyonu olarak tanımlanmakta olup kemik rezorpsiyonu ile karakterize bir süreçtir ve sondalamada kanama ve/veya süpürasyon ile birlikte krestal kemik seviyesinde değişim ve peri-implant cep derinliğinde artış görülür [2, 3]. Başarılı bir şekilde tedavi edilmediği takdirde fonksiyon, estetik ve implant kaybı ile sonuçlanır.

Peri-implant inflamasyonun gelişimindeki esas faktör mikrobiyal biyofilmdir. Bu sebeple peri-implant enfeksiyonların tedavi protokolü periodontal enfeksiyonların tedavi protokolünden temel alır ve amaç total bakteri yükünün baskılanması, patojen bakterilerin seviyesinin azaltılmasıdır [4].

Peri-implant enfeksiyonların tedavisi genel olarak cerrahi olmayan ve cerrahi tedavi olarak ikiye ayrılabilir. Lang ve ark. 'kümülatif engelleyici destekleyici tedavi' (KEDT) olarak isimlendirdikleri tedavi protokolünde tedavi basamaklarını implant çevresi sert ve yumuşak dokularda oluşan patolojik değişimlerin derecesi ile ilişkilendirmişlerdir. Bu protokole göre önce tek başına veya kombine olarak mekanik temizlik, implant yüzey dekontaminasyonu ve antimikrobiyal tedavi ile cerrahi olmayan tedavi uygulanarak enfeksiyonun yayılımı kontrol altına alınmaya çalışılır. Yeterli görülmediği durumlarda ise klinik bulguların şiddetindeki artışa göre peri-implant kemik lezyonu; kalan kemik desteğinin morfolojik özelliklerine göre rezektif ya da rejeneratif cerrahi yöntemler ile

tedavi edilmeye çalışılır. Bu protokole göre kemik kaybıyla birlikte gözlenen 5 mm' nin üstünde cep derinliği ölçülen lezyonlarda cerrahi olmayan tedavinin etkinliği kısıtlıdır ve cerrahi tedavi uygulamaları gerekmektedir [5].

İmplantların yüzey pürüzlülüğü, yüzeyin kimyasal kompozisyonu, yiv gibi plak tutucu alanların varlığı, implantlar çevresinde mekanik temizlik yöntemlerinin uygulanmasını zorlaştırmakta ve dokunun tedaviye yanıtını oldukça etkilemektedir. Bu nedenle çoğu peri-implantitis vakasında cerrahi olmayan mekanik tedavi tek başına yetersiz kalmakta, cerrahi girişim sıklıkla gerekmektedir [4]. Renvert ve arkadaşlarının bulgularına göre periimplantitis tedavisinde cerrahi olmayan yaklaşımda tek başına mekanik tedavinin klinik belirtilerde bir miktar iyileşme sağlasa da sondlamada kanama ve cep derinliğinde anlamlı bir azalma yaratmadığı gözlenmiştir [6, 7].

Periimplantitisin tedavisinde artan cep derinliği değerleri ve bu ceplerdeki gram-negatif anaerobik bakteriler de dikkate alınarak mekanik tedaviye ilave lokal veya sistemik antimikrobiyal tedaviler uygulanmaktadır. Mekanik tedaviye ilave olarak sistemik antimikrobiyal ajan kullanılan çalışmaların sonuçlarında hem cep derinliği hem de sondlamada kanama değerlerinde azalma olduğu bildirilmiştir [8, 9]. Lokal uygulamalarda da benzer sonuçlar gözlenmiştir ancak her iki tedavi yaklaşımı da peri-implant lezyonların tam olarak tedavisini sağlayamamıştır [10-13].

Cerrahi prosedürün temel konusu peri-implantitis gözlenen bölgeye ulaşarak enfekte implant yüzeyinin mekanik temizliğinin ve dekontaminasyonunun sağlanmasıdır. Flep kaldırılarak implant çevresindeki enfekte yumuşak doku uzaklaştırılır. İmplant yüzeyinin mekanik debridmanında implant yüzeyine zarar vermeyen; plastik, karbon ve titanyum küretler, plastik uçlu ultrasonik aletler, titanyum fırçalar, air-abraziv sistemler kullanılmaktadır [14]. İmplant yüzeyinin mekanik temizliğini kimyasal dekontaminasyon işlemleri izler. EDTA, sitrik asit, hidrojen peroksit, klorheksidin, tetrasiklin gibi çeşitli ajanlar bu amaçla kullanılmaktadır. Bu yüzey dekontaminasyon ajanlarından hiçbirinin diğerlerinden üstün olduğu söylenemez [15].

Rezektif veya rejeneratif cerrahi yöntemine kemik kaybının derecesi ve defekt tipi göz önünde bulundurularak karar verilmelidir. Rezektif teknikler genel olarak sığ defektlerde ve horizontal defekterde tercih edilir [16]. Rezektif cerrahide amaç peri-

implant kemik defektinin osteotomi ve osteoplasti teknikleri ile eliminasyonudur. Estetik açıdan problem oluşturmazacak bölgelerde rezektif cerrahi ve apikale pozisyonlandırılan flep ile cep eliminasyonu sağlanabilir ve hastanın temizleyebileceği bir alan oluşturulabilir.

Rejeneratif teknik ileri kemik kaybının olduğu, implantın protetik açıdan stratejik öneme sahip olduğu durumlarda veya estetik açıdan önemli bölgelerde değerlendirilmesi gereken bir tekniktir. Krater tarzındaki defektlerde rejeneratif teknikler endikedir [16]. Vertikal defektlerde duvar sayısı arttıkça rejeneratif uygulamalar önerilirken çevresel defektlerde yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu veya implantın uzaklaştırılması arasındaki seçimde belirleyici olan implantın alveol kemik içinde olup olmadığıdır [17]. Kemik defektinin dolumunu sağlamak için kemik greftleri (otojen, allojenik, xenojenik) ve/veya membranlar kullanılmaktadır [16, 18, 19]. Defektin kemik ile dolumunu sağlayabilmek için defektin morfolojisi greft materyallerini yerinde tutabilecek kapasiteye sahip olmalıdır. Peri-implantitiste uygulanan rejeneratif tedavinin uzun dönem sonuçları ile ilgili kanıta dayalı bilgi sınırlıdır [20]. Mevcut çalışmalar sonucun başarılı olduğunu ve 3-4 yıllık bir periyotta sürdürülebileceğini göstermektedir [21, 22].

Sonuç olarak peri-implantitis tedavisinde birçok farklı yöntem denenmektedir. Ancak şu anda mevcut kanıtlar bir 'altın standart' tedavi veya önleme protokolü hakkında kesin tavsiyelere izin vermemektedir.

Silikon oksijenle birlikte yeryüzünde en yaygın bulunan elementlerdendir [23]. Silikonun vertebral dokulardaki dağılımı ve diyet silikon eksikliğinden kaynaklanan kemikteki fizyolojik değişiklikler, silikonun kıkırdak bileşimini ve nihayetinde kıkırdak kalsifikasyonunu etkileyerek kemik oluşumunu etkilediğini göstermiştir. Avrupa Gıda Güvenliği Komisyonu (European Food Safety Authority), tipik bir diyet silikon alımının 20-50 mg / gün olduğunu, bunun 60 kg'lık bir kişi için 0.3-0.8 mg silikon / kg bw / gün olduğuna karşılık geldiğini bildirmiştir [24]. Ortosilisik asit (OSA) çözünebilir silikon olarak bilinir ve içme suyu ile bazı içeceklerde başlıca silikon türevi olarak bulunmaktadır. İn vitro koşullarda OSA' nın insan osteoblastlarında tip 1 kolajen sentezini stimule ettiği bildirilmiştir [25].

Son yıllarda Avrupa ve Amerika’da gıda takviyesi olarak kolin (Choline) ile stabilize edilen ortosilisik asit (ch- OSA) yaygın olarak kullanılmaktadır. Avrupa Gıda Güvenliği Komisyonu (European Food Safety Authority) ch-OSA’nın gıda takviyesi olarak kullanımının güvenli olduğunu ve silikonun biyolojik olarak bulunan bir türevi olduğunu onaylamıştır [24]. Günümüzde Avrupa, Kuzey ve Güney Amerika ve Asya’da “over-the-counter” (reçetesiz olarak satılan) bir gıda takviyesi olarak kullanılmaktadır.

Çeşitli randomize, plasebo kontrollü ve çift kör çalışmalarda ch-OSA’nın saç kalitesini arttırdığı, deri, tırnak ve kemik ve eklem sağlığını arttırdığı gösterilmiştir. Ch-OSA’nın etki mekanizması kolajen sentezini stimule etmesine ve olgun kolajeni denaturasyona karşı korumasına bağlanmıştır [26-29].

Calomme ve arkadaşları, overektomi yapılan ratlarda 30 hafta boyunca yapılan ch-OSA takviyesinin kontrollerle karşılaştırıldığında femur kemiğinde kemik mineral yoğunluğunu anlamlı derecede arttırdığını göstermişlerdir [30].

Ch-OSA’nın kemik üzerine etkisini inceleyen klinik araştırmada 136 kadın 12 ay boyunca günlük olarak 1000 mg kalsiyum, 20 mikrogram vitamin D3 ve üç farklı dozda ch-OSA (3, 6 ve 12 mg) kullanmışlardır. Başlangıçta ve 6. Ay ile 12. ayda serum ve idrarda kemik yapım ve yıkım biyobelirteçlerine bakılmış ve DEXA yöntemi ile kemik mineral yoğunluğu incelenmiştir. Sonuçlarda ch-OSA takviyesinin kalsiyum ve vitamin D3 üzerine olumlu etkileri gözlenmiş ve en önemli sonuç olarak sadece 6 mg ve 12 mg ch-OSA kullanan kadınlarda tip 1 kolajen yapımının belirgin olarak daha fazla olduğu ispatlanmıştır. Benzer şekilde 6 mg ch-OSA kullanan kadınlarda femur mineral yoğunluğunun daha fazla olduğu bulunmuştur. Bu çalışmanın sonuçları ile osteopeni hastalarında kalsiyum ve vitamin D3 ile birlikte ch-OSA kullanımının güvenli olduğu ve kemik yapımına olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir [28].

Ch-OSA' nın diz osteoartrit semptomlarına etkisi çok merkezli randomize ve plasebo kontrollü bir araştırmada incelenmiştir. 166 hasta üzerinde yapılan bu çalışmada 12 haftalık ch-OSA takviyesinin eklem ağrısı ve katılığını azalttığı, diz eklemine fiziksel fonksiyonunu arttırdığı ve eklemde kıkırdak doku rezorbsiyonunu azalttığı gösterilmiştir [27].

Bu bilgiler ışığında çalışmanın amacı ch-OSA kullanımının periimplantitisin klinik semptomları ve kemik kaybına etkilerinin incelenmesidir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. PERİ-İMLANT DOKULAR

Dental implantların etrafını çevreleyen yumuşak doku peri-implant mukoza olarak adlandırılmaktadır. Peri-implant yumuşak dokular görünüş ve yapısal açıdan periodontal yumuşak dokulara benzer. Keratinize çok katlı epitel ile kaplı, kolajenden yoğun lamina propria içeren sıkı bir banttandır oluşmaktadır [31].

Peri-implant mukozanın özellikleri, implantın yerleştirilmesini takiben (tek aşamalı işlemlerde) veya dayanak bağlantısı sağlandıktan sonra flebin kapanmasını takiben yaranın iyileşme sürecinde oluşmaktadır. Mukozanın iyileşmesi implanta yumuşak doku ataçmanının kurulmasıyla sonuçlanır [31]. Bu ataçman ağız boşluğundan maddelerin kemik dokuya ulaşmasını engelleyen bir tıkaç görevi görür ve bu sayede implantın osseointegrasyonuna ve sıkı bir şekilde sabitlenmesine olanak sağlar [31]. Klinik olarak sağlıklı peri-implant mukoza pembe renkli , sıkı yapıdadır ve iyi keratinize olmuş oral epitelden oluşur [32].

2.1.1. EPİTEL

İmplantlar etrafındaki oral epitel dişler etrafında olduğu gibi gingival oluğun içini döşeyen sulkuler epitelle devam eder. Sulkusun apikali uzun birleşim epiteliyle sonlanır. Birleşim epiteli hücreleri implant yüzeyine hemidesmozomlar aracılığıyla bağlanırlar [33]. İmplant ile mukoza arasında oluşan birleşim epiteli, oral kaviteden maddelerin kemik dokuya ulaşmasını engelleyen bir bariyer görevi görür ve oral mikrofloraya karşı savunma mekanizması oluşturmaktadır.

Epiteliyal bağlantının apikal kısmı kemiğin yaklaşık 1,5-2 mm koronalindedir. Alveoler kemik üzerinde implant yumuşak doku bağlantısının sağlıklı bir şekilde oluşması implant tedavisinin başarılı olabilmesi için önemlidir. Bağlantının başarısız olduğu durumlarda epitelin apikale migrasyonuna bağlı olarak sulkus derinliği artar ve peri-implant hastalıklar meydana gelebilir [34].

2.1.2. BAĞ DOKU

İmplant çevresindeki bağ dokunun morfolojisi periodontal ligament ve sement yüzeyine tutunan lifler dışında dişler etrafındaki bağ doku ile benzerdir. Epiteliyal bağlantı ve kemik arasında yoğun bir bağ dokusu katmanı bulunur. Suprakrestal bağ dokusu implant-yumuşak doku arayüzünün stabilitesi için önemlidir ve peri-implant mukozanın mekanik direncinden sorumludur [35].

İmplanta komşu kolajen liflerin çoğu periodontal bağ dokusu liflerinden farklı olarak implant yüzeyine paralel seyrederek ve implant yüzeyine gömülmezler [35, 36].

İmplant yüzeyiyle direkt komşu bağ dokuda kan damarları azdır ve kolajen lifleri arasında çok sayıda fibroblast bulunmaktadır. Peri-implant mukoza periosttan köken alan damarların terminal kısımlarından beslenmektedir [35, 36].

Bağ dokusu arayüzeyinin durumu klinik ataçman seviyelerinin ölçümü yapılarak değerlendirilir. Peri-implant dokuların sağlıklı olduğu durumlarda ataçman seviyesi alveolar kretin koronalindedir ve bağ dokusu implantla doğrudan temastadır. Peri-implant cep ölçümü yapılırken sondun apikal ucu alveolar kret tepesinden yaklaşık 1.5 mm uzaktadır. Enflamasyon durumunda ise ataçman bağlantısında kayıp oluşabilir ve sond daha apikale ilerleyerek kemikle temas edebilir [37].

2.1.3. BİYOLOJİK GENİŞLİK

Gargiulo ve arkadaşları (1961) insan kadavralarında yaptıkları çalışmada dişler etrafında dentogingival birleşimin vertikal boyutunu hesaplayarak bunu 'biyolojik genişlik' olarak tanımlamışlardır. Kret tepesinden itibaren sulkus tabanına kadar olan supra-alveoler bağ doku genişliği ve birleşim epiteli genişliği toplamı biyolojik genişliği oluşturur [38].

İmplantlar çevresinde biyolojik genişlik doğal dişten daha uzun bir alan kaplamaktadır. Doğal diş çevresinde; bağ dokusu ataçmanı 1,07 mm ve yapışık epitel 0,97 mm iken implant çevresinde 1,05-1,66 mm bağ dokusu ataçmanı ve 1,88 mm uzunluğunda yapışık epitel bulunur. Bu değerlere göre ortalama olarak doğal diş çevresinde biyolojik genişlik 2,04 mm iken dental implant çevresinde 3,88 mm'dir [39].

Biyolojik ve estetik açıdan implantlar etrafında biyolojik genişlik oluşurken mümkün olduğunca kemik kaybının engellenmesi gerekmektedir. Berglundh ve Lindhe yaptıkları çalışmada implant çevresindeki yumuşak doku kalınlığının biyolojik genişlik oluşumu sırasında meydana gelen kemik rezorpsiyonunun miktarını etkilediğini göstermişlerdir. Biyolojik genişlik oluşurken belli bir kalınlıkta yumuşak doku yoksa konağın bunu oluşturmak için savunma mekanizması geliştirdiğini öne sürmüşlerdir [40]. Bu durumda implant tedavisinde optimum başarı için biyolojik genişliğin oluşması ve boyutu oldukça önem kazanmaktadır.

Peri-implant biyolojik genişliğin boyutunu cerrahi tekniği, implant sistemlerinin makro ve mikro tasarımları, dayanak materyali gibi birçok faktör etkilemektedir [41].

Ericsson ve arkadaşlarının krestal pozisyonda yerleştirilen implantlar etrafında biyolojik genişlik oluşumunu değerlendirdikleri çalışmanın sonuçlarında tek ve iki aşamalı implantlarda implant-dayanak birleşiminden itibaren 1.1-1.3 mm vertikal kemik kaybı beklenmesi gerektiği söylenmiştir [42].

Hermann ve arkadaşları hayvanlar üzerinde yaptıkları çalışmada tek ve iki parçalı implantlarda biyolojik genişlik oluşumunu değerlendirmişler ve elde ettikleri sonuçlara göre implantların yerleştirilme derinliği ile kemik kaybı arasında doğrudan ilişki bulmuşlardır. Kemik rezorpsiyonunun tek parçalı implantlarda parlak-pürüzlü yüzey sınırında durdurulabildiği, iki parçalı implantlarda ise implant-dayanak birleşiminin 2 mm apikaline, bazı vakalarda parlak-pürüzlü yüzey birleşiminin apikaline kadar ilerlediği gösterilmiştir. Ancak sonraki çalışmalar bu bulguları doğrulayamamıştır [43].

İmplantlar çevresinde biyolojik genişliğin oluşma süreci 3 boyutludur ve oluşan kemik yıkımı hem vertikal hem de horizontal yöndedir. 'Platform switching' kavramı ile implant-dayanak birleşiminde mikrobiyal temas bölgesinin horizontal yönde peri-implant kemikten uzağa taşınarak kemik kaybının önlenebileceği düşünülmüştür. Böylece ilk klinik ve hayvan çalışmalarında peri-implant kemiğin daha koronalde korunduğu gösterilse de bu koruyucu etkinin farklı oranlarda olduğu ve tüm vakalar için geçerli olmadığı bildirilmiştir [44].

2.1.4. PERİODONTAL VE PERİ-İMLANT DOKULAR ARASINDAKİ FARKLILIKLAR

Peri-implant mukoza ile diş etinin bazı benzer klinik ve histolojik özellikleri olduğu gibi önemli farklılıkları da bulunmaktadır [45]. En önemli farklardan biri implant yüzeyinde sement dokusunun olmaması ve doğal diş sementine dik olarak giren sharpey liflerinin implant yüzeyinde bulunmamasıdır. Sementten çıkan dentogingival ve dentoalveolar kolajen lif demetleri lateral, apikal ve koronal yönlerde dağılım göstermektedir. İmplant çevresinde ise submukozal bağ dokunun kolajen lifleri krestal kemik seviyesinden başlayarak implant yüzeyine paralel yönde sıralanırlar [46]. Bu sebeple peri-implant cep diş etindeki gingival cepten daha derindir ve bakterilerin daha derine penetre olmasına olanak sağlar [47, 48].

İmplant çevresinde periodontal ligament bulunmaz. Bu durum birçok dezavantajı beraberinde getirir. Submukozal dokuya doğru bakteri invazyonuna karşı fiziksel ve biyolojik bariyer azalır. Bundan dolayı peri-implant dokular periodontal dokularla karşılaştırıldığında endojen (oral) enfeksiyonlara karşı daha hassastır [49]. Ayrıca periodontal ligamentteki vasküler pleksus, diş etine suprapariosteal kan damarlarına ek olarak ikinci bir vasküler kaynak oluşturur. Peri-implant yumuşak dokularda ise kan desteği sınırlıdır ve periodontal ligament yoluyla değil suprapariosteal damarlar yoluyla olur [49]. Bu da bakteriyel enfeksiyonun erken aşamalarında mücadele için ihtiyaç duyulan immun sistem hücrelerinin sayıca az olmasını açıklar. Bir diğer dezavantaj ise azalmış implant mobilitesidir. Bu durum implantın oklusal ve çiğneme kuvvetlerine karşı koyma kapasitesini olumsuz yönde etkiler [48, 49].

2.2. OSSEOİTEGRASYON

Osseointegrasyon genel olarak; yük taşıyan bir implant yüzeyiyle canlı kemik arasında oluşan direkt yapısal ve fonksiyonel bağlantı olarak tanımlanmaktadır [50]. Osseointegre implantlarda kemik ile titanyum arasında kimyasal bir bağlantının olmadığı; sadece arada fibrotik dokular olmaksızın görülen kemik temasının olduğu ortaya konulmuştur [51].

İmplantın yerleştirilmesi sırasındaki cerrahi işlemler hem mukoza hem de kemikte bir dizi mekanik yaralanma ve hasar oluşturmaktadır. Konak bu yaralanmaya

inflamatuar reaksiyonla cevap vermektedir. Bu inflamatuar reaksiyonun amacı dokunun zarar gören kısımlarının ortadan kaldırılması ve bölgeyi rejenerasyon ve tamire hazırlamaktır [31]. İmplantın yerleştirilmesinden sonra hasar gören kortikal kemik bölgesinde yeni kemik oluşabilmesi için önce canlı olmayan mineralize dokunun rezorbe olması gerekmektedir. Diğer yandan alıcı sahanın kansellöz kemik bölümünde cerrahi işlem (implant boşluğunun hazırlanması ve implantın yerleştirilmesi) genellikle lokalize kanama ve pıhtı oluşumunu kapsayan ilik hasarına neden olmaktadır [31]. Pıhtı yavaş yavaş rezorbe olarak granülasyon dokusu ile yer değiştirir; kan damarları, lökositler ve mezenşimal hücreler içeriye doğru (hazırlanan kanalın duvarlarından) büyür ve göç ederler. Mezenşimal hücrelerin göçü devam eder ve granülasyon dokusu da damarlardan, mezenşimal hücrelerden ve liflerden zengin geçici bir bağ dokusu matriksi ile yer değiştirir. Fibroplazi ve anjiogenez süreci başlamıştır [52, 53]. Geçici matriks osteoid ile yer değiştirir ve osteoidde yeni oluşan damarsal yapının çevresindeki kolajen ağında hidroksiapatit kristallerinin birikimi meydana gelir. Böylelikle olgunlaşmamış örgü kemik oluşur. Sonraki haftalarda örgü kemik trabeküllü lamellar kemik ve ilikten oluşan olgun kemik ile yer değiştirir (kemiğin yeniden şekillenmesi) [31, 52, 53]. İmplantın işlevselliği oranında implant çevresindeki kemik remodele olarak implantı daha sıkı bir biçimde sarar.

2.3. PERİİMLANT HASTALIKLAR

İmplantların sağkalım oranı açısından yüksek bir klinik başarı oranı olmasına rağmen osseointegre implantların etrafında inflamasyon ile ilgili sorunlar sıklıkla bildirilmektedir [1]. Dünya genelinde implant tedavisinin giderek yaygınlaşmasıyla bu peri-implant inflamasyonların da artan bir sıklıkta karşımıza çıkması beklenmektedir.

Peri-implant hastalıklar peri-implant mukozitis ve peri-implantitis olarak iki başlık altında toplanmaktadır. Destekleyici kemik kaybı olmadan implant çevresindeki mukoza ile sınırlı inflamasyon peri-implant mukozitis olarak tanımlanmaktadır. Peri-implantitiste ise mukozadaki inflamasyona ek olarak implant çevresindeki destek kemikte kayıp vardır [3].

2.4. PERİ-İMLANTİTİSLE İLİŞKİLİ RİSK FAKTÖRLERİ

Peri-implantitis periodontitis ile benzerlik gösterir ve periodontal hastalıklarda olduğu gibi etiyojisi çok faktörlüdür. Bunlardan ilki konak-parazit ilişkisidir. Peri-implant enfeksiyon gelişmesi durumunda mikroorganizmaların varlığı kavramı literatür ile desteklenmektedir [1, 54-58]. Mikrobiyatanın implant yüzeylerine tutunması ve kolonizasyonu ile oluşan bakteriyel biyofilm, peri-implant enfeksiyonun gelişimindeki ana faktördür [59].

Peri-implant hastalıkların etiyojisinde rol oynayan diğer faktörler ise hasta ile ilişkili faktörler (sigara, sistemik hastalıklar, periodontal hastalık hikayesi,oral hijyen); implant yerleştirilen bölgedeki keratinize mukozanın durumu, kemik ve yumuşak dokuların sağlığı, miktarı ve kalitesi; seçilen implant sistemi; implanta ve çevre dokulara gelen kuvvetler; implant yerleştirilmesi esnasında karşılaşılan komplikasyonlar ve cerrahi ve protetik tedavileri yürüten hekimin deneyim ve becerisidir [59-61].

2.4.1. PERİ-İMLANT BİYOFİLM

Bakteriyel biyofilm oluşumu ile peri-implant mukozitis arasındaki ilişki insanlarda gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda oral hijyen işlemlerine ara verilerek plak formasyonunun oluşması sağlanmış ve deneysel olarak peri-implant mukozitis olduğu gözlenmiştir. Oral hijyen işlemlerine tekrar başladığında inflamasyonun klinik belirtilerinin ortadan kalktığı görülmüştür [56, 61, 62]. Gingivitisin periodontitise öncü bir inflamasyon kabul edilmesi gibi peri-implant mukozitis de peri-implantitis için öncü inflamasyon olarak kabul edilir.

2.4.2. PERİODONTAL HASTALIK HİKAYESİ

Tedavi edilmiş periodontitis hikayesi olan hastaların peri-implant enfeksiyonları için risk altında olduklarını gösteren çalışmalar artmaktadır [60, 63-66]. İki hastalığında ortak risk faktörlerini paylaştıkları düşünüldüğünde bu durum beklenmektedir. Periodontitise yatkınlığı olan hastalar, periodontal patojenlerin implant çevresi dokulara kolonize olması durumunda peri-implant biyofilm enfeksiyonlarına karşı da duyarlı olacaktır [31]. İleri periodontitis teşhisi koyulmuş hastalarda tüm dişlerin çekimi ve

implant uygulanması sonrasında dahi inatçı periodontal patojenlerin gözlenmesi bu düşünceyi desteklemektedir [67].

Dişleri etrafında yüksek oranda periodontal patojen bulunan hastaların periodontal bölgelerden implant bölgelerine bakterilerin çapraz enfeksiyonu açısından yüksek riske sahip olduğu gösterilmiştir [68]. Lee ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada mevcut dişlerinde 6 mm ve üzerinde cep derinliği olan periodontal problemlili hastaların periodontal olarak sağlıklı ya da derin cepleri olmayan hastalara oranla daha fazla peri-implantitis prevalansına sahip olduğu gözlenmiştir [69].

Periodontitis öyküsü olan hastalarda peri-implantitis gelişme prevalansı periodontitis öyküsü olmayanlara göre daha yüksek bulunmasına karşın konu ile ilgili tartışmalar devam etmektedir [63, 70-72]. Periodontal açıdan riskli bireylerin periodontal tedavi sonrasında implant tedavilerinin başarılı olacağı da çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir [72, 73].

2.4.3. SİGARA

Sigara kullanımı peri-implant hastalıklar için oldukça önemli bir risk faktörüdür. Sigara içinde bulunan nikotin ve nikotin ürünleri osteoblast ve fibroblast hücreleri üzerindeki olumsuz etkileriyle bağ dokusu ve kemik dokusundaki kolajen metabolizmasını bozar [74, 75]. Birçok çalışma sigara kullanımının peri-implant mukozitis, marjinal kemik kaybı, peri-implantitis ve implant kayıpları ile anlamlı bir ilişkisi olduğunu bildirmektedir [76]. İmplant tedavisi yapılan sigara kullanan ve kullanmayan bireyler karşılaştırıldığında sigara kullanan bireylerin implant çevrelerinde artmış cep derinliği, sondlamada kanamada artış ve yumuşak dokularda enflamatuar komplikasyonların olduğu gözlenmiştir [77].

2.4.4. DİYABET

Diyabet, yara iyileşmesini geciktirebilecek ve hastanın enfeksiyona veya implant kaybına duyarlılığını artırabilecek çok çeşitli mekanizmalara yol açan sistemik bir hastalıktır [78]. Periodontal hastalık ve diyabet arasındaki ilişki birçok çalışmada incelenmiştir ancak diyabet ve peri-implantitis arasındaki ilişkiyi açıklayan çok az sayıda

çalışma vardır. Yapılan bir çalışmada metabolik kontrolü zayıf bireylerde peri-implantitis için artmış risk seviyesi olduğu görülmüştür [79]. Diyabetik hastalarda peri-implantitis gözlenen alanlarda proenflamatuar sitokinlerin seviyelerindeki artış, artmış enflamatuar reaksiyonun gerçekleştiğini göstermektedir [80].

2.4.5. GENETİK FAKTÖRLER

Peri-implantitiste doku yıkımının ana sebebi mikroorganizmaların sebep olduğu enfeksiyona karşı konağın verdiği cevaptır. Enflamatuar cevabı etkileyen genetik geçiş peri-implantitis için önemli bir risk faktörü oluşturabilir.

İnterlökin (IL) -1a, IL-1b ve bunların doğal spesifik inhibisyonu IL-1 reseptör antagonisti (IL-1ra) inflammatuar yanıtın düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Peri-implant enfeksiyonu için risk göstergesi olarak genetik polimorfizmlerin tanımlanması çelişkili sonuçlarla birlikte bir dizi klinik çalışmada araştırılmıştır [60].

Wilson ve Nunn implant kaybı veya kemik kaybı ile IL-1 genotipi arasında ilişki bulamamıştır [81]. Aynı şekilde Lachmann ve arkadaşları yaptıkları kesitsel çalışmada IL-1 genotipi ve peri-implantitis arasında bir ilişki bulamamıştır [82].

Gruica ve arkadaşları IL-1 genotipinin ve sigara kullanımının peri-implant dokular üzerindeki etkisini, en az 8 yıldır işlev gören 292 implantın değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada araştırmışlardır. 34 hastadaki 51 implantta geç biyolojik komplikasyon gelişirken 241 implant herhangi bir biyolojik komplikasyon olmaksızın sağ kalmıştır. Ağır sigara içenler ile pozitif IL-1 genotipi ve peri-implantitis arasında ilişki gözlenmiştir [83].

Jansson ve arkadaşları da IL-1 genotipini peri-implant hastalığı için bir risk göstergesi olarak araştırmışlardır. IL-1 genotipi pozitif olan hastaların implant kaybına daha fazla eğilimli olmadığı ; bununla birlikte IL-1 genotipinin ve sigaranın sinerjik bir etkisi olduğu gösterilmiştir [84].

Periimplantitis ve genetik faktörler arasındaki ilişkinin gelecekteki çok sayıda hastayı içeren prospektif çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.

2.4.6. ALKOL TÜKETİMİ

Alkol tüketimi ile peri-implantitis arasındaki ilişki çok az sayıda araştırmanın konusu olmuştur ve elde edilen veriler limitlidir. Galindo-Moreno ve arkadaşları alkol ve

tütün kullanımının peri-implant marjinal kemik kaybı üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Çok değişkenli analiz peri-implant marjinal kemik kaybının günlük 10 gramdan fazla alkol tüketimi, tütün kullanımı, artmış plak seviyeleri ve diş eti iltihabı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Alkol kullanımının tütün kullanımına kıyasla daha fazla marjinal kemik kaybına yol açtığı ortaya koyulmuştur [85].

2.4.7. ORAL HİJYEN VE ULAŞILABİLİRLİK

Oral mikroflora diş destekli protezlerde olduğu gibi implant üstyapısı üzerinde de kolonize olmaktadır. Buna bağlı olarak dental implantların uzun dönem başarısında en önemli faktörlerden biri bireyin oral hijyen alışkanlığıdır.

Klinik çalışmalar peri-implant hastalık oluşumu ile oral hijyen arasında önemli bir ilişki olduğunu göstermektedir [79, 86]. İmplant destekli protez kullanan kısmi dişsiz bireylerin değerlendirildiği kesitsel çalışmada yüksek plak skorları peri-implant enfeksiyonlarla anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur [79]. Prospektif bir klinik çalışmada 10 yıllık takiple ağız hijyeni ve peri-implant kemik kaybı arasında bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmaya göre kötü ağız hijyeni marjinal kemik kaybı üzerinde sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre daha büyük bir etkiye sahipti. Kötü ağız hijyeni olan hastalarda sigara içenlerde içmeyenlere göre kemik kaybının yaklaşık üç katına çıktığı görülmüştür [87].

İmplant bölgelerinde oral hijyenin sağlanması peri-implant hastalıklarının önlenmesinde çok önemli bir faktördür. Protetik üstyapının dizaynı hastanın implantlarının çevresini temizleyebilmesini zorlaştırabilir veya tamamen engelleyebilir. Bu durumda protez üzerinde plak birikimi olur ve sonuçta peri-implant hastalık oluşur. Serino ve Ström'un yaptıkları çalışmada peri-implantitis teşhisi koyulan implantların neredeyse % 50'sinde hijyenin sağlanabilmesi için uygun koşullar olmadığı görülmüştür [88].

2.4.8. İMPLANT YÜZEY ÖZELLİKLERİ

Kimyasal kompozisyon, yüzey serbest enerjisi (YSE; ıslanabilirlik) ve yüzey pürüzlülüğünü içeren implant ,dayanak ve restoratif bileşenlerin yüzey karakteristikleri biyofilm oluşumunu etkileyebilir [31].

Yüzey pürüzlülük değeri Sa (ortalama 3B yükseklik sapması) ya göre titanyum implantların yüzeyini; pürüzsüz ($Sa < 0,5 \mu m$), minimal pürüzlü ($Sa 0,5-1 \mu m$), orta derece pürüzlü ($1,1-2 \mu m$), pürüzlü ($Sa > 2,0 \mu m$) olarak kategorize etmek önerilmiştir [89]. Yapılan çalışmalar titanyum yüzey pürüzlülüğünün ve yüzey serbest enerjisinin artması ile daha fazla bakteriyel tutunma ve biyofilm birikiminde artış olduğunu göstermiştir [90, 91]. Biyofilm oluşumuna yüzey pürüzlülüğünün etkisi artan tutunma alanı, makaslama kuvvetlerinden korunma, temizlenmesinin zor olmasından dolayı bakterilerin organize olmasının daha kolay olması ile açıklanabilir [92].

Günümüzde kullanılan implantların çoğu osseointegrasyonun arttırılabilmesi için modifiye edilmiştir ve orta pürüzlü veya pürüzlü yüzeye sahiptir. Bu yüzeylere sahip implantlar peri-implant kemik kaybı nedeniyle ağız ortamına açık hale gelirse pürüzlendirilmiş yüzey biyofilm oluşumunu ve implant yüzeyinin kontaminasyonunu arttırabilecektir [31]. Her ne kadar düzgün yerleştirilmiş osseoentegre implantın yüzey pürüzlülüğünün peri-implant hastalık oluşumunu etkilediği ile ilgili kanıt bulunmasa da eğer implant yüzeyi ağız ortamına açılırsa pürüzlü yüzeyli implantlarda minimal pürüzlü yüzeye sahip implantlara göre daha fazla peri-implantitis geliştiği gösterilmiştir [3].

2.4.9. KERATİNİZE MUKOZANIN VARLIĞI

Keratinize mukoza eksikliği ile peri-implantitis arasındaki ilişki çelişkilidir ve henüz tam olarak kanıtlanamamıştır. Maymunlar üzerinde yapılan deneysel bir çalışmada peri-implant keratinize mukoza eksikliğinin plağa bağlı doku yıkımı oluşumunu arttırdığı görülmüştür [93].

Roos-Jansaker ve arkadaşları tarafından keratinize mukozanın peri-implant hastalık oluşumu üzerindeki rolü implant tedavisi yapılan 218 hasta üzerinde incelenmiş ve çok değişkenli analizler sonucunda peri-implant keratinize mukoza eksikliği ile peri-implantitis arasında bir ilişki bulunamamıştır [94].

Chung ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada kemik içi dental implantlarda yeterli keratinize veya yapışık mukozanın olmamasının yüzey konfigürasyonlarından bağımsız olarak özellikle posterior bölgedeki implantlarda plak birikiminde artış ve bununla birlikte gingival enflamasyon ile bağlantılı olduğu ancak alveolar kemik kaybında artış ile bağlantılı olmadığı gösterilmiştir [95].

Başarılı implant tedavisi için iyi bir plak kontrolü ön koşuldur ve keratinize mukozanın eksikliği implant çevresinde oral hijyenin sağlanmasını negatif yönde etkileyebilir. Bu nedenle cerrahi müdahale ile keratinize dokunun artırılması avantaj sağlayabilmektedir.

2.5. PERİ-İMLANT HASTALIK MİKROBİYOLOJİSİ

Peri-implant enfeksiyon oluşumunda mikroorganizmaların varlığı kavramı çok sayıda çalışma ile desteklenmektedir. İmplant/dayanağın transmukozal kısmı ağız boşluğuna açılınca tükürük kaynaklı glikoprotein ve peptidler titanyum yüzeyler üzerinde birikirler ve pelikül oluşur [96]. Oluşan bu pelikül tabakası mikroorganizmalar tarafından hızlıca kolonize edilir ve biyofilm oluşur [57, 96, 97]. Diş ve implantlar üzerinde biyofilm oluşumu prensipleri ve sıralaması ortak ekolojik çevreye bağlı olarak benzerdir [3]. Biyofilm oluşumu streptococcus sanguis ve actinomyces naeslundii gibi erken kolonize olan bakterilerin adezyonu ile başlar. Erken kolonize olanlar büyür, çevreyi modifiye eder ve ikincil kolonize olanların adezyonunu sağlar. Biyofilm, glikokaliks matriksi ve zaman içinde stabil hale gelen kompleks yapısı ile konak savunmasına ve antimikrobiyal ajanlara karşı koruyucu bir ortam oluşturur [31, 98].

İmplantlar çevresinde oluşan biyofilm içindeki bakteriyel kompozisyon komşu dişler ile benzerlik gösterir. Doğal dişlerdeki mikrobiyal flora implant etrafında gelişen biyofilm için rezerv oluşturur [97, 99].

Peri-implant dokuların sağlıklı durumunda mikrobiyaya baskın olarak gram-pozitif fakültatif koklar ile birlikte yüksek oranda Actinomyces ve Veillonella alt türleri, düşük miktarda total anaerobikler, gram-negatif anaerobik çubuklar, Fusobacterium alt türleri, fusiformlar, hareketli ve kıvrık çubuklar olarak tanımlanmıştır. Bu mikrobiyal flora sağlıklı periodontal bölgelerdeki mikroflora ile benzerdir [31, 98].

Peri-implant enfeksiyonlarla ilişkili mikrobiyatayı inceleyen çalışmaların çoğunda submukozal mikrobiyata periodontitistekine benzer gram-negatif anaerob bakterilerin baskın olduğu karışık flora olarak bildirilmiştir. *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *F. nucleatum*, *P. intermedia*, *T. forsythia*, ve *T. denticola* gibi dişler çevresinde çok sayıda görülen patojenler peri-implantitis durumunda da görülür [100, 101].

Peri-implantitiste periodontitiste yaygın olarak gözlenmeyen bir takım mikroorganizmaların bulunduğunu gösteren çalışmalar da vardır. *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterobacter aerogenes*, , *Helicobacter pylori*, *Escherichia coli*, *Peptostreptococcus micra*, *Pseudomonas* ve *candida* türleri gibi mikroorganizmaların da peri-implantis bölgelerinde bulunduğu bildirilmiştir [102-105].

İmplant uygulanmış tam dişsiz hastaların sağlıklı implantlarındaki bakteri kolonizasyonunun sağlıklı periodontal bölgelerle benzer olduğu görülmüştür [106]. Bu durum subgingival biyofilmde bulunan bakterilerin diş çekimi sonrasında tamamen elimine olmayacağını, bu bakterilerin sadece subgingival alanda bulunmadığını, yumuşak dokular ve tükürük gibi ağız boşluğunun diğer bölgelerinde de var olabileceğini ve buralardan peri-implant bölgelere kolonize olabileceğini gösterir [100, 107, 108].

2.6. PERİ-İMLANTİTİS PATOGENEZİ

Birçok çalışma peri-implantitis ve periodontitis lezyonlarının ve konağın bu lezyonlara verdiği yanıtın benzerlik gösterdiğini bildirmektedir. Peri-implantitiste de periodontitiste olduğu gibi biyofilm inflamatuvar süreci tetikler. Biyofilmin inflamatuvar süreci tetiklemesiyle peri-implant mukozaya komşu kan damarları genişler ve geçirgen hale gelir. Böylece implant çevresine doğru nötrofil migrasyonu olur. İnflamasyon sürecinde kan damarları etrafında kolajen kaybolur ve bölgede makrofajlar ile plazma hücrelerine dönüşen lenfositler birikir. Fibroblast ve nötrofillerden kaynaklanan kolajenaz, sulkus epitelinin apikalinde kolajen yıkımına sebep olur. Cep derinliği artar ve kemikte çanak tarzı defekt oluşur. Bu da mikrobiyal çoğalma için uygun bir ortam oluşturur [48, 109].

İmplant komşu lezyon apikal yönde ilerlerken periodontitis lezyonlarının aksine kolajen lifler tarafından enkapsüle olmaz ve alveolar kemiğe ilerler [110]. Periodontitiste

dişler etrafındaki suprakrestal gingival lifler inflamatuvar infiltrasyonu bağ dokusu kapsülü oluşturarak alveolar kemikten ayırır. Bu nedenle peri-implant hastalıklarda kemik kaybı periodontitise oranla daha şiddetlidir [111].

Peri-implantitiste de periodontitiste olduğu gibi enflamasyon bölgelerinde interlökin (IL)-1, IL-6, IL-8, IL-12, tümör nekroz faktör (TNF)- α gibi benzer proenflamatuar sitokinlerde artış görülür [112, 113]. Ancak, yapılan karşılaştırmada sitokin profillerine bakıldığında peri-implantitis dokularında IL-1 α daha yoğun görülürken periodontitis dokularında daha çok TNF- α görülmektedir [109].

İmplantlar ve dişler üzerinde dental plak oluşumuna izin veren deneysel çalışmalarda peri-implant mukozada daha şiddetli inflamatuvar hücre infiltrasyonu olduğu gösterilmiştir [114, 115]. Bu çalışmalarda periodontitisle karşılaştırıldığında peri-implantitiste bağ dokusundaki inflamatuvar hücreyle infiltre alanının daha geniş olduğu, inflamatuvar mediyatörlerin yüksek oranı, doku yıkımının klinik ve radyografik bulgularının daha belirgin olduğu ve alveolar kemiğe ulaştığı gösterilmiştir [48, 116]. Peri-implantitis lezyonlarında periodontitise oranla daha fazla elastaz sentezleyen hücre bulunmaktadır. Bu nedenle peri-implantitis lezyonları daha akut tipte bir enflamasyon gösterir [117].

2.7. PERİ-İMLANTİTİS TANISI VE TEŞHİS YÖNTEMLERİ

Periodontitislerde kullanılan tanı yöntemlerinin çoğu peri-implant dokularının sağlık durumunun değerlendirilmesi ve peri-implant hastalıklarının teşhis edilmesinde klinisyenler ve araştırmacılar tarafından benimsenmiştir. Bu yöntemler klinik, radyografik ve laboratuvar incelemelerini içerir.

2.7.1. KLİNİK MUAYENE

Klinik muayenede peri-implant dokuların sağlığı değerlendirilir. Ödem, eritem, sondlamada kanama, süpürasyon varlığı gibi belirtiler mukozal enflamasyon göstergeleridir.

2.7.1.1. PERİ-İMLANT SONDLAMA

Periodontal sond kullanılarak peri-implant cep derinliği, ataçman seviyesi, sondlamada kanama ve mukozanın marjinal kenarının durumu tespit edilebilir. İmplantlar etrafında değerlendirme yaparken titanyum ve plastik sondlar kullanılmaktadır. İmplantların açısı ve üst yapı dizaynı nedeniyle peri-implant sondlama doğal dişler etrafındaki sondlamadan daha zor olmaktadır. Bu yüzden peri-implant sondlama yapılırken metal sondlara göre daha esnek olan plastik sondlar önerilir.

İmplantlar etrafındaki suprakrestal bağ doku liflerinin implant yüzeyine paralel seyretmesi nedeniyle peri-implant dokuların sondlama direncinin düşük olduğu gösterilmiştir ve bu durum ölçümlerin yorumlanmasını etkileyebilir [14].

Sağlıklı peri-implant dokularda farklı kuvvet seviyelerinde (0.25, 0.5, 0.75, 1.0 ve 1.25N) peri-implant sondlamaya karşı doku direncinin değerlendirildiği çalışma peri-implant dokularının kuvvet değişimine duyarlı olduğunu göstermiştir. Radyografik değerlendirme sonucunda 0.5 N ve daha büyük kuvvetler uygulandığında, sondun ucunun peri-implant marjinal kemiğe yaklaştığı görülmüştür [118].

Lang ve ark. (1994) ve Schou ve ark. (2002) hafif bir kuvvet (0,2-0,3 N) uygulayarak sondlamanın peri-implant sağlığını ve hastalığını tanımlamak için güvenilir bir araç olduğunu göstermiştir [60, 119, 120]. Sağlıklı durumda cep derinliği ölçülürken sondun ucu birleşim epiteline kadar uzanır. İmplantlar etrafında deneysel olarak oluşturulan marjinal inflamasyon durumunda inflamasyon derecesi arttıkça sond penetrasyonunun da arttığı görülmüştür. İmplantların etrafındaki hafif inflamasyon bile artan sond penetrasyonu ile ilişkili bulunmuştur. Peri-implantitis durumunda sondun ucunun bağ dokusuna kadar penetre olduğu ve kemik dokusuna kadar uzandığı görülür [60].

Peri-implant sondlama sırasında hafif kuvvet uygulanması yumuşak dokularda kalıcı bir hasar oluşturmaz. Deneysel bir çalışmada 0.25 N'luk kuvvet uygulanarak yapılan sondlama sonrasında 5 gün içerisinde mukozal dokuların tamamen iyileştiği gözlenmiştir. Bu nedenle 0.25 N hafif basınç kullanarak sondlama peri-implant dokularına zarar vermeyecektir ve peri-implant dokularının değerlendirilmesi için önerilir [121].

2.7.1.2. SONDLAMADA KANAMA

Peri-implant dokuların sağlık ve inflamasyon durumunu ayırt etmede sondlamada kanama önemli bir parametredir. Sondlamada kanama varlığı mukozada inflamasyon varlığının belirtisiyken kanamanın olmaması stabil peri-implant koşullar için bir göstergedir. Deneysel olarak yapılan bir çalışmada peri-implant sağlıklı dokularda kanama olmadığı, mukozitiste (%67) ve peri-implantitis bölgelerinde (%91) sondlamada kanama değeriinin arttığı gözlenmiştir [60, 119].

2.7.1.3. SÜPÜRASYON

Peri-implant hastalıkta süpürasyon varlığı derin aktif bir lezyon varlığına dair önemli bir işarettir. 218 hastanın dahil edildiğı, implantların yerleştirilmesinden 9–14 yıl sonra mevcut implantlarda biyolojik komplikasyonların incelendiğı çalışmada püy varlığının peri-implantitis için önemli bir diagnostik parametre olduğu gösterilmiştir [94].

2.7.1.4. İMPLANT MOBİLİTESİ

Mobilite değeriendirmesi peri-implant hastalıklarının erken teşhisi için uygun değildir. İmplantın etrafında çok fazla kemik kaybı olsa da mobilite görülmeyebilir. İmplantta hareket gözleniyorsa bu total osseointegrasyon kaybını gösterir ve implant çıkarılmalıdır [60].

2.7.2. RADYOGRAFİK DEĞERLENDİRME

Peri-implant kemik dokusundaki değışiklikleri izlemek amacıyla radyografiler sıklıkla kullanılmaktadır. Klinik muayene sırasında hastalık belirtisi gözlenirse radyograf alınarak kemik seviyesi değeriendirilmelidir.

Peri-implantitis diagnozu ve takibi için iki ve üç boyutlu görüntüleme teknikleri kullanılmaktadır.

Genellikle kullanılan iki boyutlu görüntüleme yöntemleri periapikal (paralel uzun kon tekniğı) ve panoramik radyografilerdir.

Paralel teknikle alınan periapikal radyograflar; iyi çözünürlüğe sahip olması, standardizasyon sağlaması, kolay ulaşılabilir olması ve düşük doz radyasyon içermesi nedeniyle implantlardaki marjinal kemik seviyelerini izlemek ve interproksimal kemik kaybını teşhis etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır [122].

Panaromik radyograflar tüm ağız bölgesinin genel olarak değerlendirilmesine izin verir ancak görüntü çözünürlüğü ve distorsiyonu gibi sınırlamaları mevcuttur [123, 124].

İki boyutlu görüntüleme yöntemleri kemik defektlerinin şeklinin belirlenmesi ile lingual ve bukkal kemik defektlerinin tespitinde yetersiz kalırlar. Ayrıca periapikal radyograflar iyi görüntü çözünürlüğüne sahip olsa da erken kemik değişikliklerinin tespitinde düşük duyarlılıktadır [124]. Örneğin kansellöz kemikte oluşan defektler kortikal kemiğin superpozisyonundan dolayı belirlenemeyebilir. Ancak kortikal kemik de yıkıma dahil olursa gözlemlenebilir [122, 125]. Kemik defekti radyografik olarak teşhis edildiğinde mineral kaybının %30-50 arasına ulaşmış olduğu rapor edilmiştir [126]. Bu nedenle dijital çıkartma radyografi tekniği gibi bilgisayar destekli görüntü analizleri kullanılarak alveolar kemikteki değişiklikler hakkında daha erken ve doğru bilgi alınabilir ve radyografların tanısallık hassasiyeti artırılabilir [127, 128].

İki boyutlu görüntüleme teknikleriyle üç boyutlu anatomik yapılardaki kemik defektlerini incelerken ortaya çıkan problemler nedeniyle son zamanlarda üç boyutlu görüntüleme yöntemleri ön plana çıkmıştır. Bilgisayarlı tomograflar (BT) ve KIBT, distorsiyon veya superpozisyon oluşmadan kemik yapıların üç boyutta izlenmesini ve doğru ölçüm yapılmasını sağlamaktadır [60]. Ancak implantlardaki titanyum alaşımlar gibi metalik materyallerden dolayı tomograflarda görüntü kalitesini olumsuz etkileyecek artefaktlar meydana gelmektedir [129]. Domuz mandibulalarında yapılan deneysel bir çalışmada hem BT hem de KIBT tekniklerinin peri-implant kemik defektlerinin doğru üç boyutlu gösterimini sağladığı; BT taramaları hemen implanta bitişik hafif bir artefakt sergilerken KIBT'in daha iyi görüntüleme kalitesi gösterdiği bildirilmiştir [130].

2.7.3. LABORATUVAR İNCELEMESİ

Peri-implant hastalıklar için klinik değişikliklerden önce geri dönüşü olan değişiklikleri saptamaya yönelik hassas tanısal test arayışları sürmektedir.

Peri-implant cep sıvısındaki ve tükürükteki biyokimyasal mediatörlerin seviyeleri peri-implant doku sağlığını izlemek için bir tanı markırı belirlenmesi amacıyla çalışılmaktadır. Tanısal testlerin geliştirilmesi için uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır [60].

Peri-implant hastalıkların teşhisinde peri-implant bölgeden elde edilen mikrobiyal örnekler klinik muayeneye destek olabilir. Sondlamada kanama (BOP) ile mikrobiyolojik test sonuçlarını birlikte değerlendiren bir çalışmada mikrobiyolojik test sonuçlarının implantlarda hastalık progresyonunu tanımlamak için tek başına BOP'un prognostik özelliğini geliştirdiği bildirilmiştir [131].

2.8. PERİ-İMLANT HASTALIKLARIN TEDAVİSİ

Peri-implant inflamasyonun oluşumundaki esas etiyolojik faktör bakteriyel biyofilmdir [4, 132-134]. Peri-implant hastalıkların etiyolojisinde periodontitis ile benzer mikroorganizmalar baskındır ve bu nedenle tedavi protokolü periodontitis tedavi yöntemlerinden temel alır [115]. Peri-implant mukozitis ve peri-implantitis tedavisinde implant yüzeyinden biyofilm tabakasını uzaklaştırmak ve bakteriyel ortamın ekolojisini değiştirmek hedeflenir.

Peri-implant enfeksiyonların tedavisi genel olarak cerrahi olmayan ve cerrahi tedavi olarak ikiye ayrılabilir. Lang ve ark. 'kümülatif engelleyici destekleyici tedavi' (KEDT) olarak isimlendirdikleri tedavi protokolünde tedavi basamaklarını implant çevresi sert ve yumuşak dokularda oluşan patolojik değişimlerin derecesi ile ilişkilendirmişlerdir. Bu protokole göre önce tek başına veya kombine olarak mekanik temizlik, implant yüzey dekontaminasyonu ve antimikrobiyal tedavi ile cerrahi olmayan tedavi uygulanarak enfeksiyonun yayılımı kontrol altına alınmaya çalışılır. Yeterli görülmediği durumlarda ise klinik bulguların şiddetindeki artışa göre peri-implant kemik lezyonu kalan kemik desteğinin morfolojik özelliklerine göre rezektif ya da rejeneratif cerrahi yöntemler ile tedavi edilmeye çalışılır. Bu protokole göre kemik kaybıyla birlikte gözlenen 5 mm' nin

üstünde cep derinliği ölçülen lezyonlarda cerrahi olmayan tedavinin etkinliği kısıtlıdır ve cerrahi tedavi uygulamaları gerekmektedir [5].

2.8.1. CERRAHİ OLMAYAN TEDAVİ

Peri-implant hastalıkların cerrahi olmayan tedavisi mekanik tedavi, mekanik tedaviyle birlikte antimikrobiyal ajanların kullanımı ve lazer tedavisi gibi seçenekleri içerir.

Peri-implant hastalık tedavisinde doğası itibariyle periodontitise benzemesi nedeniyle periodontitis tedavisi temel alınmıştır [115]. Ancak implantların yüzey pürüzlülüğü, yüzeyin kimyasal kompozisyonu, yiv gibi plak tutucu alanların varlığı periodontal tedavideki geleneksel mekanik temizlik yöntemlerinin uygulanmasını zorlaştırmakta ve dokunun tedaviye yanıtını oldukça etkilemektedir.

İmplant yüzeyinin enstrümantasyonundaki zorluklar sebebiyle cerrahi olmayan debridman implantın koronal kısmı veya mukoza kenarı seviyesinde sınırlı olmalıdır. Aksi halde derin peri-implant ceplerde yetersiz görüşle yapılan uygulamalar sırasında yeterli mekanik temizlik yapılamayabilir ve implant yüzeyindeki birikintiler mukoza içerisine doğru itilebilir [31].

Mekanik temizlik yapılırken implant yüzeyine zarar vermemek amacıyla karbon, plastik ya da titanyum küretler kullanılır. Plastik veya teflon kaplama uçlarla ultrasonik aletler ve air-abraziv sistemler de implant yüzeyinin mekanik temizliğinde kullanılmaktadır [14].

Tek başına cerrahi olmayan mekanik tedavi peri-implant mukozitisin tedavisinde etkili bir yöntem olsa da; peri-implantitis tedavisinde etkisi sınırlıdır [2, 135, 136]. Peri-implant enfeksiyon ilerledikçe kemik rezorbe olur ve implant çevresindeki cep derinliği artar. İmplantların fiziksel yapısı sebebiyle derin ceplerde implant yüzeyine yapışan biyofilme ulaşmak zorlaşmaktadır. Renvert ve arkadaşlarının bulgularına göre periimplantitis tedavisinde cerrahi olmayan yaklaşımda tek başına mekanik tedavinin klinik belirtilerde bir miktar iyileşme sağlasa da sondlamada kanama ve cep derinliğinde anlamlı bir azalma yaratmadığı gözlenmiştir [6, 7].

Periimplantitisin tedavisinde artan cep derinliği değerleri ve bu ceplerdeki gram-negatif anaerobik bakteriler de dikkate alınarak mekanik tedaviye ilave lokal veya sistemik antimikrobiyal tedaviler uygulanmaktadır. Mekanik tedaviye ilave olarak sistemik antimikrobiyal ajan kullanılan çalışmaların sonuçlarında hem cep derinliği hem de sondlamada kanama değerlerinde azalma olduğu bildirilmiştir [8, 9]. Lokal uygulamalarda da benzer sonuçlar gözlenmiştir ancak her iki tedavi yaklaşımı da peri-implant lezyonların tam olarak tedavisini sağlayamamıştır [10-13].

Peri-implant mukozitis ve başlangıç seviyesindeki peri-implantitis enfeksiyonları sebebe bağlı önlemler alınarak cerrahi olmayan tedavi yöntemleri ile özölabilir. Ancak peri-implantitisin orta ve şiddetli seviyelerinde cerrahi olmayan mekanik debridman ve antimikrobiyal ajanların lokal uygulanması ve/veya lazerlerin kullanımı hastalığın çözümünde yetersizdir [31].

2.8.2. CERRAHİ TEDAVİ

Peri-implantitis vakalarının çoğunda cerrahi olmayan tedavi yetersiz kalır ve cerrahi aşamalara geçmek gerekir. Peri-implantitiste de periodontitiste olduğu gibi tedavi protokolünde önce cerrahi olmayan tedavi ile başlamak önerilir. Bu sayede cerrahi tedaviden önce hem hastanın oral hijyen eğitimine uyumu geliştirilir hem de peri-implant dokuların tedaviye verdiği yanıt gözlemlenir [14]. Başlangıç tedavisinden sonra yapılan yeniden değerlendirmede peri-implant dokularda yeterli iyileşme gözlenmediği ve enfeksiyonun kontrol altına alınamadığı durumlarda cerrahi tedaviye geçilir.

Cerrahi tedavi peri-implant enfeksiyonun özölabilmesi için enfekte implant yüzeylerinin yeterli debridman ve dekontaminasyonu için ulaşılabilirliği sağlar.

2.8.2.1. CERRAHİ İşLEM BASAMAKLARI

2.8.2.1.1. Mekanik Temizlik

Flep kaldırılarak peri-implantitis görölen bölgelere ulaşım sağlanır ve implant etrafındaki enflame dokular küretler yardımıyla uzaklaştırılır. İmplant yüzeylerinin

mekanik debridmanında küretler (titanyum, plastik, karbon ve teflon) , titanyum fırçalar, ultrasonik cihazlar ve air-abraziv sistemler kullanılır [14].

2.8.2.1.2. İmplant Yüzey Dekontaminasyonu

İmplant yüzeylerinin dekontaminasyonu için sitrik asit (%40), klorheksidin (%0.12, %1, %2), hidrojen peroksit (%3, %15), sodyum florid (%0.12, %0.2, %1.1), peroksiasetik asit (%35), tetrasiklin (%50), doksisisiklin (%50), EDTA (%24), serum fizyolojik, lazer/fotodinamik tedavi ve air-flow kullanılmaktadır [137]. Yüzey dekontaminasyon yöntemlerinden birinin diğerlerinden üstün olduğu söylenemez. Her bir yöntemin implant yüzey özellikleri göz önünde bulundurulduğunda birbirlerine göre avantaj ve dezavantajları olduğu gözlemlenmiştir [15, 138]. Ayrıca bu yöntemlerin uygulama zamanı ve konsantrasyonlarıyla ilgili standart bir protokol yoktur.

İmplant yüzeylerinin dekontaminasyonunda Er-YAG, CO2 ve diode lazerler bakterisidal etkileri sebebiyle kullanılmaktadırlar [139, 140].

Fotodinamik tedavi, fotosensitizer (toluidin mavisi) ile beraber yüksek enerjili tek frekanslı ışık (diode lazerler) kombinasyonu yardımıyla reaktif oksijen radikalleri üretilmesi prensibine dayanır. Fotodinamik tedavinin aerobik ve anaerobik bakterilere karşı bakterisidal etkiye sahip olduğu gösterilmiştir [141].

İmplant yüzey dekontaminasyonunu sağlamak için implant yüzeyinin döner aletlerle aşındırılarak yivlerin uzaklaştırılması ile pürüzlü implant yüzeylerinin parlatılması da uygulanan tekniklerden biridir (implantoplasti). Bu işlem ile implant yüzeyi düzleştirilirken titanyumun tüm enfekte tabakası ortadan kaldırılır ve yüzeydeki pürüzler giderilerek daha az plak tutucu bir alan oluşturulur. Ancak implantın aşındırılması sırasında metal partiküllerinin çevre dokulara yayılmasının yanı sıra aşırı ısınma nedeniyle peri-implant kemikte oluşabilecek hasar riskleri göz önünde bulundurulmalıdır [31, 142].

2.8.2.1.3. Cerrahi Yöntemi

Peri-implant defektin klinik durumuna göre rezektif veya rejeneratif tedavi yaklaşımları uygulanabilir. Seçilecek yöntem defekt morfolojisi ve kemik kaybının derecesi göz önünde bulundurularak karar verilmelidir.

Rezektif teknik genellikle sığ, horizontal veya tek duvarlı defektlerin görüldüğü, rejeneratif işlemlerin yapılamadığı durumlarda tercih edilir. Estetik bölgelerde titanyum yüzeylerin açığa çıkması istenmeyen bir durumdur ve rezektif tedavi yaklaşımını sınırlar [14]. Rezektif cerrahide hedef; peri-implant kemik defektinin osteotomi ve osteoplasti teknikleriyle düzenlenmesi, flebin apikale pozisyonlandırılmasıyla patolojik cep eliminasyonunu sağlamak ve oral hijyen uygulamalarını kolaylaştırmaktır. Rezektif cerrahiye ek olarak plak birikimini azaltmak için suprapariosteal implant yüzeylerine implantoplasti işlemi de yapılabilir.

Rejeneratif teknik ileri kemik kaybının olduğu, implantın protetik açıdan stratejik öneme sahip olduğu durumlarda veya estetik açıdan önemli bölgelerde değerlendirilmesi gereken bir tekniktir. Krater tarzındaki defektlerde rejeneratif teknikler endikedir [16]. Vertikal defektlerde duvar sayısı arttıkça rejeneratif uygulamalar önerilirken çevresel defektlerde yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu veya implantın uzaklaştırılması arasındaki seçimde belirleyici olan implantın alveol kemik içinde olup olmadığıdır [17]. Kemik defektinin dolumunu sağlamak için kemik greftleri (otojen, allojenik, xenojenik) ve/veya membranlar kullanılmaktadır [16, 18, 19]. Defektin kemik ile dolumunu sağlayabilmek için defektin morfolojisi greft materyallerini yerinde tutabilecek kapasiteye sahip olmalıdır. Peri-implantitiste uygulanan rejeneratif tedavinin uzun dönem sonuçları ile ilgili kanıta dayalı bilgi sınırlıdır [20]. Mevcut çalışmalar sonucun başarılı olduğunu ve 3-4 yıllık bir periyotta sürdürülebileceğini göstermektedir [21, 22].

Peri-implantitis tedavisinde birçok farklı yöntem denenmektedir. Ancak şu anda mevcut kanıtlar bir 'altın standart' tedavi veya önleme protokolü hakkında kesin tavsiyelere izin vermemektedir.

Bu bilgiler ışığında çalışmada daha önce kolajen sentezi ve kemik üzerinde olumlu etkileri kanıtlanmış [25, 27, 28, 30, 52, 143] olan ch-OSA (kolin stabilize ortosilik asit)

kullanımının alternatif bir tedavi yöntemi olarak periimplantitisin klinik semptomları ve kemik kaybına etkileri incelenmiştir.

2.9. ORTOSİLİK ASİT

Silikon (Si) yeryüzünde oksijenden sonra en yaygın bulunan ikinci elementtir. Bu jeolojik bolluğa rağmen silikon biyolojide nadir bulunur, yüksek yapılı hayvanlarda eser element olarak ortaya çıkar ve insan vücudunun ağırlığının <% 0.01'ini oluşturur. Doğal olarak oluşan silikon biçimlerinin çoğu silikonun diyetle girme derecesini sınırlandırarak yüksek yapılı hayvanlar tarafından yararlanımını zorlaştırır [23].

1970'lerde Carlisle ve Schwarz, civciv ve ratlardaki silikon eksikliğinin anormal şekilli kemikler ve kusurlu kıkırdak dokularına yol açtığını ve bu kusurların diyetlerine çözülebilir Si ilavesiyle restore edilebildiğini bildirdi. Bu durum Si'nin özellikle kemik ve kıkırdakta bağ dokusu metabolizmasında önemli bir rol oynayabileceği yönündeki öneriye yol açmıştır. Elementin kemik ve kıkırdaktaki birincil etkisinin mineralizasyondan ziyade matriks sentezi üzerinde olduğu gözlenirse de matriks bileşenleri üzerindeki direkt etkileri nedeniyle kalsifikasyon üzerinde de dolaylı bir etkisi olabileceği düşünülmüştür [144, 145].

Keeting ve Schütze yaptıkları in vitro çalışmalarda silikon içeren bileşik zeolit (sodyum zeolit A) osteoblastlarda DNA sentezini uyardığını ve osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonunu inhibe ettiğini bildirmiştir [146, 147].

1992'de Mourkarzel total parenteral olarak beslenen infantlarda azalmış serum Si konsantrasyonunun sağlıklı kontrollere kıyasla azalmış kemik mineral içeriği ile ilişkili olduğunu bildirmiştir [148].

Silikon takviyesinin kemik üzerinde faydalı etkileri olduğunu gösteren çalışmalar da yapılmıştır. Jugdaohsingh ve arkadaşları, erkeklerde ve menopoz öncesi kadınlarda tüm kalça bölgelerinde diyet silikon alımı ile kemik mineral yoğunluğu arasında anlamlı ve pozitif bir korelasyon olduğunu bildirmiş ve artan silikon alımının bu popülasyonlarda artmış kortikal kemik mineral yoğunluğu ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir [149]. Yine başka bir çalışmada 4 ay boyunca haftada iki kez intramüsküler monometiltrisilanol

formunda silikon uygulamasından sonra femoral kemik yoğunluğun belirgin şekilde arttığı bildirilmiştir [150].

Silikon çeşitli doğal ve sentetik formlarda görülür: küçük moleküllü türler (örneğin silisik asit ve silan); silikon bazlı makromoleküller olarak (ör. silikonlar); silikatlar (örneğin dikalsiyum silikat) olarak; silika (örneğin kuvars ve amorf silikon dioksit); seramik olarak (örneğin silisyum karbür ve silisyum nitrür) ve yarı iletken Si olarak saf elementer katı halde (hem kristalin Si hem de hidrojene amorf silikon) [23].

Silisyumun biyoyararlanımı söz konusu bileşiğin türüne veya çözünürlüğüne bağlıdır [151].

Ortosilisik asit $[Si(OH)_4]$ içme suyunda ve içeceklerde bulunan başlıca silikon türüdür ve insanlar için en kullanışlı silikon kaynağıdır [24]. OSA seyreltik konsantrasyonlarda stabildir ancak daha yüksek konsantrasyonlarda bir dizi silika türüne polimerize olur. Absorpsiyon çalışmaları sadece ortosilisik asitin biyoyararlanıma sahip olduğunu ancak polimerlerinin emilmediğini göstermiştir [152]. Silisyumun ortosilisik asit formunda biyoyararlanımı kolin stabilize ortosilisik asit (ch-OSA) için kanıtlanmıştır [24].

Silikon gıdalarda doğal olarak silikon dioksit (SiO_2) ve silikat formlarında bulunur. Bitkilerden elde edilen gıdalarda, özellikle de tahıllarda yüksek seviyelerde silikon bulunur. Hayvan kaynaklı gıdalarda silikon seviyeleri düşüktür [24]. Diyet silikatları gastrointestinal kanalda, kolayca emilen ortosilisik asit oluşturan hidrolize tabi tutulur [29]. Yapılan çalışmalar ortosilisik asitin insanlarda gastrointestinal sistemden kolayca emildiğini ve daha sonra idrarla kolayca atıldığını göstermektedir [152-154]. Bu nedenle belirli bir silikon kaynağından serbest bırakılan ortosilisik asit miktarı silikonun bu kaynaktan biyoyararlılığının değerlendirilmesinin temelini oluşturabilir.

Avrupa Gıda Güvenliği Komisyonu (European Food Safety Authority), tipik bir diyet silikon alımının 20-50 mg / gün olduğunu, bunun 60 kg'lık bir kişi için 0.3-0.8 mg silikon / kg bw / gün olduğuna karşılık geldiğini bildirmiştir [24].

Son yıllarda Avrupa ve Amerika'da gıda takviyesi olarak kolin ile stabilize edilen ortosilisik asit (ch-OSA) yaygın olarak kullanılmaktadır. Avrupa Gıda Güvenliği Komisyonu (European Food Safety Authority) ch-OSA'nın gıda takviyesi olarak kullanımının güvenli

olduğunu ve silikonun biyolojik olarak bulunan bir türevi olduğunu onaylamıştır [24]. Günümüzde Avrupa, Kuzey ve Güney Amerika ve Asya’da “over-the-counter” (reçetesiz olarak satılan) bir gıda takviyesi olarak kullanılmaktadır.

Kolinle stabilize edilmiş ortosilisik asit (ch-OSA), cildin yüzey ve mekanik özelliklerini ve ayrıca kemik dönüşümünü olumlu yönde etkileyen kolajen sentezini uyardığı kanıtlanan spesifik bir ortosilisik asit ve kolin kompleksidir [26, 28]. Çeşitli randomize, plasebo kontrollü ve çift kör çalışmalarda ch-OSA’nın saç kalitesini arttırdığı, deri, tırnak, kemik ve eklem sağlığını arttırdığı gösterilmiştir. Ch-OSA’nın etki mekanizması kolajen sentezini stimule etmesine ve olgun kolajeni denaturasyona karşı korumasına bağlanmıştır [26-29].

Düşük dozda ch-OSA takviyesi ile yapılan hayvan çalışmalarında deride daha yüksek kolajen konsantrasyonu ve femoral kemik yoğunluğunda artış olduğu gözlenmiştir [30, 143, 155].

İnsanlarda 20 hafta boyunca ch-OSA’nın oral kullanıldığı (10 mg Si / gün) çalışmada cilt yüzeyi ile cilt mekanik özelliklerinde ve saç ve tırnakların kırılgenliğinde önemli bir olumlu etkiye neden olduğu gözlenmiştir. Bu iyileşmenin cilt kolajeninin rejenerasyonu veya de novo sentezinin sonucu olduğu düşünölmüştür [26].

Calomme ve ark. overektomi yapılan ratlarda 30 hafta boyunca kullanılan ch-OSA takviyesinin kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında femur kemiğinde kemik mineral yoğunluğunu anlamlı derecede arttırdığını göstermişlerdir [30].

Ch-OSA’nın kemik üzerine etkisini inceleyen klinik araştırmada osteopenik 136 kadın 12 ay boyunca günlük olarak 1000 mg kalsiyum ve 20 mikrogram vitamin D3 ile birlikte üç farklı dozda ch-OSA (3, 6 ve 12 mg) veya plasebo kullanmışlardır. Başlangıçta ve 6. ay ile 12. ayda serum ve idrarda kemik yapım ve yıkım biyobelirteçlerine bakılmış ve DEXA yöntemi ile kemik mineral yoğunluğu incelenmiştir. Sonuçlarda ch-OSA takviyesinin kalsiyum ve vitamin D3 üzerine olumlu etkileri gözlenmiş ve ch-OSA’nın başlıca etkisi, tip I kolajen sentezinin ve kemik oluşumunun erken bir belirteci olan PINP (prokolajen tip I N-terminal propeptid) üzerinde olmuştur. Ch-OSA desteğinin 12 ayda PINP sentezini arttırma eğilimi vardı ancak fark yalnızca 6 ve 12 mg dozlar için ve net bir doz yanıtı etkisi olmadan anlamlıydı. Benzer şekilde 6 mg ch-OSA kullanan kadınlarda

femur mineral yoğunluğunun daha fazla olduğu bulunmuştur. Bu çalışmanın sonuçları ile osteoporoz hastalarında kalsiyum ve VitD3 ile birlikte ch-OSA kullanımının güvenli olduğu ve kemik yapımına olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir [28].

Ch-OSA' nın 12 haftalık tedavi ile diz osteoartrit semptomlarına etkisi çok merkezli, randomize ve plasebo kontrollü bir araştırmada incelenmiştir. 166 hasta üzerinde yapılan bu çalışmada 12 haftalık tedaviden (5 mg ch-OSA , günde 2 kez) sonra, total çalışma popülasyonunda ch-OSA'nın klinik parametreler ve biyobelirteçler üzerinde plaseboya kıyasla anlamlı bir etkisi bulunmadığı ancak cinsiyet etkileşimi olduğu gözlenmiştir. Erkeklerde ch-OSA kıkırdak degradasyonu ile ilişkili biyobelirteçlerin hafif ama anlamlı azalmasıyla ilişkili olan diz osteoartrit semptomlarının azaltılmasında etkili bulunmuştur. Plasebo grubundaki erkeklere kıyasla ch-OSA alan erkeklerde eklem ağrısı ve katılığının azaldığı, diz eklemine fiziksel fonksiyonunun arttığı ve eklemden kıkırdak doku rezorbsiyonunun azaldığı gösterilmiştir [27].

Reffitt ve ark. yaptıkları in vitro çalışmada ortosilik asit ($\text{Si}(\text{OH})_4$) formunda Si'nin çözülebilir konsantrasyonlarının insan osteoblastik hücreleri ile cilt fibroblastlarında kolajen sentezi ve osteoblastik farklılaşma üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Çalışma sonuçları ortosilik asitin fizyolojik konsantrasyonlarının (10 μM , 20 μM) insan osteoblast benzeri hücrelerde ve cilt fibroblastlarında kolajen tip 1 sentezini uyardığını göstermektedir. Fizyolojik aralıkta kolajen tip 1 sentezinin maksimum stimülasyonu gözlenirken fizyolojik sınırın üzerindeki konsantrasyonda (50 μM) çözülebilir Si'nin gözlenen etkisi azalmıştır. Si ile tedavinin aynı zamanda osteoblastik farklılaşmayı da desteklediği gözlenmiştir. Ortosilik asitin kolajen tip 1 gen ekspresyonunu değiştirmediği ancak sonuçların prolil hidroksilaz aktivitesini modüle edebileceğini gösterdiği bildirilmiştir. Çözülebilir Si'nin (10 μM) kolajen tip 1 sentezi üzerindeki uyarıcı etkisi, prolil hidroksilaz inhibitörlerinin varlığında ortadan kalkmıştır [25].

Kemik oluşumunun önemli bir aşaması preosteoblastlar veya farklılaşmamış osteoblast benzeri hücreler tarafından olgun kemikteki toplam organik hücre dışı matrisin% 90'ını oluşturan tip 1 kolajenin sentezi ve birikimidir [156]. Kolajen tip 1 sentezi bir dizi yakın koordineli fizyolojik işlem içerir. Sentez sırasında ortaya çıkan

proteinler üçlü bir sarmalda birleştirilmeden ve hücre dışı boşluğa bırakılmadan önce post-translasyonel modifikasyona uğrarlar . Hormonlar, sitokinler, büyüme faktörleri, vitaminler ve iz elementler gibi birçok faktör bu süreçleri etkileyebilir [157]. Kolajen tip 1 sentezinde kritik bir basamak hücre dışı boşluğa salgılanırken prolil hidroksilaz tarafından katalize edilen bir reaksiyon olan kolajen zincirlerinin prolin kalıntılarının hidroksilasyonudur. Prolil hidroksilazın optimal aktivitesinin yeterli Si konsantrasyonlarının varlığına bağlı olduğu görülmüştür [158, 159]. Reffitt ve ark. yaptıkları çalışmada çözünebilir Si'nin tip 1 kolajen sentezinin bu basamağında rol oynayabileceği sonucuna varmışlardır [25]. Çünkü prolil hidroksilaz aktivitesi inhibe edildiğinde Si'nin tip 1 kolajen sentezi üzerinde uyarıcı bir etkisi gözlenmemiştir. Prolil hidroksilaz aktivitesi için demir iyonları, a-ketoglutarat ve askorbik asit gibi birçok kofaktörün aktif olmasını gerektirir [158]. Si, bunlara ek bir kofaktör olabilir.

Si'nin ayrıca glikozaminoglikan makromoleküllerine bağlandığı ve kolajen ve proteoglikanlar arasındaki çapraz bağların oluşumunda rol oynadığı ve bu sayede kemik matriks moleküllerinin dengelenmesine ve enzimatik bozulmalarının önlenmesine neden olduğu bilinmektedir [160]. Schwarz tarafından yapılan araştırmalar silikonun hücre dışı matristeki glikozaminoglikan ağının normal gelişimi için gerekli olduğunu, karmaşık polisakkarit yapıların stabilize edilmesine yardımcı olduğunu ve bu moleküllerin yapısını ve fonksiyonunu düzenleyen silanolat bağlarıyla çapraz bağlar oluşturduğunu göstermiştir [161]. Bu, çözünür Si'nin başka bir olası etki şekli olabilir.

Ch-OSA'daki stabilize edici ajan kolin kemik üzerinde ortosilisik asit ile sinerjistik bir etkiye sahip olabilir. Kolin temel bir besin olarak sınıflandırılmaktadır ve insanlar kolinleri küçük miktarlarda sentezleyebilmesine rağmen eksikliğini önlemek için diyet kaynaklarına ihtiyaç vardır [162]. Kolin hücresel membranların temel bir bileşeni olan fosfatidil kolin gibi fosfolipidlerin öncüsüdür ve hücre sinyalizasyonu ile lipid transport / metabolizmasında rol oynar [162]. Kolinin fizyolojik önemi, kolinin kasıtlı olarak yoksun bırakılmasının hücre büyümesini ve bölünmesini bozması ile kanıtlanmaktadır [163]. Kolinin plazma homosistein seviyelerini düşürerek, OSA'nın kolajen sentezi ve kemik üzerindeki etkisine katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür [28, 164]. Hiperhomosisteineminin kolajen çapraz bağlanmasına müdahale ettiği ve bağ dokusu

patolojisine yol açtığı gösterilmiştir [165]. Kolin, homosisteinin metiyonine biyokimyasal dönüşümündeki öncül işleviyle plazma homosistein seviyelerini düşürür [164]. Bu azalma kolajen çapraz bağlanmasını pozitif olarak etkiler çünkü homosisteinin lizil oksidazın doğrudan ve dolaylı olarak inhibisyonu ve ayrıca kolajen çapraz bağlanmasında yer alan diğer genlerin aşağı regülasyonu yoluyla kolajenin translasyon sonrası modifikasyonlarına müdahale ettiği gösterilmiştir [166]. Ratlarda yapılan bir çalışmada da diyet kolin eksikliğinin osteogenezde belirgin bir azalmaya sebep olduğu gözlenmiştir [167].



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMANIN AMACI

Bu pilot çalışmanın amacı kolin stabilize ortosilik asitin (ch-OSA) oral kullanımının peri-implantitis semptomları ve ilişkili kemik kaybı üzerindeki etkilerini araştırmaktır.

Helsinki deklarasyonu etik kurallarına uygun olarak gerçekleştirilen çalışma 4.5.17-65/4, 7.2.19-99/12 karar no ile Çukurova Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından ve 18-AKD-155 klinik araştırma kodu ile Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından onaylandı. Çalışmaya katılan tüm bireylerden araştırma öncesinde araştırmanın amacı ve yöntemine ilişkin ayrıntılı bilgi verildikten sonra Etik Kurul tarafından kabul edilmiş olan bilgilendirilmiş gönüllü olur formu ile onay alındı.

3.2. HASTA SEÇİMİ

3.2.1. TANI:

İntraoral radyografilerde ölçülen 3 mm'den fazla kemik kaybı ve 4 mm'den fazla cep derinliği ile birlikte sondlamada kanama ve/veya süpürasyon görülen peri-implantitis hastaları çalışmaya dahil edildi.



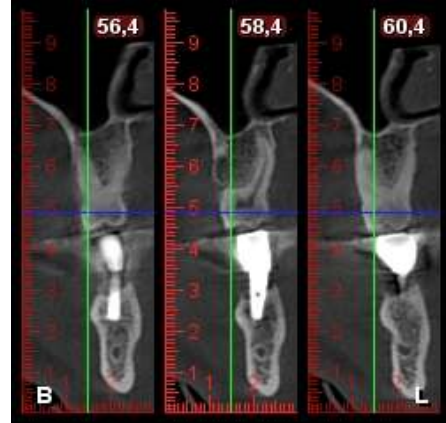
Şekil 1. Çalışmaya cep derinliği ≥ 5 mm olan implantlar dahil edildi.



Şekil 2. Tarama ziyaretinde implant çevresinde gözlenen süpürasyon



Şekil 3. Başlangıç OPG’de implant çevresinde gözlenen kemik kaybı



Şekil 4. Başlangıç KIBT görüntülerinde gözlenen 3 mm’den fazla kemik kaybı

3.2.2. HASTA SAYISI:

Çalışmaya Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji kliniğine başvuran toplam 20 peri-implantitis hastası dahil edildi.

3.2.3. DAHİL EDİLME KRİTERLERİ:

- Bilgilendirmiş gönüllü olur formunun imzalanması
- 18-75 yaş arası kadın ve erkek hastalar
- Kadın hastaların onaylanmış doğum kontrol yöntemleri kullanması veya postmenopozal dönemde olması
- İmplantlar çevresinde 3 mm'den fazla radyolojik kemik kaybı ve 4 mm'den fazla cep derinliği olan periimplantitis varlığı
- Bir veya daha fazla osseointegre implantı olan hastalar

3.2.4. DAHİL EDİLMEME KRİTERLERİ:

- Çalışma protokolünü anlayamayacak veya bilgilendirilmiş onam formunu imzalamayan hastalar
- Periodontal dokuları etkileyen sistemik hastalık varlığı (kontROLSÜZ diyabet gibi)
- Hamilelik ve emzirme
- Sigara içen hastalar
- Aktif, tedavi edilmemiş periodontitis varlığı
- Mobil implantlar
- Alkol bağımlılığı veya uyuşturucu madde kullanımı
- Çenelerde osteonekroz varlığı
- Böbrek yetmezliği, felç, miyokard infarktüsü veya kanser hikayesi olan hastalar
- HIV için yüksek risk grubunda olan hastalar
- Eş zamanlı ve önceden kullanılan ilaçlar:
 - Çalışmanın başlangıcından önceki 6 aydan kısa süre içinde sistemik antibiyotik tedavisi
 - Daha önce veya çalışmayla eş zamanlı olacak bifosfonat tedavisi
 - Eş zamanlı, ağız dezenfeksiyonu için lokal antiseptiklerle tedavi (örn. CHX-

Klorheksidindiglukonat)

- Eş zamanlı atkuyruğu ekstresi, bambu ekstresi, silisik asit veya silanol türevleri içeren başka gıda takviyeleri kullanımı

3.3. RANDOMİZASYON VE ÇALIŞMA GRUPLARI

Bu çalışmada öncelikle seçim kriterlerine uygun olan tüm hastalara başlangıç periodontal tedavisini takiben ağız bakım eğitimi verildi. Çalışmaya başlangıç ziyaretinde dahil etme kriterlerine uyan hastalar rastgele ve eşit olarak iki çalışma grubundan birine, yani ch-OSA veya plasebo grubuna dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalara çalışmaya başlama sırasına göre ' 01 ile 20 arasında' iki basamaklı bir randomizasyon numarası verildi ve kapalı zarf içerisinde araştırmacıya verilen randomizasyon listesi istatistik aşamasında açıldı. Zarf istatistiksel analiz sonunda açıldı.

3.4. DEĞERLENDİRME PARAMETRELERİ

- Perimplantitisli bölgelerde başlangıca göre 6 ve 12 aylık ch-OSA kullanımı ile cep derinliklerindeki değişim (plasebo ile karşılaştırma).
- Perimplantitisli bölgelerde başlangıca göre 6 ve 12 aylık ch-OSA kullanımı ile sondalamada kanama derecelerinde değişim (plasebo ile karşılaştırma).
- Perimplantitisli bölgelerde başlangıca göre 6 ve 12 aylık ch-OSA kullanımı ile diş eti çekilmelerinde değişim (plasebo ile karşılaştırma).
- Hastaların başlangıca göre, 6. ve 12 ayda Yaşam Kalitesi indekslerindeki (Quality of Life questionnaire (OHIP-14)) farklılıkların karşılaştırılması.
- Perimplantitisli bölgelerde 6 ve 12 aylık ch-OSA kullanımını takiben yeni kemik oluşum miktarının konik ışınli bilgisayarlı tomografi (KIBT) ile değerlendirilmesi.
- Çalışma süresince implant kaybı miktarı.

3.5. ÇALIŞMA PLANI

Çalışma 32-68 yaş arası 20 periimplantitis hastası üzerinde tek merkezli, randomize, çift kör ve plasebo kontrollü olarak gerçekleştirildi. Bireyler plasebo veya ch-OSA grupları şeklinde randomize edildi. Tüm bireylerden 1 yıl boyunca günde iki kere

olmak üzere plasebo (selüloz) kapsül veya ch-OSA (2 kapsül: 2x5 mg ch-OSA formunda silikon içeren) kapsülleri kullanması istendi. Çalışma hastaların çalışmaya dahil etme kriterlerine uygunluğunun değerlendirildiği tarama ziyareti ile başladı.

Çalışmaya başlangıç ziyaretinde hastaların başlangıç ölçümlerini takiben (cep derinlikleri, sondlamada kanama, diş eti çekilmesi, plak indeksi ve gingival indeks) periimplantitisli bölgelere flep operasyonu yapıldı. İnsizyon hattı interproksimalde papillerin korunmasını sağlayacak şekilde belirlendi. Vestibül ve palatinal/lingual bölgelerden tam kalınlık mukoperiosteal flep kaldırıldı. Titanyum küretler (Nordent Manufacturing Inc., Elk Grove Village, Illinois, USA) ile implant çevresindeki granülasyon dokuları ve implant yüzeyleri mekanik olarak temizlendi. Daha sonra EDTA jel (%24) ile implant yüzeylerinin kimyasal dekontaminasyonu yapıldı. Cerrahi ortam bol steril salin ile yıkandı. Suturlar işlemiden 10 gün sonra alındı.



Şekil 5. Flep operasyonu öncesi implantların ve peri-implant mukozanın görüntüsü



Şekil 6. Granülasyon dokularının temizlenmesi, mekanik debridman sonrası alınan fotoğraf



Şekil 7. Operasyon bitiminde alınan fotoğraf

Başlangıç ziyaretinde tüm hastalara aynı diş fırçası, diş macunu, arayüz fırçası verildi ve bu malzemeler çalışma boyunca 2 ayda bir yenilendi. Hastalar çalışma boyunca başka herhangi bir fırça, macun ve ağız dezenfeksiyonu için lokal antiseptik (örn. klorheksidindiglukonat) kullanmadı.

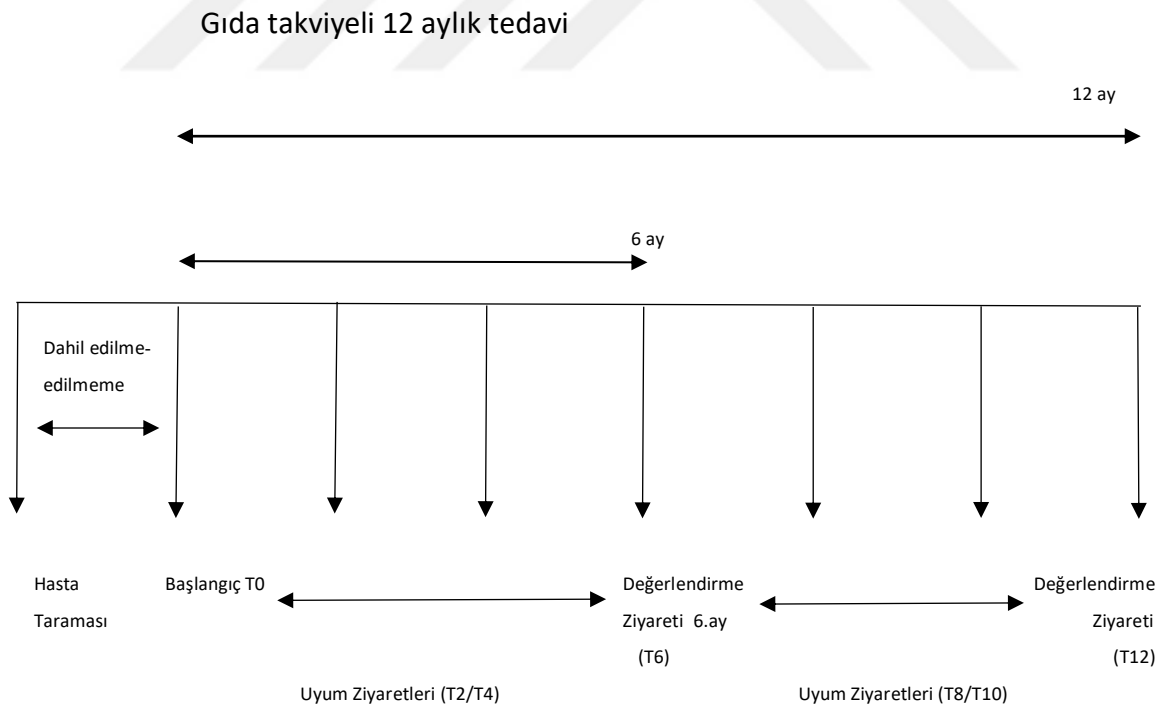
Değerlendirmeler başlangıç ziyareti ile 6 ve 12 aylık ch-OSA veya plasebo kullanımı sonrasında yapıldı. Hastalar çalışmaya uyumun, oral hijyenin değerlendirilmesi ve yeni gıda takviyelerinin (ch-OSA) veya plasebo kapsüllerin verilmesi için 2 ayda bir kontrole çağırıldı.

2 paralel grup:

Grup 1: Plasebo (10 hasta, 2 kapsül)

Grup 2: Ch-OSA (10 hasta, 2 kapsül, günde 2x5 mg ch-OSA formunda silikon)

Çizelge 1. Çalışma Akış Şeması



Çizelge 2. Çalışma Zaman Çizelgesi

	Hasta taraması	Başlangıç T0	T₂/T₄ ay	T₆ ay	T₈/T₁₀ ay	T₁₂ ay
Klinik değerlendirmeler	✓	✓	-	✓	-	✓
Klinik fotoğraflar	-	✓	-	✓	-	✓
Radyografi (OPG)	✓	-	-	✓	-	✓
Tomografi (KIBT)	-	✓	-	✓	-	✓
Yaşam Kalitesi İndeksi	-	✓	-	✓	-	✓
Çalışmaya uyum	-	-	✓	✓	✓	✓
İmplant kaybı	-	-	-	-	-	✓

HASTA TARAMASI

- İmplant çevresi cep derinliği ölçümü
- Panoramik radyografi
- Dahil edilme ve dahil edilmeme kriterlerinin değerlendirilmesi
- Başlangıç ziyaretinin (T0) planlanması (Çalışmanın başlaması)

BAŞLANGIÇ T0 ZİYARETİ

- Aydınlatılmış gönüllü olur formunun onaylanması
- Dahil edilme ve dahil edilmeme kriterlerinin kontrolü ve doğrulanması
- Cep derinliği, sondlamada kanama ve diş eti çekilmesi miktarlarının ölçümü

- Plak ve gingival indeks ölçümleri
- Tomografi (KIBT)
- Klinik fotoğraflar
- Yaşam kalitesi indeksi (OHIP-14)
- Flep operasyonu
- Hastaya gıda takviyesi (ch-OSA veya plasebo kapsüller) içeren kutuların verilmesi

T6 VE T12 ZİYARETİ (6. VE 12. AY)

- Cep derinliği, sondlamada kanama ve diş eti çekilmesi miktarlarının ölçümü
- Plak ve gingival indeks ölçümleri
- Çalışmaya uyumun kontrolü
- Panoramik radyografi
- Tomografi (KIBT)
- Klinik fotoğraflar
- Yaşam kalitesi indeksi (OHIP-14)

T2-T4-T8-T10 ZİYARETLERİ

- Çalışmaya uyumun kontrolü
- Plak ve gingival indeks ölçümleri

Hastalar her ziyarette gıda takviyesi (ch-OSA veya plasebo kapsüller) içeren kutularını getirdiler ve 2 aylık bir sonraki çalışma dönemi için yeni kutuları aldılar. Her ziyarette hastanın çalışmaya uyumu geri getirilen çalışma ilacı miktarı sayılarak değerlendirildi.

3.6. GÖZLEMLER VE ÖLÇÜMLER

Tarama ziyaretinde kalibre edilmiş bir sond (UNC-15, Hu-Friedy, Chicacgo, IL, USA) ile her implantın altı bölgesinden cep derinliği ölçümü yapıldı ve peri implantitis bölgelerinde kemik kaybını belirlemek için ağız içi radyografi kullanıldı.

Çalışma sırasında başlangıçta, 6. ve 12 ayda aşağıdaki değerlendirmeler yapıldı:

1. Cep Derinliği (CD), sondlamada kanama (BOP), diş eti çekilmesi (DEÇ) ve gingival indeks (Gİ) ölçümleri, kalibre edilmiş bir sond (UNC-15 periodontal sond, Hu-Friedy, Chicacgo, iL, ABD) ile her implant için altı bölgede gerçekleştirildi. Plak indeksi (Pİ) implantların bukkal ve lingual olmak üzere 2 yüzü değerlendirilerek kaydedildi. Tüm ölçümler aynı periodontolog tarafından yapıldı.

- Cep Derinliği (CD)

UNC-15 sond yardımıyla serbest dişeti kenarı ile peri-implant sulkus/cep tabanı arası mesafe milimetrik olarak ölçülerek kaydedildi. Her implant için 6 bölgeden ölçüm yapıldı. (Meziobukkal- labial, mid-bukkal-labial, disto- bukkal-labial, mezio-lingual-palatinal, midlingual- palatinal, disto-lingual- palatinal).

- Sondlamada Kanama İndeksi (BOP (Bleeding on Probing)) (Löe,1967)

Sondlamada kanama doğal dişlerin çevresindeki doku sağlığının değerlendirilmesinde önemli klinik parametrelerden biridir. Aynı değerlendirme implant çevresindeki yumuşak dokularda da yapılabilmektedir. Cep derinliği ölçümünü takiben 30 sn içerisinde gözlenen kanama varlığına göre sondlamada kanama (+) veya (-) olarak kaydedildi. Her implant için 6 bölgeden değerlendirildi. (Mezio-bukkal-labial, mid-bukkal-labial, disto-bukkal-labial, mezio-lingual-palatinal, mid-lingual-palatinal, disto-lingual palatinal).

- Gingival İndeks (Gi) (Löe&Silness) [168]

İmplantların mezio-bukkal-labial, mid- bukkal-labial, disto-bukkal-labial, mezio-lingual-palatinal, mid-lingual-palatinal, disto-lingual-palatinal olmak üzere 6 yüzünde diş etinin renk, ödem, kıvam ve kanama durumuna göre 0-3 arasında değer verildi [168].

Bu indekse göre:

0: Sağlıklı diş eti

1: Diş etinde hafif iltihap gözlenmektedir, hafif renk değişimleri ve ödem vardır, ancak sondalamada kanama yoktur.

2: Orta derecede iltihap görülür, diş etinde kızamık, ödem ve parlaklık vardır, sondalamada kanama mevcuttur.

3: Şiddetli iltihap, belirgin kızamık ve ödem vardır, ülserasyon olabilir. Kendiliğinden kanamaya eğilim söz konusudur.

- Plak İndeksi (Pi) (Modifiye Quigley&Hein indeksi)

Plak boyayıcı ajan yardımıyla, bukkal ve lingual yüzde plağın kapladığı alana göre derecelendirme yapıldı [169].

Bu indekse göre:

0: Plak yok

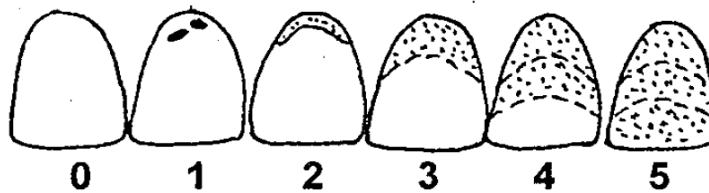
1: Gingival marjinde izole plak alanları

2: Gingival marjinde ince bir bant halinde plak varlığı (≤ 1 mm)

3: Diş yüzeyinin 1/3'ünü kaplayan plak varlığı

4: Diş yüzeyinin 1/3 ile 2/3'ü arasında alan kaplayan plak varlığı

5: Diş yüzeyinin 2/3'üne eşit veya büyük alan kaplayan plak varlığı



Şekil 8. Modifiye Quigley&Hein indeksi boyama alanları

- Diş Eti Çekilmesi (DEÇ)

Hastaların implantlarının kron marjini ve boyun kısmı referans alınarak serbest dişeti kenarı ile referans çizgisi arasındaki mesafe implantların 6 yüzünden ölçüm yapılarak milimetrik olarak kaydedildi. (Meziobukkal- labial, mid-bukkal-labial, disto-bukkal-labial, mezio-lingual-palatinal, midlingual- palatinal, disto-lingual- palatinal). Serbest diş eti kenarının kron marjinde veya boyun kısmında olduğu ve belirtilen bu referans noktalarına göre 0.5-1 mm koronalde konumlandığı durumlar için sıfır '0' skorlaması yapıldı.

2. Peri-implantitis bölgelerindeki kemik kaybının takibi için panoramik radyografiler alındı.
3. Peri-implantitis bölgelerinde kemik kazancını ve kemik mineral yoğunluğunu (gri yoğunluk değeri) belirlemek için konik-ışınli bilgisayarlı tomografi (KİBT) kullanıldı (Planmeca ProMax 3D).
4. 12 aylık tedavi sonrasında implant kaybı değerlendirildi.
5. Özellikle dental problemleri olan hastalar için tasarlanmış 14 sorudan oluşan onaylanmış 'Ağız Sağlığı Etki Profili -14' (Oral Health Impact Profile -14)(OHIP-14) anketi ile hastanın yaşam kalitesi değerlendirildi.

OHIP-14:

Ağız sağlığı ile ilişkili yaşam kalitesi, bireyin ağız sağlığının kendi yaşam kalitesi ve genel sağlığını nasıl etkilediğini kişisel olarak algılamasıdır. Ağız sağlığı etki profili (OHIP-14), bu algılamayı fonksiyonel kısıtlılık, fiziksel ağrı, psikolojik rahatsızlık, fiziksel, psikolojik ve sosyal yetersizlik ve engel (handikap) ölçülerini ikişer soru ile değerlendiren bir ölçek sistemidir. OHIP-14 içindeki her soru 'Ağzınız, dişleriniz ya da protezlerinizle ilgili problemler nedeniyle.....' diye başlamaktadır ve problemi anlatacak şekilde devam etmektedir. OHIP-14 ölçeğinin değerlendirilmesinde Likert cevap sistemi '0: Hiçbir zaman, 1: Nadiren, 2: Bazen, 3: Sıklıkla, 4: Çok sık' kullanılır. Toplam skor arttıkça problemin şiddetinin arttığı ve yaşam kalitesinin azaldığı sonucuna varılmaktadır [170].

OHIP-14_Turkish

1.	Dişleriniz, ağzınız veya protezleriniz ile ilgili problemler nedeni ile herhangi bir kelimeyi telaffuz etmekte sorunuz oldu mu?	Hiç	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Çok sık
2.	Dişleriniz, ağzınız veya protezleriniz ile ilgili problemler nedeni ile tat alma hissinizin bozulduğunu hissediyor musunuz?	Hiç	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Çok sık
3.	Dişleriniz, ağzınız veya protezleriniz ile ilgili problemler nedeni ile ağzınızda ağrılı bir durum yaşadınız mı?	Hiç	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Çok sık
4.	Dişleriniz, ağzınız veya protezleriniz ile ilgili problemler nedeni ile yemek yemeyi rahatsız edici buldunuz mu?	Hiç	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Çok sık
5.	Daha önceden, dişleriniz, ağzınız veya protezlerinizle ilgili bilinç ve bilgiye sahip miydiniz?	Hiç	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Çok sık
6.	Dişleriniz, ağzınız veya protezleriniz ile ilgili problemler nedeni ile gerginlik hissettiniz mi?	Hiç	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Çok sık
7.	Dişleriniz, ağzınız veya protezleriniz ile ilgili problemler nedeni ile diyetinizin tatmin edici olmadığı oldu mu?	Hiç	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Çok sık
8.	Dişleriniz, ağzınız veya protezleriniz ile ilgili problemler nedeni ile yemeğinizi yarıda bırakmak zorunda kaldınız mı?	Hiç	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Çok sık
9.	Dişleriniz, ağzınız veya protezleriniz ile ilgili problemler nedeni ile gevşemede zorlandığınız oldu mu?	Hiç	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Çok sık
10.	Dişleriniz, ağzınız veya protezleriniz ile ilgili problemler nedeni ile utandığınız bir durum oldu mu?	Hiç	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Çok sık
11.	Dişleriniz, ağzınız veya protezleriniz ile ilgili problemler nedeni ile diğer insanlara az da olsa asabi davrandığınız oldu mu?	Hiç	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Çok sık
12.	Dişleriniz, ağzınız veya protezleriniz ile ilgili problemler nedeni ile her zaman yaptığınız işinizi yapmada herhangi bir zorluk yaşadınız mı?	Hiç	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Çok sık
13.	Dişleriniz, ağzınız veya protezleriniz ile ilgili problemler nedeni ile genelde hayatın daha az tatmin edici olduğu hissine kapıldınız mı?	Hiç	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Çok sık
14.	Dişleriniz, ağzınız veya protezleriniz ile ilgili problemler nedeni ile fonksiyonlarınızı tümüyle yapamayacak duruma geldiniz mi?	Hiç	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Çok sık

Şekil 9. OHIP-14 anketi

3.7. GÜVENLİK

Kolin stabilize ortosilisik asitin mevcut fizikokimyasal ve toksikolojik verileri göz önüne alındığında, belirtildiği gibi kullanıldığında insan sağlığı için öngörülebilir bir risk yoktur.

3.8. ÇALIŞMADA KULLANILAN GIDA TAKVİYESİ

Çalışmada kullanılan ch-OSA ve plasebo içeren kapsüller oral olarak kullanıldı ve Bio Minerals NV (Belçika) şirketi tarafından temin edildi. Plasebo ve ch-OSA kapsülleri kapalı HDPE (High density polyethylene) kutularda verildi.

Kutuların üzerine:

- hasta numarası, ziyaret numarası
- son kullanma tarihi
- kullanım talimatı
- saklama koşulları
- parti numarası
- sponsor ismi
- sorumlu araştırmacının ismi ile telefon numarası
- 'çocuklardan uzak tutunuz'
- 'yalnızca klinik çalışma kullanımı için' yazıldı.

Plasebo ve ch-OSA kapsülleri görünüm, tat ve koku bakımından aynıydı. Aktif kapsüller ch-OSA boncukları formunda 5 mg Si, plasebo kapsülleri eşit miktarda mikrokristalin selüloz boncuk içeriyordu. Hastalara günde iki kez 1 kapsülü, yani sabahları bir kapsül ve akşamları bir kapsülü su veya meyve suyu ile birlikte içmeleri söylendi. Hastalar 2 ayda bir kontrole çağırıldı ve her ziyarette yeni kutular (ch-OSA veya plasebo kapsülleri içeren) verildi. Her ziyarette hastalardan bir önceki ziyarette verilen kutular toplandı ve kullanılmayan kapsüller sayılarak hastanın çalışmaya uyumu kontrol edildi. Kullanılması gereken gün ve kapsül sayısı hesaplanarak kapsüllerin % 75 ve üzeri oranda kullanımı yeterli kabul edildi.

3.9. İSTATİSTİK

Bu pilot deneme için bir güç hesaplaması yapılmamıştır çünkü bu bir keşif çalışmasıdır. Klinik skorlar (CD, BOP, DEÇ) ve kemik kazancı verileri (KIBT), gruplar arasındaki anlamlı farklılıkları saptamak için hem Wilcoxon matched-pairs signed rank testi (2- örnek durum) hem de Friedman iki yönlü varyans analizi (k-örnek durum) ile değerlendirildi (başlangıç değerine karşı T6, T12). Tedavi grupları arasında (plaseboya karşı ch-OSA) değişkenlerdeki farklılıklar (mutlak veri ve başlangıca göre değişim) bir Mann-Whitney U testi (2-örnek durum) ve bir Kruskal-Wallis testi (k-örnek durum) ile değerlendirildi. Analizler hem hasta bazında hem de implant bazında yapıldı.

4. BULGULAR

4.1. ÇALIŞMA HASTALARI

Çalışmaya Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi periodontoloji kliniğine başvuran toplam 20 peri-implantitis hastası dahil edildi. Bu hastalardan 2 tanesi 12 aylık takip süresi içinde çalışma dışı kaldı. Çalışmayı tamamlayan 18 hastanın demografik verileri ve ağızlarında bulunan periimplantitis gözlenen implant sayıları çizelge 3’de gösterilmektedir.

Çizelge 3. Çalışma Popülasyonu

	Placebo	ch-OSA	Total
Hasta Sayısı	10	8	18
İmplant Sayısı	20	16	36
Kadın hasta sayısı	7	3	10
Erkek hasta sayısı	3	5	8
Kadın hastalarda implant sayısı	17	3	20
Erkek hastalarda implant sayısı	3	13	16
Kesici dişler bölgesindeki implant sayısı	2	7	9
Premolarlar bölgesindeki implant sayısı	8	3	11
Molar dişler bölgesindeki implant sayısı	10	6	16
Üst çenedeki implant sayısı	5	6	11
Alt çenedeki implant sayısı	15	10	25
Yaş (yıl, $\pm$ SS)	50,75 $\pm$ 10,28	53,88 $\pm$ 6,33	52,14 $\pm$ 8,73

Aktif çalışma grubundaki (ch-OSA grubu) bir hasta 2. ayda çalışmayı bıraktı ve yine aktif çalışma grubundan bir diğer hastanın implantı 7. ayda kaybedildi. Sonuç olarak aktif grupta 8 hasta, plasebo grubunda ise 10 hasta çalışmayı tamamladı. Bu hastaların implant sayısı plasebo grubunda 20, aktif grupta ise 16 idi. Hastaların yaş ortalaması aktif grupta 53,88 $\pm$ 6,33, plasebo grubunda 50,75 $\pm$ 10,28 idi.

Çalışma boyunca hiçbir hastada aktif ya da plasebo ürüne ait olduğu düşünülen herhangi bir yan etki görülmedi.

4.2. KLİNİK DEĞERLENDİRME BULGULARI

Çizelge 4. Peri-implantitis hastalarında peri-implant dokuların durumu

		Tüm Dişler				Molarlar					
		Plasebo (n=120)		ch-OSA (n=96)		Total (n=216)	Plasebo (n=60)		ch-OSA (n=36)		Total(n=96)
Parametre		Ortalama ± SS	p	Ortalama ± SS	p	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	p	Ortalama ± SS	p	Ortalama ± SS
CD(mm)	Başlangıç	5,042 ± 2,37		6,01 ± 2,54	*	5,47 ± 2,49	5,32 ± 2,51		5,97 ± 2,32		5,56 ± 2,45
	6. ay	2,825 ± 1,54	b	4,05 ± 2,43	*,b	3,37 ± 2,07	3,13 ± 1,72	b	5,17 ± 2,81	*,b	3,90 ± 2,40
	12. ay	2,508 ± 1,20	b,d	3,80 ± 2,16	*,b	3,08 ± 1.81	2,567 ± 1,39	b,d	5,17 ± 2,59	*	3,54 ± 2,30
DEÇ (mm)	Başlangıç	0,78 ± 1,27		0,70 ± 1,22		0,74 ± 1,25	0,82 ± 1,42		1,08 ± 1,44		0,92 ± 1,43
	6. ay	1,35 ± 1,15	a	0,89 ± 1,20	*	1,14 ± 1,19	1,45 ± 1,17	a	0,94 ± 1,33	*	1,26 ± 1,25
	12. ay	1,19 ± 1,23	a	0,65 ± 0,99	*,c	0,95 ± 1,16	1,40 ± 1,34	a	0,50 ± 0,85	*,b,c	1,06 ± 1,25
BOP(%)	Başlangıç	86,7% ± 34,1%		94,8% ± 22,3%		90,3% ± 29,7%	80,0% ± 40,3%		88,9% ± 31,9%		83,3% ± 37,5%
	6. ay	35,8% ± 48,2%	b	40,6% ± 49,4%	b	38,0% ± 48,6%	41,7% ± 49,7%		63,9% ± 48,7%		48,7% ± 50,3%
	12. ay	30,08% ±46,4%	b	50,0% ± 50,3%	b	39,4% ± 49,0%	31,7% ± 46,9%		75,0% ± 43,9%		47,9% ± 50,2%
CD değişim(mm)	T0-T6	-2,217 ± 2,44		-1,96 ± 2,41		-2,10 ± 2,42	-2,183 ± 2,67		-0,81 ± 2,27	*	-1,67 ± 2,60
	T0-T12	-2,533 ± 2,11		-2,21 ± 2,60		-2,39 ± 2,34	-2,75 ± 2,18		-0,81 ± 2,33	*	-2,02 ± 2,41
	T6-T12	-0,317 ± 1,32		-0,25 ± 1,54		-0,29 ± 1,42	-0,567 ± 1,45		0,00 ± 1,85		-0,35 ± 1,63
DEÇ değişim(mm)	T0-T6	0,58 ± 1,03		0,19 ± 0,90	*	0,40 ± 0,99	0,63 ± 0,97		-0,14 ± 1,05	*	0,34 ± 1,06
	T0-T12	0,42 ± 1,05		-0,05 ± 1,00	*	0,21 ± 1,05	0,58 ± 1,11		-0,58 ± 1,18	*	0,15 ± 1,26
	T6-T12	-0,16 ± 0,61		-0,24 ± 0,58		-0,19 ± 0,59	-0,05 ± 0,65		-0,44 ± 0,77	*	-0,20 ± 0,72
BOP değişim(%)	T0-T6	-50,8% ± 58,0%		54,2% ± 54,1%		-52,3% ± 56,2%	-38,3% ± 61,3%		-25,0% ± 55,4%		-33,3% ± 59,2%
	T0-T12	-55,8% ± 54,7%		-44,8% ± 54,0%		-50,9% ± 54,6%	-48,3% ± 53,7%		-13,9% ± 48,7%		-35,4% ± 54,2%
	T6-T12	-5,0% ± 60,6%		9,4% ± 54,4%		1,4% ± 58,3%	-10,0% ± 54,3%		11,1% ± 52,3%		-2,1% ± 54,2%

Çizelge 4 için:

- Anlamlılık seviyesi (p):

(*)ch-OSA grubu, plasebo grubu ile anlamlı bir farklılık göstermektedir.($p < 0.05$)

(a) Başlangıçla karşılaştırıldığında anlamlı bir artış var. ($p < 0.05$)

(b) Başlangıç durumuna göre anlamlı bir düşüş var. ($p < 0.05$)

(c) 6 aya göre anlamlı bir düşüş var.($p < 0.05$)

(n = ölçülen bölge sayısı)

- Ölçüm yapılan peri-implantitis bölgeleri için ortalama değerler ve standart sapmalar (SS) gösterilmiştir. Verilerin normal dağılımı gösterilemediğinden parametrik olmayan istatistiksel analiz (CD, DEÇ) kullanılmıştır.

İstatistiksel analiz sırasında gruplar 'Grup A' ve 'Grup B' olarak tanımlandırıldı ve böylelikle istatistik analizi yapan kişinin de gruplara kör kalması sağlandı. Analizler bittikten sonra gruplar açıklandı. Çalışmanın klinik parametrelerinin T0, T6, ve T12 ölçümlerinin grup içi ve gruplar arası istatistik analizi çizelge 4'te gösterilmiştir.

Bu sonuçlara göre, grup içi karşılaştırmalarda her iki grupta da klinik parametrelerde (cep derinliği, cep derinliğinin dönemler arasındaki azalma miktarı- Δ , sondalamada kanama), tüm değerlendirme periyotları arasında (T0-T6, T6-T12, T0-T12) istatistiksel olarak anlamlı derecede iyileşme kaydedilmiştir ($p=0.001$). Başlangıç cep derinliği ölçümlerinde aktif ve plasebo grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir ve bu farklılık T6 ve T12 kontrollerinde de devam etmiştir. T0-T12 dönemleri arasındaki cep derinliği değişim miktarları ise iki grupta da benzerdir ve aralarında anlamlı bir fark yoktur ($p > 0.05$). Yukarıda bahsedilen cep derinliği dışında kalan klinik parametrelerde aktif ve plasebo grup arasında istatistiksel olarak bir fark tespit edilmemiştir ($p > 0.05$).

Başlangıç ve operasyon sonrası (T6 , T12) diş eti çekilmesi ve dönemler arasındaki diş eti çekilme miktarındaki değişiklik (Δ) analizlerinde, ch-OSA kullanan aktif grupta T6 ve T12 döneminde istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az bulunmuştur ($p = 0.001$).

Çizelge 5. Plak indeksi, gingival indeks, OHIP-14 analizleri

		ch-OSA	Placebo	p
QH-Pİ	Başlangıç (T0)	1.33±0.12	1.41±0.7	
	T6	0.38±0.3	0.45±0.4	0.001 (T0-T6) (T0-12)
	T12	0.66±1.1	0.56±0.8	
Gİ	Başlangıç (T0)	1.29±0.62	1.32±0.7	
	T6	0.55±0.82	0.61±0.55	0.001 (T0-T6) (T0-12)
	T12	0.62±0.9	0.68±0.88	
OHIP-14	Başlangıç (T0)	2.28±1.90	2.34±1.64	
	T6	1.36±1.2	1.32±1.25	0.001 (T0-T6) (T0-12)
	T12	1.25±1.18	1.28±1.4	

Quigley-Hein plak indeksi (QH-PI) ve gingival indeks (GI) skorlarında her iki grupta da başlangıç ile karşılaştırıldığında T6 ve T12 dönemlerinde anlamlı derecede düşüş kaydedilmiştir (p=0.001). Benzer şekilde hastaların yaşam kalitesini ölçen OHIP-14 skor ortalamalarında yine her iki grupta başlangıca göre karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşüş kaydedilmiştir (p=0.001). Bu üç parametrede gruplar arası fark tespit edilmemiştir (p> 0.05).

4.3. RADYOGRAFİK DEĞERLENDİRME BULGULARI

Çizelge 6. Konik ışınlı bilgisayarlı tomografide kemik kaybı ölçüm analizleri

		Placebo (n=120)	ch-OSA (n=96)
Kemik kaybı (mm)	Başlangıç (T0)	4,71 ± 1,63	4,35 ± 2,56
Kemik kaybı değişimi	T6	0.09±0.4	0.12±0.02
Kemik kaybı değişimi	T12	0.10±0.2	0.11±0.04

Hastaların KIBT’da incelenen kemik kaybı miktarları aktif ve plasebo grupta başlangıçta istatistiksel olarak benzerdi ve işlem sonrası T6 ve T12 dönemlerinde anlamlı bir kemik kaybı ya da kazancı tespit edilememiştir (p> 0.05).

5. TARTIŞMA

Dental implantlar dünyanın birçok bölgesinde yaygın bir şekilde kabul görerek parsiyel ve total dişsizliğin rehabilitasyonunda popüler bir tedavi yöntemi olarak uygulanmaktadır. Geleneksel hareketli ve sabit diş protezlerine alternatif bir tedavi yöntemi olarak 10 yıllık takip süresinde % 92.8-97.1 gibi yüksek implant sağkalım oranları dental implantların geçerli bir tedavi seçeneği olduğunu göstermiştir [171, 172]. Bu yüksek klinik başarı oranları ile modern dişhekimliğinin vazgeçilemez bir parçası haline gelen dental implantlar insanlarda üçüncü dentisyon olarak değerlendirilmeye başlanmıştır. Ancak, sağkalım oranlarının yüksek olmasına rağmen osseointegre implantların etrafında peri-implantitis gibi biyolojik komplikasyonlar sıklıkla bildirilmektedir. Dünya genelinde implant tedavisinin giderek yaygınlaşmasıyla peri-implant hastalıkların da artan bir sıklıkta karşımıza çıkması beklenmektedir. Ortalama yaşam süresinin uzamasıyla birlikte bu hastalıklar ve tedavi yöntemleri daha da önem kazanacaktır.

Osseointegrasyon kavramının ortaya çıkışı ile dental implant uygulamalarının başlaması ve bu uygulamalarla birlikte ortaya çıkan komplikasyonlar periodontoloji bilim dalının ilgi alanını genişletmiştir. Peri-implant hastalıkların önlenmesi ve tedavisinin giderek artan önemi ile ayrıca peri-implantoloji gibi bir bilim dalı oluşacağı bile düşünülmektedir.

Mekanik debridman, antiseptik kullanımı ve lokal/sistemik antibiyotiklerin kullanımının yanı sıra cerrahi girişimler, rezektif ve rejeneratif prosedürler dahil olmak üzere peri-implantitisin önlenmesi ve tedavisi için çeşitli klinik protokoller önerilmiştir. Peri-implantitise yönelik araştırma alanının nispeten yeni olduğu göz önüne alındığında literatürde rapor edilen birçok farklı tedavi yaklaşımının olması şaşırtıcı değildir. Şimdiye kadar peri-implantitis tedavisi için altın standart olarak hiçbir metodoloji belirlenmediğinden çalışmaların çoğu kabul edilmiş bir kontrol grubu ile değil farklı iki müdahale tipi arasında bir karşılaştırma olarak tasarlanmıştır [173]. Peri-implantitis tedavisini konu alan sistematik derlemelerin çoğunda, kontrollü, çift kör, randomize çalışmaların azlığı sebebiyle sonuçlar yorumlanırken belirsiz ve yüksek önyargı riski göz önünde bulundurulmuştur [173-175]. Randomizasyon ve körleme ile önyargı riskini azaltacak ve yeterli örneklem büyüklüğünü sağlayacak yeni çalışmalara gerek duyulmaktadır.

Peri-implant hastalıkların oluşumuyla ilgili birçok risk faktörü bulunmakla birlikte esas etiyolojik faktörün periodontitiste olduğu gibi bakteriyal biyofilm olduğu gösterilmiştir [132-134]. Bu nedenle hem peri-implant mukozitisin hem de peri-implantitisin tedavisinde birincil amaç biyofilminin implant yüzeyinden elimine edilmesidir. Teşhis yöntemlerine benzer şekilde patolojik peri-implant ceplerin yönetimi için önerilen tedaviler periodontitis tedavisi ile ilgili çalışmalardan elde edilen kanıtlara dayanmaktadır [14, 115]. Ancak implantların pürüzlü yüzey yapısı, yiv gibi plak tutucu alanların varlığı, periodontal tedavideki geleneksel mekanik temizlik yöntemlerinin uygulanmasını zorlaştırmakta ve dokunun tedaviye cevabını oldukça etkilemektedir. Bu açıdan peri-implantitis tedavisi periodontitis tedavisinden farklılık göstermektedir.

Günümüzde kullanılan implantların çoğu kemik-implant temas alanını arttırmak için orta derecede pürüzlü yüzey yapısına sahiptir ve bu özellik osseointegrasyon miktarı ve kalitesi söz konusu olduğunda çok iyi çalışmıştır. Bununla birlikte, artan yüzey alanı ve yüzey pürüzlülüğü mikrobiyal kolonizasyonu kolaylaştırıp ve biyofilm oluşumunu artıracığından derin peri-implant ceplerde enfeksiyonların yönetimini zorlaştırmaktadır. Yapılan çalışmalar yüzey pürüzlülüğünün ve implant yüzeyinin kimyasal bileşiminin, plak birikimini etkileyebileceğini ve böylece bakteriyel yükün, peri-implant enfeksiyonun çözülmesi için gerekli olan seviyeye düşürülmesini zorlaştıracığını göstermektedir [91].

Peri-implant enfeksiyonların tedavisi genel olarak cerrahi olmayan ve cerrahi tedavi olarak ikiye ayrılabilir. Peri-implant mukozitis ve başlangıç seviyesindeki peri-implantitis enfeksiyonları sebebe bağlı önlemler alınarak cerrahi olmayan tedavi yöntemleri ile çözülebilir. Ancak, implant yüzeyinin enstrümantasyonundaki zorluklar sebebiyle peri-implantitisin orta ve şiddetli seviyelerinde cerrahi olmayan mekanik debridman ve antimikrobiyal ajanların lokal uygulanması ve/veya lazerlerin kullanımı hastalığın çözümünde yetersizdir [7, 14, 31, 175]. del Amo ve arkadaşları peri-implant hastalıkların cerrahi olmayan tedavilerini değerlendirdikleri sistematik incelemede peri-implant mukozitis için cerrahi olmayan tedavinin etkili bulunduğunu, peri-implantitis lezyonlarında ise öngörülemeyen sonuçlar gösterdiğini bildirmiştir [176]. Bu sistematik incelemede periimplantitis vakalarında cerrahi olmayan tedavi ile cep derinliğinde 0.1- 1.7 mm arasında azalma olduğu bildirilmiştir. Bu miktar çalışmamızda elde ettiğimiz ölçümlerden çok daha düşüktür. Lang ve arkadaşlarının 'kümülatif engelleyici destekleyici tedavi' (KEDT) olarak isimlendirdikleri tedavi protokolüne

göre de kemik kaybıyla birlikte gözlenen 5 mm'nin üstünde cep derinliği ölçülen lezyonlarda cerrahi olmayan tedavinin etkinliği kısıtlıdır ve cerrahi tedavi uygulamaları gerekmektedir [5].

Cerrahi teknikler peri-implant cepteki enfekte dokuları etkin bir şekilde uzaklaştırmak ve implant yüzeyini dekontamine etmek için gerekli erişimi sağlar. Cerrahi tedavi; mekanik debridman, implant yüzey dekontaminasyonu ve peri-implant defektin klinik durumuna göre, rezektif veya rejeneratif tedavi işlem basamaklarını içerir. Seçilecek yöneme defekt morfolojisi ve kemik kaybının derecesi göz önünde bulundurularak karar verilmelidir.

Cerrahi tedavide flep kaldırılarak peri-implantitis gözlenen bölgelere ulaşım sağlanır ve implant etrafındaki enflame dokular küretler yardımıyla uzaklaştırılır. İmplant yüzeylerinin mekanik debridmanında amaç implant yüzeyinde mevcut kalkulus, siman artıklarının uzaklaştırılmasıdır ve dişlerin kök yüzeyinde yapılan kazıma ve kök düzleme işlemi ile karıştırılmamalıdır. Mekanik temizlik işleminde: küretler (titanyum, plastik, karbon ve teflon) , titanyum fırçalar, ultrasonik cihazlar ve air-abraziv sistemler kullanılır [14].

ch-OSA veya placebo ürün kullanılarak cerrahi yöntemle peri-implantitis tedavisi yapılan çalışmamızın sonuçlarında her iki grupta da 12. ay sonuçlarında cep derinliğinde azalma (2.2 mm ch-OSA grubu, 2.5 mm placebo grubu), sondlamada kanama miktarında azalma (%44 ch-OSA grubu, %55 placebo grubu), gingival indeks ve plak indeksi değerlerinde iyileşme tespit edilmiştir. Bu bulgular literatürde daha önce yapılan çalışmalarla uygunluk göstermektedir.

Literatürde ek bir yöntem uygulanmadan sadece flep cerrahisi ile peri-implantitis tedavisi yapılan 2 çalışmada (Máximo ve ark [177], de Mendonça ve ark [178]) sonuçlarda cep derinliği (2.4- 3.1 mm'lik azalma) ve sondlamada kanama değerlerinde azalma (%48-%63) görülmüş ve tedavi etkili bulunmuştur:

- Máximo ve arkadaşlarının peri-implantitis görülen 13 hasta ve 20 implant üzerinde; açık flep uygulaması, teflon küretler ve basınçlı sodyum karbonat partikülleriyle implant yüzey temizliği yaptıkları çalışmada 3 aylık takip sonrasında başlangıca göre plak indeksi değerlerinin % 90'dan % 31'e, sondlamada kanamanın % 100'den % 52'ye, cep derinliğinin ortalama 7.5 mm'den 4.4 mm'ye düştüğü gözlenmiştir. Çalışmaya klinik olarak sondlamada kanama ve püy çıkışı gözlenen, cep derinliği ≥ 5 mm olan, 1. yıl radyografik kontrolleri ile karşılaştırıldığında kemik kaybı ≥ 3 yiv ve implant uzunluğunun yarısı arasında olan Branemark implantlar dahil edilmiştir. Sondlamada kanama veya süpürasyon ile birlikte ortalama cep derinliği ≥ 5 mm olan

implantların oranının başlangıçta % 100 iken 3. ayda % 25 olduğu bildirilmiştir. Çalışma sırasında implant kaybı olmadığı ve postoperatif komplikasyon oluşmadığı bildirilmiştir. Sonuçlarda radyografik veri rapor edilmemiştir. Sonuç olarak tek başına cerrahi mekanik tedavi, 3 aylık bir süre zarfında peri-implantit tedavisinde etkili bulunmuştur [177].

- de Mendonça ve ark. çalışmalarında 10 hastada sondlamada kanama ve/veya süpürasyon gözlenen, cep derinliği ≥ 5 mm, kemik kaybı ≥ 3 yiv olan, 10 screw-shaped implantın, cerrahi mekanik tedavisi sonrası 12 aylık takibini değerlendirmiştir. Mekanik implant temizliği rezin küretler ve air-abraziv sistem kullanılarak yapılmıştır. Çalışma sırasında implant kaybı olmadığı ve postoperatif komplikasyon oluşmadığı bildirilmiştir. 12 ayda ortalama cep derinliğinin 6.7 mm'den 4.3 mm'ye, ortalama sondlamada kanama değerinin %100'den % 27'ye düştüğü ve resesyonda ortalama 2mm'lik bir artış bildirilmiştir. Radyografik veri rapor edilmemiştir [178].

Mekanik debridmana ek olarak implant yüzeylerinin dekontaminasyonu için sitrik asit, klorheksidin, hidrojen peroksit, sodyum florid, peroksiasetik asit, tetrasiklin, doksisisiklin, EDTA, serum fizyolojik, lazer/fotodinamik tedavi ve implantoplasti işlemi de uygulanmaktadır [137]. Yüzey dekontaminasyon yöntemlerinden birinin diğerlerinden üstün olduğu söylenemez. Herbir yöntemin implant yüzey özellikleri göz önünde bulundurulduğunda birbirlerine göre avantaj ve dezavantajları olduğu gözlemlenmiştir [15, 138]. Ayrıca, periimplantitisin tedavisinde artan cep derinliği değerleri ve bu ceplerdeki gram-negatif anaerobik bakteriler dikkate alınarak mekanik tedaviye ilave lokal veya sistemik antibiyotik tedavisi de uygulanmaktadır.

Schwarz ve arkadaşlarının peri-implant mukozitis ve peri-implantitisin geleneksel tedavisine alternatif lokal ve sistemik antiseptik ve antibiyotikleri de içeren cerrahi olmayan ve cerrahi tedavilere yardımcı önlemlerin etkinliğinin değerlendirildiği sistematik derleme ve meta-analizde toplam 40 araştırma incelenmiştir. Buna göre peri-implant mukozitisin tedavisi için tek başına mekanik debridmanın etkili olduğu görülmesine rağmen, alternatif / ek önlemlerin peri-implantitis bölgelerinde geleneksel cerrahi olmayan tedavilerin etkinliğini nispeten artırabileceği görülmüştür. Cerrahi tedavilerin klinik sonuçları üzerindeki faydalı etkilerinin ise daha fazla araştırılması gerektiği düşünülmüştür. Bu derleme sonucuna göre ilave antimikrobiyallerle birlikte cerrahi olmayan ve cerrahi tedavinin peri-implantitiste 1.75-2.20 mm'lik cep derinliğinde azalma ve %34.81-%50.73 oranında sondlamada kanama

azalması elde edilmiştir. Bu sonuçlar çalışmamızda elde edilen sonuçlara çok benzerdir ve bu durum peri-implantitis tedavisinde lokal ve sistemik antimikrobiyal ve antibiyotik kullanımını sorgulatmaktadır [179].

Literatürde cerrahi prosedürü çalışmamızla benzer olan çalışmalarda sistemik olarak tetrasiklin, metranidazol, klindamisin, siprofloksasin, azitromisin, amoksisilin antibiyotikleri veya amoksisilin+metranidazol, sülfonamid+trimetoprim antibiyotik kombinasyonları periimplantitis tedavisinde cerrahiye ilave olarak kullanılmıştır. Tüm bu çalışmalarda antibiyotiklerin cerrahi tedaviye ilave etkisi sınırlı kalmıştır. Bu çalışmaların tedavi prosedürleri ve sonuçları çizelge 7’de özetlenmiştir [101, 177, 178, 180-183].

Tomasi ve arkadaşları [184] yayınladıkları sistematik derleme ve meta-analizde peri-implantitise bağlı kemik defektlerinde rekonstrüktif cerrahi tedavinin etkinliğini değerlendirmiştir. İncelenen 16 randomize kontrollü çalışma sonuçlarına göre rekonstrüktif cerrahinin marjinal kemik seviyelerinde ve defekt dolumunda daha büyük bir iyileşme sağladığı görülmüştür ancak klinik ölçümlerde kontrol gruplarıyla fark bulunamamıştır. Genel sonuç olarak bu tedavi yönteminin sondlamada kanama ve cep derinliğinde azalmaya, marjinal kemik seviyesi ve resesyonda iyileşmeye sebep olduğu gözlenmiştir. Yapılan rekonstrüktif tedaviler sonucunda ortalama 0.5-2 mm kemik seviyesinde artış, 2.8 mm cep derinliğinde azalma tespit edilmiştir. De Bartolo ve arkadaşlarının [185] peri-implantitis tedavi yöntemlerini değerlendirdikleri yayınlarında 16 bildiriden mekanik debridmanı desteklemek için dört tedavi yöntemi belirlenmiştir: (1) apikal olarak yeniden yerleştirilmiş flep, (2) kimyasal yüzey dekontaminasyonu, (3) implantoplasti ve (4) kemik augmentasyonu. Tutarsız sonuçlar tedaviden bağımsız birkaç faktöre bağlı bulunmuştur. Yüzey dekontaminasyonunun ilave kullanımı için hiçbir ek klinik fayda tespit edilmemişken sınırlı kanıtlar implantoplasti sonrası klinik ve radyografik sonuçlarda iyileşme olduğunu göstermiştir. Kemik augmentasyonunun etkisi radyografik defektleri doldurmakla sınırlı bulunmuştur. Çalışmamızda peri-implantitisli defekt bölgelerine herhangi bir rejeneratif materyal uygulanmamıştır. Böylelikle yapılan radyolojik değerlendirmeye göre defekt bölgelerinde T6 ve T12 dönemlerinde anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.

Çizelge 7. Çalışmamız ve peri-implantitisin cerrahi tedavisini inceleyen çeşitli çalışmalar

Yazarlar	Çalışma Dizaynı	Hasta ve implant sayısı	Dahil edilme kriterleri	Takip Süresi	Tedavi	Sonuç
Máximo ve ark. [177]	Vaka serisi	13 hasta 20 implant	BOP + ve/veya süpürasyon +, CD $\geq$ 5 mm, kemik kaybı $\geq$ 3 yiv	3 ay	Flep cerrahisi, teflon küretler ve basınçlı sodyum karbonat partikülleriyle implant yüzey temizliği	Plak indeksi %90'dan %31'e, BOP %100'den % 52'ye düşmüştür. CD 7.5 mm'den 4.4 mm'ye düşmüştür.
de Mendonça ve ark. [178]	Vaka serisi	10 hasta 10 implant	BOP + ve/veya süpürasyon +, CD $\geq$ 5 mm, kemik kaybı $\geq$ 3 yiv	12 ay	Flep cerrahisi, rezin küretler ve air-abraziv sistemle implant yüzey temizliği	CD 6.7 mm'den 4.3 mm'ye, BOP % 100'den %27'ye düşmüştür. Resesyonda ortalama 2mm 'lik artış görülmüştür.
Leonhardt ve ark. [101]	Vaka serisi	9 hasta 26 implant	BOP + ve/veya süpürasyon +, kemik kaybı $\geq$ 3 yiv	5 yıl	Flep cerrahisi, sistemik antibiyotik, H2O2 ile yüzey dekontaminasyonu	Ortalama BOP % 100'den % 5'e düşmüştür. CD ölçümü yapılmamıştır.
Heitz-Mayfield ve ark. [180]	Vaka serisi	24 hasta 36 implant	BOP +, CD $\geq$ 5 mm, kemik kaybı $\geq$ 2 mm	12 ay	Flep cerrahisi, titanyum küretler ve salinle ıslatılmış spançlarla yüzey temizliği, sistemik antibiyotik (amoksisilin + metronidazol)	CD 5.3 mm'den 2.9 mm'ye düşmüştür. İmplantların % 47'sinde BOP (-).
Hallström ve ark. [181]	Randomize kontrollü	39 hasta 39 implant	BOP + ve/veya süpürasyon +, CD $\geq$ 5 mm, kemik kaybı $\geq$ 3 mm	12 ay	Sistemik antibiyotikle (azitromisin) veya antibiyotiksiz flep cerrahisi, küretler ve ıslatılmış spançlarla implant yüzey temizliği	Test grubu: CD 5.7 mm'den 4.0 mm'ye, kontrol grubu: CD 5.8 mm'den 4.2 mm'ye düşmüştür. Fark istatistiksel olarak anlamlı değil.
Serino ve Turri [182]	Vaka serisi	31 hasta 86 implant	BOP + ve/veya süpürasyon +, CD $\geq$ 6 mm, kemik kaybı $\geq$ 2 mm	2 yıl	Sistemik antibiyotik (klindamisin), flep cerrahisi, kemik kontur düzenleme, ultrasonik alet ve lastik fırçalarla CHX irrigasyonu ile birlikte yüzey temizliği	Bu cerrahi prosedür implantların çoğu için başarılı bulunmuştur. Tedavinin başarısı başlangıç kemik kaybıyla ilişkili bulunmuştur.
Carcuac ve ark. [183]	Randomize kontrollü	100 hasta 179 implant	BOP + ve/veya süpürasyon +, CD $\geq$ 6 mm, kemik kaybı $>$ 3 mm	12 ay	Sistemik antibiyotik (amoksisilin) var/yok, flep cerrahisi, kemik kontur düzenleme, titanyum küret, CHX veya salinle ıslatılmış spançla dekontaminasyon, 4 farklı grup.	Tüm gruplarda CD'de azalma, 12 ayda BOP % 42 ve gruplar arası fark anlamlı değil. CHX'in sonuçlara etkisi yok, antibiyotik etkisi implant yüzey özelliğiyle ilişkili.
Çalışmamız	Randomize kontrollü çift kör	20 hasta 36 implant	BOP + ve/veya süpürasyon +, CD $\geq$ 5 mm, kemik kaybı $>$ 3 mm	12 ay	Flep cerrahisi, titanyum küretler ve EDTA ile implant yüzey temizliği, ch-OSA var/yok.	Ch-OSA:CD 6mm'den 3.8'e BOP %94.'den 50'ye, Plasebo:CD 5mm'den 2.5'e BOP %86'dan %30'a düştü. DEÇ ch-OSA grubunda anlamlı olarak daha az.

Sonuç olarak, peri-implantitis tedavisinde birçok farklı ynrem denenmektedir. Periimplantitise yönelik cerrahi müdahalelerle olumlu sonuçlar gösterilmiş olmasına rağmen hangi ynremlerin en etkili olduğunu gösteren güvenilir bir kanıt eksikliği vardır. En etkili tedavi ynremlerini tanımlamak için daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda kullanılan ch-OSA'nın kolajen sentezi ve kemik üzerindeki pozitif etkileri daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu olumlu etkilerin peri-implantitis bölgelerinde de gözlenebileceği düşünülerek çalışmamızda alternatif bir tedavi ynremi olarak cerrahi tedaviye ek olarak ch-OSA kullanılmıştır.

ch-OSA'nın etkilerinin incelendiği randomize, çift kör plasebo kontrollü alışmalar:

- Kolin stabilize ortosilisik asitin oral alımının ince saçlı kadınlarda sa çekme mukavemeti ve morfolojisi üzerine etkisini inceleyen randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmaya 48 hasta dahil edilmiş ve 9 ay boyunca oral olarak ch-OSA kapsül veya plasebo kapsül (selüloz) kullanmaları istenmiştir. Ch-OSA dozu 2 x 5 mg günde toplam 10 mg Si olarak belirlenmiştir. Sa tellerinin kesit alanı ch-OSA destekli deneklerde taban çizgisine kıyasla 9 aydan sonra belirgin şekilde artmıştır ancak plasebo grubunda artmamıştır. Ch-OSA'nın oral alımı elastikiyet ve kopma yükü dahil gerilme kuvveti üzerinde olumlu bir etkiye sahip bulunmuştur ve daha kalın sa telleri ile sonuçlanmıştır ($P < 0.05$). Çalışma ilacıyla ilişkili hiçbir olumsuz etki bildirilmediğinden ch-OSA şeklinde günde 10 mg Si alımı güvenli bulunmuştur. Ayrıca idrar güvenliği parametreleri ch-OSA desteğinden sonra normal aralıktaki kalmıştır. Sonuç olarak ch-OSA'nın oral olarak 9 aylık sürede, günde 10 mg Si/gün şeklinde kullanımı bu çalışma için etkili ve güvenli bulunmuştur [29].

- Semptomatik diz osteoartriti olan hastalarda 12 haftalık randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada kolin stabilize ortosilisik asit kullanımının etkisi değerlendirilmiştir. Toplam 166 (120 kadın, 46 erkek) (sırasıyla ch-OSA ve plasebo grubunda 87 ve 79) hastanın dahil edildiği çalışmada, hastalar 12 hafta boyunca, oral yoldan, günde 2 kez, ch-OSA kapsül (5 mg Si ve 100 mg kolin içeren 520 mg ch-OSA boncukları) veya plasebo kapsül (520 mg mikrokristalin selüloz boncukları) kullanmıştır. Serum ve idrar örnekleri alınarak silikon miktarlarının klinik parametrelerle korelasyonu analiz edilmiştir. 12 hafta sonunda total çalışma popülasyonunda ch-OSA'nın klinik parametreler ve biyobelirteçler üzerinde plaseboya kıyasla anlamlı bir etkisi bulunmadığı ancak cinsiyet etkileşimi olduğu gözlenmiştir. Erkeklerde ch-OSA kıkırdaki degradasyonu ile ilişkili biyobelirteçlerin hafif ama anlamlı azalmasıyla ilişkili

olan diz osteoartrit semptomlarının azaltılmasında etkili bulunmuştur. Plasebo grubundaki erkeklere kıyasla ch-OSA alan erkeklerde eklem ağrısı ve katılığının azaldığı, diz ekleminin fiziksel fonksiyonunun arttığı ve eklemden kıkırdak doku rezorbsiyonunun azaldığı gösterilmiştir [27]. Sonuç olarak, bu çalışmada ch-OSA diz osteoartrit tedavisinde erkeklerde yararlı bulunmuştur ancak kadınlarda ek bir fayda bulunmadığından gözlemlenen etkileri ve cinsiyet farkını daha fazla aydınlatmak için gelecekteki araştırmalara ihtiyaç duyulmuştur. 12 haftalık takviye süresinin kadınlarda yetersiz olabileceği düşüncesi göz önünde bulundurulduğunda tedavi süresinin en az 6 aya uzatılması gerektiği düşünülmüştür [27].

- Kalsiyum ve vitamin D3'e ek olarak ch-OSA kullanımının osteopenik kadınlarda kemik formasyon markırları üzerine etkisinin incelendiği randomize, kontrollü klinik araştırmada, T-skoru < -1.5 olan 136 hasta 12 ay boyunca günlük olarak 1000 mg kalsiyum ve 20 mikrogram vitamin D3 ile birlikte üç farklı dozda ch-OSA veya plasebo (ch-OSA'sız bir kolin-gliserol çözeltisi) kullanmışlardır. 3, 6 ve 12 mg Si'ye tekabül eden üç farklı ch-OSA dozu (3, 6 ve 12 damla) kullanılmıştır ve üç farklı ch-OSA dozunu taklit etmek için plasebo grubu 3 alt gruba (3, 6 ve 12 damla) ayrılmıştır. Hastalara ch-OSA veya plasebo damlalarını 50 ml (1/4 bardak) su veya meyve suyu ile karıştırıp tüketmeleri söylenmiştir. Başlangıçta ve 6. ay ile 12. ayda serum ve idrarda kemik yapım ve yıkım biyobelirteçlerine bakılmış, DEXA yöntemi ile femoral ve lomber kemik mineral yoğunluğu incelenmiştir. Sonuçlarda ch-OSA takviyesinin kalsiyum ve vitamin D3 tedavisine ek, olumlu etkileri gözlenmiş ve ch-OSA'nın başlıca etkisi, tip I kolajen sentezinin ve kemik oluşumunun erken bir belirteci olan PINP (prokolajen tip I N-terminal propeptid) üzerinde olmuştur. Ch-OSA desteğinin 12 ayda PINP sentezini arttırma eğilimi vardı ancak fark yalnızca 6 ve 12 mg dozlar için ve net bir doz yanıtı etkisi olmadan anlamlıydı. Benzer şekilde 6 mg ch-OSA kullanan kadınlarda femur mineral yoğunluğunun daha fazla olduğu bulunmuştur (P <0.05). Çalışmaya uyum 3 dozaj grubu için karşılaştırıldığında değişkenlik en düşük dozda (3 mg) daha fazla bulunmuştur. Özellikle düşük hacimlerde damlaların dozu yanlış ayarlanabileceğinden ch-OSA'nın katı formlarının tercih edilmesi önerilmiştir. Ch-OSA ile ilişkili yan etki gözlenmemiştir ve biyokimyasal güvenlik parametreleri normal aralıkta kalmıştır. Bu çalışmanın sonuçları ile osteopeni görülen hastalarda kalsiyum ve vitamin D3 ile birlikte ch-OSA kullanımının güvenli olduğu ve kemik yapımına olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir [28].

- Fotohasarlı cilde sahip kadınlarda ch-OSA'nın deri, saç ve tırnaklar üzerindeki etkilerini inceleyen randomize, çift kör, kontrollü çalışmaya 50 hasta dahil edilmiş ve 20 hafta boyunca oral yoldan 10 mg Si/gün (5 mg Si, günde 2 kez) ch-OSA veya plasebo (mikrokristalin selüloz, günde 2 kez) tabletler kullanmaları istenmiştir [26]. Çalışma sonuçlarında ch-OSA'nın cilt yüzeyinde ve cilt mekanik özelliklerinde, saç ve tırnakların kırılганlığında önemli bir olumlu etkiye neden olduğu görülmüş ve bu durum kolajen liflerin rejenerasyonu veya de novo sentezini düşündürmüştür ($P < 0.05$). OSA'ya bağlı kolajen sentezi stimülasyonunun prolil hidroksilaz inhibitörlerinin varlığında ortadan kalktığı bilinmektedir [25]. Tip I kolajen ve monomeri hidroksiprolin cildin ana bileşenleri olduğundan ch-OSA takviyesinden sonra cilt parametrelerindeki gelişme potansiyel rejenerasyona veya kolajen liflerinin de novo sentezine işaret eder. Silisyumun ayrıca glikozaminoglikanların sentezinde yer aldığı daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir ve bağ dokusunda çapraz bağlayıcı bir ajan olarak yapısal bir rol oynadığı öne sürülmüştür [160]. Buna göre, ch-OSA ile tedavinin dermisteki glikozaminoglikan yapısını ve saç ve tırnaklardaki keratin yapısını iyileştirebileceği düşünülmüştür. Serum güvenlik parametreleri çalışma sonucunda normal aralıkta kalmıştır. İki tedavi grubunun hiçbirinde çalışma ilacıyla ilişkili yan etki bildirilmemiştir ve ch-OSA şeklinde günde 10 mg Si alımı güvenli bulunmuştur [26].

Çalışmamızda elde edilen sonuçlara göre ch-OSA kullanan grupta operasyon sonrası diş eti çekilme miktarı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha az bulunmuştur. Bu bulgunun sebebi OSA'nın kolajen tip 1 üretimine katkıda bulunarak bağ doku metabolizmasındaki etkisine bağlanabilir. Reffitt ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortosilisik asitin insan osteoblast benzeri hücrelerde ve cilt fibroblastlarında kolajen tip 1 sentezini uyardığı gösterilmiştir [25]. Daha önce yapılan çalışmalarda silikonun özellikle bağ dokuda matriks sentezi üzerine etkili olduğu bildirilmiş [25], silikonun glikozaminoglikan makromoleküllerine bağlandığı ve kolajen ile proteoglikanlar arasındaki çapraz bağların oluşumunda rol oynadığı tespit edilmiştir [160]. Ayrıca, silikonun tüm müköz membran ve keratinize dokuların bütünlüğünün korunması ve yüksek direncini sağladığı ve böylelikle bir bariyer olarak rol aldığı düşünülmüştür [186]. Ch-OSA'da bulunan stabilize edici ajan kolinin ise plazma homosistein seviyelerini düşürerek kolajen çapraz bağlanmasını pozitif olarak etkilediği böylece OSA'nın kolajen sentezi üzerindeki etkisine katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür [28, 164, 166]. Peri-

implant dokular göz önüne alındığında cerrahi debridman sonrasında flep primer olarak kapatıldığında kullanılan ch-OSA'nın epitel hücreleri ve bağ doku fibroblastları üzerine mitotik aktiviteyi artırıcı etkisi olduğu düşünülebilir. Böylelikle işlem sonrası hızlı bir uzun bağlantı epiteli oluşarak diş etinin hızlı şekilde direnç kazanması sağlanmış olabilir.

Cep derinliğinde başlangıç ve 12. ay sonuçlarındaki değişimin ch-OSA grubunda (2.2 mm) plasebo grubuna oranla (2.5 mm) daha az oluşu diş eti çekilmesinin ch-OSA grubunda daha az olmasıyla bağdaştırılabilir. 12 aylık takipte ch-OSA grubundaki daha yüksek cep derinlikleri bölgenin temizlenebilirliğini etkilemiş olabilir ve bu sebeple plasebo grubuna (% 55) oranla sondlamada kanama miktarında düşüşün daha az (%44) olmasına sebep olmuş olabilir.

Çalışmamızda diş eti çekilmesi dışındaki klinik parametrelerdeki değişimde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. Bunun çeşitli sebepleri olabilir.

- A) **Doz:** Çalışmada kullanılan doz (günlük 10 mg Si) hastalarda terapötik etki gösterecek serum seviyeleri için yeterli olmamış olabilir. Silikon alınan kaynağa bağlı olarak bağırsaklardan yeterli alımı olmadan hızlı bir şekilde vücuttan uzaklaştırılabilmektedir. Diyetle alınan silikon biyolojik etkilerini göstermek için yeterli seviyelere ulaşamayabilir. Benzer şekilde silikon içeren gıda takviyelerinde de farklı serum seviyeleri tespit edilmiştir [187]. Popplewell ve ark. dolaşımdaki OSA'nın % 90'ının herhangi bir hücresel etkileşime geçmeden vücuttan atıldığını göstermişlerdir [154]. Osteopenik kadınlarda ch-OSA'nın etkisinin değerlendirildiği çalışmada günlük 3 mg'lık doz etkili olmazken 6 ve 12 mg'lık dozların kemik üzerinde olumlu etkileri gözlenmiştir [28]. Çalışmamızla benzer şekilde günlük 10 mg ch-OSA kullanımının daha önceki çalışmalarda saç kalitesini arttırdığı [29], deri, tırnak,[26] eklem sağlığını [27] arttırdığı gösterilmiştir. 3 aylık süre ile ch-OSA'nın günlük 400 mg oral olarak kullanıldığı bir çalışmada da cilt, tırnak ve saç üzerinde olumlu etkiler gözlenmiştir [188]. Ancak, peri-implant dokular üzerinde günlük ne kadar ch-OSA dozunun etkili olacağı bilinmemektedir ve etkili sonuçlar elde etmek için 10 mg'dan daha yüksek dozlarda ch-OSA takviyesi kullanmak gerekiyor olabilir.
- B) **Silikonun Formu:** Silikonun kimyasal formu emilimini ve biyoyararlanımını belirler: partikül ve polimerize formlar minimum oral biyoyararlanım sergilerken, monomerler ve organik bileşikler hipotetik olarak yüksek ölçüde absorbe edilebilir.

Kararlı ve yüksek biyoyararlanabilen bir Si formu elde etmek için bir takım moleküller geliştirilmiştir. Çalışmalarda kolinle stabilize edilmiş ortosilisik asit [26] ve hidrolize deniz kolajeniyle stabilize edilmiş ortosilisik asitin [189] cilt üzerinde önemli pozitif etkileri gösterilmiştir. Benzer şekilde maltodekstrin-stabilize ortosilik asit (M-OSA) ve monometilsilanetriol (MMST) formunda silikonun cilt parametreleri üzerinde iyileştirme sağladığı gösterilmiştir [190]. Periodontal ve peri-implant dokular için ise hangi formun daha etkili olacağı bilinmemektedir ve ileride yapılacak çalışmalarla kontrol edilebilir.

- C) **Sistemik kullanım:** Çalışmamızda ch-OSA sistemik olarak uygulanmıştır. Bu nedenle peri-implantitisli operasyon bölgelerinde ürünün etki gösterebilecek konsantrasyona ulaşamamış olma ihtimali mevcuttur. Lokal uygulamaların deneneceği ilerideki çalışmalarda bu durum kontrol edilmelidir.
- D) **Cinsiyet:** Serumdaki silikon konsantrasyonlarının istatistiksel olarak anlamlı bir yaş ve cinsiyet bağımlılığı gösterdiği, özellikle kadınlarda yaşla birlikte azaldığı gözlenmiştir [191]. Çalışmamızda aktif grupta sadece 3 kadın yer almaktaydı. Bu nedenle ürünün etkinliğini gösterebilecek yeterli cinsiyet dağılımı elde edilememiştir.
- E) **Diyet:** Kişilerin günlük beslenme alışkanlıklarındaki farklılıklar günlük alınan silikon miktarında değişiklik yaratabilmektedir. Örn: Finlandiya’da ortalama silikon tüketimi günlük 29 mg iken Amerika’da 30 mg, İngiltere’de ise 50 mg’dır [192]. Genel bir Türk diyetinde bu oranın ne olduğuna dair bir çalışma yoktur. Diyetle günlük silikon alım miktarı arttıkça takviye silikon ile birlikte OSA’nın dokular üzerindeki etkileri artış gösterebilir.
- F) **Süre:** Çalışmamızda 1 yıllık takip gerçekleştirilmiştir. Bu süre genel literatür bilgisine göre yeterli olmakla birlikte peri-implantitis durumunda ve peri-implant dokular gibi spesifik bir bölgede ürünün etkisini göstermesi için yeterli olmayabilir.
- G) **Hasta kooperasyonu:** Çalışmamızda 2 aylık sürelerle rutin kontroller yapılarak ve kullanılan ürünlerin boş kutularının getirilmesi istenerek ürünlerin düzenli olarak kullanılması ve hasta kooperasyonunun artırılması amaçlanmıştır. Ancak çalışma metodolojisi gereği hastaların ürünleri kullanma miktarı kesin değildir.

H) **Mikrobiyal dental plak:** ch-OSA ile yapılan tüm çalışmalar deri, saç ve tırnak gibi bakterilerin yoğun olmadığı bölgelerde gerçekleştirilmiştir. Ancak aktif olarak patolojik kemik ve yumuşak doku kaybına yol açan peri-implant mikrobiyal dental plak varlığı, peri-implant dokularda ürünün etkinliğini göstermesini engellemiş olabilir.

Çalışmamızın limitasyonları :

- 1) Hastaların sistemik durumu: Hastaların dahil edilme kriterleri kesin olarak uygulanmış olmasına rağmen çalışma popülasyonunda kontrol altında olduğu söylene de 4 diyabetli hasta mevcuttu. Benzer şekilde hastaların peri-implantitis için risk faktörü sayılan D vitamini seviyesi tespit edilmemiştir.
- 2) Çalışmamıza 5 farklı marka implant markası dahil edilmiştir. İmplant dizaynlarının ve yüzey özelliklerinin farklılığı kemik kaybı açısından sonuçları etkilemiş olabilir.
- 3) Çalışmamızda cerrahi olarak tedavi edilen peri-implantitis defektleri farklı kemik konfigürasyonlarında idi. Özellikle horizontal, bütünsel yapıdaki kemik rezorpsiyonunun rejeneratif potansiyelinin neredeyse mümkün olmaması sonuçlarda farklılıklara yol açmış olabilir. Benzer şekilde implant çevresi keratinize diş eti doku miktarı çalışmamız parametreleri arasında yer almamaktaydı.
- 4) Hastalardan 1 yıllık takip süresi boyunca çalışma sonuçlarını etkileyebilecek gıda takviyeleri, antibiyotik ve ağız dezenfeksiyonu için lokal antiseptik kullanmaması istenmiş olsa da bu duruma uyum kesin olarak tespit edilememiştir.
- 5) Yine benzer şekilde peri-implantitis için risk faktörü olarak kabul edilen implant üstü kron-köprü protezlerin ve anterior-posterior bölge farklılıklarının çalışmada standardize edilememiş olması sonuçları etkilemiş olabilir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- 1) Çalışmamızda peri-implantitis tedavisi için cerrahi debridmana ilave olarak ch-OSA veya placebo ürün kullanan hastalarda hem kontrol hem de aktif grupta yapılan tedavinin; cep derinliğinde azalma, kanama yüzdesinin azalması, gingival indeks ve plak indeksi skorlarının düşmesi ve hastaların yaşam kalitesinin artması açısından başarılı olduğu gözlenmiştir.
- 2) Aktif grupta kullanılan ch-OSA'nın yukarıda sayılan parametrelerde placebo ile karşılaştırıldığında ilave bir etkisi tespit edilmemiştir.
- 3) Ch-OSA'nın en önemli etkisi diş eti çekilmesi üzerine olmuştur. Tüm periodontal cerrahi işlemlerde olduğu gibi peri-implantitis cerrahi tedavisinden sonra da gözlenen diş eti çekilme miktarı ch-OSA kullanan aktif grupta placebo grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az gerçekleşmiştir.
- 4) Yapılan cerrahi tedavinin her iki grupta da kemik seviyeleri üzerine bir etkisi bulunmamıştır.
- 5) Bu bulgulara göre ch-OSA'nın potansiyel olarak periodontal doku ve cerrahi sonrası diş eti çekilmesi açısından faydalı etkileri olabileceği düşünülmektedir. Ancak, peri-implantitis defekt tiplerinin, implant yüzey özelliklerinin, implant çevresi keratinize dokuların standardize edileceği ve daha büyük bir çalışma popülasyonunun olacağı ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca ch-OSA'nın periodontal dokulardaki konsantrasyonunu artırabilmek için farklı kullanım şekilleri (çiğneme tableti, gargara, sakız, efervesan) ve farklı taşıyıcılar ile lokal ya da sistemik uygulamalarının da inceleneceği araştırmalar yapılmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Quirynen M, De Soete M, Van Steenberghe D: **Infectious risks for oral implants: a review of the literature.** *Clinical Oral Implants Research: Review article* 2002, **13**(1):1-19.
2. Lindhe J, Meyle J, Periodontology GDoEWo: **Peri-implant diseases: consensus report of the sixth European workshop on periodontology.** *Journal of clinical periodontology* 2008, **35**:282-285.
3. Lang NP, Berglundh T, Periodontology WGoSEWo: **Periimplant diseases: where are we now?—Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology.** *Journal of clinical periodontology* 2011, **38**:178-181.
4. Renvert S, Polyzois I, Claffey N: **Surgical therapy for the control of peri-implantitis.** *Clinical oral implants research* 2012, **23**:84-94.
5. Lang NP, Wilson TG, Corbet EF: **Biological complications with dental implants: their prevention, diagnosis and treatment Note.** *Clinical Oral Implants Research: Chapter 9* 2000, **11**:146-155.
6. Renvert S, Lessem J, Dahlén G, Renvert H, Lindahl C: **Mechanical and repeated antimicrobial therapy using a local drug delivery system in the treatment of peri-implantitis: a randomized clinical trial.** *Journal of periodontology* 2008, **79**(5):836-844.
7. Renvert S, Samuelsson E, Lindahl C, Persson GR: **Mechanical non-surgical treatment of peri-implantitis: a double-blind randomized longitudinal clinical study. I: clinical results.** *Journal of clinical periodontology* 2009, **36**(7):604-609.
8. Heitz-Mayfield LJ, Lang NP: **Antimicrobial treatment of peri-implant diseases.** *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* 2004, **19**(7).
9. Khoury F, Buchmann R: **Surgical therapy of peri-implant disease: a 3-year follow-up study of cases treated with 3 different techniques of bone regeneration.** *Journal of periodontology* 2001, **72**(11):1498-1508.
10. Büchter A, Meyer U, Kruse-Lösler B, Joos U, Kleinheinz J: **Sustained release of doxycycline for the treatment of peri-implantitis: randomised controlled trial.** *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2004, **42**(5):439-444.
11. Persson GR, Salvi GE, Heitz-Mayfield LJ, Lang NP: **Antimicrobial therapy using a local drug delivery system (Arestin®) in the treatment of peri-implantitis. I: microbiological outcomes.** *Clinical oral implants research* 2006, **17**(4):386-393.
12. Salvi GE, Persson GR, Heitz-Mayfield LJ, Frei M, Lang NP: **Adjunctive local antibiotic therapy in the treatment of peri-implantitis II: clinical and radiographic outcomes.** *Clinical oral implants research* 2007, **18**(3):281-285.
13. De Araújo Nobre M, Capelas C, Alves A, Almeida T, Carvalho R, Antunes E, Oliveira D, Cardador A, Maló P: **Non-surgical treatment of peri-implant pathology.** *International journal of dental hygiene* 2006, **4**(2):84-90.

14. Renvert S, Polyzois I: **Treatment of pathologic peri-implant pockets.** *Periodontology* 2000 2018, **76**(1):180-190.
15. Claffey N, Clarke E, Polyzois I, Renvert S: **Surgical treatment of peri-implantitis.** *Journal of clinical periodontology* 2008, **35**:316-332.
16. Khoshkam V, Chan H, Lin G, MacEachern M, Monje A, Suarez F, Giannobile W, Wang H: **Reconstructive procedures for treating peri-implantitis: a systematic review.** *Journal of dental research* 2013, **92**(12_suppl):131S-138S.
17. GÜRGAN CA: **İmplant Çevresi Problemlerin Tedavisi ve Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi.** *Türkiye Klinikleri Journal of Dental Sciences Special Topics* 2014, **5**(1):55-63.
18. Schwarz F, Sahm N, Schwarz K, Becker J: **Impact of defect configuration on the clinical outcome following surgical regenerative therapy of peri-implantitis.** *Journal of clinical periodontology* 2010, **37**(5):449-455.
19. Roos-Jansåker AM, Persson GR, Lindahl C, Renvert S: **Surgical treatment of peri-implantitis using a bone substitute with or without a resorbable membrane: a 5-year follow-up.** *Journal of clinical periodontology* 2014, **41**(11):1108-1114.
20. Renvert S, Giovannoli J-L, Lang NP: **Peri-implantitis:** Quintessence Pub.; 2012.
21. Roos-Jansåker AM, Lindahl C, Persson GR, Renvert S: **Long-term stability of surgical bone regenerative procedures of peri-implantitis lesions in a prospective case-control study over 3 years.** *Journal of Clinical Periodontology* 2011, **38**(6):590-597.
22. Schwarz F, Sculean A, Bieling K, Ferrari D, Rothamel D, Becker J: **Two-year clinical results following treatment of peri-implantitis lesions using a nanocrystalline hydroxyapatite or a natural bone mineral in combination with a collagen membrane.** *Journal of Clinical Periodontology* 2008, **35**(1):80-87.
23. Henstock J, Canham L, Anderson S: **Silicon: the evolution of its use in biomaterials.** *Acta biomaterialia* 2015, **11**:17-26.
24. Authority EFS: **Choline-stabilised orthosilicic acid added for nutritional purposes to food supplements.** *EFSA Journal* 2009, **7**(2):948.
25. Reffitt D, Ogston N, Jugdaohsingh R, Cheung H, Evans BAJ, Thompson R, Powell J, Hampson G: **Orthosilicic acid stimulates collagen type 1 synthesis and osteoblastic differentiation in human osteoblast-like cells in vitro.** *Bone* 2003, **32**(2):127-135.
26. Barel A, Calomme M, Timchenko A, Paepe KD, Demeester N, Rogiers V, Clarys P, Berghe DV: **Effect of oral intake of choline-stabilized orthosilicic acid on skin, nails and hair in women with photodamaged skin.** *Archives of dermatological research* 2005, **297**(4):147-153.
27. Geusens P, Pavelka K, Rovinsky J, Vanhoof J, Demeester N, Calomme M, Berghe DV: **A 12-week randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of choline-stabilized orthosilicic acid in patients with symptomatic knee osteoarthritis.** *BMC musculoskeletal disorders* 2017, **18**(1):2.

28. Spector TD, Calomme MR, Anderson SH, Clement G, Bevan L, Demeester N, Swaminathan R, Jugdaohsingh R, Berghe DAV, Powell JJ: **Choline-stabilized orthosilicic acid supplementation as an adjunct to calcium/vitamin D3 stimulates markers of bone formation in osteopenic females: a randomized, placebo-controlled trial.** *BMC Musculoskeletal Disorders* 2008, **9**(1):85.
29. Wickett R, Kossmann E, Barel A, Demeester N, Clarys P, Berghe DV, Calomme M: **Effect of oral intake of choline-stabilized orthosilicic acid on hair tensile strength and morphology in women with fine hair.** *Archives of dermatological research* 2007, **299**(10):499-505.
30. Calomme M, Geusens P, Demeester N, Behets G, D'Haese P, Sindambiwe J, Van Hoof V, Berghe DV: **Partial prevention of long-term femoral bone loss in aged ovariectomized rats supplemented with choline-stabilized orthosilicic acid.** *Calcified tissue international* 2006, **78**(4):227-232.
31. Lang NP, Lindhe J: **Clinical periodontology and implant dentistry, 2 Volume Set:** John Wiley & Sons; 2015.
32. Lindhe J, Wennström J, Berglundh T: **The mucosa at teeth and implants.** *Clinical Periodontology and Implant Dentistry* 2008:69-85.
33. Gould T, Westbury L, Brunette D: **Ultrastructural study of the attachment of human gingiva to titanium in vivo.** *Journal of Prosthetic Dentistry* 1984, **52**(3):418-420.
34. Lindhe J, Berglundh T: **The interface between the mucosa and the implant.** *Periodontology 2000* 1998, **17**(1):47-54.
35. Newman MG, Takei H, Klokkevold PR, Carranza FA: **Carranza's clinical periodontology:** Elsevier health sciences; 2011.
36. Makigusa K: **Histologic comparison of biologic width around teeth versus implant: The effect on bone preservation.** *J Implant Reconstr Dent* 2009, **1**(1):20-24.
37. Chang M, Wennström JL, Ödman P, Andersson B: **Implant supported single-tooth replacements compared to contralateral natural teeth. Crown and soft tissue dimensions.** *Clinical Oral Implants Research* 1999, **10**(3):185-194.
38. Garguilo W: **Orban: Dimensions and relations of the dentinogingival junction in humans J.** In.: Periodontol; 1961.
39. Tarnow D, Elian N, Fletcher P, Froum S, Magner A, Cho SC, Salama M, Salama H, Garber DA: **Vertical distance from the crest of bone to the height of the interproximal papilla between adjacent implants.** *Journal of periodontology* 2003, **74**(12):1785-1788.
40. Berglundh T, Lindhe J: **Dimension of the periimplant mucosa: biological width revisited.** *Journal of clinical periodontology* 1996, **23**(10):971-973.
41. Rompen E, Domken O, Degidi M, Farias Pontes AE, Piattelli A: **The effect of material characteristics, of surface topography and of implant components and connections on soft tissue integration: a literature review.** *Clinical oral implants research* 2006, **17**(S2):55-67.

42. Ericsson L, Randow K, Nilner K, Petersson A: **Some clinical and radiographical features of submerged and non-submerged titanium implants. A 5-year follow-up study.** *Clinical oral implants research* 1997, **8**(5):422-426.
43. Hermann JS, Buser D, Schenk RK, Higginbottom FL, Cochran DL: **Biologic width around titanium implants. A physiologically formed and stable dimension over time.** *Clinical oral implants research* 2000, **11**(1):1-11.
44. Salimi H, Savabi O, Nejatidanesh F: **Current results and trends in platform switching.** *Dental research journal* 2011, **8**(Suppl1):S30.
45. Heitz-Mayfield LJ, Lang NP: **Comparative biology of chronic and aggressive periodontitis vs. peri-implantitis.** *Periodontology 2000* 2010, **53**(1):167-181.
46. Berglundh T, Lindhe J, Ericsson I, Marinello C, Liljenberg B, Thornsen P: **The soft tissue barrier at implants and teeth.** *Clinical oral implants research* 1991, **2**(2):81-90.
47. Christensen MM, Joss A, Lang NP: **Reproducibility of automated periodontal probing around teeth and osseointegrated oral implants.** *Clinical oral implants research* 1997, **8**(6):455-464.
48. KURGAN Ş, ÖNDER C, GÜNHAN M: **Peri-İmplantitis Patogenezi.** *Türkiye Klinikleri Journal of Periodontology-Special Topics* 2017, **3**(2):56-62.
49. Belibasakis GN: **Microbiological and immuno-pathological aspects of peri-implant diseases.** *Archives of oral biology* 2014, **59**(1):66-72.
50. Branemark P-I: **Osseointegration and its experimental background.** *J prosthet Dent* 1983, **50**:399-410.
51. Eriksson R, Adell R: **Temperatures during drilling for the placement of implants using the osseointegration technique.** *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 1986, **44**(1):4-7.
52. Abrahamsson I, Berglundh T, Linder E, Lang NP, Lindhe J: **Early bone formation adjacent to rough and turned endosseous implant surfaces: an experimental study in the dog.** *Clinical oral implants research* 2004, **15**(4):381-392.
53. Berglundh T, Abrahamsson I, Lang NP, Lindhe J: **De novo alveolar bone formation adjacent to endosseous implants: a model study in the dog.** *Clinical oral implants research* 2003, **14**(3):251-262.
54. Leonhardt Å, Berglundh T, Ericsson I, Dahlen G: **Putative periodontal and teeth in pathogens on titanium implants and teeth in experimental gingivitis and periodontitis in beagle dogs.** *Clinical Oral Implants Research* 1992, **3**(3):112-119.
55. Mombelli A, Lang NP: **The diagnosis and treatment of peri-implantitis.** *Periodontology 2000* 1998, **17**(1):63-76.
56. Pontoriero R, Tonelli M, Carnevale G, Mombelli A, Nyman S, Lang N: **Experimentally induced peri-implant mucositis. A clinical study in humans.** *Clinical oral implants research* 1994, **5**(4):254-259.

57. Quirynen M, Vogels R, Peeters W, van Steenberghe D, Naert I, Haffajee A: **Dynamics of initial subgingival colonization of 'pristine'peri-implant pockets.** *Clinical oral implants research* 2006, **17**(1):25-37.
58. Salcetti JM, Moriarty JD, Cooper LF, Smith FW, Collins JG, Socransky SS, Offenbacher S: **The clinical, microbial, and host response characteristics of the failing implant.** *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* 1997, **12**(1).
59. Romeo E, Ghisolfi M, Carmagnola D: **Peri-implant diseases. A systematic review of the literature.** *Minerva Stomatologica* 2004, **53**(5):215-230.
60. Heitz-Mayfield LJ: **Peri-implant diseases: diagnosis and risk indicators.** *Journal of clinical periodontology* 2008, **35**:292-304.
61. Zitzmann N, Berglundh T, Marinello C, Lindhe J: **Experimental peri-implant mucositis in man.** *Journal of clinical periodontology* 2001, **28**(6):517-523.
62. Salvi GE, Aglietta M, Eick S, Sculean A, Lang NP, Ramseier CA: **Reversibility of experimental peri-implant mucositis compared with experimental gingivitis in humans.** *Clinical oral implants research* 2012, **23**(2):182-190.
63. Hardt CR, Gröndahl K, Lekholm U, Wennström JL: **Outcome of implant therapy in relation to experienced loss of periodontal bone support: a retrospective 5-year study.** *Clinical Oral Implants Research* 2002, **13**(5):488-494.
64. Karoussis IK, Salvi GE, Heitz-Mayfield LJ, Brägger U, Hämmerle CH, Lang NP: **Long-term implant prognosis in patients with and without a history of chronic periodontitis: a 10-year prospective cohort study of the ITI® Dental Implant System.** *Clinical oral implants research* 2003, **14**(3):329-339.
65. Ong CT, Ivanovski S, Needleman IG, Retzepi M, Moles DR, Tonetti MS, Donos N: **Systematic review of implant outcomes in treated periodontitis subjects.** *Journal of Clinical Periodontology* 2008, **35**(5):438-462.
66. Rocuzzo M, De Angelis N, Bonino L, Aglietta M: **Ten-year results of a three-arm prospective cohort study on implants in periodontally compromised patients. Part 1: implant loss and radiographic bone loss.** *Clinical Oral Implants Research* 2010, **21**(5):490-496.
67. Quirynen M, Van Assche N: **Microbial changes after full-mouth tooth extraction, followed by 2-stage implant placement.** *Journal of clinical periodontology* 2011, **38**(6):581-589.
68. Papaioannou W, Quirynen M, Van Steenberghe D: **The influence of periodontitis on the subgingival flora around implants in partially edentulous patients.** *Clinical oral implants research* 1996, **7**(4):405-409.
69. Cho-Yan Lee J, Mattheos N, Nixon KC, Ivanovski S: **Residual periodontal pockets are a risk indicator for peri-implantitis in patients treated for periodontitis.** *Clinical oral implants research* 2012, **23**(3):325-333.
70. Klinge B, Hultin M, Berglundh T: **Peri-implantitis.** *Dental Clinics* 2005, **49**(3):661-676.

71. Schou S, Holmstrup P, Worthington HV, Esposito M: **Outcome of implant therapy in patients with previous tooth loss due to periodontitis.** *Clinical oral implants research* 2006, **17**(S2):104-123.
72. Wennström JL, Ekestubbe A, Gröndahl K, Karlsson S, Lindhe J: **Oral rehabilitation with implant-supported fixed partial dentures in periodontitis-susceptible subjects.** *Journal of clinical periodontology* 2004, **31**(9):713-724.
73. Quirynen M, Abarca M, Van Assche N, Nevins M, Van Steenberghe D: **Impact of supportive periodontal therapy and implant surface roughness on implant outcome in patients with a history of periodontitis.** *Journal of clinical periodontology* 2007, **34**(9):805-815.
74. Tipton DA, Dabbous MK: **Effects of nicotine on proliferation and extracellular matrix production of human gingival fibroblasts in vitro.** *Journal of periodontology* 1995, **66**(12):1056-1064.
75. Yuhara S, Kasagi S, Inoue A, Otsuka E, Hirose S, Hagiwara H: **Effects of nicotine on cultured cells suggest that it can influence the formation and resorption of bone.** *European journal of pharmacology* 1999, **383**(3):387-393.
76. Strietzel FP, Reichart PA, Kale A, Kulkarni M, Wegner B, Küchler I: **Smoking interferes with the prognosis of dental implant treatment: a systematic review and meta-analysis.** *Journal of clinical periodontology* 2007, **34**(6):523-544.
77. Haas R, Haimböck W, Mailath G, Watzek G: **The relationship of smoking on peri-implant tissue: a retrospective study.** *The Journal of prosthetic dentistry* 1996, **76**(6):592-596.
78. Fiorellini JP, Nevins ML: **Dental implant considerations in the diabetic patient.** *Periodontology 2000* 2000, **23**(1):73-77.
79. Ferreira S, Silva GM, Cortelli J, Costa J, Costa F: **Prevalence and risk variables for peri-implant disease in Brazilian subjects.** *Journal of clinical periodontology* 2006, **33**(12):929-935.
80. Venza I, Visalli M, Cucinotta M, De Grazia G, Teti D, Venza M: **Proinflammatory gene expression at chronic periodontitis and peri-implantitis sites in patients with or without type 2 diabetes.** *Journal of periodontology* 2010, **81**(1):99-108.
81. Wilson Jr TG, Nunn M: **The Relationship Between the Interleukin-1 Periodontal Genotype and Implant Loss. Initial Data.** *Journal of Periodontology* 1999, **70**(7):724-729.
82. Lachmann S, Kimmerle-Müller 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.** *Clinical oral implants research* 2007, **18**(2):212-223.
83. Gruica B, Wang HY, Lang NP, Buser D: **Impact of IL-1 genotype and smoking status on the prognosis of osseointegrated implants.** *Clinical Oral Implants Research* 2004, **15**(4):393-400.

84. Jansson H, Hamberg K, De Bruyn Odont H, Odont GB: **Clinical consequences of IL-1 genotype on early implant failures in patients under periodontal maintenance.** *Clinical implant dentistry and related research* 2005, **7**(1):51-59.
85. Galindo-Moreno P, Fauri M, Ávila-Ortiz G, Fernández-Barbero JE, Cabrera-León A, Sánchez-Fernández E: **Influence of alcohol and tobacco habits on peri-implant marginal bone loss: a prospective study.** *Clinical Oral Implants Research* 2005, **16**(5):579-586.
86. Lindquist L, Carlsson G, Jemt T: **A prospective 15-year follow-up study of mandibular fixed prostheses supported by osseointegrated implants. Clinical results and marginal bone loss.** *Clinical oral implants research* 1996, **7**(4):329-336.
87. Lindquist L, Carlsson G, Jemt T: **Association between marginal bone loss around osseointegrated mandibular implants and smoking habits: a 10-year follow-up study.** *Journal of dental research* 1997, **76**(10):1667-1674.
88. Serino G, Ström C: **Peri-implantitis in partially edentulous patients: association with inadequate plaque control.** *Clinical oral implants research* 2009, **20**(2):169-174.
89. 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.** *International Journal of Prosthodontics* 2004, **17**(5).
90. Bürgers R, Gerlach T, Hahnel S, Schwarz F, Handel G, Gosau M: **In vivo and in vitro biofilm formation on two different titanium implant surfaces.** *Clinical Oral Implants Research* 2010, **21**(2):156-164.
91. Teughels W, Van Assche N, Sliepen I, Quirynen M: **Effect of material characteristics and/or surface topography on biofilm development.** *Clinical oral implants research* 2006, **17**(S2):68-81.
92. Quirynen M, Bollen C: **The influence of surface roughness and surface-free energy on supra- and subgingival plaque formation in man: A review of the literature.** *Journal of clinical periodontology* 1995, **22**(1):1-14.
93. Warrer K, Buser D, Lang N, Karring T: **Plaque-induced peri-implantitis in the presence or absence of keratinized mucosa. An experimental study in monkeys.** *Clinical oral implants research* 1995, **6**(3):131-138.
94. Roos-Jansåker AM, Renvert H, Lindahl C, Renvert S: **Nine-to fourteen-year follow-up of implant treatment. Part III: factors associated with peri-implant lesions.** *Journal of clinical periodontology* 2006, **33**(4):296-301.
95. Chung DM, Oh T-J, Shotwell JL, Misch CE, Wang H-L: **Significance of keratinized mucosa in maintenance of dental implants with different surfaces.** *Journal of periodontology* 2006, **77**(8):1410-1420.
96. Fürst MM, Salvi GE, Lang NP, Persson GR: **Bacterial colonization immediately after installation on oral titanium implants.** *Clinical oral implants research* 2007, **18**(4):501-508.

97. Salvi GE, Füst MM, Lang NP, Persson GR: **One-year bacterial colonization patterns of *Staphylococcus aureus* and other bacteria at implants and adjacent teeth.** *Clinical oral implants research* 2008, **19**(3):242-248.
98. Socransky SS, Haffajee AD: **Periodontal microbial ecology.** *Periodontology* 2000 2005, **38**(1):135-187.
99. Botero JE, González AM, Mercado RA, Olave G, Contreras A: **Subgingival microbiota in peri-implant mucosa lesions and adjacent teeth in partially edentulous patients.** *Journal of periodontology* 2005, **76**(9):1490-1495.
100. Hultin M, Gustafsson A, Hallström H, Johansson LÅ, Ekfeldt A, Klinge B: **Microbiological findings and host response in patients with peri-implantitis.** *Clinical oral implants research* 2002, **13**(4):349-358.
101. Leonhardt Å, Dahlén G, Renvert S: **Five-year clinical, microbiological, and radiological outcome following treatment of peri-implantitis in man.** *Journal of periodontology* 2003, **74**(10):1415-1422.
102. Mombelli A, Décaillot F: **The characteristics of biofilms in peri-implant disease.** *Journal of clinical periodontology* 2011, **38**:203-213.
103. Rams T, Roberts T, Feik D, Molzan A, Slots J: **Clinical and microbiological findings on newly inserted hydroxyapatite-coated and pure-titanium human dental implants.** *Clinical Oral Implants Research* 1991, **2**(3):121-127.
104. Renvert S, Roos-Jansåker AM, Lindahl C, Renvert H, Rutger Persson G: **Infection at titanium implants with or without a clinical diagnosis of inflammation.** *Clinical oral implants research* 2007, **18**(4):509-516.
105. Leonhardt Å, Bergström C, Lekholm U: **Microbiologic diagnostics at titanium implants.** *Clinical implant dentistry and related research* 2003, **5**(4):226-232.
106. De Boever AL, De Boever JA: **Early colonization of non-submerged dental implants in patients with a history of advanced aggressive periodontitis.** *Clinical Oral Implants Research* 2006, **17**(1):8-17.
107. Van Assche N, Pittayapat P, Jacobs R, Pauwels M, Teughels W, Quirynen M: **Microbiological outcome of two screw-shaped titanium implant systems placed following a split-mouth randomised protocol, at the 12th year of follow-up after loading.** *European journal of oral implantology* 2011, **4**(2).
108. Leonhardt Å, Renvert S, Dahlén G: **Microbial findings at failing implants.** *Clinical oral implants research* 1999, **10**(5):339-345.
109. Konttinen YT, Ma J, Lappalainen R, Laine P, Kitti U, Santavirta S, Teronen O: **Immunohistochemical evaluation of inflammatory mediators in failing implants.** *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry* 2006, **26**(2).

110. Abrahamsson L, Berglundh T, Lindhe J: **Soft tissue response to plaque formation at different implant systems. A comparative study in the dog.** *Clinical oral implants research* 1998, **9**(2):73-79.
111. Berglundh T, Zitzmann NU, Donati M: **Are peri-implantitis lesions different from periodontitis lesions?** *Journal of clinical periodontology* 2011, **38**:188-202.
112. Duarte PM, De Mendonça AC, Máximo MBB, Santos VR, Bastos MF, Nociti Júnior FH: **Differential cytokine expressions affect the severity of peri-implant disease.** *Clinical oral implants research* 2009, **20**(5):514-520.
113. Javed F, Al-Hezaimi K, Salameh Z, Almas K, Romanos GE: **Proinflammatory cytokines in the crevicular fluid of patients with peri-implantitis.** *Cytokine* 2011, **53**(1):8-12.
114. Zitzmann N, Berglundh T, Ericsson I, Lindhe J: **Spontaneous progression of experimentally induced periimplantitis.** *Journal of clinical periodontology* 2004, **31**(10):845-849.
115. Ericsson I, Berglundh T, Marinello C, Liljenberg B, Lindhe J: **Long-standing plaque and gingivitis at implants and teeth in the dog.** *Clinical oral implants research* 1992, **3**(3):99-103.
116. Lindhe J, Berglundh T, Ericsson I, Liljenberg B, Marinello C: **Experimental breakdown of peri-implant and periodontal tissues. A study in the beagle dog.** *Clinical oral implants research* 1992, **3**(1):9-16.
117. Gualini F, Berglundh T: **Immunohistochemical characteristics of inflammatory lesions at implants.** *Journal of clinical periodontology* 2003, **30**(1):14-18.
118. Mombelli A, Muuml, hle T, Brägger U, Lang NP, Bürgin WB: **Comparison of periodontal and peri-implant probing by depth-force pattern analysis.** *Clinical oral implants research* 1997, **8**(6):448-454.
119. Lang N, Wetzel A, Stich H, Caffesse R: **Histologic probe penetration in healthy and inflamed peri-implant tissues.** *Clinical oral implants research* 1994, **5**(4):191-201.
120. Schou S, Holmstrup P, Stoltze K, Hjørting-Hansen E, Fiehn NE, Skovgaard LT: **Probing around implants and teeth with healthy or inflamed peri-implant mucosa/gingiva: a histologic comparison in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*).** *Clinical oral implants research* 2002, **13**(2):113-126.
121. Etter TH, Håkanson I, Lang NP, Trejo PM, Caffesse RG: **Healing after standardized clinical probing of the perimplant soft tissue seal: a histomorphometric study in dogs.** *Clinical oral implants research* 2002, **13**(6):571-580.
122. dos Santos Corpas L, Jacobs R, Quirynen M, Huang Y, Naert I, Duyck J: **Peri-implant bone tissue assessment by comparing the outcome of intra-oral radiograph and cone beam computed tomography analyses to the histological standard.** *Clinical oral implants research* 2011, **22**(5):492-499.
123. Akesson L, Håkansson J, Rohlin M, Zöger B: **An evaluation of image quality for the assessment of the marginal bone level in panoramic radiography. A comparison of radiographs from different dental clinics.** *Swedish dental journal* 1993, **17**(1-2):9-21.

124. De Smet E, Jacobs R, Gijbels F, Naert I: **The accuracy and reliability of radiographic methods for the assessment of marginal bone level around oral implants.** *Dentomaxillofacial Radiology* 2002, **31**(3):176-181.
125. Dave M, Davies J, Wilson R, Palmer R: **A comparison of cone beam computed tomography and conventional periapical radiography at detecting peri-implant bone defects.** *Clinical oral implants research* 2013, **24**(6):671-678.
126. Mol A: **Imaging methods in periodontology.** *Periodontology 2000* 2004, **34**(1):34-48.
127. SEKİ U, ORHAN K: **Peri-İmplantitisin Radyolojik Karakteri.** *Türkiye Klinikleri Journal of Periodontology-Special Topics* 2017, **3**(2):63-68.
128. Nicopoulou-Karayianni K, Brägger U, Lang N: **Subtraction radiography in oral implantology.** *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry* 1997, **17**(3).
129. Pinheiro LR, Gaia BF, de Sales MAO, Umetsubo OS, Junior OS, Cavalcanti MGP: **Effect of field of view in the detection of chemically created peri-implant bone defects in bovine ribs using cone beam computed tomography: an in vitro study.** *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology* 2015, **120**(1):69-77.
130. Mengel R, Kruse B, Flores-de-Jacoby L: **Digital volume tomography in the diagnosis of peri-implant defects: an in vitro study on native pig mandibles.** *Journal of periodontology* 2006, **77**(7):1234-1241.
131. Luterbacher S, Mayfield L, Brägger U, Lang NP: **Diagnostic characteristics of clinical and microbiological tests for monitoring periodontal and peri-implant mucosal tissue conditions during supportive periodontal therapy (SPT).** *Clinical oral implants research* 2000, **11**(6):521-529.
132. Zhuang LF, Watt RM, Mattheos N, Si MS, Lai HC, Lang NP: **Periodontal and peri-implant microbiota in patients with healthy and inflamed periodontal and peri-implant tissues.** *Clinical oral implants research* 2016, **27**(1):13-21.
133. Eick S, Ramseier CA, Rothenberger K, Brägger U, Buser D, Salvi GE: **Microbiota at teeth and implants in partially edentulous patients. A 10-year retrospective study.** *Clinical oral implants research* 2016, **27**(2):218-225.
134. Canullo L, Peñarrocha-Oltra D, Covani U, Botticelli D, Serino G, Penarrocha M: **Clinical and microbiological findings in patients with peri-implantitis: a cross-sectional study.** *Clinical oral implants research* 2016, **27**(3):376-382.
135. Heitz-Mayfield LJ, Salvi GE, Botticelli D, Mombelli A, Faddy M, Lang NP, Group ICR: **Anti-infective treatment of peri-implant mucositis: a randomised controlled clinical trial.** *Clinical oral implants research* 2011, **22**(3):237-241.
136. Persson GR, Samuelsson E, Lindahl C, Renvert S: **Mechanical non-surgical treatment of peri-implantitis: a single-blinded randomized longitudinal clinical study. II. Microbiological results.** *Journal of clinical periodontology* 2010, **37**(6):563-573.

137. GÜNEY Z, AKKAYA M: **Peri-İmplantitis Tedavisi II: Cerrahi Tedavi.** *Türkiye Klinikleri Periodontology-Special Topics* 2017, **3**(2):75-80.
138. Dennison DK, Huerzeler MB, Quinones C, Caffesse RG: **Contaminated implant surfaces: an in vitro comparison of implant surface coating and treatment modalities for decontamination.** *Journal of Periodontology* 1994, **65**(10):942-948.
139. Kreisler M, Kohnen W, Marinello C, Götz H, Duschner H, Jansen B, D'Hoedt B: **Bactericidal effect of the Er: YAG laser on dental implant surfaces: an in vitro study.** *Journal of periodontology* 2002, **73**(11):1292-1298.
140. Tosun E, Tasar F, Strauss R, Kivanc DG, Ungor C: **Comparative evaluation of antimicrobial effects of Er: YAG, diode, and CO2 lasers on titanium discs: an experimental study.** *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2012, **70**(5):1064-1069.
141. Al-Ahmad A, Tennert C, Karygianni L, Wrbas K, Hellwig E, Altenburger M: **Antimicrobial photodynamic therapy using visible light plus water-filtered infrared-A (wIRA).** *Journal of medical microbiology* 2013, **62**(3):467-473.
142. Romeo E, Lops D, Chiapasco M, Ghisolfi M, Vogel G: **Therapy of peri-implantitis with resective surgery. A 3-year clinical trial on rough screw-shaped oral implants. Part II: radiographic outcome.** *Clinical oral implants research* 2007, **18**(2):179-187.
143. Calomme M, Wijnen P, Sindambiwe J, Cos P, Mertens J, Geusens P: **Effect of choline stabilized orthosilicic acid on bone density in chicks.** *Calcified tissue international-New York* 2002, **70**:292.
144. Carlisle EM: **Silicon: an essential element for the chick.** *Science* 1972, **178**(4061):619-621.
145. Schwarz K, Milne DB: **Growth-promoting effects of silicon in rats.** *Nature* 1972, **239**(5371):333.
146. Keeting PE, Oursler MJ, Wiegand KE, Bonde SK, Spelsberg TC, Riggs BL: **Zeolite a increases proliferation, differentiation, and transforming growth factor β production in normal adult human osteoblast-like cells in vitro.** *Journal of Bone and Mineral Research* 1992, **7**(11):1281-1289.
147. Schütze N, Oursler MJ, Nolan J, Riggs B, Spelsberg T: **Zeolite a inhibits osteoclast-mediated bone resorption in vitro.** *Journal of cellular biochemistry* 1995, **58**(1):39-46.
148. Moukarzel A, Song M, Buchman A, Ament M: **Silicon deficiency may be involved in bone disease of parenteral nutrition.** *J Am Coll Nutr* 1992, **11**:584.
149. Jugdaohsingh R, Tucker KL, Qiao N, Cupples LA, Kiel DP, Powell JJ: **Dietary silicon intake is positively associated with bone mineral density in men and premenopausal women of the Framingham Offspring cohort.** *Journal of Bone and Mineral Research* 2004, **19**(2):297-307.
150. Eisinger J, Claret D: **Effects of silicon, fluoride, etidronate and magnesium on bone mineral density: A retrospective study.** *Magnesium Research* 1993, **6**(3):247-249.
151. O'Dell BL, Sunde RA: **Handbook of nutritionally essential mineral elements:** CRC Press; 1997.

152. Jugdaohsingh R, Reffitt DM, Oldham C, Day JP, Fifield LK, Thompson RP, Powell JJ: **Oligomeric but not monomeric silica prevents aluminum absorption in humans.** *The American journal of clinical nutrition* 2000, **71**(4):944-949.
153. Reffitt DM, Jugdaohsingh R, Thompson RP, Powell JJ: **Silicic acid: its gastrointestinal uptake and urinary excretion in man and effects on aluminium excretion.** *Journal of Inorganic Biochemistry* 1999, **76**(2):141-147.
154. Popplewell J, King S, Day J, Ackrill P, Fifield L, Cresswell R, Di Tada M, Liu K: **Kinetics of uptake and elimination of silicic acid by a human subject: a novel application of ³²Si and accelerator mass spectrometry.** *Journal of Inorganic Biochemistry* 1998, **69**(3):177-180.
155. Calomme MR, Berghe DAV: **Supplementation of calves with stabilized orthosilicic acid.** *Biological trace element research* 1997, **56**(2):153-165.
156. Boskey A, Wright T, Blank R: **Collagen and bone strength.** *Journal of Bone and Mineral Research* 1999, **14**(3):330-335.
157. Rossert J, de Crombrughe B: **Type I collagen: structure, synthesis, and regulation.** In: *Principles of bone biology.* edn.: Elsevier; 2002: 189-XVIII.
158. Birchall J: **The essentiality of silicon in biology.** *Chemical Society Reviews* 1995, **24**(5):351-357.
159. Carlisle E, Berger J, Alpenfels W: **A silicon requirement for prolyl hydroxylase-activity.** In: *Federation Proceedings: 1981: FEDERATION AMER SOC EXP BIOL 9650 ROCKVILLE PIKE, BETHESDA, MD 20814-3998 USA; 1981: 886-886.*
160. Schwarz K: **A bound form of silicon in glycosaminoglycans and polyuronides.** *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1973, **70**(5):1608-1612.
161. Carlisle EM: **Silicon as a trace nutrient.** *Science of the total environment* 1988, **73**(1-2):95-106.
162. Blusztajn JK: **Choline, a vital amine.** *Science* 1998, **281**(5378):794-795.
163. Zeisel SH: **Choline deficiency.** *The Journal of nutritional biochemistry* 1990, **1**(7):332-349.
164. Ueland PM: **Choline and betaine in health and disease.** *Journal of inherited metabolic disease* 2011, **34**(1):3-15.
165. Toohey JI: **Homocysteine toxicity in connective tissue: theories, old and new.** *Connective tissue research* 2008, **49**(2):57-61.
166. Thaler R, Agsten M, Spitzer S, Paschalis EP, Karlic H, Klaushofer K, Varga F: **Homocysteine suppresses the expression of the collagen cross-linker lysyl oxidase involving IL-6, Fli1, and epigenetic DNA methylation.** *Journal of Biological Chemistry* 2011, **286**(7):5578-5588.
167. Gorustovich AA, Espósito MA, Guglielmotti MB, Giglio MJ: **Mandibular bone remodeling under a choline-deficient diet: a histomorphometric study in rats.** *Journal of periodontology* 2003, **74**(6):831-837.

168. L  e H, Silness J: **Periodontal disease in pregnancy I. Prevalence and severity.** *Acta odontologica scandinavica* 1963, **21**(6):533-551.
169. Turesky S, Gilmore ND, Glickman I: **Reduced plaque formation by the chloromethyl analogue of vitamin C.** *Journal of periodontology* 1970, **41**(1):41-43.
170. Slade GD: **Derivation and validation of a short-form oral health impact profile.** *Community dentistry and oral epidemiology* 1997, **25**(4):284-290.
171. Albrektsson T, Donos N, 1 WG: **Implant survival and complications. The Third EAO consensus conference 2012.** *Clinical oral implants research* 2012, **23**:63-65.
172. Srinivasan M, Vazquez L, Rieder P, Moraguez O, Bernard JP, Belser UC: **Survival rates of short (6 mm) micro-rough surface implants: a review of literature and meta-analysis.** *Clinical Oral Implants Research* 2014, **25**(5):539-545.
173. Ting M, Craig J, Balkin BE, Suzuki JB: **Peri-implantitis: a comprehensive overview of systematic reviews.** *Journal of Oral Implantology* 2018, **44**(3):225-247.
174. Heitz-Mayfield LJ, Mombelli A: **The therapy of peri-implantitis: a systematic review.** *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* 2014, **29**.
175. Faggion Jr CM, Chambrone L, Listl S, Tu YK: **Network meta-analysis for evaluating interventions in implant dentistry: the case of peri-implantitis treatment.** *Clinical Implant Dentistry and Related Research* 2013, **15**(4):576-588.
176. del Amo FS-L, Yu S-H, Wang H-L: **Non-surgical therapy for peri-implant diseases: a systematic review.** *Journal of oral & maxillofacial research* 2016, **7**(3).
177. M  ximo MB, De Mendon  a AC, Renata Santos V, Figueiredo LC, Feres M, Duarte PM: **Short-term clinical and microbiological evaluations of peri-implant diseases before and after mechanical anti-infective therapies.** *Clinical Oral Implants Research* 2009, **20**(1):99-108.
178. de Mendon  a AC, Santos VR, C  sar-Neto JB, Duarte PM: **Tumor necrosis factor-alpha levels after surgical anti-infective mechanical therapy for peri-implantitis: A 12-month follow-up.** *Journal of periodontology* 2009, **80**(4):693-699.
179. Schwarz F, Schmucker A, Becker J: **Efficacy of alternative or adjunctive measures to conventional treatment of peri-implant mucositis and peri-implantitis: a systematic review and meta-analysis.** *International Journal of Implant Dentistry* 2015, **1**(1):22.
180. Heitz-Mayfield L, Salvi G, Mombelli A, Faddy M, Lang N, Group ICR: **Anti-infective surgical therapy of peri-implantitis. A 12-month prospective clinical study.** *Clinical oral implants research* 2012, **23**(2):205-210.
181. Hallstr  m H, Persson GR, Lindgren S, Renvert S: **Open flap debridement of peri-implantitis with or without adjunctive systemic antibiotics: A randomized clinical trial.** *Journal of clinical periodontology* 2017, **44**(12):1285-1293.
182. Serino G, Turri A: **Outcome of surgical treatment of peri-implantitis: results from a 2-year prospective clinical study in humans.** *Clinical oral implants research* 2011, **22**(11):1214-1220.

183. Carcuac O, Derks J, Charalampakis G, Abrahamsson I, Wennström J, Berglundh T: **Adjunctive systemic and local antimicrobial therapy in the surgical treatment of peri-implantitis: a randomized controlled clinical trial.** *Journal of dental research* 2016, **95**(1):50-57.
184. Tomasi C, Regidor E, Ortiz-Vigón A, Derks J: **Efficacy of reconstructive surgical therapy at peri-implantitis-related bone defects. A systematic review and meta-analysis.** *Journal of clinical periodontology* 2019.
185. De Bartolo AM, Veitz-Keenan A: **Inconclusive evidence of treatment modalities for peri-implantitis.** *Evidence-based dentistry* 2019, **20**(1):24.
186. Nakanishi L, Bombonatti B, Sabo Muller L, Tadeu Villa R, Robles Velasco MV, Bedin V, Villa FBB, Carolina A: **Oral supplementation of orthosilicic acid and its impact on hair quality.** *Medicina Cutánea Ibero-Latino-Americana* 2017, **45**(1):29-35.
187. Authority EFS: **Opinion of the Scientific Panel on Dietetic products, nutrition and allergies [NDA] related to the Tolerable Upper Intake Level of Silicon.** *EFSA Journal* 2004, **2**(5):60.
188. Favaretto G CP: **Influence of an Oral Supplementation Based on Orthosilicic Acid Choline-Stabilized on Skin, Hair and Nails: A Clinical Study with Objective Approach.** *Clin Pharmacol Biopharm* 2016, **5**(160).
189. Petersen Vitello Kalil CL, Campos V, Cignachi S, Favaro Izidoro J, Prieto Herman Reinehr C, Chaves C: **Evaluation of cutaneous rejuvenation associated with the use of ortho-silicic acid stabilized by hydrolyzed marine collagen.** *Journal of cosmetic dermatology* 2018, **17**(5):814-820.
190. Ferreira A, Freire É, Polonini H, da Silva P, Brandão M, Raposo N: **Anti-Aging Effects of Monomethylsilanetriol and Maltodextrin-Stabilized Orthosilicic Acid on Nails, Skin and Hair.** *Cosmetics* 2018, **5**(3):41.
191. Bissé E, Epting T, Beil A, Lindinger G, Lang H, Wieland H: **Reference values for serum silicon in adults.** *Analytical biochemistry* 2005, **337**(1):130-135.
192. Jurkić LM, Cepanec I, Pavelić SK, Pavelić K: **Biological and therapeutic effects of ortho-silicic acid and some ortho-silicic acid-releasing compounds: New perspectives for therapy.** *Nutrition & metabolism* 2013, **10**(1):2.

ÖZGEÇMİŞ

1990 yılında Adana’da doğdu. İlköğrenimini Mimar Kemal İlköğretim Okulu’nda, lise öğrenimini 2008 yılında Adana Anadolu Lisesi’nde tamamladı. 2014 yılında Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi’nden mezun oldu. 2015 Aralık ayında Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Periodontoloji Anabilim Dalı’nda diş hekimliğinde uzmanlık öğrenimine başladı. Uzmanlık eğitimi süresince Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi’nde klinik ve akademik faaliyetlerde bulundu.

