

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI
PERİODONTOLOJİ DOKTORA PROGRAMI

**PERİ-İMLANTİTİS TEDAVİSİNDE KONVANSİYONEL VE
ELEKTROLİTİK YÜZEY TEMİZLİĞİ YÖNTEMLERİNİN ERKEN
DÖNEM YARA İYİLEŞMESİNDE KLİNİK PARAMETRELER VE
BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLER ÜZERİNE ETKİLERİ**

HAZIRLAYAN

YUSUF CAN KAMANİ

DOKTORA TEZİ

ANKARA - 2025

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI
PERİODONTOLOJİ DOKTORA PROGRAMI

**PERİ-İMLANTİTİS TEDAVİSİNDE KONVANSİYONEL VE
ELEKTROLİTİK YÜZEY TEMİZLİĞİ YÖNTEMLERİNİN ERKEN
DÖNEM YARA İYİLEŞMESİNDE KLİNİK PARAMETRELER VE
BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLER ÜZERİNE ETKİLERİ**

HAZIRLAYAN

YUSUF CAN KAMANİ

DOKTORA TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. NİLGÜN ÖZLEM ALPTEKİN

ANKARA - 2025

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Periodontoloji Anabilim Dalı Doktora Programı çerçevesinde Yusuf Can KAMANİ tarafından hazırlanan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 01/07/2025

Tez Adı: Peri-İmplantitis Tedavisinde Konvansiyonel Ve Elektrolitik Yüzey Temizliği Yöntemlerinin Erken Dönem Yara İyileşmesinde Klinik Parametreler Ve Biyokimyasal Belirteçler Üzerine Etkileri

Tez Jüri Üyeleri (Unvanı, Adı - Soyadı, Kurumu)

İmza

Prof. Dr. Mustafa ÖZGEN, LPTE, Başkent Üniversitesi	
Doç. Dr. Mustafa ALAĞAÇINOĞLU, Başkent Üniversitesi	
Doç. Dr. Mustafa GAZİ, Gaziantep Üniversitesi	

ONAY

Enstitü Müdürü

Tarih: ... / ... /

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
YÜKSEK LİSANS / DOKTORA TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK
RAPORU

Tarih: ... / ... /

Öğrencinin Adı, Soyadı: Yusuf Can KAMANİ

Öğrencinin Numarası: 21910244

Anabilim Dalı: Periodontoloji

Programı: Periodontoloji Doktora Programı

Danışmanın Unvanı/Adı, Soyadı Prof. Dr. Nilgün Özlem ALPTEKİN

Tez Başlığı: Peri-İmplantitis Tedavisinde Konvansiyonel Ve Elektrolitik Yüzey Temizliği Yöntemlerinin Erken Dönem Yara İyileşmesinde Klinik Parametreler Ve Biyokimyasal Belirteçler Üzerine Etkileri

Yukarıda başlığı belirtilen Yüksek Lisans/Doktora tez çalışmamın; Giriş, Ana Bölümler ve Sonuç Bölümünden oluşan, toplam sayfalık kısmına ilişkin, ... / ... / tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı %'dır. Uygulanan filtrelemeler:

1. Kaynakça hariç
2. Alıntılar hariç
3. Beş (5) kelimeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

“Başkent Üniversitesi Enstitüleri Tez Çalışması Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılması Usul ve Esaslarını” inceledim ve bu uygulama esaslarında belirtilen azami benzerlik oranlarına tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Öğrenci İmzası:.....

ONAY

Tarih: ... / ... /

Öğrenci Danışmanı Unvan, Ad, Soyad, İmza:

TEŞEKKÜRLER

Tezimin planlanmasından, yürütölüp sonuçlandırılmasına kadar geçen sürede bilgisini, deneyimlerini, zamanını, motivasyonunu, desteğini ve sabrını esirgemeyen değerli tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Nilgün Özlem ALPTEKİN'e,

Çalışmamın biyokimyasal analizinin gerçekleştirilmesinde büyük emeğı olan Uzm. Ecz. Ayşegöl HABERAL ve Uzm. Dr. Metin ALDEMİR'e,

Bilgi ve tecrübesiyle daima yol gösteren her anlamda sevgi ve desteğini hissettiren, değerli hocam Prof. Dr. Emine Elif ALAADDİNOĞLU'na,

Doktora eğitimim süresince bana eleştirel bakış açısını aşılayan, örnek aldığım, öğrencisi olmaktan her zaman gurur duyacağım ve hayal ettiğim tezi gerçekleştirmem için bana destek olan değerli hocam Doç. Dr. Bayazıt BAĞCI'ya,

Beni bu günlere getiren, hayatım boyunca maddi ve manevi her anlamda yanımda olan, eğitim hayatım boyunca sabır ve hoşgörülerini esirgemeyen ve bana her daim inanan AİLEM'e,

Tezimin her aşamasında yanımda olan, her daim beni destekleyip cesaretlendiren biricik eşim Sema BİLİR'e ve varlıklarıyla huzur ve neşe veren çocuklarımız LEON ve GECE'ye,

Beni bu süreçte asla yalnız bırakmayan Engin ÖZGÜR, İpek Naz KARASU, Rabianur BALTAÇI, Aslı HAKAN, İdil ÖZERKLİĞ ve Berat GÜRAN başta olmak üzere tüm arkadaşlarıma ve bu süreçte bana destek olan tüm asistan arkadaşlarıma,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Yusuf Can KAMANI, Peri-İmplantitis Tedavisinde Konvansiyonel ve Elektrolitik Yüzey Temizliği Yöntemlerinin Erken Dönem Yara İyileşmesinde Klinik Parametreler ve Biyokimyasal Belirteçler Üzerine Etkileri, Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Periodontoloji Doktora Programı, Doktora Tezi, 2025

Amaç: Peri-implantitis implant etrafındaki destekleyici dokularının enflamatuvar durumuyla birlikte destekleyici kemiğin ilerleyici kaybını içeren bir hastalıktır. Peri-implantitiste, implant çevresi alveoler kemiğin enflamatuvar yıkımıyla birlikte klinik olarak 6 mm'den daha derin sondlanabilir cep derinliği, sondlamada kanama ve/veya süpürasyonun eşlik ettiği klinik tablodur. Peri-implantitis günümüzde implant tedavisi görmüş hastaların büyük çoğunluğunu etkileyen bir hastalıktır. Son zamanlarda, yapılan klinik çalışmalar ve tedavi yöntemleri peri-implantitisi tam olarak tedavi etmekte yetersiz kalmaktadır. Yapılan çalışmalar, implant yüzeyinin çeşitli tedavi yöntemleriyle dekontaminasyonunun hiçbir tedavi yöntemi ile tam olarak elde edilemediğini göstermiştir. Ancak yakın zamanda yapılan çalışmalar elektrolitik yüzey temizliği ile implant yüzey dekontaminasyonunun tam olarak sağlanabildiğini göstermiştir. Elektrolitik yüzey temizliği peri-implantitis tedavisinde erken dönemde tam bir yüzey dekontaminasyonu sağladığı için yara iyileşmesini hızlandıracak ve erken dönem rekolonizasyonunun daha uzun süreceği düşünülmektedir. Bu çalışmanın amacı, elektrolitik yüzey temizliği ile peri-implantitis tedavisinin erken dönem yara iyileşmesinde klinik parametreler ve biyokimyasal belirteçler (uPA ve PAİ-1) üzerine etkisini araştırmak ve, günümüzde peri-implantitis tedavisinde rutin kullanılan implant yüzeyinin mekanik dekontaminasyonu ve yüzey dekontaminasyon işlemleri ile kıyaslamaktır.

Gereç ve Yöntem: Peri-implantitis teşhisi konulmuş ve cerrahisiz tedavisi tamamlanmış hastalardan başlangıç klinik parametreleriyle birlikte panoramik görüntüler ve periapikal radyograflar alınmıştır. Ayrıca, hastalardan klinik parametreler ölçülecek ve peri-implant sulkuler sıvı (PİSS) örnekleri alınmıştır. Daha sonra flep cerrahisi yapılarak kontrol grubuna konvansiyonel cerrahi işlemdeki ultrasonik aletlerle implant yüzey temizliği işlemi yapılmış, deney grubuna flep cerrahisi ile birlikte elektrolit yüzey temizliği işlemi uygulanmıştır. Yara bölgesi 5/0 prolene suture ile kapatılmıştır. Daha sonra, cerrahiden sonraki 6. gün, 9. gün, 30. gün ve 90. gün PİSS örnekleri toplanmıştır. Klinik ölçümler 30. ve 90. günde tekrarlanmıştır. Toplanan PİSS örneklerindeki plazminojen aktivatör (uPA) ve plazminajen aktivatör inhibitör (PIA-1) düzeyleri ELISA yöntemi ile analiz edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya katılan hastaların ortalama yaşı 48,3'tür. Katılımcıların %50'si kadın (s=10), %50'si erkektir (s=10). 20 hastadan 10'u, kontrol 10'u test grubuna dahil edilmiştir. Toplam 32 adet implant 16 kontrol ve 16 test grubu olmak üzere tedavi edilmiştir. Cerrahi tedaviler sonrasında elde edilen klinik parametrelerde ve biyokimyasal belirteçlerde gruplar arası anlamlı farklılık gözlemlenmemiştir ($p>0,05$). Kontrol grubunda sondlanabilir cep derinliği (SCD) 6,7 mm'den 3,0 mm'e, test grubunda ise 6,7 mm'den 3,3 mm'ye gerilemiştir. SCD için gruplar arası istatistiksel anlamlı farklılık gözlemlenmemesine rağmen grupların kendi içinde başlangıç zamanına göre anlamlı farklılık gözlemlenmiştir ($p<0,001$). PİSS hacmi peri-implant cerrahi sonrası iyileşmede artış göstermektedir ($p<0,001$), ancak gruplar arası anlamlılığa yakın farklılık gözlemlenmiştir ($p=0,055$).

PİSS’de uPA’nın total miktarı ölçüm zamanları açısından gruplar arasında farklılık göstermemiştir ($p=0,346$). Ancak ölçüm zamanları arasında cerrahiden sonraki 6. ve 9. gün ölçümleri başlangıç, 30. ve 90. gün ölçümlerine kıyasla grup içi anlamlı farklılık göstermiştir ($p=0,015$). PİSS’de PAİ-1’in total miktarı ölçüm zamanları açısından gruplar arasında farklılık göstermemiştir ($p=0,846$). Ancak ölçüm zamanları arasında cerrahiden sonraki 6. ve 9. gün ölçümleri başlangıç, 30. ve 90. gün ölçümlerine kıyasla iki grup için de anlamlı farklılık göstermiştir($p=0,018$).

Sonuç: Peri-implantitisin cerrahi tedavisi uygulanan cerrahi yöntem fark etmeksizin klinik parametrelerde anlamlı iyileşmeler sağlamıştır. Elektrolitik yüzey temizliği yöntemi günümüzde kullanılan peri-implantitisin mekanik yüzey temizliği uygulamasına klinik ek fayda göstermemiştir. uPA ve PAİ-1 biyokimyasal belirteçleri iyileşme süreciyle uyumlu şekilde değişim gösterdiği için hastalığın tedavisinin takibinde kullanılabilecek biyokimyasal belirteç olma potansiyeline sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Peri-implantitis, Elektroliz, Rejenerasyon, Biyolojik Belirteçler, Yara İyileşmesi

Bu tez çalışması Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından onaylanmıştır (Proje no: D-KA 22/16).

ABSTRACT

Yusuf Can KAMANI, The Effects of Conventional and Electrolytic Surface Decontamination Methods on Early Wound Healing in Terms of Clinical Parameters and Biochemical Markers in the Treatment of Peri-Implantitis, Başkent University Institute of Health Sciences, PhD Program in Periodontology, Doctoral Thesis, 2025.

Objective: Peri-implantitis is a disease that involves the progressive loss of supporting bone together with an inflammatory condition of the supporting tissues around the implant. Clinically, peri-implantitis is characterized by a probing pocket depth greater than 6 mm, accompanied by bleeding on probing and/or suppuration, along with inflammatory destruction of the surrounding alveolar bone. Peri-implantitis currently affects the majority of patients who have received implant therapy. In recent times, clinical studies and treatment approaches have remained insufficient in fully treating peri-implantitis. Studies have shown that decontamination of the implant surface using various treatment methods cannot be achieved completely with any single method. However, recent studies have demonstrated that complete implant surface decontamination can be achieved through electrolytic surface cleaning. Since electrolytic surface cleaning provides complete surface decontamination in the early stages of peri-implantitis treatment, it is thought to accelerate wound healing and prolong early recolonization. The aim of this study is to investigate the effects of peri-implantitis treatment using electrolytic surface cleaning on early wound healing in terms of clinical parameters and biochemical markers (uPA and PAI-1), and to compare it with conventional mechanical decontamination methods currently used in peri-implantitis treatment.

Materials and Methods: Panoramic and periapical radiographs were taken along with baseline clinical parameters from patients diagnosed with peri-implantitis and who had completed non-surgical treatment. In addition, clinical parameters were measured and peri-implant sulcular fluid (PISS) samples were collected from the patients. Subsequently, flap surgery was performed. In the control group, implant surface decontamination was carried out using ultrasonic instruments during the conventional surgical procedure, whereas in the test group, electrolytic surface cleaning was performed in combination with flap surgery. The surgical site was closed using 5/0 prolene sutures. PISS samples were then collected on postoperative days 6, 9, 30, and 90. Clinical measurements were repeated on days 30 and 90. The levels of plasminogen activator (uPA) and plasminogen activator inhibitor (PAI-1) in the collected PISS samples were analyzed using the ELISA method.

Results: The mean age of the participants was 48.3 years. Fifty percent of the participants were female (n=10), and fifty percent were male (n=10). Among the 20 patients included in the study, 10 were allocated to the control group and 10 to the test group. A total of 32 implants were treated, 16 in the control group and 16 in the test group. No statistically significant differences were observed between groups regarding clinical parameters and biochemical markers obtained following surgical treatments ($p>0,05$). In the control group,

the SCD value decreased from 6.7 mm to 3.0 mm, and in the test group, it decreased from 6.7 mm to 3.3 mm. Although no statistically significant intergroup differences were observed for SCD, there were significant intragroup differences compared to baseline ($p<0.001$). The volume of PISS increased during healing following peri-implant surgery ($p<0.001$), while the intergroup difference approached statistical significance ($p=0.055$). The total amount of uPA in PISS did not differ significantly between groups across the measurement time points ($p=0.346$). However, there were significant intragroup differences between measurements taken on days 6 and 9 compared to those taken at baseline, and on days 30 and 90 ($p=0.015$). The total amount of PAI-1 in PISS also did not differ significantly between groups ($p=0.846$). However, measurements taken on days 6 and 9 showed statistically significant differences compared to baseline, and to days 30 and 90 in both groups ($p=0.018$).

Conclusion: Surgical treatment of peri-implantitis resulted in significant clinical improvements regardless of the surgical method applied. The electrolytic surface cleaning method did not provide an additional clinical benefit compared to the mechanical surface cleaning method currently used in peri-implantitis treatment. Since the biochemical markers uPA and PAI-1 showed changes consistent with the healing process, they have the potential to be used as biochemical indicators for monitoring the treatment of the disease.

Keywords: Peri-Implantitis, Electrolysis, Regeneration, Biological Markers, Wound Healing

This thesis study was approved by the Ethics Committee of Medical and Health Sciences Research at Başkent University (Project no: D-KA 22/16).

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar LİSTESİ	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	x
1. GİRİŞ.....	1
1.1. İmplantın Tarihçesi	1
1.2. Periodontal ve Peri-İmplant Doku Farklılıkları.....	7
1.2.1. Doğal Diş Çevresindeki Yumuşak ve Sert Doku.....	7
1.2.2. İmplant çevresindeki yumuşak ve sert doku.....	12
1.3. Periodontitis ve Peri-İmplantitis Benzerlik ve Farklılıkları.....	17
1.3.1. Periodontitis	17
1.3.2. Peri-İmplant Hastalıklar.....	28
1.4. Peri-İmplant Hastalıkların Tedavileri.....	37
1.4.1. Peri-implant mukozitis tedavisi.....	38
1.4.2. Peri-implant mukozitis tedavisinde evde ağız hijyeni müdahaleleri	50
1.4.3. Peri-implantitis tedavisi	53
1.5. Cerrahi Tedavi Sonrası Erken Dönem Yara İyileşmesi	70
2. GEREÇ VE YÖNTEM	77
2.1. Etik Kurul Onayı.....	77
2.2. Çalışma Grubu.....	77
2.3. Cerrahi Öncesi Hazırlık.....	78
2.4. Cerrahi Müdahale	78
2.5. Biyokimyasal Ölçümler ve Değerlendirme	80
2.5.1. Peri-implant sulkuler sıvı uPA ve PAİ-1 biyokimyasal analizi	81
2.6. Klinik Ölçümler ve Radyografik Değerlendirme	83
2.7. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi.....	86
2.7.1. Klinik parametreler ve biyokimyasal verilerin istatistiksel analizi	86

3. BULGULAR	89
3.1. Demografik veriler	89
3.2. Biyokimyasal Belirteçler	90
3.3. PİSS Örnek Verileri	97
3.4. Klinik Parametreler	98
4. TARTIŞMA.....	102
4.1. Demografik Veriler.....	102
4.2. Peri-İmplant Sulkuler Sıvı Hacmi ve Biyokimyasal Parametreler.....	102
4.3. PAİ-1 ve UPA Düzeylerindeki Değişimler.....	104
4.4. Klinik Parametreler ve Biyokimyasal Belirteçlerin Değerlendirilmesi.....	107
5. SONUÇLAR.....	116
KAYNAKLAR.....	117
EK 1 : Hasta Onam Formu	
EK 2 : Etik Kurul Raporu	
EK 3 : Periodontal Muayene Formu	

TABLÖLAR LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 1. Gruplara Göre Yaş Ortalamaları.....	89
Tablo 2. Cinsiyet Dağılımı.....	89
Tablo 3. Maxilla/Mandibula Dağılımı	89
Tablo 4. Defekt Tipi Dağılımı	90
Tablo 5. Kontrol ve Test gruplarında PİSS hacmi, SCD, mPİ, mGİ, mSKİ, PİMÇ, uPA ve PAİ-1 ölçümleri	91
Tablo 6. PAİ-1 biyokimyasal belirtecinin konsantrasyon ve total miktar değerlerinin gruplar arası ve zamana göre karşılaştırılması	95
Tablo 7. uPA biyokimyasal belirtecinin konsantrasyon ve total miktar değerlerinin gruplar arası ve zamana göre karşılaştırılması	95
Tablo 8. PİSS Örnek Hacmi, uPA ve PAİ-1 Değerlerinin Gruplar Arasında Karşılaştırılması.....	96
Tablo 9. Klinik parametrelerin başlangıç ve 90. gün takip verilerinin gruplara göre dağılımı.....	101
Tablo 10. Kontrol ve Test Gruplarının Klinik Parametre Karşılaştırması.....	101

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1. GalvoSurge Cihazı ve Başlığı	66
Şekil 2. GalvoSurge ile elektrolitik yüzey dekontaminasyonu	66
Şekil 3. Enflamatuvar fazın 3. günü	73
Şekil 4. Enflamatuvar fazın 5. günü	73
Şekil 5. Uygulanan cerrahi tedavi ve erken dönem yara iyileşmesi takip görselleri.....	79
Şekil 6. Panoramik görüntüleme verileri ; a) başlangıç, b) cerrahi tedaviden sonra 6. ay..	80
Şekil 7. PISS örneği elde etme	80
Şekil 8. Periotron cihazı	80
Şekil 9. Hasta örneklerinin ELISA plağına pipetlenmesi	81
Şekil 10. İnkübasyon sonrasında ELISA yıkama cihazında yıkanması	81
Şekil 11. Sınıf I defekt tipleri	83
Şekil 12. Sınıf II defekt tipi	84
Şekil 13. Peri-implant mukozada keratinize mukoza miktarının ölçümü	85
Şekil 14. Akış şeması	88
Şekil 15. PAİ-1 ve uPA biyokimyasal belirteçlerinin ortalama total miktar değerleri	92
Şekil 16. PAİ-1 ve uPA biyokimyasal belirteçlerinin ortalama konsantrasyon değerleri...	93
Şekil 17. uPA Total (pg/30s) değerlerinin 0., 6., 9., 30. ve 90. günlerde Kontrol ve Test grupları arasında karşılaştırılması.....	94
Şekil 18. PAİ-1 Total miktar (pg/30s) değerlerinin 0., 6., 9., 30. ve 90. günlerde Kontrol ve Test grupları arasında karşılaştırılması.....	97
Şekil 19. Örnek Hacim (ul) değerlerinin 0., 6., 9., 30. ve 90. günlerde Kontrol ve Test grupları arasında karşılaştırılması.....	98
Şekil 20. mPI değerlerinin 0. ve 90. günlerde Kontrol ve Test grupları arasında karşılaştırılması.....	99
Şekil 21. mGI değerlerinin 0. ve 90. günlerde Kontrol ve Test grupları arasında karşılaştırılması.....	99
Şekil 22. mSKI değerlerinin 0. ve 90. günlerde Kontrol ve Test grupları arasında karşılaştırılması.....	100
Şekil 23. SCD 0. gün ve 90. gün değerlerinin Kontrol ve Test grupları arasında karşılaştırılması.....	100

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

DOS	diş eti oluğu sıvısı
ECM	hücre dışı matriks “extracellular matrix”
ELISA	enzime bağlı bağışıklık deneyi “enzyme-linked immunosorbent assay”
F. nucleatum	Fusobacterium nucleatum
FO	fark ortalaması
IL	interlökin “interleukin”
IL-1a	interlökin-1 alfa
IL-1β	interlökin-1 beta
KAK	klinik ataşman kaybı
KMİ	keratinize mukoza indeksi
mGİ	modifiye gingival indeksi
MMP	matriks metalloproteinaz
mPİ	modifiye plak indeksi
mRNA	haberci ribonükleik asit “messenger ribonükleik asit”
mSKİ	modifiye sulkus kanama indeksi
NK	doğal öldürücü hücre “natural killer cell”
OPG	osteoprotegrin
PEEK	polietereterketon
PAİ-1	plazminojen aktivatör inhibitör – 1 “plasminogen activator inhibitor-1”
P. aeuroginosa	Pseudomonas aeruginosa
P. gingivalis	Porphyromonas gingivalis
P. intermedia	Prevotella intermedia
PAMPS	patojenle ilişkili moleküler yapılar “pathogen-associated molecular patterns”
PDGF	trombosit türevi büyüme faktörü “platelet derived growth factor”
PG	prostoglandin
PGE2	prostoglandin e2

PİSS	peri-implant sulkuler sıvı
PİMÇ	peri-implant mukozal çekilme
PM	peri-implant mukozitis
PMNL	polimorfonükleer lökosit
RANK	nükleer faktör- κ b'nin reseptör aktivatörü "receptor activator of nuclear factor kappaB"
RANKL	nükleer faktör- κ b'nin reseptör aktivatör ligandı "receptor activator of nuclear factor kappaB ligand"
S. aureus	Staphylococcus aureus
SCD	sondlama cep derinliği
SLA	kumlanmış, büyük grid, asitle pürüzlendirilmiş "sand blasted, large grit, asit etched"
T. denticola	Treponema denticola
T. forsythia	Tannerella forsythia
TCR	t hücre reseptörü "t cell receptor"
TGF- β	dönüştürücü büyüme faktör beta "transforming growth factor- β "
Th	t yardımcı hücre "t helper cell"
TIMP	metalloproteinaz doku inhibitörleri "tissue inhibitör of metalloproteinases"
TLR	toll benzeri reseptör "toll-like receptor"
tPA	doku plazminojen aktivatör "tissue plasminogen activator"
TNF- α	tümör nekroz faktör alfa
Treg	düzenleyici t hücre "regulatory t cell"
uPA	ürokinaz plazminojen aktivatör
VEGF	vasküler endotelyal büyüme faktörü "vascular endothelial growth factor"

1. GİRİŞ

1.1. İmplantın Tarihçesi

Dental implantlar her ne kadar yaygın ve yeni bir tedavi gibi düşünülse de aslında çok geçmişe uzanan bir tarihe sahiptir. Diş implantlarının evriminin zengin tarihçesine göz atarken ne kadar büyüleyici bir yolculuğa çıktığımızı aslında fark edemiyoruz. İnsanlığın başlangıcından bu yana insanlar, eksik dişlerin yerine farklı malzemelerden oluşan diş implantlarını farklı şekillerde kullanmışlardır. Yaklaşık M.Ö. 2500 yıllarında eski Mısırlılar periodontal problemi olan dişleri altından yapılmış ligatür teli kullanarak stabilize etmeye çalışmışlardır. El yazmaları ve metinleri diş ağrılarına ilişkin birçok ilginç tedavi yöntemleri anlatılmaktadır. M.Ö. 500 civarında Etrüskler, insanlarda ağız fonksiyonunu yeniden sağlamak için hayvanlardan lehimlenmiş altın bantlar özelleştirdikleri; ayrıca öküz kemiklerinden dişlerin yerine yenilerini yaptıkları keşfedilmiştir. Yaklaşık aynı dönemde Fenikeliler periodontal olarak etkilenen dişleri stabilize etmek için altın tel kullandıkları raporlanmıştır. MS 300 civarında, bu yenilikçi halklar yaratıcı bir şekilde fildişinden oyulmuş dişleri kullandıkları ve bu dişler daha sonra sabit bir köprü oluşturmak için altın telle sabitlendiği gösterilmiştir. Diş implantlarına ilişkin ilk kanıt, yaklaşık olarak MS 600 civarındaki Maya popülasyonuna atfedilir; burada, alt çene dişlerinin yerine kabuk parçalarını implant olarak kullanma konusunda başarılı olmuşlardır. 1970'lerde Maya alt çenelerinden alınan radyografiler, implantların etrafında kompakt kemik oluşumunu göstermektedir; bu kemik, blade implantların çevresinde görülenlere oldukça benzerdir. Üstelik MS 800 civarında, erken Honduras kültüründe ilk kez bir taş implant hazırlanıp alt çeneye yerleştirildiği saptanmıştır (1). On yedinci yüzyılın ortalarında Avrupa'da, periodontal olarak zarar görmüş dişlerin çeşitli materyallerle stabilize edildiği bilinmektedir. Ayrıca, on altıncı yüzyıldan on dokuzuncu yüzyıla kadar Avrupa'da dişlerin, allotransplantasyon amacıyla yoksullardan veya kadavralardan temin edildiği belgelenmiştir. Bu sırada Dr. John Hunter odak noktası haline gelmiştir; uzun yıllar boyunca "dirilişçiler"le, yani mezarları yağmalayarak el altından cesetleri izinsizce elde eden insanlarla çalışmıştır. Bu insanlarla çalışması ona ağız ve çene anatomisini büyük ayrıntılarla gözlemleyip belgeleyebilmesi için büyük bir fırsat oluştururarak on sekizinci yüzyılda Dr. Hunter'ın bir insandan diğerine diş nakledilmesi fikrinin doğmasına neden olmuştur. Bu amaçla tam olarak gelişmemiş bir dişi bir horozun ibiğine yerleştirmişler ve dişin horozun

ibiğine iyice gömüldüğü ve horozun kan damarlarının doğrudan dişin pulpasına doğru büyüdüğü gözlemlenmiştir (1).

Bundan sonra 1809'da J. Maggiolo, diş çekiminden hemen sonra çekim bölgesine altın bir implant tüpü yerleştirdiği ve bölgenin iyileşmesine izin verildikten sonra bir kron eklenen deneyinin sonucu, işlemin ardından diş etinde yaygın bir iltihaplanma meydana gelmesi ve başarısızlıkla sonuçlanmasıyla tamamlanmıştır. Bu dönemde gümüş kapsüller, oluklu porselen ve iridyum tüpler gibi sayısız materyalin implant olarak kullanılmasına yönelik deneyler yapılmıştır (2). Yirminci yüzyılın başlarından itibaren insanda çene kemiğinde kullanılacak materyale uygun olarak oluşturulan boşluklara farklı şekillerde ve farklı materyallerin yerleştirilmesini içeren araştırmalar yapılmıştır. Dr. EJ Greenfield, 1913 yılında, "hastanın çene kemiğine yapılan dairesel keşiğe tam olarak uyacak şekilde" yapay bir kök olarak "24 ayar altınla lehimlenmiş 24 kalibrelik içi boş kafesli iridio-platin silindiri" yerleştirdiği bir implant uygulaması yapmıştır. Strock kardeşler 1930 yılında, krom-kobalt alaşımı olan Vitallium'dan yapılmış ortopedik vida bağlantılarıyla deneyler yapmışlardır. Doktorların kalça kemiğine implantları nasıl başarılı bir şekilde yerleştirdiğini dikkatle gözlemleyerek eksik dişleri onarmak için bunları köpeklere ve daha sonra insanlara yerleştirdikleri çalışmalarda Vitallium vidasının eksik dişin yerine ankraj ve destek sağladığı gösterilmiştir. Bu çalışmalarından dolayı insan dişlerinde kullanılacak biyouyumlu bir metalin seçilmesiyle takdir edilmişler ve ilk başarılı endosteal “kemik içi” implantı yerleştiren kişiler oldukları düşünülmüştür. 1938 yılında Dr. P. B. Adams, hem içten hem de dıştan vidalanabilen, pürüzsüz bir mukozal geçiş bölgesine ve iyileşme başlığına sahip silindirik bir kemik içi implant tasarımının patentini almıştır. İmplantolojinin babası olarak kabul edilen Formiggini ve Zepponi tarafından 1940'lı yıllarda post-tipi endosteal implant geliştirilmiştir. İmplantın spiral paslanmaz çelik tasarımı, kemiğin metale doğru büyümesine olanak sağlamıştır. Bu spiral implant, kendi üzerine paslanmaz çelik telin inşa edilmesiyle yapılmıştır. Daha sonra İspanya'dan Dr. Perron Andres, Formiggini'nin spiral tasarımını yapıya sağlam bir gövde olacak şekilde değiştirmiştir. Fransa'dan Dr. Raphael Chercheve, implantın en iyi uyumda yerleştirilmesini kolaylaştırmak amacıyla frezler oluşturarak spiral bir tasarımı eklemiştir (2).

İmplant keşfinin ilerlemesi devam ederken, 1940'lı yıllarda İsveç'te Dahl tarafından subperiosteal “kemik üzerinde” implant geliştirilmiştir. Dahl'ın orijinal implant tasarımı, alveol kret tepesi üzerinde uzanan düz dayanaklar ve vidalardan oluşuyordu. Dahl'ın çalışmaları 1947-1948 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde Weinberg'in yanı sıra

Gershkoff ve Goldberg tarafından da sürdürülmüştür. Gershkoff ve Goldberg tarafından, Dahl'ın tasarımının dış eğik çıkıntıyı içerecek şekilde genişletildiği bir kobalt-krom-molibden alaşımından oluşan implant üretilmiştir. Subperiosteal implant tasarımı 1950'de Lew, Bausch ve Berman tarafından daha fazla araştırılmış ve detaylandırılmıştır. Daha sonra Lew, kret tepesi üzerinden daha az destek almak için doğrudan ölçü yöntemini geliştirmiştir. 1950'lerde Dr. Bodine silahlı kuvvetlerdeki birçok hastayı gözlemlemiştir; subperiosteal implantların çerçeve tasarımı artık daha akıcı görünüyordu ve daha az desteğe veya kirişe ihtiyaç duyulduğunu raporlamıştır. Vida delikleri kemiğin en fazla dayanıklılığa ve kalınlığa sahip olduğu bölgelere yerleştirilmiştir. Aynı zamanlarda merkezi bir post ile birlikte bir implantın kullanımını başlatan Dr. Lee'nin yeniliklerini de içermekteydi (2).

1960'lı yıllarda çeşitli implant tasarımları geliştirilmiştir. Dr. Cherchieve kobalt ve kromdan yapılmış, çift sarmallı bir spiral implant tasarlamıştır. Bunların çoğu vida şeklinde ve tek parça halindeydi. Spiral shaft, bu dönemde Dr. Giordano Muratori tarafından implantın shaftının içine dişlerin eklenmesiyle daha da geliştirilmiştir. Temel spiral tasarım, 1963 yılında Dr. Leonard Linkow tarafından çeşitli konfigürasyonlara sahip düz bir plakaya dönüştürülmüştür. 1967'de Linkow tarafından tanıtılan bıçak implantın “blade implant” iki çeşidi vardı ve bu, onun üst çeneye ya da alt çeneye yerleştirilmesini mümkün kılıyordu. Linkow, “Ventplant” implantını geliştirmiştir. Blade implantı artık kemik içi implant olarak tanınmaktadır. Daha sonra, 60'lı yılların ortalarında Dr. Sandhaus, bileşimi esas olarak alüminyumdan oluşan kristalize bir kemik vidası geliştirmiştir.

1960'lar sona ererken ve 1970'ler başlarken doktorlar Roberts ve Roberts, Ramus Blade kemik içi implantının geliştirilmesine başlamıştır. Bu implant cerrahi sınıf paslanmaz çelikten yapılmıştır ve onlara göre “sentetik üçüncü azı dişi” görevi görecek. Ayrıca stabilitesini iki taraflı ramustan ve simfiz bölgesinden yapılan bir destekle elde eden ramus çerçeve implantını da geliştirmişler. 1970'lerde Grenoble tarafından yerleştirilen cam karbon implantları rapor edilmiştir. Weiss ve Judy bu süre zarfında intramukozal eklerin kullanımını popüler hale getirmiştir; bu ek uçlar çıkarılabilir maksiller protezlerin tutulmasına yardımcı olmuştur. 1975 yılında Dr. Small tarafından submental kesiden yerleştirilen ve mandibulaya bağlanan implant cihazı tanıtılmıştır; bu, mandibular zımba implantı adı verilen ilk transosteal implant olarak bilinmektedir. Bu, doğası gereği atrofik olan dişsiz bir alt çeneye sahip olan bireylere yardımcı olması için planlanmıştır (2).

1978'de Dr. P. Branemark iki parçalı yivli kök formunda titanyum bir implant geliştirmiştir; fikstür olarak adlandırdığı saf titanyum vidaları kullanan bir sistem geliştirmiş

ve testlerini yapmıştır. Bunlar ilk kez 1965 yılında hastalarına yerleştirmiş ve şimdiye kadar ilk kez iyi belgelenen ve en iyi idamesi yapılan diş implantları olmuştur. Brånemark çenesinde ve çene kemiğinde ciddi şekil bozuklukları, doğuştan diş eksiklikleri ve çapraşık dişleri olan ilk hastanın alt çenesine dört adet implant yerleştirmiştir. Bu implantların altı aylık bir süre içinde entegre olduğu ve sonraki 40 yıl boyunca yerinde kaldığı belgelenmiştir. Bu keşfi 1952'de tavşan uyluk kemiğindeki kan akışını titanyum bölmeler yerleştirerek incelerken titanyum parçalarının kemiğe sıkıca entegre olmasıyla ve bunları çıkaramadığında tesadüfen bulmuştur. Bu olayda kemik aslında titanyum yüzeyine bağlanmıştır. Eğer bir kırık meydana gelirse bile bu daima kemik ile kemik arasında meydana gelir, asla kemik ile implant arasında meydana gelmez diyen Dr. P. Brånemark bu fikrini diş hekimliği alanına taşımıştır. Brånemark implantıyla birlikte “osseointegrasyon” kavramı ve diş implantı eğitiminin dişhekimliği okullarının müfredatına dahil edilebileceğine dair güven oluşturmuştur. Bu terim Brånemark tarafından daha da geliştirilmiş ve "düzenli, canlı kemik ile yük taşıyan bir implantın yüzeyi arasındaki doğrudan yapısal ve işlevsel bağlantı" olarak tanımlanmıştır. Orijinal Brånemark implantı ilk başta silindirik olarak oluşturulmuştur; daha sonra konik formlar ortaya çıkmıştır. Bundan sonra ITI püskürtmeli implant, Stryker implantı, IMZ implantı ve Core Vent implantını içeren birçok başka implant türü piyasaya sürülmüştür (1).

Modern implantolojide çığır açan diğer iki kişi ise İsviçre'den Dr. Schroder ve Dr. Straumann'dır. Diş implantlarının yapımına yardımcı olmak için ortopedik cerrahide kullanılan metallerle deneyler yapmışlar ve 1980'li yılların ortalarından itibaren birçok diş hekimi tarafından kullanılan geleneksel implant kemik içi kök formundaki implant olmuştur. Hangi kemik içi implant sisteminin diğerine tercih edildiğini belirleyen ana faktörler arasında tasarım, yüzey pürüzlülüğü, protetik hususlar, kemiğe yerleştirme kolaylığı, maliyetler ve bunların belirli bir süre içinde ne kadar başarılı olduğu yer almaktaydı. Dr. Tatum 1980'lerin başında titanyum alaşımından yapılmış yatay kanatlara sahip omni R implantını tanıtmıştır. Dr. Niznick de içinde kemiğe tutunmaya yardımcı olan dişli bir parça bulunan içi boş Core-Vent implantını 1980'lerin başında tanıtmıştır. Daha sonra kemiğin implant yüzeyine daha çabuk uyum sağlanması amacıyla yüzeyinde hidroksiapatit (HA) kaplama bulunan Screw-Vent implantı üretmiştir. Core-Vent şirketi ayrıca abutmenti tutmak için harici bir altıgen arayüz kullanan Swede-Vent implantını da tasarlamıştır. Aynı araştırmacı bunlara ek olarak Bio-Vent ve Micro-Vent dahil diğer sistemleri geliştirmeye devam etmiştir. Kısa bir süre sonra, Dr. Driskell 1980'lerde Stryker "kök formu" kemik içi

“endosseous” implantını tanıtmıştır. Bunun iki versiyonu vardır; biri titanyum alaşımından yapılmıştır, diğeri ise hidroksilapatit ile kaplanmıştır. 1970’li yılların sonlarına doğru Dr. Kirsch tarafından tanıtılan IMZ implantı, 1980’li yıllarda birçok ülkede yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. IMZ implantının bazı ayırt edici özellikleri vardı; arayüz yüzey alanını arttırmak için titanyum yüzey spreyi vardı ve aynı zamanda doğal dişlerin hareketliliğini kopyalamak için dahili bir mobil parçası mevcuttu. Calcitek Corporation, 1980’lerin başında “kalsit” adı verilen sentetik polikristalin seramik hidroksilapatit üretmeye başlamıştır. 1985 yılında İntegral İmplant sistemini üretmiştir. 1985 yılında Straumann Company tarafından tanıtılan ITI implant sistemi, tek aşamalı bir işlemle yerleştirilmek üzere tasarlanmış özel plazma püskürtmeli silindirlere ve vidalara sahipti. En son diş implantı yenilikleri florür, antibiyotikler, büyüme faktörleri ve laminan kullanımını içermekteydi (1).

Dental implant yüzeylerinin modifikasyonlarının asıl amaçlarından birisi osseointegrasyon için iyileşme süresinin azaltılmasıdır. Diş implantının yüzeyi çevresindeki biyolojik dokular ile temas halinde olan tek kısımdır ve yüzeyin benzersiz özellikleri yanıtı yönlendirir ve implantla doku arayüzünün mekanik gücünü etkiler. Osseointegrasyonu iyileştirmek için titanyum implant substratlarının çeşitli yüzey dokuları test edilmiştir. İmplant üzerindeki işlenmiş yüzey tabakasının, stresin etkili bir şekilde aktarılabilmesi için implant-kemik arayüzünün fonksiyonel yüzey alanını arttırması gerekmektedir. Ek olarak, yüzey kaplamaları kemik adezyonunu ve osseointegrasyonu destekler. Bu, işleme ve kum püskürtme gibi mekanik işlemleri, asitle pürüzlendirme gibi kimyasal işlemleri, anodik oksidasyon gibi elektrokimyasal işlemleri, vakumlama, termal ve lazer işlemlerini içerebilir. Farklı yüzey işlemlerinin kültürlenmiş osseoblastların büyümesini ve metabolik etkisini kontrol ettiği bulunmuştur. Yüzey pürüzlülüğünün aynı zamanda osseoblastlar tarafından sitokin ve büyüme faktörü üretimini etkilediği de gösterilmiştir; artan yüzey pürüzlülüğü, osseoblast hücre yayılımını doğrudan artıran dönüştürücü büyüme faktörü-beta “Transforming growth factor- β ” (TGF- β) üretiminin artmasına olanak sağlamıştır. İmplantın yüzey pürüzlülüğünün hücre büyümesi ve hücre hareketi üzerinde inkar edilemez bir etkisi vardır. Bu, implantın yapısının metal ile canlı doku arasındaki etkileşimi etkilediğini göstermektedir.

Orijinal osseointegre implantlar orta derecede pürüzsüz işlenmiş bir yüzeye sahip olduğundan bunlara tornalanmış implantlar denilmiştir. Bu implantlar üretildikten sonra temizlenir, dekontamine ve sterilize edilirlerdi. Mikroskopik incelemeler, tornalanmış

implant yüzeylerinin, bunların geliştirilmesinde kullanılan aletlerin yüzey işaretlerini içerdiğini göstermiştir. Yüzey kusurları, kemiğin metalle kenetlenilebilmesinin bir yoludur. Tornalanmış implantların şeklinin dezavantajı, kemik oluşturan hücrelerin yüzey oyukları boyunca çoğalma eğiliminde olmasıdır. Bu iyileşme için daha uzun bir süre gerektirmektedir ve Brånemark tarafından geliştirilmiş olan fonksiyonel yüklemmeden önce üç ila altı aylık bir iyileşme süresi içeren bir yönteme uygundur. Bu implantlar, iki aşamalı bir işleme izin verecek şekilde yeterli kemiğin bulunduğu bölgelerde kullanıldığında klinik alanda uzun süreli iyi sonuçlar verir (2).

Kazınmış yüzeyli diş implantı, yüzey pürüzlendirme işlemlerinin başka bir sınıflandırmasıdır. Hidroklorik asit ve sülfürik asit karışımı gibi güçlü asitlerle pürüzlendirme, titanyumdan yapılmış implantları pürüzlendirmenin alternatif bir yoludur. Titanyum pürüzlendirme işlemi, oksit tabakasının yanı sıra implantın altında yatan malzemenin bazı kısımlarının da ortadan kaldırılmasına olanak tanımıştır. Asitle pürüzlendirme işlemi eşit pürüzlülük, aktif yüzey alanı ve daha iyi adezyon sağlar. Asitle pürüzlendirilmiş yüzey, kemik oluşturan hücrelerin korunmasını mümkün kılar ve bunların implant yüzeyine tutunmaları için bir mekanizma sağlar. Bu, gelişmiş hücre aktivitesi ve hücresel adezyona olanak tanır. Asitle aşındırılmış yüzey, implant yüzeyini pürüzlendirir ve titanyumun yüzeyinde küçük noktalar oluşturur. Asitle pürüzlendirmenin osseointegrasyonu iyileştirdiği uzun yıllardır gösterilmiştir. Ek olarak, titanyum implantların konsantre hidroklorik asit ve sülfürik asit karışımına batırıldığı bir titanyum implantasyon tekniği de vardır. Bu yöntem fibrin ve osseojenik hücrelerin tutunmasını sağlar ve bu da implantın üzerinde kemik oluşmasına neden olur (2).

Hidroksiapatit, kemik ile implant arasında güçlü bir bağ oluşturma potansiyeline sahip, implant ile kemik dokusu arasında doğrudan ve güçlü bir bağlanma oluşturabilen bir malzemedir. Hidroksiapatit kaplama, implant üzerinde kalsiyum ve fosfat tabakasıdır. Hidroksiapatit metallere çeşitli şekillerde uygulanmıştır. Plazma püskürtme, implantın yaklaşık 40-50 mikrometre kaplama kalınlığına sahip olmasını sağlar. Bu işlem, toz halindeki titanyum formlarının yüksek sıcaklıklarda bir plazma torçuna enjeksiyonunu içermektedir. Bu parçacıklar daha sonra implant yüzeyinde yoğunlaşır ve birleşirler. Fosfatlanmış titanyum, ilk 8 günde TGF- β 1 üretimini arttırmış ve mineralizasyon ortamının yokluğunda bile nodül mineralizasyonunu indüklemiş olduğu gösterilmiştir. Transmukozal bölgedeki nano-hidroksiapatit kaplı yüzeyler yakın zamanda araştırılmıştır ve saf titanyum yüzeyler kadar uyumlu olduğu düşünülmektedir. Plazma püskürtmeli kaplamalarda

belirtilen önemli bir endişe, hidroksiapatitin emilmesi, daha fazla bozunmaya uğraması ve sonuçta titanyum parçacıklarının gevşemesine neden olabilmesidir. Plazma püskürtme yönteminin, kaplamanın alt tabaka malzemesine uzun süreli zayıf adezyonu, biriktirilen katmanın eşit olmayan kalınlığı ve kaplamanın bileşimindeki farklılıklar dahil olmak üzere çeşitli dezavantajları vardır. İmplant başarısızlıklarına neden olan diğer önemli faktörler arasında mikrobiyal enfeksiyonlar yer alır. Diğer kaplama yüzeyleri kompozit kaplamaları, titanyum nitrür kaplamaları, karbon, cam ve seramik kaplamaların yanı sıra titanyum dioksit film kaplamalarını içerir (1,2).

Kumlanmış ve asitle pürüzlendirilmiş “sand blasted, large grid, acid-etched” (SLA) implantlar, kapsamlı bir püskürtme işlemiyle oluşturulur ve bunu hem sülfürik asit hem de hidroklorik asitle pürüzlendirme takip eder. Mükemmel bir osseoentegrasyona sahip yüzey pürüzlülüğü elde edilmesine olanak sağlar. Titanyum veya alümina parçacıkları ile kum püskürtme işlemi sonucunda parçacık boyutunun değiştirilmesi yüzey pürüzlülüğünü etkileyebilir ve implantların üzerinde bulunan 25 mikrometre ve 75 mikrometre boyutlarındaki alümina ve titanyum parçacıkları, tornalanmış implantlara kıyasla daha iyi kemik oluşumuna olanak sağlamak için yapılmıştır. Yapılan bu yüzey pürüzlendirme sonucu kemik-implant bağlantısı için yüzey alanının artırılmasıyla birlikte ortaya çıkan implant çevresi yumuşak ve sert dokuları etkileyen enfeksiyöz hastalık rapor edilmeye başlanmıştır. İmplant çevresi dokuları etkileyen hastalıkların teşhisi için implantı çevreleyen yapıların daha detaylı tanımlanması gerekmektedir (1).

1.2. Periodontal ve Peri-İmplant Doku Farklılıkları

İmplant çevresindeki yumuşak ve sert doku doğal diş ile kıyaslandığında bazı benzerlikler ve farklılıklar göstermektedir.

1.2.1. Doğal Diş Çevresindeki Yumuşak ve Sert Doku

1.2.1.1. Epitel bağlantısı

Dişin mine yüzeyi ile diş eti bağ dokusu arasında yer alan dento-epitelyal birleşimdeki epitelyal bağlantılar, birleşim epiteli, iç bazal lamina ve dış bazal lamina olmak üzere bazal laminayı ve hemidesmozomları içerir. Mine tarafında birleşim epiteli, lamina lucida ve lamina densa olarak ayrılan iç bazal lamina aracılığıyla yüzeye bağlanır. Birleşim epitelinin iç bazal laminasının, laminin içeriği açısından endotelyal ve epitelyal hücrelere benzediği, ancak iç bazal laminasının tip IV kolajen içermediği için farklı olduğunu gösterilmiştir (3). Fibronektin, hücrelerarası matrikste fibroblastların fibriller ve bir çok diğer bileşene

bağlanmasını sağlar. Bu sayede hücre adezyonu ve migrasyonunu düzenler. Laminin de bazal lamina'da bulunan bir diğer glikoproteindir ve epitelyal hücrelerinin bazal laminaya tutunmasını sağlar. Laminin-111 (eski adıyla laminin-1) ve laminin-322 (eski adıyla laminin-5) hemidesmozom oluşumu için önemli glikoproteinlerdir. Bu kompleks yapılar epitelin hemidesmozomlar oluşturarak yüzeye tutunmasını sağlar. Lamina lucida, birleşim epiteli hücrelerine bağlanır ve bu bağlantı hemidesmozomların varlığıyla güçlendirilirken lamina densa dış yüzeyine bağlanır. Dış yüzeyine bağlanan iç bazal lamina'nın lamina densa'sı laminin-111, laminin-322, tip IV ve VII kolajen ve perlekan "perlecan" içermez. Birleşim epiteli, dış bazal lamina aracılığıyla bağ dokusuna tutunur. Dış bazal laminanın lamina lucidası ve birleşim epiteli hücreleri arasındaki bağlantı hemidesmozomlarla güçlendirilir ve lamina densa bağ dokusuna bağlanır (4). Bazal lamina, epitel ile bağ dokusu arasındaki moleküllerin geçişini kontrol eden bir filtre ve hücre göçüne karşı bir bariyer görevi görür. Ayrıca, epitelyal farklılaşma, hücre içi moleküllerin asimetric dağılımı "polarite" gelişimi ve sürdürülmesi için gerekli olan önemli sinyal fonksiyonlarına da sahiptir. Bazal laminanın toplam kalınlığı 50 ila 100 nm arasındadır. Bazal laminanın ana bileşenleri yapışkan glikoprotein laminin, heparan sülfat proteoglikanı ve tip IV kolajendir ve bir tel örgü yapısı "chicken-wire" şeklindedir. Dış bazal laminadaki lamina densa tip IV kolajenden oluşur. Yapışkan bir glikoprotein olan fibronektin, tip III kolajen (retiküler lifler), tip VII kolajen (sabitleyici fibriller) ve tümü fibroblastlar tarafından yapılan diğer kolajen türleri bulunur ve bazal laminanın alttaki bağ dokusuna tutunmasına yardımcı olur (5,6).

1.2.1.2. Bağ dokusu yapısı ve suprakrestal doku atışmanı

Dış eti kenarındaki bağ dokusu yoğun bir şekilde kolajen içerir ve dış eti lifleri adı verilen belirgin bir kolajen lif demetlerini içerir. Bu lifler tip I kolajenden oluşur (3). Dış eti liflerinin işlevleri aşağıda verilmiştir:

1. Kenar dış etini dişe sıkıca tutturmak.
2. Dış yüzeyinden ayrılmadan/sıyrılmadan çiğneme kuvvetlerine dayanmak için gerekli sertliği/sıklığı sağlamak.
3. Serbest dış eti kenarını yapışık dış eti ve kökün sementi ile birleştirmek.

Dış eti lifleri dentogingival, sirküler ve transseptal olmak üzere üç grupta düzenlenir.

Dentogingival lifler, fasiyal, lingual ve interproksimal yüzeylerdeki liflerdir. Bunlar, gingival sulkusun tabanındaki epitelin hemen altındaki semente gömülür. Fasiyal ve lingual yüzeylerinde, sementten yelpaze benzeri bir yapıda çıkıntı yaparlar, dış eti kenarına ve dış

yüzeyine doğru uzanarak epitele ulaşmadan önce sonlanırlar. Ayrıca, fasiyal ve lingual yüzeylerde yapışık diş etine ya da kemiğin periostuna doğru uzantılar yaparak buradaki dokularla iç içe geçerler. İnterproksimal olarak, dentogingival lifler interdental diş etinin tepesine doğru uzanırlar.

Sirküler lifler marjinal ve interdental diş eti bağ dokusundan geçerek diş halka şeklinde çevreler. Page ve arkadaşları, bir dişin mine-sement birleşiminin hemen altında proksimal yüzeyine bağlanan, dişin fasiyal veya lingual marjinal diş eti etrafından dolaşan ve aynı dişin diğer proksimal yüzeyine bağlanan bir grup yarı-sirküler lifleri tanımlamışlardır (7).

Transseptal lifler interproksimal olarak yer alır ve komşu dişler arasında yatay uzanan demetler oluşturarak bu dişlerin sementine gömülürler. Diş eti sulkusunun tabanındaki epitel ile interdental kemiğin tepesi arasında bulunurlar ve bazen periodontal ligamentin ana lifleri ile birlikte sınıflandırılmaktadırlar (3).

1.2.1.3. Suprakrestal doku ataşmanı

Dişlere bakan yumuşak dokuların boyutlarını tanımlamak için sıklıkla kullanılan bir terim, yumuşak doku bağlantısının biyolojik genişliğidir. Biyolojik genişlik kavramının geliştirilmesi, çoğu araştırmanın yanı sıra Gottlieb (1921), Orban ve Köhler (1924) ve Sicher (1959) tarafından yapılan çalışmalara ve analizlere dayanmaktadır. Bu kişiler, dişlere bağlı yumuşak dokunun, biri diş eti bağ dokusu ataşmanı, diğeri epitelyal ataşman olmak üzere iki bölümden oluştuğunu belgelemiştir. Gargiulo ve arkadaşları tarafından (1961) yapılan “İnsanlarda dentogingival birleşimin boyutları ve ilişkileri” adlı bir yayında, farklı derecelerde pasif erüpsiyon (yani, periodontal doku bozulması) gösteren otopsi blok örneklerinden alınan kesitler incelenmiştir. Sulkusun (biyolojik genişliğin bir parçası değildir), epitel bağlantısının (bugün birleşim epiteli olarak adlandırılır) ve bağ dokusu ataşmanının uzunluğunu tanımlamak için histometrik değerlendirmeler yapılmıştır. Bağ dokusu ataşmanının uzunluğunun dar sınırlar içinde (1,06-1,08 mm) değiştiği, birleşim epitelinin uzunluğunun ise normal periodontal doku yıkımı olan bölgelerde yaklaşık 1,4 mm, orta düzeyde doku yıkımı olan bölgelerde 0,8 mm ve ileri düzeyde yıkımı olan bölgelerde 0,7 mm olduğu gözlemlenmiştir. Başka bir deyişle, ataşmanın biyolojik genişliği normal vakada yaklaşık 2,5 mm ile ileri hastalık vakasında 1,8 mm arasında değişmiş ve ataşmanın en değişken kısmı epitel bağlantısının (birleşim epiteli) uzunluğu olmuştur (8). Biyolojik genişlik terimi 2017 yılındaki Dünya Çalıştayında “suprakrestal doku ataşmanı” olarak yeniden isimlendirilmiştir (9).

1.2.1.4. Keratinize diş eti

Serbest diş eti sondlanabilir sulkus tabanı ile diş eti kenarı arasındaki mesafe olarak tanımlanırken; sulkus tabanının eksternal iz düşümü ile mukogingival birleşim arasındaki alan yapışık diş eti olarak adlandırılır. Serbest diş eti ve yapışık diş eti keratinize diş eti olarak adlandırılmaktadır. Yapışık diş eti, sıkı, dayanıklı ve altındaki alveolar kemiğin periostuna sıkıca bağlıdır ve genişliği önemli bir klinik parametredir. Yapışık diş etinin fasiyal kısmındaki genişliği ağzın farklı bölgelerinde değişiklik gösterir. Genellikle kesici diş bölgesinde maksillada 3,5 - 4,5 mm, mandibulada 3,3 - 3,9 mm ile en geniştir ve arka segmentlerde maksiller birinci küçük azı dişlerinde ortalama 1,9 - 2,7 mm ve mandibular birinci küçük azı dişlerinde ortalama 1,8 - 2,1 mm ile daha dardır (10). Mukogingival birleşim yetişkin yaşam boyunca sabit kaldığı için, bağlı diş etinin genişliğindeki değişiklikler koronal kısmının pozisyonundaki değişikliklerden kaynaklanır (11). Mandibulanın lingual yönünde, yapışık diş eti, ağız tabanını kaplayan lingual alveolar mukozayla birleştiği yerde sonlanır. Maksilladaki yapışık diş etinin palatinal yüzeyi, eşit derecede sıkı ve esnek palatinal mukoza ile fark edilmeyecek şekilde birbirine karışır.

1.2.1.5. Fonksiyonel yapışık diş eti

Fonksiyonel olarak yeterli bir yapışık diş eti bandı, kas ve frenulumun oluşturduğu mukogingival stresi etkili bir şekilde dağıtacak ve diş eti çekilmesi olmadan işlevini normal bir şekilde yerine getirebilen sağlıklı bir banttır. Bazı durumlarda, 1 ila 2 mm yapışık diş eti yeterli olabilir; ancak, işlevsel olarak yeterli olacak yapışık diş eti milimetresi ile ilgili kesinlik belirtmekten kaçınılmalıdır (12). Ancak yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar, keratinize yapışık diş etinin daha geniş bir alanının Diş eti Oluğu Sıvısının “DOS” daha iyi dağılması yoluyla diş eti sulkusun fizyolojik davranışını desteklediğini; diş eti kenarının ve alveolar mukozanın daha yakın bir mesafede bulunmasının, daha geçirgen ve hareketli olan alveolar mukozadan doku sıvısının dağılmasını etkilediğini ve DOS konsantrasyonu yoluyla gingival sulkusun birincil savunmasını bozduğunu ileri sürmüşlerdir (13). Klinik açıdan bakıldığında dar bir yapışık diş eti bandı mukogingival cerrahi için bir endikasyon değildir. Yapışık diş etinin yeterliliği sadece genişliği ile ölçülemez. Ancak iyi bir oral hijyen uygulamasına rağmen enflamasyon ve diş eti çekilmesi mevcutsa ya da takip sürecinde diş eti çekilmesi oluşup ilerliyorsa mukogingival cerrahi yapılması gereklidir. Cerrahi müdahale ile hedeflenen yapışık diş eti bandı genişliği en az 2 mm olmalıdır (14).

1.2.1.6. Gingival pleksus ve diş eti oluğu sıvısı

DOS, birleşim epitelinin apikal kısmında yer alan gingival pleksusun postkapiller venüllerinden kaynaklanır. Givgival pleksusu oluşturan yapılar, bağ dokusu, periost ve periodontal ligamentteki kılcal damarlardır. Gingival sulkusta yıkama etkisi vardır, aynı zamanda konak savunmasında önemli rolü olan nötrofiller, antikorlar gibi kan bileşenlerini sulkusa taşıma işlevi de görür (15). Kapsamlı araştırmalara rağmen, hala sağlıklı diş eti dokusu ile diş eti iltihabının başlangıç evresi arasında kesin bir ayırım yapılamamaktadır. Klinik olarak sağlıklı insan diş eti biyopsilerinin çoğu iltihaplı hücreler içerir; bunlar çoğunlukla T hücrelerinden oluşur ve çok az B hücresi veya plazma hücresi vardır. Bu hücreler doku hasarına yol açmaz, ancak diş eti dokusunun maruz kaldığı bakterilere ve diğer maddelere karşı günlük konak tepkisinde önemlidirler. Bu nedenle, normal koşullar altında diş eti pleksusunun damarlarından nötrofiller sürekli bir akışla, birleşim epiteli boyunca diş eti sulkusuna, diş eti kenarına ve ağız boşluğuna göç eder. Oluk sıvısı akışı iltihapta artar ve nötrofiller periodontal sağlık ve hastalıkta DOS'un özellikle önemli bir bileşenidir (16).

1.2.1.7. Papil

Dişler arasındaki papil, diş temasının altındaki interproksimal boşluk olan gingival embraşürü kaplar. Papil şekli piramidal veya "col" şeklinde olabilir. Piramidal bir papillanın ucu interdental temas noktasının hemen altında yer alır ve kesici dişler bölgesinde görülür. "Col" şeklinde olan papil ise fasiyal ve lingual papillayı birbirine bağlayan ve interproksimal temasın şekline uyan vadi benzeri bir çöküntü olarak şekillenir ve posterior dişler bölgesinde saptanır. Papil şekli, komşu dişler arasındaki temas noktasının varlığına veya yokluğuna, temas noktası ile kemik tepesi arasındaki mesafeye ve diş eti çekilmesinin olup olmamasına bağlıdır. Fasiyal ve lingual yüzeyleri interproksimal temas alanına doğru sivrilirken, mezial ve distal yüzeyler hafifçe içbükeydir. İnterdental papillaların lateral sınırları ve uçları komşu dişlerin kenar diş eti tarafından oluşturulur. Bu bağlantının oluşturduğu kısım yapışık diş etinden oluşmaktadır. Diastema varsa, diş eti interdental kemiğin üzerine sıkıca bağlanır ve interdental papillalar olmadan pürüzsüz, yuvarlak bir yüzey oluşturur. Doğal dişler için papil oluşumunda alveolar kemik tepesi ve dişlerin temas noktası arasındaki mesafenin 5 mm olduğunda %98, bu mesafe 6 mm olduğunda %56, 7 mm iken %27 miktarında papil dolumu sağlandığı gösterilmiştir (17).

1.2.1.8. Alveolar kemik

Doğal dişler germ oluşumu ile dental folikül içerisinde alveol kemikte gelişimini sürdürür. Diş yapıları direkt kemikle temas halinde değildir. Bu yapılar alveolar kemik

içerisinde ektomezenşimal kökenli bir dental kese içerisinde gelişimini gerçekleştirir. Dişler sürüp ağızda yerini aldıktan sonra da buna benzer bir durum devam eder (18). Dişlerin apikalinde yer alan kemik dokusu içerisinde diş yapıları doğrudan kemikle temas halinde değildir. Bu bölgede periodontal ligament fibrilleri, kemik ile diş arasındaki bağlantıyı sağlar (19). Bu fibriller bir yandan dişin sokette stabilizasyonunu sağlarken, diğer yandan süspansiyon görevi görerek dişi ve kemiği korur. Ek olarak, periodontal ligament hücresel içerik ve kan damarları açısından oldukça zengindir. Bu sayede çevre dokuların beslenmesinde ve rejenerasyonunda da önemli görevleri vardır (20,21). Diş kaybıyla, epitelyal bağlantı, bağ dokusu ataşmanı ve periodontal ligament yapılarının bütünlüğü bozulur. Çekim soketi iyileşirken periodontal ligament ortadan kaybolur ve bu fibrillerin tutunduğu demet kemikte kayıplar meydana gelir (22).

1.2.2. İmplant çevresindeki yumuşak ve sert doku

1.2.2.1. Epitel bağlantısı

Peri-implant yumuşak doku ile doğal diş etrafındaki diş eti birbirine benzerlikler göstermektedir. Yumuşak doku epitelle örtülü bağ dokusundan oluşur. Bu bağ dokusu; bir sulkusu ve uzun bir birleşim epiteli bağlantısını içerir (3). İmplant çevresi mukozanın yapısal özelliklerine ilişkin bilgilerin çoğu, köpek modelleri kullanılarak yapılan hayvan çalışmalarından elde edilmiştir (23). Histolojik çalışmalar bu epitelyal yapıların ve çevresindeki lamina proprianın diş çevresindeki yapılardan ayırt edilemediğini göstermektedir. İmplant çevresinde epitelyal ataşman, doğal dişlerde olduğu gibi birleşim epiteli aracılığıyla implant yüzeyine tutunur (24). İmplantlardaki birleşim epiteli de doğal dişlerdeki gibi iç bazal lamina, dış bazal lamina ve hemidesmozomlardan oluşmaktadır. Histolojik olarak bu yapılar doğal dişteki gibidir ve farklılık göstermemektedir. İmplantlarla ağız ortamının kurduğu bağlantıyı sağlayan bu yapılar detaylı incelendiğinde birleşim epitelinin bağlantısını oluşturan hemidesmosomların oluşumu laminin-111 ve laminin-322'in $\alpha 6\beta 4$ ile bağlanmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Laminin-322, lamina lucida'dan ziyade lamina densada yoğun olarak bulunmaktadır. $\alpha 6\beta 4$ integrini, laminin-322 ile daha çok bağlanmaya yatkındır ve laminin-322 insan epidermal keratinositlerinin titanyum implant alaşımına "Titanyum(Ti)-6Alüminyum(Al)-4Vanadyum(V)" bağlanmasını önemli ölçüde artırır (25). Hemidesmosom oluşmasında etkili laminin-1 heparan sülfat zincirlerine yüksek afiniteye sahiptir. Bu heparan sülfat zincirlerinden biri de titanyum dioksit " TiO_2 " yüzeyinin soğurduğu kalsiyum iyonlarına bağlanan makromoleküllerden olan heparan sülfat proteoglikandır (26).

1.2.2.2. Bağ dokusu ve suprakrestal doku ataşmanı

İmplant/dayanağa bakan peri-implant mukozası kısmı korono-apikal yönde iki ayrı kısımdan oluşur; diş etinin birleşim epiteline benzeyen ince bir birleşim epiteli ve sulkuler epitel ile kaplı bir "koronal" kısım ve bağ dokusunun implant yüzeyi ile doğrudan temas halinde olduğu daha "apikal" kısmı içerir (27). Peri-implant mukozanın apikal kısmı, bağ dokusu yapışma bölgesi olarak tanımlanır, bu yapışma bölgesinin ise yalnızca sınırlı miktarda vasküler yapı barındırdığı görölmektedir (28). Moon ve arkadaşları implanta bakan bağ dokusunun 200 µm genişliğindeki bölgesiyle sınırlı olan bağ dokusu yapışma bölgesini elektron tarama mikroskobu altında analiz etmiştir. Bulgular, yapışma bölgesinin de iki farklı katman içerdiğini göstermiştir: implantın yüzeyi ile yakın temas halinde gibi görünen büyük miktarlarda fibroblastları (hacmin %32'si) barındıran, yaklaşık 40 µm genişliğinde kan damarlarından yoksun bir iç katman; ve yaklaşık 160 µm genişliğinde, fazla sayıda ince kolajen liflerinin (%83), daha küçük miktarlarda fibroblastların (%11) ve daha büyük hacimde vasküler yapıların (%3) hakim olduğu bir diş katmandan oluşur. Bu nedenle implant yüzeyine yakın alanda doku turn-overı zayıftır (29). İmplantlarda, asıl kolajen lif demetleri implant yüzeyine ataşman oluşturmaz bu nedenle dentogingival, semisirküler ve transeptal fibriller yoktur. Fibriller implantın yüzeyine paralel olarak marjinal yönde uzanır. Bu tip peri-implant mukozada "sirküler" dairesel lifler bulunmaktadır (27). Diş etiyle kıyaslandığında implant çevresindeki dokuların kolajen yoğunluğu daha fazlayken, hücresel ve vasküler içerikleri daha azdır. Bu nedenle buradaki dokunun rejenerasyon kapasitesi de zayıftır (30). Berglundh ve arkadaşları bu farklılıklar gözetildiğinde implant çevresindeki dokunun diş eti olarak tanımlanamayacağını bildirmiştir. Abrahamsson da implant çevresindeki yumuşak dokunun içerik olarak skar dokusu kompozisyonuna sahip olduğunu belirtmiştir (31).

Bukkal taraftaki iyileşmiş peri-implant mukozanın, mukozal kenardan peri-implant kemiğin tepesine kadar ölçüldüğünde yaklaşık 3 ila 4 mm yüksekliğinde olduğu da gösterilmiştir. İnsanlarda implant etrafındaki mukozanın morfogenezi ve morfolojisi üzerine yapılan çalışmalarda, mini implantlardan veya yumuşak doku diseksiyon teknikleriyle birlikte kullanılan geleneksel veya özel olarak tasarlanmış dayanaklarla "custom healing abutment" elde edilen blok biyopsiler kullanılmıştır (32,33). Tomasi ve arkadaşları bu biyopsi tekniğini kullanarak yapılan gönüllü insanlarda tek implant alanlarındaki peri-implant mukozanın morfogenezi hakkında çalışma raporları yayınlamıştır. İyileşme başlığının yerleştirilmesinin ardından 2, 4, 8 ve 12 hafta sonra yumuşak doku biyopsileri

örneklenmiştir. İki hafta sonra kopmuş bağ dokusunun geniş alanlarında enflamatuvar hücrelerin varlığı, 4 hafta sonra ise enflamatuvar hücre olan alanların azaldığı ve implant-mukoza bağlantı bölgesinde kısa bir birleşim epitelinin oluştuğunu bildirmiştir. Gözlemin daha sonraki aşamalarını temsil eden kesitler, bağ dokusu yarasının iyileşmesinin devam ettiğini ve yumuşak doku örneklerinin kenar kısmında iyi tanımlanmış bir birleşim ve sulkuler epitel bulunduğunu göstermiştir. Yumuşak doku profili boyunca ölçülen peri-implant mukozanın yüksekliği, iyileşme fazı sırasında 2. haftada 2,7 mm boyutundayken 4., 8. ve 12. haftalarda 3,0 ila 3,5 mm boyutlarına yükselmiştir. Bu peri-implant mukoza yüksekliği 2,0 ila 2,2 mm arasında değişen epitel uzunluğu ve 1,1 ila 1,7 mm arasında değişen bağ dokusu yapışma bölgesinden oluşmaktadır. Bu çalışmayla birlikte yapılan hayvan deneyleri incelendiğinde tutarlı sonuçlar elde edilmiştir. Avila-Ortiz ve arkadaşları 2019 yılında “Suprakrestal doku yüksekliği” terimini doğal dişler için kullanılan ve yakın zamanda “biyolojik genişlik” kavramının yerini alan “suprakrestal doku ataşmanı” ifadesi ile birbirinin yerine kullanılmaması gerektiğini ileri sürmüştür (34). Suprakrestal doku ataşmanı histolojik olarak sulkuler epitelin tabanından başlar ve korono-apikal yönde kemik kretine kadar olan mesafesi olarak tanımlamıştır. İmplant etrafında peri-implant suprakrestal doku yüksekliği korono-apikal yönde sulkuler epitel, birleşim epiteli ve abutment yüzeyine bağlı olmayan suprakrestal bağ dokusunu içerdiğini ifade etmiştir (34). Buna karşın literatürde hayvan çalışmalarında toplam peri-implant doku yüksekliği “biyolojik genişlik” yaklaşık 2 mm’si epitelyal ataşman olarak ve 1 ila 2 mm’si suprakrestal bağ dokusu alanı olarak tanımlanmıştır ve bu mesafe yaklaşık 3 ila 4 mm olarak belirlenmiştir (35). İnsan çalışmaları da bu verileri destekleyecek şekilde epitelyal ataşman ve suprakrestal bağ dokusundan oluşan peri-implant “biyolojik genişliği” 4 ila 4,5mm olarak tespit etmiştir (3,33).

1.2.2.3. Keratinize mukoza

Keratinize mukoza implantların hepsinde olmasa da büyük çoğunluğunda bulunan çiğneyici mukozayı tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Keratinize mukoza peri-implant mukoza marjiniinden hareketli oral mukoza sınırına kadar uzanan alanı betimlemektedir. Keratinize mukoza fibroblastlar ve eşit miktarda tip I ve tip III kolajenden oluşan fibröz bağ dokusu içeren lamina propria ve bunu kaplayan ortokeratinize skuamöz epitelden oluşmaktadır. Keratinize mukoza genişliği kural olarak doğal dişlerde kontralateral olan implantlara kıyasla 1 mm daha fazladır bu farklılığın asıl sebebinin diş çekiminden sonra krestal kemik kaybı olduğu söylenebilir (36,37). Literatür henüz keratinize mukoza

konusunda bir fikir birliğine varabilmiş değildir ve 2017 Dünya Çalıştay’ında keratinize mukozanın varlığının implantın uzun dönem sağlığı için hastanın fırçalama konforunu artırması ve plak kontrolünü kolaylaştırması dışında bir etkisi olmadığı kararına varılmıştır (38). Ancak daha yakın zamanlı yapılan çalışmalardan Monje ve arkadaşları 2018 yılında yaptığı çalışmanın sonuçlarına göre düzensiz fırçalama gösteren hastalarda keratinize mukoza genişliğinin 2 mm’den daha az olması peri-implant hastalıklarla ilişkilendirilmiştir ve keratinize mukoza eksikliğinin komşu dişlerde bulunan keratinize dokudan bağımsız, bölgeye özgü bir olgu olduğunu belirtmişlerdir (39).

1.2.2.4. Peri-implant gingival plexus ve peri-implant sulkuler sıvı

İmplant çevresinde gingival pleksusu oluşturan kılcal damarlar periost ve peri-implant bağ dokusundan köken alır. Doğal diştten farklı olarak peri-implant sulkuler sıvı “*Peri-implant Crevicular Fluid*” (PİSS) akışı daha azdır ve peri-implant dokuların beslenmesi daha zayıftır. Peri-implant sulkuler boşlukta yıkama etkisi yapan sıvının akışının azlığı ve damarlardan gelen nötrofiller ve antikorlar gibi savunma mekanizması hücrelerinin azlığı ve implant çevresinde periodontal ligamentin eksikliği bu savunma mekanizmasının da zayıflığına neden olabilir (3).

1.2.2.5. Papil

İmplant ve doğal diş arasındaki farklardan biri de papil yüksekliğidir. Tarnow ve arkadaşları komşu iki diş arasında oluşabilecek papil yüksekliğini ortalama 5 mm olarak bildirmiştir (40,41). Bu değer doğal diş ile komşuluk yapan implantlarda 4,5 mm iken iki komşu implant arasında oluşabilecek papil yüksekliği 3,5 mm’dir (42,43).

1.2.2.6. Alveolar kemik

Doğal dişlerin sementin içine girip bağlantı oluşturan ve dişi alveol kemiğinde asılı tutan bağ dokusu liflerini içeren periodontal ligamente sahip olmasına karşın implantlarda bu yoktur. Osseointegre implantların arayüzü boyunca hiçbir yerde kolajen lifleri bulunmaz (3). Bu nedenle implant onu çevreleyen kemiğe sıkı ankiloze benzer bir şekilde ankrajlanırken diş soketi içinde hareketlidir (44). Daha sonraki dönemde dişsiz sahaya dental implantlar uygulandığında, implant çevresinde periodontal ligamentten bahsedilemez. 1965 yılında ilk olarak Brånemark tarafından titanyum implantların kemiğe doğrudan bağlanabildiği keşfedilmiştir. Brånemark ışık mikroskobu altında bu durumu kemik ve implantın doğrudan teması olarak tanımladığı “osseointegrasyon” terimini kullanmıştır. Donath ve arkadaşları osseointegrasyonu, vücudun kendi dokularını, bir yabancı cisimden korumak amacıyla etrafının kompakt kemik dokusuyla sınırlamasından ileri geldiğini

bildirmiştir (45). Albrektsson'a göre osseointegrasyonun güncel tanımı konağın kendi dokularını korumak amacıyla implant çevresinde oluşturduğu bir yabancı cisim reaksiyonudur (46). Klinik anlamda osseointegrasyon implant ile kemiğin mekanik kuvvetlere direnç gösterecek şekilde, fibröz enkapsülasyon oluşmaksızın birbirine bağlanması olarak değerlendirilir. Kemik ile implantın doğrudan teması belirsizdir (47). Klinik olarak implantın kuvvet direncini implant yüzeyindeki düzensiz boşluklara doğru büyüyen kemik ile kilitlenmesinin sağladığı düşünülmektedir. Işık mikroskop görüntülerinde kemikle implant yüzeyinin yakın ilişkide olduğunun bildirilmesinin yanında elektron mikroskobunda titanyum yüzeyi ile kemik arasında 20-40 nm'lik bir proteoglikan tabakasının varlığından bahsedilmektedir (47,48). Osseointegrasyonda biyomekanik kilitlenmenin yanında titanyum implant yüzeyi ve kemik arasında biyokimyasal bir tutunma da meydana gelmektedir. Dolayısıyla osseointegrasyon, implant yüzeyindeki düzensizlikler içerisine büyümüş kemik ile ortaya çıkan ve dinamik kemik remodelasyonuyla stabilitesi sağlanan bir kilitlenmeden ibaret değildir (49). Bu noktada Van der Waals bağları, iyonik bağlar, hidrojen bağları gibi kimyasal bağlar kemik ile implant arasında biyokimyasal bağlanmaya katkı sağlar (50). Titanyum, havaya maruz kaldığında nanosaniyeler içinde oksitlenen reaktif bir metaldir. Örneğin, bir milisaniyeden daha kısa bir sürede 10 Å'dan büyük bir oksit tabakası oluşur ve bir dakika içinde oksit kalınlığı 50 Å ila 100 Å düzeyinde oluşur. Bu pasif oksit tabakası nedeniyle, titanyum ticari olarak saf haliyle korozyona karşı dirençli hale gelir. Ticari olarak saf titanyumun oksit tabakası 10 nm kalınlığa ulaşır. Biyolojik bir sıvı ile karşılaştığında yıllar içinde bu tabaka büyür ve esas olarak titanyum dioksit'ten (TiO₂) oluşur. Tüm titanyum oksitlerin dielektrik sabitleri, diğer çoğu metal oksitten daha yüksektir. Bu faktör titanyumun biyomolekülleri absorbe etme eğilimini, cerrahi olarak implant yerleştirme sırasında kanın yüzeyden yukarı doğru sürünmesiyle açıklayabilir. Biyomoleküller normalde yüzeylerinde suda çözünen radikaller bulunan ve çözünmeyen kısımlarını gizlemek için katlanmış yapılar olarak görünürler. İmplant yüzeyindeki elektriksel ve kimyasal moleküler kutuplaşma elektrostatik ve elektrodinamik olarak etkileşime geçerek kemik iyileşmesini etkileyebilir ve bunun sonucunda kemik ile implant yüzeyi arasında biyokimyasal bir bağ ortaya çıkar. Bunda bölgedeki kan, hücreler arası vücut sıvıları, iyonik proteinler, hücresel olaylar etkili olabilir. Bunun yanında implantın yüzey pürüzlülüğü implanta yakın bölgedeki elektromanyetik alanı etkileyerek oluşan Van der Waals kuvvetleriyle tutunmayı etkileyebilir (51,52). Böylece, biyomoleküllerin yüzeyinde bulunan orijinal su molekülleri uzaklaştırıldıktan sonra TiO₂ yüzeyine yapışacaklardır. Başlangıçta zayıf van der Waals kuvvetleri tarafından çekilseler

de, titanyum oksitlerin yüksek dielektrik sabiti ve absorpsiyondan sonra moleküllerin polarize edilebilirliği, 30 kcal/mol'ü aştıklarında geri döndürülemez olarak kabul edilen yüksek bağ direncine yol açar (53). Biyolojide en yoğun bulunan bileşim sudur. Bu nedenle su molekülleri hidrojen bağına ve bunun yanında iyonik bağların oluşumuna katılabilir. İmplant kemik içerisine yerleştirildiği ilk anda kanla birlikte çeşitli biyomoleküller bölgeye gelerek bu bağlar sayesinde implant yüzeyine tutunurlar. İyileşme süreci boyunca bölgedeki kimyasal etkileşim dokuların gelişimi ve olgunlaşmasında etkili olduğu için implant yüzeyindeki kimyasal özelliklerin osseointegrasyonda etkili bir faktör olduğu ortadadır (50). Sul ve arkadaşları implant kemik yüzeyi arasında biyokimyasal bağların olduğunu ortaya koymanın yanında bu bağların kuvvetini de ölçmeyi başarmıştır. 10 haftalık bir iyileşme sonucunda tavşan tibiasına yerleştirilmiş bir implantta titanyum implant yüzeyi ile kemik arasındaki biyokimyasal bağın kuvvetini 0,09 MPa olarak bildirilmiştir (49). Bu açıdan bakıldığında implant yüzey teknolojilerinin gelişmesi sağlanarak biyoaktif yüzeylerde kimyasal bağların etkinliğiyle daha güçlü bir kemik yanıtının oluşması sağlanabilir. Sul ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda test gruplarındaki implantların yüzey pürüzlülükleri kontrol grubuna kıyasla daha az olmasına karşın, test grubunu oluşturan implantların yüzey aktivasyonları arttırıldığında implant yüzeyinde daha güçlü osseointegrasyon davranışı geliştiğini bildirilmiştir (54,55). İmplant çevresinde periodontal ligament olmaması nedeniyle dişlerden farklı olarak proprioseptif uyarılara duyarlılıkları daha zayıftır (56). Ayrıca, kemikle doğrudan bir bağlantı içerisinde olduğu için yüksek kuvvet altında bunu tolere edebilecek hareketliliğe sahip değildir. Aksini gösteren kanıtlar olsa da genel kanı doğal dişlerin ömür boyu sürme eğilimindeyken implantların hareket edemediği şeklindedir. Bu da uzun dönemde dişler ve implant üstü restorasyonlar arasında kontakt problemlerine neden olabilir (57).

1.3. Periodontitis ve Peri-İmplantitis Benzerlik ve Farklılıkları

1.3.1. Periodontitis

1999 Sınıflamasından periodontal hastalıklarla ilişkili edinilen yeni bilgiler ışığında 2017 Dünya Çalıştayı ile birlikte periodontal ve peri-implant hastalıklar için yeni bir sınıflama tanımlanmıştır. Bu tanımlama periodontal hastalıkları eski “kronik” ve “agresif” olarak tanımlamak yerine “Periodontitis” başlığı altında hastalığın şiddetine göre “evre” ve ilerleme hızına göre “derece” olacak şekilde sınıflama sistemi geliştirilerek kategorize edilmiştir. Bu hastalık tanımlamasına göre gingivitis sağlığa geri dönebilen bir hastalıkken periodontitis teşhisi konulan hastalar başarılı bir şekilde tedavi edilip stabil bir durum elde

edilse bile diyabet hastalığına benzer bir şekilde ömür boyu periodontitis hastası olarak kabul edilmelidir (58).

Periodontitis, kronik multifaktöryel enflamatuvar bir hastalık olup, disbiyotik biyofilmle ilişkilidir ve periodontal ataşmanın geri dönüşümsüz yıkımıyla ortaya çıkar (59). Klinikte bir peridontitis hastası, hastalığın şiddetine bağlı olarak ödem, kızarıklık, hiperemik dokular ve diştaşı birikimiyle izlenir. Ataşman kaybının ve enflamasyonun şiddetine göre diş etinde çekilmeler veya büyüme gözlemlenebilir (60). Yumuşak doku direncinde azalma ve sulkuler epiteldeki ülserasyonlar kanamaya yatkınlığı arttırmıştır. Destek dokularda ileri yıkımların gözlemlendiği durumlarda dişlerin mobilitelerinde artış ve hatta dişlerde migrasyon meydana gelebilir. Cep derinliğinin arttığı alanlarda süpürasyon gözlemlenebilir. Periodontal hastalıklarda genellikle ağrı gözlenmemesine karşın yıkımın ilerlediği durumlarda periodontal apselere ek olarak ağrı ortaya çıkabilir (61).

Yapısal bütünlüğü bozulmamış bir periodonsiyumun radyografik incelemesinde alveolar kret, mine sement çizgisinin ortalama 1-3 mm apikalindeyken, periodontitiste alveolar kemikte meydana gelen yıkım nedeniyle bu mesafe artmıştır (62,63). Periodontal hastalık geliştiğinde enflamatuvar bir sürecin sonunda alveolar kemikte bir yıkım meydana gelir. Radyografik inceleme klinisyene geçmişte meydana gelmiş olan kemik kaybını ve uzun dönemli takiplerde oluşan kemik kaybının ilerleyişi hakkında bilgi verir. Ancak, azalmış periodonsiyum üzeri periodontal sağlık olgularını radyografik olarak karar vermek mümkün değildir (64).

Klinikte periodontitis tanısı koyarken,

1. Komşu olmayan en az 2 dişte interdental bölgede 2 mm ve/veya daha fazla klinik ataşman kaybının olması veya

2. Komşu olmayan iki dişte bukkal ya da oral 3 mm ve/veya daha fazla klinik ataşman kaybı ile birlikte 3 mm'den derin cep varlığı aranır. Burada önemli olan periodonsiyumda meydana gelen kaybın periodontal hastalık kaynaklı olmasıdır. Bu nedenle endo-perio lezyonların, vertikal kök kırıklarının, gömülü dişlerin, çürük veya hatalı restorasyonlar gibi lokal faktörlerin neden olduğu kayıplar değerlendirme dışı tutulmalıdır (65). Periodontitis vaka tanımının anahtarı “tespit edilebilir” interdental klinik ataşman kaybı kavramıdır: klinisyenin periodontal sondlama sırasında ataşman kaybı olan alanları özel olarak belirleyebilmesi veya muayene sırasında interdental mine-sement sınırının doğrudan görsel

olarak tespit edebilmesidir. Bunlara ek olarak olası ölçüm hatasını ve lokal faktörlerin hesaba katılması gerekir (58).

1.3.1.1 Periodontal hastalık patogenezi

Klinik olarak enflamasyon gözlemlenmeyen ve sağlıklı kabul edilen diş eti dokularında bile, iltihabi yanıtların bulguları mikroskopik düzeyde mevcuttur. Bu, subgingival diş eti biyofilminin oluşturduğu kronik düşük seviyeli uyarımlar göz önünde bulundurulduğunda normaldir. Sonuçta meydana gelen düşük seviyeli iltihabi yanıt, klinik düzeyde makroskopik olarak tespit edilemez, ancak mikropların saldırısına karşı savaşmak ve bakterilerin ve bunların ürünlerinin dokulara sızmasını ve doku hasarına yol açmasını önlemek için gerekli bir koruma mekanizmasıdır. Periodontitis ile ilgili mevcut anlayış, hastalığa duyarlı bireylerin belirli bir bakteriyel uyarım için aşırı veya düzensiz bir immün-iltihabi yanıt oluşturduğunu ve bu durumun, normal iltihabi yanıt gösteren bireylere kıyasla artmış doku yıkımına yol açtığını önermektedir (3).

Periodontitisin gelişimindeki ilk lezyon, bakteriyel bir birikintiye yanıt olarak diş etinin iltihaplanmasıdır. Normal diş eti sulkusundan patolojik periodontal cebe geçişte yer alan değişiklikler, diş plağındaki farklı oranlardaki bakteri hücreleriyle doğru orantılıdır. Sağlıklı diş eti, çoğunlukla kokoid hücreler ve düz çubuklar olmak üzere az sayıda mikroorganizmayla birlikte görülürken, hastalıklı diş eti artmış sayıda spiroket ve hareketli çubuklarla ilişkilidir (66). Ancak, hastalıklı bölgelerin mikrobiyatası, gelecekteki ataşman veya kemik kaybının bir öngörücüsü olarak kullanılamaz, çünkü bunların varlığı tek başına hastalığın başlaması veya ilerlemesi için yeterli değildir (67). İlk başlarda hastalıkla ilgili düşünceler, başlangıçtaki bakteriyel saldırıdan sonra periodontal doku yıkımının bakteriyel eylemlerle bağlantılı olmaya devam ettiğini varsayıyordu. Ancak daha yakın zamanda, konağın ilk oluşan ve inatçı bakteriyel saldırıya karşı immünoenflamatuvar yanıtının, kolajen ve kemik yıkımına yol açan mekanizmaları serbest bıraktığı belirlendi. Periodontal doğal bağışıklık tepkisi, kolonize olan oral mikrobiyotaya karşı ilk savunma hattı olarak işlev görür. Doğal tepkisi daha önce ayırım gözetmeyen ve yüzeysel olarak algılansa da, Kalıp Tanıma Reseptörlerinin “Pattern Recognition Receptors” (PRR) keşfi, doğal bağışıklık tepkisinin kişiye özel ve değişmeyen bir tepki olduğunun anlaşılmasına yol açtı.

Bakteriyel virülans faktörleri proteazlar (gingipainler), gram negatif bakterilerin dış membranındaki lipopolisakkaritler, fimbria, hücre çeperi polisakkaritleri, amonyak (NH₃) ve hidrojen sülfür (H₂S) gibi zararlı ürünler, kısa zincirli yağ asitleri, *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) ve *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A.*

actinomyces comitans) gibi bakterilerin hücre invazyon özellikleri gibi çeşitli mikrobiyal virülans faktörleri periodontal patogeneizde rol oynar (68–71). Mikropla ilişkili moleküler kalıpların “microbe-associated molecular pattern” MAMP'lerin adaptif bağışıklık hücreleri tarafından doğrudan tanındığı ve doğal bağışıklık hücresi işleme veya hazırlama gerektirmediği gerçeğinin anlaşılması, doğuştan ve adaptif bağışıklık sistemlerinin ayrı yapılar olmaktan çok bir süreklilik içinde olduğunun anlaşılmasını sağladı. Özellikle, PRR'lerin tanımlanması, doğuştan ve adaptif bağışıklık anlayışımızı önemli ölçüde ilerletti. Periodonsiyumda en kapsamlı şekilde incelenen iki ana PRR ailesi Toll benzeri Reseptör “Toll-like Receptors” (TLR)'ler ve NOD benzeri reseptör “Nucleotide-binding Oligomerization Domain-like Receptors” (NLR)'lerdir. TLR'ler transmembran reseptörlerdir ve NLR'ler oral mikrobiyotadan türetilen geniş bir MAMP yelpazesini tanıyan sitosolik reseptörlerdir. Doğal bağışıklık hücreleri tarafından (MAMP) tanınması, proenflamatuvar sitokinlerin (örn. interlökin-1 beta [IL-1 β], IL-6 ve tümör nekroz faktörü [TNF]) ve tip I interferonların (IFN- α , IFN- β) salgılanmasını uyarır; bunlar, kolonize olan veya istila eden mikroorganizmalara karşı uygun bir doğal bağışıklık tepkisi oluşturmak için kritiktir. Ayrıca, doğal bağışıklık hücrelerindeki MAMP sinyali, adaptif bağışıklığın aktivasyonu için kritik olan yardımcı uyarıcı moleküllerin üretimini uyararak düzenler. Bu nedenle, PRR'ler doğal ve adaptif bağışıklık sistemleri arasındaki köprü olarak kabul edilir (72). Patojenle ilişkili moleküler kalıplar “Pathogen associated molecular patterns” (PAMPs), konakta bulunmayan patojen kaynaklı küçük moleküler motiflerdir ve PRR'ler tarafından tespit edilirler. MAMP'ları tanımanın yanı sıra, daha yakın zamanda PRR'lerin hasarlı konak dokularından türetilen, hasarla ilişkili moleküler kalıplar “Damage associated molecular pattern” (DAMP'lar) olarak bilinen immünostimülatör yan ürünlerini de tanıdığı anlaşılmıştır. Bu bilgiler konak savunması ve normal dokunun yeniden şekillendirilmesinin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlamıştır (73). Uzun süreli subgingival biyofilm varlığına yanıt olarak periodontal dokularda gelişen enflamatuvar ve immün süreçler koruyucu amaçlıdır, ancak önemli doku hasarına yol açabilir bundan dolayı periodontal hastalığın klinik belirti ve semptomlarına yol açmaktadır. Periodontal hastalıkta konak cevabında rol alan önemli mediatörler sitokinler, prostoglandinler ve matriks metalloproteinaz (MMP) lardır. İnterlökin-1 ailesine ait sitokinlerden IL-1 β , enflamasyon ve bağışıklıkta önemli bir rol oynar; doğal bağışıklık tepkisiyle yakından ilişkilidir. Bu sitokin doku hasarına ve enflamatuvar değişikliklere katkıda bulunan diğer medyatörlerin sentezini ve salgılanmasını başlatır. Örneğin, Prostoglandin E₂ (PGE₂), trombosit aktive edici faktör ve nitroz oksit (N₂O) sentezini uyarır, bunların sonucunda oluşan enflamasyonla ilişkili vasküler

değişikliklerle enfeksiyon veya doku hasarı bölgesine kan akışının artmasına neden olur. IL-1 β esas olarak monositler, makrofajlar ve nötrofiller tarafından ayrıca fibroblastlar, keratinositler, epitel hücreleri, B hücreleri ve osteositler gibi diğer hücre tipleri tarafından da üretilir (74). IL-1 β endotelial hücrelerde hücre içi adhezyon molekülü-1 “intercellular adhesion molecule-1” ekspresyonunu ve kemokin olan CXCL8 (IL-8) sekresyonunu artırır bu sayede nötrofillerin etkilenmiş dokulara infiltrasyonunu uyarır ve kolaylaştırır. IL-1 β ayrıca diğer proenflamatuvar sitokinler ve PGE₂ ile sinerjistik olarak kemik rezorpsiyonunu artırır. IL-1 β 'nin adaptif bağışıklıkta rolü vardır; antijen sunan hücrelerin (örneğin; dendritik hücreler) gelişimini düzenler, makrofajlar tarafından IL-6 salgılanmasını artırır (bu da B hücrelerini aktive eder) ve antijen aracılı T hücresi uyarımında etkili olduğu gösterilmiştir.

Matriks metalloproteinazlar (MMPs), çeşitli biyolojik süreçlerde önemli bir rol oynayan bir proteaz grubudur. Herhangi bir proteaz gibi, proteinlerin parçalanmasında rol oynarlar. Özellikle, ekstraselüler matriks parçalanmasında önemli görevleri vardır ve metalloproteinazların doku inhibitörleri “tissue inhibitors of metalloproteinases” tarafından engellenirler. Matriks metalloproteinazlar ve metalloproteinazların doku inhibitörleri arasındaki denge, periodonsiyum dahil olmak üzere dokularda ekstraselüler matriksin yeniden şekillenmesinin sürdürülmesi için kritik öneme sahiptirler (3). Kolajen yıkımıyla ilgili iki mekanizma mevcuttur; birincisi, fibroblastlar, polimorfonükleer lökosit (PMNL)'ler ve makrofajlar gibi sağlıklı ve iltihaplı dokudaki çeşitli hücreler tarafından salgılanan kolajenazlar ve diğer enzimler, kolajeni ve diğer matris makromoleküllerini küçük peptitlere parçalayan MMPLer aracılığıyla yıkar. İkincisi, fibroblastlar, sitoplazmik uzantılarını ligament-sement arayüzüne uzatarak kolajen liflerini ve sement matriksinin fibrillerini fagosit ederek parçalar. Enflamasyon sonucunda PMNL'ler, bağlantı epitelinin koronal ucunu artan sayılarda istila eder. PMNL'ler, birbirlerine veya epitel hücrelerine desmozomlarla bağlanmaz. PMNL'lerin göreceli hacmi, bağlantı epitelinin yaklaşık %60'ına veya daha fazlasına ulaştığında, doku yapışmasını “kohezyonu” kaybeder ve dış yüzeyinden ayrılır. Böylece, bağlantı epitelinin koronal kısmı kökten ayrılır. Kolajen kaybına bağlı olarak birleşim epitelinin apikal hücreleri kök yüzeyi boyunca apikale doğru proliferer olurlar. Bunun sonucunda birleşim epitelinin apikale migrasyonu gerçekleşir; sulkuler epitel sulkusun giderek artan bir kısmını işgal eder ve bununla birlikte cep formasyonu gerçekleşir (75).

İlerleyen enflamasyon alveolar kemiğe yaklaştıkça osteoklastik kemik rezorpsiyonu başlar (76). Bu, kemiği bakteriyel istiladan korumak için önemli bir mekanizmadır, bunun

sonunda diş hareketliliğine ve hatta diş kaybına yol açabilir. Alveolar kemiğin yıkımı, iltihaplı periodontal dokulardaki periodontal ligamentin parçalanmasıyla eş zamanlı gerçekleşir. Kemik kaybını iki faktör belirler. Bunlardan biri diş eti dokularındaki enflamatuvar belirteçlerin konsantrasyonu, kemik yıkımına yol açan yolları aktive etmeye yeterli olmalıdır ve diğeri bu belirteçlerin alveolar kemiğin kritik mesafesine nüfuz ettiği durumda gerçekleşir (77). Histolojik çalışmalar, kemiğin üzerinde 0,5 ila 1,0 mm kadar infiltrate olmamış bağ dokusunun her zaman mevcut olacağı şekilde yeniden şekillendiğini doğrulamıştır (78). Ayrıca, cepteki bakteriler ile kemik arasında en az 2,5 mm'lik bir mesafe olduğunda kemik yıkımının durduğu da gösterilmiştir (79). Kemik yıkımında etkili olan hücreler osteoklastlar, öncü osteoklast hücreleri ve makrofajlardan oluşan çok çekirdekli hücrelerdir ve osteoklastik kemik yıkımı IL-1 β , TNF- α , IL-6 gibi sitokinler, PGE₂ gibi araziidonik asit ürünleri ve MMPler gibi enzimler tarafından aktive edilir. Kemik yıkımını düzenleyen sistem Reseptör Aktivatör Nükleer Kappa B “Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B” (RANK) / Reseptör Aktivatör Nükleer Kappa B Ligandı “Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B Ligand” (RANKL) / Osteoprotegerin (OPG) sistemidir. RANK, öncü osteoklast hücreleri ve olgun osteoklastlarda bulunan bir hücre yüzey reseptörüdür. RANKL, RANK'a bağlanan ve fibroblastlar, osteoblastlar, mezenşimal hücreler, T ve B lenfositleri de dahil olmak üzere bir dizi hücre tarafından salgılanan bir protein ligandır. Osteoprotegerin, osteoblastlar, fibroblastlar ve kemik iliği stromal hücreleri tarafından salgılanır. Osteoprotegerin, sahte reseptör olarak işlev görür; yani RANKL'a bağlanır ve RANK ile etkileşime girmesini önler. Osteoklast farklılaşması ve aktivasyonu RANKL'ın RANK'a bağlanmasıyla gerçekleşir ve kemik yıkımıyla sonuçlanır. Kemik yıkımı veya yapımı RANKL ve OPG aktivitesi arasındaki denge ile ilişkilidir ve RANKL/OPG oranı önemlidir ve IL-1 β ve TNF- α gibi sitokinlerle düzenlenir (3). T-hücreleri, IL-1 β ve TNF- α ile aktive edildiğinde RANKL ekspresyonunu artırır ve bu sayede RANKL, öncü osteoklast hücreleri ile olgun osteoklastların yüzeyindeki RANK reseptörlerine doğrudan bağlanarak hücre aktivasyonunu ve olgun osteoklastlara dönüşümünü sağlar. Periodontitiste, IL-1 β ve TNF- α gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin yoğunlaşması ve T-hücre infiltrasyonunun artışı, RANK aracılığıyla osteoklast aktivasyonunu tetikleyerek alveoler kemik kaybına yol açar. Ayrıca, RANKL düzeyinin artıp OPG düzeyinin azaldığı bölgelerde periodontal doku yıkımının daha belirgin olduğu bildirilmiştir (80).

Adaptif bağışıklık, doğal bağışıklık tepkilerinin baş edemediği enfeksiyonlara karşı gelişmiş ve yoğun bir savunma sağlamak için evrimleşmiştir. Adaptif bağışıklık, altta yatan

hücrel ve moleküler tepkilerin dinamiği açısından doğal bağışıklıktan farklıdır, adaptif bağışıklık daha yavaştır. Antijen sunan hücreler ile T ve B lenfositleri arasındaki karmaşık etkileşimlere bağımlıdır. Önemli olarak, sitotoksik T hücreleri ve antikorlar dahil olmak üzere çeşitli dengeleyici unsurlarının spesifik hedeflenmesini kolaylaştıran tepkilerin antijen özgüllüğüdür. Mevcut anlayışımız, adaptif bağışıklığın hücrel ve moleküler unsurlarının doğal bağışıklığın unsurlarından daha çeşitli olduğunu göstermektedir. Diş eti iltihabında ve stabil periodontal lezyonlarda periodonsiyumdaki lökosit popülasyonunun T hücreleri tarafından domine edildiği ve bu hücrelerin esas olarak kan damarlarının etrafında kümelenildiği bildirilmiştir. Hücre yüzeyi belirteçlerini inceleyen çalışmalar, bu hücrelerin aktive olduğunu ancak çoğalmadığını göstermektedir. Ek olarak, sitotoksik T hücresi alt kümesine (yani CD8 ekspresyonlu T hücreleri) göre yardımcı T hücresi alt kümesinin (yani CD4 ekspresyonlu T hücreleri) baskınlığı gözlemlenmiştir. Bu T hücrelerinin, plak biyofilminin mikrobiyal zorluğunun varlığında doku homeostazını proaktif olarak koruduğu düşünülmektedir. Buna karşılık, aktif (ilerleyen) periodontitiste, B hücreleri ve plazma hücreleri baskındır ve cep oluşumu ve hastalığın ilerlemesiyle ilişkilidir (81).

Periodonsiyum, B hücreleri, makrofajlar ve en az iki tip dendritik hücre (yani dermal dendritik hücreler ve Langerhans hücreleri) dahil olmak üzere çok sayıda antijen sunan hücre içerir (82). Patojenik mikroorganizmalardan gelen MAMP'lar tarafından PRR'lerin devreye girmesinin yalnızca sitokin seviyelerinin artışının düzenlenmesi şeklinde doğal bağışıklığı sinyallemede merkezi bir öneme sahip olmakla birlikte aynı zamanda antijen sunan hücrenin aktivasyonu ve T hücresi efektör fonksiyonunun geliştirilmesinde de kritik bir unsur olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, TLR aktivasyonu, bu hücrelerin T hücreleriyle etkileşimi için kritik öneme sahip olan antijen sunan hücreler üzerindeki kostimülatör moleküllerin ekspresyonunu artırır. Ek olarak, TLR aktivasyonu antijen alımını ve işlenmesini artırır.

CD4+ yardımcı T hücreleri stabil periodontal lezyonda baskın fenotiptir ve CD4+ popülasyonu içindeki efektör T hücre alt kümelerinin dengesindeki değişikliklerin yıkıcı, B hücresi baskın bir lezyona doğru ilerlemeye yol açabileceği düşünülmektedir. CD4+ T hücre alt kümeleri, spesifik transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonu ile tanımlanır ve işlevsel özellikleri, sitokin salgılama profilleriyle ilişkilidir. CD4+ T hücrelerinin en iyi tanımlanmış işlevsel alt kümeleri Th1 ve Th2 hücreleridir ve Th1 ve Th2 hücreleri arasındaki dinamik etkileşim, hastalık aktivitesindeki dalgalanmalar ve periodontal hastalığın ilerlemesi için kısmen bir açıklama sağlayabilir. Th1 hücreleri, patojenik mikroorganizmalara karşı hücre aracılı bağışıklığı (yani makrofajlar, NK hücreleri ve CD8+ sitotoksik T hücreleri) aktive

eden IFN- γ salgılar. Makrofajların aktivasyonu, fagositozu ve mikrobiyal patojenlerin öldürülmesini teşvik ederken, NK hücreleri ve CD8⁺ T hücreleri, enfekte olmuş konak hücrelerini öldüren sitotoksik T hücreleridir. Tersine, Th2 hücreleri, IL-4, IL-5 ve IL-13 sitokinlerinin salgılanması yoluyla humoral (antikor aracılı) bağışıklığı ve mast hücre aktivitesini düzenler. Bu nedenle, Th2 hücrelerinin baskınlığı bir B hücresi yanıtına yol açar. B hücresi tepkisi, örneğin, tamamlayıcı sistemle etkileşim yoluyla ve nötrofil fagositozunu artırarak doku enfeksiyonlarını temizlemeye yarayacak spesifik antikorların üretiminin bir sonucu olarak koruyucu bir mekanizmaya sahiptir. Ancak, B hücreleri aynı zamanda doku yıkımına katkıda bulunan proenflamatuvar sitokinlerin de kaynağıdır (3).

IL-6, T hücrelerinin farklılaşmasını ve fonksiyonlarını düzenleyen kritik bir sitokindir. Özellikle Th17 hücrelerinin (IL-17 üreten T hücrelerinin bir alt kümesi) aktivasyonunda ve düzenleyici T hücreleri (Treg hücreleri) ile olan dengenin sağlanmasında önemli bir rol oynar. T hücre alt grupları tarafından salgılanan sitokinler, doğal bağışıklık yanıtlarını etkileyerek geri bildirim mekanizmaları aracılığıyla bu tepkileri modüle eder. Örneğin, Th1 hücrelerinden salgılanan IFN- γ makrofajları aktive ederken, Th17 hücreleri tarafından üretilen IL-17, IL-1 β ve TNF- α ile sinerji oluşturarak enflamatuvar süreçleri güçlendirmektedir. Buna karşılık IL-10 ve TGF- β , bağışıklık yanıtlarını baskılayarak enflamasyonun düzenlenmesine katkı sağlamaktadır.

Th17 hücreleri, T hücrelerinin önemli bir alt kümesini oluşturarak IL-17 aracılığıyla hücre dışı patojenlere karşı proenflamatuvar bir bağışıklık yanıtı oluşturur. Çeşitli enfeksiyon hastalıklarında güçlü Th17 hücre tepkilerinin aktive olduğu gösterilmiş olup, Th17 hücrelerinin Th1 ve Th2 hücrelerinin etkisiz kaldığı mikroorganizmaları elimine etmek amacıyla kritik bir enflamatuvar yanıt sağladığı düşünülmektedir. Günümüzde artan kanıtlar, IL-17 ve Th17 hücrelerinin periodontal hastalığın patogeneğinde rol oynadığını göstermektedir. Yapılan çalışmalar, ileri evre periodontal hastalık bölgelerinde IL-17'nin periodontal dokularda tespit edildiğini ortaya koymuştur.

IL-17'nin periodontal hastalık üzerindeki etkileri çeşitli mekanizmalarla açıklanmaktadır. IL-17, gingival fibroblastlar tarafından IL-6 ve IL-8 salgılanmasını uyarak enflamatuvar süreçleri tetikler. Ayrıca, bu sitokin matriks metaloproteinazları (MMP-1 ve MMP-3) yukarı düzenleyerek doku yıkım süreçlerini hızlandırmaktadır. IL-17'nin bir diğer önemli etkisi ise, makrofajlar ve gingival epitel hücreleri tarafından IL-1 β ve TNF- α salgılanmasını indüklemesi, böylece enflamasyonun ve doku destrüksiyonunun artmasına katkıda bulunmasıdır (83).

IL-17'nin periodontal hastalık üzerindeki rolü, *P. gingivalis* ile indüklenen periodontitisli bir fare modelinde yapılan çalışmalarda daha net bir şekilde ortaya konmuştur. IL-17 reseptör eksikliği bulunan (IL-17RA nakavt) farelerde alveolar kemik kaybına karşı artan duyarlılık gözlenmiş ve bu durum, IL-17'nin nötrofiller üzerinde düzenleyici bir etkiye sahip olarak kemik homeostazını koruyucu bir rol oynayabileceğini düşündürmüştür (3).

Bağıışıklık sisteminde düzenleyici rol oynayan bir diğer önemli molekül TGF- β 'dır. Bu sitokin, T hücre alt gruplarının farklılaşmasını düzenlerken, Treg hücreleri üzerindeki etkisi ile immünosüpresif bir rol üstlenmektedir. Ayrıca, doku onarımı ve rejenerasyon süreçlerinde de kritik bir işlev görmektedir. Treg hücreleri, TGF- β ve IL-10 salgılayarak bağışıklık tepkisini baskılayan CD4⁺ T hücrelerinin bir alt kümesini oluşturur ve otoimmün hastalıkların önlenmesinde önemli bir rol oynar.

Periodontitisli lezyonlarda Treg hücre seviyelerinin arttığı gösterilmiş olup, bu durumun hastalık patogeneğinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Bazı çalışmalar, periodontal hastalığın patogeneğinde otoimmünite ile ilişkili mekanizmaların yer alabileceğini öne sürmektedir. Bu bulgular, Th17 ve Treg hücreleri arasındaki dengenin bozulmasının periodontal hastalık patofizyolojisinde belirleyici bir faktör olabileceğini göstermektedir (84).

Periodontitis, fibrinolitik sistemin önemli düzeyde aktive olduğu, kronik enflamasyona dayalı kompleks bir hastalıktır. Fibrinolitik sistem, bir proenzim olan plazminojeni içerir. Plazminojen, 92 kDa moleküler ağırlığa sahip çok işlevli bir proteindir ve fibrinolitik sistemde merkezi bir rol oynar. Plazminojen, fibrinolitik sistemin ana bileşenlerinden biri olan aktif serin proteaz plazmine, doku tipi plazminojen aktivatörü (tPA) veya ürokinaz tipi plazminojen aktivatörünün (uPA) etkisiyle dönüştürülür. Plazminojenin plazmine dönüşmesiyle birlikte plazminin ana substratı fibrindir (85). Bu sistemin inhibisyonu, plazminojen aktivatörlerinin veya plazminin nötralize edilmesi yoluyla gerçekleşebilir ve bu nötralizasyon esas olarak sırasıyla plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAİ-1) veya α 2-antiplazmin (α 2AP) tarafından sağlanır. PAİ-1, tPA ya da uPA'nın temel endojen inhibitörü olarak arteriyel pıhtı lizisini (çözülmesini) baskılamada önemli bir rol oynar (86). α 2AP ise plazmini hızlı bir şekilde inaktive eder ve bunun sonucunda stabil, inaktif bir kompleks olan plazmin- α 2AP oluşur (87). Fibrin gideriminin ötesinde, fibrinolitik sistem embriyogenez, hücre proliferasyonu, göç, yara iyileşmesi, fibrozis ve tümör oluşumu gibi olaylarda da kritik bir rol oynar (88).

Ürokinaz plazminojen aktivatörü, periodontal dokularda proenflamatuvar yanıtları yönlendiren, hücre göçünü kolaylaştıran ve pro-MMP aktivasyonunu teşvik eden bir serin proteazdır. Plazmin, fibrin, jelatin, fibronektin ve proteoglikanlar dahil olmak üzere çok sayıda hücre dışı matriks “extracellular matrix” (ECM) proteinini yıkar ve aynı zamanda matriks metalloproteinaz (MMP) öncüllerini aktive ederek ECM'nin dolaylı yıkımına da katkıda bulunabilir. Literatürde, periodontitisli bireylerin gingival sulkus sıvısında ve dokularında uPA seviyelerinin anlamlı şekilde arttığı gösterilmiştir. Bu artış, epitel hücrelerinin migrasyonu, fibroblastların matriks içinde hareketi ve vasküler endotelial reorganizasyon gibi süreçlere katkı sağlar (89). Ek olarak PAİ-1, plazminojen aktivatörlerinin inhibitörüdür ve fibrinolitik sistemin düzenlenmesinde merkezi rol oynar. Bir çalışmada, genetik olarak değiştirilmemiş (vahşi tip) farelerden oluşan kontrol grubunda periodontitis gelişimi gözlenmezken, plazminojen eksik farelerde doğumdan sonraki 20 hafta içerisinde hızla periodontitis olduğu rapor edilmiştir. Bu farelerde, gingival dokuların diş yüzeyinden ayrılması, sement tabakasında rezorpsiyon, nekrotik doku oluşumu ve belirgin alveolar kemik yıkımı gibi morfolojik değişiklikler tespit edilmiştir. Ayrıca, periodontal dokularda yoğun nötrofil infiltrasyonu gözlemlenmiştir. Dikkat çekici olarak, hem tPA hem de uPA'dan yoksun çift gen eksikliği bulunan farelerin, plazminojen eksik farelerle benzer hızda periodontitis geliştirdiği gözlenmiştir; bu durum, plazminojenin proteolitik aktivitesinin normal oral doku bütünlüğü için gerekli olabileceğini düşündürmektedir (90). Plazminojen eksik farelerle gerçekleştirilen bu çalışmada, 10 gün süreyle intravenöz olarak uygulanan insan plazminojeni enjeksiyonunun, nekrotik dokuların uzaklaştırılmasını sağladığı, enflamatuvar yanıtı azalttığı ve gingival dokuların tam rejenerasyonunu desteklediği gösterilmiştir. Ayrıca, yıkıma uğramış alveolar kemiğin kısmen yeniden olduğu da tespit edilmiştir (90,91).

Periodontitis dokularında ve gingival sulkus sıvısında PAİ-1 düzeyleri artar. Bu artış, plazmin üretimini sınırlayarak ECM yıkımını sınırlar, ancak aynı zamanda fibroblast diferansiyasyonu ve doku organizasyonunu da olumsuz etkiler. PAİ-1 seviyeleri özellikle kronik enflamasyonun sürdüğü dokularda yüksektir ve bu durum kolajen birikimi, anjiyogenez inhibisyonu ve doku rezorpsiyonunu beraberinde getirebilir (92). Periodontitis'in erken fazında, uPA aktivitesi ile ECM parçalanır ve nötrofil/makrofaj göçü kolaylaşır. Bu, enflamatuvar hücrelerin dokuya ulaşmasını sağlar. İlerleyen fazlarda, hem uPA hem de PAİ-1 seviyeleri yükselebilir; bu da düzensiz fibrinolitik aktivite, sürekli enflamasyon ve kronik doku yıkımı ile sonuçlanır.

Özellikle sigara içen bireylerde PAİ-1 seviyesinin baskınlığı, epitel iyileşmesini ve bağ dokusu reorganizasyonunu olumsuz etkiler (93).

Bu sistem, sadece fibrin yıkımında değil; hücre göçü, ECM yeniden yapılanması ve enflamasyonun düzenlenmesi gibi süreçlerde de merkezi rol oynar; tPA, uPA, uPA reseptörü ve PAİ-1 gibi fibrinolitik faktörlerin kemik metabolizmasında aşağıdaki şekilde rol oynadığı öne sürülmektedir. tPA ve uPA'nın yokluğunda, osteoblast farklılaşması artar, mineralize kemik matriksi oluşumu teşvik edilir ve kemik yapımı ile kemik kütlesi artar (94). PAİ-1'in yokluğu ise östrojen eksikliğiyle indüklenen trabeküler kemik kaybına karşı koruyucudur. Bu da PAİ-1'in kemik döngüsünde bölgeye özgü bir rolü olabileceğini düşündürür (95). Ayrıca, uPA reseptörü eksik olan farelerde kemik mineral yoğunluğu artmış, osteoblastların osteojenik potansiyeli yükselmiş, osteoklast oluşumu azalmış ve olgun osteoklastlarda sitoskeletal yeniden yapılanma gözlenmiştir (96).

Plazminojenin kemik oluşumu ve rezorpsiyonunu içeren kemik yeniden yapılanmasında rol oynadığını belirtmektedir. Plazminin TGF- β 'yı aktive edebileceği ve insülin benzeri büyüme faktörü salarak osteoblast proliferasyonunu ve aktivitesini uyurabileceği gösterilmiştir (97). Plazminojen eksikliğinin, plazminojen eksik farelerde daha yüksek sayıda öncül osteoklast hücreleri, osteoprotegerin ekspresyonunda azalma ve osteoblast proliferasyonunun baskılanmasıyla sonuçlandığı; bu durumun ise düşük kemik mineral yoğunluğuna yol açtığı bildirilmiştir (98). NF- κ B reseptör aktivatörü (RANK), onun ligandı RANKL ve osteoprotegerin (OPG), osteoklast fonksiyonunu düzenler (99,100). RANKL tarafından aktive edilen RANK, osteoklast gelişimi için mutlak gereklilik taşır (101). RANKL, özel olarak ona bağlanan OPG tarafından nötralize edilir. OPG sadece osteoblastlarda değil, kalp, böbrek, karaciğer, dalak ve kemik iliği dahil birçok dokuda eksprese edilir (99). Ancak, plazminojen/plazmin gibi fibrinolitik sistemin temel düzenleyicilerinin kemik metabolizmasındaki fizyolojik rolleri tam olarak anlaşılmamıştır.

Toyman ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışmada, kronik periodontitisli bireylerde gingival sulkus sıvısındaki PAİ-1 düzeylerinin sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı şekilde yüksek olduğu ve bu durumun inflamasyonun biyokimyasal bir göstergesi olabileceği rapor edilmiştir. Aynı çalışmada PAİ-1 düzeylerinin klinik parametrelerle de pozitif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir. Bu sonuçlar, periodontal hastalığın aktif inflamatuvar fazında fibrinolitik sistemin baskılandığını düşündürmektedir (102).

Benzer şekilde, Gülay Tüter ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmalarda da hem kronik periodontitis hem de agresif periodontitis olgularında PAİ-1 düzeylerinin anlamlı şekilde yüksek olduğu ve bu durumun doku yıkımıyla ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Tüter'in çalışmaları ayrıca PAİ-1 düzeylerinin cerrahi veya cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası belirgin şekilde düştüğünü ortaya koymuş ve bu belirtecin tedaviye yanıt açısından izlenebilir bir biyomarker olabileceğini göstermiştir (103).

Toyman ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, uPA'nın sadece fibrinolitik aktiviteyi değil aynı zamanda hücre göçünü ve doku onarım süreçlerini de düzenlediği gösterilmiştir. Bu çalışmada, periodontal dokularda uPA aktivitesinin, iyileşme sürecinde hücreyel organizasyonun yeniden kurulmasında anahtar rol üstlendiği ifade edilmiştir (102).

Tüter ve arkadaşlarının farklı çalışmaları da, uPA seviyelerinin inflamasyonun şiddeti ile ilişkili olduğunu ve özellikle tedavi sonrası uPA düzeylerindeki artışın doku iyileşmesini yansıttığını göstermiştir. Bu bulgular, uPA'nın geç dönem iyileşme süreçlerinde matriks yeniden yapılanması ve epitel iyileşmesiyle ilişkili olduğunu desteklemektedir (103).

Sonuç olarak, patojenik mikroorganizmalara karşı gelişen immün yanıt, hücreyel ve doğal immün sistem ile adaptif immün sistemin bir parçası olan moleküler ve hücreyel düzeydeki tüm bileşenleri kapsar. Periodontal hastalık sürecinde ise konak yanıtı, konağın mikrobiyal patojenleri tanımasıyla başlayarak, fagositik nötrofiller aracılığıyla düzenlenen doğal immün yanıt ve ardından sitotoksik T hücreleri ile antikorların rol aldığı antijen spesifik adaptif immün yanıtın oluşumuna kadar uzanır. Doğal ve adaptif immünite birbiriyle bağlantılı olup, bu kompleks ağ pozitif ve negatif düzenleyici mekanizmaların etkisiyle esnek ve dinamik bir şekilde değişebilir (104).

1.3.2. Peri-İmplant Hastalıklar

1.3.2.1. Peri-implant sağlık

Sağlıklı peri-implant dokular, herhangi bir eritem, kanama, şişlik veya süpürasyon bulgusu göstermemektedir. Bu açıdan değerlendirildiğinde, periodontal olarak sağlıklı dokular ile peri-implant dokular arasında belirgin bir klinik farklılık bulunmamaktadır (105). Ancak, diş eti morfolojisi açısından bakıldığında, implant çevresindeki papilla yüksekliğinin doğal dişlerin etrafında gözlenen papilla yüksekliğine kıyasla daha kısa olduğu rapor edilmiştir (17,106). Peri-implant dokuların sağlığının değerlendirilmesi sürecinde gözlem, sondalama ve palpasyon gibi klinik yöntemlerden yararlanılmaktadır. Periodontal dokularda olduğu gibi, peri-implant dokuların durumunun değerlendirilmesinde de periodontal sond en temel araçlardan biri olarak kabul edilmektedir. Sondalama işlemi, dokuların kanama

eğiliminin, cep derinliğindeki değişimlerin ve mukoza marjininin konumunun değerlendirilmesine olanak tanımaktadır. Ancak, implant çevresindeki dokuların sondlanması, doğal dişler çevresinde gerçekleştirildiği kadar kolay olmamakta; özellikle güçlü bir doku ataşmanın bulunmaması ve uyumsuz restorasyon konturlarının varlığı, bu süreci zorlaştıran iki temel faktör olarak öne çıkmaktadır (107).

İmplant üstü restorasyonların konturu ve bu konturun yarattığı anatomik zorluklarla birlikte uygulanan yüksek sondlama kuvveti, enflamasyon varlığından bağımsız olarak travmatik bir kanama oluşmasına neden olabilmektedir. Bu nedenle, gözlenen kanamanın enflamasyona mı yoksa travmatik sondlamaya mı bağlı olduğunu doğru bir şekilde belirlemek büyük önem taşımaktadır (108). Mombelli ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışmada, peri-implant dokulara 0,5 N ve üzeri kuvvette uygulanan sondlamada, bağ dokusuna penetre olduğu ve kemiğe yakın bölgelere kadar ilerleyebildiği gösterilmiştir (109).

Periodontal dokulardan farklı olarak, peri-implant dokular için sağlıklı kabul edilen belirli bir sondlama derinliği aralığından bahsedilememektedir. Bu nedenle, enflamasyonun klinik belirtilerinin varlığı daha anlamlı bir değerlendirme kriteri olarak kabul edilmektedir. Sağlıklı klinik koşullarda, peri-implant mukoza implantın transmukozal bölgesini sıkı bir şekilde çevrelemektedir. Mukozanın kalınlığı, sondlanabilir alanın derinliğini belirleyen temel faktörlerden biri olup, sağlıklı implant çevresi dokularda bu derinliğin genellikle 5 mm ve altında olması gerektiği belirtilmiştir (38,109). Radyografik değerlendirmelerde, implantın fonksiyona girdiği ilk yıl içinde 2 mm'den fazla kemik kaybı meydana gelmemelidir. İlk yıl içinde 2 mm'ye kadar olan kemik değişimleri fizyolojik olarak değerlendirilirken, bu seviyeyi aşan kayıplar patolojik olarak kabul edilmektedir (105).

Doğal dişler ile implant çevresi dokuların karşılaştırılması, iki yapı arasında önemli anatomik ve histolojik farklılıklar olduğunu ortaya koymaktadır. Doğal dişlerin çevresinde bulunan sement, periodontal ligament ve "bundle bone" olarak adlandırılan kemik yapısı, implant çevresi dokularda mevcut değildir (110). Benzer şekilde, periodontal ligament içinde yer alan kolajen lifler doğal dişleri her yönden sararken, implant çevresinde bu yapılar bulunmaz. Bunun yerine, implant çevresinde kemikten bağ dokusuna doğru uzanan ve implant yüzeyine paralel doğrultuda yerleşmiş kolajen fibriller gözlemlenmektedir (111). İmplant ve doğal dişler arasındaki diğer bir temel fark, yumuşak doku duvarının yüksekliği olarak öne çıkmaktadır. Doğal dişler çevresinde suprakrestal doku ataşmanı yaklaşık 2 mm kalınlığındayken, implant çevresindeki mukoza genellikle 3-4 mm arasında olup, bunun

yaklaşık 2 mm'si epitel, geri kalan kısmı ise bağ dokusundan oluşmaktadır (112). Ayrıca, implant çevresi bağ dokusunun kolajen içeriği doğal dişlere kıyasla daha yüksek olmakla birlikte, hücresel bileşenler ve kan damarları açısından daha fakirdir (111). Doğal dişleri çevreleyen dokular, periodontal ligament, kemik iliği ve periost yapılarından kanlanma sağlarken; implant çevresindeki dokular, bu vasküler kaynaklardan kemik iliği ve periost ile kan desteği sağlamaktadır (28).

Sağlıklı peri-implant mukozada, tıpkı diş etinde olduğu gibi az sayıda mikroorganizmaya karşı gelişen konak yanıtı bulunmaktadır ve bu durum, vasküler ve hücresel düzeyde değişikliklere yol açmaktadır. Klinik olarak herhangi bir belirti gözlenmese de, mikroskopik düzeyde incelendiğinde, epitelin lateralindeki bağ dokusunda esas olarak PMNL ile az miktarda makrofaj ve lenfosit kümeleri tespit edilmiştir (113). Mikrobiyal yapı açısından incelendiğinde, sağlıklı implant çevresi dokularda gram pozitif kokların ve az miktarda spiroketlerin varlığı gösterilmiştir. Buna karşılık, peri-implant mukozitis gelişen olgularda gram negatif bakterilerin daha yüksek oranda bulunduğu bildirilmiştir (114).

Peri-implant hastalıkların mikrobiyal profili, periodontal hastalıkların içeriği ile benzer özellikler taşımaktadır. Periodontal hastalık geçmişi olan bireylerde, implantların oral kaviteye açılmasını takiben 6 ay içinde implant çevresi dokularda periodontopatojen yoğunluğunun arttığı rapor edilmiştir (115). Yu ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada, sağlıklı periodontal dokular, peri-implant sağlıklı dokular, periodontal lezyonlar ve peri-implant lezyonlardan alınan biyofilm örnekleri karşılaştırıldığında, bakteriyel içeriğin %90'dan fazla benzerlik gösterdiği bildirilmiştir (116). Bununla birlikte, subgingival biyofilm ile karşılaştırıldığında, peri-implant biyofilmde bakteriyel çeşitliliğin daha düşük olduğu ortaya konmuştur (117). Sağlıklı peri-implant mukozada gelişen biyofilmde en yaygın rastlanan mikroorganizmalar arasında *Streptococcus*, *Leptotrichia*, *Prevotella* ve *Haemophilus* yer almaktadır (118).

Peri-implant Sağlık Kriterleri arasında; klinik olarak enflamasyon bulgularının gözlenmemesi, nazik sondlamada kanama veya süpürasyonun olmaması, önceki değerlendirmeye kıyasla sondlanabilir cep derinliğinde artış olmaması ve başlangıç kemik remodelasyonu sonrası ek kemik kaybının bulunmamasıdır (38).

1.3.2.2. Peri-implant mukozitis

Peri-implant mukozitis, implant çevresinde kemik kaybı meydana gelmeksizin yumuşak dokuların enflamasyonu ile karakterize edilen bir patolojik süreçtir. Klinik olarak, nazik sondlama ile kanama, eritem, ödem, şişlik ve süpürasyon gibi bulgularla kendini gösterir. Doğal dişlerde mevcut olan doku ataşmanının implant çevresinde bulunmaması nedeniyle, enflamasyon varlığında peri-implant mukozanın direnci azalmakta ve ödemin etkisiyle sondlama cep derinliği artış göstermektedir. Bu yönüyle peri-implant mukozitis, implant çevresinde gelişen gingivitise benzer bir enflamatuvar yanıt olarak değerlendirilmektedir (38).

Histolojik analizler, optimal ağız hijyeni sağlandığında peri-implant yumuşak dokuların sağlıklı yapısını koruduğunu, ancak oral hijyen yetersizliğinde titanyum yüzeyinde mikrobiyal biyofilm ve diş taşı birikiminin arttığını göstermektedir. Bu mikrobiyal birikim, enflamatuvar yanıtı tetikleyerek doku yıkımına neden olmaktadır. Gingivitis vakalarında olduğu gibi, peri-implant mukozitisin primer etiyolojik faktörü de mikrobiyal plak birikimidir. Deneysel çalışmalar, biyofilm birikiminin implant çevresinde enflamasyon gelişimine yol açtığını ve T ile B lenfosit seviyelerinde belirgin bir artışa neden olduğunu ortaya koymuştur (119). Başka bir çalışmada 21 günün sonunda peri-implant mukoza ile gingivitisi doğal dişlerden elde edilen biyopside enflamatuvar hücre popülasyonu açısından farklılık gözlenmemiştir (120).

Histolojik incelemeler, peri-implant mukozitis vakalarında epitel ve bağ dokusu düzeyinde enflamatuvar hücre infiltrasyonunun arttığını, ancak enflamasyon ile kemik dokusu arasında yer alan sağlıklı bağ dokusu bariyerinin korunduğunu ortaya koymaktadır. Doğal dişler ve dental implantlar karşılaştırıldığında, biyofilm tutulumunun doğal dişler çevresinde daha yoğun olmasına rağmen, implant çevresinde enflamasyon ve kanama düzeylerinin daha belirgin olduğu bildirilmiştir. Uzun süre mikrobiyal biyofilme maruz kalan peri-implant dokular, doğal dişlere kıyasla daha yaygın ve şiddetli bir enflamatuvar yanıt sergilemektedir (38).

Deneysel veriler, mikrobiyal biyofilmin uzaklaştırılmasıyla birlikte peri-implant mukozitisin gerileyebileceğini, ancak periodonsiyuma kıyasla peri-implant dokuların iyileşme sürecinin daha uzun sürdüğünü göstermektedir. Biyofilm akümüülasyonunun etkisini değerlendiren çalışmalar, enflamatuvar belirteçlerden IL-1 β seviyesinin arttığını ve implant çevresindeki enflamasyonun tamamen gerilemesinin yaklaşık 69 gün sürdüğünü ortaya koymuştur (121).

Lindhe ve arkadaşları tarafından 1992 yılında gerçekleştirilen hayvan modeli çalışmasında, peri-implantitis lezyonlarının doğal dişlere kıyasla daha geniş morfolojik yayılım gösterdiği; özellikle apikal yönde ilerleyip kemik iliğine kadar ulaştığı ve buna bağlı olarak implant çevresinde kemik kaybının daha ileri düzeyde gerçekleştiği histolojik bulgularla ortaya konmuştur (110). Bu çalışmadaki köpeklerden elde edilen histolojik verilere göre çalışmaya dahil edilen 5 köpekten 4'ünde mikrobiyal birikimin kemiğe kadar ulaştığı gözlenmiştir. Bu nedenle uzun dönemde yetersiz oral hijyen ile biyofilm birikimine izin verildiğinde implant çevresinde doğal dişlere göre daha yıkıcı bir enflamatuvar süreç meydana geldiği bildirilmiştir (122).

Enflamasyonun immün hücre dağılımı açısından değerlendirilmesi, doğal dişlerin çevresinde en çok makrofaj ve lenfositlerin bulunduğunu, implant çevresinde ise enflamatuvar infiltratta plazma hücrelerinin daha yoğun olduğunu göstermektedir. Peri-implant mukozitis vakalarında IL-1 α , IL-1 β ve IL-6 düzeylerinin arttığı, ayrıca diş ve implant çevresinde enflamasyon varlığında *Selenomonas*, *Prevotella*, *Tannerella*, *Fusobacterium* ve *Porphyromonas* türlerinde belirgin bir artış olduğu rapor edilmiştir (123).

Peri-implant mukozitisin tanısal kriterleri arasında, önceki değerlendirmeye kıyasla cep derinliğinde bir artış olmaksızın, nazik sondlama ile kanama veya süpürasyon varlığı ve başlangıç kemik remodelasyonunun ardından ek bir kemik kaybının bulunmaması yer almaktadır (38).

1.3.2.3. Peri-implantitis

Doğal dişler etrafında gelişen gingivitisin ilerleyerek periodontitise dönüşmesi gibi, peri-implant mukozitisin ilerlemiş formu olarak kabul edilen peri-implantitis, yumuşak doku enflamasyonu ile birlikte implantı destekleyen kemik dokusunun yıkımıyla karakterizedir. Peri-implantitis lezyonları çoğunlukla asemptomatik olup, hastalığın klinik belirtileri arasında mukozal şişlik, cep derinliğinde artış, süpürasyon ve mukoza marjinde çekilme yer almakla birlikte, çoğu olgu rutin kontroller sırasında sondlamada kanama tespiti ile tanımlanır (124). Peri-implant lezyonların belirlenmesinde cep derinliği önemli bir parametre olmakla birlikte, sağlıklı bireylerde implant çevresindeki cep derinliğinin 1,5 - 7 mm arasında değişkenlik göstermesi nedeniyle, cep derinliği ile kemik kaybı arasında bir korelasyon bulunsada, yalnızca sondlanabilir cep derinliği ölçümü peri-implant lezyonlarının kesin teşhisi için yeterli değildir (125). Bu nedenle, teşhiste implant çevresinden paralel teknik kullanılarak elde edilen radyografik görüntüler büyük önem taşımaktadır. Ancak, radyografik görüntüleme yöntemiyle, paralel teknik uygulanmış olsa

dahi, implant çevresindeki defektlerde 3 mm'ye kadar ölçüm sapmalarının olabileceği gösterilmiştir (126). Radyografik olarak peri-implantitisin en belirgin özelliği, kemik içi ve kemik üstü defektlerin varlığı olup, vakaların %79'unda bu defektlerin kombine formda gözlemlendiği bildirilmiştir (127).

Peri-implantitisin başlangıcı ve ilerleyişini incelemek amacıyla genellikle hayvanlar üzerinde deneysel ligatür modelleri kullanılmaktadır. Bu modellerde, ligatürler subgingival dokulara yerleştirilerek yumuşak doku bariyerinin bütünlüğü bilinçli olarak bozulur. Böylece, mikrobiyal birikimin alveolar kemiğe ulaşması sağlanarak, doğal süreçte gelişen hastalığın benzeri bir durum oluşturulması hedeflenir. Carcuac ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen deneysel bir hayvan çalışmasında, peri-implantitis vakalarında görülen enflamatuvar infiltratın, periodontitis vakalarına kıyasla daha yoğun olduğu ve alveolar kemik kaybının daha hızlı gerçekleştiği rapor edilmiştir (128).

Yan ve arkadaşlarının 2020 yılında gerçekleştirdiği çalışmada, peri-implant hastalıklarda periodontopatojenlerin değişimi değerlendirilmiştir. Bu çalışmaya göre, peri-implantitis vakalarında *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticola*, *F. nucleatum* ve *P. intermedia* gibi patojenlerin, peri-implant mukozitis vakalarına kıyasla daha yoğun bulunduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, bu patojenlerin sağlıklı peri-implant dokulara sahip bireylerde PİSS'de saptanmadığı bildirilmiştir (129).

Peri-implant dokularda gerçek bir ataşman olmaması nedeniyle uzun dönemde biyofilmin daha derin dokularda alveolar kemiğin yakınlarına kadar uzanabilmesi, peri-implant dokuların kanlanması ve hücresel içeriğinin düşük skar benzeri bir doku olarak iyileşmesi, rejenerasyon kapasitesi ve turn-overının zayıf olması hastalık geliştiğinde hastalığın ilerleme hızının ve şiddetinin daha yüksek olmasına neden olabilir (130,131).

Klinikte peri-implantitis tanısı koyduran kriterler;

- Nazik sondlamada kanama/süpürasyon gözlenmesi
- Bir önceki değerlendirmeye göre ölçülen cep derinliğinde artış
- Başlangıç kemik remodelasyonunu takiben kemikte yıkım olmasıdır.

Eğer hastanın başlangıç verileri yoksa;

- Nazik sondlamada kanama/süpürasyon gözlenmesi
- Cep derinliğinin 6 mm ya da daha fazla olması

- İmplantın kemik içerisindeki en koronal kısmına göre radyografik olarak 3 mm ya da daha fazla kemik kaybının gözlenmesidir (38).

1.3.2.3.1. Peri-implantitis hastalık patogenezi

Peri-implant mukozitis, implant çevresindeki mukozanın, herhangi bir kemik kaybı olmaksızın, geri döndürülebilir enflamatuvar bir durum sergilediği patolojik süreci tanımlamaktadır. Klinik olarak, sondlamada kanama varlığı ile karakterize edilen bu hastalığın prevalansının, bireylerin yaklaşık %79’unda ve implantların %50’sinde görüldüğü bildirilmiştir. Yapılan araştırmalarda, bireylerin üç hafta boyunca tüm oral hijyen uygulamalarını bırakmaları durumunda, bakteri plağı birikimi ile peri-implant mukozitis gelişimi arasında doğrudan bir neden-sonuç ilişkisi tespit edilmiştir (132).

Salvi ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, deneklerden 21 gün boyunca alt çenede herhangi bir oral hijyen uygulamasına devam etmemeleri istenmiş ve bu süre zarfında tüm yüzeylerde bakteriyel plak birikmesine izin verilmiştir. Bu sürecin ardından bireyler, deney öncesindeki ağız bakım rutinlerine ve diş eti/mukoza sağlık seviyelerine geri dönmek amacıyla optimal mekanik plak kontrol protokollerine yönlendirilmiştir. Ancak, peri-implant yumuşak dokuların, doğal diş etlerine kıyasla deneysel plak birikimine karşı daha güçlü bir enflamatuvar yanıt geliştirdiği gözlenmiştir. Bu tür deneysel gingivitis ve peri-implant mukozitis modellerinde, üç haftalık etkili mekanik plak uzaklaştırma süreci sonrasında biyobelirteç seviyelerinde düzelme gözlenirse de, enflamasyon hiçbir zaman deney öncesi sağlık seviyelerine tam anlamıyla geri dönmemiştir (133). Heitz-Mayfield ve arkadaşlarının yürüttüğü klinik bir çalışmada, peri-implant mukozitis teşhisi konulan hastalarda uygulanan enfeksiyon kontrolüne dayalı tedavi yöntemlerinin hastalığın ilerlemesini azaltmada etkili olduğu ancak her vakada tam iyileşme sağlayamadığı gösterilmiştir (134). Bu nedenle, peri-implant mukozitisin yönetimine ilişkin yapılan güncel bir inceleme, uygulanan farklı tedavi yöntemlerinin sonuçlarını değerlendirmiş ve enflamasyonun hiçbir çalışmada tamamen ortadan kaldırılamaması sebebiyle, hastalığın tanımlanmasında kullanılan “geri dönüşümlü” ifadesinin çıkarılmasını önermiştir (135).

Peri-implantitis, osseointegre implant çevresindeki yumuşak ve sert dokuları etkileyen, destekleyici kemik kaybı ile karakterize edilen kronik enflamatuvar bir süreçtir (38). Klinik çalışmalarda peri-implantitisin prevalansının implantların %7 ile %37’si arasında değiştiği rapor edilmiştir. Bu geniş varyasyonun, incelenen popülasyonlardaki farklılıklara, takip süresinin uzunluğuna, implant özelliklerine ve peri-implantitisin

tanımlanmasında kullanılan kriterlere bağlı olduğu düşünülmektedir. Örneğin peri-implantitisin yaygınlığının hasta düzeyinde; Avrupa'da %19,53 (136), ABD'de %34 (137) ve Japonya'da %23,9 (138) , Türkiye'de %35,1 (139) olduğu bildirilmiştir. Diş çevresinde kanamayla birlikte 4 mm ya da daha derin ceplerin varlığı aktif hastalık olarak değerlendirilmektedir ancak implant çevresinde hastalık için kesin bir cep değeri bulunmamaktadır. Bunun sebebi peri-implant dokuların değerlendirilmesi sırasında sondlanabilir cep derinliği ölçümlerinin değişken ve çelişkili sonuçlar verebilmesidir. Standardize edilmiş radyografik incelemeler değerli bilgiler sunmakla birlikte, peri-implantitisin doğru teşhis edilmesi için en güvenilir yaklaşım; peri-implant doku değişikliklerinin düzenli olarak değerlendirilmesi, sondlanabilir cep derinliği ölçümlerinin kaydedilmesi ve radyografik analizler ile kemik desteğindeki değişimlerin titizlikle izlenmesini içeren çok yönlü bir klinik değerlendirme sürecidir (3).

Gingivitis ve peri-implant mukozitis, sırasıyla periodontitis ve peri-implantitisin öncü lezyonları olarak kabul edilmektedir. Gingivitisin kontrolsüz bir şekilde ilerlemesi durumunda, enflamatuvar süreç zamanla derin dokulara yayılmakta ve kemik yıkımı yıllar içerisinde kademeli olarak gerçekleşebilmektedir. Bazı olgularda hastalığın erken dönemde hızlı bir seyir izlediği, ancak belirli bir süre sonra remisyona girerek uzun yıllar stabil kaldığı ve ilerleyen süreçte yeniden aktive olabildiği bilinmektedir. İmplantın ağız ortamına yerleştirilmesini takiben, ilk yıl içerisinde 2 mm'ye kadar olan kemik kayıpları fizyolojik bir süreç olarak değerlendirilmektedir. Ancak, bu dönemin ardından enflamatuvar yanıtın implant çevresindeki yumuşak ve sert dokular üzerindeki etkisiyle birlikte, kemik kaybı patolojik bir boyuta ulaşabilmektedir. Enflamasyona bağlı olarak gelişen bu yıkım süreci, yıllar içerisinde progresif bir artış göstererek implantın uzun vadeli prognozunu olumsuz yönde etkileyebilmektedir (140).

Peri-implant mukozitis ile karşılaştırıldığında, peri-implantitis lezyonları daha fazla nötrofil granülosit içermekte ve daha yüksek oranda B hücre popülasyonuna sahip olmaktadır (141). Periodontitise benzer şekilde, peri-implantitis bölgelerindeki lezyonlar, plazma hücreleri ve lenfositlerin baskın olduğu enflamatuvar bir infiltrat ile karakterize edilmekle birlikte, bu dokularda polimorfonükleer lökositlerin ve makrofajların daha yoğun şekilde bulunduğu gözlenmiştir. Son dönem çalışmalarda, peri-implantitis lezyonlarının boyut olarak periodontitis bölgelerinde görülen lezyonlardan yaklaşık iki kat daha büyük olduğu bildirilmiştir (142). Yumuşak doku biyopsilerinin immünohistokimyasal analiziyle gerçekleştirilen başka bir çalışmada, IL-1 α 'nın peri-implantitis dokularında baskın

osteoklast aktive edici bir sitokin olduğu ortaya konmuştur (143). Peri-implantitis lezyonlarının patolojik özellikleri incelendiğinde, bu bölgelerde belirgin bir enflamatuvar infiltrasyonun yanı sıra, plazma hücreleri, makrofajlar ve nötrofillerin daha yoğun şekilde bulunduğu rapor edilmiştir (142). Bunun, implant çevresinde skar benzeri bir doku oluşumu ve rejenerasyon kapasitesinin oldukça sınırlı olmasıyla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (144). Ayrıca, implant çevresinde doğal dişlerde olduğu gibi gerçek bir doku ataşmanın bulunmaması, biyofilm birikiminin ve buna bağılı olarak gelişen enflamatuvar lezyonun doğrudan kemiğe ulaşmasına olanak tanıyan önemli bir faktör olarak değerlendirilmektedir (145).

Mikrobiyolojik açıdan geleneksel DNA probu ve kültürel analizler kullanılarak hem sağlıklı hem de hastalıklı implant bölgelerinde yaygın periodontopatojenik bakterilerin izole edildiği çalışmalar değerlendirilmiştir. Klinik implant durumu ile bakteriyel türlerin dağılımı arasında belirgin bir farklılık bulunmamakla birlikte, peri-implantitis bölgeleri *Porphyromonas gingivalis* ve *Tannerella forsythia* gibi bakterilerin daha yüksek seviyelerde bulunduğu alanlar olarak belirlenmiştir (146). Ek olarak, gözlemsel çalışmalar peri-implantitisin *Pseudomonas aeruginosa* ve *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) (147) gibi fırsatçı patojenlerle, fungal mikroorganizmalar (*Candida albicans*, *Candida boidinii*, *Penicillium spp.*, *Rhodotorula laryngis*, *Paecilomyces spp.*) (148) ve viral ajanlarla (*insan sitomegalovirüsü*, *Epstein-Barr virüsü*) (149) daha sık ilişkilendirildiğini göstermiştir. Bu bulgular, peri-implantitisin oldukça karmaşık ve heterojen bir enfeksiyon süreci ile karakterize olduğunu düşündürmektedir. Ancak, peri-implantitis lezyonlarının submukozal mikrobiyotasının henüz kültürden bağımsız moleküler tekniklerle kapsamlı bir şekilde araştırılmadığı belirtilmelidir. Dolayısıyla, peri-implantitis ile ilişkili mikrobiyal profilin halen tam olarak ortaya konulamadığı kabul edilmektedir (150).

Son dönem sistematik derlemeler, PISS’de ölçülen çeşitli sitokinler (proenflamatuvar, anti-enflamatuvar ve osteoklastogenezi düzenleyen sitokinler) ile implant çevresindeki klinik durum arasındaki korelasyonları incelemiştir. Yapılan çalışmaların büyük bir kısmı IL-1 β ve TNF- α seviyelerini değerlendirmiştir. Meta-analizlere dayanan veriler, IL-1 β salınımının sağlıklı implant bölgelerine kıyasla peri-implant mukozitis ve peri-implantitis vakalarında anlamlı düzeyde arttığını göstermiştir. Bununla birlikte, IL-1 β seviyeleri açısından peri-implant mukozitis ile peri-implantitis arasında belirgin bir farklılık saptanmamıştır (151).

Peri-implantitis bölgelerinin, sağlıklı implant bölgelerine kıyasla TNF- α seviyelerinde önemli bir artış ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Buna karşılık, yapılan araştırmaların büyük bir kısmı sağlıklı ve peri-implantitisli bölgeler arasında çoğu proenflamatuvar ve antienflamatuvar sitokinlerin seviyelerinde anlamlı bir fark tespit edememiştir. Sistematik incelemeler, PİSS içerisindeki proenflamatuvar sitokinlerin (özellikle IL-1 β) değerlendirilmesinin peri-implant sağlığı ile hastalık arasında ayırım yapmada faydalı olabileceğini, ancak peri-implantitisin başlangıcını belirlemek için yeterli bir biyobelirteç olmadığını göstermiştir (152).

1.4. Peri-İmplant Hastalıkların Tedavileri

Peri-implant hastalıkların tedavisinin temel hedefleri, enfeksiyöz ve enflamatuvar süreçlerin tamamen ortadan kaldırılması, hastalığın ilerleyişinin durdurulması ve implant çevresinde fonksiyonel ve estetik bütünlüğün korunarak restorasyonunun sağlanmasıdır. Tedavi süreci, peri-implant hastalıkların etiyolojisi, patogenezi ve önlenmesi konusunda hastaların bilinçlendirilmesi ve ağız hijyeni eğitimi ile başlamaktadır. Bakteriyel biyofilmin ana etiyolojik faktör olduğu bilinmekle birlikte, hastalığın şiddeti ve prognozu üzerinde etkili olan sistemik ve lokal faktörlerin de belirlenerek kontrol altına alınması gerekmektedir. Sigara kullanımı, kontrolsüz diyabet gibi sistemik faktörler hastalığın ilerleyişini hızlandırırken, protetik restorasyonların tasarım hataları, fazla siman artıkları ve temizlenebilir olmayan üst yapılar gibi lokal faktörler enfeksiyon riskini artırarak tedavi başarısını olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Bu nedenle, peri-implant hastalıkların yönetimi yalnızca enfeksiyon kontrolü ile sınırlı kalmamalı, aynı zamanda bireyselleştirilmiş yaklaşımlarla hasta bazlı risk faktörleri de ele alınarak tedavi süreci multidisipliner bir anlayışla yürütülmelidir (3).

Peri-implant mukozitis, cerrahi müdahaleye gerek kalmadan mekanik tedavi yöntemleri ile etkili bir şekilde yönetilebilmektedir. Tedavi süreci, küretler, ultrasonikler ve polisaj malzemeleriyle yüzey parlatması yapılarak supramukozal ve submukozal biyofilmin, kalsifiye dental plağın ve patolojik birikintilerin tamamen uzaklaştırılmasını içermektedir. Mekanik debridmana ek olarak, antimikrobiyal ajanların (örneğin, klorheksidin irrigasyonu ve antiseptik gargaralar) kullanımı, tedavi başarısını artırarak enflamasyonun kontrol altına alınmasına katkıda bulunabilmektedir. Bu kombinasyon tedavisi, peri-implant mukozitisin ilerlemesini engellemek ve implant çevresindeki dokuların sağlığını korumak adına önemli bir yaklaşım sunmaktadır (153).

Peri-implantitis tedavisi, antimikrobiyallerin ek kullanımıyla birlikte cerrahi ve cerrahi olmayan müdahaleleri içermektedir. Cerrahi olmayan müdahaleler arasında antimikrobiyal irrigasyon, lokal antibiyotik uygulamaları, ultrasonik debridman, hava-toz püskürtmeli cihazlarla mekanik debridman ve lazer tedavisi yer alırken; cerrahi tedavi, tam kalınlıkta flep kaldırılması, degranülasyon, lazer veya mekanik aletlerle yüzey debridmanı, lazer veya antimikrobiyallerle yüzey dekontaminasyonu ve kemik grefti uygulamalarını kapsamaktadır. İki sistematik incelemeden elde edilen veriler, peri-implantitis tedavisi için en etkili müdahaleyi belirlemekte veya lokal ya da sistemik antibiyotik kullanımına yönelik spesifik önerilerde bulunmakta yetersiz kalmaktadır (154). İmplant yüzeyinin dekontaminasyonu, özellikle pürüzlü yüzeylere sahip implantlarda, halen zorlu bir süreçtir. Bazı tedavi yöntemlerinde, tedaviden 1 yıl veya daha uzun süre sonra peri-implantitis tekrarlama oranı neredeyse %100 gibi yüksek olup, tedaviye tekrar ihtiyaç duyulabilmektedir (155). Peri-implant kemik kaybını durdurmak amacıyla cerrahi müdahale gerekliliği öne çıkmaktadır. Ancak, cerrahi tedavi diş eti çekilmesine ve estetik kayıplara yol açabilecektir. Estetik açıdan yüksek taleplerin bulunduğu bölgelerde, peri-implantitis tedavisinin kesin çözümü, implantın çıkarılması, bölgenin greftlenmesi ve yeni bir implant yerleştirilmesi olabilir (3).

1.4.1. Peri-implant mukozitis tedavisi

1.4.1.1. Mekanik debridman

Tek başına mekanik debridman, implant yüzeyinin, implant boynunun ve implant üst yapısı “abutment”ın supramukozal ve submukozal debridmanını içermektedir. Bu müdahalenin temel amacı, implant yüzeyini değiştirmeksizin peri-implant biyofilm ve tartarı temizleyerek sağlıklı bir peri-implant mukozası oluşturmaktır (134,156,157). Farklı debridman sistemleri, genellikle implant yüzeyini ve/veya protez bileşenlerini bir polisaj lastiği ve polisaj patı kullanarak veya basınçlı hava-toz aşındırıcı sistemi sodyum-karbonat tozuyla birlikte parlatma işlemi yapılarak değerlendirilmiştir. Bu tür debridman sistemleri arasında, polieter-eterketon kaplı uçlara sahip küretler ve ultrasonik cihazlar bulunmaktadır (158).

1.4.1.2. Küretler

İmplant yüzeylerini özellikle debride etmek amacıyla farklı malzemelerden yapılmış küretler geliştirilmiştir. Yapılan *in vitro* çalışmalarda saf titanyum abutment yüzeylerinin alaşımlı abutmentlere kıyasla daha pürüzlü olduğu ve metalik düzensizlikler içerdiği gözlemlenmiştir. Alaşımlı abutment yüzeyleri ise daha düzgün ve düzenli freze izleri ile

karakterize edilmiştir (159). Çelik küretlerin dış sertliği, titanyumdan daha yüksek olup, bu nedenle titanyum implantları temizlemek için kullanılmaları önerilmez. Ancak, titanyum, zirkonoksit veya titanyum oksinitrür gibi diğer implant yüzeylerinde kullanılabilirler. İmplant yüzeyine metal küretle yapılan işlemlerin, düz titanyum yüzeyde bir çok çizik oluşturduğu ve yüzeyi pürüzlendirdiği, buna karşın pürüzlü titanyum yüzeyde ise yüzeyi düzleştirdiği ve çıkıntıları yassılaştırdığı yönündedir. Titanyum kaplı küretler, titanyum yüzeyine benzer bir sertliğe sahip olup, bu sayede yüzeyi çizmeden temizlik sağlayacağı düşünülmüştür (156). Ancak elektron mikroskobu ile incelendiğinde titanyum küretlerin implant yüzeyinde çok fazla çizik oluşturduğu izlenmiştir. Karbon fiber küretler, implant yüzeyinden daha yumuşak olup, yüzeye zarar vermeden bakteri birikintilerini temizler, ancak kırılabilirlikleri nedeniyle dikkatli kullanımı gereklidir (160). Teflon küretler de karbon fiber küretlere benzer özelliklere sahiptir ve basınçlı hava-toz aşındırıcı sistemlerle birlikte kullanımları tavsiye edilmektedir (161). Plastik küretler ise tüm küret türleri arasında en kırılabilir olanıdır ve sınırlı debridman kapasitesine sahip olup, bu nedenle sadece belirli durumlarda tercih edilmelidir (162). Plastik küretler titanyum yüzeyde herhangi bir değişikliğe neden olmaz ve yüzeyde gözle görülür bir değişiklik oluşturmazlar (163). Altın alaşımlı uçlu küretlerin ise tüm hijyen aletleri arasında en fazla yüzey hasarı ve partikül kalıntısı bıraktığı, Universal küretlerin de yüzey çiziklerine yol açtığı saptanmıştır. Ayrıca, rezin uçlu küretlerin yüzeyde çizik oluşturmadığı, ancak kalay oksitli pat kullanılan polisaj uygulamasının saf titanyum yüzeyde ince dairesel çiziklere neden olduğu tespit edilmiştir (159).

Titanyum, açık bir ortama maruz kaldığında yüzeyinde oluşan doğal oksit koruyucu tabakası sayesinde mükemmel korozyon direncine sahiptir. Buna rağmen, titanyum belirli çevresel koşullarda farklı korozyon türlerine maruz kalabilir (164). Oral implantlar için korozyon oluşturan durumlar arasında; pH değişiklikleri, bakteriler, kimyasal reaksiyonlar ve diğer kontaminantlar yer alır. Bakteriler çevre ortamın asidik olmasına sebep olan toksinler üretirler, bununla birlikte enflamasyon oluşur ve bu durum titanyum oksit tabakasının çözünmesi ve bozulmasına sebep olabilir (165). Ayrıca diş macunları çürük önleyici özellikleri için içeriğinde flor barındırır, flor titanyum oksit tabakasını çözerek implantların korozyona karşı koruyucu direncini azaltabilir (166). Mekanik etkiler (örneğin çiğneme ve okluzal yükler), mikroyarıklar ve oksit tabakasında çatlaklar oluşturabilir (167). Bununla birlikte implant yüzeyine uygulanan mekanik debridman implant yüzeyinde çizikler oluşturur ve titanyum partiküllerinin açığa çıkmasıyla birlikte titanyum oksit

tabakasını bozar ve implantı korozyona karşı savunmasız bir hale getirir. Kimyasal, biyolojik ve mekanik aşınmanın birleşmesi, titanyum korozyonunu daha da şiddetlendirir. Oliveira ve arkadaşları, implant korozyon ürünlerinin peri-implant mukoza üzerindeki etkilerine ilişkin titanyum partiküllerinin varlığında osteoklast aktivitesinin arttığını, bölgedeki makrofaj sayısının yükseldiğini ve titanyum bazlı nanoparçacıklarla kültürlenmiş insan hücrelerinde daha yüksek mutasyon oranları gözlemlendiğini rapor etmiştir (168).

Schenk ve arkadaşları çelik küretlerle yaptığı peri-implant mukozitis tedavisinde test grubuna ek lokal tetrasiklin uygulamasının faydalarını değerlendirmişlerdir. Çalışmanın sonuçlarına göre tetrasiklin uygulamasının sınırlı ek faydaları olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca bu çalışmada mekanik debridmanın sadece küretlerle uygulanmasının bakteriyel yükün azaltılmasında yeterli olmadığı gözlemlenmiştir (169).

Aimetti ve arkadaşlarının yaptığı 220 hastanın dahil olduğu randomize kontrollü bir klinik çalışmada kontrol grubuna titanyum ya da karbon-fiber kaplı uçları olan gracey küretler ve ultrasoniklerle mekanik debridman uygulanmış, test grubuna ise mekanik debridmana ek olarak diyet lazer uygulanmıştır. Çalışmanın 3. ay takip verilerine göre test ve kontrol grubu fark etmeksizin uygulanan tedaviler sonlanabilir cep derinliği ve sondlamada kanama gibi klinik parametrelerde iyileşme sağlamıştır. Test grubunda 110 hastadan 38'i ve kontrol grubunda 110 hastadan 34'ü tam iyileşme göstermiştir, gruplar arasında belirlenen parametreler ve hastalığın tedavisi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir (170).

Máximo ve arkadaşlarının peri-implant sağlık, mukozitis ve peri-implantitis durumlarını ve tedavilerini değerlendirdiği çalışmada, peri-implant mukozitis grubu için teflon kaplı küretler kullanılarak ve soydum karbonat tozlu basınçlı hava-toz aşındırıcı sistemlerin uygulandığı cerrahisiz tedavi uygulanmıştır. Takip süresi 3 ay olan bu çalışmada başlangıçta %11 olan yaklaşık 40 bakterinin bulunduğu kompleks kolonizasyonunun %1 seviyesine düştüğü rapor edilmiştir. Bu çalışmanın kısa dönem takip verilerini raporladığı ve uygulanan tedavilerin etkinliğinin daha iyi değerlendirilebilmesi için daha uzun takip süreli çalışmaların gerekli olduğu vurgulanmıştır (161).

Tapia ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen randomize kontrollü klinik bir çalışmada, peri-implant mukozitisli 48 hastada yalnızca plastik küretlerle mekanik debridman uygulanan kontrol grubu ile, buna ek olarak mevcut protezlerin oral hijyen uygulamalarına uygun şekilde modifiye edildiği test grubu karşılaştırılmış ve her iki grubun

klirik parametreler üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. 6 ay takip sonuçlarının belirtildiği bu çalışmada, her iki grupta da uygulanan mekanik debridmandan sonra klinik parametrelerde anlamlı iyileşmeler gözlemlenmiştir. Kontrol grubuna kıyasla protetik restorasyonun oral hijyen uygulamalarına elverişli şekilde modifiye edilmesi bu iyileşmelerin uzun dönem korunmasını sağlayarak peri-implant mukozitisin tekrarlamasını azaltmıştır (171).

Khan ve arkadaşlarının yaptığı bir randomize kontrollü klinik çalışmada peri-implant hastalıkların tedavisi için mekanik debridmanda titanyum küretlerin kullanımının peri-implant hastalık parametrelerinden sondlamada kanamada azalma ve sondlanabilir cep derinliğinin sığlaşmasında 1, 3 ve 6. ay takiplerinde fayda sağlamıştır. Enflamasyonun tamamen özölmesinin elde edilmesi zordur ancak klinik parametrelerde anlamlı iyileşme gözlemlenmiştir (172). Bu nedenle hastaların peri-implant sağlık durumunun kontrol altında olabilmesi için düzenli hastaya özel planlanmış takip ve kontrol randevuları ayarlanmalıdır. Couso-Queiruga ve arkadaşlarının yaptığı sistematik derlemede düzenli kontrollerine 3 ay aralıklı takiplerini aksatmadan gelen hastaların diğer hastalara göre peri-implant hastalıkların tekrar etme ihtimalinin anlamlı olarak daha az olduğunu göstermiştir (173).

1.4.2.3. Ultrasonik cihazlar

Ultrasonik cihazlarla birlikte Polietereketon kaplı uçlar ya da titanyum uçlar kullanılarak implant yüzeyini temizliği yapılmaktadır. Polietereketon kaplı uç, yüksek teknoloji plastik malzemeden yapılmış modifiye edilmiş bir uçtur ve paslanmaz elik bir çekirdeğe sahiptir. Titanyum uç ise grade V titanyumdan üretilmektedir. Bu uçlar implant yüzeyini kolayca temizler ve hasta için konforludur. Bu cihazın amacı, implant boynunun ve abutmentin etrafındaki tüm plak ve tartarı temizleyerek temiz ve pürüzsüz bir yüzey bırakmaktır (160).

Thöne-Muhling ve arkadaşlarının yaptığı pilot bir klinik çalışmada, peri-implant mukozitis tedavisi için plastik küretler ve ultrasonik polietereketon “PEEK” kaplı uçlar kullanılarak yapılan mekanik debridmana ek olarak klorheksidin uygulamalarının faydaları araştırılmıştır. Kontrol grubunda ve test grubunda uygulanan mekanik debridmandan 24 saat sonra bakteri sayılarında bir düşüş gözlemlenmiştir, ancak bu azalma tüm bakteriler ve gruplar için anlamlı değildi. *Parvimonas micra* neredeyse tüm zaman noktalarında implantlar ve dişlerde en yüksek sayılarda tespit edilmiştir. 24 saat sonrasında, implantlarda test grubunda ve dişlerde her iki grupta da anlamlı bir azalma gözlemlenmiştir. *A. Actinomycetemcomitans* ise erken dönem azalmasına rağmen implantlarda 8. ayda

başlangıçtaki seviyesinden yüksek seviyelere ulaşmıştır. Bu çalışmanın sonucunda gruplar arası anlamlı bir fark bulunamamıştır (160).

Ultrasonik cihazların implant yüzeyine etkisi, geleneksel metal ultrasonik uçlar, hem düz hem de pürüzlü titanyum implant yüzeylerinde belirgin yüzey topografyası değişikliklerine ve çiziklere neden olmaktadır. Titanyum uçlarınsa düz titanyum implant yüzeyinde gözle görülür izler ve çizikler oluşturduğu ve pürüzlü yüzeyleri değiştirdiği gözlemlenmiştir. Buna karşılık, bakır alaşımı üzerine gümüş kaplamalı uç veya plastik uç kullanıldığında titanyum yüzeyde belirgin bir değişikliğe yol açmadığı gözlemlenmiş ve bu uçların kullanımı desteklenmiştir (163).

Blasi ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çok merkezli bir klinik çalışmada toplam 89 hasta ve 141 implant plastik uçlu ultrasonik küretler, titanyum küretler, glisin tozlu basınçlı hava-toz aşındırıcı sistemler ve lastikle polisaj patı uygulaması olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır. Altı ay takipli olan bu çalışma peri-implant mukozanın enflamatuvar durumunun azaltılmasında dört grup arasında anlamlı bir fark bulamamıştır. Ancak, cerrahi olmayan tedavi peri-implant mukozitisin klinik parametrelerini iyileştirmede ve enflamasyonu azaltmada etkilidir. Lastikle polisaj patı uygulaması ve plastik uçlu ultrasonik küretler, titanyum küretler veya glisin tozu içeren basınçlı hava-toz aşındırıcı sistemler ile karşılaştırıldığında daha iyi tedavi sonuçları göstermiştir (174).

Riben-Grundstorm ve arkadaşları yaptığı çalışmada peri-implant mukozitisin karbon-fiber kaplı ultrasonik uçlarla tedavisinin erken dönemde enflamasyonun çözülmesine, sondlanabilir cep derinliğinin ve sondlamada kanamanın azalmasını sağladığı, ancak etkilenen bölgelerde enflamasyonun tamamen ortadan kaldırılmasının zor olduğunu belirtmektedir (175).

1.4.2.4. Basınçlı hava-toz aşındırıcı sistem “airflow” ve “perioflow” kullanımı

Basınçlı hava-toz aşındırıcı sistemler, sodyum bikarbonatın hava spreyi ile uygulanmasına dayanır. Bu sistemler genellikle dişlerin parlatılması ve yüzey lekelerinin giderilmesi amacıyla kullanılır, ancak yüksek aşındırıcılıkları (NaHCO_3 molekül büyüklüğü 60–70 μm) nedeniyle sert ve yumuşak dokulara zarar verebileceğinden implant tedavisinde kullanımları önerilmez (176). Son dönemde, düşük aşındırıcılığa sahip amino asit bazlı glisin (25–45 μm) veya eritritol (≈ 14 μm) tozu kullanan bir hava aşındırıcı sistemin, sert ve yumuşak dokulara zarar vermeden kök yüzeylerinden biyofilm temizliğinde etkili olduğu gösterilmiştir. Eritritol ve klorheksidin diglukonat bulunan yeni formüllü (EMS

AIRFLOW® PLUS Toz; EMS Electro Medical Systems, Nyon, İsviçre) hem supra hem subgingival plak uzaklaştırması için üretilmiştir. Bu sistemin implant yüzeylerinin debridmanı için kullanılması önerilmektedir (177). Sistem, ucunda üç adet dik açıyla yerleştirilmiş çıkış deliği bulunan, 1,7 cm uzunluğunda ve 0,8 mm çapında ince, esnek plastik bir tüpten oluşan özel tasarımlı bir başlık “nozzle” kullanır. Bu tasarım, hava-toz karışımının yatay olarak çıkmasını sağlar ve düşük basınç oluşturur; böylece çevre dokularda amfizem oluşumu engellenir. El aleti (Air-Flows EL-308/A; EMS Electro Medical Systems, Nyon, İsviçre) implant yüzeyine temas ettirilmeden, koronalden apikale doğru dairesel hareketlerle yönlendirilmelidir. Üretici firmanın önerisine göre, her bölge (mezial, distal, vestibüler ve oral) için uygulama süresi 5 saniye ile sınırlı tutulmalıdır (178). Ayrıca, başlığın cep içinde mezial, lingual, distal ve bukkal bölgelerde yaklaşık 15 saniye boyunca tutulması ve implant çevresinde tüm açıkta kalan yüzeyi kapsayacak şekilde dairesel hareketlerle ilerletilmesi önerilmektedir.

İmplant yüzeyine etkisi ise basınçlı hava-toz aşındırıcı sistemler titanyum yüzeyinde değişikliklere sebep olmaktadır. Bu değişiklikler; düz titanyum implant yüzeyinde düzensiz bir yüzey oluşturmak ve pürüzlü yüzeyin çıkıntılarını düzleştirmek şeklindedir. Amino asit glisin içeren aşındırıcı ise, sodyum bikarbonatlı hava-toz aşındırıcıya kıyasla titanyum implant yüzeyinde daha az yüzey pürüzlülüğü oluşturmaktadır (163). Eritritol tozu, glisin ve sodyum bikarbonata kıyasla daha küçük parçacık boyutuna sahip olması nedeniyle, basınçlı hava-toz aşındırıcı sistem uygulandığında titanyum yüzey yapısında değişiklik oluşturmayı büyük ölçüde sınırlayan bir malzeme olarak tanımlanmıştır (179).

2023 yılında Clementini ve arkadaşlarının yaptığı randomize kontrollü bir klinik çalışmada peri-implant mukozitisin cerrahisiz tedavisinde basınçlı hava-toz aşındırıcı sistemlerin ve Er:YAG lazerlerin ek kullanımı, sondlamada kanama ve sondlanabilir cep derinliği gibi klinik parametreleri iyileştirmiştir. Ayrıca, hastalığın tam olarak çözülmesi açısından, yalnızca submarjinal enstrümantasyonun kullanımına kıyasla herhangi bir önemli ya da klinik açıdan anlamlı fayda sağlamamıştır (180).

2015 yılında yapılan randomize kontrollü bir klinik çalışmada ultrasonik uçlarla glisin bazlı basınçlı hava-toz aşındırıcı sistemlerin peri-implant mukozitis tedavisindeki etkinliği değerlendirilmiştir. Bir yıllık takibi olan çalışmanın sonucunda her iki tedavi yöntemi de başlangıç zamanına göre sondlanabilir cep derinliğini ve sondlamada kanamayı azaltmada etkili olmuştur. Glisin tozlu basınçlı hava-toz aşındırıcı sistem kullanılan grupta 12. ayda hastalıklı bölge sayısı %8 ve ultrasonik grubunda %17 olarak rapor edilmiştir. Bu olumlu

verilere rağmen bu çalışmada da implant çevresinde enflamasyonun tamamen çözülmesini sağlamanın ne kadar zor olduğu vurgulanmıştır (175).

Ji ve arkadaşlarının yaptığı randomize kontrollü bir klinik çalışmada peri-implant mukozitis tedavisinde mekanik tedaviye ek olarak glisin tozlu basınçlı hava-toz aşındırıcı sistemlerin kullanımının ek faydaları değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, 1. haftada glisin tozlu basınçlı hava-toz aşındırıcı kullanılan grupta kanama indeksi kontrole göre daha yüksek bulundu, bu durum basınçlı hava-toz aşındırıcı sistemin mukozada oluşturduğu travmaya bağlı olabilir. Ancak 3. ay sonuçları değerlendirildiğinde iki grup içinde başlangıca göre anlamlı iyileşmeler gözlemlenmiştir fakat bu sonuçlar gruplar arası anlamlı farklılık göstermemektedir (181).

1.4.2.5. Lazerler ve fotodinamik tedavi

Lazer cerrahisinin kullanımını anlayabilmek için, lazer ışığının temel prensiplerini bilmek gereklidir. Diğer ışık kaynaklarının aksine, lazerler koherent (eş fazlı), monokromatik (tek dalga boyunda) ve kolime (paralel ışın demeti) elektromanyetik ışık yayarlar. Bu özellikler, lazerleri benzersiz uygulamalara uygun hale getirir. Cerrahide en yaygın kullanılan lazerler, elektromanyetik spektrumun kızılötesi (infrared) kısmında yer alan dalga boylarında ışık yayarlar: Neodimiyum: Yttriyum-Alüminyum-Garnet (Nd:YAG) lazer ($\lambda = 1064$ nm), Erbiyum: Yttriyum-Alüminyum-Garnet (Er:YAG) lazer ($\lambda = 2940$ nm), Er,Cr:YSGG ($\lambda = 2780$ nm), Diyot lazer (810 nm ve 906 nm) ve CO₂ lazer ($\lambda = 10600$ ve 9600 nm) (182). Görünür ışık spektrumunda, argon lazerleri 458 ile 515 nm arasında ışık yayarken, excimer lazerler ultraviyole bölgesinde (100–400 nm) yer alır. Bu ultraviyole lazerler nekroz yaptığı için tercih edilmemektedir (183). Bir lazer sisteminin kesme (insizyon), buharlaştırma (vaporization) veya koagülasyon için uygun olup olmadığı; dalga boyu, enerji yoğunluğu (fluens), dokuların optik özellikleri ve lazerin kullanım şekline bağlıdır. Sürekli modda çalışan lazerler, sabit ve kararlı enerji sağlar. Atımlı (pulsed) lazer sistemleri ise enerji patlamaları şeklinde çalışır (182). Ultraviyole spektrumunda (100–380 nm) çalışan lazerler, dokuları iyonize edebilir; bu süreç fotokimyasal desorpsiyon olarak adlandırılır. Daha uzun dalga boyundaki lazerler —özellikle 700–10.000 nm aralığındaki kızılötesi lazerler— dokuda belirgin ısı artışına neden olur. Cerrahide kullanılan lazerlerin çoğu bu gruba girer ve termal lazerler olarak sınıflandırılır. Bu tür lazerlerin ışığı hızlıca ısı enerjisine dönüşür ve bu da: proteinlerin denatürasyonuna (yapı bozunumu), dokunun parçalanmasına, hücre içi suyun mikro-patlamasına ve karbonizasyona (yanma, kömürleşme) yol açar (184). Bu çeşit çalışan lazerler fototermal ablasyon yaparlar bunlar;

Nd:YAG, CO₂ ve diyot lazerlerdir. Bu lazerler suda iyi absorbe olmasına rağmen dental sert dokularda iyi absorbe olmazlar bu nedenle sert dokuların ablasyonu sırasında aşırı termal ısı artışı gözlemlenir. Ancak Er:YAG lazerler hem 2940 nm dalga boyu suyun absorpsiyonu ile yüksek uyumlulukta olmasıyla birlikte hidroksiapatit absorpsiyonu da yüksektir (183). Er:YAG lazerden üretilen enerji, biyolojik dokuların su molekülleri ve su içeren organik bileşenleri tarafından seçici olarak absorbe edilir; bu da suyun ve organik bileşenlerin buharlaşmasına neden olur ve bu süreç sırasında oluşan ısı nedeniyle termal etkilere yol açar bu durum fototermal buharlaşma olarak adlandırılır. Ayrıca, sert doku işlemlerinde su buharının oluşumu, dokunun içinde iç basıncın artmasına neden olur; bu da mikropatlama “microexplosion” olarak adlandırılan patlayıcı bir genişleme ile sonuçlanır. Bu dinamik etkiler, dokuda mekanik çökme meydana getirerek ‘termomekanik’ veya ‘fotomekanik’ ablasyonla sonuçlanır (183). Bu da Er:YAG lazerin, hem sert hem yumuşak dokuda kullanılabilmesini sağlar, ayrıca dokuya temassız çalışır ısı üretimi düşüktür ve nekroz riskini azaltır, titanyum yüzeyine zarar vermeden ablasyon ile dekontaminasyon sağlar. Lazer kullanımı, antimikrobiyal, fiziksel ve ablasyon özellikleri nedeniyle peri-implantitis tedavisinde önerilmiştir. Bu bağlamda, Er:YAG lazeri, subgingival plak ve kalkülüsün etkili bir şekilde uzaklaştırılmasını sağlayarak implant yüzeyine önemli ölçüde zarar vermeden tedavide en yüksek potansiyele sahip lazer türü olarak öne çıkmaktadır (185). Bu lazer, konik şekilli safir uç içeren özel bir el aletiyle, cep çevresinde paralel ve yarım daire şeklinde hareket ettirilerek kullanılır. Lazerin ayarları, 100 mJ enerji ve 10 Hz frekans şeklinde olmalıdır (186).

Bengtsson ve arkadaşlarının 2025 yılında yaptığı randomize kontrollü klinik çalışmaya göre Er:YAG lazerin veya ultrasonik cihazların kullanımı fark etmeksizin peri-implant mukozitisin tedavisinde sondlamada kanama ve sondlanabilir cep derinliğinin azalmasında etkili olmuştur. Ancak 6. ay takibinde lazer uygulanan test grubunda kontrol grubuna kıyasla daha az enflamasyonlu bölge tespit edilmiştir ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlemlenmemiştir (187).

Clementini ve arkadaşlarının 75 hasta üzerinde 2023 yılında yaptığı randomize kontrollü klinik çalışmada; peri-implant mukozitis tedavisi için Er:YAG lazer ya da eritritol tozlu basınçlı hava-toz aşındırıcı sistem kullanılmıştır. Peri-implant mukozitisin cerrahi olmayan tedavisinde, glisin tozlu basınçlı hava-toz sistemi ve Er:YAG lazerin yardımcı olarak kullanımı, sadece submukozal enstrümantasyona kıyasla sondlamada kanama, sondlanabilir cep derinliği azalması veya hastalığın tamamen iyileşmesi açısından anlamlı

ya da klinik olarak belirgin bir fayda sağlamamıştır. Uygulanan üç tedavi yöntemi de benzer klinik iyileşmeler göstermiştir. Altıncı ay sonunda, kontrol ve Er:YAG lazer gruplarındaki implantların %29’unda, basınçlı hava-toz aşındırıcı sistem grubundaki implantların ise %31’inde hastalığın tam iyileşmesi elde edilmiştir (180).

Diyot lazerler yüksek ısı ile dokuda koagülasyon, vaporizasyon ve karbonizasyon oluşur, daha çok yumuşak doku cerrahilerinde tercih edilmekle birlikte fotoaktif boya ile kullanımı reaktif oksijen türleri oluşturarak bakterileri öldürür, bu duruma ise fotodinamik ablasyon denir (188). Yakın zamanda önerilen bir protokole ise, fenotiyazin klorür boyası (3 dakika uygulanır) ile birlikte, 660 nm dalga boyunda, 100 mW gücünde ve 10 saniye süreyle her cepte uygulanan diyot lazerin kullanımı, ardından %3 hidrojen peroksit ile irrigasyon önerilmiştir (189).

Pourabbas ve arkadaşlarının 52 hasta üzerinde yaptığı randomize kontrollü klinik bir çalışmada 805 nm dalga boyuna sahip lazer ve indosiyanin yeşili kullanılarak uygulanan fotodinamik tedavinin, mekanik tedaviye ek olarak uygulanmasının, peri-implant mukozal enflamasyonun klinik veya biyolojik parametrelerinde herhangi bir ek iyileşme sağlamadığı sonucuna varılmıştır (190).

Bu sonuçlara rağmen peri-implant mukozitis tedavisinde lazerin yardımcı tedavi olarak kullanımına ilişkin veriler sınırlıdır. Bu yaklaşımın potansiyel faydasını değerlendirmek için gelecekte daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

1.4.2.6. Kitosan “chitosan” fırça

Kitosan fırça titanyum fırçalar gibi implant yüzeyini dekontamine etmek için kullanılan mikromotora takılan ve düşük devirde kullanılan bir mekanik debridman aracıdır. Kitosan, kitin’in deasetilasyonu ile elde edilen lineer bir aminopolisakkarittir. Kitin ise, kabuklu deniz hayvanlarının kabuklarında çok miktarda mevcut olan ve yeryüzünde selülozdan sonra en fazla bulunan doğal bir biyopolimerdir. Bu polimerin tel şeklinde fırça haline getirilmesiyle üretilen kitosan fırça titanyum yüzeyine zarar vermez ve biyoyumlu olduğu için etrafa saçılan partikülleri çevre dokularda enflamasyona sebep olmaz. Kitosan aynı zamanda pozitif yüklü amin grupları içerir ve bu sebeple genellikle negatif yüklü olan(özellikle gram-negatif bakteriler) bakteri hücre zarına bağlanır ve hücre zarı bütünlüğünü bozar, permabilitiyi artırır bununla birlikte hücre içeriğinin sızmasına ve ölümüne sebep olur. Bu mekanizması kitosanın antimikrobiyal özelliklere sahip olmasını sağlar ve mekanik debridmanın yanında kimyasal olarak da biyofilm kontrolüne katkı sağlar (191).

Wohlfahrt ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptığı randomize pilot bir klinik çalışmada titanyum küretlerle kitosan fırça kullanımının peri-implant mukozitis tedavisinde etkinliği değerlendirilmiştir. Bu çalışmaya toplam 24 adet peri-implant mukozitis teşhisi almış dental implant dahil edilmiştir. Çalışmadan elde edilen 6. ay verileri iki tedavi şeklinin de enflamasyonun ve klinik parametrelerin iyileştirilmesinde etkili olduğunu göstermiştir. Bu araştırmaya dayanarak kitosan fırçalar peri-implant hastalıklar için etkin bir tedavi yöntemi olabilir. Bunun etkinliğini daha etkili araştırmak için çok merkezli bir çalışma yürütülmeye başlanmıştır (192).

1.4.2.7. Yardımcı antimikrobiyaller ve antiseptikler

Mekanik debridmanın tek başına doku sağlığı ile uyumlu bakteri düzeylerine ulaşmada yetersiz kalabilmesi nedeniyle, antiseptikler ve antibiyotikler gibi yardımcı tedavi yaklaşımları önerilmiştir (193). Triklosan, metal iyonları, esansiyel yağlar ve klorheksidin vb. gibi antiseptik ağız gargaraları kullanılmıştır. Klorheksidin bazlı ağız gargaralarının diğer antiseptiklere kıyasla çok üstün özellikler göstermesi sebebiyle çoğu antiseptik ağız gargarası artık günümüzde rutin kullanılmamaktadır (194,195).

Klorheksidin diglukonat (CHX), iki simetrik 4-klorofenil halkası ve iki biguanid grubunun merkezi bir hekzametilen zinciri ile bağlanmasıyla oluşan sentetik, katyonik bir bisguaniddir. Klorheksidin genellikle diglukonat tuzu formunda kullanılır. Klorheksidin, fosfolipidler ve bakteriyel hücre zarındaki lipopolisakkaritlerle etkileşime giren, pozitif yüklü, hidrofobik ve lipofilik bir moleküldür. Bu etkileşimden sonra, aktif veya pasif bir taşıma mekanizması yoluyla bakteriyel hücre içine girer. Geniş spektrumlu antibakteriyel (hem gram-pozitif hem gram-negatif bakterilere karşı etkili) özelliği vardır aynı zamanda bazı mantar türlerine (Ör. *Candida albicans*) karşı da etkilidir. İnsan hücrelerine toksik etkisi düşüktür, ancak yüksek konsantrasyonlarda sitotoksik olabilir. Klorheksidin, bakteri hücre zarının fosfat gruplarına elektrostatik olarak bağlanır, hücre zarının yarı geçirgenliği bozar. Düşük düzeylerde(%0.2) hücre içi madde kaybına yol açar ve bakteriyostatik etki gösterir. Yüksek konsantrasyonlarda (%2) ise klorheksidin, hücre zarını tamamen parçalar, sitoplazmanın dışarı sızmasına ve bakterisidal etki ile bakterilerin hızlı bir şekilde ölümüne yol açar. Substantivitesi yüksek olan klorheksidin aynı zamanda diğer antiseptik ajanlara kıyasla daha iyi antiplak etki gösterir. Kjaerheim ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sonucunda bu antiplak özelliğinin yüksek misel konsantrasyonu ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Klorheksidinin bu yüksek misel konsantrasyonu moleküllerinin her birinin iki “başı” olmasından kaynaklanmaktadır (196). Klorheksidin diglukonat için substantivite

süresi yaklaşık 12 saat ve üzerindedir. Substantivite sayesinde diş yüzeylerine, mukozaya ve plağa bağlanarak uzun süreli antimikrobiyal koruma sağlar bu da diş hekimliğinde ağız gargarası olarak sıkça tercih edilmesinin sebeplerinden birisidir (197). Uzun süreli kullanımında dişlerde kahverengi renklenmelere neden olabilir. Geçici tat kaybı veya acı bir tat hissi oluşabilir. Yüksek konsantrasyonlarda yanma ve iritasyon yapabilir. Uzun süreli kullanım plak sertleşmesini artırabilir (198). Özetle; klorheksidin diglukonat, geniş spektrumlu, dokuya bağlanarak uzun süre etkili olan, hem bakteri üremesini durduran hem de yüksek konsantrasyonlarda bakterileri öldüren güçlü bir antiseptiktir. Özellikle cerrahi tedaviler sonrası ağız hijyen protokollerinde, periodontal ve peri-implant enfeksiyon kontrolünde etkinliği ile öne çıkar (197). Klorheksidin bazlı ürünler, mekanik tedavi sonrasında bakterilerin yeniden kolonizasyonunu önlemek ve hastaların ağız hijyenini desteklemek amacıyla mekanik debridmana yardımcı olarak kullanılmıştır. Farklı klorheksidin formülasyonları ve dozajları çeşitli çalışmalarla değerlendirilmiştir ve erken dönem klinik ve mikrobiyolojik etkinlikleri gösterilmiştir ancak oral ortamda hızlı rekolonizasyon oluşmasından kaynaklı uzun dönem anlamlı farklılıklar gösterilememiştir (199–201).

Heitz-Mayfield ve arkadaşlarının 2011 yılında gerçekleştirdiği peri-implant mukozitis tedavisinde randomize, plasebo kontrollü, çift kör çalışmada, antiseptik uygulansın ya da uygulanmasın mekanik debridmanın, çalışmanın 3 aylık süresi boyunca sondlamada kanamada ve sondlanabilir cep derinliğinde azalma sağladığı bulunmuştur. İyileşmenin büyük bir kısmı ise ilk ay içerisinde gerçekleşmiştir. Ancak, klorheksidin jelinin ek olarak kullanılmasının herhangi bir ek fayda sağlamadığı görülmüştür. Bu da, mekanik debridmanın ağız hijyeni uygulamaları ile birlikte uygulanmasının, peri-implant yumuşak doku iltihabını azaltmada etkili olduğunu göstermektedir (134).

Büchter ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada, farklı formülasyon ve uygulama protokollerine sahip klorheksidin bazlı ürünler (jel, irigasyon ve/veya gargara) kullanılmıştır. Bu çalışmada kontrol grubuna mekanik debridman ve klorheksidin uygulaması, test grubuna ise mekanik debridmanla birlikte %8.5 doksisisiklin hiklat (Atridox) lokal olarak uygulanmıştır. Her iki tedavi grubunda da başlangıçtan 18. haftaya kadar ölçülen sondlamada kanama, sondlanabilir cep derinliğinde ve klinik ataşman seviyesinde anlamlı iyileşme gözlemlenmiştir. Atridox ile tedavi edilen hastalarda bu klinik parametreler kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı daha iyi sonuçlar vermiştir (202).

Thöne-Mühling ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışma süresince, klorheksidin uygulanan test grubundaki implantlarda 1, 2 ve 4. aylarda kanama indeksi açısından anlamlı azalmalar görülmüştür. Kontrol grubunda ise 2. ayda enflamasyonda anlamlı bir azalma gözlemlenmiştir. Ancak bu çalışmanın 8. ay verileri kıyaslandığı zaman gruplar arası anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir. Bu da mekanik tedaviye ek olarak klorheksidin uygulamasının sadece erken dönemde etkili olduğunu göstermektedir (160).

Mukozitisin bulunduğu peri-implant bölgelerde, aynı hastaya ait diş eti iltihabı görülen dental bölgelere kıyasla, biyokütlesi daha düşük, daha az anaerobik ve ekolojik olarak daha basit biyofilmler bulunur. Ancak bu bölgelerde benzer düzeyde enflamatuvar yanıt gözlemlenmektedir; bu durum, konak dokusunun doğrudan implanta karşı verdiği tepkiyi düşündürmektedir. Mekanik debridmana ek olarak uygulanan antimikrobiyal yardımcı tedavi, kısa vadede hem dental hem de peri-implant biyofilm bileşimini etkileyerek daha az disbiyotik bir subgingival biyofilm oluşmasına neden olur. Ancak bu mikrobiyolojik değişiklikler, klinik yanıt üzerinde belirgin bir etki göstermemektedir (203).

Peri-implant mukozitis tedavisinde yardımcı klorheksidin kullanımının etkinliği konusunda mevcut kanıtlar çelişkilidir. Erken dönem faydaları olduğu gösterilse bile 6 ay ve daha uzun takipli çalışmalarda istatistiksel olarak anlamlı bir faydasının olmadığı gözlemlenmektedir.

1.4.2.8. Lokal olarak verilen antibiyotikler ve sistemik antibiyotikler

Lokal antibiyotikler, mekanik debridmanın antibakteriyel etkinliğini artırmak ve implant yüzeyindeki bakteriyel kolonizasyonu engellemek amacıyla kullanılmıştır. Lokal tetrasiklin uygulamaları, %25 (ağırlık/hacim) tetrasiklin hidroklorür içeren monolitik etilen vinil asetat lifleriyle yapılmıştır. Bu lifler, peri-implant boşluğuna birkaç dairesel katman halinde yerleştirilmiş ve lif tamamen yerleştirildikten sonra mukozal kenara izobütil siyanoakrilat yapıştırıcı ile sabitlenmiştir. Lif kaybı durumunda, 7 gün içinde yeni bir lif yerleştirilmiştir. İlk yerleştirmeden 10 gün sonra lifler çıkarılmıştır (169). Schenk ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışma literatürde peri-implant hastalıklar için cerrahisiz tedaviyle birlikte lokal antibiyotik uygulamasının ilk örneklerinden biridir. 8 hastada gerçekleştirilen supra ve submukozal mekanik debridmanla birlikte test grubuna belirtilen şekilde tetrasiklinin lokal uygulaması gerçekleştirilmiştir. Tedavi sonuçlarıyla ilgili veriler 2, 4, 6, ve 12. haftalarda değerlendirilmiştir. Bu çalışma, kontrollü lokal tetrasiklin uygulamasının, cerrahiye ihtiyaç duymadan peri-implant mukozal hiperplazi ve mukozitisin tedavisinde

etkili ve güvenli bir yöntem olabileceğini göstermektedir. Bu yöntem, özellikle cerrahiden kaçınılmak istenen vakalarda umut verici bir alternatif sunmaktadır (169).

Büchter ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptığı randomize kontrollü bir klinik çalışmada test grubuna mekanik tedaviye ek olarak lokal doksisisiklin uygulaması yapılmıştır. Bu çalışmanın 18. hafta sonuçlarına göre sondlamada kanama, sondlanabilir cep derinliği ve klinik ataşman seviyesi kazancı gibi klinik parametreler kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı seviyelerde daha iyi sonuçlar göstermiştir (202).

Sistemik antibiyotikler, lokal antibiyotik uygulaması kadar yoğun konsantrasyonlara ulaşamamasına rağmen PİSS’de etkili antimikrobiyal seviyelere ulaşarak, antibakteriyel mekanik etkilerin desteklenmesi amacıyla mekanik debridmana ek olarak uygulanmıştır. Bu bağlamda azitromisin (günde 500 mg, 4 gün) gibi farklı antibiyotikler kullanılmıştır (156). Bu çalışmanın sonuçları DNA hibridizasyon yöntemi ile incelenmiştir. Çalışma sonuçlarına göre tedaviden sonraki 1. ayda, test grubunda olmak üzere sadece bu zaman noktasında, *F. nucleatum spp. naviforme*, *S. pneumoniae*, *P. intermedia*, *T. forsythia* ve *T. denticola* için anlamlı ve daha düşük bakteri sayıları eğilimi gözlemlenmiştir (156).

Profesyonel plak temizliği ve ağız hijyeni uygulamalarına ek olarak kullanılan antiseptikler, lokal ve sistemik antibiyotikler gibi yardımcı yöntemlerin, erken dönem klinik parametrelerde iyileşme ve peri-implant sulkus florasında patojen bakterileri azaltmada etkili olsa da uzun takip süreli çalışmalarda enflamasyonun klinik belirtilerini azaltmada profesyonel plak temizliğinin ve oral hijyen uygulamalarının etkinliğini artırmadığı bulunmuştur (204).

1.4.2. Peri-implant mukozitis tedavisinde evde ağız hijyeni müdahaleleri

1.4.2.1. Mekanik plak kontrolü

Mekanik plak kontrolü, manuel veya elektrikli diş fırçalarının yanı sıra interproksimal yardımcı araçların kullanımını da içerebilir. Bu müdahalenin önemi, dental implantların uzun vadeli başarısının, implant etrafındaki plak kontrolüne bağlı olmasından kaynaklanmaktadır. Plak kontrolü, peri-implant mukozitisin birincil önlenmesi ve tedavi edildikten sonra ikincil önlenmesi için kritik bir faktördür ve etkili bir peri-implant destekleyici tedaviye dayanmaktadır. Aşağıda belirtilen öneriler, peri-implant mukozitisin birincil ve ikincil önlenmesine yönelik protokollerde yaygın olarak yer almaktadır:

Manuel kavramalı fırça “manual clutch-type brush”: İmplant abutmentlerinden plağın profesyonel olarak temizlenmesinden sonraki 6 hafta boyunca, günde iki kez implant başına

15 saniye süreyle kullanılmalıdır. Bu çalışmada implant yüzeyinin mekanik temizliği için, kavrama mekanizmasına sahip manuel bir fırça (TiBrush) tercih edilmiştir. Bu, implant etrafındaki plakların etkin bir şekilde temizlenmesine yardımcı olur (205).

Yumuşak Manuel Diş Fırçası ve İleri seviye arayüz temizliği: Özel implant diş ipi, tek demet fırçaları ya da interproksimal fırçalar gibi farklı destekleyici araçlar, çeşitli araştırma merkezleri tarafından önerilen protokoller dahilinde kullanılmaktadır. Bu tedavi, 6 yıl süresince günde iki kez uygulanması önerilmektedir (206).

Elektrikli Diş Fırçası: İmplant abutmentlerinden plağın profesyonel olarak uzaklaştırılmasından sonra, 6 hafta boyunca günde iki kez implant başına 30 saniye süreyle elektrikli diş fırçası kullanılmalıdır. Bu fırçalar, sonik frekans ve yüksek hızlı salınımı birleştirerek üç boyutlu bir fırçalama eylemi sağlar ve daha derin dental ve peri-implant temizliği sağlar (205).

Ters Dönüslü Elektrikli Diş Fırçası: Bu fırçalar, her 1,5 tur döndükten sonra 1,5 tur ters yönde döner ve 10 aralıklı kıl demetine sahiptir. Bu ters hareket, fırçalama eylemini artırarak kılların interproksimal ve subgingival bölgelere daha etkili şekilde ulaşmasını sağlar. Bitişik demetler ters yönde döner, bu da fırçanın belirli bir bölgeye yerleştirildiğinde dengeleyici bir etki oluşturur. Bu tasarım, salımlı, titreşimli veya akustik eylem modlarını kullanan diğer elektrikli fırçalardan farklıdır. Bu protokol, bu çalışmanın sınırları dahilinde 2 yıl boyunca günde iki kez uygulanmanın etkin olduğunu göstermiştir (206). Bu tedavi protokollerinin uygulanması sonucunda ters dönüslü elektrikli diş fırçası 2 yıllık takipte manuel fırçalama ile birlikte ileri seviye arayüz temizliği uygulamalarına kıyasla daha iyi implant sağ kalımları göstermiştir. Bunun sebebi elektrikli diş fırçası başlığının implant üzerindeki protetik restorasyonun sınırlarına daha iyi adapte olması ve protez yüzeyinde ve ara bölgelerdeki plağı etkin uzaklaştırabilmesi olabilir (206). Deneysel olarak oluşturulan peri-implant mukozitisin, profesyonel plak temizliği ve 3 hafta boyunca yeniden başlatılan ağız hijyeni uygulamaları ile anlamlı şekilde gerilediğini göstermiştir. PİSS’de TNF- α ve TGF- β_2 gibi biyokimyasal markerlar başlangıç ve deney sürelerince ciddi değişiklikler göstermemiştir ancak IL-1 β deney sürecinde ciddi artış göstermiş ve oral hijyen uygulamalarıyla birlikte 69 günün sonunda başlangıçtaki sağlık seviyelerine gerileyebilmiştir (133).

1.4.2.2. Kimyasal plak kontrolü

Kimyasal plak kontrolü, manuel veya elektrikli diş fırçaları ve diş arası temizleme cihazlarına ek olarak ek faydalar sağlayabilir. 6. Avrupa Periodontoloji Çalıştay'ında, periodontal tedavilerde kullanılan antimikrobiyallerin peri-implant hastalıklarının tedavisinde de etkinliğinin araştırılması ve başlangıçtaki iyileşmelerin uzun vadede ne ölçüde sürdürülebileceğinin belirlenmesi gerektiği vurgulanmıştır (207). Bu bağlamda, mekanik ağız hijyeni teknikleriyle birlikte farklı kimyasal ürünler değerlendirilmiştir. Bu destekleyici tedavi protokollerine örnekler aşağıda verilmiştir:

Triklosan/Kopolimer Diş Macunu: Bu diş macunu, 6 ay boyunca günde iki kez, her seferinde 60 saniye süreyle yumuşak kıllı bir diş fırçasıyla kullanılmıştır. İçeriğinde %0,3 triklosan ve %2,0 metil vinil eter-maleik anhidrit polimeri bulunan bu diş macunu, sodyum florür silika bazlı bir formülasyona sahiptir (208,209).

Florürlü Diş Macunu: %0,243 sodyum florür içeren silika bazlı diş macunu, yumuşak kıllı bir diş fırçası ile birlikte, 6 ay boyunca günde iki kez, her seferinde 60 saniye süreyle kullanılmıştır (208,209).

Esansiyel Yağ Gargarası: Diş profilaksisi sonrasında, Listerine ağız gargarası, 3 aylık bir süre boyunca günde iki kez, 30 saniye süreyle standart ağız hijyeni prosedüründen sonra kullanılmıştır (210).

Klorheksidin Gargarası: Yumuşak manuel diş fırçası, diş ipi veya tek demet fırçalar gibi araçlarla yapılan fırçalamaya ek olarak, günde iki kez %0,12 klorheksidin ile gargara uygulanmıştır. Bu tedavi protokolü, 24 ay boyunca günde iki kez kullanılmıştır ve klorheksidin gargarası, ters dönüşlü motorlu diş fırçası kullanımıyla birleştirilmiştir (206).

Ramberg ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada triklosan diş macununun peri-implant mukozitis olan hastaların oral hijyen uygulamalarındaki etkinliği değerlendirilmiştir. Bu çalışmada kontrol grubu rutin florürlü diş macunu (colgate, çürüklere karşı) ve %0.3 triklosan içeren diş macunu (colgate, total) kullanarak 6 ay boyunca ağız hijyen uygulamalarına devam etmişlerdir. Test grubunda sondlamada kanama %53.8'den %29.1'e düşmüştür, ancak kontrol grubunda %52.3'ten %58.8'e yükselmiştir. Ayrıca, sondlanabilir cep derinliğinde ve derin cep olan bölgelerdeki azalma test grubunda kontrole göre anlamlı derecede fazlaydı. Bu çalışmanın sonuçları triklosan içeren diş macunu kullanımının peri-implant mukozadaki enflamasyon ve klinik bulguları azaltacağını göstermektedir (209).

Ciancio ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada esansiyal yağ gargarası (listerine) ve placebo ağız gargarası kullanılan test ve kontrol gruplarından oluşmaktadır. Toplam 20 hasta çalışma öncesinde profilaktik olarak profesyonel plak temizliği yapılmış ve rastgele gruplara atanmıştır. Bu 3 aylık klinik çalışmanın sonuçları, günde iki kez 30 saniyelik antiseptik ağız gargarası kullanımının, rutin ağız hijyenine ek olarak uygulandığında, diş implantları çevresindeki plak oluşumunu azaltmada ve diş eti sağlığını iyileştirmede etkili olduğunu göstermektedir (210).

Bu çalışmalar ve tedavi protokolleri peri-implant mukozitisin tedavisi, genellikle biyofilm ve tartarın mekanik debridmanını içerir; bu, profesyonel müdahaleler veya evde kullanılan ağız hijyeni teknikleri ile gerçekleştirilebilir ve antimikrobiyallerin ek kullanımıyla ya da kullanımı olmadan yapılabilir. Profesyonel mekanik müdahalelerin, antimikrobiyallerin ek kullanımıyla veya ek kullanımı olmadan, peri-implant doku iltihabını önemli ölçüde azalttığı ve bu azalmanın sondlamada kanama azalması gibi klinik göstergelerle değerlendirildiği gösterilmiştir. Bu nedenle, peri-implant mukozitis, antimikrobiyallerin ek kullanımına gerek olmaksızın profesyonel mekanik debridmanla etkili bir şekilde tedavi edilebilmektedir. Evde kullanılan ağız hijyeni ürünleri söz konusu olduğunda, mekanik plak kontrolü ve antiseptik kullanımı, peri-implant mukozitisin tedavisinde sondlamada kanamayı azaltma ve bazen plak indeksini düşürme açısından fayda sağlayabilir. Özetle, peri-implant mukozitisin tedavisini inceleyen klinik çalışmalar, peri-implant doku iltihabını azaltmaya yönelik çeşitli etkili protokoller önermektedir ve bu nedenle klinisyenler, hastalarının özel durumlarına en uygun olanı seçmelidir (158).

1.4.3. Peri-implantitis tedavisi

1.4.3.1. Cerrahisiz tedavi

Peri-implantitisin cerrahi olmayan tedavisinin temel amacı, enfeksiyon kontrolünü sağlamak üzere, implant yüzeyinde birikmiş biyofilmin uzaklaştırılması ve bakteri yükünün hastalık oluşturma eşiğinin altına indirilmesidir. Bu nedenle çalışmalarda esas değerlendirme kriterleri, cerrahisiz tedavi sonrasında klinik enflamasyon belirtilerindeki azalma ile doku kalitesindeki iyileşmeyi ortaya koymayı amaçlayan klinik peri-implant değişkenlerdir. Bu yaklaşım, peri-implantitis ile etkilenmiş implantlarda cerrahi bir müdahaleye başlamadan önce başlangıç aşamasında dekontaminasyon ve debridman yapılmasının önemini göstermeyi hedeflemiştir. Başlangıçtaki bu tedavi aşaması, enflamasyonu azaltarak dokuların cerrahi işleme daha iyi koşullarda hazırlanmasına olanak sağlamaktadır (211). Dental implantların etrafındaki mekanik debridman, bazı özel

zorlukları beraberinde getirir. Bu zorluklar arasında periodontal ligamentin yokluğu, implant yüzeyinin değişken pürüzlülüğü ve farklı abutment bağlantı tipleri yer alır. Söz konusu özellikler, yalnızca profesyonel tedavi sürecini değil, hastanın günlük ağız hijyeni uygulamalarını da zorlaştırabilir; çünkü bu yüzeyler ağız ortamına maruz kaldığında biyofilm oluşumuna daha elverişli hale gelir (212).

1.4.3.1.1. Mekanik debridman

1.4.3.1.2. Küretler

İmplant yüzeylerinin mekanik debridmanı için kullanılan teknolojiler (küretler, hava aşındırıcı cihazlar, ultrasonik cihazlar ve lazerler) benzer amaçlarla peri-implantitis tedavisinde de kullanılmıştır. Ancak, burada temel fark bu uygulamaların daha çok subgingival bölgeye yöneltilerek açığa çıkmış implant yüzeylerinin dekontaminasyonunu hedeflemesidir. İmplant yüzeylerinin küretlerle temizlenmesine ilişkin olarak, peri-implant mukozitisin tedavisinde geçerli olan değerlendirmeler, peri-implantitisin cerrahi olmayan tedavisi için de geçerlidir.

Duarte ve arkadaşlarının yaptığı bir *in vitro* çalışmada parlak ve pürüzlü titanyum yüzeyinde kullanılan metal küretler, plastik küretler, Er:YAG lazer ve basınçlı hava-toz aşındırıcı sistemlerin yüzey üzerinde oluşturduğu etkiler değerlendirilmiştir. Bu araştırmanın sonuçları metal küretlerin, düz titanyum yüzeylerde daha yüksek düzeyde hasara neden olduğunu, ancak tüm aletlerin pürüzlü yüzeylerde benzer miktarda yüzey pürüzlülüğü oluşturduğunu göstermiştir. Bu nedenle, yüzey pürüzlülüğü dikkate alındığında, metal küretlerin düz implant yüzeylerinde kullanılması önerilmezken, test edilen tüm aletler pürüzlü yüzeylerin debridmanı için uygundur. Ek olarak, muhtemelen yüzey dokusunda meydana gelen değişiklikler ve aşındırıcı kalıntıların varlığı nedeniyle, metal küret ve basınçlı hava-toz abrasiv sistemiyle tedavi edilen pürüzlü yüzeylerde *Streptococcus sanguinis* yapışması daha düşük bulunmuştur (213).

Toma ve arkadaşları, bir randomize çalışmada, peri-implantitis tedavisinde üç mekanik yöntemi (basınçlı hava-toz aşındırıcı cihaz, titanyum fırça ve plastik küretler) karşılaştırmışlardır. Araştırmada, hava polisaj cihazı ve titanyum fırçanın plastik küretlere kıyasla daha etkili olduğu bulunmuş; ancak genel başarı oranının düşük olduğu belirtilmiştir (214).

Mevcut verilere dayanarak, peri-implantitisin cerrahi olmayan tedavisinin hastalığın tamamen iyileşmesinde etkili olmadığı görülmektedir; çünkü ana klinik parametrelerde sondlanabilir cep derinliğinde azalma (0,17–3,1 mm aralığında bir azalma) ve kemik

dolumu (%5,3 ile %57,1 arasında tamamen dolum) gibi parametrelerde sınırlı düzeyde iyileşmeler bildirilmiş ve hastalığın ilerleyen dönemlerde nüks etme eğiliminin belirgin olduğu gözlemlenmiştir (215). Bu nedenle, cerrahi olmayan peri-implant tedavi, klinik parametrelerde anlamlı bir iyileşme sağlayamadığında, cerrahi müdahaleler gibi ileri tedavi yöntemlerinin değerlendirilmesi önerilmektedir (216).

1.4.3.1.3. Ultrasonik cihazlar

Küretler ve basınçlı hava-toz aşındırıcı cihazlarla benzer şekilde, ultrasonik cihazların amacı da peri-implantitis tedavisi sırasında biyofilm ve kalkülüsün uzaklaştırılmasıdır, ancak implant yüzeyinin zarar görmemesi hedeflenir. Bu doğrultuda, karbon fiber, silikon veya plastik gibi farklı uç modifikasyonları önerilmiştir (217–219).

Konvansiyonel ultrasonik cihazlara yönelik bir diğer modifikasyon ise Vector sistemidir (Dürr Dental, Bietigheim-Bissingen, Almanya); bu sistemde yatay titreşim, rezonans halkası aracılığıyla dikey titreşime dönüştürülerek çalışma ucunun implant yüzeyine paralel hareket etmesi sağlanır (217). Vector sistemi, karbon fiber ve titanyum küretlerle karşılaştırıldığında, sondlama derinliğini azaltamamış ancak kanama oranını %63'ten %36'ya düşürmüştür. Ancak, titanyum küretler ve diğer teknolojiler peri-implantitis tedavisinde etkisiz bulunmuş ve mukozal enflamasyon üzerinde minimal etki göstermiştir (216).

1.4.3.1.4. Basınçlı hava-toz aşındırıcı sistem “airflow” ve “perioflow”

Peri-implantitisin cerrahisiz tedavisinde basınçlı hava-toz aşındırıcı sistemlerin uygulaması, peri-implant mukozitis tedavisiyle aynı prensipleri ve uygulama yöntemlerini içerir.

Sahm ve arkadaşlarının yaptığı bir randomize kontrollü klinik çalışmanın sonuçlarına göre peri-implantitisin cerrahisiz tedavisinde uygulanan hava-toz ve mekanik debridman tedavi prosedürlerinin 6 ayda karşılaştırılabilir ancak sınırlı klinik ataşman kazancı sağladığını ve glisin içerikli basınçlı hava-toz aşındırıcı sistemlerin mekanik debridmana göre önemli ölçüde daha az sondlamada kanamayla ilişkili olduğunu göstermiştir (178).

Güncel bilgiler dahilinde, basınçlı hava-toz aşındırıcı sistemler ve mekanik debridman, klinik, radyografik ve hasta tarafından bildirilen sonuçlar açısından karşılaştırılabilir kısa vadeli sonuçlara sahiptir. basınçlı hava-toz aşındırıcı sistemlerin uygulamasının, sondlamada kanama üzerinde kısa vadeli olumlu bir etkisi olduğuna dair bir

gösterge vardır, ancak ne airflow ne de mekanik debridman peri-implantitis tedavisinde tam bir tedavi olarak kabul edilemez (220).

Bununla birlikte peri-implantitis, mukozitise kıyaslandığında kemik kaybı olduğu için hastalığın durumu çok daha ilerlemiştir ve literatürün bize sağladığı verilere dayanarak cerrahisiz tedavisi uzun dönem başarılı olamadığı için cerrahi müdahale gerekliliği ortaya çıkmaktadır (204).

1.4.3.1.5. Lazerler

Lazerlerin peri-implantitisin cerrahisiz tedavisinde uygulanma prensibi peri-implant mukozitis tedavisindeki uygulama prensipleriyle aynıdır. Peri-implantitis kemik kaybıyla birlikte daha ilerlemiş bir lezyon olduğu için hastalık tedavisi daha kompleks ve zordur.

Renvert ve arkadaşlarının yaptığı bir randomize kontrollü klinik çalışmada peri-implantitisin cerrahisiz tedavisinde Er:YAG lazerlerin ve basınçlı hava-toz aşındırıcı sistemlerin etkinliği değerlendirilmiştir. İki tedavi modalitesinde de sondlamada kanamanın azalması, sondlanabilir cep derinliğinde azalma ve süpürasyonun ortadan kalkması gibi klinik parametrelerde iyileşme sağlansa da peri-implantitis hastalığının cerrahisiz tedavisi çok başarılı olmadığı için hastalığın tam tedavisinde başarı sağlanamamıştır (221).

Schwarz ve arkadaşlarının yaptığı randomize kontrollü klinik bir çalışmada, peri-implantitisin cerrahisiz tedavisinde Er:YAG lazerler ve plastik küretlerle mekanik debridmana ek olarak klorheksidin kullanımı kıyaslanmıştır. Çalışma toplamda 20 hasta ve 32 implant üzerinde gerçekleştirilmiştir. 3. ve 6. ayda Er:YAG lazer uygulanan grupta kontrol grubuna kıyasla sondlamada kanamada istatistiksel olarak anlamlı daha fazla azalma gözlemlenmiştir (222). Yine Schwarz ve arkadaşlarının yaptığı bir randomize kontrollü klinik çalışmada peri-implantitisin cerrahisiz tedavisinde tek doz Er:YAG lazer uygulaması yapılmış ve hastalardan 1, 3, 6, 9, 12 ve 24. aylarda biyopsi alınmıştır. Yapılan bu çalışmanın histolojik verilerinden elde edilen bilgiler sonucunda implantlar çevresinde zayıf ataşman gösteren, gevşek yapıda ve farklı kalınlıklarda fibröz doku gözlemlenmiştir. Bu durumun biyofilmin implant yüzeyinde değişiklik oluşturarak titanyum oksit tabakasını bozması ve implantın biyoyumluluğunu etkilemesinden kaynaklandığı düşünülmüştür (222). Bu düşünce yapılan bir *invitro* çalışmada kanıtlanmıştır. Osteosarkom kökenli osteoblastların mitokondriyal aktivite testleriyle yapılan çalışma, steril kontrol örneklerinin aksine, Er:YAG lazerin biyofilmle kontamine olmuş titanyum implantların biyoyumluluğunu geri kazandırmada yetersiz kaldığını göstermiştir (223). Sonuç olarak peri-implantitisin

cerrahisiz tedavisinde Schwarz ve arkadaşları yaptıkları randomize kontrollü klinik çalışmalarda Er:YAG lazerlerin peri-implantitisin cerrahisiz tedavisinde yetersiz kalabileceğini göstermiştir.

Schär ve arkadaşlarının 40 hasta üzerinde yaptığı bir randomize kontrollü klinik çalışmada ise peri-implantitisin cerrahisiz tedavisinde öncelikle titanyum küretlerle mekanik debridman ve ek olarak glisin tozlu basınçlı hava-toz aşındırıcı sistemler kullanılarak implant yüzey debridmanı yapılmıştır. Başlangıç tedavisinden sonra hastalar fotodinamik tedavi ve lokal uygulanan minosiklin mikroküreler gruplarına ayrılmıştır. Yapılan çalışma sonucunda hiçbir zaman dilimi için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmazken, grup içinde başlangıca göre 3. Ve 6. ay kontrollerinde sondlamada kanamada ve sondlanabilir cep derinliği ölçümlerinde anlamlı azalma gözlemlenmiştir (224).

1.4.3.1.6. Kitosan “chitosan” fırça

Kitosan fırçanın peri-implant hastalıklar için kullanımı yakın zamanda öne sürülmüş bir tedavi yöntemidir. Uygulaması cerrahi prosedür gerektirmediği için kolaydır ve peri-implantitisin cerrahisiz tedavisinde de mukozitis tedavisinde uygulandığı prensipler takip edilerek uygulanır.

Khan ve arkadaşlarının 2022 yılında gerçekleştirdiği randomize çok merkezli bir klinik çalışmada, titanyum küretler ve kitosan fırçaların peri-implantitisin cerrahi olmayan tedavisindeki etkinliği değerlendirilmiştir. Çalışmaya katılan 39 hasta, test ve kontrol gruplarına ayrılarak değerlendirilmiştir. Uygulanan tedavilerin 3. ve 6. ay kontrollerinde gruplar arası klinik olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Her iki grupta da plak indeksi düşük bulunmuş ve gruplar arasında bu açıdan bir farklılık gözlenmemiştir. Başlangıçta implant çevresinde püy varlığı, test grubu için %52.4 ve kontrol grubu için %64.7 olarak raporlanmıştır. Ancak, 6 aylık takipte püy varlığı test grubunda %33,3 oranında gözlemlenirken, kontrol grubunda bu oran %64,7 olarak raporlanmıştır. Peri-implantitis hastalığının tedavi edilebildiği durum kitosan fırça grubunda %9.5 ve titanyum küret grubunda %5.9 olarak belirtilmiştir (172).

Kitosan fırça ve bunun peri-implantlar üzerinde kullanımı ile ilgili veriler sınırlıdır. Literatürde veri eksikliği nedeniyle bu tedavi yönteminin etkinliğini tam olarak değerlendirebilmek mümkün değildir daha iyi planlanmış çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

1.4.3.1.7. Titanyum fırça

John ve arkadaşlarının yaptığı *in vitro* bir çalışmada SLA implant yüzeyini taklit eden titanium diskler üzerinde yeni geliştirilmiş anguldurva ile kullanılan döner başlıklı titanyumdan yapılmış fırça kıllarına sahip temizlik yönteminin etkinliği ve implant yüzeyine etkisi değerlendirilmiştir. Yapılan bu çalışmanın sonuçlarına dayanarak titanium fırçaların SLA implant yüzeyinde ciddi değişiklikler oluşturmaksızın implant yüzeyinin debridmanı için kullanılabileceği önerilmiştir (225). Titanyum fırçaların implant yüzeyine etkilerine taramalı elektron mikroskobu ile bakıldığı zaman; titanyum fırçalar implantın düz yüzeylerde ciddi çizikler ve pürüzlü yüzeylerde ise yüksek aşındırıcılığı ile birlikte düzleşen alanlar ve titanyum debris oluşumu gibi değişiklikler oluşturur (172). Titanyum fırçalar çalışma prensipleri nedeniyle uygulamaları ve etkinlikleri ile ilgili çalışmalar peri-implantitis tedavisinde cerrahi erişim flebi ile değerlendirilmiştir.

de Tapia ve arkadaşlarının yaptığı randomize kontrollü bir klinik çalışmada kontrol grubuna plastik uçlu ultrasonik mekanik debridman ve %3 hidrojen peroksit (H_2O_2) kullanılarak yapılan kimyasal detoksifikasyon uygulanmıştır. Test grubuna ise kontrol grubu tedavilerine ek olarak titanyum fırça ile mekanik debridman yapılmıştır. Her iki grupta da rejeneratif tedavi prensiplerine uygun olarak defekt allojenik greft materyali ile doldurulup kolajen bir membran örtülerek flep primer olarak kapatılmıştır. 12 aylık takibi olan çalışmada titanyum fırçanın ek kullanımı rejeneratif tedavide sondlanabilir cep derinliğinde azalma, sondlamada kanama ve kemik seviyesi için istatistiksel ve klinik anlamlı daha iyi sonuçlar sağlamıştır (226).

1.4.3.1.8. Kimyasal detoksifikasyon yöntemleri

Peri-implantitis üzerindeki etkisi hakkında güçlü sonuçlar çıkarmak için yeterli çalışma olmadığı için faydasına dair kesin bir sonuca varmak mümkün değildir. Genel olarak, klorheksidinin peri-implantitis tedavi sonuçları üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı yönünde bir eğilim gözlemlenmektedir. Peri-implant hastalıklar üzerindeki etkisini değerlendirmek için, özellikle klorheksidinin farklı uygulama şekillerini inceleyen daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (227).

1.4.3.1.9. Lokal veya sistemik antibiyotik uygulaması

Lokal veya sistemik olarak uygulanan antimikrobiyallerin kullanıldığı çeşitli protokoller de değerlendirilmiştir: Her tedavi bölgesine, tedavi sırasında ve 30. ile 90. günlerde olmak üzere, submukozal olarak 1 mg minosiklin ve 3 mg poliglikolid-ko-DL-laktid uygulanması (221), 1 mg minosiklin mikrokürelerinin tek doz olarak uygulanması

(228,229), 1 mg minosiklin mikrokürelerinin tedavi sırasında, 180. ve 270. günlerde uygulanması (230), %8,5 doksisisiklin ve %37 poli-DL-laktid içeren, biyouyumlu bir taşıyıcı (N-metil-2-pirolidon) içerisinde çözünmüş topikal bir solüsyonla irigasyon yapılması (231). Minosiklin kürelerin peri-implantitis tedavisine ek olarak uygulanması uygulama süresine bağlı olarak sondlama cep derinliği, sondlamada kanama, klinik ataşman kazancı ve çekilme gibi klinik parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı olumlu sonuçlar elde edilmesini sağlamıştır (232).

Renvert ve arkadaşlarının 2008 yılında gerçekleştirdiği randomize kontrollü bir klinik çalışmada kontrol grubuna mekanik tedaviye ek olarak klorheksidin, test grubuna ise minosiklin mikrokürelerin lokal uygulaması gerçekleştirilmiştir. Toplam 95 implantın dahil edildiği bu çalışmada klinik uygulama başlangıç, 30. gün ve 90. gün olmak üzere tekrar eden şekilde 3 kez uygulanmıştır. Kontrollerse 1, 3, 6, 9 ve 12. aylarda gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları tekrar eden mekanik tedaviyle birlikte minosiklin mikrokürelerin lokal uygulamasının peri-implant lezyonların tedavisinde istatistiksel olarak anlamlı daha iyi sonuçlar elde ettiğini göstermiştir (233).

Peri-implantitis tedavisinde tek başına ya da cerrahisiz tedavilere ek olarak uygulanan lokal antibiyotiklerin olumlu sonuçlar verdiği bildirilmiştir, ancak bu bulgular sınırlı kanıtlara dayanmaktadır. Cerrahisiz tedavilerle birlikte sistemik antibiyotik kullanımı ise soru işaretleri taşımaktadır. Lokal ve sistemik antibiyotiklerin birlikte uygulanmasının ise kalıcı bir etkinlik sağladığına dair veri bulunmamaktadır. Raporlanan antibiyotik türleri, uygulama yolları, doz rejimleri ve protokollerindeki çeşitlilik nedeniyle, peri-implantitis yönetiminde en etkili antibiyotik kullanımına dair kesin bir sonuca varılamamaktadır. Bununla birlikte, antimikrobiyal direnç olgusu göz önüne alındığında, sistemik antibiyotiklerin reçetelenmesinden kaçınılmalı, lokal antibiyotikler ise vaka ve bölgeye özgü fayda-risk değerlendirmesi yapılarak dikkatli kullanılmalıdır (232).

Yukarıda tanımlanan tüm debridman sistemleri, biyofilm ve kalkülüsün daha etkili bir şekilde uzaklaştırılması amacıyla birbirleriyle kombine edilerek de uygulanabilir. Mevcut verilere dayanarak, peri-implantitis tedavisinde cerrahi olmayan tedavilerin hastalığın çözülmesinde etkili olmadığı, çünkü ana klinik parametrelerde yalnızca sınırlı iyileşmelerin rapor edildiği ve hastalığın tekrarlama eğiliminde olduğu görülmektedir. Bu nedenle, cerrahi olmayan peri-implant tedavisinin klinik parametrelerde belirgin iyileşmeler sağlayamadığı durumlarda, ileri tedavi seçenekleri olarak cerrahi müdahalelerin düşünülmesi önerilmektedir (216).

1.4.3.2. Cerrahi tedavi

Literatürde peri-implant hastalıklarının cerrahi olmayan tedavisinin etkinliğinin sınırlı olduğu gösterilmiştir ve bu sonuçların olası bir açıklaması, implant yüzeyinin bakteriyel biyofilmle karşılaştığında yeterince dekontamine edilememesiyle ilişkili olabilir. Gerçekten de, dişli yapıların geometrisi ve implant yüzeyindeki modifikasyonlar, kemik kaybı meydana geldiğinde ve implant yüzeyleri, özellikle pürüzlü yüzeyler, bakteriyel biyofilmle karşılaştığında dekontaminasyonu zorlaştırabilir (234). Ayrıca, peri-implant lezyonlarının histopatolojisi, apikal yönde kemik kretiyle doğrudan temas eden enflamatuvar hücre infiltrasyonu ile karakterizedir ve bu da osseointegrasyon kaybına yol açar (235). Peri-implantitis ayrıca, doğal dişlerin etrafındaki şiddetli periodontal hastalıklarla benzer bir gram-negatif anaerobik mikrobiota ile ilişkilendirilmiştir ve bu durum yalnızca cerrahi olmayan tedavi ile kontrol edilmesi zor olabilir (193). Peri-implant enfeksiyonunun tedavisinin ek hedefleri olarak, peri-implantitis tedavisi, kemik rejenerasyonu sağlama ve yeniden osseointegrasyonu elde etme amacını da gütmelidir. Daha önce kontamine olmuş bir implant yüzeyinde doğrudan kemik-implant teması sağlanması, preklinik modellerde belgelenmiş olmakla birlikte, insanlarda hiçbir zaman gösterilmemiştir (236,237). Bu nedenle, peri-implantitisin cerrahi tedavisinin mantığı iki yönlüdür: implant yüzeyinin temizlenebilirliğini iyileştirmek ve yumuşak ve sert peri-implant dokularının anatomisini değiştirerek yeniden osseointegrasyonu elde etmektir. İmplant yüzeyi oral biyofilmlere maruz kaldığında kontamine olur ve iyileşmeyi desteklemek için yüzeyin dekontaminasyonu zorunludur. Peri-implant cerrahisi sırasında implant yüzeyinin dekontaminasyonu için mekanik, kimyasal ve lazer tedavileri dahil olmak üzere çok sayıda yaklaşım kullanılmıştır.

Henüz klinik kılavuzlar mevcut olmasa da, peri-implantitis tedavisinde, periodontitis tedavisinde kullanılan yöntemle benzer basamaklı bir tedavi yaklaşımı uygulanmaktadır (238). İlk aşamada, ağız hijyeni eğitimi, risk faktörlerinin kontrolü ve supra-mukozal enstrümantasyon yer alır. Orta ila şiddetli peri-implantitisle etkilenmiş implantlar, ardından cerrahi tedaviye alınır; bu da erişim sağlama, rezektif veya rekonstrüktif işlemleri kapsar (239).

1.4.3.2.1. Flep cerrahisi

İmplant yüzeyinin tam olarak dekontamine edilememesi, tedavi sonuçlarının sınırlı öngörülebilirliğinin başlıca nedenidir; bu durum, titanyum yüzeylerinin karmaşık mikro- ve makro-topografisi ile kemik defektlerinin anatomik yapısından kaynaklanmaktadır (240). mekanik (küretler, ultrasonik cihazlar, serum fizyolojik ile irrigasyon, hava-toz abrasiv

sistemleri, titanyum fırçalar, implantoplasti), kimyasal (sitrik asit, klorheksidin, topikal veya sistemik antimikrobiyaller), ve fiziksel (lazer, fotodinamik tedavi) dekontaminasyon yöntemleri tek başına veya kombinasyonlar halinde önerilmiştir (241–243).

1.4.3.2.1.1. Erişim flebi ve implant yüzey detoksifikasyonu

1.4.3.2.1.1.1. Mekanik dekontaminasyon

Mekanik dekontaminasyon, kontamine olmuş açık implant yüzeyindeki sert ve yumuşak doku birikintilerinin fiziksel olarak uzaklaştırılmasını içerir. Cerrahi tedavide erişim flebi ile birlikte implant yüzey detoksifikasyonu için kullanılan mekanik temizlik aletleri; küretler, ultrasonik uçlar, titanyum fırçalar, basınçlı hava-toz aşındırıcı sistemler ve lazerlerdir. İmplant yüzeyinin dekontaminasyonu kritik öneme sahiptir ve sıklıkla uygulanmaktadır (216). Mekanik dekontaminasyonun uygulama prensipleri ve etkinliği peri-implant mukozitis tedavisi ve peri-implantitisin cerrahisiz tedavisinde bahsedilmiştir.

1.4.3.2.1.1.2. Lazerler ve fotodinamik tedavi

Schwarz ve arkadaşları, erbiyum lazerlerinin sondlama sırasında kanama ve klinik ataşman seviyeleri açısından önemli avantajlar sağladığını gözlemlemişlerdir; ancak, gerçekleştirdikleri randomize kontrollü bir klinik çalışmada ileri peri-implantitis lezyonlarının tedavisinde Er:YAG lazer uygulamasının konvansiyonel mekanik tedavi ile karşılaştırıldığında klinik parametreler üzerinde anlamlı bir fark göstermekte başarısız olmuştur (244).

Fotosensitif boyaların (Ör: Toluidin mavisi, metilen mavisi, fenotiyazin klorür) periodontal ceplere uygulanması ve belirli bir dalga boyundaki ışıkla, genellikle diyot lazer (660–680 nm) aktive edilmesi, periodontal patojenlerin yok edilmesini sağlar. Bu işlem sürecinde uygulanan boya maddesi bakteri hücrelerinin duvarına yapışır, uygun dalga boyu ile uygulandığı zaman enerji kazanarak uyarılmış duruma geçer ve çevredeki oksijen ile etkileşime geçerek serbest radikaller oluşturur. Oluşan bu reaktif oksijen türleri hücre duvarını/zarını bozar, DNA ve enzimlerine zarar verir ve hücre içi yapıları oksitleyerek ölümüne sebep olur. Bu işlem sürecinde termal etki olmadığı için çevre dokulara da zarar vermez (184). Kronik periodontitisli bireylerde yapılan klinik çalışmalar, fotodinamik tedavinin gingival enflamasyonun azaltılmasında olumlu etkiler gösterdiğini ortaya koymuştur (245–247). Toluidin mavisi O aracılığıyla uygulanan fotodinamik tedavinin, ligatürle indüklenen peri-implantitis tedavisindeki etkileri köpeklerde araştırılmıştır. Bu çalışmanın sonuçları, *Prevotella intermedia/nigrescens*, *Fusobacterium* türleri ve *beta-hemolitik Streptokoklar* gibi bakterilerin sayısında azalma olduğunu göstermiştir (248).

Buna karşılık, azulen aracılı fotodinamik tedavi ile klorheksidin irigasyonu eşliğinde yapılan mukoperiostal flep cerrahisinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, *Prevotella* türleri, *Fusobacterium* türleri ve *beta-hemolitik Streptokoklar* açısından bakteri sayısında anlamlı bir fark bulunamamıştır (249).

1.4.3.2.1.1.3. Kimyasal dekontaminasyon

Kimyasal tedavilerin kullanımı, implant yüzeyini doğrudan uygun maddelerle uygulayarak dezenfekte etmek/dekontamine etmektir. Bu işlem için sitrik asit, hidrojen peroksit, klorheksidin ve/veya salin gibi kimyasallar kullanılmaktadır (250–253).

Zablotsky ve arkadaşlarının 1992 yılında gerçekleştirdiği *in-vitro* bir çalışmada hidroksiapatit kaplı implantlarda kimyasal detoksifikasyon yöntemlerinin hem implant yüzey pürüzlülüğüne hem de hidroksiapatit katman üzerine etkileri incelenmiştir. Bu çalışmada sitrik asit (30 sn, 1 dk ya da 3 dk), klorheksidin diğlukonat (%0.2'lik), hidrojen peroksit (H_2O_2), tetrasiklin, polymyxin B, stannöz florür ve plastik kavitrone ucu kullanılmıştır. Tüm tedavi grupları implant yüzeyinde mikroskopik olarak yüzey pürüzlülüğü kaybı gözlemlenmiştir, en büyük yüzey değişikliği ve çatlamlar sitrik asidin 3 dakikalık uygulandığı ya da polymyxin B uygulanan grupta gözlemlenmiştir. Hidrojen peroksit, stannöz florür ve tetrasiklin grupları için yüzeyde kalıntıları gözlemlenmiştir. Hidroksiapatit yüzey kalınlığını değerlendirdiklerinde ise en kalın tabaka 30 saniye ya da 1 dakika sitrik asit uygulaması gerçekleştirilen grupta gözlemlenmiş ancak bu kontrol ile kıyaslandığında anlamlı bulunmamıştır. Ancak sitrik asidin 3 dakikalık uygulaması anlamlı olarak çok daha ince hidroksiapatit kalınlığıyla sonuçlanmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre kimyasal ajanların rejeneratif tedaviler öncesi implant yüzeyinin detoksifikasyonunda kullanımının mekanik tedaviye ek faydaları olabileceği gösterilmiştir ancak 1 dakikayı geçen sitrik asit uygulamaları implant yüzeyini zayıflatacak ve bozacak etkiler oluşturmaktadır (254).

De Waal ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmalarda, 187 adet implantın peri-implantitis tedavisinde implant yüzeyinin %0.12 klorheksidin ve %0.05 setilpiridinyum klorür, %0.2 klorheksidin ya da plasebo içeren solüsyonla dekontaminasyonunun mikrobiyolojik ve klinik parametreler üzerindeki etkisini değerlendirmektedir. Bu çalışmalarda sadece %0.2 klorheksidin ve plasebo grupları ile test grubu kıyaslanmıştır. Test grubu ile yapılan implant yüzey dekontaminasyonu, kısa vadede anaerobik bakterilerin baskılanmasında %0.2 klorheksidin grubu kadar etkili olsa da, uzun vadeli klinik sonuçlarda

mekanik yüzey debridmanı ve plasebo uygulaması ile karşılaştırıldığında üstünlük göstermemiştir (255,256).

1.4.3.2.2. Rezektif cerrahi

1.4.3.2.2.1. İmplantoplasti ve apikale pozisyone flep

Apikale pozisyone flep yöntemi genellikle rejeneratif tedavinin uygun olmadığı ve estetik olmayan bölgelerde tercih edilmektedir. Bu tedavi yaklaşımının öncelikli amacı sondlabılır cep derinliğini azaltmak ve hastanın oral hijyen uygulamalarını kolaylaştırarak peri-implant dokuların sağlığını korumayı sağlamaktır. Bu cerrahi yönteminde genellikle ters bevel açılı insizyonlar tercih edilir ve implantın etkilenmiş boyun bölgesindeki dokular uzaklaştırılır ve implant yüzeyi dekontamine edilir. Genellikle çisel gibi el aletleri kullanılarak osteoplasti gerçekleştirilir. İşlem sırasında flebi apikal bir konumda sabitlemek için rahatlatıcı vertikal insizyonlar tercih edilebilmektedir (257). Defektin olduğu etkilenmiş implant boyununun açıkta bırakıldığı bu tedavi yöntemiyle birlikte daha agresif bir yaklaşım olarak, implant yüzeyinin düzgünleştirilmesi (yani, implantın pürüzlü yüzeyinin kaldırılması) önerilmiştir (258). Bu işlem, implantın pürüzlü yüzeyine rahatça tutunan plağın daha düzgün bir yüzey elde edilmesiyle birlikte plağın tutulumunu zorlaştırmayı/azaltmayı sağlayarak ağız hijyeni uygulamalarının etkinliğini arttırmayı hedefler. Bu prosedüre "implantoplasti" denir (258). Bu işlem özel frezler, aşındırıcılar ve taşlar kullanılarak bol su ile irrigasyon altında yapılır çünkü bu işlem sırasında önemli bir sıcaklık artışı ve geniş çapta yerel titanium kontaminasyonu meydana gelir (259). İmplantoplasti genellikle peri-implant kayıp kemik üstü ya da tek duvarlı defekt şeklinde olduğunda rezektif cerrahi ile birlikte uygulanır (216).

Romeo ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği randomize kontrollü bir klinik çalışmada kontrol grubuna rezektif cerrahi uygulanmış, test grubuna rezektif cerrahiyle birlikte açıkta kalan implant yüzeyinde implantoplasti gerçekleştirilmiştir. Cerrahi işlemden sonra gruplar 6, 12, 24 ve 36 ay olmak üzere takip edilmiştir. Bu süreçte 24 ay sonra kontrol grubundaki hastaların hala aktif enflamasyonun devamlılığı nedeniyle durdurulmuştur ve 2 adet implant mobilitesi nedeniyle sökülmüştür ve kontrol grubunun implant sağ kalımı %87.5 olarak rapor edilmiştir, bu sağ kalım test grubu için %100 olarak rapor edilmiştir. Kontrol grubunda daha az diş eti çekilmesi gözlenmiş olsa da, daha derin cepler ve daha fazla sondlamada kanama saptanmıştır. İmplantoplasti uygulanan grupta, 3 yıl sonra marjinal kemik seviyesi değişmemiştir. Buna karşın, kontrol grubunda 3 yıl sonra ölçülen değerler anlamlı düzeyde farklılık göstermiştir (258).

Charalampakis ve arkadaşları tarafından yakın zamanda yayımlanan bir raporda, peri-implantitis tedavisi sonrasında 9 ay ile 13 yıl arasında takip edilen 245 hastanın verileri sunulmuştur. Hastaların %54,7'sinde, peri-implantitisin ilerlemesi tam olarak engellenememiştir. Sigara kullanımı ve hastalığın erken başlaması, peri-implantitis tedavisinin başarısızlığı ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur. Cerrahi sırasında antibiyotiklerle birlikte uygulanan osteoplasti, lezyonların durdurulmasıyla anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur (260).

1.4.3.2.3. Rejeneratif cerrahi

Rejeneratif cerrahi tedavilerin iki ana amacı vardır; mukozal çekilmeyi önlemek için iyileşme sürecinde peri-implant doku boyutlarını desteklemek ve rejeneratif materyal ve tekniklerin kullanımıyla reosseointegrasyon elde etme ihtimalini arttırmaktır. Bu tür cerrahilerde genellikle intrakreviküler kesi yapılarak yumuşak doku boyutları korunur. Bukkal ve lingual periostal flepler kaldırıldıktan sonra, defektin degranülasyonu titanyum aletler kullanılarak gerçekleştirilir. İmplant yüzeyinin dekontaminasyonunun ardından, implant çevresine greft materyali yerleştirilerek defektin intraosseöz bileşeni doldurulur. Greftleme işlemi otojen kemik ya da kemik ikame materyalleri ile yapılabilir, yerleştirilen greftin üzerine, rezorbe olabilen ya da rezorbe olmayan bir membran yerleştirilebilir (250,261–263). Son olarak, flepler koronal pozisyona alınarak sütürlenir ve bu şekilde iyileşmenin sağlanması hedeflenir, bu iyileşme submerged (gömülü) ya da nonsubmerged (gömülmemiş) yaklaşımla yapılabilir (264).

Aghazadeh ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği peri-implant kemik içi defektlerin rejeneratif tedavisinde otojen kemik grefti ya da sığır kaynaklı xenojen greft kullanımının değerlendirildiği randomize kontrollü bir klinik çalışmada toplam 45 hasta tedavi edilmiştir. Kontrol ya da test grubu fark etmeksizin peri-implantitisin rejeneratif tedavisi sonlamada kanama, sondlanabilir cep derinliği ve süpürasyon gibi klinik parametrelerde anlamlı iyileşmeler sağlamıştır. Kullanılan greft materyali xenojenik materyal olan grupta materyalin radyografik özellikleri nedeniyle otojen kemik grefti kullanılan gruba göre daha fazla defekt dolumu gözlemlenmiştir ancak bu radyografik sonuç klinik olarak anlamlı bir farklılık yaratmamıştır (264).

Schlee ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği peri-implantitis defektlerinin rejeneratif tedavisinde defekt tipinin implant etrafındaki rejenerasyon potansiyelini etkilediği göstermişlerdir. RP1 kemik içi, RP2 kemik içi defekt ve dehisens ve RP3 horizontal kemik defekti olmak üzere 3 sınıfa ayrılmış defektlerde rejeneratif tedavinin sonuçları sırasıyla RP1

4,02 ± 0,96 mm, RP2 vakalarında 2,64 ± 1,58 mm ve RP3 vakalarında 2,34 ± 1,58 mm olarak verilmiştir. Bu da rejeneratif tedavilerde sadece implant yüzey dekontaminasyonu ile birlikte defekt morfolojisinin önemli olduğunu göstermektedir (265).

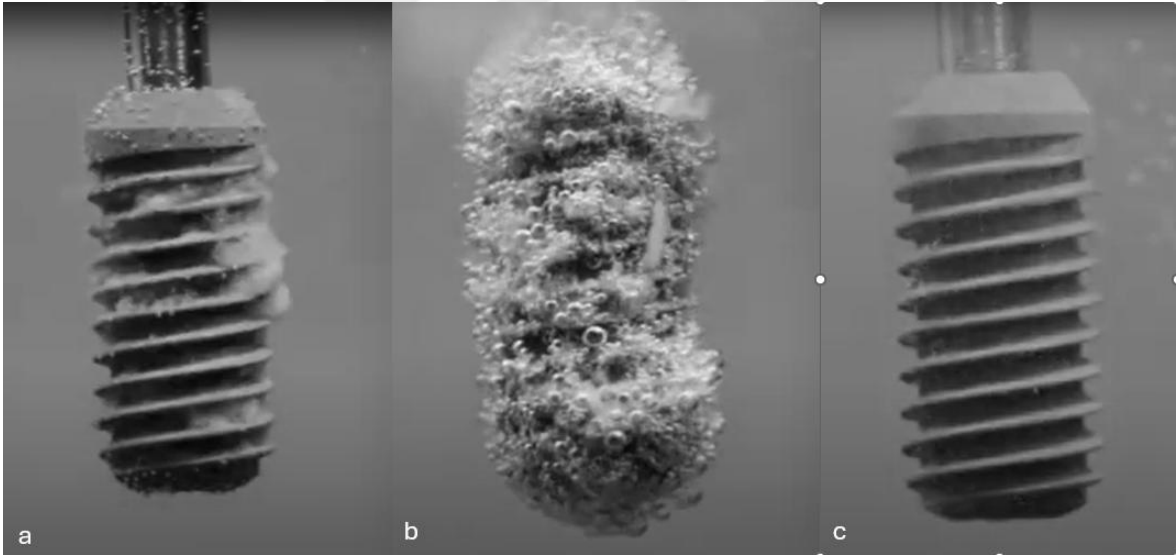
Roos-Jansa'ker ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği prospektif kohort bir çalışmada 36 hastada peri-implant kemik defektlerinin membranla ya da membransız rejeneratif tedavisinin etkinliği incelenmiştir. Her iki grupta da sondlamada kanama, sondlanabilir cep derinliği ve kemik seviyesi gibi klinik parametrelerde anlamlı iyileşmeler gözlemlenmiştir. Test grubunda 1,5 mm ve kontrol grubunda 1,4 mm defekt dolumu gözlemlenmiştir ancak bu değerler istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir. Bu çalışmada önemli olan diğer bir parametre ise membran ekspozudur. Peri-implant defektlerin rejeneratif tedavisinde membran ekspozu sık karşılaşılabilen bir durumdur ve rejenerasyon potansiyelini etkileyebilmektedir (262).

2020 yılında yapılan bir çalışmada peri-implantitisin cerrahi tedavisinde kontrol grubu (peri-implant defektin rejeneratif potansiyelinin üstünde kalan implant yüzeyine implantoplasti uygulanması ve defektin 1:1 oranında otojen ve xenojen kemik grefti ile doldurulup bir kolajen membranla kapatıldığı grup) ve test grubu (implant yüzeyine Er:YAG lazer uygulaması ile implant dekontaminasyonu ile birlikte defektin 1:1 oranında otojen ve xenojen kemik grefti ile doldurulup bir kolajen membran ile kapatıldığı grup) olmak üzere yapılan randomize kontrollü klinik çalışmadan elde edilen sonuçlarda lazer uygulamasının sadece sondlanabilir cep derinliğinin azaltılmasında klinik olarak anlamlı etkileri olduğu ancak klinik ataçman kazancı, kanama indeksi, radyografik kemik kazancı ve defekt boyununun azaltılması gibi parametrelerde anlamlı farklılık göstermekte başarısız olduğu rapor edilmiştir. Bu çalışmadan elde edilen bir diğer önemli bulgu ise bu cerrahi işlemlerde erken dönem membran ekspozunun tedavinin başarısını ciddi derecede etkilediği olmuştur (266).

1.4.3.2.4. Elektrolitik yüzey temizliği (GalvoSurge)



Şekil 1. GalvoSurge Cihazı ve Başlığı



Şekil 2. GalvoSurge ile elektrolitik yüzey dekontaminasyonu

Açıklama; a) biyofilm kaplı implant, b) cihazın çalışmasıyla implant yüzeyinde oluşan hidrojen baloncukları, c) biyofilmden arındırılmış dekontamine implant yüzeyi

1.4.3.2.4.1. Elektrolitik yüzey temizliği

Çoğu vakada, mevcut tedavi yöntemlerinin hiçbirisi enfekte implantları tamamen tedavi edememekte; bu durum, ya implantın değiştirilmesini gerektirmekte ya da yetersiz başarı oranları ve yüksek maliyetlerle sonuçlanmaktadır. Bu nedenle, enfekte implantların dekontaminasyonu için alternatif yaklaşımların araştırılması gereklidir. Biyofilmi ortadan kaldırmaya yönelik küretler, fırçalar, lazerler, pamuk pelletleri, soğuk plazma, hava-toz spreyleri gibi çeşitli ablatif yöntemler, dezenfektan veya antibiyotik ajanlarla birlikte ya da

tek başına kullanılmak üzere deneyler ve çalışmalar yapılmıştır. Hayvanlar üzerinde yürütülen çalışmalarında, önceden enfekte olmuş dental implant yüzeylerinde %39 ile %46 arasında yeniden osseointegrasyon sağlandığı bildirilmiştir (267). Ancak, bu oranın klinik olarak insanlarda hangi ölçüde gerçekleştiğine dair net bir kanıt bulunmamaktadır. Mevcut literatür, yayınlanmış yöntemlerin etkinlik açısından birbirine denk olduğunu ve hiçbir yöntemin zaman içinde istikrarlı sonuçlar elde edemediğini ortaya koymuştur (268). Takip çalışmaları, bazı yöntemlerde bir yıl içinde hastalığın %100'e varan oranlarda nüks ettiğini göstermiştir (269). Basıncılı hava-toz aşındırıcı sistemlerin eritritol ya da glisin tozuyla üretici firmanın talimatları doğrultusunda kullanıldığında implant yüzeyinden biyofilmi etkin bir şekilde uzaklaştırıldığı belirtilmektedir ancak yeniden osseointegrasyonun değerlendirildiği hayvan çalışmalarında ise tam bir yeniden entegrasyon sağlanamadığı gösterilmiştir (267). Klinik parametrelerde iyileşme sağlasa da yeniden osseointegrasyon sağladığı gösterilememiştir ayrıca diğer tedavi yöntemlerine üstünlüğünü de kanıtlanamamıştır (270,271).

Bu eksik temizlik etkinliğinin olası nedenleri arasında şunlar yer almaktadır; krater benzeri kemik defektlerinin varlığı, cihazın doğru aç ve mesafede çalışmasını engelleyerek temizlik etkinliğini azaltabilir. İmplant yüzeyinin makro ve mikro tasarımı, partiküllerin ulaşamayacağı alanlar oluşturabilir. Kullanılan partiküllerin boyutu, mikro yapılar içinde saklanmış çok daha küçük bakterilere ulaşmak için yetersiz kalabilir.

Bir *in vitro* çalışmada, *E. coli* ile kontamine olmuş implantlara 0–10 mA arasında sabit elektrik akımı uygulanmıştır. İki implant anot ve katot olarak yüklenmiş, her iki implantta da bakteri sayısında azalma görülmüştür. Anot olarak yüklenen implantlarda 75 mA üzerindeki akım, bakterilerin tamamen yok edilmesini sağlamıştır (272).

Zipprich ve arkadaşları implantı katot, platin kaplı titanyumu ise anot olarak kullanmıştır. Bu *in vitro* deneyde, implantlar laktik asitle tamponlanmış sodyum-iyot çözeltisine maruz bırakılmıştır. Bu tamponlama, çözeltinin bazikleşmesini önlemek için yapılmıştır. Su moleküllerinin hidrolitik ayrışmasıyla oluşan hidrojen katyonları, implant üzerine yük uygulandıkça ortaya çıkar. Bu hidrojen iyonları biyofilme nüfuz eder ve implant yüzeyinden bir elektron aldıktan sonra, implant yüzeyi ile biyofilm arasında hidrojen gazı oluşur. Oluşan hidrojen kabarcıkları, biyofilmi yerinden kopararak uzaklaştırır. Diğer tüm biyofilm giderme yöntemleri ablatif (yüzeyi kazıyarak/eriterek çalışan) iken, bu elektrolitik yaklaşım biyofilmin altından, doğrudan implant yüzeyinde çalışmaktadır ve implant yüzeyinin yapısından ya da alaşımından bağımsız olarak etkilidir (272). Daha sonra

potasyum iyot çözeltisinin, sodyum klorür çözeltilerine kıyasla daha yüksek akıma izin verdiğini ve bu sayede daha fazla hidrojen üretimi sağladığı tespit edilmiştir ve bu yüksek hidrojen üretimi de bakterisidal etkinliğini arttırmaktadır. İmplant yüzeyinde minimal değişiklik oluşturarak biyofilmi en etkili uzaklaştıran tedavi basınçlı hava-toz aşındırıcı sistemlerdir. Elektrolitik yüzey temizliğinin bakterileri implant yüzeyinde çalışarak öldürmesi ve biyofilmi uzaklaştırması yeni bir alternatif tedavi yöntemi olabilme potansiyeli göstermektedir (267).

Daha güncel bir *in vitro* çalışmada titanyum Grade 4 ve Grade 5 dahil olmak üzere, asidik pürüzlendirilmiş, kumlama uygulanmış ve anodize implant yüzeyleri test edilmiştir. Bu yüzeylerdeki bakterilerin uzaklaştırılma etkinliği, standart bir yöntem olan basınçlı hava-toz aşındırıcı sistem ile karşılaştırılmıştır. Yapılan çalışmada implant yüzeyleri farklı yöntemlerle dekontamine edilmiş bu işlem sürecinde kullanılan solüsyonlar depolanmış ve dekontamine edilen implantlar da ayrı agar kaplarında bakteri üremesi için uygun koşullar oluşturularak saklanmıştır. Çalışmanın sonuçları elektrolitik yöntemle temizlenen implant yüzeylerinde bakterilerin üremediğini göstermiştir. Buna karşılık, basınçlı hava-toz aşındırıcı sistem ile temizlenen implantların tamamında kanlı agar plakları bakteri üremesiyle tamamen kaplanmıştır. Ayrıca, basınçlı hava-toz aşındırıcı sistem yöntemiyle temizlik sırasında toplanan atıklar canlı bakteriler içermekteydi ve bu bakteriler agar plaklarında tekrar üreyebilmiştir. Bu da biyofilmi yeterli düzeyde temizleyemediğini göstermektedir, bu bulgu literatürde hayvan modellerinde yeniden osseointegrasyon oranlarının yalnızca %39–46 olarak rapor edilmesini açıklayabilir (267). İmplantın yiv açısı, mikro yüzey yapısı, büyük partikül kullanımı ve krater benzeri kemik defektleri göz önüne alındığında, üretici kılavuzunda belirtilen 3–5 mm çalışma mesafesi ve 30–60 derece açıyla çalışma koşullarına uyulsa bile, mikro yapının tamamen temizlenmesi yine de zor olabilir. Buna karşın, elektrolitik yöntem, implant alaşımı veya yüzey tipi ne olursa olsun, test edilen tüm implantları sterilize etmeyi başarmıştır ve implant yüzeylerinde ya da toplanan atıklarda hiçbir canlı bakteri tespit edilememiştir (267).

Sonuç olarak, elektrolitik yöntem, enfekte dental ve ortopedik implantların tedavisinde umut vadeden bir yaklaşım olarak görülmektedir.

1.4.3.2.4.2. Hayvan üzerinde yürütülen çalışmalar ve histolojik sonuçları

Gerçekleştirilen *in vitro* çalışmalardan elde edilen umut vadeci sonuçlardan sonra bu yeni yüzey dekontaminasyonu yönteminin etkinliğini kanıtlamak için hayvan deneyleri dizayn edilerek etkinliğini değerlendirmek için çalışmalara başlanmıştır. Schlee ve

arkadaşları 2020 yılında yayınladıkları hayvan deneyi ile dikkat çekici sonuçlar elde etmişlerdir. Bu hayvan deneyinde 8 beagle köpeğinde toplam 65 adet implant yerleştirilmiştir. Yerleştirilen implantların 49'u Straumann SLA yüzey özelliğine sahip implantlar ve 16'sı Nobel TiUltra yüzey özelliğine sahip implantlardır. Yerleştirilen implantlar doğal dişlerden 1,5 mm uzaklıkta ve implantların birbirleri ile arasında 6 mm mesafe olacak şekilde yerleştirilmiştir. İmplantlardan 57 tanesi tedavi edilmiş 8 tanesi kontrol amacıyla üzeri açılmadan bırakılmıştır. Kapalı iyileşme hedeflendiği için, implantların büyük ölçüde ekspoz olması istenmeyen bir sonuç olmuştur. Bu durum, muhtemelen defektlerin çoğunun horizontal (yatay) olması ve vertikal kemik augmentasyonu gerektirmesiyle ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, deney hayvanlarının (köpeklerin) cerrahi bölgelere ısıarak zarar vermesi, normal iyileşme sürecini bozmuş olabilir. Platform seviyesine kadar açığa çıkan implantlar, tam olarak yeniden rejenerasyon gösterememiştir ve bu nedenle istatistiksel analizden çıkarılmıştır. Bu durum, çalışmanın anlamlılığını ve genellenebilirliğini sınırlamaktadır. Sonuç olarak, örneklem büyüklüğü nedeniyle, implant yüzeyiyle temas halinde olan kemiğin yeniden oluşumunda uygulanan tedavi yöntemlerinden birinin diğerine üstünlüğü kanıtlanamamıştır. Ancak bu hayvan deneyinden elde edilen histolojik kesitlerde elektrolitik yüzey dekontaminasyonu ile birlikte rejeneratif tedavi uygulanan 8 adet implantta tam yeniden osseointegrasyon rapor edilirken bu sayı kontrol grubunda 0 olmuştur. Çalışmanın umut verici sonuçlarıyla birlikte çalışmada ligatür ipi yöntemi ile oluşturulan peri-implantitis defektleri implantlar arasında 6 mm mesafe olmasına rağmen defektlerin birbirleri ile birleşmesi ile sonuçlanmıştır bu da insanlardaki peri-implant defektlerden farklı şekilde ilerlediğini düşündürmektedir (273).

1.4.3.2.4.3. İnsan üzerinde yürütülen çalışmalar

Yapılan *in vitro* ve hayvansal deneylerden sonra elektrolitik yüzey dekontaminasyonu yönteminin etkinliğinin klinik olarak değerlendirilebilmesi için insan çalışmalarının yapılması planlanmıştır. Yine Schlee ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği randomize kontrollü bir klinik çalışmada sökülmesi planlanan implantların elektrolitik dekontaminasyon yöntemi ile rejeneratif tedavisi planlanmıştır. Toplam 24 hastada 24 adet implant tedavi edilmiştir. Kemik defektleri, doğal kemik minerali ve otojen kemik karışımı ile augmentasyon yapılarak tedavi edilmiş ve kapalı iyileşme sağlanmıştır. İmplant boynundan kemiğe olan mesafe, altı farklı noktada, başlangıçta ve 6 ay sonra yapılan ikinci cerrahi sırasında periodontal sondlama ve standart radyografiler ile ölçülmüştür. Bir implant, 6. ayda enfeksiyonun tekrarlama ve diğer komplikasyonlar nedeniyle çıkarılmıştır ancak

iğer implantlarda enflamasyon bulgusu gözlenmemiştir. Kemik kazanımı, elektrolitik dekontaminasyon grubunda ortalama $2,71 \pm 1,70$ mm, basınçlı hava-toz aşındırıcı sistem ile birlikte elektrolitik dekontaminasyon grubunda ise $2,81 \pm 2,15$ mm olarak ölçülmüştür ve gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Tüm implantlarda klinik olarak anlamlı kemik dolumu, 12 adet implantta ise tam kemik dolumu gözlemlenmiştir. Defekt morfolojisi kemik dolumunu ve rejenerasyonu etkilemiştir. Sonuç olarak elektrolitik dekontaminasyon yöntemi, toz püskürtme gibi ek mekanik temizlik işlemlerine ihtiyaç duymadan etkili olabilir. Peri-implantitis vakalarında tam re-osseointegrasyon sağlanması mümkündür (265). 2021 yılında yine aynı çalışma grubunun 6 aylık takiplerine ek olarak 18 aylık takip verileri yayınlanmıştır. Bu sonuçlara göre bir önceki çalışmada tekrarlayan enfeksiyondan dolayı sökülmesi gereken implanta ek olarak 6 implantın daha sökülmesi gerçekleştirilmiştir. Bu implantların sökülmesinin gerekliliği arasında kötü açıyla yerleştirilmiş olması, erken dönem ekspoz, daha önce augmente edilmiş bölgeye yerleştirilen implant olması, implantın çok derine ya da çok sık yerleştirilmesi gibi çeşitli faktörler mevcuttur ancak en başta sökülmesi planlanan implantlar üzerinde yapılan bir çalışma olması ve 24 implanttan 17sinin tedavisinin başarılı olması ve bu sonuçları 18 ay boyunca koruyabilmeleri önemli bir başarıdır (274).

1.5. Cerrahi Tedavi Sonrası Erken Dönem Yara İyileşmesi

Peri-implantitis tedavisi cerrahi ve cerrahi olmayan yöntemleri kapsar. Ancak, ortaları dereceli olgularda cerrahi müdahale kaçınılmaz hale gelir (125). Cerrahi tedavi sonrası peri-implant dokuların rejenerasyonu; epitel hücreleri, fibroblastlar, osteoblastlar ve immün hücrelerin koordineli çalışmasıyla sağlanır. Bu süreçte pro-enflamatuvar ve anti-enflamatuvar sitokinlerin dengesi, hücre dışı matriksin yeniden yapılanması, anjiyogenez ve osteogenez gibi kompleks biyolojik mekanizmalar aktif hale gelir (275).

Yumuşak ve sert doku iyileşmesinin farklı biyolojik zaman çizelgeleri vardır. Yumuşak dokuda epitel kapanması genellikle ilk hafta içinde başlarken, bağ doku organizasyonu ve yeniden yapılanma birkaç hafta sürer. Sert doku iyileşmesi ise daha uzun sürelidir ve osteoblast diferansiyasyonu, kemik matriksi üretimi, ardından mineralizasyon basamaklarını içerir (276).

Yara iyileşmesi, enflamatuvar, proliferatif ve yeniden yapılanma olmak üzere üç aşamadan oluşan karmaşık bir biyolojik süreçtir. PA sistemi, fibrin çözünmesi, ECM yıkımı, MMP aktivasyonu, hücre göçü, büyüme faktörlerinin salınımı ve aktivasyonu, anjiyogenez ve kolajen yeniden yapılanması gibi yara iyileşmesi için önemli tüm süreçlerde yer alır (91).

Peri-implantitisin cerrahi tedavisinden sonra peri-implant yumuşak ve sert dokuların iyileşme süreci; histolojik, biyokimyasal ve hücresel düzeyde incelendiğinde; özellikle fibrinolitik sistemin iki temel belirteci olan uPA ve PAİ-1'in rollerin erken dönem yara iyileşmesindeki önemi öne çıkmaktadır. Bu moleküller, yara iyileşmesinin düzenlenmesinde ve kemik dokusunun remodelasyonunda önemli bir rol oynar (277). Ayrıca, iyileşme süreçleri gün ve hafta bazında zamansal olarak analiz edilerek, klinik açıdan izlenebilir. Peri-implant dokular, epitel dokusu ve bağ dokusu ve kemikten oluşur. Cerrahi tedavi sonrası bu dokuların iyileşmesi, klasik yara iyileşme evrelerine paralel olarak enflamasyon, proliferasyon ve remodelasyon aşamalarını içerir (65). Cerrahi olarak tedavi edilen peri-implantitis vakalarında, iyileşme süreci oldukça kompleks biyolojik olayların zamansal olarak ilerlediği bir seyir izler. Yumuşak ve sert dokuların bu süreçteki yanıtları farklı fazlar halinde gelişse de, ortak moleküler sinyallerle birbirine entegre olur.

Yara iyileşmesinin ilk aşamalarından biri, yaralanma bölgesinde kolajene ve hücre dışı matrikse maruz kalan trombositler tarafından başlatılan kan pıhtılaşmasıdır. Trombositler, pıhtılaşma faktörleri, büyüme faktörleri ve sitokinler salgılayarak hemostazı başlatır; bu süreç fibrin pıhtısı oluşumu ve yaranın büzülmesiyle karakterizedir. Fibrin ve fibronektinden oluşan bu pıhtı, aynı zamanda yaralanma bölgesine monosit, fibroblast, nötrofil ve endotel hücrelerinin göçü için bir matriks iskelesi işlevi görür ve enflamatuvar faz burada gerçekleşir (278).

Enflamasyon sürecinde ve doku onarımında en aktif bağışıklık hücreleri; lenfositler, monositler ve nötrofillerdir (279). Nötrofiller, yara bölgesine ilk gelen hücreler olup, enfeksiyonlara karşı koruma sağlamak açısından kritik öneme sahiptir. Bu hücreler; fagositoz yapar, kompleman sistemini aktive eder ve antibakteriyel oksijen radikalleri üretir. Ancak nötrofiller tarafından salınan reaktif oksijen türleri ve enzimler (örneğin miyeloperoksidaz) konak dokuda da hasara neden olabilir. Enflamatuvar fazın ilerleyen dönemlerinde, makrofajlar yara bölgesine göç eder ve nötrofilleri fagosit eder. Aynı zamanda, makrofajlar yara bölgesine sürekli sitokin ve büyüme faktörü salgılayarak yeni doku oluşumu için gerekli ortamı sağlar (280).

Yaralanmadan sonraki birkaç saat içinde, yara kenarındaki epitel hücreleri; trombosit türevi büyüme faktörü “platelet driven growth factor” (PDGF), TGF- α ve TGF- β gibi büyüme faktörleri ve sitokinlerin etkisiyle fenotip değişimi geçirir (280). Bu hücreler, bazal laminadan ayrılarak integrin reseptörleri aracılığıyla geçici fibrin ağı ile altında yer alan canlı granülasyon dokusu arasına göç etmeye başlar (281,282). Plazminojen ve MMP aktivasyonu

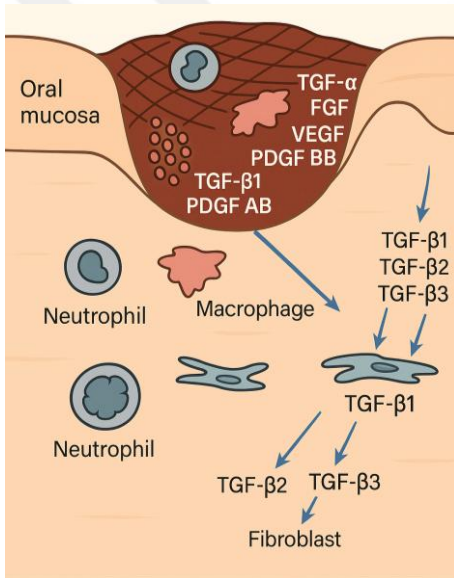
sayesinde hücreler arası matriks ve kolajen parçalanır; bu durum, epitel hücrelerinin fibrin ağı ile bağ dokusu (lamina propria) arasında ilerlemesini kolaylaştırır (283).

İyileşmenin ilk veya ikinci gününden itibaren, göç eden epitel hücrelerinin (özellikle birleşim epiteli ve keratinize dış eti epitelinden türeyen hücreler) arkasında, oral mukozanın yeniden yapılanmasını sağlamak üzere epitel hücre proliferasyonu başlar (278,280). Bu çoğalma, epitel kalınlığının korunması için gereklidir. Aynı süreçte, yara bölgesine göç eden fibroblastlar, yeni hücre dışı matriks ve kolajen üretir; bu bileşenler granülasyon dokusu içinde birikir. Bu fazda sentezlenen kolajen miktarı, iyileşme sonrası yumuşak dokuların mekanik dayanıklılığı (örneğin çekme direnci) açısından belirleyicidir. Ayrıca, bu kolajen matriksi epitel hücreleri için hem göç hem de tutunma zeminini oluşturmaktadır (284). Epitel dokusunun yeniden bazal laminaya tutunması, yara epitel yüzeyi boyunca fermuar benzeri bir mekanizma ile gerçekleşir (278).

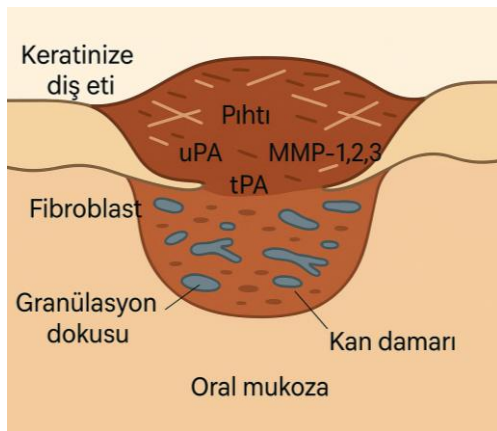
Yeni kan damarlarının oluşumu (anjyogenez) ise oldukça karmaşık bir süreç olup, hem hücre dışı matriks bileşenleri hem de çeşitli büyüme faktörleri ile düzenlenmektedir. Bu süreç, iyileşme bölgesine oksijen ve gerekli besinlerin ulaştırılması açısından kritik öneme sahiptir (285).

İlk üç gün içerisinde, cerrahi sahada hemostazın sağlanması amacıyla trombositler aktive olur ve fibrin pıhtısı oluşur. Bu pıhtı, aynı zamanda yara iyileşmesini başlatan biyolojik arayüzdür. PDGF, TGF- β ve vasküler endotelial büyüme faktörü “vascular endothelial growth factor” (VEGF) gibi büyüme faktörleri, pıhtıdan salınarak enflamatuvar hücrelerin bölgeye göçünü ve ilk doku tepkilerini başlatır (286). Nötrofiller ve ardından makrofajlar bölgeye göç ederek hasarlı dokunun temizlenmesini ve antijen sunumunu gerçekleştirir. Enflamatuvar fazın belirleyicisi olan nötrofiller, cerrahi bölgeye ilk ulaşan immün hücrelerdir. Nekrotik dokunun fagositik temizliği sonrasında monosit kökenli makrofajlar aktif hale gelir. Bu dönemde proenflamatuvar sitokinler olan interlökin-1 beta IL-1 β , TNF- α ve IL-6 seviyeleri artış gösterir. Aynı anda, fibrinolitik sistem de aktive olmaya başlar. Ürokinaz plazminojen aktivatörü, epitel ve endotel hücrelerinden salınarak ekstrasellüler matriksin yeniden şekillenmesinde rol alırken, plasminojen aktivatör inhibitör-1 yüksek konsantrasyonlarda salınarak plazmin oluşumunu dengede tutar. Bu moleküller arası hassas denge, ilk pıhtı stabilitesi ile yara epitelizasyon süreci arasındaki uyumu sağlar (287). Plazminojen eksikliğinin farelerde gecikmiş ve yüzeysel kutanöz yara iyileşmesine yol açtığı, granülasyon dokusu oluşuktan sonra geçici matriksi temizleyememeleri ve yaygın fibrin birikimi ile karakterize olduğu belirtilmiştir (90). Ayrıca, bu farelerde yaranın

oluşumundan 60 gün sonra bile kalıcı enflamasyonun devam ettiği gözlenmiştir. İnsan plazminojeninin intravenöz veya subkutan uygulamasının, plazminojen eksik farelerde yara iyileşme hızını ve yara olgunlaşmasını vahşi tip farelerinkine benzer şekilde restore ettiği gösterilmiştir (90). Ayrıca, plazminojen takviyesinin, vahşi tip ve diyabetik farelerde kutanöz yara iyileşmesini önemli ölçüde iyileştirdiği de tespit edilmiştir. Plazminojen seviyeleri, enflamasyon fazı sırasında sadece zamansal olarak artmakla kalmamış, aynı zamanda yara bölgesinde mekansal olarak da yoğunlaşmıştır. Bu yara bölgesine özgü plazminojen birikimi, esas olarak nötrofiller ve makrofajlar tarafından plazminojenin taşınmasından kaynaklanmaktadır. Plazminojenin pro-enflamatuvar bir düzenleyici olarak hareket ettiği, yara iyileşmesi sırasında pro-enflamatuvar sitokinleri (örn. IL-6) artırdığı ve hücre içi sinyal olaylarını (örn. STAT3 fosforilasyonu) aktive ettiği gösterilmiştir (90).



Şekil 3. Enflamatuvar fazın 3. günü



Şekil 4. Enflamatuvar fazın 5. günü

Dördüncü ve yedinci günler arasında proliferatif faz belirginleşir. Fibroblastlar, yara kenarlarından bölgeye göç ederek tip III kolajen sentezine başlar. Endotel hücreleri anjiyogenezi başlatır ve neovaskülarizasyon ile yeni kapiller ağlar oluşur. Epitel hücreleri lateral migrasyon ile yara yüzeyini kapatır. uPA ekspresyonu bu dönemde artmakta, hücre göçünü kolaylaştırmakta ve matriks metalloproteinazları (MMP-2, MMP-9) aktive ederek doku yeniden yapılanmasını tetiklemektedir. Buna karşın PAİ-1 düzeyleri kontrollü olarak düşüşe geçer; aşırı plazminolitik aktivitenin engellenmesiyle pıhtı çözünürlüğü yavaşlar ve hücrel organizasyon desteklenir. Anti-enflamatuvar sitokinlerden IL-10 ve TGF- β bu süreçte baskın hale gelir bunu takiben epitel hücreleri lateral migrasyon göstererek yara kenarlarını kapatır (288).

Remodelasyon döneminde bağ dokusunun yeniden organize olması ve yeni kapiller damarların matürleşmesi gerçekleşir. Bu süreç birkaç hafta sürebilir ve iyileşmenin kalitesi büyük oranda bu fazda belirlenir. Epitelyal adezyonun yeniden sağlanması, uzun dönem implant sağkalımında kritik rol oynar (289). İkinci haftanın sonlarına doğru tip I kolajen sentezi başlar ve fibroblastlar bağ dokusunu matürize etmeye yönelir. Bu süreçte damarlar stabilize olur, kapiller ağlar düzenlenir ve histolojik olarak daha az enflamatuvar hücre, daha yoğun kolajen lifleri gözlenir. Aynı zamanda, bu fazda sert doku yanıtı başlar. Mezenkimal kökenli hücreler, osteoblastlara farklılaşarak osteoid matriks sentezine geçer. Alkalın fosfataz (ALP) aktivitesi, osteokalsin ve kemik morfojenik protein-2 (BMP-2) ekspresyonları bu dönemde artar (290). Plazmin üretimiyle ilişkili uPA, kemik dokuda da matriks remodelasyonunu desteklerken; PAİ-1'in uzun süreli yüksek ekspresyonu, osteoblast fonksiyonlarını baskılayarak iyileşmeyi negatif etkileyebilir (94).

Histolojik olarak, peri-implant yara iyileşmesinde ilk günlerde enflamatuvar hücre yoğunluğu yüksek, damar yapısı düzensiz ve kolajen lifleri dağınıktır. İyileşmenin 2. haftasından itibaren damarlar stabilize olur, kolajen lifleri organize şekilde uzanır ve fibroblast aktivitesi ile bağ dokusu matür hale gelir. Bu süreç, bağ doku morfogenezi ve epitel organizasyonunun temelini oluşturur (275,276).

Re-epitelizasyon ve granülasyon dokusunun oluşmasının ardından gelen bu fazda, hücre dışı matriks yeniden yapılır. Bu aşamada, kolajen yapılar genişleyen demetler oluşturacak şekilde organize olur ve bu yapı, çapraz bağların artışıyla güçlendirilir (291). Kolajenin yeniden düzenlenmesi, iyileşmiş dokunun dayanıklılığı ve yara izi oluşumu açısından kritiktir. Bu yeniden şekillenme süreci, makrofajlar, fibroblastlar, keratinositler ve endotel hücreleri tarafından salınan çeşitli proteolitik enzimlerin denetiminde gerçekleşen

sürekli kolajen sentezi ve yıkımıyla sürdürülür (278). Ancak olgunlaşmış bir yara bölgesinin çekme dayanımı, hiçbir zaman sağlam dokuların %70–80'inden fazlasına ulaşamaz (292,293). Yaralanmanın şiddetine bağlı olarak bu fazın tamamlanması bir yılı aşkın sürebilir. Üçüncü haftadan itibaren kemik dokusunda mineralizasyon artar. Osteoid matriks içerisinde hidroksiapatit kristalleri birikmeye başlar ve bu kristaller, lameller kemik yapısının temelini oluşturur. Anjiyogenezin sürekliliği sayesinde, osteoblastların oksijen ve besin ihtiyacı karşılanarak matür kemik gelişimi desteklenir. Bu dönem aynı zamanda implant yüzeyine doğru yeniden osseointegrasyonun gözlemlendiği zamandır. Histolojik olarak, bu süreçte implant yüzeyine doğrudan temas eden yeni kemik trabekülleri ve yoğun lameller yapılar rapor edilmiştir (275,276,290). Altıncı haftadan itibaren iyileşme süreci remodelling fazına geçer. Yeni oluşmuş bağ dokusu yeniden organize olur, kolajen lifleri uzunlamasına hizalanır ve mukozal adezyon kuvvetlenir. Osseointegrasyon süreci stabilize olur ve kemik implant ara yüzeyinde mekanik tutuculuk artar. uPA ve PAİ-1 seviyeleri bu dönemde fizyolojik aralıkta seyretmeye başlar. Özellikle uPA'nın kontrollü ekspresyonu, matriksin doku bütünlüğünü koruyacak biçimde yenilenmesini sağlar (277,287).

uPA ve PAİ-1 bu dönemde kemik iyileşmesini etkileyebilir. uPA, plazmin üretimi aracılığıyla matriksin yeniden şekillenmesini desteklerken, PAİ-1'in aşırı ekspresyonu osseointegrasyonu olumsuz etkileyebilir. uPA, plazmin üretimi yoluyla matriksin yeniden yapılanmasını kolaylaştırır ve bu sayede osteoblast migrasyonunu destekleyerek kemik iyileşmesinin dinamiklerini şekillendirir. uPA hücrelerin motilitesini destekleyerek ve plazmin üretimini yönlendirerek kemik matriksinin yeniden yapılanmasını kolaylaştırabilir. Nitekim, uPAR (uPA reseptörü) eksikliğinde farelerde kemik mineral yoğunluğunda artış ve osteoblastik aktivitede artış gözlenmiştir (96). PAİ-1 eksikliği, özellikle mezankimal kökenli hücrelerde osteoblast farklılaşmasını baskılayarak erken kemik formasyonunu sekteye uğratabilir. Buna karşın PAİ-1'in aşırı ekspresyonu, plazmin oluşumunu inhibe ederek doku remodeling sürecini yavaşlatabilir. Preklinik çalışmalarda, PAİ-1'in yüksek ekspresyonunun osteoblast diferansiyasyonunu ve matür kemik oluşumunu olumsuz etkilediği; bunun alkalen fosfataz aktivitesinin düşmesi ve osteokalsin ekspresyonunun azalması ile gösterildiği bildirilmiştir. Yüksek PAİ-1 düzeyleri, osteoblast aktivitesini baskılayarak yeni kemik oluşumunu inhibe edebilir (95,294). Bu nedenle bu iki belirteç arasındaki denge, kemik rejenerasyonunun kalitesi açısından belirleyici olabilir.

Sonuç olarak, cerrahi sonrası peri-implant dokuların iyileşmesi, zamana duyarlı bir moleküler senkronizasyon gerektirir. Bu süreçte uPA ve PAİ-1 gibi biyokimyasal

belirteçlerin ekspresyon paternleri, epitel kapanması, bağ dokusu olgunlaşması ve kemik rejenerasyonu gibi temel biyolojik olayların yönlendiricisidir. Bu dinamiklerin doğru anlaşılması, iyileşme sürecinin izlenmesinde ve takibinde fayda sağlar.

Bu çalışmanın hipotezi; elektrolitik yüzey dekontaminasyonu yöntemiyle yapılan implant yüzeyi temizliğinin, konvansiyonel yöntemlere kıyasla, peri-implantitisin cerrahi tedavisinde erken dönem yara iyileşmesinde hem klinik parametreler hem de biyokimyasal belirteçler açısından istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha olumlu sonuçlar sağlayacağı yönündedir.

Çalışmanın amacı, elektrolitik yüzey dekontaminasyon yönteminin peri-implantitisin cerrahi tedavisinde erken dönem yara iyileşmesine olan etkilerini değerlendirmektir. Bu kapsamda söz konusu yöntemin etkinliği, rutin klinik uygulamalarda yaygın olarak kullanılan mekanik implant yüzeyi temizliği ve dekontaminasyon protokolleriyle karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Çalışmada püy ve kanama varlığı, sondlama cep derinliği, modifiye plak indeksi (mPI), modifiye gingival indeksi (mGI), modifiye sulkus kanama indeksi (mSKİ), keratinize mukoza genişliği, peri-implant kemik defektleri gibi klinik parametrelerin yanı sıra, PİSS'da yara iyileşmesinin biyokimyasal düzeyde değerlendirilmesini sağlayan uPA ve PAİ-1 belirteçlerinin düzeylerinin incelenmesi gerçekleştirilmiştir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Etik Kurul Onayı

D-KA22/16 nolu "Peri-implantitis tedavisinde konvansiyonel ve elektrolitik yüzey temizliği yöntemlerinin erken dönem yara iyileşmesinde klinik parametreler ve biyokimyasal belirteçler üzerine etkileri" başlıklı araştırma projesi Başkent Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 09/09/2022 tarih ve 22/64 sayılı kararı ve T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunun onayı ile 2022-2025 yılları arasında Başkent Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesine başvuran peri-implantitis olan ve cerrahisiz tedavisi yapılmış olan hastalar tedavi edilmiştir.

2.2. Çalışma Grubu

Çalışma için gerekli minimum örnek genişliği “Tek etken üzerinde tekrarlamaların olduğu tekrarlı ölçümlerde iki yönlü vartans analizi” için etki genişliği $f=0.40^*$ olmak üzere %80 test gücünü %95 güven düzeyinde sağlayacak olan test ve kontrol grubunda 16’şar implant olmak üzere toplam 32 implanttır. Bu örneklem büyüklüğü, çalışmada uygulanması planlanan istatistiksel analizler için gerekli olan örneklem genişliğini de kapsamaktadır. Randomize kontrollü bir klinik çalışma olmasına rağmen, çalışmada örneklem kaybı yaşanmamıştır. Başkent Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi’ne başvuran hastalar arasından toplam 32 implant (16 test, 16 kontrol) çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 25-65 yaş aralığında kadın ve erkek hastalar,

Klinik olarak peri-implantitis tanısı konmuş ve daha önce peri-implantitis tedavisi görmemiş vertikal kemik defekti olan, implantın osseointegre olan boyun bölgesinden itibaren ≥ 3 mm kemik kaybı, ≥ 6 mm sondlamada cep derinliği ve modifiye sulkus kanama indeksi (mSKİ) > 2 olan hastalar (38),

- Herhangi bir sistemik hastalığı olmayan hastalar,
- Hamilelik, laktasyon gibi hormonal gibi hormonal değişiklikleri olmayan hastalar
- Son 3 ay içerisinde antibiyotik ve non-steroid antiinflamatuvar ilaç kullanmamış hastalar,
- Panoramik ve periapikal radyografileri alınmış ve kaydedilmiş hastalar.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

- Sigara içen hastalar

- Yara iyileşmesini etkileyecek durumlar ve hastalıklar

2.3. Cerrahi Öncesi Hazırlık

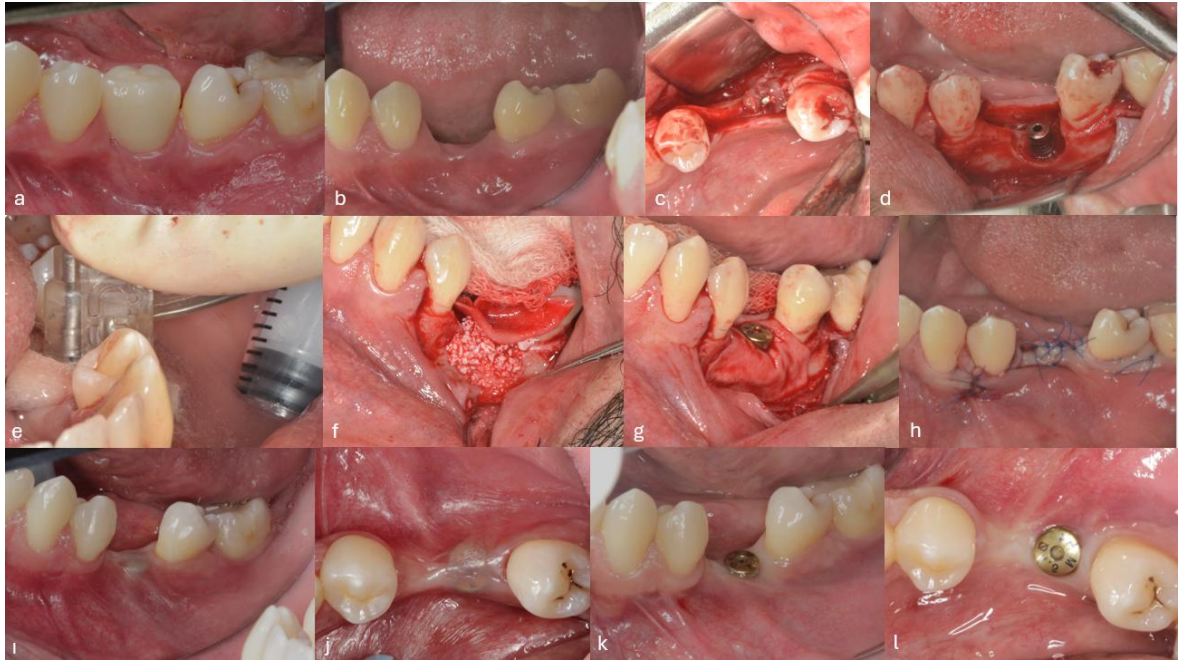
Cerrahisiz tedaviden üç ay sonra klinik olarak enflamasyon bulguları devam eden implantların flep cerrahisi ile tedavisine geçilmiştir. Cerrahi müdahale yapılmadan 2 hafta önce tüm hastaların implant üst yapıları çıkarılmış ve implantlar kapama vidaları ile bırakılmıştır. Bunun sebebi uygulanacak olan cerrahi yöntem cerrahi anından önce bilinmemesi ve kullanılacak tedavi yöntemlerinden biri olan (GalvoSurge®) elektrolitik yüzey temizliği uygulamasının implant üst yapıları uzaklaştırılmadan uygulanamamasıdır (265).

2.4. Cerrahi Müdahale

Yapılacak olan flep cerrahisi loupe/büyüteç altında (Carl Zeiss Eyemag Pro S x4,3 loupe ve Eyemag Smart II ışık kaynağı) ile gerçekleştirilmiştir. Flep insizyonu, primer kapanmayı sağlamak amacıyla peri-implant yumuşak dokuları da kapsayacak şekilde birkaç milimetre meziale ve distale uzatılarak yapılmıştır (295). Yapılan insizyon implantın bukkalinde keratinize mukozayı korumak/iyileştirmek için implantın palatinal/lingual sınırından geçecek şekilde planlanmıştır (296). Tam kalınlık flep kaldırıldıktan ve granülasyon dokuları uzaklaştırıldıktan sonra bölgenin ogmentasyonu göz önünde bulundurularak gerilimsiz olarak bölgenin primer kapatılmasının sağlanması için lingual flep serbestleştirilmesi künt diseksiyonlarla doku ataçmanlarının lingual flepten uzaklaştırılmasıyla gerçekleştirilmiştir. Bukkal flep içinse periosteal serbestleştirici insizyonlarla flebin esnetilmesi gerçekleştirilmiştir. Bu sayede primer kapama elde etmek için flepler yeterince serbestleştirilmiştir. İmplant yüzeyi randomize olarak belirlenmiş olan kontrol grubuna ultrasonik ince uçlu aletler (Acteon ultrasonics, IP1, IP2L, IP2R, IP3L, IP3R) ve (EMS Airflow Handy 3.0 Perio) Air-flow profilaksi tozu glisin bazlı/partikül boyutu 25µm ile mekanik yüzey temizliği yapılmış ve steril serum fizyolojik ile irigasyon yapılarak temizlenmiştir (297). Deney grubuna ise aynı şekilde flep açıldıktan sonra kontrol grubuna uygulanan işlemlere ek olarak elektrolitik yüzey dekontaminasyon yöntemi (Galvosurge®; Galvosurge, Widnau, Switzerland) ile implant yüzeyinin temizlenmesi işlemi uygulanmıştır. İmplantların yüzey dekontaminasyonu tamamlandıktan sonra kontrol ya da deney grubu fark etmeksizin kemik defektlerine sığır kaynaklı deproteinize kemik grefti (Creos Xenogain, Nobel Biocare) uygulanmış ve üzerine domuz kaynaklı kolajen membran (Creos Xenoprotect, Nobel Biocare) yerleştirilmiştir. Kolajen membran üzerinde implanta denk gelecek şekilde bir kesiyle implanta iyileşme başlığı yardımıyla sabitlenmiştir

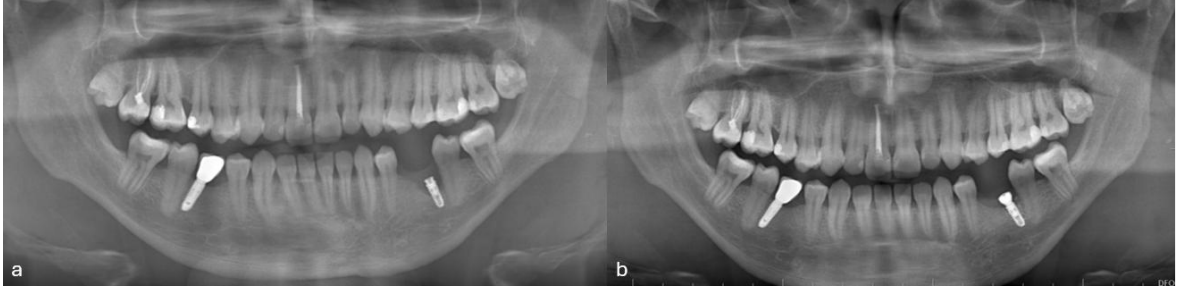
(298,299). Bu noktada membran stabilitesinin yeterli olmadığı düşünüldüğünde horizontal matris sütür (Ethicon™ Vicryl suture 5-0, V291H, FS-2 needle, 45 cm renksiz) kullanılarak membran sabitlenmiştir. Membran stabilitesi sağlandıktan sonra bölge yara dudakları iyileşme başlığında birleşecek şekilde primer olarak kapatılabilmesi için önce horizontal mattress süturlarla sonra da bunları destekleyici basit süturlarla (Ethicon™ Prolene suture 5-0, 8934H, 2XV-5 90 cm mavi) kapatılmıştır (300).

Cerrahi işlemi takiben 24 saat boyunca hastanın bölgeye soğuk terapisi önerilmiştir (301). Antibiyotik (Augmentin bid 1gr tb (2x1)), antienflamatuvar ve ağrı kesici (Majezik 100mg tb (3x1)) ve Klorhexidin diglukonat gargara (Kloroben 200ml %0,2 (2x1)) reçete edilmiştir. Hastanın antibiyotik ve steroid olmayan antienflamatuvar ilaçlarını bir hafta düzenli kullanması, Klorhexidin diglukonat gargarayı ise iki hafta kullanması sağlanmıştır.



Şekil 5. Uygulanan cerrahi tedavi ve erken dönem yara iyileşmesi takip görselleri

Açıklama; a) başlangıç, b) implant üst yapısının çıkarılmasından sonra 2. hafta, c) implantın lingual sınırından yapılan insizyon ve tam kalınlık flep kaldırılması, d) peri-implant defektten granülasyon dokusunun uzaklaştırılması, e) elektrolitik yüzey temizliği, f) kemik greftinin ve membranın bölgeye yerleştirilmesi, g) kolajen membranın iyileşme başlığı ile sabitlenmesi ve defekte adapte edilmesi, h) cerrahi bölgenin 5.0 prolene süturlar kullanılarak primer kapatılması, i) cerrahi sonrası iyileşmenin 90. günü bukkal görünüm, j) cerrahi sonrası iyileşmenin 90. günü okluzal görünüm, k) cerrahi sonrası iyileşmenin 6. ay bukkal görünüm, l) cerrahi sonrası iyileşmenin 6.ay okluzal görünüm.



Şekil 6. Panoramik görüntüleme verileri ; a) başlangıç, b) cerrahi tedaviden sonra 6. ay

2.5. Biyokimyasal Ölçümler ve Değerlendirme

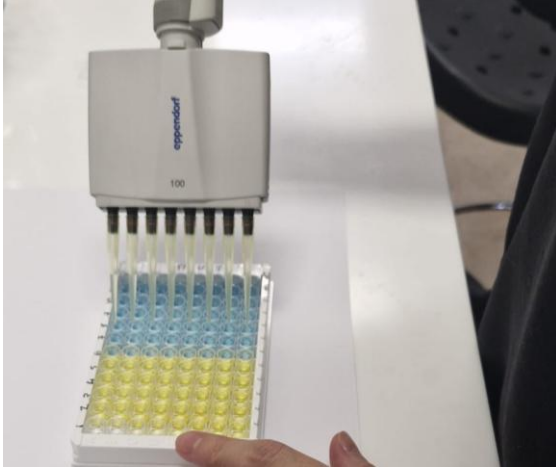
PİSS örneği, implant yüzeyindeki supramukozal alandaki plak mukozaya değmeden bir küret yardımı ile uzaklaştırıldıktan, pamuk tamponlarla izole edildikten ve bölge nazikçe havayla kurutulup olası tükürük kontaminasyonu engellendikten sonra standart kağıt stripler (Oraflow Inc, Periopaper Strips, New York, ABD) kullanılarak alınmıştır. PİSS örneği alınırken, kağıt stripler, peri-implant sulkusun içine yaklaşık olarak 1 mm içine yerleştirilmiş ve burada 30 sn bekletilmiştir. Örneklerin salya / kan ile kontamine olmamasına dikkat edilmiştir. Kağıt stripin üzerinde kan vs gözlemlendiği durumda bu strip çalışma dışı tutulmuştur. Alınan örneklerdeki PİSS hacim ölçümü Periotron 8000 cihazı (Oraflow Inc, Plainview, New York, ABD) ile (μ l) yapılmıştır. Her bir implantın meziobukkal ve distobukkal olmak üzere iki bölgesinden alınan iki kağıt şerit bir Eppendorf tüp içerisine konulduktan sonra biyokimyasal analiz yapılncaya kadar -80°C 'de saklanmıştır. Çalışma başlangıcında hastalardan alınacak PİSS örnekleri uygulanacak cerrahi işlemten hemen önce (0. gün), cerrahi takip eden 6. gün, 9. gün, 30. gün ve 90. günlerde yara iyileşmesiyle ilgili belirteçler olan uPA ve PAİ-1 elde edilmiştir.



Şekil 7. PİSS örneği elde etme



Şekil 8. Periotron cihazı



Şekil 9. Hasta örneklerinin ELISA plağına pipetlenmesi



Şekil 10. İnkübasyon sonrasında ELISA yıkama cihazında yıkanması

2.5.1. Peri-implant sulkuler sıvı uPA ve PAİ-1 biyokimyasal analizi

2.5.1.1 uPA biyokimyasal analizi

Çalışma gününde dondurulmuş serum örnekleri çözülerek vorteks karıştırıcı (VELP Scientifica ZX3) ile homojen hale getirildi. Peri-implant sulkuler sıvıdaki PAİ-1 ve uPA düzeylerinin ölçümünde, üretici firmanın (USCN, Wuhan, Çin) talimatlarına uygun şekilde insan uPA ELISA kitleri kullanıldı. Ölçüm protokolü, ön dilüsyon gerektirmeyen doğrudan analiz şeklinde gerçekleştirildi. uPA biyokimyasal belirteci için gün içi tekrarlanabilirlik < %10, günler arası tekrarlanabilirlik ise < %12 olarak belirtilmiştir.

Çalışma gününde, PİSS örnekleri 120 µl analiz tamponu ile çözdürülerek ELISA işlemine alınmıştır. Analiz başlangıcında 8 farklı kalibratör örneği çift olarak pipetlenerek standart eğri oluşturuldu. Hasta örneklerinden 100 µL'lik hacim, mikrotitre plak kuyucuklarına aktarıldı ve 37°C'de 1 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonunda sıvılar uzaklaştırıldı ve her kuyucuğa 100 µl Detection Reagent A konjugatı eklendi; tekrar 37°C'de 1 saat inkübe edildi. Bu sürecin ardından otomatik ELISA yıkama cihazı ile kuyucuklar üç kez yıkandı. Ardından 100 µl Detection Reagent B konjugatı ilave edilerek 37°C'de 30 dakika daha inkübe edildi. Sonrasında kuyucuklar beş kez yıkanarak 3,3',5,5'-tetrametilbenzidin dihidroklorid (TMB) substrat çözeltisi eklenip karanlık ortamda 15 dakika 37°C'de reaksiyona bırakıldı. Reaksiyon, 50 µl 0,15 mol/L sülfürik asit içeren durdurucu solüsyonla sonlandırıldı. Örnekler, (GENTAUR Micro Read 1000, Geel, Belçika) cihazı kullanılarak 450 nm ana dalga boyunda ve 620 nm referans dalga boyunda 10 dakika içinde okutuldu.

Elde edilen absorbans değerleri doğrultusunda kalibratörlerden oluşturulan standart eğriye göre hasta örneklerinin konsantrasyonları interpolasyon yöntemiyle hesaplandı. uPA için okunan konsantrasyonları (ng/ml)'nin ölçümde kullanılan 0,12 ml çözdürücü hacmiyle çarpılarak toplam PİSS hacmine (μl) bölünmesiyle hesaplandı. Enzimlerin total miktarı (pg/30s) ise okunan konsantrasyon (pg/μl) değeri 0.12 ml ile çarpılıp ikiye bölünmesiyle hesaplandı.

2.5.1.2 PAİ-1 biyokimyasal analiz

Çalışma gününde dondurulmuş serum örnekleri çözülerek vorteks karıştırıcı (VELP Scientifica ZX3) ile homojen hale getirildi. Peri-implant sulkuler sıvıdaki PAİ-1 düzeylerinin ölçümünde, üretici firmanın (USCN, Wuhan, Çin) talimatlarına uygun şekilde insan PAİ-1 ELISA kitleri kullanıldı. Ölçüm protokolü, ön dilüsyon gerektirmeyen doğrudan analiz şeklinde gerçekleştirildi. uPA ve PAİ-1 biyokimyasal belirteçleri için gün içi tekrarlanabilirlik < %10, günler arası tekrarlanabilirlik ise < %12 olarak belirtilmiştir.

Çalışma gününde, PİSS örnekleri 120 μl analiz tamponu ile çözdürülerek ELISA işlemine alınmıştır. Analiz başlangıcında 8 farklı kalibratör örneği çift olarak pipetlenerek standart eğri oluşturuldu. Hasta örneklerinden 100 μL'lik hacim, mikrotitre plak kuyucuklarına aktarıldı ve 37°C'de 1 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonunda sıvılar uzaklaştırıldı ve her kuyucuğa 100 μl Detection Reagent A konjugatı eklendi; tekrar 37°C'de 1 saat inkübe edildi. Bu sürecin ardından otomatik ELISA yıkama cihazı ile kuyucuklar üç kez yıkandı. Ardından 100 μl Detection Reagent B konjugatı ilave edilerek 37°C'de 30 dakika daha inkübe edildi. Sonrasında kuyucuklar beş kez yıkanarak 3,3',5,5'-tetrametilbenzidin dihidroklorid (TMB) substrat çözeltisi eklenip karanlık ortamda 15 dakika 37°C'de reaksiyona bırakıldı. Reaksiyon, 50 μl 0,15 mol/L sülfürik asit içeren durdurucu solüsyonla sonlandırıldı. Örnekler, (GENTAUR Micro Read 1000, Geel, Belçika) cihazı kullanılarak 450 nm ana dalga boyunda ve 620 nm referans dalga boyunda 10 dakika içinde okutuldu.

Elde edilen absorbans değerleri doğrultusunda kalibratörlerden oluşturulan standart eğriye göre hasta örneklerinin konsantrasyonları interpolasyon yöntemiyle hesaplandı. PAİ-1 için okunan konsantrasyonları (ng/ml)'nin ölçümde kullanılan 0,12 ml çözdürücü hacmiyle çarpılarak toplam PİSS hacmine (μl) bölünmesiyle hesaplandı. Enzimlerin total miktarı (pg/30s) ise okunan konsantrasyon (pg/μl) değeri 0,12 ml ile çarpılıp ikiye bölünmesiyle hesaplandı.

2.6. Klinik Ölçümler ve Radyografik Değerlendirme

Peri-implant kemik defekti sınıflaması;

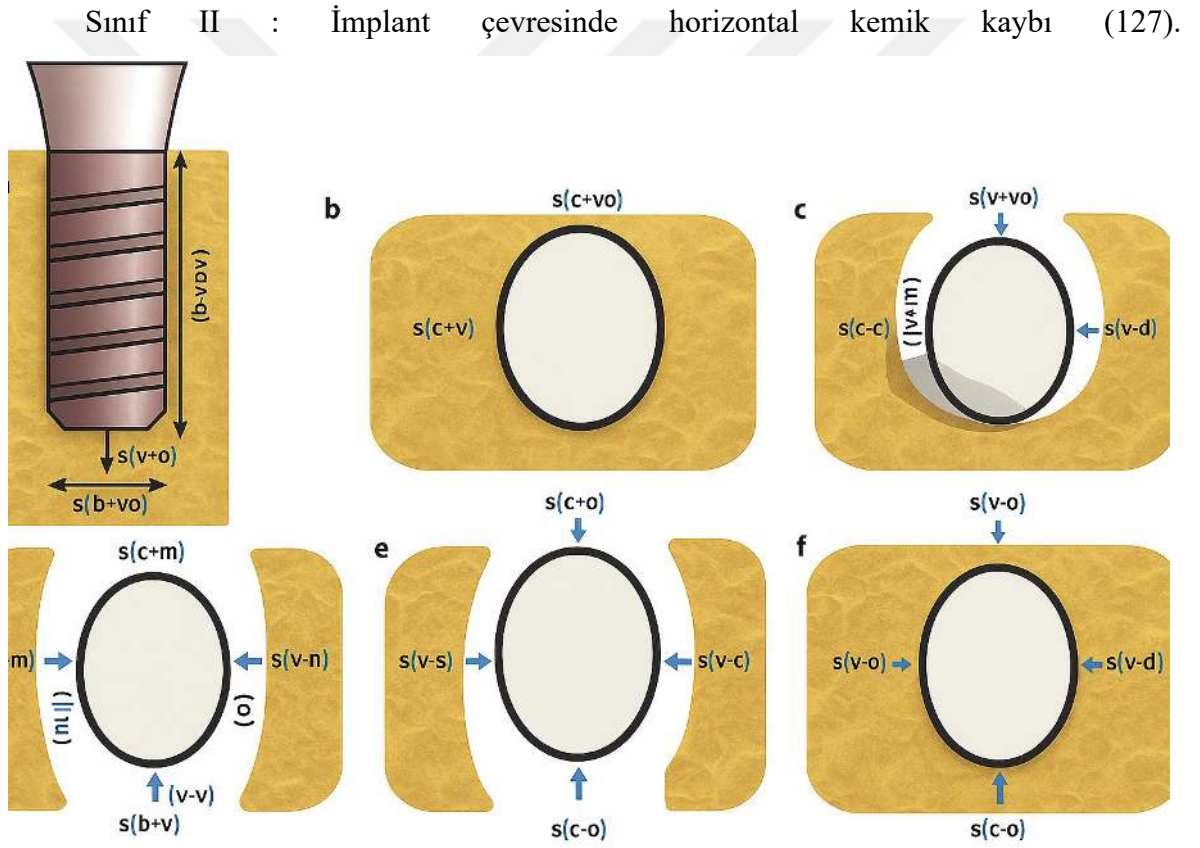
Sınıf I-A : Bukkal kemik kaybı var interproksimal kemik kaybı yok

Sınıf I-B : Bukkal kemik kaybı ile birlikte interproksimal kemik kaybı varlığı

Sınıf I-C : İmplant çevresinde her yüzeyde kemik kaybı var ancak lingual duvar sağlam

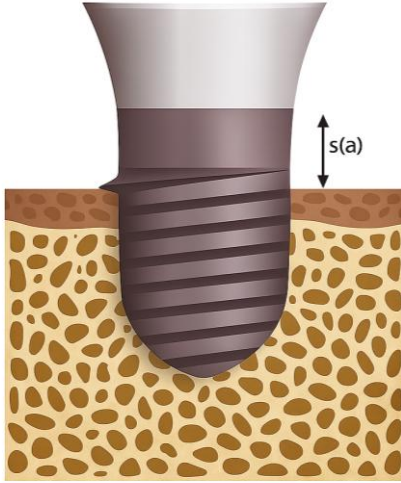
Sınıf I-D : İmplant çevresinde her yüzeyde kemik kaybı var bukkal ve lingual duvar kaybı mevcut

Sınıf I-E : İmplant çevresinde her yüzeyde kemik kaybı mevcut ancak defekt duvarları sağlam



Şekil 11. Sınıf I defekt tipleri

Sınıf I defektler, (a) Sınıf I-a vestibular/oral görünüm, (b) Sınıf I-a okluzal görünüm, (c) Sınıf I-b okluzal görünüm, (d) Sınıf I-c okluzal görünüm, (e) Sınıf I-d okluzal görünüm, (f) Sınıf I-e okluzal görünüm



Şekil 12. Sınıf II defekt tipi

(Sınıf II defekt- vestibular/oral görünüm)

Hastaların implant çevresinde SCD, KAK, Modifiye plak indeksi (302), Modifiye sulkus kanama indeksi (302), modifiye gingival indeksi (302), keratinize mukoza indeksi (303–305) ve peri-implant mukoza çekilme miktarı (PİMÇ) ölçümleri yapıldı.

Sondlama Cep Derinliği, dental implant çevresinde, periodontal sondun (Williams periodontal sondu, Hue Friedy) yalnızca kendi ağırlığı kadar bir kuvvet uygulanarak yapılan ölçümde, peri-implant mukoza marjini ile peri-implant sulkus tabanı arasındaki mesafe olarak tanımlanmaktadır. Klinik değerlendirme sırasında, implant çevresinde altı farklı bölgeden (meziobukkal, bukkal, distobukkal, distolingual, lingual ve meziolingual) ölçüm alınarak sondlama işlemi gerçekleştirilmiştir.

Modifiye Plak İndeksi (mPI) (302);

0 : Plak saptanmadı

1 : Plak yalnızca implantın pürüzsüz kenar yüzeyi boyunca bir sond gezdirildiğinde gözlemlenir. İlgili bölgede yer alan implantların yüzeyleri titanyum sprej tekniğiyle modifiye edilmişse, bu implantlar yüzey modifikasyonuna bağlı olarak her zaman 1 puan ile değerlendirilir.

2 : Plak çıplak gözle gözlemlenebilir.

3 : Bol miktarda yumuşak madde gözlemlenir.

Modifiye Sulkus Kanama İndeksi (mSKİ) (302);

0 : İmplantın etrafındaki mukoza marjini boyunca periodontal sond gezdirildiğinde kanama olmaz.

1 : İzole kanama noktaları gözlemlenir.

2 : Kanama mukozal marjin boyunca birleşik kırmızı bir çizgi oluşturur.

3 : Yoğun ya da bol kanama gözlemlenir.

Modifiye Gingival İndeks (mGI) (302);

0 : İltihaplanma yok

1 : Hafif iltihaplanma - renkte hafif bir değişim ve dokuda çok az değişiklik

2 : Orta derecede iltihaplanma - orta derecede parlama, kızarıklık, ödem ve hipertrofi.

Basınçla kanama.

3 : Şiddetli enflamasyon - belirgin kızarıklık ve hipertrofi. Spontan kanama eğilimi. Ülserasyon.

Keratinize mukoza indeksi (KM) (306);

0: implant çevresinde keratinize epitel yoktur

1: implant çevresinde 1mm ya da daha az keratinize epitel varlığı

2: implant çevresinde 1-2 mm arası keratinize epitel varlığı

3: implant çevresinde 2mm'den fazla keratinize epitel varlığı

Peri-implant mukoza marjininden mukogingival hatta kadar olan mesafe olarak ölçüldü.



Şekil 13. Peri-implant mukozada keratinize mukoza miktarının ölçümü

Peri-implant Mukozal Çekilme Miktarı (PİMC), protetik restorasyonun apikal sınırı ile peri-implant mukoza marjini arasındaki mesafenin milimetrik olarak ölçülmesiyle belirlenmiştir.

Panoramik radyograflar alınacak ve radyografik kemik kaybı ölçümleri implant-üst yapı "abutment" ve alt-yapı "fixture" birleşim yeri ile alveoler kemiğin en koronal kısmı arası mesafe olarak ölçülmüştür.

Peri-implantitis tanımı: Klinik değerlendirmesi yapılan hastaların peri-implant patolojiler yönünden endikasyonları 2017 Periodontal ve peri-implant hastalıklarının ve durumlarının sınıflandırılması Dünya Çalıştay 4. Çalışma Grubu Konsensus Raporu'na göre belirlenmiştir (38). Bu Konsensus raporuna göre peri-implantitis; sondlamada kanama ve/veya süpürasyonun gözlemlendiği, bir önceki değerlendirmeye kıyasla cep derinliğinde artışın mevcut olduğu ve başlangıçtaki fizyolojik kemik remodelasyonu sonrasında krestal kemik kaybının tespit edildiği bir durum olarak tanımlanır. Hastanın daha önceki takip verileri mevcut değilse, peri-implantitis; sondlamada kanama ve/veya süpürasyon ile birlikte, sondlama derinliğinin ≥ 6 mm olması ve radyografik olarak implantın en koronal kısmından kemik seviyesine olan mesafenin ≥ 3 mm olması durumunda teşhis edilir. Klinik parametreler, cerrahi öncesi ve postoperatif 90. günde tekrar ölçülerek karşılaştırmalı analiz yapılmıştır.

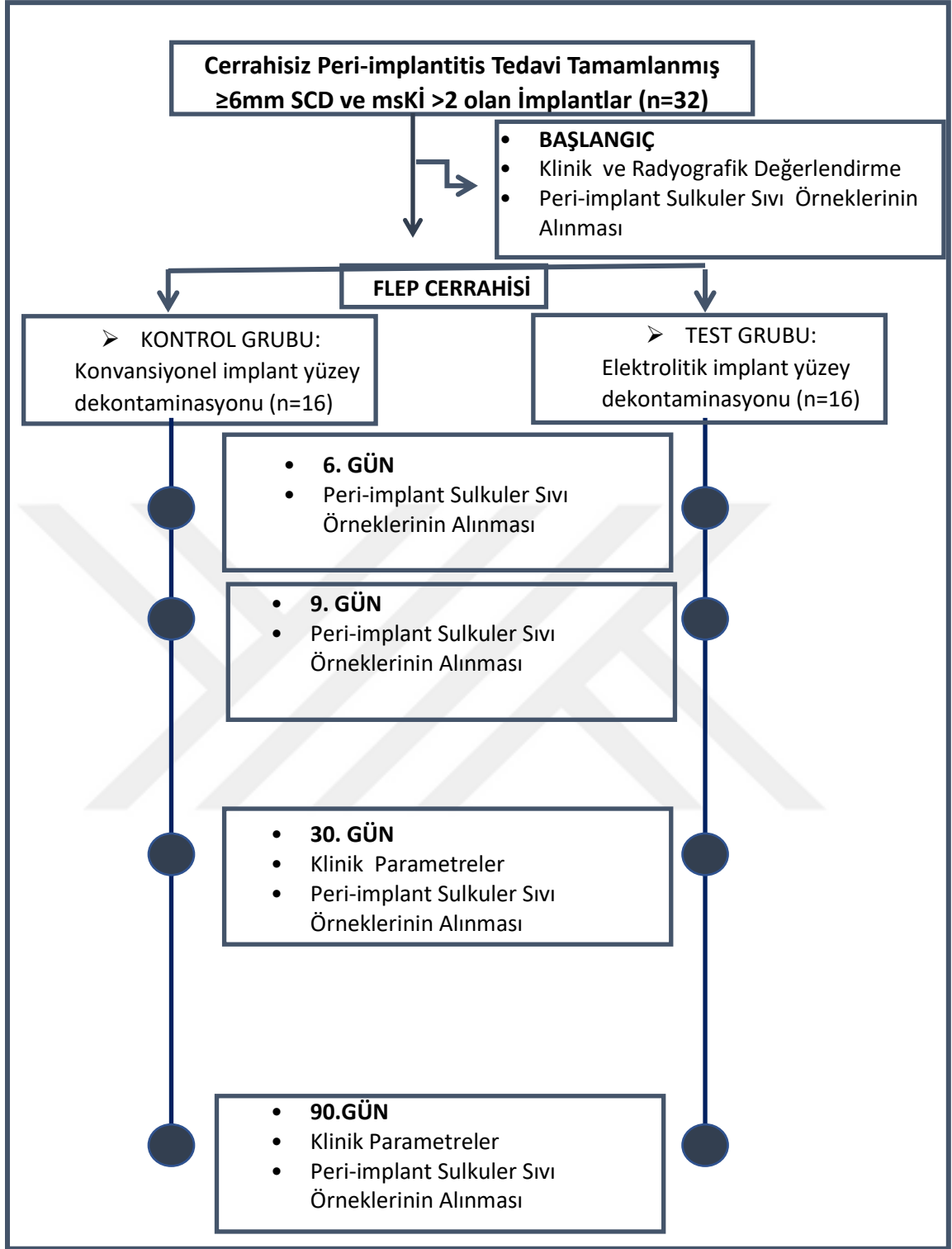
2.7. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

2.7.1. Klinik parametreler ve biyokimyasal verilerin istatistiksel analizi

Çalışmada tanımlayıcı istatistik olarak; kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde frekans (n) ve yüzde (%) değerleri kullanılmıştır. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu için Shapiro-Wilk testi kullanılmış olup tanımlayıcı istatistik olarak; normal dağılıma uygun değişkenler için ortalama standart sapma, normal dağılıma uymayan için medyan (minimum-maksimum) değerleri verilmiştir. Çalışmada kullanılması planlanan uygun hipotez testi yöntemi, parametrik test varsayımlarının sağlandığı durumda “tek etken üzerinde tekrarlamaların olduğu iki yönlü varyans analizi” olarak belirlenmiştir. İlgili teste ilişkin parametrik test varsayımlarının sağlanmadığı durumda ise, sayısal ölçümler bakımından hasta ve kontrol grupları arasında fark olup olmadığının incelenmesinde parametrik test varsayımlarının sağlanıyorsa “Student’ın t testi” sağlanamadığı durumda “Mann-Whitney U testi” ile; sayısal ölçümlerin 3 ayrı yöneme göre tekrarlamalarının incelenmesinde test varsayımlarının sağlandığı durumda “tekrarlı ölçümler için ANOVA”, sağlanamadığı durumda “Freidman testi” ile incelenmiştir. Biyokimyasal, klinik ve radyolojik ölçümler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde test varsayımları sağlanıyorsa Pearson korelasyon analizi, sağlanamıyorsa Spearman korelasyon analizi yapılmıştır.

İstatistiksel analizler SPSS (sürüm 25.0, IBM Corp., Armonk, NY, ABD) ve Jamovi (sürüm 2.4) yazılımları kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sürekli değişkenlerin dağılım özellikleri Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler; ortalama $\pm$ standart sapma, medyan (min–maks) değerleriyle, kategorik veriler ise frekans ve yüzde (%) ile sunulmuştur. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Fisher-Freeman-Halton exact testi ile analiz edilmiştir. Gruplar arası ve zaman içi tekrar eden ölçümlerin karşılaştırılmasında karma etkili modeller kullanılmıştır. Gruplar arası çoklu karşılaştırmalarda Dunn's Bonferroni testi uygulanmıştır. $p < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.





Şekil 14. Akış şeması

3. BULGULAR

3.1. Demografik veriler

Çalışmaya dahil edilen bireyler kontrol ve test grubu olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Kontrol grubunda 10, test grubunda ise 10 birey yer almıştır. Kontrol grubunun yaş ortalaması $38,5 \pm 12,7$ yıl, test grubunun yaş ortalaması ise $46,6 \pm 13,4$ yıl olarak hesaplanmıştır. Gruplar arasındaki yaş ortalamaları karşılaştırıldığında, elde edilen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,1824$) (Tablo 1).

Cinsiyet dağılımı değerlendirildiğinde, kontrol grubunda 6 erkek ve 4 kadın, test grubunda ise 4 erkek ve 6 kadın yer almıştır. Gruplar arasındaki cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p = 0,6547$) (Tablo 2).

Cerrahi bölge lokalizasyonu değerlendirildiğinde, kontrol grubunda 11 mandibula, 5 maksilla vakası bulunurken; test grubunda 13 mandibula, 3 maksilla vakası tespit edilmiştir. Gruplar arasında maksilla/mandibula dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p = 0,683$) (Tablo 3).

Değerlendirmeye alınan vakalarda, toplamda 7 hastada Sınıf II defekt tipi saptanmıştır. Geriye kalan 25 hastada ise defekt tipi Sınıf I ve alt basamakları olarak sınıflandırılmıştır. Bu dağılım, çalışmaya dahil edilen bireylerin çoğunluğunda daha sınırlı kemik kaybının bulunduğunu göstermektedir (Tablo 4).

Grup	Sayı	Yaş Ort. $\pm$ SS
Kontrol	10	$38,5 \pm 12,7$
Test	10	$46,6 \pm 13,4$
p-değeri	0,1824	

Tablo 1. Gruplara Göre Yaş Ortalamaları

Cinsiyet	Kontrol	Test
Erkek	6	4
Kadın	4	6
p-değeri	0,6547	

Tablo 2. Cinsiyet Dağılımı

Maxilla/Mandibula	Kontrol	Test
Mandibula	11	13
Maxilla	5	3
p-değeri	0,683	

Tablo 3. Maxilla/Mandibula Dağılımı

Defekt tipi	Kontrol	Test
Sınıf I-A	0	3
Sınıf I-C	1	3
Sınıf I-D	8	6
Sınıf I-E	3	1
Sınıf II	4	1
Sınıf II + Sınıf I-C	0	1
Sınıf II + Sınıf I-D	0	1

Tablo 4. Defekt Tipi Dağılımı

3.2. Biyokimyasal Belirteçler

Bu çalışmada PİSS'lerden elde edilen örnekler, kontrol ve test grupları arasında PAİ-1 için konsantrasyon (pg/μl) ve total miktar ölçümleri (pg/30s) açısından, cerrahi işlem den hemen önce (0. gün), cerrahiye takip eden 6. gün, 9. gün, 30. gün ve 90. günlerde istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

	Gruplar									
	Kontrol					Test				
	Ortalama	Standart sapma	Ortanca	Min	Maks	Ortalama	Standart sapma	Ortanca	Min	Maks
PİSS Hacmi(μl) 0. gün	0,41	±0,35	0,30	0,09	1,38	0,27	±0,25	0,13	0,04	0,89
PAİ-1(pg/30s) 0. gün	355,04	±134,64	366,60	162,60	656,40	351,85	±74,54	355,80	253,20	513,60
PAİ-1(pg/μl) 0. gün	3231,25	±2892,49	2211,43	235,65	10266,67	5008,74	±3419,88	5136,00	835,96	12660,00
uPA(pg/30s) 0. gün	90,22	±32,80	89,47	54,02	153,76	87,35	±22,66	82,22	58,90	139,39
uPA(pg/μl) 0. gün	766,37	±622,80	633,71	79,71	2247,05	1240,65	±816,65	1300,00	152,83	2944,92
SCD(mm) 0. gün	6,67	±1,18	7,00	5,00	9,00	6,71	±2,52	7,00	3,00	12,00
PİMÇ(mm) 0. gün	-0,27	±1,03	0,00	-2,00	2,00	-1,18	±1,51	,00	-5,00	0,00
mPI 0. gün	2,20	±0,77	2,00	1,00	3,00	2,06	±0,83	2,00	1,00	3,00
mGI 0. gün	2,00	±0,53	2,00	1,00	3,00	1,53	±0,72	2,00	0,00	2,00
mSKİ 0. gün	2,80	±0,41	3,00	2,00	3,00	2,59	±0,51	3,00	2,00	3,00
PİSS Hacmi(μl) 6. gün	1,28	±0,64	1,09	0,34	2,58	0,88	±0,41	0,82	0,40	1,84
PAİ-1(pg/30s) 6. gün	294,00	±103,94	274,80	166,80	582,00	290,58	±92,17	290,40	149,40	494,40
PAİ-1(pg/μl) 6. gün	609,17	±419,00	454,68	179,15	1521,18	823,07	±527,15	597,60	286,85	2017,96
uPA(pg/30s) 6. gün	72,58	±13,94	72,71	52,86	96,57	82,64	±19,30	84,88	48,90	127,69
uPA(pg/μl) 6. gün	152,30	±104,34	116,34	61,53	432,06	234,24	±132,72	184,68	75,96	521,17
PİSS Hacmi(μl) 9. gün	0,82	±0,52	0,66	0,27	1,93	0,89	±0,58	0,85	0,28	2,49
PAİ-1(pg/30s) 9. gün	283,76	±70,31	269,40	159,60	448,80	299,75	±65,79	321,60	165,60	408,60
PAİ-1(pg/μl) 9. gün	1047,64	±725,33	869,03	238,21	2425,95	961,15	±621,09	828,97	220,60	2545,71

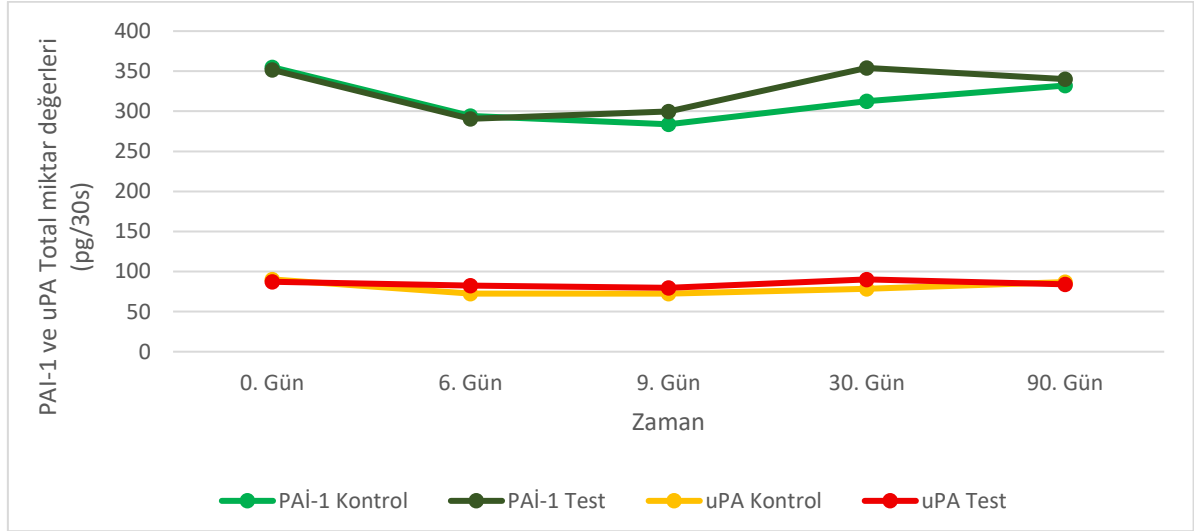
uPA(pg/30s) 9. gün	72,48	±17,26	64,59	55,18	104,13	79,73	±16,70	78,29	56,70	109,87
uPA(pg/μl) 9. gün	257,80	±163,60	205,54	59,28	520,66	246,42	±145,47	191,26	63,93	595,64
PİSS Hacmi(μl) 30. gün	0,32	±0,30	0,23	0,11	1,30	0,20	±0,09	0,16	0,11	0,37
PAİ-1(pg/30s) 30. gün	312,40	±79,24	309,00	166,20	477,60	354,11	±113,34	358,80	132,00	546,60
PAİ-1(pg/μl) 30. gün	2921,74	±1788,85	2537,14	552,92	6822,86	4240,54	±2182,78	4500,00	713,51	7808,57
uPA(pg/30s) 30. gün	78,33	±13,78	79,94	54,31	105,34	90,21	±25,30	96,42	46,30	136,38
uPA(pg/μl) 30. gün	723,53	±385,23	724,11	127,87	1482,35	1082,18	±591,47	1098,74	279,89	2272,98
PİSS Hacmi(μl) 90. gün	0,23	±0,17	0,16	0,08	0,63	0,23	±0,14	0,20	0,07	0,60
PAİ-1(pg/30s) 90. gün	332,08	±77,52	316,80	159,60	478,20	340,02	±89,68	354,60	167,40	511,80
PAİ-1(pg/μl) 90. gün	4251,86	±2846,42	3417,14	948,57	9813,33	4118,45	±2852,61	3655,71	806,00	10560,00
uPA(pg/30s) 90. gün	86,75	±18,68	88,72	57,80	110,82	84,10	±18,26	81,53	57,37	123,08
uPA(pg/μl) 90. gün	1073,83	±653,95	1000,00	282,35	2462,75	981,80	±593,22	846,35	218,24	2495,85
SCD(mm) 90. gün	3,07	±1,22	3,00	0,00	5,00	3,29	±1,36	3,00	0,00	5,00
PİMÇ(mm) 90. gün	-0,07	±0,46	0,00	-1,00	1,00	-0,47	±1,37	0,00	-5,00	0,00
mPİ 90. gün	1,20	±0,77	1,00	0,00	2,00	1,06	±1,03	1,00	0,00	3,00
mGİ 90. gün	0,80	±0,77	1,00	0,00	2,00	0,59	±1,06	0,00	0,00	3,00
mSKİ 90. gün	1,20	±1,21	1,00	0,00	3,00	0,71	±1,05	0,00	0,00	3,00

Tablo 5. Kontrol ve Test gruplarında PİSS hacmi, SCD, mPİ, mGİ, mSKİ, PİMÇ, uPA ve PAİ-1 ölçümleri

(biyokimyasal belirteçlerinin total miktar ve konstantrasyon değerleri) ölçümleri yer almaktadır.

PAİ-1 konsantrasyon ölçümleri, cerrahi işlem öncesinde (0. gün) ve sonrasında 6., 9., 30. ve 90. günlerde olmak üzere beş zaman noktasında kontrol ve test gruplarında değerlendirilmiştir. Gruplar arasında ortalama fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış olup, hesaplanan fark (OF = 16,31, p = 0,104) olarak belirlenmiştir. Zaman faktörünün PAİ-1 konsantrasyonları üzerindeki etkisi ise grup etkisinden bağımsız olarak istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05). Kontrol grubunda, cerrahi öncesi ortalama PAİ-1 konsantrasyonu 361,50 pg/μL olarak belirlenmiştir. Bu değer, cerrahi takip eden 6. günde 297,90 pg/μL, 9. günde ise 291,56 pg/μL olarak ölçülmüştür. 6. ve 9. gün değerleri başlangıç seviyesine kıyasla daha düşük olup, bu düşüşler istatistiksel olarak anlamlıdır (6. gün için OF = 63,60, p = 0,016; 9. gün için OF = 69,94, p = 0,012). Takip eden ölçümlerde 30. gün için ortalama değer 327,04 pg/μL, 90. gün için ise 343,31 pg/μL olarak saptanmıştır. Bu iki değer de, 6. ve 9. gün ölçümlerine göre daha yüksek bulunmuştur (30. gün – 6. gün için OF = 29,14, p < 0,05; 90. gün – 9. gün için OF = 51,75, p < 0,05). Test grubunda başlangıçta ölçülen ortalama PAİ-1 konsantrasyonu 345,19 pg/μL olup, bu değer 6. gün ölçümünde

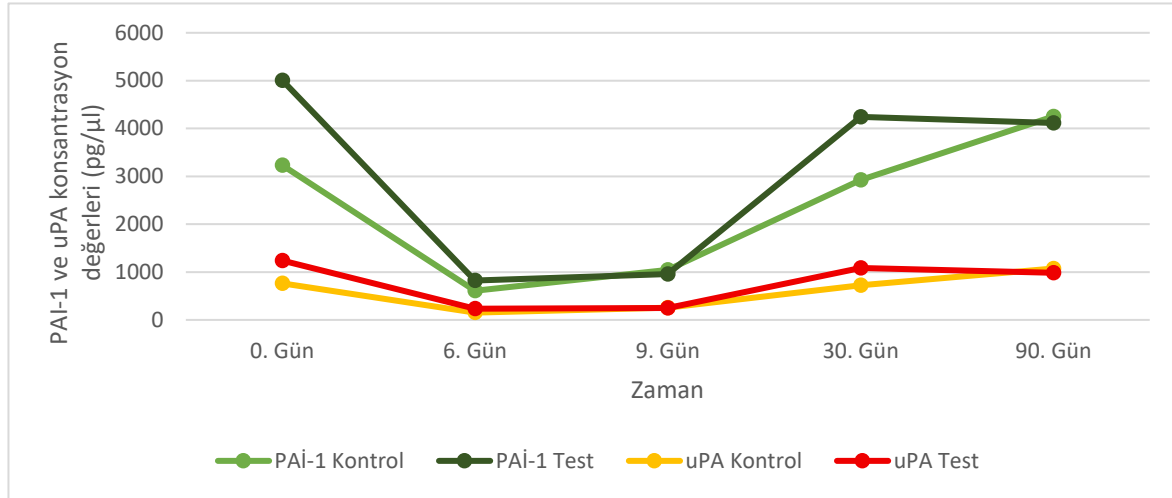
286,46 pg/ μ L, 9. gün ölçümünde ise 292,95 pg/ μ L olarak kaydedilmiştir. Başlangıca kıyasla bu ölçümler anlamlı düzeyde düşüktür (6. gün için OF = 58,73, $p = 0,028$; 9. gün için OF = 52,24, $p = 0,031$). 30. gün ve 90. gün ölçümleri sırasıyla 342,08 pg/ μ L ve 329,29 pg/ μ L olarak tespit edilmiştir. Bu değerler 6. ve 9. gün değerlerine göre anlamlı düzeyde artış göstermektedir ($p < 0,05$). Gruplar arasında zamana bağlı konsantrasyon değişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir etkileşim saptanmamıştır ($p = 0,089$) (Tablo 5 ve 6).



Şekil 15. PAİ-1 ve uPA biyokimyasal belirteçlerinin ortalama total miktar değerleri

PAİ-1'in 30 saniyelik total miktar ölçümleri de aynı zaman noktalarında değerlendirilmiştir. Gruplar arasında ortalama fark (OF = 0,33, $p = 0,658$) olarak hesaplanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ancak zaman faktörü, gruplardan bağımsız olarak PAİ-1 total miktar değerleri üzerinde anlamlı bir etki göstermiştir ($p = 0,018$). Kontrol grubunda, cerrahi öncesi ortalama PAİ-1 total miktar değeri 108,71 pg/30 s olarak belirlenmiştir. Bu değer 6. günde 91,78 pg/30 s, 9. günde 91,53 pg/30 s olarak ölçülmüş; her iki zaman noktasında da başlangıç değerine göre anlamlı düzeyde azalma gözlenmiştir (6. gün için OF = 16,93, $p = 0,014$; 9. gün için OF = 17,18, $p = 0,011$). Takip eden 30. gün ve 90. gün değerleri sırasıyla 96,47 pg/30 s ve 102,38 pg/30 s olarak ölçülmüş, bu değerler 6. ve 9. güne göre artış göstermiştir. Ancak bu artışlar, istatistiksel sınırda kalmış olup yalnızca eğilim düzeyinde değerlendirilmiştir ($p \approx 0,06-0,09$). Test grubunda ise, başlangıç değeri 108,38 pg/30 s, 6. gün 97,01 pg/30 s, 9. gün 90,83 pg/30 s, 30. gün 105,31 pg/30 s ve 90. gün ölçümü 98,64 pg/30 s olarak hesaplanmıştır. 6. ve 9. gün ölçümleri, başlangıca göre anlamlı düzeyde düşüktür (6. gün için OF = 11,37, $p = 0,045$; 9. gün için OF = 17,55, $p = 0,019$). 30. gün ve 90. gün değerleri 6. ve 9. günlere kıyasla daha

yüksek olup, anlamlı düzeyde artış göstermektedir. Zaman faktörüne bağlı değişim açısından gruplar arasında etkileşim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0,247$) (Tablo 5 ve 6).



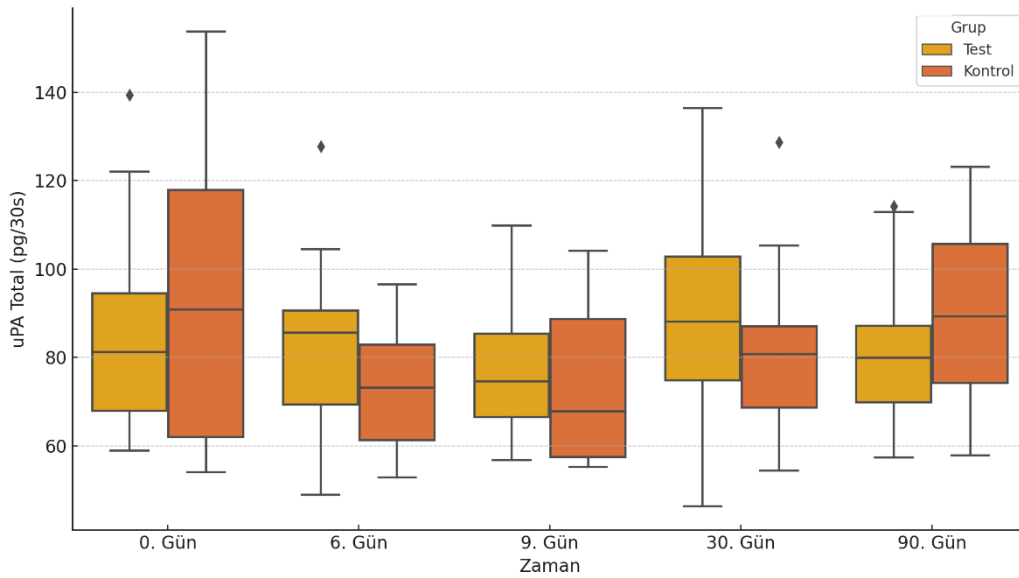
Şekil 16. PAI-1 ve uPA biyokimyasal belirteçlerinin ortalama konsantrasyon değerleri

Kontrol ve test grupları arasında uPA ölçümü konsantrasyon (pg/μl) ve total miktar değeri (pg/30s) açısından cerrahi işleminden hemen önce (0. gün), cerrahiyi takip eden 6. gün, 9. gün, 30. gün ve 90. günlerde alınan ölçümler istatistiksel olarak analiz edildi.

uPA (pg/μL) konsantrasyon ölçümleri, cerrahi öncesi (0. gün) ve sonrası 6., 9., 30. ve 90. günlerde olmak üzere beş zaman noktasında kontrol ve test grupları arasında karşılaştırılmıştır. Zamanın etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış, gruplar arasında ortalama fark ($OF = -162$, $p = 0,062$) olarak hesaplanmıştır. Grup etkisinden bağımsız olarak zamanın uPA konsantrasyonu üzerindeki etkisi anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$). Kontrol grubunda, cerrahi öncesi ortalama uPA değeri 1534,47 pg/μL olup, bu değer 6. gün ve 9. gün ölçümlerinde sırasıyla 150,88 pg/μL ve 252,52 pg/μL olarak kaydedilmiştir. Bu iki zaman noktasındaki değerler, cerrahi öncesine göre anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (6. gün için $OF = 1383,59$, 9. gün için $OF = 1281,95$). İlerleyen dönemlerde, 30. gün ve 90. gün ortalamaları sırasıyla 793,21 pg/μL ve 1061,66 pg/μL olarak belirlenmiş olup, bu değerler 6. ve 9. gün ölçümlerine kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde test grubunda, başlangıç ortalaması 1421,97 pg/μL iken, 6. ve 9. gün ölçümleri sırasıyla 240,78 pg/μL ve 250,99 pg/μL olarak hesaplanmıştır. Bu düşüşler, başlangıç değerlerine kıyasla anlamlı bulunmuştur (6. gün için $OF = 1181,19$, 9. gün için $OF = 1170,98$). Takip eden ölçümlerde 30. gün ve 90. gün ortalama konsantrasyonları sırasıyla 1034,91 pg/μL ve 988,21 pg/μL olarak kaydedilmiş, bu değerler de 6. ve 9. gün ölçümlerine göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Zaman faktörüne bağlı uPA konsantrasyonu değişiminde

gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir etkileşim saptanmamıştır ($p = 0,097$) (Tablo 5 ve 7).

uPA total miktar değerleri (pg/30 s), cerrahi öncesi (0. gün) ve sonrası 6., 9., 30. ve 90. günlerde kontrol ve test grupları arasında değerlendirilmiştir. Zamanın etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken, gruplar arasında ortalama fark ($OF = -4,73$, $p = 0,346$) olarak hesaplanmıştır. Grup etkisinden bağımsız olarak zaman faktörünün uPA total miktar değerleri üzerinde anlamlı etkisi saptanmıştır ($p = 0,015$). Kontrol grubunda, başlangıçta ortalama uPA total miktar değeri 92,07 pg/30 s olup, bu değer 6. gün ve 9. gün ölçümlerinde sırasıyla 73,35 pg/30 s ve 74,45 pg/30 s olarak ölçülmüştür. Bu azalmalar başlangıç değerine göre sırasıyla ($OF = 18,72$, $p = 0,010$) ve ($OF = 17,62$, $p = 0,003$) olarak hesaplanmıştır. 30. gün ve 90. gün ölçümleri ise sırasıyla 81,48 pg/30 s ve 89,02 pg/30 s olarak bulunmuş, bu değerler 6. ve 9. gün ölçümlerine kıyasla daha yüksek olarak kaydedilmiştir. Test grubunda ise başlangıç ortalaması 85,32 pg/30 s olup, bu değer 6. günde 82,50 pg/30 s, 9. günde ise 78,22 pg/30 s olarak ölçülmüştür. İlerleyen günlerde, 30. gün ölçümü 87,81 pg/30 s, 90. gün ölçümü ise 81,66 pg/30 s olarak kaydedilmiştir. Gruplar arasında zamana bağlı total uPA miktarı değişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p = 0,247$) (Tablo 5 ve 7).



Şekil 17. uPA Total (pg/30s) değerlerinin 0., 6., 9., 30. ve 90. günlerde Kontrol ve Test grupları arasında karşılaştırılması

	KONTROL		TEST		p (Grup)	p (Zaman)	P (Grup *Zaman)
	Ort. $\pm$ s.s	Medyan(Min.-Mak.)	Ort. $\pm$ s.s	Medyan(Min.-Mak.)			
PAI-1(pg/ μ l) 0. gün	3231,25 $\pm$ 2892,49	2211,43 (235,65-10266,67)	5008,74 $\pm$ 3419,88	5136 (835,96-12660)	0,087	<0,001	0,257
PAI-1(pg/ μ l) 6. gün	609,17 $\pm$ 419,00	454,68 (179,15-1521,18)	823,07 $\pm$ 527,15	597,6 (286,85-2017,96)			
PAI-1(pg/ μ l) 9. gün	1047,64 $\pm$ 725,33	869,03 (238,21-2425,95)	961,15 $\pm$ 621,09	828,97 (220,6-2545,71)			
PAI-1(pg/ μ l) 30. gün	2921,74 $\pm$ 1788,85	2537,14 (552,92-6822,86)	4240,54 $\pm$ 2182,78	4500 (713,51-7808,57)			
PAI-1(pg/ μ l) 90. gün	4251,86 $\pm$ 2846,42	3417,14 (948,57-9813,33)	4118,45 $\pm$ 2852,61	3655,71 (806-10560)			
PAI-1(pg/30s) 0. gün	355,04 $\pm$ 134,64	366,6 (162,6-656,4)	351,85 $\pm$ 74,54	355,8 (253,2-513,6)	0,475	0,018	0,846
PAI-1(pg/30s) 6. gün	294 $\pm$ 103,94	274,8 (166,8-582)	290,58 $\pm$ 92,17	290,4 (149,4-494,4)			
PAI-1(pg/30s) 9. gün	283,76 $\pm$ 70,31	269,4 (159,6-448,8)	299,75 $\pm$ 65,79	321,6 (165,6-408,6)			
PAI-1(pg/30s) 30. gün	312,4 $\pm$ 79,24	309 (166,2-477,6)	354,11 $\pm$ 113,34	358,8 (132-546,6)			
PAI-1(pg/30s) 90. gün	332,08 $\pm$ 77,52	316,8 (159,6-478,2)	340,02 $\pm$ 89,68	354,6 (167,4-511,8)			

Tablo 6. PAI-1 biyokimyasal belirtecinin konsantrasyon ve total miktar değerlerinin gruplar arası ve zamana göre karşılaştırılması

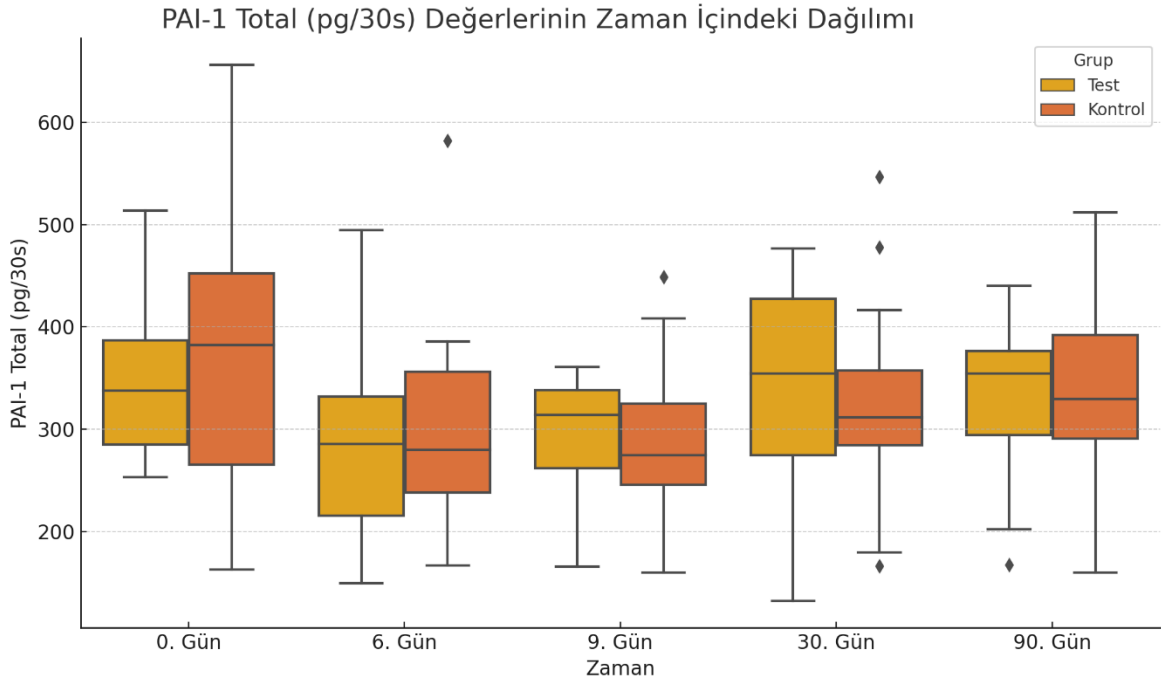
	KONTROL		TEST		p (Grup)	p (Zaman)	P (Grup *Zaman)
	Ort. $\pm$ s.s	Medyan(Min.-Mak.)	Ort. $\pm$ s.s	Medyan(Min.-Mak.)			
uPA(pg/ μ l) 0. gün	766,37 $\pm$ 622,80	633,71 (79,71-2247,05)	1240,65 $\pm$ 816,65	1300 (152,83-2944,92)	0,062	<0,001	0,097
uPA(pg/ μ l) 6. gün	152,3 $\pm$ 104,34	116,34 (61,53-432,06)	234,24 $\pm$ 132,72	184,68 (75,96-521,17)			
uPA(pg/ μ l) 9. gün	257,8 $\pm$ 163,60	205,54 (59,28-520,66)	246,42 $\pm$ 145,47	191,26 (63,93-595,64)			
uPA(pg/ μ l) 30. gün	723,53 $\pm$ 385,23	724,11 (127,87-1482,35)	1082,18 $\pm$ 591,47	1098,74 (279,89-2272,98)			
uPA(pg/ μ l) 90. gün	1073,83 $\pm$ 653,95	1000 (282,35-2462,75)	981,8 $\pm$ 593,22	846,35 (218,24-2495,85)			
uPA(pg/30s) 0. gün	90,22 $\pm$ 32,80	89,47 (54,02-153,76)	87,35 $\pm$ 22,66	82,22 (58,9-139,39)	0,346	0,015	0,247
uPA(pg/30s) 6. gün	72,58 $\pm$ 13,94	72,71 (52,86-96,57)	82,64 $\pm$ 19,30	84,88 (48,9-127,69)			
uPA(pg/30s) 9. gün	72,48 $\pm$ 17,26	64,59 (55,18-104,13)	79,73 $\pm$ 16,70	78,29 (56,7-109,87)			
uPA(pg/30s) 30. gün	78,33 $\pm$ 13,78	79,94 (54,31-105,34)	90,21 $\pm$ 25,30	96,42 (46,3-136,38)			
uPA(pg/30s) 90. gün	86,75 $\pm$ 18,68	88,72 (57,8-110,82)	84,1 $\pm$ 18,26	81,53 (57,37-123,08)			

Tablo 7. uPA biyokimyasal belirtecinin konsantrasyon ve total miktar değerlerinin gruplar arası ve zamana göre karşılaştırılması

Parametre	Kontrol (Ort±SS)	Kontrol (Min-Max)	Test (Ort±SS)	Test (Min-Max)	p
PİSS Hacmi(μl) 0. gün	0,42 ± 0,34	(0,09 – 1,38)	0,25 ± 0,25	(0,04 – 0,89)	0,046
PİSS Hacmi(μl) 6. gün	1,28 ± 0,62	(0,34 – 2,58)	0,85 ± 0,40	(0,40 – 1,84)	0,033
PİSS Hacmi(μl) 9. gün	0,84 ± 0,51	(0,27 – 1,93)	0,88 ± 0,59	(0,28 – 2,49)	0,865
PİSS Hacmi(μl) 30. gün	0,31 ± 0,29	(0,11 – 1,30)	0,21 ± 0,09	(0,11 – 0,37)	0,384
PİSS Hacmi(μl) 90. gün	0,24 ± 0,16	(0,08 – 0,63)	0,23 ± 0,14	(0,07 – 0,60)	0,940
uPA(pg/30s) 0. gün	92,07 ± 32,54	(54,02 – 153,76)	85,32 ± 21,75	(58,90 – 139,39)	0,836
uPA(pg/30s) 6. gün	73,35 ± 13,81	(52,86 – 96,57)	82,50 ± 19,92	(48,90 – 127,69)	0,147
uPA(pg/30s) 9. gün	74,45 ± 18,43	(55,18 – 104,13)	78,22 ± 16,00	(56,70 – 109,87)	0,418
uPA(pg/30s) 30. gün	81,48 ± 18,32	(54,31 – 128,69)	87,81 ± 24,03	(46,30 – 136,38)	0,418
uPA(pg/30s) 90. gün	89,02 ± 20,21	(57,80 – 123,08)	81,66 ± 15,75	(57,37 – 114,26)	0,356
PAİ-1(pg/30s) 0. gün	361,50 ± 132,61	(162,6 – 656,4)	345,19 ± 71,58	(253,20 – 513,60)	0,665
PAİ-1(pg/30s) 6. gün	297,90 ± 101,62	(166,8 – 582,0)	286,46 ± 93,57	(149,40 – 494,40)	0,955
PAİ-1(pg/30s) 9. gün	291,56 ± 74,75	(159,6 – 448,8)	292,95 ± 61,46	(165,60 – 360,60)	0,611
PAİ-1(pg/30s) 30. gün	327,04 ± 96,38	(166,2 – 546,6)	342,07 ± 105,25	(132,00 – 477,00)	0,678
PAİ-1(pg/30s) 90. gün	343,31 ± 87,33	(159,6 – 511,8)	329,29 ± 80,55	(167,40 – 440,40)	0,985

Tablo 8. PİSS Örnek Hacmi, uPA ve PAİ-1 Değerlerinin Gruplar Arasında Karşılaştırılması

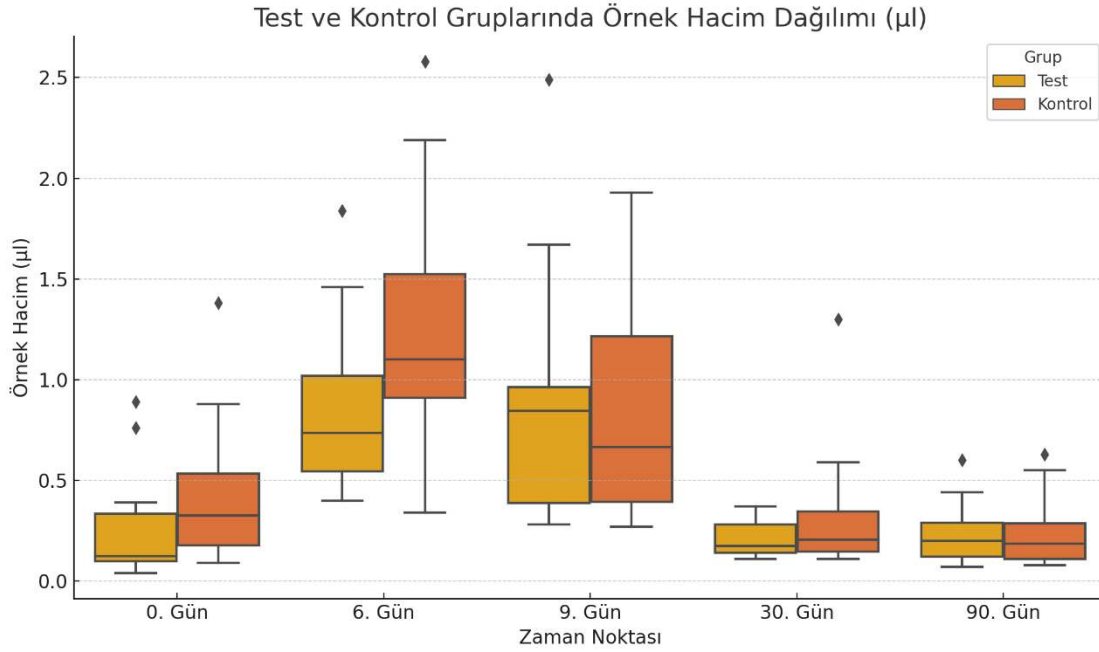
Açıklama: Veriler ortalama ± standart sapma ve min–maksimum aralık olarak verilmiştir. Gruplar arası karşılaştırma Mann–Whitney U testi ile yapılmıştır.



Şekil 18. PAI-1 Total miktar (pg/30s) değerlerinin 0., 6., 9., 30. ve 90. günlerde Kontrol ve Test grupları arasında karşılaştırılması

3.3. PİSS Örnek Verileri

Kontrol ve test gruplarında gerçekleştirilen hacim ölçümleri, cerrahi öncesi (0. gün) ve cerrahiye takiben 6., 9., 30. ve 90. günlerde olmak üzere toplam beş zaman noktasında değerlendirilmiştir. Gruplar arasındaki ortalama hacim farkı ($p=0,119$) olarak hesaplanmış olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Zaman faktörünün hacim ölçümleri üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$). Cerrahiden sonraki 6. gün ve 9. gün ölçümleri, cerrahi öncesi (0. gün) ölçümlerine kıyasla sırasıyla 0,74 mm ($p < 0,001$) ve 0,52 mm ($p < 0,001$) daha yüksek bulunmuştur. Buna karşılık, 30. gün ölçümleri 6. güne göre 0,81 mm ($p < 0,001$), 9. güne göre 0,84 mm ($p < 0,001$); 90. gün ölçümleri ise 6. güne göre 0,59 mm ($p < 0,001$) ve 9. güne göre 0,52 mm ($p < 0,001$) daha düşük olarak saptanmıştır. Gruplar arasında, zaman faktörüne bağlı hacim değişimi açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p = 0,140$) (Tablo 8).



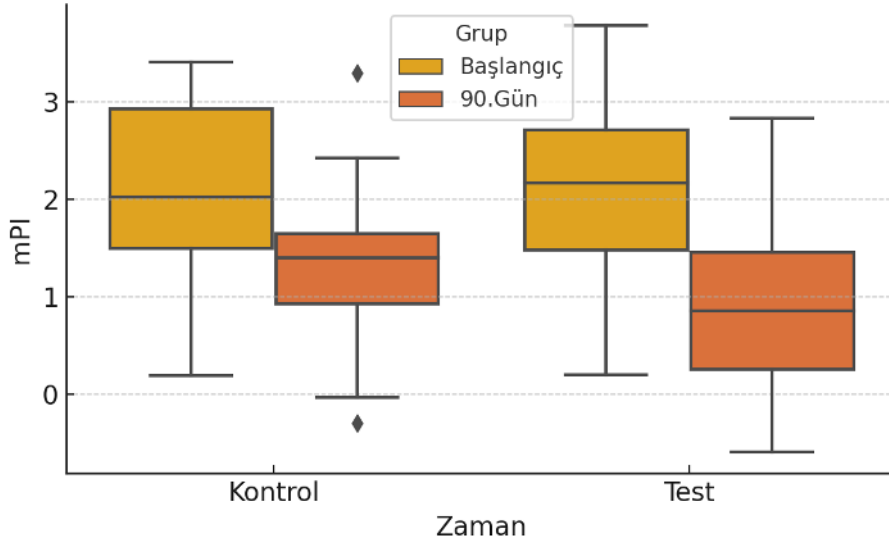
Şekil 19. Örnek Hacim (ul) değerlerinin 0., 6., 9., 30. ve 90. günlerde Kontrol ve Test grupları arasında karşılaştırılması

3.4. Klinik Parametreler

SCD ölçümleri, cerrahi işlemden hemen önce (0. gün) ve cerrahiye takip eden 90. günde kontrol ve test grupları arasında karşılaştırılmıştır. Zamanın SCD ölçümleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunmazken, gruplar arasındaki ortalama fark (OF = -0,33 ve $p = 0,353$) olarak hesaplanmıştır. Grup etkisinden bağımsız olarak zamanın etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$). Cerrahiye takip eden 90. gün SCD ölçümleri, cerrahi işlemden hemen önceki (0. gün) ölçümlere göre anlamlı düzeyde düşük olup (OF = 3,759, $p < 0,001$) olarak belirlenmiştir. Gruplar arasında SCD ölçümlerinin zamana bağlı değişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p = 0,725$) (Tablo 9 ve 10).

mPI ölçümleri açısından, cerrahi öncesinde gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p = 1,000$). Her iki grupta da zaman içinde mPI değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma gözlenmiştir. Cerrahi işlem öncesi ile 90. gün ölçümleri karşılaştırıldığında, tüm örnekleme mPI değerlerinde ortalama 1,00 birimlik azalma tespit edilmiş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (OF = -1,00, $p < 0,001$). Kontrol grubunda mPI düzeyindeki azalma istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0,0057$). Benzer şekilde, test grubunda da mPI düzeylerinde anlamlı bir azalma kaydedilmiştir ($p < 0,001$) (Tablo 9 ve 10).

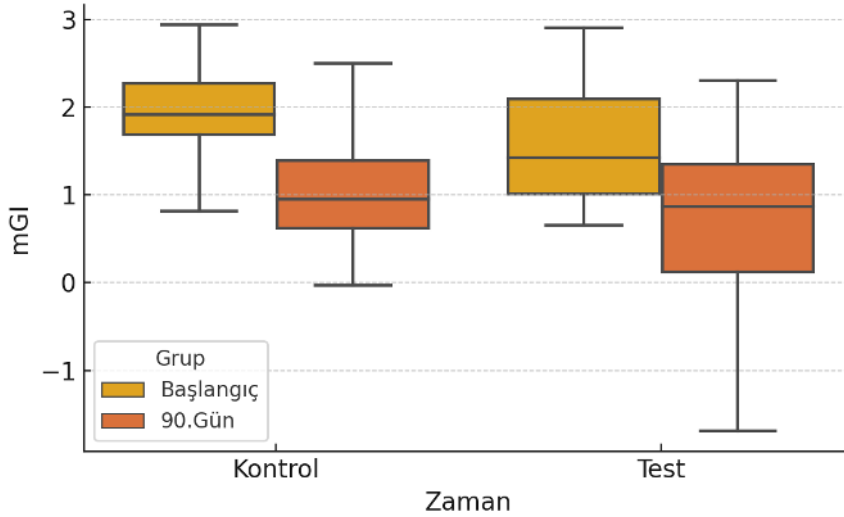
mPI değerlerinin Başlangıç ve 90.Gün karşılaştırması



Şekil 20. mPI değerlerinin 0. ve 90. günlerde Kontrol ve Test grupları arasında karşılaştırılması

mGI ölçümleri açısından, gruplar arasında başlangıç düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p = 0,116$). Zamanla her iki grupta da mGI değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edilmiştir. Tüm örneklemede cerrahi öncesi ile 90. gün ölçümleri karşılaştırıldığında, ($OF = -1,03$) olarak hesaplanmış ve bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$). Alt grup analizlerinde, kontrol grubunda ($p < 0,001$), test grubunda ise ($p = 0,003$) olarak hesaplanmıştır (Tablo 9 ve 10).

mGI değerlerinin Başlangıç ve 90.Gün karşılaştırması

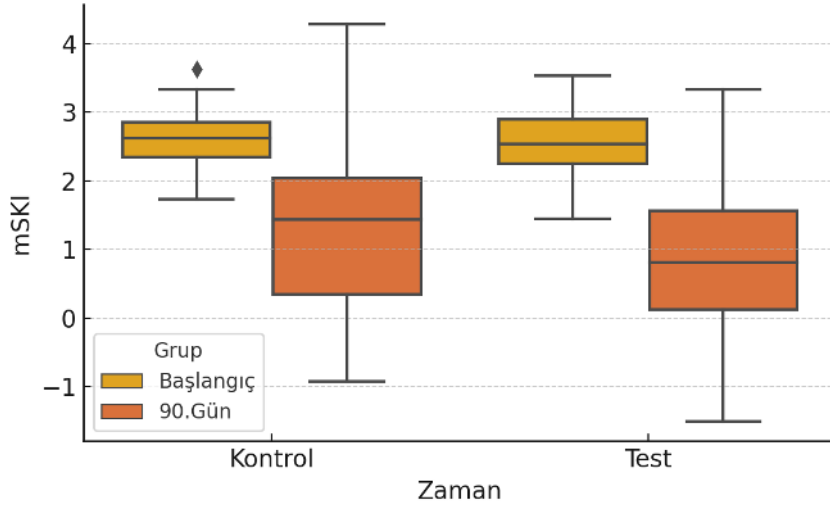


Şekil 21. mGI değerlerinin 0. ve 90. günlerde Kontrol ve Test grupları arasında karşılaştırılması

mSKİ ölçümleri bakımından, gruplar arasında başlangıçta istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p = 0,462$). Zamanla her iki grupta da mSKİ düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma izlenmiştir. Tüm örnekleme cerrahi öncesi ile 90. gün ölçümleri karşılaştırıldığında, ($OF = -1,69$) olarak hesaplanmış ve bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$). Alt grup analizlerinde, kontrol grubunda ($p < 0,001$), test grubunda ise ($p < 0,001$) düzeyinde anlamlı azalma kaydedilmiştir (Tablo 9 ve 10).

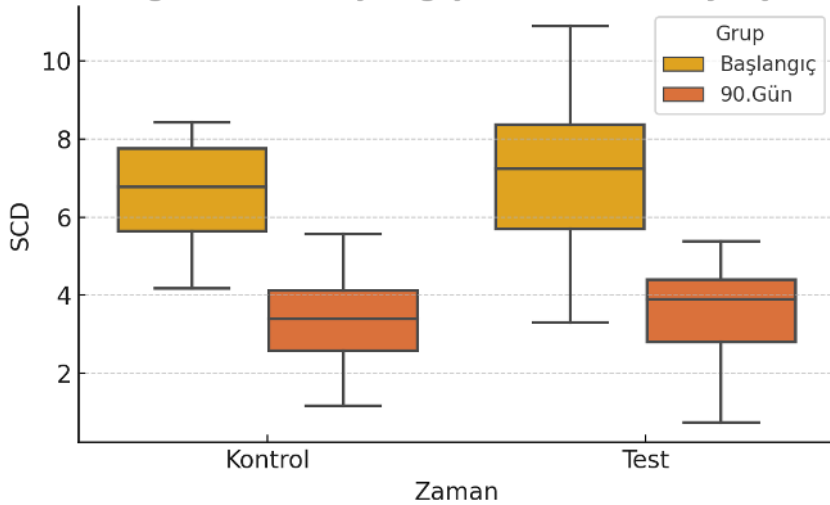
Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar ve implant için başlangıç keratinize mukoza miktarı 0 olarak kaydedilmiştir. Cerrahi tedaviden sonra iyileşmenin 90. gününde ölçülen keratinize mukoza miktarında bir değişim gözlemlenmemiş ve 0 olarak kaydedilmiştir.

mSKİ değerlerinin Başlangıç ve 90.Gün karşılaştırması



Şekil 22. mSKİ değerlerinin 0. ve 90. günlerde Kontrol ve Test grupları arasında karşılaştırılması

SCD değerlerinin Başlangıç ve 90.Gün karşılaştırması



Şekil 23. SCD 0. gün ve 90. gün değerlerinin Kontrol ve Test grupları arasında karşılaştırılması

	Başlangıç		90.Gün Takip	
	Kontrol	Test	Kontrol	Test
Sondlama Cep Derinliği	6,67±1,18	6,71±2,52	3,07±1,22	3,29±1,36
Modifiye Plak İndeksi	2,20±,77	2,06±,83	1,20±,77	1,06±1,03
Modifiye Gingival İndeks	2,00±,53	1,53±,72	0,80±,77	0,59±1,06
Modifiye Sulkus Kanama İndeksi	2,80±,41	2,59±,51	1,20±1,21	0,81±1,05
Keratinize Mukoza İndeksi	0	0	0	0

Tablo 9. Klinik parametrelerin başlangıç ve 90. gün takip verilerinin gruplara göre dağılımı

Parametre	Kontrol (Ort±SS)	Kontrol (Min–Max)	Test (Ort±SS)	Test (Min–Max)	p
SCD 0. gün	6,69 ± 1,14	(5,00 – 9,00)	6,69 ± 2,60	(3,00 – 12,00)	0,683
SCD 90. gün	3,33 ± 0,90	(2,00 – 5,00)	3,47 ± 1,13	(2,00 – 5,00)	0,825
mSKİ 0. gün	2,75 ± 0,45	(2,00 – 3,00)	2,62 ± 0,50	(2,00 – 3,00)	0,467
mSKİ 90. gün	1,27 ± 1,16	(0,00 – 3,00)	0,87 ± 1,13	(0,00 – 3,00)	0,314
mGİ 0. gün	1,94 ± 0,57	(1,00 – 3,00)	1,56 ± 0,73	(0,00 – 2,00)	0,174
mGİ 90. gün	0,87 ± 0,74	(0,00 – 2,00)	0,67 ± 1,11	(0,00 – 3,00)	0,232
mPİ 0. gün	2,12 ± 0,81	(1,00 – 3,00)	2,12 ± 0,81	(1,00 – 3,00)	1,000
mPİ 90. gün	1,33 ± 0,72	(0,00 – 2,00)	1,07 ± 1,10	(0,00 – 3,00)	0,349

Tablo 10. Kontrol ve Test Gruplarının Klinik Parametre Karşılaştırması

Not: SCD: Sondlama cep derinliği, mGİ : Modifiye Gingival İndeks, mSKİ: Modifiye Sulkus kanama indeksi, mPİ: Modifiye Plak indeksi. Veriler ortalama ± standart sapma ve minimum–maksimum aralığı ile verilmiştir. Gruplar arası karşılaştırma Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. TARTIŞMA

Bu çalışmanın sıfır hipotezi, peri-implantitise bağlı implant yüzeyindeki eklentilerin tamamen uzaklaştırılması amacıyla elektrolitik yüzey dekontaminasyon yönteminin rutin tedavi olan mekanik dekontaminasyon yöntemine kıyasla daha etkili olamayacağı şeklinde oluşturulmuştur. Bu çalışmanın amacı, elektrolitik yüzey temizliği ile yapılan implant yüzey dekontaminasyonunun başlangıç, flep cerrahisinden sonraki 6. gün, 9. gün, 30. gün ve 90. günlerdeki klinik parametreler ve PİSS, ürokinaz plazminojen aktivatör ve plazminojen aktivatör inhibitör düzeyleri üzerine etkisini araştırmak ve peri-implantitis tedavisinde uygulanan mekanik implant yüzey dekontaminasyon yöntemi ve elektrolitik yüzey dekontaminasyon yöntemi ile elde edilen sonuçları kıyaslamaktır. Birincil çıktılar “primary outcome” elde edilecek biyokimyasal belirteçler olup ikincil çıktılar “secondary outcome” klinik parametreler olacaktır.

4.1. Demografik Veriler

Biyokimyasal belirteçlerin değerlendirildiği çalışmaya tüm örneklemde yaşları 25 ile 65 (ortalama $48,3 \pm 7,9$ yaş) arasında değişen 20 hasta, toplam 32 adet implant dahil edilmiştir. Bu katılımcıların kadın/erkek oranı yaklaşık olarak eşit dağılmıştır. Kadın katılımcı oranı %50'sidir. Bu peri-implantitisin erişkin bireylerde cinsiyet farkı gözetmeksizin ortaya çıkabildiğini destekler niteliktedir. Cinsiyetin peri-implant doku sağlığı üzerine etkisini gösteren literatür verileri tartışmalıdır. Ferreira ve ark. erkeklerin kadınlara kıyasla önemli ölçüde peri-implantitis gelişimine yatkınlık gösterdiğini rapor etmiştir (307). Diğer taraftan Swierkot ve ark. bunun tam tersi olarak kadınlarda peri-implantitis gelişme riskinin daha yüksek olduğunu bildirmiştir (308). Bunun dışında literatürde birçok çalışmada cinsiyetle peri-implant doku sağlığı arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir (309,310). Çalışmamızın bulgularına göre cinsiyetle peri implant doku sağlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu açıdan çalışmamızın sonuçları literatür verilerine uygundur.

Bu çalışmada Straumann, Osstem, AstraTech, Keystone, MIS, Nucleoss ve AB implant olmak üzere farklı marka implantlar üzerinde çalışılmıştır.

4.2. Peri-İmplant Sulkuler Sıvı Hacmi ve Biyokimyasal Parametreler

Bu tez çalışması peri-implantitisin cerrahi ve rejeneratif tedavisinin erken dönem yara iyileşmesini, ilgili uPA ve PAİ-1 biyobelirteçlerini klinik ve biyokimyasal olarak inceleyen ilk çalışmadır. Çalışmamızda peri-implantitiste cerrahiden hemen önce ve erken dönem yara

iyileşmesi sürecinde (90 gün) biyobelirteçlerde meydana gelen lokal değişiklikler değerlendirilmiştir. PİSS, peri-implant biyokimyasal belirteçleri değerlendirmek amacıyla kullanılabilecek invaziv olmayan tekniktir (311). Peri-implant dokularda biyokimyasal belirteçlerin düzeylerini değerlendirmeye olanak sağlayarak, aktif peri-implant yıkımla ilişkilendirilebilecek sitokinlerin analizine imkan tanır. PİSS, implant çevresi dokularda enflamasyona bağlı damarsal geçirgenliğin bir sonucu olarak doku dışına çıkan eksudayla ilişkili olduğu gösterilmiştir (312). PİSS, gingival pleksustaki damarsal yapılardan meydana gelen osmotik değişimle düzenlenen enflamatuvar eksudadır ve konakla ilişkili enzimler, enflamatuvar mediatörler ve doku yıkım ürünleri içermesi açısından DOS'a benzerdir (313). Peri-implantitis hastalarında enflamasyon ve enflamatuvar mediatörlerin artışıyla ilişkili olarak PİSS düzeyinin artacağı gösterilmiştir (314).

Mevcut çalışmadaki bulgular implant çevresinde toplanan PİSS hacmi açısından zamana bağlı olarak anlamlı şekilde değişiklik göstermiştir. Başlangıç PİSS değeri ortalaması kontrol grubunda 0,41 µl iken test grubunda 0,27 µl olarak ölçülmüştür. Bu değerler gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı değildir ancak cerrahiyi takiben ölçülen 6. günde kontrol için 1,28 µl iken test grubunda 0,88 µl ölçülmüştür. Bu durum gruplar arası anlamlı farklılık göstermiştir. Ayrıca grupların kendi içinde de 6. gün değerleri ile başlangıç değerleri arasında istatistiksel anlamlılık gösteren şekilde artış gözlenmiştir ($p<0,001$). Cerrahiyi takip eden 9. günde kontrol grubu için 0,82 µl ölçülen PİSS hacmi test grubu için 0,89 µl olarak ölçülmüştür; bu zaman diliminde gruplar arası istatistiksel anlamlı farklılık gözlemlenmezken grupların kendi içinde başlangıç değerlerine göre istatistiksel anlamlı farklılık gözlemlenmiştir ($p<0,001$). Yine cerrahiyi takip eden 30. günde kontrol grubu için 0,32 µl ölçülen PİSS hacmi test grubu için 0,20 µl ölçülmüştür. Bu durum gruplar arası istatistiksel anlamlı farklılık göstermemiştir ve gruplar içinde başlangıç değerlerine göre de istatistiksel anlamlı farklılık gözlemlenmemiştir. Aynı şekilde 90. gün takibinde de kontrol grubu için 0,23 µl olan PİSS hacmi test grubu için 0,23 µl olarak ölçülmüştür. Yani başlangıç PİSS hacmine kıyasla her iki grupta da 6. ve 9. gün PİSS hacim değerleri anlamlı derecede yüksek çıkmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0,001$). Ancak 30. ve 90. gün PİSS hacim değerleri başlangıç değerlerine yakın gözlemlenmiştir ve istatistiksel anlamlı farklılık bulunamamıştır. Gruplar arası belirlenen zaman aralıkları için istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamış olsa da cerrahiyi takip eden 6. günde kontrol ve test grupları arasında istatistiksel olarak anlamlılığa yakın bir fark gözlemlenmiştir ($p<0,140$).

Ayrıca PİSS hacmi açısından zamanın etkisi yokken kontrol ve test grupları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlılığa çok yakındı (OF=0,119, p=0,055).

PİSS hacmi, iltihap düzeyi ve cep derinliğine bağlıdır. Derin ve iltihaplı bir cepte toplanan bileşenlerin miktarı, sağlıklı sulkuslara kıyasla büyük olasılıkla daha fazla olacaktır. Toplanan PİSS bileşenlerinin miktarına karşılık yoğunluğu (konsantrasyonu), geçerli biyobelirteçlerin araştırılmasında daha değerli olabilir; ancak bu konu tartışmalıdır (315). Diş eti oluğu sıvısı (DOS) hacmindeki artış, enflamasyon şiddetindeki artışla ilişkilidir. Daha spesifik olarak, DOS hacmi, sağlıklı bölgelerle karşılaştırıldığında, orta dereceli periodontal hastalığı olan bölgelerde 10 kat, şiddetli periodontal hastalığı olan bölgelerde ise 30 kat daha fazla olabilir. Bu durum, protein miktarlarındaki farklılıklarla ilişkili olabilir (316).

Özgür ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği peri-implant sağlığın ve biyokimyasal belirteçlerin değerlendirildiği bir çalışmada peri-implant hastalık gözlemlenen durumlarda PİSS hacminin enflamasyonla birlikte arttığı gözlemlenmiştir (317). Enflamasyon sebebiyle PİSS hacminde artış görülmesi literatürle uyumludur (314). Belirli spesifik belirteçlerin tespit edilmesi hastalığın başlangıcı ve ilerlenmesinin anlaşılmasıyla etkilenmiş implantların prognozunda farklı tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine ve bu tedavi yöntemlerinin etkinliğinin anlaşılmasına yardımcı olabilir (314,318).

uPA ve PAİ-1 biyokimyasal belirteçlerinin bu çalışmada cerrahi takip eden zamanda konsantrasyonlarında gerçekleşen ciddi düşüşler PİSS hacminin tedavi sonrası artmasıyla ilişkili olabilir (151,313,316,317,319). Bu nedenle aynı zamanda bu belirteçlerin total miktar değerleri de incelenmiştir.

4.3. PAİ-1 ve uPA Düzeylerindeki Değişimler

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlara göre; cerrahi olarak tedavi edilen peri-implantitis vakalarında, iyileşme süreci yalnızca doku seviyesinde değil, moleküler düzeyde de hassas bir dengeyle ilerlemektedir. Özellikle PAİ-1 ve uPA biyobelirteçleri, bu sürecin hem erken fazlarında hemostaz ve enflamasyon kontrolü, hem de geç fazlarında doku yeniden şekillenmesi açısından anahtar regülatörler olarak rol oynamaktadır. Bu tez çalışmasının sonuçları, peri-implantitisin cerrahi tedavisinden sonra doku iyileşmesinin sadece klinik gözlemleri değildir, moleküler biyobelirteçlerle de yakından takip edilmesini içermektedir. Özellikle PAİ-1 ve uPA düzeylerinin zamanla değişimi, iyileşmenin farklı fazlarında belirgin biyolojik işaretler ortaya koymaktadır. Klinik olarak, erken dönemde düşen PAİ-1

düzeyleri ve stabil seyreden uPA ekspresyonu, iyileşme sürecinde enflamasyonun kontrol altına alındığını ve epitelizasyonun desteklendiğini göstermektedir. Bu durum, cerrahi sonrası erken dönemde doku homeostazının sağlandığını ve pıhtı stabilitesinin kontrollü bir fibrinolitik aktivite ile devam ettirildiğini ortaya koyar.

PAİ-1, plazmin üretimini sınırlayan ana inhibitördür. Cerrahi sonrası ilk günlerde yüksek ekspresyonu, fibrin pıhtısının stabilizasyonunu ve erken hemostazı sağlamaktadır. Bu çalışmada da, 0. günde yüksek bulunan PAİ-1 seviyeleri, 6. ve 9. günlerde anlamlı şekilde azalmış, ancak 30. ve 90. günlerde tekrar yükselme eğilimi göstermiştir ($p < 0,001$). Bu durum, hemostatik denge sonrası fibroblast migrasyonunun başlamasına olanak tanıyan geçici bir “PAİ-1 baskı düşüşü” olarak yorumlanabilir. Bu sonuçlar literatürdeki PAİ-1 biyokimyasal belirtecinin etkilerini inceleyen diğer çalışmalarla uyum göstermektedir (94,98).

uPA, yara iyileşmesinde epitel hücre göçünü ve hücre dışı matriksin yıkımını kolaylaştıran bir serin proteazdır. Özellikle MMP aktivasyonu yoluyla epitelizasyonu ve anjiyogenezi destekler. Araştırma verilerinde, uPA konsantrasyonlarının cerrahiden sonraki 6. ve 9. günlerde anlamlı düzeyde düşüş gösterdiği, ardından 30. ve 90. günlerde toparlanma eğilimi gösterdiği saptandı ($p < 0,001$). Bu dalgalanma, yüksek plazmin aktivitesinin geçici olarak bastırılması ve ardından doku remodelasyonuna izin verilmesiyle uyumludur. Literatürde plazminojenin yara iyileşmesi üzerindeki etkileri ile uyumlu değişiklikler gözlemlenmiştir (90).

Özellikle 6. ve 9. günlerde gözlenen PAİ-1 konsantrasyonlarındaki düşüş, yara yatağında fibroblast migrasyonu, anjiyogenez ve epitel kapanmanın desteklendiği fizyolojik ortamın oluştuğuna işaret etmektedir. uPA düzeylerinin cerrahi takiben erken dönemde anlamlı şekilde azalması, plazminojen aktivasyonunun geçici olarak baskılandığını ve böylelikle primer iyileşme fazının stabil tutulduğunu düşündürmektedir. Sonraki zaman dilimlerinde uPA düzeylerinin artması, doku remodeling ve reepitelizasyon süreçlerinin başlamasıyla ilişkilendirilebilir. Bu sonuçlar, uPA’nın MMP’leri aktive ederek hücrel göç ve anjiyogenezi uyarıcı etkileriyle paralellik göstermektedir.

Geç dönemde (30. ve 90. günler) PAİ-1 ve uPA konsantrasyonlarında yeniden artış eğilimi, doku remodeling fazının başladığını ve bu fazda ekstraselüler matriksin yeniden yapılanmasının aktif olduğunu düşündürmektedir. Kemik rejenerasyonu sürecinde PAİ-1’in uzun süreli yüksek ekspresyonunun osteoblast aktivitesini baskılayıcı etkisi göz önünde

bulundurulduğunda, bu dönemdeki yükselişin kontrollü olması önem arz etmektedir. Aynı zamanda uPA'nın yüksek ekspresyonu kemik dokuda matriks dönüşümünü destekleyici etkiler gösterir, geç dönemdeki yeniden osseointegrasyon sürecine katkı sağlar. Bu tez çalışmasında uPA ve PAİ-1 konsantrasyon değerlerinin cerrahiden önce elde edilen PİSS örneklerinde yüksek seviyelerde tespit edilmesinin sebebi periodontal ve peri-implant hastalıklar gibi kronik enflamatuvar durumlarda bu biyokimyasal belirteçlerin artış göstermesiyle uyumludur (90). Bu çalışmada uPA ve PAİ-1 biyobelirteçlerinin konsantrasyon seviyelerindeki düşüşler ve yükselişler paralellik göstermiştir. Bu durumda PAİ-1'in teorik olarak, bilinen görevinin bir uPA baskılayıcısı olmasının, ekstraselüler matriksin yıkımını ve doku yeniden şekillenmesini engelleyerek tümör ilerlemesini durdurduğu öne sürülmüştür. Ancak özellikle sindirim sistemi kanserlerinde, beklenenin tam tersi bir durum gözlemlenmiştir. Cancer Genome Atlas (TCGA) veritabanına dayanarak yapılan analizlerde, sindirim sistemi tümör dokularında PAİ-1 ile uPA mRNA ekspresyonları arasında pozitif bir korelasyon olduğu saptanmıştır (320). Bu da PAİ-1'in uPA'yı baskılamadığını göstermektedir (321,322).

Kontrol ve test grupları arasında, genel olarak PAİ-1 konsantrasyonlarında anlamlı farklılıklar gözlemlenmedi ($p = 0,087$), ancak uPA konsantrasyonları açısından sınırda anlamlılık ($p = 0,062$) bulundu. Test grubunda uPA seviyelerindeki artış, rejeneratif etkilerin daha belirgin olabileceğini düşündürmektedir. Bu tarz çalışmalarda konsantrasyon değerleri yara yerinde eksuda artışı ile ciddi değişiklikler gösterebilmektedir (311,323). Bu çalışmada hem total miktar değerleri hem konsantrasyon verilerine bakılan biyokimyasal belirteçler arasında zaman dilimleri açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlılık gözlemlenmedi (PAİ-1 $p=0,475$, uPA $p=0,346$).

Bu durum iki tedavi şeklinin de peri-implantitisin cerrahi tedavisinde etkin olduğunu ve hastalığın iyileştirilmesinin değerlendirildiği klinik ve biyokimyasal parametrelerde benzer sonuçlar göstermesi sebebiyle etkin bir tedavi olduğunu göstermektedir. Bu çalışmanın sonuçları Schlee ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği benzer dizaynda çalışmalarla uyumluluk göstermektedir (265,274).

Bu biyobelirteçlerin, sadece doku biyolojisini açıklamakla kalmayıp, aynı zamanda klinik sonuçları öngörmeye yönelik potansiyel biyobelirteçler olarak da kullanılabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle, cerrahi sonrası hasta takibinde PİSS ya da serum örneklerinden PAİ-1 ve uPA düzeylerinin izlenmesi, bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarına olanak sağlayabilir.

Gelecekte, bu biyobelirteçlerin modülasyonuna yönelik lokal farmakolojik uygulamalar (örneğin; PAİ-1 inhibitörleri veya uPA destekli rejeneratif materyaller) ile peri-implant yumuşak ve sert doku iyileşmesinin daha etkin ve kontrollü yönetilebileceği öngörülmektedir. Ayrıca, hayvan modeli verileri ile insan klinik bulgularının daha fazla korele edildiği, yüksek örneklemli, çok merkezli ve uzun dönemli araştırmalara ihtiyaç vardır. Bu bulgular, biyobelirteç düzeylerinin izlenmesinin, tedavi sonrası prognozun değerlendirilmesinde yardımcı bir araç olabileceğini göstermektedir. Ayrıca, gelecekte PAİ-1/uPA dengesini modüle eden farmakolojik yaklaşımların, peri-implant dokuların rejeneratif kapasitesini artırabileceği yönünde yeni tedavi stratejilerine olanak sağlayabileceği öngörülmektedir.

4.4. Klinik Parametreler ve Biyokimyasal Belirteçlerin Değerlendirilmesi

Bu çalışmada, peri-implantitisin cerrahi tedavisini takiben yara iyileşme sürecinin değerlendirilmesinde uPA ve PAİ-1 biyobelirteçlerinin klinik parametrelerle olan ilişkisi detaylı biçimde incelenmiştir. Bulgular, bu biyokimyasal göstergelerin inflamatuvar yanıtı yansıttığını ve klinik iyileşme sürecini destekleyici nitelikte olduğunu ortaya koymuştur.

Klinik iyileşmenin göstergeleri olan Sondlanabilir Cep Derinliği (SCD), Modifiye Gingival İndeks (mGİ), Modifiye Plak İndeksi (mPİ) ve Modifiye Sulkus Kanama İndeksi (mSKİ) değerlerinde 90. gün itibarıyla anlamlı düşüşler gözlemlenmiş; bu iyileşme, PAİ-1 ve uPA gibi biyobelirteçlerin ekspresyonundaki değişimlerle örtüşmüştür. Özellikle başlangıçta SCD ve mSKİ değerleriyle birlikte yüksek düzeylerde seyreden PAİ-1 total miktarını inflamatuvar ortamın biyokimyasal olarak doğrulandığını ortaya koymaktadır. uPA konsantrasyonlarının ise geç dönemde artış göstermesi, doku yeniden şekillenmesi ve epitel organizasyonu ile uyumlu bulunmuştur.

Erken dönemde, PAİ-1 düzeylerinin özellikle MGİ ve mSKİ gibi inflamasyon göstergeleriyle anlamlı şekilde yüksek seyretmesi, peri-implant bölgedeki inflamatuvar aktivitenin biyokimyasal düzeyde de yansıdığını ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, mPİ artışıyla paralel olarak PAİ-1 seviyelerinde gözlenen yükseklik, bu biyobelirtecin inflamasyonun erken döneminde klinik bulgularla uyumlu şekilde yükseldiğini göstermektedir.

uPA açısından değerlendirildiğinde, erken dönemde gözlenen sınırlı düzeydeki artış, henüz belirgin inflamatuvar yük oluşmamış olmasına rağmen mSKİ ve MGİ

parametreleriyle paralel seyretmesi bakımından dikkat çekicidir. Bu durum, epitel doku yıkımı ve enzimatik aktivitenin erken evrelerde başladığını düşündürmektedir.

İyileşme süreci ilerledikçe, özellikle geç dönem olan 30. ve 90. günlerde uPA düzeylerinde görülen artış, bu biyobelirtecin matriks yeniden yapılanması, doku reorganizasyonu ve epitel iyileşmesi gibi geç dönem iyileşme evreleriyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Klinik olarak inflamasyonun azaldığı dönemlerde uPA seviyelerinin artışı, dokuların yeniden yapılanma sürecine biyokimyasal bir yanıt olarak değerlendirilebilir.

Öte yandan, 90. gün itibarıyla PAİ-1 seviyelerinin yüksek seyretmesi ancak SCD değerlerinin anlamlı biçimde düşük seyretmesi, inflamatuvar aktivitenin baskılandığını ve sağlıklı doku yanıtının oluştuğunu desteklemektedir. Başlangıçta yüksek olan PAİ-1 düzeylerinin, iyileşme sürecinin ilerlemesiyle birlikte azalması, bu belirtecin inflamasyonun gerilemesiyle doğrudan ilişkili olduğunu göstermektedir. PAİ-1 total miktar seviyelerinin 90. günde yüksek seyrinin sebebi uPA ile orantısız olarak değişmesiyle ve iyileşme sürecindeki yapım yıkım dengesini oluşturmasıyla ilişkilendirilmiştir(320).

Ayrıca hem uPA hem de PAİ-1 biyobelirteçlerinde cerrahiyi takip eden dönemde gözlenen anlamlı düzeydeki azalmalar, peri-implant mukozanın yeniden yapılanma sürecinin biyokimyasal yansımaları olarak değerlendirilebilir. Klinik parametrelerdeki düzelme ile bu biyobelirteçlerin total miktarındaki düşüşler arasında anlamlı değişimler gözlenmiştir.

Test grubunda SCD ortalama değeri 0. gün itibarıyla 6.69 mm iken, 90. gün sonunda 3.30 mm olarak ölçülmüştür. Kontrol grubunda ise başlangıç değeri 6.69 mm olup, 90. gün ölçümünde 3.00 mm'ye düşmüştür. Her iki grupta da anlamlı iyileşme gözlenmiş olup, SCD değerlerinde belirgin azalma tespit edilmiştir. Test grubunda mPİ ortalama değeri 0. gün itibarıyla 2.12 iken, 90. gün sonunda 1.10 olarak ölçülmüştür. Kontrol grubunda ise başlangıç değeri 2.12 olup, 90. gün ölçümünde 1.13'e düşmüştür. Her iki grupta da anlamlı azalma sağlanmıştır. Test grubunda mGİ ortalama değeri 0. gün itibarıyla 1.75 iken, 90. gün sonunda 0.67 olarak ölçülmüştür. Kontrol grubunda ise başlangıç değeri 1.75 olup, 90. gün ölçümünde 0.76'ya düşmüştür. Bu düşüş, dişeti sağlığında olumlu yönde iyileşme olduğunu göstermektedir. Test grubunda mSKİ ortalama değeri 0. gün itibarıyla 2.69 iken, 90. gün sonunda 0.81 olarak ölçülmüştür. Kontrol grubunda 2.69 değerinden 1.20 düzeyine gerileme gözlenmiştir. Her iki grupta da anlamlı enflamasyon azalması elde edilmiştir.

Bosshardt ve arkadaşlarının 2022 yılında gerçekleştirdiği bir vaka raporunda peri-implantitisin cerrahi rejeneratif tedavisinde elektrolitik yüzey dekontaminasyon yöntemi kullanılmış ve iyileşmeyi takip eden 6-13 ayda yeniden peri-implantitis gelişmesine bağlı sökülerek histolojik olarak incelenmiştir. Tüm dört implantta radyografik ve histolojik olarak kemik kazanımı, sondlama derinliğinde azalma ve sondlamada kanamanın azaldığı gözlemlenmiştir. Radyografik kemik kazanımı implant #1 için mezialde 5,8 mm, distalde 4,8 mm; implant #2 için 3,3 mm ve 2,3 mm; implant #3 için 3,1 mm ve 0,5 mm; implant #4 için ise 3,5 mm ve 2,8 mm olarak ölçülmüştür. Histometrik olarak, implant #1'den #4'e kadar ortalama ve maksimum dikey kemik kazanımı sırasıyla 1,65 mm ve 2,54 mm, 3,04 mm ve 3,47 mm, 0,43 mm ve 1,27 mm, 4,16 mm ve 5,22 mm olarak tespit edilmiştir. Re-osseointegrasyon yüzdesi implant #1'den #4'e sırasıyla %21,0, %36,9, %5,7 ve %39,0 olarak belirlenmiştir. Histolojik inceleme kesitlerinde bir implantta, yeni oluşan kemiğin doğrudan implant yüzeyindeki kalkülüs üzerine yerleştiği gözlenmiştir (324).

Assunção ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği 2023 yılındaki bir *in-vitro* çalışmada ise mekanik dekontaminasyon yöntemlerinden basınçlı hava-toz aşındırıcı sistem (PerioFlow®), titanyum fırçalar (R-Brush™ and i-Brush™) ve elektrolitik yüzey dekontaminasyonu yöntemi (Galvosurge®) karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada implantların *Pseudomonas aeruginosa* ile inokülasyonu gerçekleştirilmiş ve 24 saat sonrasında oluşan bakteriyel biyofilmin uzaklaştırılması için bu yöntemler kullanılmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre GalvoSurge®, Perioflow ve titanyum fırçaların bu spesifik bakteriyi uzaklaştırmadaki etkinlikleri benzer bulunmuş ancak titanyum fırçaların implant yüzeyinde ciddi değişiklikler oluşturduğuna dikkat çekilmiştir. Literatürde daha kompleks biyofilmler için bu dekontaminasyon yöntemlerinin etkinliklerini değerlendirecek çalışmalara ihtiyaç vardır (325).

Schlee ve arkadaşlarının 2019 yılında gerçekleştirdiği 6 ay takipli randomize kontrollü klinik bir çalışmada, elektrolitik temizlik (ET) ve Airflow + elektrolitik temizlik grupları arasında kemik kazancı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (ET için ortalama $2,71 \pm 1,70$ mm, Airflow+ ET için $2,81 \pm 2,15$ mm) (265). Bu sonuçlar bizim çalışmamızın sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir.

Ished ve arkadaşları 2016 yılında gerçekleştirdiği çalışmada mSKİ'nin başlangıçta %90'dan %30'a düşse de 12 ayda %70'e geri döndüğünü gözlemlemiştir. Bu çalışmanın sonuçları erken dönem yara iyileşmesi üzerine odaklanmıştır ve 90 günlük takip süresinde

mSKİ değerlerinde anlamlı iyileşme gözlemlenmiştir ancak bu sonuçların kalıcılığı daha uzun takip süreli çalışmalarla desteklenmelidir (326).

Bu çalışmada peri-implant defekt tipinin rejeneratif potansiyel üzerinde etkisi olabileceği gözlemlenmiştir. Benzer şekilde Schwarz ve arkadaşları defekt konfigürasyonunun (Class Ib, Ic, Ie) cerrahi rejeneratif tedavinin klinik sonuçları üzerindeki etkisini açıkça göstermiştir (327). Yine aynı şekilde Schlee ve arkadaşları da defekt morfolojisinin rejenerasyon miktarını etkilediğini not etmiştir (265).

Elektrolitik yöntemin bakteriyel biyofilmi daha etkin ve implant yüzey topografisinde değişiklik yaratmayacak kadar yüzey dostu bir şekilde ortadan kaldırdığını gösteren literatür çalışmaları mevcuttur (267,273,324). Elektrolitik yöntemle temizlenen implant yüzeylerinde tam osseointegrasyonun sağlanabildiği prelinik verilerle de gösterilmiştir (273). Bu bağlamda, konvansiyonel yöntemle eşdeğer sonuçlar elde eden elektrolitik dekontaminasyon yöntemi, invazivliği düşük, kullanıcı dostu ve etkili bir alternatif olarak değerlendirilebilir.

Çalışmamızda katılımcıların tamamına klinik periodontal ve radyografik değerlendirme verilerine göre peri-implantitis gözlemlenen tüm hastalarımızda 6 mm'yi geçen sondlanabilir cep derinliği varlığı ve implant etrafında keratinize mukozanın olmayışı dikkat çekmektedir. Güncel literatür bilgileri peri-implant sağlığın korunması için keratinize mukozanın önemine dikkat çekmektedir (39).

Test ve kontrol gruplarında keratinize mukoza değeri hem 0. gün hem de 90. gün ölçümlerinde 0 mm olarak sabit kalmıştır. Bu durum, keratinize mukoza açısından tedavi süresince herhangi bir değişiklik olmadığını göstermektedir. Keratinize mukoza, peri-implant sağlığın sürdürülmesinde önemli bir role sahiptir. Literatürde, yetersiz keratinize mukoza genişliğinin, plak kontrolünün zorlaşmasına, inflamasyonun artmasına ve sonuç olarak peri-implant mukozitis ve peri-implantitis gelişimine zemin hazırladığı bildirilmiştir(39). Mevcut çalışmada hem test hem de kontrol gruplarında cerrahi tedaviye rağmen keratinize mukoza miktarında herhangi bir artış gözlenmemiştir. Bu bulgu, peri-implant yumuşak doku stabilitesi açısından yalnızca rejeneratif kemik tedavisinin yeterli olmayabileceğini göstermektedir. Özellikle 2 mm'nin altında keratinize mukoza genişliğine sahip implant çevresinde, hastaların oral hijyenini sürdürmede zorlandığı ve bu durumun peri-implant dokularda iltihabi yanıtı artırabileceği çeşitli çalışmalarda vurgulanmıştır (328). Bu nedenle, yetersiz keratinize mukoza varlığında serbest diş eti grefti gibi periodontal yumuşak doku cerrahileriyle desteklenmiş kombine bir tedavi protokolü, uzun dönem peri-

implant doku stabilitesinin sağlanmasında kritik bir adım olabilir. Bu yaklaşım, biyolojik genişliğin yeniden oluşturulmasına ve plak kontrolünün kolaylaştırılmasına katkıda bulunarak, tedavi başarısını artırabilir. Sistematik bir derlemede 2 mm'den az keratinize mukoza plak akümüasyonu ve yumuşak doku enflamasyonu ile ilişkilendirilmiştir (329). Souza ve arkadaşları, keratinize mukozanın 2 mm'nin altında olduğu durumlarda bireylerin diş fırçalama sırasında rahatsızlık yaşadığını bildirmiştir. Aynı çalışmada, bu bölgelerde dental plak birikiminin ve kanama skorlarının belirgin şekilde arttığı da vurgulanmıştır (330). Canullo ve çalışma arkadaşları ise, periodontal açıdan sağlıklı bireylerde peri-implantitis gelişen implant bölgelerinde keratinize mukoza kalınlığının yetersiz olduğunu saptamışlardır (331). Çalışmamızda peri-implantitis tedavisi uygulanan gönüllülerin hepsinde yapışık keratinize mukoza eksikliği mevcuttu. Güncel literatür bize peri-implant sağlık için yapışık keratinize mukoza miktarının hem hastanın oral hijyen uygulamasındaki konforu için hem de stabil bir peri-implant doku ve bunun sağlığı için önemli olduğunu göstermektedir. Peri-implantitisin cerrahi tedavilerinde uygulanan tedavinin başarısı için cerrahi uygulanan bölgedeki dokuların sağlıklı ve ideal olması cerrahiyi takip eden yara iyileşmesinin daha iyi bir şekilde gerçekleşmesine katkı sağlayacaktır ancak implant tedavilerinde çoğu zaman önemli tek doku kemik olarak düşünülmektedir. Yumuşak dokunun yetersiz olduğu implant uygulamalarında hastanın yaşadığı ağrı ya da hassasiyet sebebiyle oral hijyen alışkanlıklarının gerçekleştirilmesi zorlaşmakta ve uzun dönemde hastalık gelişimine yatkınlığı arttırmaktadır. Çalışmaya dahil edilen gönüllülerin hepsinde yapışık keratinize mukoza eksikliğinin görülmesi ve bu implantlarda peri-implantitis gelişmesi bu görüşü desteklemektedir. Bununla birlikte, 2017 yılında düzenlenen Dünya Peri-implant Hastalıkları Çalıştayında, keratinize mukozanın peri-implant yumuşak doku sağlığı açısından önemine dair mevcut kanıtların sınırlı olduğu ifade edilmiştir (125).

Peri-implant mukozal çekilme (PİMÇ) üzerine cerrahi tedavinin etkisi bu çalışmada test ve kontrol gruplarında ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Test grubunda ortalama PİMÇ değeri 0. günde -1,25 mm iken, 90. gün sonunda -0,50 mm'ye gerilemiştir. Kontrol grubunda ise bu değerler sırasıyla -0,25 mm ve -0,0625 mm olarak hesaplanmıştır. Her iki grupta da ortalama çekilme miktarında azalma gözlenmiş olsa da, bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (test grubu için $p = 0,988$; kontrol grubu için $p = 0,796$). Bu bulgular, cerrahi rejeneratif tedavinin mukozal çekilme üzerinde kısa vadede anlamlı bir iyileşme sağlamadığını ortaya koymaktadır. PİMÇ, peri-implant estetik ve fonksiyon açısından kritik bir parametre olup, mukozal dokuların korunması uzun dönem tedavi başarısı açısından

önem taşımaktadır. Literatürde, çekilmenin etiyolojisinde inflamasyon, yetersiz keratinize doku, implant pozisyonu, protez dizaynı ve cerrahi teknik gibi çeşitli faktörler sorumlu tutulmaktadır (38,332). Mevcut çalışmada, keratinize mukozanın miktarında tedavi sonrası değişiklik gözlenmemesi ve PİMÇ değerlerindeki anlamlı olmayan değişimler birlikte değerlendirildiğinde, peri-implant yumuşak doku stabilitesinin sağlanmasında yalnızca kemik rejenerasyonuna yönelik cerrahi müdahalelerin yetersiz kalabileceği düşünülmektedir. Bu bağlamda, peri-implant dokuların uzun dönem sağlığının korunabilmesi için periodontal yumuşak doku cerrahilerinin (örneğin serbest diş eti grefti gibi) kombine edilerek uygulanması gerekliliği literatürde sıkça vurgulanmıştır (333). Özellikle 2 mm'nin altında keratinize mukoza genişliğine sahip bireylerde oral hijyenin sürdürülmesinde yaşanan zorluklar, inflamatuvar yanıtın artmasına ve sonuç olarak peri-implant mukozitis ve peri-implantitis gelişimine neden olabilmektedir (39,309). Dolayısıyla bu çalışmanın bulguları da, yetersiz keratinize mukoza varlığında yalnızca rejeneratif kemik cerrahisinin yeterli olmadığını, yumuşak doku stabilitesini hedefleyen tamamlayıcı girişimlerin tedavi başarısına katkı sağlayabileceğini göstermektedir.

Bu çalışma, uPA ve PAİ-1 biyokimyasal belirteçlerinin, peri-implantitisin cerrahi tedavisi ve erken dönem yara iyileşmesi sürecinde klinik parametrelerle birlikte değerlendirildiği ilk çalışmalardan biridir. Başlangıçta ölçülen uPA ve PAİ-1 düzeylerinin, 30. ve 90. gün ölçümleriyle benzerlik göstermesi, peri-implantitis gibi kronik inflamatuvar karakter taşıyan durumlarda bu biyobelirteçlerin yüksek düzeylerde seyretmesinden kaynaklanmaktadır. Ayrıca, deneysel olarak oluşturulan peri-implant mukozitis olgularında, biyokimyasal belirteç düzeylerinin yaklaşık 69 gün içerisinde sağlıklı dokularda gözlenen seviyelere gerilediği de gösterilmiştir (121). Bu çalışmadan elde edilen sonuçlarla birlikte, bu bilgilere göz atıldığında peri-implantitisin cerrahi yara iyileşmesinde 30. gün ve 90. günde başlangıç değerlerine yakın değerler gözlemlenmesi iyileşmenin ya da doku farklılaşması/olgunlaşmasının devam ettiğine işaret etmektedir. Bu çalışmada, peri-implantitisin cerrahi tedavisini takiben erken dönem yara iyileşmesini değerlendirmek amacıyla takip süresi 90 gün olarak belirlenmiştir. Ancak literatürde, peri-implant mukozitis gibi daha hafif seyirli peri-implant hastalıklarında bile biyokimyasal belirteç düzeylerinin sağlıklı değerlere gerilemesinin uzun zaman aldığı gösterilmiştir. Bu nedenle, peri-implantitis tedavisinin biyokimyasal belirteçler aracılığıyla izlenmesi ve tedavi başarısının değerlendirilmesi açısından daha uzun süreli takip çalışmalarına ihtiyaç duyulduğu ortaya konmaktadır.

Sonuç olarak, bu çalışma hem uPA hem de PAİ-1 biyobelirteçlerinin peri-implantitisin cerrahi tedavisini takiben iyileşme sürecinde klinik göstergelerle anlamlı düzeyde ilişkili olduğunu göstermektedir. uPA, daha çok geç dönem hücresel yeniden yapılanma ile; PAİ-1 ise inflamatuvar yanıtın düzeyi ile ilişkilidir. Bu bulgular, gelecekte bu belirteçlerin yara iyileşmesi ve tedavi başarısının biyokimyasal takibinde potansiyel izlem araçları olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir.

Peri-implantitisin cerrahi tedavisinde implant yüzey dekontaminasyonu için mekanik debridman ve ek olarak basınçlı hava-toz aşındırıcı sistemlerin (Airflow/Perioflow) kullanımıyla tedavi edilen kontrol grubu ile bunlara ek olarak elektrolitik yüzey detoksifikasyonu (GalvoSurge®) uygulamasının etkinliğinin incelendiği bu çalışmada 90. güne kadar yapılan klinik parametreler ve biyokimyasal belirteçler için gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılıklar bulunmamıştır. Bu sonuca göre elektrolitik yüzey detoksifikasyonunun (GalvoSurge®) günümüzde kabul edilen tedavi yöntemine benzer sonuçlar elde etmesinden dolayı uygun bir tedavi yöntemi olabileceği gösterilmiştir. Daha önce yapılan in-vitro deneylerden ve hayvan deneylerinden elde edilen sonuçlar düşünüldüğünde elektrolitik yüzey detoksifikasyonu uygulamasının implant yüzeyini tamamen dekontamine hale getirdiği ve yeniden osseointegrasyonun histolojik olarak sağlanabilmesine katkı sağladığı gösterilmiştir. Ancak bu çalışmada etik sebeplerden dolayı kontrol ve test grubuna uygulanan işlemler elektrolitik yüzey dekontaminasyonunu direkt basınçlı hava-toz aşındırıcı sistemler ile karşılaştıramamıştır. Bu sebeple elektrolitik yüzey dekontaminasyonunun etkinliğinin tek başına değerlendirilmesi mümkün olmamıştır. Ayrıca yakın zamanda Avrupa Periodontoloji Federasyonu'nun "European Federation of Periodontology" yayınladığı peri-implantitis tedavisi için klinik önergede basınçlı hava-toz aşındırıcı sistemlerin cerrahi tedavide kullanımı önerilmemektedir (238). Bu çalışmanın sonuçlarına göre, elde edilen klinik ve biyokimyasal veriler, elektrolitik yüzey dekontaminasyon yönteminin, en az basınçlı hava-toz aşındırıcı sistemler kadar etkili olduğunu göstermektedir. Bu bulgular doğrultusunda, söz konusu yöntem, peri-implantitisin cerrahi tedavisinde kullanılabilecek uygun ve güçlü bir alternatif olarak değerlendirilmektedir.

Çalışmamızda cerrahi tedaviden sonra yara iyileşmesi primer olarak gerçekleşmesine rağmen implantların iyileşme başlıklarıyla bitirilmesi, implant yüzeyini tamamen dekontamine hale getirdiği gösterilen elektrolitik yüzey detoksifikasyonu yöntemiyle sağlanan dekontaminasyona rağmen, implant yüzeyindeki biyofilmi tamamen

uzaklaştıramadığı gösterilmiş olan basınçlı hava-toz aşındırıcı sistemler ile karşılaştırıldığında klinik ek fayda göstermekte başarısız olmuştur. İyileşme başlığı yerleştirilmesinin sebebi PİSS örneklerinin elde edilmesinin gerekliliğidir. Ayrıca çalışmamızda peri-implantitis tedavisi için kontrol ve test gruplarında implant markaları için eşit dağılım sağlanamamıştır, bunun sebebi çalışmaya dahil edilecek kriterlere uygun hastaların bulunmasının zorluğunun yanında her implantın aynı marka olmasını sağlamanın mümkün olmayışıdır. Dolayısıyla ağız ortamına iyileşme başlığı ile açık bırakılan implantların dizayn ve yüzey özelliklerinin farklılıklarına bağlı olarak re-kolonizasyon farklılık göstermiş olabilir bu da sonuçların olumsuz etkilenmesine neden olmuş olabilir. Tüm cerrahi uygulamardan sonra erken dönem yara iyileşmesi süresi boyunca hijyen uygulamalarını olumsuz etkileyebilecek dizaynda olan ya da olmayan protetik üst yapılar yerine iyileşme başlığı kullanılarak bu durum olabildiğince standardize edilmiştir.

Çalışmamızda tedavi edilen implantlar arasında konumu/açısı/derinliği gibi implanttan bağımsız faktörlerle birlikte peri-implantitis defektlerinin tipleri de çeşitlilik göstermektedir. Her ne kadar rejeneratif bir tedavi uygulandığı için rejenerasyon potansiyeli yüksek defekti olan gönüllüler çalışmaya dahil edilmiş olsa da bütün defekt tiplerini standardize etmek bu çalışma için mümkün değildi. Defekt tiplerinin büyük çoğunluğu sınıf I defekt olsa da bazı defektler çoğunlukla sınıf I defektlerdi ancak bazı implantlar sınıf I ve II defekt kombinasyonlarını içermekteydi. Sınıf II defektler rejeneratif potansiyeli sınırlamaktadır dolayısıyla bu farklılık rejeneratif potansiyeli etkileyebileceği için çalışmamızda sonuçları olumsuz etkilemiş olabilir (327).

Bu tez çalışmasında peri-implantitisin cerrahi tedavisinde elektrolitik yüzey dekontaminasyon yöntemi olan GalvoSurge sistemi, geleneksel dekontaminasyon yaklaşımları ile karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgular, GalvoSurge sisteminin hem klinik hem de biyokimyasal düzeyde en az geleneksel yöntemler kadar etkili olduğunu ortaya koymuştur. Özellikle test grubunda, mPI, mGI ve mSKI gibi klinik parametrelerde 90. gün sonunda anlamlı düzeyde iyileşme saptanmıştır. Aynı zamanda, yara iyileşme sürecini biyokimyasal düzeyde değerlendirmek üzere incelenen uPA ve PAI-1 biyobelirteçlerinin konsantrasyon ve toplam düzeylerinde, zamanla istatistiksel olarak anlamlı azalmalar gözlemlenmiştir. Bu durum, enflamasyonun tedavi sonrasında biyokimyasal olarak da kontrol altına alındığını göstermektedir. Ayrıca, GalvoSurge sisteminin invaziv olmayan yapısı sayesinde implant yüzeyinde yapısal bir hasar

oluşturmadan etkili dekontaminasyon sağlayabilmesi, yöntemin güvenilirliğini ve uygulanabilirliğini destekleyen önemli bir bulgu olarak öne çıkmaktadır.

Elde edilen bu sonuçlar doğrultusunda, gelecekteki araştırmalar açısından bazı önemli noktalar ortaya konmuştur. Öncelikle, uPA ve PAİ-1 gibi biyobelirteçlerin geç dönemdeki seyri hakkında daha net sonuçlar elde edebilmek için daha uzun süreli, tercihen altı ay ve üzeri takip süresi içeren çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bunun yanında, yalnızca bu iki belirteçle sınırlı kalmayıp IL-1 β , TNF- α gibi inflamatuvar ve proteolitik yanıtları yansıtan farklı biyokimyasal parametrelerin de dahil edilmesiyle daha kapsamlı analizler yapılması önerilmektedir. Ayrıca, diyabet, sigara kullanımı gibi sistemik faktörlerin etkisini değerlendirebilmek adına hasta gruplarının daha geniş ve heterojen örneklemelerle temsil edilmesi önem arz etmektedir. Sonuç olarak, peri-implantitisin cerrahi tedavisinde uygulanması kolay ve etkinliği yüksek tedavi yöntemlerinin güvenilirliğini değerlendirmek amacıyla daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır. Özellikle elektrolitik yüzey dekontaminasyonu gibi henüz literatürde yeterince araştırılmamış yöntemlerin etkinliğini ortaya koymak ve bu yaklaşımlar için standart uygulama protokolleri geliştirmek üzere ileri düzey çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

5. SONUÇLAR

1. Elektrolitik dekontaminasyon, konvansiyonel yönteme kıyasla en az eşdeğer klinik başarı göstermiştir.

2. Her iki yöntemde de 90. günde SCD, MGİ, MPİ ve MSKİ değerlerinde anlamlı iyileşmeler elde edilmiştir.

3. Peri-implantitisin cerrahi tedavisinde iki farklı tedavi yönteminde de klinik parametrelerde ve radyografik kemik defekti dolumunda anlamlı iyileşmeler sağlamıştır. Bu iyileşmeler gruplar arasında istatistiksel fark göstermemiştir.

4. Her iki grupta da peri-implant mukoza çekilmesinde azalma gözlemlenmiştir. Bu azalma test grubunda daha belirgin olmuştur. Ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

5. PAİ-1 ve uPA biyobelirteçlerinde zamanla anlamlı düzeyde değişimler gözlenmiştir.

6. Erken dönemde PAİ-1 ve uPA düzeyleri düşmüş, geç dönemde PAİ-1 ve uPA seviyeleri yeniden artış göstermiştir.

7. Elektrolitik yöntem uygulanan grupta geç dönemde uPA düzeyleri daha yüksek seyretmiştir.

8. Bu biyobelirteçlerin ekspresyon paternleri yara iyileşmesinin biyolojik evreleriyle uyumludur.

9. PAİ-1/uPA dengesi, peri-implant iyileşmenin biyokimyasal takibinde kullanılabilecek potansiyele sahiptir.

10. Test grubunda uygulanan elektrolitik implant yüzey dekontaminasyonu yöntemi, kontrol grubuna kıyasla ek bir klinik veya biyokimyasal iyileşme avantajı sağlamamıştır.

11. Elektrolitik yüzey temizliği yöntemi, konvansiyonel yöntemlere benzer düzeyde etkinlik göstermiş ve invazivliği düşük, kullanıcı dostu bir alternatif olarak değerlendirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Abraham CM. A brief historical perspective on dental implants, their surface coatings and treatments. *Open Dent J.* 2014;8:50–5.
2. Maggiolo Manuel de l'art dentaire [Manuel of dental art], Nancy, France, 1809, C. Le Seure.
3. Newman MG, Klokkevold PR, Elangovan S, Kapila Y. Newman and Carranza's Clinical Periodontology and Implantology. 14th Edition. Carranza FA, editor. Saunders; 2023.
4. Ikeda H, Yamaza T, Yoshinari M, Ohsaki Y, Ayukawa Y, Kido MA, et al. Ultrastructural and Immunoelectron Microscopic Studies of the Peri-Implant Epithelium-Implant (Ti-6Al-4V) Interface of Rat Maxilla. *J Periodontol.* 2000 Jun;71(6):961–73.
5. Nakamura M. Histological and immunological characteristics of the junctional epithelium. Vol. 54, Japanese Dental Science Review. Elsevier Ltd; 2018. p. 59–65.
6. Nanci Antonio. Ten Cate's oral histology : development, structure, and function. Elsevier; 2018. 344 p.
7. Page RC, Ammons WF, Schectman LR, Dillingham LA. Collagen fibre bundles of the normal marginal gingiva in the marmoset. *Arch Oral Biol.* 1974 Nov;19(11):1039–43.
8. Gargiulo AW, Wentz FM, Orban B. Dimensions and Relations of the Dentogingival Junction in Humans. *J Periodontol.* 1961 Jul;32(3):261–7.
9. Jepsen S, Caton JG, Albandar JM, Bissada NF, Bouchard P, Cortellini P, et al. Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol.* 2018 Jun 1;89:S237–48.
10. Ainamo J, Löe H. Anatomical characteristics of gingiva. A clinical and microscopic study of the free and attached gingiva. *J Periodontol.* 1966;37(1):5–13.
11. Ainamo A. Influence of age on the location of the maxillary mucogingival junction. *J Periodontal Res.* 1978 May;13(3):189–93.
12. Hall WB. Present status of soft tissue grafting. *J Periodontol.* 1977 Sep;48(9):587–97.
13. Lagos MLP, Sant'ana ACP, Gregghi SLA, Passanezi E. Keratinized Gingiva Determines a Homeostatic Behavior of Gingival Sulcus through Transudation of Gingival Crevise Fluid. *Int J Dent.* 2011;2011:953135.
14. de Trey E, Bernimoulin JP. Influence of free gingival grafts on the health of the marginal gingiva. *J Clin Periodontol.* 1980 Oct;7(5):381–93.

15. Griffiths GS. Formation, collection and significance of gingival crevice fluid. *Periodontol 2000*. 2003 Feb 31;31(1):32–42.
16. Ryder MI. Histological and ultrastructural characteristics of the periodontal syndrome in the rice rat. I. General light microscopic observations and ultrastructural observations of initial inflammatory changes. *J Periodontal Res*. 1980 Sep;15(5):502–15.
17. Tarnow DP, Magner AW, Fletcher P. The effect of the distance from the contact point to the crest of bone on the presence or absence of the interproximal dental papilla. *J Periodontol*. 1992 Dec;63(12):995–6.
18. Cahill DR, Marks SC. Tooth eruption: evidence for the central role of the dental follicle. *J Oral Pathol*. 1980 Jul;9(4):189–200.
19. Som PM, Miletich I. Review of the Embryology of the Teeth. *Neurographics*. 2018 Oct 1;8(5):369–93.
20. Jacobs R, van Steenberghe D. Role of periodontal ligament receptors in the tactile function of teeth: a review. *J Periodontal Res*. 1994 May;29(3):153–67.
21. Bright R, Hynes K, Gronthos S, Bartold PM. Periodontal ligament-derived cells for periodontal regeneration in animal models: a systematic review. *J Periodontal Res*. 2015 Apr;50(2):160–72.
22. Cardaropoli G, Araújo M, Lindhe J. Dynamics of bone tissue formation in tooth extraction sites. An experimental study in dogs. *J Clin Periodontol*. 2003 Sep;30(9):809–18.
23. Abrahamsson I, Berglundh T, Lindhe J. The mucosal barrier following abutment dis/reconnection. An experimental study in dogs. *J Clin Periodontol*. 1997 Aug;24(8):568–72.
24. Lavelle CL. Mucosal seal around endosseous dental implants. *J Oral Implantol*. 1981;9(3):357–71.
25. El-Ghannam A, Starr L, Jones J. Laminin-5 coating enhances epithelial cell attachment, spreading, and hemidesmosome assembly on Ti-6Al-4V implant material in vitro. *J Biomed Mater Res*. 1998 Jul;41(1):30–40.
26. Battaglia C, Mayer U, Aumailley M, Timpl R. Basement-membrane heparan sulfate proteoglycan binds to laminin by its heparan sulfate chains and to nidogen by sites in the protein core. *Eur J Biochem*. 1992 Sep 1;208(2):359–66.
27. Araujo MG, Lindhe J. Peri-implant health. *J Periodontol*. 2018 Jun 1;89:S249–56.
28. Berglundh T, Lindhe J, Jonsson K, Ericsson I, Lindhe J BT. Mu\ periodontDlogy The topography of the vascular systems in the periodontal and peri-implant tissues in the dog. *J Clin Periodmiol*. 1994;21:189–93.
29. Moon IS, Berglundh T, Abrahamsson I, Linder E, Lindhe J. The barrier between the. *J Clin Periodontol*. 1999;26:658–63.

30. Berglundh T, Lindhe J, Ericsson I, Marinello CP, Liljenberg B, Thomsen P. The soft tissue barrier at implants and teeth. *Clin Oral Implants Res.* 1991;2(2):81–90.
31. Abrahamsson I, Berglundh T, Wennström J, Lindhe J. The peri-implant hard and soft tissues at different implant systems. A comparative study in the dog. *Clin Oral Implants Res.* 1996 Sep;7(3):212–9.
32. Schwarz F, Mihatovic I, Becker J, Bormann KH, Keeve PL, Friedmann A. Histological evaluation of different abutments in the posterior maxilla and mandible: An experimental study in humans. *J Clin Periodontol.* 2013 Aug;40(8):807–15.
33. Glauser R, Schüpbach P, Gottlow J, Hämmerle CHF. Periimplant soft tissue barrier at experimental one-piece mini-implants with different surface topography in humans: A light-microscopic overview and histometric analysis. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2005;7 Suppl 1:S44-51.
34. Avila-Ortiz G, Gonzalez-Martin O, Couso-Queiruga E, Wang HL. The peri-implant phenotype. Vol. 91, *Journal of Periodontology*. John Wiley and Sons Inc; 2020. p. 283–8.
35. Berglundh T, Lindhe J, Lindhe BT. Dimension of the periimplant mucosa. Biological width revisited. Vol. 23, *J Clin Periodontol.* © Munksgaard; 1996.
36. Chang M, Wennström JL. Soft tissue topography and dimensions lateral to single implant-supported restorations. A cross-sectional study. *Clin Oral Implants Res.* 2013 May;24(5):556–62.
37. Chang M, Wennström JL, Ödman P, Andersson B. Implant supported single-tooth replacements compared to contralateral natural teeth. Crown and soft tissue dimensions. *Clin Oral Implants Res.* 1999 Jun 25;10(3):185–94.
38. Berglundh T, Armitage G, Araujo MG, Avila-Ortiz G, Blanco J, Camargo PM, et al. Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol.* 2018 Jun 1;89:S313–8.
39. Monje A, Blasi G. Significance of keratinized mucosa/gingiva on peri-implant and adjacent periodontal conditions in erratic maintenance compliers. *J Periodontol.* 2019;90(5):445–53.
40. Tarnow DP, Magner AW, Fletcher P. The Effect of the Distance From the Contact Point to the Crest of Bone on the Presence or Absence of the Interproximal Dental Papilla. *J Periodontol.* 1992;63(12).
41. Choquet V, Hermans M, Adriaenssens P, Daelemans P, Tarnow DP, Malevez C. Clinical and radiographic evaluation of the papilla level adjacent to single-tooth dental implants. A retrospective study in the maxillary anterior region. *J Periodontol.* 2001 Oct;72(10):1364–71.
42. Salama M, Ishikawa T, Salama H, Funato A, Garber D. Advantages of the root submergence technique for pontic site development in esthetic implant therapy. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2007 Dec;27(6):521–7.

43. Tarnow D, Elian N, Fletcher P, Froum S, Magner A, Cho SC, et al. Vertical distance from the crest of bone to the height of the interproximal papilla between adjacent implants. *J Periodontol*. 2003 Dec;74(12):1785–8.
44. Hubert E. Schroeder. *The periodontium*. New York: Springer Berlin, Heidelberg; 1986.
45. Donath K, Laass M, Günzl HJ. The histopathology of different foreign-body reactions in oral soft tissue and bone tissue. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1992;420(2):131–7.
46. Albrektsson T, Chrcanovic B, Jacobsson M, Wennerberg A. Osseointegration of Implants – A Biological and Clinical Overview. *JSM Dent Surg*. 2017;2(3):1022.
47. Schüpbach P, Glauser R, Rocci A, Martignoni M, Sennerby L, Lundgren AK, et al. The human bone-oxidized titanium implant interface: A light microscopic, scanning electron microscopic, back-scatter scanning electron microscopic, and energy-dispersive X-ray study of clinically retrieved dental implants. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2005;7(SUPPL. 1).
48. Sennerby L, Ericson LE, Thomsen P, Lekholm U, Åstrand P. Structure of the bone-titanium interface in retrieved clinical oral implants. *Clin Oral Implants Res*. 1991;2(3).
49. Sul YT, Kwon DH, Kang BS, Oh SJ, Johansson C. Experimental evidence for interfacial biochemical bonding in osseointegrated titanium implants. *Clin Oral Implants Res*. 2013;24(A100).
50. Sul YT, Johansson C, Albrektsson T. A novel in vivo method for quantifying the interfacial biochemical bond strength of bone implants. *J R Soc Interface*. 2009;7(42).
51. Sul YT, Kang BS, Johansson C, Um HS, Park CJ, Albrektsson T. The roles of surface chemistry and topography in the strength and rate of osseointegration of titanium implants in bone. *J Biomed Mater Res A*. 2009;89(4).
52. Jain R, Kapoor D. The dynamic interface: A review. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2015;5(5):354.
53. Kasemo B. Biocompatibility of titanium implants: Surface science aspects. *J Prosthet Dent*. 1983 Jun;49(6):832–7.
54. Sul YT, Johansson C, Byon E, Albrektsson T. The bone response of oxidized bioactive and non-bioactive titanium implants. *Biomaterials*. 2005;26(33).
55. Sul YT, Byon ES, Jeong Y. Biomechanical measurements of calcium-incorporated oxidized implants in rabbit bone: Effect of calcium surface chemistry of a novel implant. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2004;6(2).
56. Hsieh WW, Luke A, Alster J, Weiner S. Sensory discrimination of teeth and implant-supported restorations. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2010;25(1):146–52.

57. Byun SJ, Heo SM, Ahn SG, Chang M. Analysis of proximal contact loss between implant-supported fixed dental prostheses and adjacent teeth in relation to influential factors and effects. A cross-sectional study. *Clin Oral Implants Res.* 2015;26(6).
58. Chapple ILC, Mealey BL, Van Dyke TE, Bartold PM, Dommisch H, Eickholz P, et al. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol.* 2018 Jun 1;89:S74–84.
59. Tonetti MS, Eickholz P, Loos BG, Papapanou P, van der Velden U, Armitage G, et al. Principles in prevention of periodontal diseases. *J Clin Periodontol.* 2015;42(S16).
60. Armitage GC, Cullinan MP. Comparison of the clinical features of chronic and aggressive periodontitis. *Periodontol 2000.* 2010;53(1).
61. Armitage GC. Clinical evaluation of periodontal diseases. *Periodontol 2000.* 1995;7(1).
62. Persson RE, Rollender LG, Laurell L, Persson GR. Horizontal Alveolar Bone Loss and Vertical Bone Defects in an Adult Patient Population. *J Periodontol.* 1998;69(3).
63. Schei O, Waerhaug J, Lovdal A, Arno A. Alveolar Bone Loss as Related to Oral Hygiene and Age. *J Periodontol.* 1959;30(1).
64. Lang NP, Bartold PM. Periodontal health. *J Periodontol.* 2018 Jun 21;89(S1).
65. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol.* 2018;89.
66. Lindhe J, Liljenberg B, Listgarten M. Some Microbiological and Histopathological Features of Periodontal Disease in Man. *J Periodontol.* 1980 May;51(5):264–9.
67. Hillmann G, Dogan S, Geurtsen W. Histopathological Investigation of Gingival Tissue From Patients With Rapidly Progressive Periodontitis. *J Periodontol.* 1998 Feb;69(2):195–208.
68. Edwards AM, Grossman TJ, Rudney JD. *Fusobacterium nucleatum* transports noninvasive *Streptococcus cristatus* into human epithelial cells. *Infect Immun.* 2006 Jan;74(1):654–62.
69. Eskin MA, Hajishengallis G, Kinane DF. Differential activation of human gingival epithelial cells and monocytes by *Porphyromonas gingivalis* fimbriae. *Infect Immun.* 2007 Feb;75(2):892–8.
70. Fives-Taylor P, Meyer D, Mintz K. Virulence Factors of the Periodontopathogen *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *J Periodontol.* 1996 Mar;67(3S):291–7.
71. Saglie R, Newman MG, Carranza FA, Pattison GL. Bacterial Invasion of Gingiva in Advanced Periodontitis in Humans. *J Periodontol.* 1982 Apr;53(4):217–22.

72. Janeway CA. Approaching the Asymptote? Evolution and Revolution in Immunology. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 1989 Jan 1;54(0):1–13.
73. Cao X. Self-regulation and cross-regulation of pattern-recognition receptor signalling in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2016 Jan 29;16(1):35–50.
74. Delaleu N, Bickel M. Interleukin-1 β and interleukin-18: regulation and activity in local inflammation. *Periodontol 2000.* 2004 Jun 23;35(1):42–52.
75. Fine DH. Lactoferrin: A Roadmap to the Borderland between Caries and Periodontal Disease. *J Dent Res.* 2015 Jun 17;94(6):768–76.
76. Cochran DL. Inflammation and Bone Loss in Periodontal Disease. *J Periodontol.* 2008 Aug;79(8S):1569–76.
77. Graves DT, Cochran D. The Contribution of Interleukin-1 and Tumor Necrosis Factor to Periodontal Tissue Destruction. *J Periodontol.* 2003 Mar;74(3):391–401.
78. Waerhaug J. The angular bone defect and its relationship to trauma from occlusion and downgrowth of subgingival plaque. *J Clin Periodontol.* 1979 Apr;6(2):61–82.
79. Page RC, Schroeder HE. Current Status of the Host Response in Chronic Marginal Periodontitis. *J Periodontol.* 1981 Sep;52(9):477–91.
80. Bartold PM, Cantley MD, Haynes DR. Mechanisms and control of pathologic bone loss in periodontitis. *Periodontol 2000.* 2010 Jun;53:55–69.
81. Gemmell E, Yamazaki K, Seymour GJ. The role of T cells in periodontal disease: homeostasis and autoimmunity. *Periodontol 2000.* 2007;43:14–40.
82. Cutler CW, Jotwani R. Dendritic Cells at the Oral Mucosal Interface. *J Dent Res.* 2006 Aug 1;85(8):678–89.
83. Gaffen SL, Hajishengallis G. A new inflammatory cytokine on the block: Rethinking periodontal disease and the Th1/Th2 paradigm in the context of Th17 cells and IL-17. Vol. 87, *Journal of Dental Research.* 2008. p. 817–28.
84. Nakajima T, Ueki-Maruyama K, Oda T, Ohsawa Y, Ito H, Seymour GJ, et al. Regulatory T-cells infiltrate periodontal disease tissues. *J Dent Res.* 2005;84(7):639–43.
85. Gao C, Shen Q, Tang P, Cao Y, Lin H, Li B, et al. Article in vitro study of the fibrinolytic activity via single chain urokinase-type plasminogen activator and molecular docking of FGFC1. *Molecules.* 2021 Apr 1;26(7).
86. Braaten J V, Handt S, Jerome WG, Kirkpatrick J, Lewis JC, Hantgan RR. Regulation of Fibrinolysis by Platelet-Released Plasminogen Activator Inhibitor 1: Light Scattering and Ultrastructural Examination of Lysis of a Model Platelet-Fibrin Thrombus.
87. Lijnen HR, De Cock F, Van Hoef B, Schlott B, Collen D. Characterization of the Interaction Between Plasminogen and Staphylokinase. *Eur J Biochem.* 1994;224(1):143–9.

88. Kanno Y, Kawashita E, Minamida M, Kaneiwa A, Okada K, Ueshima S, et al. α 2-antiplasmin is associated with the progression of fibrosis. *American Journal of Pathology*. 2010;176(1):238–45.
89. Deppe H, Hohlweg-Majert B, Hölzle F, Kesting MR, Wagenpfeil S, Wolff KD, et al. Content of urokinase-type plasminogen activator (uPA) and its inhibitor PAI-1 in oral mucosa and inflamed periodontal tissue. *Quintessence Int*. 2010 Feb;41(2):165–71.
90. Šulniūtė R. Plasminogen in periodontitis and wound repair. In. Available from: <http://umu.diva-portal.org/>
91. Sulniute R, Lindh T, Wilczynska M, Li J, Ny T. Plasmin is essential in preventing periodontitis in mice. *American Journal of Pathology*. 2011 Aug;179(2):819–28.
92. Buduneli N, Buduneli E, Kardeşler L, Lappin D, Kinane DF. Plasminogen activator system in smokers and non-smokers with and without periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 2005 Apr;32(4):417–24.
93. Shetty SK, Bhandary YP, Marudamuthu AS, Abernathy D, Velusamy T, Starcher B, et al. Regulation of airway and alveolar epithelial cell apoptosis by p53-Induced plasminogen activator inhibitor-1 during cigarette smoke exposure injury. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2012 Oct;47(4):474–83.
94. Kanno Y, Ishisaki A, Kawashita E, Chosa N, Nakajima K, Nishihara T, et al. Plasminogen/plasmin modulates bone metabolism by regulating the osteoblast and osteoclast function. *Journal of Biological Chemistry*. 2011 Mar 18;286(11):8952–60.
95. Daci E, Everts V, Torrekens S, Van Herck E, Tigchelaar-Gutter W, Bouillon R, et al. Increased Bone Formation in Mice Lacking Plasminogen Activators. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2003 Jul 1;18(7):1167–76.
96. Furlan F, Galbiati C, Jorgensen NR, Jensen JEB, Mrak E, Rubinacci A, et al. Urokinase plasminogen activator receptor affects bone homeostasis by regulating osteoblast and osteoclast function. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2007 Sep;22(9):1387–96.
97. Allan EH, Martin TJ. The plasminogen activator inhibitor system in bone cell function. *Clin Orthop Relat Res*. 1995 Apr;313:54–63.
98. Yee JA, Yan L, Dominguez JC, Allan EH, Martin TJ. Plasminogen-dependent activation of latent transforming growth factor beta (TGF β) by growing cultures of osteoblast-like cells. *J Cell Physiol*. 1993 Dec 4;157(3):528–34.
99. Wada T, Nakashima T, Hiroshi N, Penninger JM. RANKL-RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease. Vol. 12, *Trends in Molecular Medicine*. 2006. p. 17–25.
100. Hofbauer LC, Heufelder AE. Role of receptor activator of nuclear factor- κ B ligand and osteoprotegerin in bone cell biology. Vol. 79, *Journal of Molecular Medicine*. 2001. p. 243–53.

101. Wada T, Nakashima T, Hiroshi N, Penninger JM. RANKL–RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease. *Trends Mol Med*. 2006 Jan;12(1):17–25.
102. Toyman U, Tüter G, Kurtiş B, Kıvrak E, Bozkurt Ş, Yücel AA, et al. Evaluation of gingival crevicular fluid levels of tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor 2, matrix metalloproteinase-3 and interleukin 1- β in patients with different periodontal diseases. *J Periodontal Res*. 2015 Feb;50(1):44–51.
103. Tüter G, Ozdemir B, Kurtiş B, Serdar M, Yücel AA, Ayhan E. Short term effects of non-surgical periodontal treatment on gingival crevicular fluid levels of tissue plasminogen activator (t-PA) and plasminogen activator inhibitor 2 (PAI-2) in patients with chronic and aggressive periodontitis. *Arch Oral Biol*. 2013 Apr;58(4):391–6.
104. Kurgan S, Kantarci A. Molecular basis for immunohistochemical and inflammatory changes during progression of gingivitis to periodontitis. Vol. 76, *Periodontology* 2000. Blackwell Munksgaard; 2018. p. 51–67.
105. Renvert S, Persson GR, Pirih FQ, Camargo PM. Peri-implant health, peri-implant mucositis, and peri-implantitis: Case definitions and diagnostic considerations. *J Clin Periodontol*. 2018 Jun 1;45:S278–85.
106. Choquet V, Hermans M, Adriaenssens P, Daelemans P, Tarnow DP, Malevez C. Clinical and Radiographic Evaluation of the Papilla Level Adjacent to Single-Tooth Dental Implants. A Retrospective Study in the Maxillary Anterior Region. *J Periodontol*. 2001;72(10).
107. Serino G, Turri A, Lang NP. Probing at implants with peri-implantitis and its relation to clinical peri-implant bone loss. *Clin Oral Implants Res*. 2013 Jan;24(1):91–5.
108. Abrahamsson I, Soldini C. Probe penetration in periodontal and peri-implant tissues: An experimental study in the beagle dog. *Clin Oral Implants Res*. 2006 Dec;17(6):601–5.
109. Mombelli A, Muuml;hle T, Brägger U, Lang NP, Bürgin WB. Comparison of periodontal and peri-implant probing by depth-force pattern analysis. *Clin Oral Implants Res*. 1997 Dec 25;8(6):448–54.
110. Berglundh T, Lindhe J, Ericsson I, Marinello CP, Liljenberg B, Thomsen P. The soft tissue barrier at implants and teeth. *Clin Oral Implants Res*. 1991;2(2).
111. Ciurana X, Acedo Á, Vela X, Fortuño A, García J, Nevins M. Arrangement of Peri-implant Connective Tissue Fibers Around Platform-Switching Implants with Conical Abutments and Its Relationship to the Underlying Bone: A Human Histologic Study. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2016 Jul;36(4):533–40.
112. Schmidt JC, Sahrman P, Weiger R, Schmidlin PR, Walter C. Biologic width dimensions - A systematic review. Vol. 40, *Journal of Clinical Periodontology*. 2013. p. 493–504.

113. Tomasi C, Tessarolo F, Caola I, Piccoli F, Wennström JL, Nollo G, et al. Early healing of peri-implant mucosa in man. *J Clin Periodontol*. 2016 Oct 1;43(10):816–24.
114. Ong SM, Newman HN, Wilsonf M, Bulman JS. The Occurrence of Periodontitis-Related Microorganisms in Relation to Titanium Implants. Vol. 63, / *Periodontol*. 1992.
115. Mombelli A, Marxer M, Gaberthijel T, Grunder U, Lang NP. Clinical periodcitBlBjiy The microbiota of osseointegrated implants in patients with a history of periodontal disease. *Ciin Periodontol*. 1995;22:124–30.
116. Yu XL, Chan Y, Zhuang L, Lai HC, Lang NP, Keung Leung W, et al. Intra-oral single-site comparisons of periodontal and peri-implant microbiota in health and disease. *Clin Oral Implants Res*. 2019;30(8):760–76.
117. Heuer W, Kettenring A, Stumpp SN, Eberhard J, Gellermann E, Winkel A, et al. Metagenomic analysis of the peri-implant and periodontal microflora in patients with clinical signs of gingivitis or mucositis. *Clin Oral Investig*. 2012 Jun;16(3):843–50.
118. de Melo F, Milanesi FC, Angst PDM, Oppermann RV. A systematic review of the microbiota composition in various peri-implant conditions: data from 16S rRNA gene sequencing. Vol. 117, *Archives of Oral Biology*. Elsevier Ltd; 2020.
119. Ericsson I, Berglundh T, Marinello C, Liljenberg B, Lindhe J. Long-standing plaque and gingivitis at implants and teeth in the dog. *Clin Oral Implants Res*. 1992 Sep 25;3(3):99–103.
120. Zitzmann NU, Berglundh T, Marinello CP, Lindhe J. Experimental peri-implant. *J Clin Periodontol*. 2001;28:517–23.
121. Schierano G, Pejrone G, Brusco P, Trombetta A, Martinasso G, Preti G, et al. TNF- α TGF- β 2 and IL-1 β levels in gingival and peri-implant crevicular fluid before and after de novo plaque accumulation. *J Clin Periodontol*. 2008 Jun;35(6):532–8.
122. Berglundh T, Lindhe J, Marinell C, Ericsson I, Liljenberg B. Soft tissue reaction to de novo plaque formation on implants and teeth. An experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res*. 1992 Mar 25;3(1):1–8.
123. Schincaglia GP, Hong BY, Rosania A, Barasz J, Thompson A, Sobue T, et al. Clinical, Immune, and Microbiome Traits of Gingivitis and Peri-implant Mucositis. *J Dent Res*. 2017 Jan 1;96(1):47–55.
124. Klinge B, Hultin M, Berglundh T. Peri-implantitis. Vol. 49, *Dental Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2005. p. 661–76.
125. Schwarz F, Derks J, Monje A, Wang HL. Peri-implantitis. *J Clin Periodontol*. 2018 Jun 1;45:S246–66.
126. Hollender L, Rockler B. Radiographic evaluation of osseointegrated implants of the jaws. Experimental study of the influence of radiographic techniques on the

- measurement of the relation between the implant and bone. *Dentomaxillofac Radiol.* 1980;9(2):91–5.
127. Schwarz F, Hertzen M, Sager M, Bieling K, Sculean A, Becker J. Comparison of naturally occurring and ligature-induced peri-implantitis bone defects in humans and dogs. *Clin Oral Implants Res.* 2007 Apr;18(2):161–70.
 128. Carcuac O, Abrahamsson I, Albouy J, Linder E, Larsson L, Berglundh T. Experimental periodontitis and peri-implantitis in dogs. *Clin Oral Implants Res.* 2013 Apr 26;24(4):363–71.
 129. Yan X, Lu H, Zhang L, Zhu B, Piao M, Huang B, et al. A three-year study on periodontal microorganisms of short locking-taper implants and adjacent teeth in patients with history of periodontitis. *J Dent.* 2020 Apr 1;95.
 130. Moon IS, Berglundh T, Abrahamsson I, Linder E, Lindhe J. The barrier between the keratinized mucosa and the dental implant. An experimental study in the dog. *J Clin Periodontol.* 1999;26(10).
 131. Heitz-Mayfield LJA, Lang NP. Comparative biology of chronic and aggressive periodontitis vs. peri-implantitis. *Periodontol 2000.* 2010;53(1).
 132. Pontoriero R, Tonelli MP, Carnevale G, Mombelli A, Nyman SR, Lang NP. Experimentally induced peri-implant mucositis. A clinical study in humans. *Clin Oral Implants Res.* 1994 Dec 27;5(4):254–9.
 133. Salvi GE, Aglietta M, Eick S, Sculean A, Lang NP, Ramseier CA. Reversibility of experimental peri-implant mucositis compared with experimental gingivitis in humans. *Clin Oral Implants Res.* 2012 Feb;23(2):182–90.
 134. Heitz-Mayfield LJA, Salvi GE, Botticelli D, Mombelli A, Faddy M, Lang NP. Anti-infective treatment of peri-implant mucositis: A randomised controlled clinical trial. *Clin Oral Implants Res.* 2011;22(3):237–41.
 135. Froum S, González de la Torre E, Rosen P. Peri-implant Mucositis. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2019 Feb;39(2):e46–57.
 136. Diaz P, Gonzalo E, Villagra LJG, Miegimolle B, Suarez MJ. What is the prevalence of peri-implantitis? A systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health.* 2022 Dec 1;22(1).
 137. Kordbacheh Changi K, Finkelstein J, Papapanou PN. Peri-implantitis prevalence, incidence rate, and risk factors: A study of electronic health records at a U.S. dental school. *Clin Oral Implants Res.* 2019 Apr 1;30(4):306–14.
 138. Wada M, Mameno T, Onodera Y, Matsuda H, Daimon K, Ikebe K. Prevalence of peri-implant disease and risk indicators in a Japanese population with at least 3 years in function—A multicentre retrospective study. *Clin Oral Implants Res.* 2019 Feb 1;30(2):111–20.
 139. Özkeskin Tugay, Akçay Damar Büşra, Yaltırık Mehmet. Retrospective Evaluation Prevalence of Peri-implantitis in the Turkish Population for 3 Years. *Dicle Dental Journal.* 2023 Dec 31;24(3):65–71.

140. Derks J, Schaller D, Håkansson J, Wennström JL, Tomasi C, Berglundh T. Peri-implantitis - Onset and pattern of progression. *J Clin Periodontol*. 2016 Apr 1;43(4):383–8.
141. Gualini F, Berglundh T. Immunohistochemical characteristics of inflammatory lesions at implants. Vol. 30, C Blackwell Munksgaard. 2003.
142. Carcuac O, Berglundh T. Composition of human peri-implantitis and periodontitis lesions. *J Dent Res*. 2014 Nov 11;93(11):1083–8.
143. Konttinen YT, LR, LP, KU, SS, & TO. Immunohistochemical evaluation of inflammatory mediators in failing implants. *Int J Periodontics Restorative Dent* . 2006 Apr 26;135-41.
144. Abrahamsson I, Berglundh T, Wennström J, Lindhe J. The peri-implant hard and soft tissues at different implant systems: A comparative study in the dog. *Clin Oral Implants Res*. 1996;7(3).
145. Mombelli A, Mühle T, Brägger U, Lang NP, Bürgin WB. Comparison of periodontal and peri-implant probing by depth-force pattern analysis. *Clin Oral Implants Res*. 1997 Dec;8(6):448–54.
146. Persson GR, Renvert S. Cluster of bacteria associated with peri-implantitis. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2014;783–93.
147. Mombelli A, Décaillot F. The characteristics of biofilms in peri-implant disease. In: *Journal of Clinical Periodontology*. 2011. p. 203–13.
148. Schwarz F, Becker K, Rahn S, Hegewald A, Pfeffer K, Henrich B. Real-time PCR analysis of fungal organisms and bacterial species at peri-implantitis sites. *Int J Implant Dent*. 2015 Dec;1(1).
149. Jankovic S, Aleksic Z, Dimitrijevic B, Lekovic V, Camargo P, Kenney B. Prevalence of human cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in subgingival plaque at peri-implantitis, mucositis and healthy sites. A pilot study. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2011 Mar;40(3):271–6.
150. Padial-Molina M, López-Martínez J, O’Valle F, Galindo-Moreno P. Microbial Profiles and Detection Techniques in Peri-Implant Diseases: a Systematic Review. *J Oral Maxillofac Res*. 2016 Sep 9;7(3).
151. Faot F, Nascimento GG, Bielemann AM, Campão TD, Leite FRM, Quirynen M. Can Peri-Implant Crevicular Fluid Assist in the Diagnosis of Peri-Implantitis? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Periodontol*. 2015 May;86(5):631–45.
152. Duarte PM, Serrão CR, Miranda TS, Zanatta LCS, Bastos MF, Faveri M, et al. Could cytokine levels in the peri-implant crevicular fluid be used to distinguish between healthy implants and implants with peri-implantitis? A systematic review. Vol. 51, *Journal of Periodontal Research*. Blackwell Munksgaard; 2016. p. 689–98.
153. Renvert S, Roos-Jansåker AM, Claffey N. Non-surgical treatment of peri-implant mucositis and peri-implantitis: A literature review. In: *Journal of Clinical Periodontology*. 2008. p. 305–15.

154. Esposito M, Mg G, Hv W. Interventions for replacing missing teeth: treatment of peri-implantitis (Review) [Internet]. 2012. Available from: <http://www.thecochranelibrary.com>
155. Esposito M, Grusovin MG, Worthington H V. Treatment of peri-implantitis: what interventions are effective? A Cochrane systematic review. *Eur J Oral Implantol*. 2012;5 Suppl:S21-41.
156. Hallström H, Persson GR, Lindgren S, Olofsson M, Renvert S. Systemic antibiotics and debridement of peri-implant mucositis. A randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2012;39(6):574–81.
157. Heitz-Mayfield LJA. Peri-implant diseases: Diagnosis and risk indicators. In: *Journal of Clinical Periodontology*. 2008. p. 292–304.
158. Figuero E, Graziani F, Sanz I, Herrera D, Sanz M. Management of peri-implant mucositis and peri-implantitis. *Periodontol 2000*. 2014 Oct;66(1):255–73.
159. Von Giese Brookshire F, Nagy WW, Dhuru VB, Ziebert GJ, Chada S. The qualitative effects of various types of hygiene instrumentation on commercially pure titanium and titanium alloy implant abutments: an in vitro and scanning electron microscope study. *J Prosthet Dent*. 1997 Sep;78(3):286–94.
160. Thöne-Mühling M, Swierkot K, Nonnenmacher C, Mutters R, Flores-de-Jacoby L, Mengel R. Comparison of two full-mouth approaches in the treatment of peri-implant mucositis: A pilot study. *Clin Oral Implants Res*. 2010 May;21(5):504–12.
161. Máximo MB, De Mendonça 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. *Clin Oral Implants Res*. 2009 Jan;20(1):99–108.
162. Porras R, Anderson GB, Caffesse R, Narendran S, Trejo PM. Clinical response to 2 different therapeutic regimens to treat peri-implant mucositis. *J Periodontol*. 2002 Oct;73(10):1118–25.
163. Yen Nee W, Raja Awang RA, Hassan A. Effects on the Titanium Implant Surface by Different Hygiene Instrumentations: A Narrative Review. *Cureus*. 2022 Oct 31;
164. Prando D, Brenna A, Diamanti MV, Beretta S, Bolzoni F, Ormellese M, et al. Corrosion of titanium: Part 1: Aggressive environments and main forms of degradation. Vol. 15, *Journal of Applied Biomaterials and Functional Materials*. Wichtig Publishing Srl; 2017. p. e291–302.
165. Mathew MT, Barão VA, Yuan JCC, Assunção WG, Sukotjo C, Wimmer MA. What is the role of lipopolysaccharide on the tribocorrosive behavior of titanium? *J Mech Behav Biomed Mater*. 2012 Apr;8:71–85.
166. Huang HH. Effects of fluoride concentration and elastic tensile strain on the corrosion resistance of commercially pure titanium. Vol. 23, *Biomaterials*. 2002.

167. Bhola R, Bhola SM, Mishra B, Olson DL. Corrosion in Titanium Dental Implants/Prostheses-A Review [Internet]. Vol. 25, Trends Biomater. Artif. Organs. 2011. Available from: <http://www.sbaoi.org>
168. Noronha Oliveira M, Schunemann WVH, Mathew MT, Henriques B, Magini RS, Teughels W, et al. Can degradation products released from dental implants affect peri-implant tissues? Vol. 53, Journal of Periodontal Research. Blackwell Munksgaard; 2018. p. 1–11.
169. Schenk G, Flemmig TF, Betz T, Reuther J, Klaiber B. Controlled local delivery of tetracycline HCl in the treatment of periimplant mucosal hyperplasia and mucositis. A controlled case series. Clin Oral Implants Res. 1997 Oct;8(5):427–33.
170. Aimetti M, Mariani GM, Ferrarotti F, Ercoli E, Liu CC, Romano F. Adjunctive efficacy of diode laser in the treatment of peri-implant mucositis with mechanical therapy: A randomized clinical trial. Clin Oral Implants Res. 2019 May 1;30(5):429–38.
171. de Tapia B, Mozas C, Valles C, Nart J, Sanz M, Herrera D. Adjunctive effect of modifying the implant-supported prosthesis in the treatment of peri-implant mucositis. J Clin Periodontol. 2019 Oct 1;46(10):1050–60.
172. Khan SN, Koldslund OC, Roos-Jansåker AM, Wohlfahrt JC, Verket A, Mdala I, et al. Non-surgical treatment of mild to moderate peri-implantitis using an oscillating chitosan brush or a titanium curette—A randomized multicentre controlled clinical trial. Clin Oral Implants Res. 2022 Dec 1;33(12):1254–64.
173. Couso-Queiruga E, López del Amo FS, Avila-Ortiz G, Chambrone L, Monje A, Galindo-Moreno P, et al. Effect of Supportive Peri-implant Care After Treatment of Peri- Implant Diseases: A Systematic Review. International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry [Internet]. 2024 Oct;1–28. Available from: <https://www.quintessence-publishing.com/usa/en/article/5794795/international-journal-of-periodontics-restorative-dentistry/preprint/effect-of-supportive-peri-implant-care-after-treatment-of-peri-implant-diseases-a-systematic-review>
174. Blasi A, Iorio-Siciliano V, Pacenza C, Pomingi F, Matarasso S, Rasperini G. Biofilm removal from implants supported restoration using different instruments: A 6-month comparative multicenter clinical study. Clin Oral Implants Res. 2016 Feb 1;27(2):e68–73.
175. Riben-Grundstrom C, Norderyd O, André U, Renvert S. Treatment of peri-implant mucositis using a glycine powder air-polishing or ultrasonic device: A randomized clinical trial. J Clin Periodontol. 2015 May 1;42(5):462–9.
176. Kontturi-Närhi V, Markkanen S, Markkanen H. Effects of airpolishing on dental plaque removal and hard tissues as evaluated by scanning electron microscopy. J Periodontol. 1990 Jun;61(6):334–8.
177. Petersilka GJ, Steinmann D, Hä Berlein I, Heinecke A, Flemmig TF. Subgingival plaque removal in buccal and lingual sites using a novel low abrasive air-polishing powder. Vol. 30, J Clin Periodontol. 2003.

178. Sahm N, Becker J, Santel T, Schwarz F. Non-surgical treatment of peri-implantitis using an air-abrasive device or mechanical debridement and local application of chlorhexidine: A prospective, randomized, controlled clinical study. *J Clin Periodontol*. 2011 Sep;38(9):872–8.
179. Sah N, Bamusa B, Mehrotra N, Pradhan A, Mishra S, Goyal S. Effect of air polishing on surface roughness in implant abutments. *Bioinformation*. 2024;20(11):1667–70.
180. Clementini M, Fabrizi S, Discepoli N, Minoli M, De Sanctis M. Evaluation of the adjunctive use of Er:YAG laser or erythritol powder air-polishing in the treatment of peri-implant mucositis: A randomized clinical trial. *Clin Oral Implants Res*. 2023 Nov 1;34(11):1267–77.
181. Ji YJ, Tang ZH, Wang R, Cao J, Cao CF, Jin LJ. Effect of glycine powder air-polishing as an adjunct in the treatment of peri-implant mucositis: A pilot clinical trial. *Clin Oral Implants Res*. 2014;25(6):683–9.
182. Elson LM, dayman L, Reid R, Reid Myron Slrasser R, dayman Paul Kuo L, Kamami James Woolen YVW, et al. Preface xi Foreword xiii 1. Physical Considerations of Surgical Lasers 1 Terry A. Fuller 2. Practical Laser Safety in Oral and Maxillofacial Surgery 11 3. Specific Guide to the Use of Lasers 19 6. Soft Tissue Excision Techniques 63 8. Outpatient Treatment of Snoring and Sleep Apnea Syndrome with CO₂ Laser: Laser-Assisted Uvulopalatoplasty 111 9. The Carbon Dioxide Laser in Laryngeal Surgery 121 10. Uses of Lasers in Dentistry 127.
183. Aoki A, Sasaki KM, Watanabe H, Ishikawa I. Lasers in nonsurgical periodontal therapy. Vol. 36, *Periodontology* 2000. 2004. p. 59–97.
184. Deppe H, Horch HH. Laser applications in oral surgery and implant dentistry. Vol. 22, *Lasers in Medical Science*. 2007. p. 217–21.
185. Takasaki AA, Aoki A, Mizutani K, Kikuchi S, Oda S, Ishikawa I. Er:YAG laser therapy for peri-implant infection: A histological study. *Lasers Med Sci*. 2007 Sep;22(3):143–57.
186. Schwarz F, Sculean A, Rothamel D, Schwenzer K, Georg T, Becker J. Clinical evaluation of an Er:YAG laser for nonsurgical treatment of peri-implantitis: a pilot study. *Clin Oral Implants Res*. 2004 Jul 14;16(1):44–52.
187. Bengtsson VW, Aoki A, Mizutani K, Lindahl C, Renvert S. Treatment of peri-implant mucositis using an Er:YAG laser or an ultrasonic device: a randomized, controlled clinical trial. *Int J Implant Dent* [Internet]. 2025 Jan 24;11(1):6. Available from: <https://journalimplantdent.springeropen.com/articles/10.1186/s40729-025-00591-0>
188. Jacques Steven L. *Proceedings of Laser-Tissue Interactions IV*. Vol. 1882. Los Angeles, California: Society of Photo Optical; 1993.
189. Rahman B, Acharya AB, Siddiqui R, Verron E, Badran Z. Photodynamic Therapy for Peri-Implant Diseases. *Antibiotics (Basel)*. 2022 Jul 8;11(7).

190. Pourabbas R, Khorramdel A, Sadighi M, Kashefimehr A, Mousavi SA. Effect of photodynamic therapy as an adjunctive to mechanical debridement on the nonsurgical treatment of peri-implant mucositis: A randomized controlled clinical trial [Internet]. Vol. 1, Dental Research Journal. 2023. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1480
191. Raafat D, Sahl HG. Chitosan and its antimicrobial potential - A critical literature survey. Vol. 2, Microbial Biotechnology. 2009. p. 186–201.
192. Wohlfahrt JC, Aass AM, Koldsland OC. Treatment of peri-implant mucositis with a chitosan brush—A pilot randomized clinical trial. *Int J Dent Hyg*. 2019 May 1;17(2):170–6.
193. Renvert S, Roos-Jansåker AM, Lindahl C, Renvert H, Rutger Persson G. Infection at titanium implants with or without a clinical diagnosis of inflammation. *Clin Oral Implants Res*. 2007 Aug;18(4):509–16.
194. Brex M, Netuschil L, Reichert B, Schreil G. Efficacy of Listerine®, Meridol® and chlorhexidine mouthrinses on plaque, gingivitis and plaque bacteria vitality-Brex M, Netuschil L, Reicherl B and Schreil G: Efficacy of Listerine®, Meridol® and chlorhexidine mouthrinses on plaque, gingivitis and plaque bacteria vitality. Vol. 17, *J Clin Periodontol*. 1990.
195. Moran J, Addy M, Newcombe R. A clinical trial to assess the efficacy of sanguinarine-zinc mouthrinse (Veadent) compared with chlorhexidine mouthrinse (Corsodyl). *J Clin Periodontol*. 1988 Nov;15(10):612–6.
196. Kjaerheim V, Waaler SM, Rølla G. Significance of choice of solvents for the clinical effect of triclosan-containing mouthrinses. *Scand J Dent Res*. 1994 Aug;102(4):202–5.
197. Bonez PC, Dos Santos Alves CF, Dalmolin TV, Agertt VA, Mizdal CR, Flores VDC, et al. Chlorhexidine activity against bacterial biofilms. *Am J Infect Control*. 2013 Dec;41(12).
198. Addy M, Moran J, Davies RM, Beak A, Lewis A. The effect of single morning and evening rinses of chlorhexidine on the development of tooth staining and plaque accumulation. *J Clin Periodontol*. 1982 Apr 14;9(2):134–40.
199. Quirynen M, De Soete M, Boschmans G, Pauwels M, Coucke W, Teughels W, et al. Benefit of “one-stage full-mouth disinfection” is explained by disinfection and root planing within 24 hours: A randomized controlled trial. *J Clin Periodontol*. 2006 Sep;33(9):639–47.
200. Bollen CML, Mongardini C, Papaioannou W, Van Steenberghe D, Quirynen M. The effect of a one-stage full-mouth disinfection on different intra-oral niches: Clinical and microbiological observations. *J Clin Periodontol*. 1998;25(1):56–66.
201. Quirynen M, Bollen C, Vandekerckhove B, Dekeyser C, Papaioannou W, Eyssen H. Full-vs. Partial-mouth Disinfection in the Treatment of Periodontal Infections: Short-term Clinical and Microbiological Observations. Vol. 74, *J Dent Res*. 1995.

202. 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 Oct;42(5):439–44.
203. Philip J, Buijs MJ, Pappalardo VY, Crielaard W, Brandt BW, Zaura E. The microbiome of dental and peri-implant subgingival plaque during peri-implant mucositis therapy: A randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2022 Jan 1;49(1):28–38.
204. Jepsen S, Berglundh T, Genco R, Aass AM, Demirel K, Derks J, et al. Primary prevention of peri-implantitis: Managing peri-implant mucositis. *J Clin Periodontol*. 2015 Apr 1;42(S16):S152–7.
205. Tawse-Smith A, Duncan WJ, Payne AGT, Thomson WM, Wennström JL. Relative effectiveness of powered. *J Clin Periodontol*. 2002;29:275–80.
206. Truhlar RS, Morris HF, Ochi S. The efficacy of a counter-rotational powered toothbrush in the maintenance of endosseous dental implants. *Journal of the American Dental Association*. 2000;131(1):101–7.
207. Lindhe J, Meyle J. Peri-implant diseases: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. In: *Journal of Clinical Periodontology*. 2008. p. 282–5.
208. Sreenivasan PK, Vered Y, Zini A, Mann J, Kolog H, Steinberg D, et al. A 6-month study of the effects of 0.3% triclosan/copolymer dentifrice on dental implants. *J Clin Periodontol*. 2011 Jan;38(1):33–42.
209. Ramberg P, Lindhe J, Botticelli D, Botticelli A. The effect of a triclosan dentifrice on mucositis in subjects with dental implants: a six-month clinical study. *J Clin Dent*. 2009;20(3):103–7.
210. Ciancio SG, Lauciello F, Shibly O, Vitello M, Mather M. The effect of an antiseptic mouthrinse on implant maintenance: plaque and peri-implant gingival tissues. *J Periodontol*. 1995 Nov;66(11):962–5.
211. Tomasi C, Wennström JL. Full-mouth treatment vs. the conventional staged approach for periodontal infection control. *Periodontol 2000*. 2009 Oct 20;51(1):45–62.
212. Renvert S, Polyzois I, Claffey N. How do implant surface characteristics influence peri-implant disease? *J Clin Periodontol*. 2011 Mar;38 Suppl 11:214–22.
213. Duarte PM, Reis AF, de Freitas PM, Ota-Tsuzuki C. Bacterial Adhesion on Smooth and Rough Titanium Surfaces After Treatment With Different Instruments. *J Periodontol*. 2009 Nov;80(11):1824–32.
214. Toma S, Brecx MC, Lasserre JF. Clinical evaluation of three surgical modalities in the treatment of peri-implantitis: A randomized controlled clinical trial. *J Clin Med*. 2019 Jul 1;8(7).
215. Barbato L, Cavalcanti R, Rupe C, Scartabelli D, Serni L, Chambrone L, et al. Clinical efficacy of adjunctive methods for the non-surgical treatment of peri-

- implantitis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*. 2023 Jun 9;23(1):375.
216. Figuero E, Graziani F, Sanz I, Herrera D, Sanz M. Management of peri-implant mucositis and peri-implantitis. 2014.
 217. Karring ES, Stavropoulos A, Ellegaard B, Karring T. Treatment of peri-implantitis by the Vector® system: A pilot study. *Clin Oral Implants Res*. 2005 Jun;16(3):288–93.
 218. 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. *J Clin Periodontol*. 2009 Jul;36(7):604–9.
 219. 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. *J Clin Periodontol*. 2010 Jun;37(6):563–73.
 220. Atieh MA, Almatrooshi A, Shah M, Hannawi H, Tawse-Smith A, Alsabeeha NHM. Airflow for initial nonsurgical treatment of peri-implantitis: A systematic review and meta-analysis. Vol. 24, *Clinical Implant Dentistry and Related Research*. John Wiley and Sons Inc; 2022. p. 196–210.
 221. Renvert S, Lindahl C, Jansåker AMR, Persson RG. Treatment of peri-implantitis using an Er:YAG laser or an air-abrasive device: A randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2011;38(1):65–73.
 222. Schwarz F, Sculean A, Rothamel D, Schwenzer K, Georg T, Becker J. Clinical evaluation of an Er:YAG laser for nonsurgical treatment of peri-implantitis: a pilot study. *Clin Oral Implants Res*. 2004 Jul 14;16(1):44–52.
 223. Schwarz F, Sculean A, Romanos G, Herten M, Horn N, Scherbaum W, et al. Influence of different treatment approaches on the removal of early plaque biofilms and the viability of SAOS2 osteoblasts grown on titanium implants. *Clin Oral Investig*. 2005 Jun;9(2):111–7.
 224. Schär D, Ramseier CA, Eick S, Arweiler NB, Sculean A, Salvi GE. Anti-infective therapy of peri-implantitis with adjunctive local drug delivery or photodynamic therapy: Six-month outcomes of a prospective randomized clinical trial. *Clin Oral Implants Res*. 2013 Jan;24(1):104–10.
 225. John G, Becker J, Schwarz F. Rotating titanium brush for plaque removal from rough titanium surfaces - an in vitro study. *Clin Oral Implants Res*. 2014;25(7):838–42.
 226. de Tapia B, Valles C, Ribeiro-Amaral T, Mor C, Herrera D, Sanz M, et al. The adjunctive effect of a titanium brush in implant surface decontamination at peri-implantitis surgical regenerative interventions: A randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2019 May 1;46(5):586–96.
 227. Ye M, Liu W, Cheng S, Yan L. Efficacy of Adjunctive Chlorhexidine in non-surgical treatment of Peri-Implantitis/Peri-Implant Mucositis: An updated

- systematic review and meta-analysis. Vol. 39, Pakistan Journal of Medical Sciences. Professional Medical Publications; 2023. p. 595–604.
228. Renvert S, Lessem J, Dahlén G, Lindahl C, Svensson M. Topical minocycline microspheres versus topical chlorhexidine gel as an adjunct to mechanical debridement of incipient peri-implant infections: A randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2006 May;33(5):362–9.
 229. Schär D, Ramseier CA, Eick S, Arweiler NB, Sculean A, Salvi GE. Anti-infective therapy of peri-implantitis with adjunctive local drug delivery or photodynamic therapy: Six-month outcomes of a prospective randomized clinical trial. *Clin Oral Implants Res*. 2013 Jan;24(1):104–10.
 230. Salvi GE, Persson GR, Heitz-Mayfield LJA, Frei M, Lang NP. Adjunctive local antibiotic therapy in the treatment of peri-implantitis II: Clinical and radiographic outcomes. *Clin Oral Implants Res*. 2007 Jun;18(3):281–5.
 231. Büchter A, Kleinheinz J, Meyer U, Joos U. Treatment of severe peri-implant bone loss using autogenous bone and a bioabsorbable polymer that delivered doxycycline (Atridox™). *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2004 Oct;42(5):454–6.
 232. Boccia G, Di Spirito F, D'Ambrosio F, Di Palo MP, Giordano F, Amato M. Local and Systemic Antibiotics in Peri-Implantitis Management: An Umbrella Review. Vol. 12, *Antibiotics*. MDPI; 2023.
 233. 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. *J Periodontol*. 2008 May;79(5):836–44.
 234. How do implant surface characteristics influence peri-implant disease?
 235. Berglundh T, Zitzmann NU, Donati M. Are peri-implantitis lesions different from periodontitis lesions? In: *Journal of Clinical Periodontology*. 2011. p. 188–202.
 236. Persson LG, Berglundh T, Sennerby L, Lindhe J. Re-osseointegration after treatment of peri-implantitis at different implant surfaces An experimental study in the dog. *Clin Oral Impl Res*. 2001;12:595–603.
 237. Parlar A, Bosshardt DD, Etiner D, Schafroth D, Ünsal B, Hayta C, et al. Effects of decontamination and implant surface characteristics on re-osseointegration following treatment of peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res*. 2009 Apr;20(4):391–9.
 238. Herrera D, Berglundh T, Schwarz F, Chapple I, Jepsen S, Sculean A, et al. Prevention and treatment of peri-implant diseases—The EFP S3 level clinical practice guideline. *J Clin Periodontol*. 2023 Jun 1;50(S26):4–76.
 239. Heitz-Mayfield L, Mombelli A. The Therapy of Peri-implantitis: A Systematic Review. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2014 Jan;29(Supplement):325–45.

240. Koo KT, Khoury F, Leander Keeve P, Schwarz F, Ramanauskaite A, Sculean A, et al. Implant Surface Decontamination by Surgical Treatment of Periimplantitis: A Literature Review. *Implant Dent*. 2019 Apr 1;28(2):173–6.
241. Louropoulou A, Slot DE, van der Weijden F. The effects of mechanical instruments on contaminated titanium dental implant surfaces: A systematic review. *Clin Oral Implants Res*. 2014;25(10):1149–60.
242. Klinge B, Gustafsson A, Berglundh T. A systematic review of the effect of anti-infective therapy in the treatment of peri-implantitis. Vol. 29, *Journal of Clinical Periodontology*. 2002. p. 213–25.
243. Carcuac O, Derks J, Charalampakis G, Abrahamsson I, Wennstrom J, Berglundh T. Adjunctive Systemic and Local Antimicrobial Therapy in the Surgical Treatment of Peri-implantitis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *J Dent Res*. 2016 Jan 1;95(1):50–7.
244. Schwarz F, Sahm N, Iglhaut G, Becker J. Impact of the method of surface debridement and decontamination on the clinical outcome following combined surgical therapy of peri-implantitis: A randomized controlled clinical study. *J Clin Periodontol*. 2011;38(3):276–84.
245. Christodoulides N, Nikolidakis D, Chondros P, Becker J, Schwarz F, Rössler R, et al. Photodynamic Therapy as an Adjunct to Non-Surgical Periodontal Treatment: A Randomized, Controlled Clinical Trial. *J Periodontol*. 2008 Sep;79(9):1638–44.
246. Braun A, Dehn C, Krause F, Jepsen S. Short-term clinical effects of adjunctive antimicrobial photodynamic therapy in periodontal treatment: A randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2008 Oct;35(10):877–84.
247. Andersen R, Loebel N, Hammond D, Wilson M. Treatment of Periodontal Disease by Photodisinfection Compared to Scaling and Root Planing. Vol. 18, *J Clin Dent*. 2007.
248. Shibli JA, Martins MC, Ribeiro FS, Garcia VG, Nociti FH, Marcantonio E. Lethal photosensitization and guided bone regeneration in treatment of peri-implantitis: An experimental study in dogs. *Clin Oral Implants Res*. 2006 Jun;17(3):273–81.
249. Hayek RRA, Araújo NS, Gioso MA, Ferreira J, Baptista-Sobrinho CA, Yamada AM, et al. Comparative Study Between the Effects of Photodynamic Therapy and Conventional Therapy on Microbial Reduction in Ligature-Induced Peri-Implantitis in Dogs. *J Periodontol*. 2005 Aug;76(8):1275–81.
250. 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. Vol. 72.
251. Schou S, Berglundh T, Dr O, Niklaus /, Lang P. Surgical Treatment of Peri-implantitis. Vol. 19, *INT J ORAL MAXILLOFAC IMPLANTS*. 2004.

252. Haas R, Dörtbudak O, Mensdorff-pouilly N, Mailath G. Elimination of bacteria on different implant surfaces through photosensitization and soft laser. An *in vitro* study. *Clin Oral Implants Res.* 1997 Aug 25;8(4):249–54.
253. Matarasso S, Quaremba G, Coraggio F, Vaia E, Cafiero C, Lang NP. Maintenance of implants: an *in vitro* study of titanium implant surface modifications subsequent to the application of different prophylaxis procedures. *Clin Oral Implants Res.* 1996 Mar 25;7(1):64–72.
254. Zablotsky M, Meffert R, Mills O, Burgess A, Lancaster D. The macroscopic, microscopic and spectrometric effects of various chemotherapeutic agents on the plasma-sprayed hydroxyapatite-coated implant surface. *Clin Oral Implants Res.* 1992 Dec 25;3(4):189–98.
255. de Waal YCM, Raghoobar GM, Meijer HJA, Winkel EG, van Winkelhoff AJ. Implant decontamination with 2% chlorhexidine during surgical peri-implantitis treatment: A randomized, double-blind, controlled trial. *Clin Oral Implants Res.* 2015 Sep 1;26(9):1015–23.
256. De Waal YCM, Raghoobar GM, Huddleston Slater JJR, Meijer HJA, Winkel EG, Van Winkelhoff AJ. Implant decontamination during surgical peri-implantitis treatment: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Periodontol.* 2013;40(2):186–95.
257. Mombelli A. Article in *European Journal of Oral Implantology* · [Internet]. 2012. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/230571483>
258. Romeo E, Ghisolfi M, Murgolo N, Chiapasco M, Lops D, Vogel G. Therapy of peri-implantitis with resective surgery: A 3-year clinical trial on rough screw-shaped oral implants. Part I: Clinical outcome. *Clin Oral Implants Res.* 2005 Feb;16(1):9–18.
259. Teughels W, Assche N Van, Sliepen I, Quirynen M, Van Assche N. Effect of material characteristics and/or surface topography on biofilm development. Vol. 17, *Clin. Oral Imp. Res.* 2006.
260. Charalampakis G, Rabe P, Leonhardt Å, Dahlén G. A follow-up study of peri-implantitis cases after treatment. *J Clin Periodontol.* 2011 Sep;38(9):864–71.
261. Schwarz F, Sahm N, Bieling K, Becker J. Surgical regenerative treatment of peri-implantitis lesions using a nanocrystalline hydroxyapatite or a natural bone mineral in combination with a collagen membrane: A four-year clinical follow-up report. *J Clin Periodontol.* 2009 Sep;36(9):807–14.
262. Roos-Jansåker AM, Renvert H, Lindahl C, Renvert S. Surgical treatment of peri-implantitis using a bone substitute with or without a resorbable membrane: A prospective cohort study. *J Clin Periodontol.* 2007 Jul;34(7):625–32.
263. Renvert S, Roos-Jansåker AM, Persson GR. Surgical treatment of peri-implantitis lesions with or without the use of a bone substitute—a randomized clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2018 Oct 1;45(10):1266–74.

264. Aghazadeh A, Rutger Persson G, Renvert S. A single-centre randomized controlled clinical trial on the adjunct treatment of intra-bony defects with autogenous bone or a xenograft: Results after 12 months. *J Clin Periodontol*. 2012;39(7):666–73.
265. Schlee M, Rathe F, Brodbeck U, Ratka C, Weigl P, Zipprich H. Treatment of peri-implantitis-electrolytic cleaning versus mechanical and electrolytic cleaning- A randomized controlled clinical trial- six-month results. *J Clin Med*. 2019 Nov 1;8(11).
266. Wang CW, Ashnagar S, Gianfilippo R Di, Arnett M, Kinney J, Wang HL. Laser-assisted regenerative surgical therapy for peri-implantitis: A randomized controlled clinical trial. *J Periodontol*. 2021 Mar 1;92(3):378–88.
267. Ratka C, Weigl P, Henrich D, Koch F, Schlee M, Zipprich H. The effect of in vitro electrolytic cleaning on biofilm-contaminated implant surfaces. *J Clin Med*. 2019 Sep 1;8(9).
268. Claffey N, Clarke E, Polyzois I, Renvert S. Surgical treatment of peri-implantitis. *J Clin Periodontol*. 2008 Sep 26;35(s8):316–32.
269. Esposito M, Grusovin MG, Worthington H V. C o p y r i g h t b y Senior Clinical Teaching Fellow in Implant Dentis try [Internet]. Available from: <http://www.cochrane>.
270. Del Pozo JL, Rouse MS, Mandrekar JN, Steckelberg JM, Patel R. The electricidal effect: Reduction of Staphylococcus and Pseudomonas biofilms by prolonged exposure to low-intensity electrical current. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 Jan;53(1):41–5.
271. Schwarz F, Becker K, Sager M. Efficacy of professionally administered plaque removal with or without adjunctive measures for the treatment of peri-implant mucositis. A systematic review and meta-analysis. Vol. 42, *Journal of Clinical Periodontology*. Blackwell Munksgaard; 2015. p. S202–13.
272. Mohn D, Zehnder M, Stark WJ, Imfeld T. Electrochemical disinfection of dental implants - A proof of concept. *PLoS One*. 2011;6(1).
273. Schlee M, Naili L, Rathe F, Brodbeck U, Zipprich H. Is complete re-osseointegration of an infected dental implant possible? Histologic results of a dog study: A short communication. *J Clin Med*. 2020 Jan 1;9(1).
274. Schlee M, Wang HL, Stumpf T, Brodbeck U, Bosshardt D, Rathe F. Treatment of periimplantitis with electrolytic cleaning versus mechanical and electrolytic cleaning: 18-month results from a randomized controlled clinical trial. *J Clin Med*. 2021 Aug 2;10(16).
275. Ivanovski S. Periodontal regeneration. *Aust Dent J*. 2009 Sep 1;54:S118–28.
276. Araújo MG, Lindhe J. Dimensional ridge alterations following tooth extraction. An experimental study in the dog. *J Clin Periodontol*. 2005 Feb;32(2):212–8.
277. Smith HW, Marshall CJ. Regulation of cell signalling by uPAR. Vol. 11, *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2010. p. 23–36.

278. Clark RAF. Fibrin and wound healing. In: *Annals of the New York Academy of Sciences*. New York Academy of Sciences; 2001. p. 355–67.
279. Schäffer M, Barbul A. Lymphocyte function in wound healing and following injury. *Journal of British Surgery*. 1998 Apr 1;85(4):444–60.
280. Singer AJ, Clark RAF. Cutaneous Wound Healing. *New England Journal of Medicine*. 1999 Sep 2;341(10):738–46.
281. Gabbiani G, Chaponnier C, Hüttner I. Cytoplasmic filaments and gap junctions in epithelial cells and myofibroblasts during wound healing. *J Cell Biol*. 1978 Mar 1;76(3):561–8.
282. Goliger JA, Paul DL. Wounding alters epidermal connexin expression and gap junction-mediated intercellular communication. *Mol Biol Cell*. 1995 Nov;6(11):1491–501.
283. Lund LR, Romer J, Bugge TH, Nielsen BS, Frandsen TL, Degen JL, et al. Functional overlap between two classes of matrix-degrading proteases in wound healing. *EMBO J*. 1999 Sep 1;18(17):4645–56.
284. Larjava H, Salo T, Haapasalmi K, Kramer RH, Heino J. Expression of integrins and basement membrane components by wound keratinocytes. *Journal of Clinical Investigation*. 1993 Sep 1;92(3):1425–35.
285. Risau W. Mechanisms of angiogenesis. *Nature*. 1997 Apr;386(6626):671–4.
286. Giannobile W V. Host-Response Therapeutics for Periodontal Diseases. *J Periodontol*. 2008 Aug;79(8S):1592–600.
287. Ghosh AK, Vaughan DE. PAI-1 in tissue fibrosis. Vol. 227, *Journal of Cellular Physiology*. 2012. p. 493–507.
288. Cochran DL, Wozney JM. Biological mediators for periodontal regeneration. *Periodontol 2000*. 1999;19(1):40–58.
289. Lang NP, Berglundh T. Periimplant diseases: Where are we now? - Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. In: *Journal of Clinical Periodontology*. 2011. p. 178–81.
290. Dimitriou R, Jones E, McGonagle D, Giannoudis P V. Bone regeneration: Current concepts and future directions. Vol. 9, *BMC Medicine*. 2011.
291. Woodley DT, Yamauchi M, Wynn KC, Mechanic G, Briggaman RA. Collagen Telopeptides (Cross-Linking Sites) Play a Role in Collagen Gel Lattice Contraction. *Journal of Investigative Dermatology*. 1991 Sep;97(3):580–5.
292. Stadelmann WK, Digenis AG, Tobin GR. Physiology and healing dynamics of chronic cutaneous wounds. *The American Journal of Surgery*. 1998 Aug;176(2):26S-38S.
293. LEVENSON SM, GEEVER EF, CHOWLEY L V., OATES JF, BERARD CW, ROSEN H. The Healing of Rat Skin Wounds. *Ann Surg*. 1965 Feb;161(2):293–308.

294. Takafuji Y, Tatsumi K, Ishida M, Kawao N, Okada K, Matsuo O, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 deficiency suppresses osteoblastic differentiation of mesenchymal stem cells in mice. *J Cell Physiol*. 2019 Jun 1;234(6):9687–97.
295. 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. *J Periodontol*. 2001 Nov;72(11):1498–508.
296. Schwarz F, Jepsen S, Obreja K, Galarraga-Vinueza ME, Ramanauskaite A. Surgical therapy of peri-implantitis. Vol. 88, *Periodontology* 2000. John Wiley and Sons Inc; 2022. p. 145–81.
297. Derks J, Ichioka Y, Dionigi C, Trullenque-Eriksson A, Berglundh J, Tomasi C, et al. Prevention and management of peri-implant mucositis and peri-implantitis: A systematic review of outcome measures used in clinical studies in the last 10 years. Vol. 50, *Journal of Clinical Periodontology*. John Wiley and Sons Inc; 2023. p. 55–66.
298. Kwon TK, Kang YH, Byun JH. Membrane Fixation using Healing Abutment during Guided Bone Regeneration: A Report of Two Cases. *Journal of implantology and applied sciences*. 2022 Jun 30;26(2):120–7.
299. Zhang S, Wang Y, Wang Q, Li J, Wang F, Li Z, et al. The impact of collagen membrane fixation protocols on volume stability in horizontal ridge augmentation in the aesthetic area: A retrospective study. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2024 Dec 1;
300. Figuero E, Graziani F, Sanz I, Herrera D, Sanz M. Management of peri-implant mucositis and peri-implantitis. 2014.
301. Greenstein G. Therapeutic Efficacy of Cold Therapy After Intraoral Surgical Procedures: A Literature Review. *J Periodontol*. 2007 May;78(5):790–800.
302. Mombelli A, Van Oosten MAC, Schiirch E, Lang NP. The microbiota associated with success/failure of osseointegrated titanium implants. Vol. 2, *Oral Microbiol Immunol*. 1987.
303. Chung DM, Oh T, Shotwell JL, Misch CE, Wang H. Significance of Keratinized Mucosa in Maintenance of Dental Implants With Different Surfaces. *J Periodontol*. 2006 Aug;77(8):1410–20.
304. Lin G, Chan H, Wang H. The Significance of Keratinized Mucosa on Implant Health: A Systematic Review. *J Periodontol*. 2013 Dec;84(12):1755–67.
305. Wang Q, Tang Z, Han J, Meng H. The width of keratinized mucosa around dental implants and its influencing factors. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2020 Jun 1;22(3):359–65.
306. Cox JF, Zarb GA, Ch BD. The Longitudinal Clinical Efficacy of Osseointegrated Dental Implants: A 3-Year Report. 1987.
307. Ferreira SD, Silva GLM, Cortelli JR, Costa JE, Costa FO. Prevalence and risk variables for peri-implant disease in Brazilian subjects. *J Clin Periodontol*. 2006 Dec 8;33(12):929–35.

308. Swierkot K, Lottholz P, Flores-de-Jacoby L, Mengel R. Mucositis, Peri-Implantitis, Implant Success, and Survival of Implants in Patients With Treated Generalized Aggressive Periodontitis: 3- to 16-Year Results of a Prospective Long-Term Cohort Study. *J Periodontol*. 2012 Oct;83(10):1213–25.
309. Insua A, Monje A, Wang H, Inglehart M. Patient-Centered Perspectives and Understanding of Peri-Implantitis. *J Periodontol*. 2017 Nov;88(11):1153–62.
310. Dreyer H, Grischke J, Tiede C, Eberhard J, Schweitzer A, Toikkanen SE, et al. Epidemiology and risk factors of peri-implantitis: A systematic review. Vol. 53, *Journal of Periodontal Research*. Blackwell Munksgaard; 2018. p. 657–81.
311. Zani SR, Moss K, Shibli JA, Teixeira ER, de Oliveira Mairink R, Onuma T, et al. Peri-implant crevicular fluid biomarkers as discriminants of peri-implant health and disease. *J Clin Periodontol*. 2016 Oct 1;43(10):825–32.
312. Liskmann S, Vihalemm T, Salum O, Zilmer K, Fischer K, Zilmer M. Characterization of the antioxidant profile of human saliva in peri-implant health and disease. *Clin Oral Implants Res*. 2007 Feb 24;18(1):27–33.
313. Javed F, Al-Hezaimi K, Salameh Z, Almas K, Romanos GE. Proinflammatory cytokines in the crevicular fluid of patients with peri-implantitis. Vol. 53, *Cytokine*. 2011. p. 8–12.
314. Dewan H, Robaian A, Divakar DD, Hegde SMR, Shankar SM, Poojary B. Levels of peri-implant sulcular fluid levels of soluble urokinase plasminogen activator receptor and TNF- α among cigarette smokers and non-smokers with peri-implantitis. *Technology and Health Care*. 2023 Jan 6;31(1):1–9.
315. Chatzopoulos GS, Mansky KC, Lunos S, Costalonga M, Wolff LF. Sclerostin and WNT-5a gingival protein levels in chronic periodontitis and health. *J Periodontal Res*. 2019 Oct 1;54(5):555–65.
316. Goodson JM. Gingival crevice fluid flow. *Periodontol 2000*. 2003 Feb 31;31(1):43–54.
317. Ozgur E, Topcu DI, Bayraktar N, Alptekin NO. Peri-implant crevicular fluid and serum levels of soluble ST2 in peri-implant diseases: A pilot study. *J Periodontal Res*. 2023 Feb 12;58(1):204–11.
318. Petković AB, Matić SM, Stamatović N V., Vojvodić D V., Todorović TM, Lazić ZR, et al. Proinflammatory cytokines (IL-1 β and TNF- α) and chemokines (IL-8 and MIP-1 α) as markers of peri-implant tissue condition. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2010 May;39(5):478–85.
319. Alassy H, Parachuru P, Wolff L. Peri-implantitis diagnosis and prognosis using biomarkers in peri-implant crevicular fluid: A narrative review. Vol. 9, *Diagnostics*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2019.
320. Wang B, Gu B, Zhang T, Li X, Wang N, Ma C, et al. Good or bad: Paradox of plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) in digestive system tumors. *Cancer Lett*. 2023 Apr;559:216117.

321. Sakakibara T, Hibi K, Koike M, Fujiwara M, Koder Y, Ito K, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 as a potential marker for the malignancy of gastric cancer. *Cancer Sci.* 2006 May 13;97(5):395–9.
322. de Oliveira MM, Peterle GT, Monteiro da Silva Couto CV, de Lima Maia L, Kühl A, dos Santos JG, et al. PAI-1 expression in intratumoral inflammatory infiltrate contributes to lymph node metastasis in oral cancer: A cross-sectional study. *Annals of Medicine & Surgery.* 2021 May;65.
323. Faot F, Nascimento GG, Bielemann AM, Campão TD, Leite FRM, Quirynen M. Can Peri-Implant Crevicular Fluid Assist in the Diagnosis of Peri-Implantitis? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Periodontol.* 2015 May;86(5):631–45.
324. Bosshardt DD, Brodbeck UR, Rathe F, Stumpf T, Imber JC, Weigl P, et al. Evidence of re-osseointegration after electrolytic cleaning and regenerative therapy of peri-implantitis in humans: a case report with four implants. *Clin Oral Investig.* 2022 Apr 1;26(4):3735–46.
325. Assunção MA, Botelho J, Machado V, Proença L, Matos APA, Mendes JJ, et al. Dental Implant Surface Decontamination and Surface Change of an Electrolytic Method versus Mechanical Approaches: A Pilot In Vitro Study. *J Clin Med.* 2023 Feb 1;12(4).
326. Isehmed C, Holmlund A, Renvert S, Svenson B, Johansson I, Lundberg P. Effectiveness of enamel matrix derivative on the clinical and microbiological outcomes following surgical regenerative treatment of peri-implantitis. A randomized controlled trial. *J Clin Periodontol.* 2016 Oct 1;43(10):863–73.
327. Schwarz F, Sahm N, Schwarz K, Becker J. Impact of defect configuration on the clinical outcome following surgical regenerative therapy of peri-implantitis. *J Clin Periodontol.* 2010 May;37(5):449–55.
328. Schrott AR, Jimenez M, Hwang JW, Fiorellini J, Weber HP. Five-year evaluation of the influence of keratinized mucosa on peri-implant soft-tissue health and stability around implants supporting full-arch mandibular fixed prostheses. *Clin Oral Implants Res.* 2009 Oct;20(10):1170–7.
329. Lin G, Chan H, Wang H. The Significance of Keratinized Mucosa on Implant Health: A Systematic Review. *J Periodontol.* 2013 Dec;84(12):1755–67.
330. Souza AB, Tormena M, Matarazzo F, Araújo MG. The influence of peri-implant keratinized mucosa on brushing discomfort and peri-implant tissue health. *Clin Oral Implants Res.* 2016 Jun 16;27(6):650–5.
331. 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. *Clin Oral Implants Res.* 2016 Mar 26;27(3):376–82.
332. Smeets R, Henningsen A, Jung O, Heiland M, Hammächer C, Stein JM. Definition, etiology, prevention and treatment of peri-implantitis--a review. *Head Face Med.* 2014 Sep 3;10:34.

333. Fickl S. Peri-implant mucosal recession: Clinical significance and therapeutic opportunities. Quintessence Int. 2015 Sep;46(8):671–6.



EK 1 : Hasta Onam Formu

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bilimsel araştırma amaçlı klinik bir çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini tam olarak anlamanız ve kararınızı, araştırma hakkında tam olarak bilgilendirildikten sonra özgürce vermeniz gerekmektedir. Bu bilgilendirme formu söz konusu araştırmayı ayrıntılı olarak tanıtmak amacıyla size özel olarak hazırlanmıştır. Lütfen bu formu dikkatlice okuyunuz. Araştırma ile ilgili olarak bu formda belirtildiği halde anlayamadığınız ya da belirtilemediğini fark ettiğiniz noktalar olursa hekiminize sorunuz ve sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz. Bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım **gönüllülük** esasına dayalıdır. Araştırma hakkında tam olarak bilgilendirildikten sonra, kararınızı özgürce verebilmeniz ve düşünmeniz için formu imzalamadan önce hekiminiz size zaman tanıyacaktır. Kararınız ne olursa olsun, hekimleriniz sizin tam sağlık halinizin sağlanmasına ve korunmasına yönelik görevlerini bundan sonra da

1. ARAŞTIRMANIN ADI

**KEMİK KAYBI OLAN VE İLTİHAPLI İMPLANTLARIN TEDAVİSİNDE
KONVANSİYONEL VE ELEKTROLİTİK YÜZEY TEMİZLİĞİ
YÖNTEMLERİNİN ERKEN DÖNEM YARA İYİLEŞMESİNE ETKİLERİ**

2. GÖNÜLLÜ SAYISI

Bu araştırmada yer alması öngörülen toplam katılımcı sayısı 36'dır.

3. ARAŞTIRMAYA KATILIM SÜRESİ

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre diş eti hastalığınız durumuna, şiddetine bağlı olacaktır. Toplanacak örnekler yapılan işlemten sonra en son 90. günde alınacaktır yani yaklaşık tahmin edilen süre 3-4 ay kadardır.

4. ARAŞTIRMANIN AMACI

Bu çalışmanın amacı, implant çevresinde gelişen yumuşak ve sert dokuya etki eden iltihaplı ve kemik kaybıyla karakterize olan hastalık için yapılan tedavinin erken dönem yara iyileşmesini değerlendirmektir.

5. ARAŞTIRMAYA KATILMA KOŞULLARI

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

25-50 yaş aralığındaki kadın ve erkek hastalar,

Klinik olarak peri-implantitis(implant etrafının kemik kaybıyla ilişkili iltihabik hastalığı) tanısı konmuş, daha önce cerrahisiz peri-implantitis tedavisi tamamlanmış, ancak iltihaplı ve vertikal kemik kaybı olan implantların olduğu hastalar,

Kalp, Şeker, Tansiyon vb. herhangi bir sistemik hastalığı olmayan bireyler

Hamilelik, bebeğe süt verme (laktasyon) gibi hormonal değişiklikleri olmayanlar

Son üç ay içerisinde antibiyotik ve antienflamatuvar ilaç kullanmamış olanlar,

Tam ağız ve bölgesel ağız filmleri alınmış ve kaydedilmiş hastalar.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

Sigara içen hastalar

Diyabet, radyoterapi, kemoterapi, bağışıklık sistemi hastalıkları vb. yara iyileşmesini etkileyecek durumlar ve hastalıklar.

6. ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ

"Periodontoloji" diş eti hastalıkları ve tedavisi bölümündeki ilk randevunuzda öncelikle diş eti hastalığınızın şiddetini, durumunu ve yaygınlığını belirlemek amacıyla tüm dişlerinizin dişetleri gözle incelenecek ve bir metal uçlu alet vasıtasıyla ölçümler yapılacaktır. Ağız içinden ve hastalıklı olan implant bölgesinden fotoğraflar alınacaktır. İlk muayenede alınan filmler ve bizim yaptığımız ölçümler değerlendirilerek implant çevresi dokuların sağlığı değerlendirilerek bir teşhis konulacaktır. Diş taşı temizliği ve implant yüzey temizliğinin yapıldığı cerrahisiz tedaviye yanıt alınamayan durumlarda cerrahili tedaviye karar verilecektir. Daha sonra ağızındaki implantın çevresine steril küçük kağıt şerit (1x10mm ebatlarında) implant ile yumuşak doku arasına 1 mm kadar yerleştirilecek ve bölgede 30 sn tutularak sulkus içindeki sıvı bu kağıda emdirilecektir ve örnekler biyokimyasal incelemeler yapmak üzere laboratuvara gönderilecektir. Bu işlem esnasında herhangi bir ağrı oluşmayacaktır. Örnekler alındıktan sonra ilgili implant için tedaviye başlanacak ve implant yüzeyi temizlenerek implantın sağlıklı hale gelmesi sağlanmaya çalışılacaktır. İmplant etrafındaki hastalıklı dokuların temizlenmesi için bölgesel olarak implant bölgesi uyuşturulacak ve flep cerrahisi olarak tanımlanan hastalıklı dokuların çıkarılarak iltihabın giderilmesi işlemi yapılacaktır. Yapılacak olan cerrahi işlem implantın etrafındaki diş etine yapılacak olan minik bir kesiyle birlikte implant yüzeyinin ağız içinde görünebilir bir hale getirilmesi ve sonrasında iltihaplı ve kirli olan implant yüzeyinin ince uçlu aletlerle temizlenmesini takiben ilgili bölgenin serumla iyice yıkandıktan sonra kemik kaybı olan bölgenin (sığır kaynaklı)kemik tozu ile doldurulmasını ve üstünün (domuz kaynaklı)kolajen bir örtü ile örtüldükten sonra dikilerek kapatılmasını içermektedir.Yapılacak diğer tedavi yöntemi ise implant yüzeyinin bir tuzlu bir solüsyonla ıslatılarak oldukça düşük dozda elektrik akımıyla 2 dakika süre yıkanarak temizlenmesi işlemini takiben kemik kaybı olan bölgenin (sığır kaynaklı)kemik tozu ile doldurulmasını ve üstünün (domuz kaynaklı)kolajen bir örtü ile örtüldükten sonra dikilerek kapatılmasını içermektedir. Sonrasında işlemi takip eden 6. gün, 9. gün, 30. gün ve 90. günde tekrar ilgili ameliyat bölgesi kontrol edilecek ve implantın kenarından steril küçük kağıt şerit (1x10mm ebatlarında) yerleştirilerek bölgeden iyileşme sıvısı toplanacaktır. Uygulamalar esnasında ağrı oluşmayacaktır. Toplanan sıvılar biyokimyasal inceleme yapmak amaçlı küçük bir plastik kaptaki saklanacaktır. Ayrıca 30 ve 90. günde ilgili implantın etrafındaki dokularla

ilgili sağlığı değerlendirmek amacıyla ağrı oluşturmayan metal uğu bir alet yardımıyla ölçümler yapılacaktır.

7. GÖNÜLLÜNÜN SORUMLULUKLARI

Kullandığınız ilaçlar, herhangi bir hastalığınızın olup olmadığı ve sigara kullanımınızla ilgili veya bunlara benzer diğer soruları eksiksiz yanıt vermelisiniz.

8. ARAşTIRMADAN BEKLENEN OLASI YARARLAR

Araştırmamızda implant çevresinde gelişen yumuşak ve sert dokuya etki eden iltihaplı ve kemik kaybıyla karakterize olan “peri-implantitis” hastalık tanısı konmuş hastaların, ilgili implantları ile ilgili yapılacak olan tedavi sonrasında bu iltihaplı hastalığın iyileştirilmesi ve ilerlemesinin önüne geçilmesiyle birlikte hastanın hem implant etrafındaki dokuların hem de genel ağız sağlığının daha iyi bir hale geleceği tahmin edilmektedir.

9. ARAşTIRMADAN KAYNAKLANABİLECEK OLASI RİSKLER

Bu araştırmadan kaynaklanabilecek riskler arasında çok düşük ihtimallerde bile olsa; ilgili implantın kaybı, işlem yapılan bölgede şişlik, kanama, ağrı/sızı, enfeksiyon vb. biyolojik komplikasyonlar gelişebilir.

10. ARAşTIRMADAN KAYNAKLANABİLECEK HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK / SORUMLULUK DURUMU

Araştırma nedeniyle bir zarar görmeniz söz konusu olursa, tedavi için gereken masraflar Başkent niversitesi tarafından karşılanacaktır.

11. ARAşTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLARDA ARANACAK Kİşİ

Uygulama süresince, zorunlu olarak araştırma dışı ilaç almak durumunda kaldığınızda “Sorumlu Araştırıcıyı” önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da araştırma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki veya diğer rahatsızlıklarınız için herhangi bir saatte adresi ve telefonu aşağıda belirtilen ilgili hekime ulaşabilirsiniz.

İstedığınızde Günün 24 Saati Ulaşılabilecek Hekimin Adres ve Telefonları:

Prof. Dr. Nilgün zlem Alptekin

12. GİDERLERİN KARşILANMASI VE ÖDEMELER

Bu araştırmaya katılmanız için veya araştırmadan kaynaklanabilecek giderler için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Hastalığınızın gerektirdiği tetkiklere ilave olarak yapılacak her türlü tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma giderleri size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kuruma detilmeyecektir.

13. ARAşTIRMAYI DESTEKLEYEN KURUM

Araştırmayı destekleyen kurum Başkent Üniversitesi'dir.

14. GÖNÜLLÜYE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILIP YAPILMAYACAĞI

Bu araştırmaya katılmanızla, araştırma ile ilgili çıkabilecek zorunlu masraflar tarafımızdan karşılanacaktır. Bunun dışında size veya yasal temsilcilerinize herhangi bir maddi katkı sağlanmayacaktır.

15. BİLGİLERİN GİZLİLİĞİ

Araştırma süresince elde edilen sizinle ilgili tıbbi bilgiler size özel bir kod numarası ile kaydedilecektir. Size ait her türlü tıbbi bilgi gizli tutulacaktır. Araştırmanın sonuçları yalnızca bilimsel amaçla kullanılacaktır. Araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir. Ancak, gerektiğinde araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar tıbbi bilgilerinize ulaşabilecektir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabileceksiniz.

16. ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILMA KOŞULLARI

Araştırma programını aksatmanız, gebe kalmanız veya araştırmaya bağlı veya araştırmadan bağımsız gelişebilecek istenmeyen bir etkiye maruz kalmanız vb. nedenlerle hekiminiz sizin izniniz olmadan sizi araştırmadan çıkarabilir. Bu durum size uygulanması planlanan tedavide herhangi bir değişikliğe neden olmayacaktır. Ancak araştırma dışı bırakılmanız durumunda da, sizinle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanılabilir.

17. ARAŞTIRMADA UYGULANACAK TEDAVİ DIŞINDAKİ DİĞER TEDAVİLER

Size konan tanı için uygulanabilecek, ancak bu araştırmanın gereği olarak size araştırma sırasında peri-implantitis tedavisi dışında bir tedavi uygulanmayacaktır.

18. ARAŞTIRMAYA KATILMAYI REDDETME VEYA AYRILMA DURUMU

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; araştırmada yer almayı reddetmeniz veya katıldıktan sonra vazgeçmeniz halinde de kararınız size uygulanan tedavide herhangi bir değişikliğe neden olmayacaktır. Araştırmadan çekilmeniz ya da araştırıcı tarafından çıkarılmanız durumunda da, sizle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanılabilir.

19. YENİ BİLGİLERİN PAYLAŞILMASI VE ARAŞTIRMANIN DURDURULMASI

Araştırma sürerken, araştırmayla ilgili olumlu veya olumsuz yeni tıbbi bilgi ve sonuçlar en kısa sürede size veya yasal temsilcinize iletilecektir. Bu sonuçlar sizin araştırmaya devam etme isteğinizi etkileyebilir. Bu durumda karar verene kadar araştırmanın durdurulmasını isteyebilirsiniz.

(Katılımcının/Hastanın/Anne-Baba/Yasal Temsilcinin Beyanı)

Sayın Dr. Yusuf Can Kamani tarafından Başkent Üniversitesi Diş Hekimliği ve Tıp Fakültesi Periodontoloji ve Biyokimya Anabilim Dalları'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı

belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılabacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin özenle korunacağı konusunda bana gerekli güvence verildi.

Araştırmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim). Ayrıca, tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim anlatıldı.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

ARAŞTIRMAYA KATILMA ONAYI

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 5 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Araştırmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

GÖNÜLLÜ		İMZASI
İSİM SOYİSİM		
ADRES		
TELEFON		
TARİH		

VASİ (Varsa)		İMZASI
İSİM SOYİSİM		
ADRES		
TELEFON		
TARİH		

ARAŞTIRMACI		İMZASI
İSİM SOYİSİM ve GÖREVİ	Nilgün Özlem Alptekin	
ADRES	Başkent Üniversitesi Disiplinli Pazartopuk Mahallesi 82 Çelebi Sok. Ankara	
TELEFON	İş: 0312 215 1111 Cep: 0531 111 51 9	
TARİH		

ONAM ALMA İŞİNE BAŞINDAN SONUNA KADAR TANIKLIK EDEN KURULUŞ GÖREVLİSİ		İMZASI
İSİM SOYİSİM ve GÖREVİ		
ADRES		
TELEFON		
TARİH		

EK 2 : Etik Kurul Raporu

Evrak Tarih ve Sayısı: 24.03.2023-217527



1993

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu

Sayı : E-94603339-604.01.02-217527
Konu : Proje Onayı

24.03.2023

DAĞITIM YERLERİNE

Periodontoloji Anabilim Dalında görev yapmakta olan Prof. Dr. Nilgün Özlem Alptekin'in danışmanlığında Sağlık Bilimleri Enstitüsü / Periodontoloji Doktora Programı öğrencisi Yusuf Can Kamani'nin sorumluluğunda yürütülecek olan D-KA22/16 nolu "Peri-implantitis tedavisinde konvansiyonel ve elektrolitik yüzey temizliği yöntemlerinin erken dönem yara iyileşmesinde klinik parametreler ve biyokimyasal belirteçler üzerine etkileri" başlıklı araştırma projesi Başkent Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 09/09/2022 tarih ve 22/64 sayılı kararı ve T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunun onayı ile Kurulumuz tarafından uygun görülmüştür. Projenin başlama tarihi ile çalışmanın sunulduğu kongre ve yayımlandığı dergi konusunda Kurulumuza bilgi verilmesini rica ederim.

Not: Çalışma bildiri ve/veya makale haline geldiğinde "Gereç ve Yöntem" bölümüne aşağıdaki ifadelerden uygun olanının eklenmesi gerekmektedir.

— Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu ve Etik Kurulu tarafından onaylanmış (Proje no:...) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.

— This study was approved by Baskent University Institutional Review Board and Ethics Committee (Project no:...) and supported by Baskent University Research Fund.

Prof. Dr. Hakan ÖZKARDEŞ
Kurul Başkanı

Dağıtım:
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne
Periodontoloji Anabilim Dalı Başkanlığına

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Peri-implantitis tedavisinde korvansiyonel ve elektrolitik yüzey temizliği yöntemlerinin erken dönem yara iyileşmesinde klinik parametreler ve biyokimyasal belirteçler üzerine etkileri
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	D-KA22/16

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	
	TELEFON	
	FAKS	
	E-POSTA	

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Nilgün Özlem ALPTEKİN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Periodontoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Başkent Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	Başkent Üniversitesi			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☒		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☐		
Diğer ise belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐	

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Peri-implantitis tedavisinde konvansiyonel ve elektrolitik yüzey temizliği yöntemlerinin erken dönem yara iyileşmesinde klinik parametreler ve biyokimyasal belirteçler üzerine etkileri
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	D-KA22/16

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	08/09/2022	4.0	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	08/09/2022	3.0	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	08/09/2022	3.0	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☒	Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SİĞORTA	☐				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	08.09.2022 imza tarihi			
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐				
	ILAN	☐				
	YILLIK BİLDİRİM	☐				
	SONUÇ RAPORU	☐				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐				
	DİĞER:	☒	*Araştırmanın Dt. Yusuf Can Kamanı'nın tezi olduğunu belirten Periodontoloji Anabilim Dalının yazısı *Araştırmada kullanılacak GalvoSurge Dental AG'ye ait CE Belgesi *GalvoSurge Dental AG 'ye ait Broşür 17.08.2020 tarihi versiyon 3.2 *Nobel Biocare firmasının taahhütnamesi			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 22/64	Tarih: 09/09/2022				
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.					

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Pen-implantta tedavisinde konvansiyonel ve elektrotik yüzey temizliği yöntemiinin erken dönem yara iyileşmesinde klinik parametreler ve biyokimyasal belirteçler üzerine etkiler
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	D-KA22/16

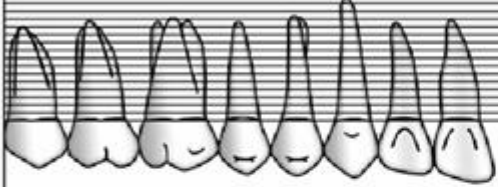
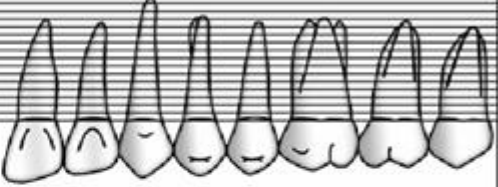
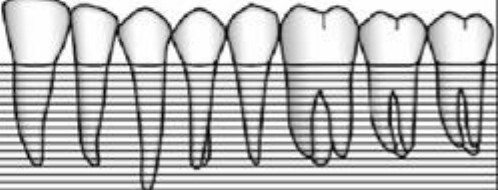
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, 131 Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BASKANIN UNVANI / ADI / SOYAD	Prof. Dr. S. Roman ERDEM

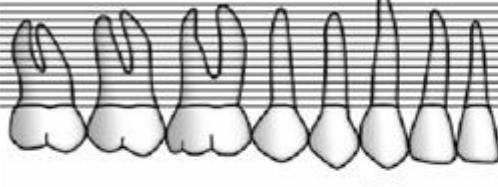
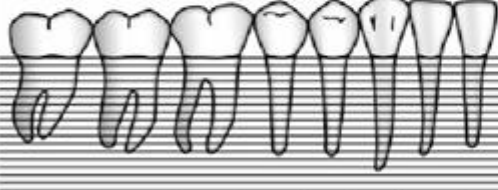
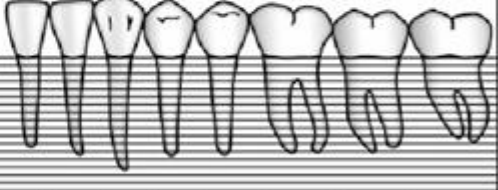
Unvan/Adı/Soyadı	Ünvanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlgili	Katılım *	İmza
Prof. Dr. S. Roman ERDEM Başkan	Tıbbi Farmakoloji AD	Başkent Üniversitesi	☒ E ☐ K	☐ E ☒ K	☒ E ☒ K	
Prof. Dr. Feride İffet SAHİN Başkan Yardımcısı	Tıbbi Genetik AD	Başkent Üniversitesi	☐ E ☒ K	☐ E ☒ K	☒ E ☒ K	
Prof. Dr. Sudek Ezer BASKIN Çye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD/ Nefroloji BD	Başkent Üniversitesi	☐ E ☒ K	☐ E ☒ K	☒ E ☒ K	
Prof. Dr. Nedihat BAKI İTİFAKÇI Çye	İç Hastalıkları AD/ Endokrinoloji ve Metabolizma BD	Başkent Üniversitesi	☐ E ☒ K	☐ E ☒ K	☒ E ☒ K	
Prof. Dr. Nilgün Özlem ALPTEKİN Çye	Diş Hekimliği Fakültesi Periyodontoloji AD	Başkent Üniversitesi	☐ E ☒ K	☐ E ☒ K	☒ E ☒ K	
Prof. Dr. Bülent ÖZTÜRK Çye	Üroloji AD	Başkent Üniversitesi	☐ E ☒ K	☐ E ☒ K	☒ E ☒ K	
Prof. Dr. Serdar DİLBAZ Çye	Kadın Hastalıkları AD	SBE Etik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları M. ANI	☐ E ☒ K	☐ E ☒ K	☒ E ☒ K	
Doç. Dr. Gülay ULUSAL OKYAY Çye	İç Hastalıkları AD/ Nefroloji BD	SBE Dışkapı Yıldırım Beyazıt M. ANI	☐ E ☒ K	☐ E ☒ K	☒ E ☒ K	
Uzm. Dr. Alpay YENİALTAY Çye	İç Hastalıkları AD/ Hematoloji BD	Başkent Üniversitesi	☐ E ☒ K	☐ E ☒ K	☒ E ☒ K	
Prof. Dr. Meriç YAVUZ ÇOLAK Çye	Biyoistatistik AD	Başkent Üniversitesi	☐ E ☒ K	☐ E ☒ K	☒ E ☒ K	
Prof. Dr. İsmail Çengiz KOCUM Çye	Biyoetik ve Etik	Başkent Üniversitesi	☐ E ☒ K	☐ E ☒ K	☒ E ☒ K	
Doç. Dr. Emre AYGÜN ESİTLİ Çye	Hukuk Fakültesi	Başkent Üniversitesi	☐ E ☒ K	☐ E ☒ K	☒ E ☒ K	
Dr. Öğr. Üyesi Rifat Yılmaz YILDIRIM Çye	Yapı Tarifi ve Etik AD	Başkent Üniversitesi	☐ E ☒ K	☐ E ☒ K	☒ E ☒ K	
Hüseyin Serhat NERDAROĞLU Çye	Sağlık Memuru Olmayan Çye	Özel Antalya Yaman Hastanesi	☐ E ☒ K	☐ E ☒ K	☒ E ☒ K	

* Toplantıda Bulunma

EK 3 : Periodontal Muayene Formu

<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>																																										<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>																																									
																																																																																			
																																																																																			
<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>																																										<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>																																									

KTW
GI

<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>																																										<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>																																									
																																																																																			
																																																																																			
<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>																																										<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>																																									

KTW
GI