

Seçilmiş Konularda **Güncel Periodontal Yaklaşım**

Editör
Nazlı Zeynep Alpaslan

BİDGE Yayınları

Seçilmiş Konularda Güncel Periodontal Yaklaşım

Editör: Doç. Dr. Nazlı Zeynep Alpaslan

ISBN: 978-625-372-550-1

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 25.12.2024

BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374

Yayın hakları © BİDGE Yayınları

www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com

Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.

Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya /
Ankara



İçindekiler

Engelli Bireylerde Dental ve Periodontal Sağlık	4
Ali Gökalp TERZİOĞLU	4
Hasan HATİPOĞLU	4
Periodontal Terapilerde Kök Yüzeyi Biyomodifikasyonu.....	25
Dicle ALTINDAL	25
Nazlı Zeynep ALPASLAN	25
Sistemik Antibiyotikler ve Periodontoloji	40
Mehmet Meriç ERSÖZ	40
Hasan HATİPOĞLU	40
Ağız Gargaralarının Periodontitis Tedavisindeki Önemi.....	68
Tuğçe DÖNMEZER.....	68
Osseointegrasyon, Osseointegrasyonun Ölçümü ve Belirteçleri .	110
Damla Eda YAPICI GÜLBAY.....	110

BÖLÜM I

Engelli Bireylerde Dental ve Periodontal Sağlık

Ali Gökalp TERZİOĞLU¹
Hasan HATİPOĞLU²

Giriş

Engellilik, belirli aktiviteleri yapma (aktivite sınırlaması) ve etrafındaki dünyayla etkileşimde bulunmayı (katılım kısıtlamaları) zorlaştıran herhangi bir vücut veya zihin durumudur. Her ne kadar “engelli bireyler” tek bir nüfusa atıfta bulunsa da, aslında, çok çeşitli ihtiyaçlara sahip, farklı insanlardan oluşan bir gruptur (Tablo 1). Aynı tür engele sahip iki kişi çok farklı şekillerde etkilenebilmektedir. Bazı engeller gizli olabilir veya görülmesi kolay olmayabilir. Dünyada bir milyardan fazla insan bir tür engellilikle yaşamaktadır. Ülkemizde nüfus ve konut araştırmalarına göre 2,5 milyondan fazla kişi engellidir (ASHB, 2023). Engellilik

¹ Uzm. Dt. Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı
Orcid:0000-0001-8118-6756 aligokalpterzioglu@gmail.com

² Prof. Dr. Dt. Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı
Orcid:0000-0002-1709-554X perio.hasan@gmail.com

yaygınlığının yüksek olmasına rağmen, engelli bireylerin orantısız bir yüzdesi ağız diş bakımı hizmeti alamamaktadır.

Dental hastalıklar dünya genelinde en sık görülen ve en yaygın hastalıklardan biridir (Al-Darwish, 2016). Engelli bireylerin çoğunun başlangıçta sağlıklı dişleri ve diş etleri vardır. Ancak diyet, beslenme düzeni, ilaçlar, fiziksel engeller, oral hijyen eksikliği ebeveynlerin ve sağlık hizmeti sağlayıcılarının alışkanlıkları ve tutumları ağız diş hastalıkları için altyapı oluşturur (Kamatchy, Joseph, & Krishnan, 2003). Engelli bireylerin sağlık hizmetlerine ulaşması, engelli olmayanlara göre daha zordur.

1. Görme Engeli

Görme engeli olanlar genellikle ağız sağlığından çok genel sağlıklarına öncelik verirler ve bu da sık sık çürüklere ve periodontal hastalıklara yol açar. Edinilmiş görme bozukluğu olan bireyler, doğuştan görme bozukluğu olanlara kıyasla daha kötü periodontal sağlıklara sahip olma eğilimindedir (Blanco López, Diniz Freitasark., 2023). Bu nedenle ağız hijyeninin iyileştirilmesi için ağız bakımı ve plak kontrolü konusunda bilinçlendirilerek bireysel eğitime ihtiyaç duyulur.

Yapılan bir çalışmada görme engelliler için kullanılan oral hijyen eğitim metodları aşağıda belirtilmiştir (Debnath, Srivastava, Shetty, & Eshwar, 2017):

1.Müzik temelli fırçalama tekniği kullanılabilir. Kullanılan müzik ortalama 5 dakikadır. Modifiye Baas tekniği ile fırçalanmaktadır ve müzik tonundaki değişiklik farklı bir diş yüzeyine fırçanın geçirilmesini ifade etmektedir. Teknikte modifikasyonlar ve düzeltmeler sözlü olarak yapılmaktadır.

2.Ağız ve diş yapısını veya periodontal hastalığı vurgulayan alçı modeller hazırlanıp oral hijyen eğitimi için kullanılabilir.

3.Görme engelli bireylerin kullandığı Braille alfabesi ile oral hijyen eğitimi içerikli kitapçıklar hazırlanabilir. Kitapçık içeriğinde ağız ve diş anatomisi, diş ve çevre dokuların önemi, oral hijyen eğitimi, diyetin nasıl olması gerektiğinin altı çizilmelidir.Yılda iki kez diş hekimi kontrolüne gitmeleri gerektiği vurgulanmalıdır.

2. İşitme Engeli

Duyma engeli dünya nüfusunda en sık görülen engel türüdür. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre 2018 tahminlerinde 430 milyon kişi dünya çapında işitme kaybına sahiptir (Organization, 2 February 2024). İşitme engelli bireyler dental personel ile iletişim kuramama veya eksik iletişim kurabilme nedeniyle proflaktik tedaviler yerine sadece acil tedaviler için başvurmaktadır. Bu nedenle periodontal hastalıklar için artmış insidans gösterirler (Leal Rocha, Vieira de Lima Saintrain, & Pimentel Gomes Fernandes Vieira-Meyer, 2015). Yapılan bir çalışmada yaş, sigara kullanımı, diyabet ve sosyoekonomik durum gibi faktörler göz önünde bulundurulduğunda bile, işitme kaybı 40 desibelden fazla olan katılımcıların periodontitis olma olasılığının çok daha yüksek olduğu görülmüştür (Zou, Chenark., 2024). Duyma engeli olan bireyler iyi bir oral hijyene sahip olmanın ilerde karşılaşılabilecekleri ağız içi problemleri engellemeye olan gücünü anlamayabilirler (Center, 2020).

İşitme engelliler için kullanılan oral hijyen eğitim metodları başlıca şu şekilde sıralanabilir:

1. Oral hijyen eğitiminin yer aldığı poster, powerpoint sunusu ve fotoğraflar görsel olarak kullanılabilir.

2. İşaret dili kullanılarak diyet ve oral hijyenin önemi ile yılda iki kere diş hekimine gitmenin gerekliliği hakkında bilgi verilebilir.

3. Alçı modeller ve videolar kullanılarak oral hijyenin önemi ve Periodontal hastalıkların ağız ortamını nasıl etkilediği ile ilgili bilgi verilebilir.

3. Fiziksel Engel

Fiziksel engelli bireylerin diş ve periodontal sağlığının genel nüfusa göre daha kötü olması muhtemeldir (Diéguez-Pérez, de Nova-García, Mourelle-Martínez, & Bartolomé-Villar, 2016). Hareket problemleri fiziksel engelli bireyler için diş fırçasını kavrama, dişlerini fırçalamak için gerekli hareketi oluşturma, diş hekimine gitme, dental koltuğa oturma da sorun oluşturabilir.

Diş ve Periodontal sağlığı etkileyen başlıca fiziksel engellilik durumları şunlardır;

1. Omurilik yaralanmaları

Her yıl dünya çapında 500.000'e yakın insan omurilik yaralanmasına uğramaktadır. Omurilik yaralanması olan birçok kişi kısmen veya tamamen felçli olabilir. Omurilik yaralanması spinal kordta travma, hastalık ve dejenerasyon (kanser) nedeniyle olabilir (Organization, 2024). Omurilik yaralanmasına sahip bireyler hareket kabiliyetinin sınırlı olması nedeniyle diş ve periodontal sağlık komplikasyonları yaşayabilirler. Kol zayıflığı ve hareket kabiliyetinin bozulması, el fonksiyonunun zayıf olmasına neden olur, bu nedenle dişlerinin bakımı için başkalarına kısmen veya tamamen bağımlıdırlar. Ayrıca omurilik yaralanması için kullanılan ilaçlar (ör.glukokortikoidler) ağız kuruluğu (kserestomi) yapabilmektedir bu nedenle çürük ve periodontal hastalık prevelansı artırılabilir (Bronte, 2001).

2. Serebral palsy

Serebral palsy, kas koordinasyonu ve vücut hareketlerini etkileyen fiziksel bir bozukluktur. Serebral palsili bireylerde;

- a. Diş sürmesinde geçikme,
- b. Diş çürükleri ve kaviterler,
- c. Gingivitis ve Periodontitis,
- d. Ağız kokusu (halitozis) ve çürüklere neden olabilen ağız kuruluğu,
- e. Gastroösefagial reflüye bağlı dişlerde erozyon,
- f. Dil itimine bağlı maloklüzyon,
- g. Bruksizm (diş gıcırdatma),
- h. Mine defektleri,
- 1. Travmaya bağlı dental yaralanmalarda artma görülebilir (Jan & Jan, 2016).

Yapılan bir çalışmada serebral palsy bireylerde çürük ve periodontal hastalık prevalansının artmış olduğu ancak oral hijyen programları, koruyucu diş hekimliği, ortodontik müdahalelerin ağız sağlığına katkı sağlayabileceği vurgulanmıştır (Asiri, Tennant, & Kruger, 2024; Palanisamy, Cholanark., 2023).

3. Kas Distrofisi

Kas atrofisi nadir görülen genetik bir hastalıktır. Bu rahatsızlık, kaslarda zayıflık, yutmada ve nefes almada güçlüğü neden olur. İleri seviye kas atrofisine sahip bireyler dişlerini fırçalama ve diş ipi kullanmada yardıma ihtiyaç duyarlar. Bu bireylerde Gingival ve Periodontal hastalık prevalansı artmıştır.

Engvall (Engvall, 2010) tarafından yetişkin ve çocuklarda yapılan bir çalışmada, kas distrofisine sahip bireylerde; plak, gingivitis, çürük ve diş kaybının kontrol grubuna göre daha fazla olduğu görülmüştür.

4. Kistik Fibrozis

Kistik fibrosis zayıf akciğer fonksiyonu ile ilişkili kronik, genetik bir hastalıktır (Brown, White, & Tobin, 2017). Doğumdan itibaren varlığı bilinmektedir ancak çocukluk çağına kadar fiziksel bir engel olarak kabul edilmez.

Kistik fibrosis görülen engelli bireylerde mine defektleri, diş çürükleri ve kaviteler, yoğun diş taşı ve inhalere bağlı ağız kuruluğu görülebilmektedir (Narang, Maguire, Nunn, & Bush, 2003). Alkhateeb ve ark. (Alkhateeb, Manclark., 2023) yaptığı bir çalışmada kistik fibrosis hastalarının periodontitis için risk faktörü olmadığı görülmüştür . Ancak bu hususun çalışılmaya gereksinim duyduğu muhakkaktır.

Diğer Fiziksel Engeller

El-Kol Ampütasyonu

Ampütasyon, bir uzvun hastalık, travma veya cerrahi müdahale ile vücuttan ayrılmasını ifade eder. Günlük hayatta yemek ve yürümek kadar olağan aktivitelerde dahi zorluğa neden olabilir. Günlük oral hijyen uygulamaları yani diş fırçalama zordur. Artmış çürük ve oral enfeksiyonlar görülür. Ampütasyonun türüne göre, bireyler oral hijyeni sağlayabilmek için özel diş fırçalarına ve kısmen ya da tamamen kişisel yardıma ihtiyaç duyabilirler.

Multiple Skleroz

Multiple skleroz merkezi sinir sisteminde etkili olan, ataklarla seyreden kronik bir hastalıktır. Hastalarda yorgunluk, kordinasyon bozukluğu, şiddetli ağrı, görme kaybı olabilir. Bu sebeplere bağlı olarak hastalarda kavitasyon ve periodontal hastalık oluşma sıklığı artmıştır. Yapılan bir meta analizde multiple skleroz hastalarında kronik periodontitis prevelansı sağlıklı kontrol grubuna göre artmış olarak bulunmuştur. Diş hekimleri ve dental personelin bu iki kronik hastalık arasındaki ilişkinin varlığı hakkında bilinçlenip hastaların diagnostik ve tedavi yaklaşımları hakkında bilinçlenmesi vurgulanmıştır (Tsimpiris, Tsolianosark., 2023). Özürlülük derecesi arttığında dental parametrelerin de olumsuz etkilendiği, engelliliği fazla olan kişilerde dental ve periodontal durumun daha kötü seyrettiği belirtilmiştir (Hatipoglu, Canbaz Kabay, & Gungor, 2015).

4. Zihinsel Engel

Zihinsel engel, kişinin bilişsel işleyişini etkiler. Buna öğrenme akıl yürütme ve yargılama da dahildir. Zihinsel engelli kişilerin diş hekimliği hizmetine ulaşması zor olabilmektedir (Solanki, Gupta, & Arya, 2014). Dental tedavilere ulaşma ve evde oral hijyen uygulamaları konusunda yardıma ihtiyaç duyarlar.

Ağız ve ruh sağlığı arasında çift yönlü ilişki olduğu düşünülmektedir (Kisely, 2016). Bu sebeple davranışsal değişiklikler (oral hijyenin ihmali), sigara ve alkol kullanımı, stres, ağız içi mikrobiyota değişimi gibi sebepler Periodontal hastalıklara yatkınlığı arttırabilir (Ball & Darby, 2022). Zihinsel bozuklukları olan hastalarda yapılan bir sistematik incelemede hastaların ağız sağlığını destekleyebilmek için daha çok ilgiye ihtiyaç duydukları belirtilmiştir (Kisely, Sawyer, Siskind, & Lalloo, 2016).

1. Otizm Spektrum Bozukluğu

Otizm spektrum bozukluğu (OSB) olan çocuklar diş ve periodontal hastalıklar için risk taşımaktadır. OSB prevelansındaki (54 te 1 oranında) artışla birlikte diş hekimlerine tedavi için başvuru sayısı artmıştır (Maenner, Shawark., 2020). OSB hastaları sosyal ilişkiler kurmada, duygularını ifade etmede, topluma ayak uydurmada zorlanırlar. İsmindeki spektrum ifadesinden de anlaşılacağı üzere şiddetinin derecesi vardır (Lord, Elsabbagh, Baird, & Veenstra-Vanderweele, 2018).

Yapılan çalışmalar OSB hastalarında,

- a. Evdeki ve dental klinikteki ağız bakımının tolere edilmesinde güçlük,
- b. İşbirliğine yanaşmayan davranışlar,
- c. Profesyonel dental tedaviye ulaşmada güçlük,
- d. İletişim bozukluklarını kötü ağız hijyeninin nedeni olarak ortaya koymuştur (Chandrashekhar & J, 2018).

Yapılan bir çalışmada sadece %50 OSB'na sahip çocuğun günde iki defa diş fırçaladığı ve OSB'na sahip çocuk sahiplerinin %61'inin diş fırçalamayı zor bulduğu raporlanmıştır (Stein, Polido, Najera, & Cermak, 2012). Bunun neredeyse %90 OSB'na sahip çocuğun duyuşsal problemler yaşamasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

OSB'çocuklar evde diş macunun tadı ve dokusu, diş fırçasının ağızda bıraktığı dokunma hissi dental klinikte ise ortamın ve kullanılan dental materyallerin kokusu, Diş hekiminin yüzüne dokunması, reflektör ışığının yüzünü aydınlatması, kullanılan yüksek sesli dental aletlerden etkilenebilir. Bu tarz durumlar OSB'li

çocukların evde ve dental ofiste koopere olmamasına neden olmaktadır (Stein, Polido, & Cermak, 2013).

2. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) sosyal yaşamı etkileyen nörolojik bir bozukluktur. Sıklıkla çocukluk çağında görülür (Vahia, 2013). Oral hijyen eğitimi için mobil uygulamalar kullanmak çocuğa alışkanlık kazandırmak ve ebeveynlerin oral hijyen pratiğini takip etmesini sağlayabilir (Gurnani, Naik, Dsouza, & Thakur, 2023).

40 DEHB hastası ve 40 sağlıklı çocukta yapılan bir çalışmada DEHB çocuklarda daha çok çürük görüldüğü saptanmıştır (Chandra, Anandakrishna, & Ray, 2009). Yapılan başka bir çalışmada DEHB çocuklarda daha fazla dental plak bulunmuş ama bunun nedenin verimsiz diş fırçalama olduğunu düşünülmüştür (Hidas, Birmanark., 2013).

3. Down Sendromu

Özel ihtiyaçları olan çocuklar olmayanlara göre daha fazla bakıma ihtiyaç duyarlar. Belirli fiziksel, zihinsel, entellektüel sosyal ve duygusal engeller ve anomaliler taşırlar . Down sendromu Trizomi 21 kromozomunun üçüncü kopyasının bireyde bulunması ile meydana gelir. Bu üçüncü kopya fonksiyonel ve iskeletsel anomalilere bir miktar da mental retardasyona neden olur (Wajuihian, 2016).

Dünya genelinde 700 doğumda bir görülmektedir. Otuz beş yaş üzeri annelerde ve erkek çocuklarda sık görülür (Antonarakis, Skotkoark., 2020). Yapılan bir çalışmada Down sendromlu bireylerin ebeveynlerinin bilinç seviyesi ile oral hijyen arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Sosiawan, Wahjuningrumark., 2022).

4. Demans

Dünya yaş ortalaması hızlı bir şekilde artmaktadır ve bu oranın daha da artacağı tahmin edilmektedir (34). Yaş arttıkça çürük ve periodontal hastalıklar prevalansında artış görülmektedir (Lee, Leeark., 2017; Thomson, 2004). Yaşla birlikte artan ağız problemlerine, tükürük akışında ve tamponlama kapasitesindeki azalma, kandida, mukozal lezyonlar da eklenebilir (Petersen & Yamamoto, 2005). Otuz yedi ülkede yapılan bir çalışmada, periodontitisin görülme sıklığı yaşla birlikte artmasına rağmen, hastalığın seyri stabil kalmıştır (Kassebaum, Bernabéark., 2014).

Alzheimer hastalığı demansın ana alt tipidir ve hafıza, muhakeme ve iletişim becerilerinde azalmaya neden olur. Bilinen bir nedeni yoktur (Atri, 2019).

Alzheimer hastalığında, azalan bilişsel ve el becerisi ağız hijyeni sağlamayı karmaşık hale getirir, bu nedenle ağız hijyeni uygulamalarında yardım gerekli olabilir (Pazos, Leiraark., 2018). Yapılan bir sistematik derlemede Alzheimer hastalarının submandibular bezlerinde azalmış tükürük akış hızı saptanmıştır (Ming, Hsu, Yen, & Lan, 2020).

5. Epilepsi

Yaygın bir beyin rahatsızlığı olan epilepsi, dünya çapında 70 milyondan fazla insanı etkiler. Spontan nöbetler görülür ve çeşitli nörobiyolojik, bilişsel ve psikososyal sonuçları vardır (Thijs, Surges, O'Brien, & Sander, 2019). Diş hekimi ve dental personel epilepsi hastalarının ünitede kriz geçirebileceğinin farkında olmalı ve önlemini almalıdır. Epilepsi atağı başladığında yada başladığından şüphelenildiğinde tetikleyebilecek öğeleri (reflektör ışığı, aeratör sesi vb.) kapalı konuma getirmek ve benzodiazepin türevi ilaçlar

kullanmak ardından acil sağlık hizmetlerine ulaşmak gerekmektedir (Mistry, Kufta, Mupparapu, & Panchal, 2023).

Epilepsi hastası çocuklarda yapılan bir çalışmada dental yaralanma sert doku yaralanmalarının en sık görüleni olarak bulunmuştur (Gurbuz & Tan, 2010). Güçlü çiğneme kaslarının kasılmaları dental yaralanmalara neden olduğu düşünülmektedir (Krolyhzy, Kovcsark., 2003).

Çin Halk Cumhuriyeti'nde 875 birey üzerinde yapılan bir araştırma da epilepsi hastalarının üçte birinin dişlerini düzenli fıralamadığı görülmüştür (Wang, Dingark., 2019).

6. Mental Retardasyon

Mental retardasyonu olan hastalarda periodontal hastalıklar sıklıkla gözlenir (Wilson, Linark., 2019). Mental retardasyonu olan bireylerin büyük çoğunluğu plak temizliği için gerekli teknikleri uygulayamamaktadır. İleri derecede engelli kişiler dişlerinin bakımı konusunda her zaman yardıma ihtiyaç duyabilirler; ancak, hafif engelli bireyler temel ağız hijyeni becerilerini yerine getirebilmelidir. Zihinsel geriliğin düzeyi ne olursa olsun, bu bireylerde ağız hijyeni genellikle başka bir kişinin, genellikle ebeveynin, vasinin veya kurumsal yardımın sorumluluğu haline gelir (Thornton, al-Zahidark., 1989).

Fotoğraf, in-vivo modelleme, video modelleme yöntemleri mental retardasyonu olan bireylerde oral hijyen eğitimi sağlamak için uygulanan yöntemlerdir (Rayner, Denholm, & Sigafos, 2009). Oral hijyenin bilgisayar aracılığı ile oyunlaştırılması mental retardasyonu olan çocuklarda oral hijyen eğitimini sağlamak için kullanılan yeni yöntemlerdendir (Kang & Chang, 2019).

Sonuç

Engelli bireyler diş sağığı hizmetlerine erişim konusunda önemli engeller ve eşitsizliklerle karşı karşıyadır. Bu sorunu ele almak için üç kritik yaklaşım öneriyoruz:

1. Farkındalığı ve bakım kalitesini artırmak için temel oral hijyen eğitimi vermek ve teşvik etmek.

2. Engelli bireyler için değerlendirme ve bakımı iyileştirmenin farklı yöntemlerini karşılaştırmak için araştırma yapmak.

3. Bu araştırmanın bulgularına dayalı programlar ile eğitimleri uygulamak.

İlk adım, sonuçları iyileştirmenin en basit ve en hızlı yoludur. Diş hekimliği farkındalığını arttırarak, aile üyelerini, bakıcıları ve engelli bireyleri eğiterek, sağık hizmetleri eşitsizliklerindeki açığı daraltabilir ve aynı zamanda hasta saygısını ve konforunu artırabiliriz. Diş hekimliği ofislerinin ulaşılabilirliği, engelli bireyleri ve bakıcılarını diş sağığında kilit ortaklar olarak dahil etmek gibi küçük değışiklikler, önleyici stratejileri geliştirebilir. Ayrıca, yapılan araştırmaları arttırmak ve sonuçları en iyi şekilde uygulamak engelli bireyler için diş sağığı hizmetlerinin önemli ölçüde iyileştirildiğı bir gelecek için temel oluşturacaktır.

Kaynaklar

Al-Darwish, M. S. (2016). Oral health knowledge, behaviour and practices among school children in Qatar. *Dental Research Journal*, 13(4), 342-353. doi:10.4103/1735-3327.187885

Alkhateeb, A. A., Mancl, L. A., Ramos, K. J., Rothen, M. L., Kotsakis, G. A., Trence, D. L., & Chi, D. L. (2023). Periodontitis Risk Factors in Adults with Cystic Fibrosis: A pilot study. *Journal of Dental Hygiene*, 97(2), 7-21.

Antonarakis, S. E., Skotko, B. G., Rafii, M. S., Strydom, A., Pape, S. E., Bianchi, D. W., . . . Reeves, R. H. (2020). Down syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*, 6(1), 9. doi:10.1038/s41572-019-0143-7

ASHB. (2023). Engelli ve Yaşlı İstatistik Bülteni. Retrieved from https://aile.gov.tr/media/135432/eyhgm_istatistik_bulteni_nisan_23.pdf

Asiri, F. Y. I., Tennant, M., & Kruger, E. (2024). Oral health of individuals with cerebral palsy in Saudi Arabia: A systematic review. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 52(2), 121-129. doi:10.1111/cdoe.12923

Atri, A. (2019). The Alzheimer's Disease Clinical Spectrum: Diagnosis and Management. *Medical Clinics of North America*, 103(2), 263-293. doi:10.1016/j.mcna.2018.10.009

Ball, J., & Darby, I. (2022). Mental health and periodontal and peri-implant diseases. *Periodontology 2000*, 90(1), 106-124. doi:10.1111/prd.12452

Blanco López, M. A., Diniz Freitas, M., Limeres Posse, J., Hernández-Vallejo, G., & López-Pintor, R. M. (2023). Oral health status and dental care for individuals with visual impairment. A narrative review. *Special Care in Dentistry*, 43(2), 221-231. doi:10.1111/scd.12764

Bronte, S. (2001). Oral health care for individuals with tetraplegia due to spinal cord injury: A pilot study. *J Disabil Oral Health*, 2(1), 30-36.

Brown, S. D., White, R., & Tobin, P. (2017). Keep them breathing: Cystic fibrosis pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Jaapa*, 30(5), 23-27. doi:10.1097/01.Jaa.0000515540.36581.92

Center, N. M. a. C. O. H. R. (2020). Oral Health Services for Children and Adolescents with Special Health Care Needs. Retrieved from <https://www.mchoralhealth.org/PDFs/cshcn-resource-guide.pdf>

Chandra, P., Anandakrishna, L., & Ray, P. (2009). Caries experience and oral hygiene status of children suffering from attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 34(1), 25-29. doi:10.17796/jcpd.34.1.n170271832662v44

Chandrashekhar, S., & J, S. B. (2018). Management of Autistic Patients in Dental Office: A Clinical Update. *Int J Clin Pediatr Dent*, 11(3), 219-227. doi:10.5005/jp-journals-10005-1515

Debnath, A., Srivastava, B. K., Shetty, P., & Eshwar, S. (2017). New Vision for Improving the Oral Health Education of Visually Impaired Children- A Non Randomized Control Trial. *J Clin Diagn Res*, 11(7), Zc29-zc32. doi:10.7860/jcdr/2017/26515.10170

Diéguez-Pérez, M., de Nova-García, M. J., Mourelle-Martínez, M. R., & Bartolomé-Villar, B. (2016). Oral health in children with physical (Cerebral Palsy) and intellectual (Down Syndrome) disabilities: Systematic review I. *J Clin Exp Dent*, 8(3), e337-343. doi:10.4317/jced.52922

Engvall, M. (2010). On oral health in children and adults with myotonic dystrophy. *Swedish Dental Journal. Supplement*(203), 1-51.

Gurbuz, T., & Tan, H. (2010). Oral health status in epileptic children. *Pediatrics International*, 52(2), 279-283. doi:10.1111/j.1442-200X.2009.02965.x

Gurnani, H., Naik, S., Dsouza, A., & Thakur, K. (2023). Using a mobile phone-based application as an adjunct to facilitate oral hygiene practices in children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *European Journal of Paediatric Dentistry*, 24(4), 267 - 271. doi:10.23804/ejpd.2023.1803

Hatipoglu, H., Canbaz Kabay, S., & Gungor, M. (2015). Multiple Sclerosis and Dentistry: A Contemporary Evaluation-Multipl Skleroz ve Diş Hekimliği: Güncel Bir Değerlendirme (Turkish-English). *Turkish Journal of Neurology*, 21, 1-6. doi:10.4274/tnd.29974

Hidas, A., Birman, N., Noy, A. F., Shapira, J., Matot, I., Steinberg, D., & Moskovitz, M. (2013). Salivary bacteria and oral health status in medicated and non-medicated children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Clinical Oral Investigations*, 17(8), 1863-1867. doi:10.1007/s00784-012-0876-0

Jan, B. M., & Jan, M. M. (2016). Dental health of children with cerebral palsy. *Neurosciences (Riyadh, Saudi Arabia)*, 21(4), 314-318. doi:10.17712/nsj.2016.4.20150729

Kamatchy, K. R., Joseph, J., & Krishnan, C. G. (2003). Dental caries prevalence and experience among the group of institutionalized hearing impaired individuals in Pondicherry--a descriptive study. *Indian Journal of Dental Research*, 14(1), 29-32.

Kang, Y. S., & Chang, Y. J. (2019). Using a motion-controlled game to teach four elementary school children with intellectual disabilities to improve hand hygiene. *J Appl Res Intellect Disabil*, 32(4), 942-951. doi:10.1111/jar.12587

Károlyházy, K., Kovács, E., Kivovics, P., Fejérdy, P., & Arányi, Z. (2003). Dental status and oral health of patients with epilepsy: an epidemiologic study. *Epilepsia*, 44(8), 1103-1108. doi:10.1046/j.1528-1157.2003.04003.x

Kassebaum, N. J., Bernabé, E., Dahiya, M., Bhandari, B., Murray, C. J., & Marcenes, W. (2014). Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression. *Journal of Dental Research*, 93(11), 1045-1053. doi:10.1177/0022034514552491

Kisely, S. (2016). No Mental Health without Oral Health. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne de Psychiatrie*, 61(5), 277-282. doi:10.1177/0706743716632523

Kisely, S., Sawyer, E., Siskind, D., & Lalloo, R. (2016). The oral health of people with anxiety and depressive disorders - a systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 200, 119-132. doi:10.1016/j.jad.2016.04.040

Leal Rocha, L., Vieira de Lima Saintrain, M., & Pimentel Gomes Fernandes Vieira-Meyer, A. (2015). Access to dental public services by disabled persons. *BMC Oral Health*, 15, 35. doi:10.1186/s12903-015-0022-x

Lee, Y. T., Lee, H. C., Hu, C. J., Huang, L. K., Chao, S. P., Lin, C. P., . . . Chen, C. C. (2017). Periodontitis as a Modifiable Risk Factor for Dementia: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 65(2), 301-305. doi:10.1111/jgs.14449

Lord, C., Elsabbagh, M., Baird, G., & Veenstra-Vanderweele, J. (2018). Autism spectrum disorder. *Lancet*, 392(10146), 508-520. doi:10.1016/s0140-6736(18)31129-2

Maenner, M. J., Shaw, K. A., Baio, J., Washington, A., Patrick, M., DiRienzo, M., . . . Dietz, P. M. (2020). Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2016. *MMWR: Surveillance Summaries*, 69(4), 1-12. doi:10.15585/mmwr.ss6904a1

Ming, Y., Hsu, S. W., Yen, Y. Y., & Lan, S. J. (2020). Association of oral health-related quality of life and Alzheimer disease: A systematic review. *Journal of Prosthetic Dentistry*, 124(2), 168-175. doi:10.1016/j.prosdent.2019.08.015

Mistry, N., Kufta, K., Mupparapu, M., & Panchal, N. (2023). A Patient with Epilepsy Presenting for a Dental Hygiene Visit. *Dental Clinics of North America*, 67(3), 507-510. doi:10.1016/j.cden.2023.02.031

Narang, A., Maguire, A., Nunn, J., & Bush, A. (2003). Oral health and related factors in cystic fibrosis and other chronic respiratory disorders. *Archives of Disease in Childhood*, 88, 702-707. doi:10.1136/ad.88.8.702

Organization, W. H. (2 February 2024). Deafness and hearing loss. Retrieved from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/deafness-and-hearing-loss>

Organization, W. H. (2024). Spinal cord injury. Retrieved from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/spinal-cord-injury>

Palanisamy, S., Cholan, P., Ramachandran, L., Tadepalli, A., Parthasarathy, H., & Umesh, S. G. (2023). Navigating Oral Hygiene Challenges in Spastic Cerebral Palsy Patients: A Narrative Review for Management Strategies for Optimal Dental Care. *Cureus*, 15(12), e50246. doi:10.7759/cureus.50246

Pazos, P., Leira, Y., Domínguez, C., Pías-Peleteiro, J. M., Blanco, J., & Aldrey, J. M. (2018). Association between periodontal disease and dementia: A literature review. *Neurologia (Engl Ed)*, 33(9), 602-613. doi:10.1016/j.nrl.2016.07.013

Petersen, P. E., & Yamamoto, T. (2005). Improving the oral health of older people: the approach of the WHO Global Oral Health Programme. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 33(2), 81-92. doi:10.1111/j.1600-0528.2004.00219.x

Rayner, C., Denholm, C., & Sigafoos, J. (2009). Video-based intervention for individuals with autism: Key questions that remain unanswered. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 3(2), 291-303. doi:<https://doi.org/10.1016/j.rasd.2008.09.001>

Solanki, J., Gupta, S., & Arya, A. (2014). Dental caries and periodontal status of mentally handicapped institutionalized children. *J Clin Diagn Res*, 8(7), Zc25-27. doi:10.7860/jcdr/2014/8983.4557

Sosiawan, A., Wahjuningrum, D. A., Setyowati, D., Suhartono, M., Audrey, N. W., Mawantari, T. P., . . . Pawar, A. M. (2022). The relationship between parents' oral hygiene knowledge and children with Down Syndrome's oral hygiene via OHI-S. *F1000Res*, 11, 374. doi:10.12688/f1000research.87848.2

Stein, L. I., Polido, J. C., & Cermak, S. A. (2013). Oral care and sensory over-responsivity in children with autism spectrum disorders. *Pediatric Dentistry*, 35(3), 230-235.

Stein, L. I., Polido, J. C., Najera, S. O., & Cermak, S. A. (2012). Oral care experiences and challenges in children with autism spectrum disorders. *Pediatric Dentistry*, 34(5), 387-391.

Thijs, R. D., Surges, R., O'Brien, T. J., & Sander, J. W. (2019). Epilepsy in adults. *Lancet*, 393(10172), 689-701. doi:10.1016/s0140-6736(18)32596-0

Thomson, W. M. (2004). Dental caries experience in older people over time: what can the large cohort studies tell us? *British Dental Journal*, 196(2), 89-92; discussion 87. doi:10.1038/sj.bdj.4810900

Thornton, J. B., al-Zahid, S., Campbell, V. A., Marchetti, A., & Bradley, E. L., Jr. (1989). Oral hygiene levels and periodontal disease prevalence among residents with mental retardation at various residential settings. *Special Care in Dentistry*, 9(6), 186-190. doi:10.1111/j.1754-4505.1989.tb01185.x

Tsimpiris, A., Tsolianos, I., Grigoriadis, A., Tsimtsiou, Z., Goulis, D. G., & Grigoriadis, N. (2023). Association of chronic periodontitis with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*, 77, 104874. doi:10.1016/j.msard.2023.104874

Vahia, V. N. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders 5: A quick glance. *Indian Journal of Psychiatry*, 55(3), 220-223. doi:10.4103/0019-5545.117131

Wajuihian, S. O. (2016). Down syndrome: An overview. *African Vision and Eye Health; Vol 75, No 1 (2016)DO - 10.4102/aveh.v75i1.346*. Retrieved from <https://avehjournal.org/index.php/aveh/article/view/346>

Wang, M., Ding, D., Zhang, Q., Zhu, G., Ge, Y., Yang, B., . . . Sander, J. W. (2019). Oral health and dental status in people with epilepsy in rural China. *Seizure*, 65, 42-47. doi:10.1016/j.seizure.2018.12.022

Wilson, N. J., Lin, Z., Villarosa, A., Lewis, P., Philip, P., Sumar, B., & George, A. (2019). Countering the poor oral health of people with intellectual and developmental disability: a scoping literature review. *BMC Public Health*, 19(1), 1530. doi:10.1186/s12889-019-7863-1

Zou, Z., Chen, K., Mei, R., Lou, Y., Liu, Z., Xu, B., . . . He, W. (2024). *The Association between Hearing Loss and Periodontitis: Insights from the NHANES Database*.

Tablo 1. Dişlerin ve periodontal dokuların sağlığını etkileyebilecek engel türleri

Dişlerin ve Periodontal Dokuların Sağlığını Etkileyebilecek Engel Türleri
Görme Engeli
İşitme Engeli
Fiziksel Engel
Zihinsel Engel

BÖLÜM II

Periodontal Terapilerde Kök Yüzeyi Biyomodifikasyonu

Dicle ALTINDAL¹
Nazlı Zeynep ALPASLAN²

GİRİŞ

Patolojik veya travmatik herhangi bir sebeple hasar gören periodonsiyumun tedavisinde temel amaç yeni ataşmanın oluşturulmasıdır. Yeni ataşmanın doğası, yeni periodontal ligament (PDL) fibrillerin yeni sement yüzeyine tutunması ile oluşturulacak biyolojik kompleks bir olaya dayanmaktadır (Nyman & ark., 1982). Bu biyolojik olayda önemli perspektiflerin başında ağız ortamına maruz kalması sonucu kontamine olan sement tabakasına yönelik

¹ Dicle ALTINDAL: Dr. Öğr. Üyesi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı dtdicle@hotmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6127-373X>

² Nazlı Zeynep ALPASLAN: Doç. Dr., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı dr.nazlizeynepalpaslan@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6311-385X>

kök yüzeyi değişiklikleridir. Kök yüzeyi değişiklikleri ile uygun bir kök yüzeyi hazırlanırken hipermineralize sementin yüzeysel tabakasından arındırılmış olması gerekir. Kök yüzeyi biyomodifikasyonu, bu noktada merak konusu olmuştur.

Kök yüzeyi biyomodifikasyonu gerek dişeti çekilmesinde ve gerek de periodontitis tedavisinde kullanılmıştır. Kök yüzeyi biyomodifikasyonu ile ağız ortamına açılan kök yüzeyinde bakteriyel kontaminasyon sonucu meydana gelen yapısal ve biyokimyasal hasarların üstesinden gelinerek diş eti fibroblastların büyümesi ve kollajen lif yerleşiminin arttırılması istenmektedir (Saleh & ark., 2024). Diğer bir deyişle kök yüzeyi, bakteriler için bir rezervuar görevi de görebilen smear tabakasından arındırılır ve böylece dentin ve sementin kollajen matrisi açığa çıkarılır (Hanes, Polson & Ladenheim, 1985; Lavu & ark., 2015). Bu amaç çerçevesinde deneysel bir çalışmada 100'ü aşan diş kullanarak bilinen ilk rapor sunulmuştur (Register & Burdick, 1975). Bu çalışmanın sunulduğu 1975 yılından günümüze dek kök yüzeyi biyomodifikasyon prosedürleri evrimleşmiş ve farklı fenomenlerle periodontal tedavi desteklenmeye çalışılmıştır. Bu prosedürler incelediğinde kök yüzeyi biyomodifikasyon ajanları çeşitli şekillerde sınıflandırılmıştır.

1.Mekanik Kök Yüzeyi Biyomodifikasyonu

Periodontitis, diş destekleyen dokuların biyofilm ile maruz kalması sonucu gelişen ve bu dokuların yıkımının gözlemlendiği inflamatuvar bir hastalıktır. Periodontitis, destekleyici alveolar kemiğin kaybı ve birleşim epitelinin kök yüzeyi boyunca apikale doğru göç etmesi ile patolojik cep oluşumunun görüldüğü ve geri dönüşümün olmadığı bir süreci doğurur. Periodontitisin

etiyojijisinde yer alan mikrobiyal dental plak ve sonradan kalsifiye olması ile oluşan diştaşı, kök yüzeyinde yeni bağlanmayı engelleyen ve bakteri büyümesi için bir substrat sağlayan fiziksel bariyer görevi görür (Adriaens & ark., 1988).

Periodontitis sonucu bakteriyel akümülasyon ile birlikte patolojik olarak açığa çıkmış kök yüzeylerinde diş taşı temizliği ve kök yüzey dzleştirmesi (SRP) ile mekanik bir modifikasyon yapılır ve böylece yüzeydeki yapı bozukluğu giderilmeye ve etkilenmiş sementin bir kısmı kaldırılmaya çalışılır. Bu prensip özellikle semetin aşırı miktarda çıkarılmasına değil, biyofilmin efektif yöntemlerle uzaklaştırılmasına dayanmalıdır (Saleh & ark., 2024). Çünkü sementin periodontitiste aşırı enfekte olmadığı, ancak bakteriyel endotoksinlerin, biyofilme kıyasla semente daha güçlü bağlandığı hipotezi ortaya atılmıştır. Ancak yine de SRP ile enstrmante edilmiş kök yüzeylerinde bu işlemin özellikle apikal bölgede yeterliliği sorgulanabilir (Bhushan, Chauhan & Prakash, 2016). Bu nedenle SRP'ye alternatif olarak kök yüzeylerine air polishing ile cilalama işleminin gerçekleştirilmesi sunulabilir. Bu sistemde sodyum bikarbonat veya eritritol gibi çeşitli tozlar kullanılarak biyofilmin çıkarılması sağlanmaktadır. Evre 2 ve 3 periodontitis hastalarında geleneksel el aletleri ve ultrasonik kullanıma ek olarak eritritol içerikli air polishing kullanımının derin ceplerde ek fayda sağladığı bildirilmiştir (Divnic-Resnik, Pradhan & Spahr, 2022). Bununla birlikte güncel bir çalışma eritritol tozu ve geleneksel subgingival enstrümantasyon kullanılarak yapılan tedavi kombinasyonunu, yalnızca subgingival enstrümantasyonla karşılaştırmıştır (Jentsch & ark., 2020). Üç ve altı ay sonra, gruplar arasında sondalamada kanama açısından istatistiksel olarak anlamlı

bir fark olmadığı ancak başlangıç seviyesine kıyasla gruplarda önemli klinik iyileşme sağlandığı bildirilmiştir.

Lazerler de kök yüzey modifikasyonunda terapötik etkiye sahiptir ve mekanik yöntemler arasında sayılabilir. Özellikle erbium lazer ailesinin anti-bakteriyel etkisi, diş taşı temizliği ile kök yüzeyi modifikasyonu için kullanılabilir (Lavu & ark., 2015). Bu ailenin bir üyesi olan erbium-doped: yttrium, aluminum, garnet (Er:YAG) lazerin SRP'ye kıyasla PDL fibroblastlarının retansiyonu için daha iyi koşullar sağladığı rapor edilmiştir (Schwarz & ark., 2003). Bununla birlikte kök yüzeyi kapama prosedürlerinde Eltayeb ve ark. (2021) lazerle yapılan kök yüzeyi modifikasyonunun 9. ayda sonuçları olumlu etkilediğini, Dilsiz ve ekibi (2010) ise sonuçlarda kontrol grubuna göre üstün bir iyileşme sağlanmadığını bildirmiştir.

2.Kimyasal Kök Yüzeyi Biyomodifikasyonu

Bakteriyel ürünlerin neden olduğu sitotoksitenin kök yüzeyinden izole edilmesi için kimyasal yöntemlerin kullanımında ısrarcı olunmuştur. Çünkü bakteri rezervuarları mekanik periodontal tedavi ile tamamen yok edilemeyebilir. Özellikle kimyasal ajanlar sayesinde yeni ataşman için biyolojik bir ortama elverişli koşullar sağlanabilir. Sitrik asit, etilendiamintetraasetik asit (ETDA), poliakrilik asit, fosforik asit bunlardan birkaçıdır. Bunlar dışında yüksek molekül ağırlıklı bir glikoprotein olan fibronektin, bazal membran bileşeni olan laminin, tetrasiklin HCl ve doksisisiklin gibi antimikrobiyal ajanlar da bu amaçla kullanılmıştır. Plateletten zengin plazma (PRP), rekombinant insan büyüme faktörleri, hyalüronik asit (HA) ve mine matriks proteinleri ise son dönemlerde kök düzenleyici olarak dikkat çekmektedir (Bhushan, Chauhan & Prakash, 2016).

Sitrik asit, hidrojen iyonlarını serbest bırakmakta, böylece kristalin yapıyı demineralize etmekte ve sonuç olarak dentin hidroksiapatiti üzerinde etki göstermektedir (Oles, Ibbott & Lavery, 1985). Maymunlarda yapılan bir çalışma, sitrik asit kullanımının yeni bağ dokusu ile bağlanmayı sağladığını ve fibroblast hücrelerin göçlerini etkileyebildiğini göstermiştir (Polson & Proye, 1982). Bununla birlikte lateral pozisyonel flep tekniğinde kök yüzeyleri sitrik asitle muamele edilmiş bir çalışmada sitrik asit kullanımının klinik bir üstünlük sağlamadığı bildirilmiştir (Oles, Ibbott & Lavery., 1985). Benzer olarak dişeti çekilmelerinin tedavisinde, sitrik asit ile demineralizasyonun, klinik sonuçları etkilemediği bildirilmiştir (Caffesse & ark., 2000). Sitrik asitin, modifiye Widman flep tedavisinde kullanılıp kullanılmamasının çekilme miktarında ve cep derinliği azaltılmasında benzer sonuçlar sağladığı raporlanmıştır (Smith & ark., 1986).

Düşük pH'a sahip sitrik asidin çevre dokularda yaratabileceği hasara karşı, nötral pH'lı bir ajan olan EDTA gündeme gelmiştir. EDTA bir selayon malzemesi olup, kök yüzeyinde hücreler için elverişli bir ortam sağlayabilmektedir (Zhan & ark., 2021). Bir hayvan çalışmasında EDTA'nın, sitrik asitten daha etkili bir ataçman sağladığı rapor edilmiştir (Blomlöf & ark., 1996). EDTA'nın %24'lük formunu yakın dönemde çoklu dişeti çekilmesi tedavisinde kullanan araştırmacılar 20 hastada toplamda 142 dişeti çekilmesini tedavi etmişlerdir (Górski, Szerszeń & Kaczyński, 2022). Yetmiş iki çekilmenin test grubuna dahil edildiği bu çalışmada kök yüzeyleri EDTA ile 2 dakika boyunca muamale edilmiş ve ardından salinle yıkanmıştır. Ancak Cairo sınıflamasına göre, bu araştırmanın sınırları dahilinde tip 1 ve 2 dişeti çekilmelerinde 12 aylık bir takipte gruplar arası bir üstünlük tespit edilmediği bildirilmiştir.

Tekrasiklin, bakteristatik özelliğı sahip bir antimikrobiyal ajandır. Özellikle antikolejenaz özelliğı ile kolajen yıkımını geciktirebilir. Uygun konsantrasyonlarda smear tabakasını çıkarabilmektedir. Ancak tetrasiklin HCl'ün periodontal uygulamalarında sitrik asite benzer klinik sonuçlar doğurduğu ve sınırlı yarar sağladığı belirtilmiştir (Saleh & ark., 2024).

Sitrik asit, EDTA, PRP, lazerler ve mine matriks türevlerin kök yüzeylerine uygulandıkları çalışmaların klinik sonuçlarını değerlendiren bir sistematik derlemede, subepitelyal bağ dokusu ile yapılan diş eti çekilmeleri tedavisinde, bu ajanların belirgin faydalar göstermedikleri bildirilmiştir (Karam & ark., 2016). Hatta derlemede neodimyum katkılı itriyum alüminyum garnet (Nd:YAG) lazerle kök yüzeyi biyomodifikasyonun klinik sonuçlar üzerinde olumsuz bir etki gösterdiği rapor edilmiştir.

Fosforik asitin kök yüzeyinde kullanımında hidroksiapatit ile olan kimyasal reaksiyonundan dolayı köpüklü bir yüzey oluşur ve kök yüzeyinde kalsiyum fosfat birikir. Fosforik asitin bu şekilde kullanımında uygun bir ortam sağlamadığı ve kök yüzey modifikasyon ajanı olarak kullanımının tartışmalı olabileceği sonucuna varılmaktadır (Khabadze & ark., 2024).

3.Diğer Yaklaşımlar

Mine matris proteinlerinin önceleri mineye özgü proteinler olduğu kabul edilirken, artık günümüzde diş gelişiminde ve özellikle sement oluşumundaki etkileri gösterilmiştir. Bir derlemede 103 makale incelenmiş ve mine matris proteinlerinin hücre proliferasyonu ve hareketlerinin yönlendirilmesinde, transkripsiyon faktörleri, büyüme faktörleri, sitokinler gibi çeşitli bileşenlerin aktivitesinde ve kemik yeniden şekillenmesinde yer alan

moleküllerin ifadesinde rol oynadıkları rapor edilmiştir (Bosshardt, 2008). Son yıllarda, mine matriks proteinleri, kök yüzeyinin biyomodifikasyonunda kullanımıyla, periodontal rejenerasyonu destekleyebildiği konsepti ile güncel yaklaşımlar arasında kendine yer bulmuştur. Özellikle EDTA ile kullanılan bu konseptte EDTA'nın demineralizasyon yeteneğinden faydalanılırken, mine matriks proteinleri yara iyileşmesini ve yeni periodontal doku oluşumunu destekleyerek rejenerasyon için ihtiyaç duyulan biyolojik ortamı sağlar (Bosshardt, 2008). Yakın dönemli klinik bir çalışmada kemik içi defektlerde mine matriks türevlerinin uygulanmasının, agresif periodontitis hastalarında ek faydalar sağladığı ve kronik periodontitis hastaları ile karşılaştırıldığında benzer sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (Fileto Mazzonetto & ark., 2021). Benzer olarak bir başka çalışmada kemik içi ceplerin tedavisinde, açık flep debridmanında EDTA ve mine matriks türevlerinin birlikte kullanımının klinik sonuçları geliştirdiği bildirilmiştir (Iorio-Siciliano & ark., 2021). Ancak aksi bir görüş olarak başka bir klinik çalışmada ise kemik içi defektlerin tedavisinde mine matriks türevleri ile EDTA'nın birlikte kullanımının herhangi bir klinik parametrede fark sağlamadığı raporlanmıştır (Sculean vd., 2006). Sistematik bir derleme ve meta analizde mine matris türevlerinin olumlu sonuçlar sağladığı bildirilmekle birlikte araştırmacılar, dahil edilen çalışma sayısının az olmasına ve heterojenliğe dikkat çekmiş ve sonuçların buna göre yorumlanması gerektiğini vurgulamışlardır (Yang & ark., 2024).

Hyalüronik asit (HA), çeşitli vücut sıvılarında, organlarda ve dokularda bulunan ekstraselüler matriksin önemli parçasıdır. Ayrıca bağ dokunun doğal bir birleşeni olma özelliğine sahiptir. Son zamanlarda, hyalüronik asit, kök yüzeyi modifikasyon ajanı olarak

kullanılmaktadır. HA'nın dentin yüzeylerindeki morfolojik değişikliklere ve kültürlenmiş PDL hücre davranışlarına etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, PDL hücre bağlanması arttığı rapor edilmiştir (Mueller & ark., 2017).

Fibroblastların yeni temizlenmiş kök yüzeylerine tutunması oldukça önemli bir konudur (Aleo vd., 1975). Fibronektin, dişeti fibroblastlarının kök yüzeyine bağlanmasında rol oynayan yüksek moleküler ağırlıklı bir glikoproteindir. Fibronektin yara iyileşme süreci içinde önemlidir. Fibronektinin kök rejenerasyonunda, biyomodifiye edici bir ajan olarak rolü de yine tartışmalı konulardan biridir (Sharma & ark., 2015). Tetrasiklin demineralizasyonu ve fibrin-fibronektin sisteminin flep debridman cerrahisinde kullanımın fayda sağladığı, ancak her iki uygulamanın klinik veya istatistiksel açıdan anlamlı gelişme sağlamadığı da rapor edilmiştir (Trombelli & ark., 1996).

SONUÇ

Periodontal rejenerasyonun sağlanması için kök yüzeyinin hastalıktan arındırılmış ve ataşman için uyumlandırılmış olması gereklidir. Bu amaçla kök yüzeyine uygulanan modifiye edici ajanlar yara iyileşmesinde gerçekleşecek olaylar zincirini etkileyebilir, hücre bağlanması ve çoğalmasını teşvik edebilir. Bu kavramlar çerçevesinde kök yüzey modifikasyon ajanları ile yapılan periodontal tedavilerin biyolojik ortama uygun koşullar sağlayabildiği, bu durumun kök yüzeyinde yeni ataşman oluşumunu tetikleyebileceği düşünülebilir. Ancak ister tek başlarına, ister kemik greftleri, biyolojik ajanlar, membranlar veya bağ dokusu greftleriyle birlikte kullanılsın, bu prosedürlerin klinik açıdan bir avantaj sağlamadığı da ileri sürülmektedir (Saleh & ark., 2024). Bu

bağlamda, kimyasal veya mekanik enstrümantasyon ile yapılan uygulamaların, bir diğerine klinik üstünlüğü konusunda hala fikir birliği bulunmamaktadır. Klinik ve histolojik verileri kanıta dayalı sunan kapsamlı ve çok sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğu açıktır. Böylece gelecekte kök biyomodifikasyon ajanlarının yer aldığı klinik prosedürler ile başarılı bir rejeneratif tedavinin kapısı aralanabilir.

KAYNAKLAR

Adriaens, P. A., Edwards, C. A., De Boever, J. A., & Loesche, W. J. (1988). Ultrastructural observations on bacterial invasion in cementum and radicular dentin of periodontally diseased human teeth. *Journal of Periodontology*, 59(8), 493-503. <https://doi.org/10.1902/jop.1988.59.8.493>

Aleo, J. J., De Renzis, F. A., & Farber, P. A. (1975). In vitro attachment of human gingival fibroblasts to root surfaces. *Journal of Periodontology*, 46(11), 639-645. <https://doi.org/10.1902/jop.1975.46.11.639>

Bhushan, K., Chauhan, G., & Prakash, S. (2016). Root Biomodification in Periodontics—The Changing Concepts. *J Dent Oral Care Med*, 2(1), 105.

Blomlöf, J., Jansson, L., Blomlöf, L., & Lindskog, S. (1996). Root surface etching at neutral pH promotes periodontal healing. *Journal of Clinical Periodontology*, 23(1), 50-55. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1996.tb00504.x>

Bosshardt, D. D. (2008). Biological mediators and periodontal regeneration: A review of enamel matrix proteins at the cellular and molecular levels. *Journal of Clinical Periodontology*, 35(8 Suppl), 87-105. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2008.01264.x>

Caffesse, R. G., De LaRosa, M., Garza, M., Munne-Travers, A., Mondragon, J. C., & Weltman, R. (2000). Citric acid demineralization and subepithelial connective tissue grafts. *Journal of Periodontology*, 71(4), 568-572. <https://doi.org/10.1902/jop.2000.71.4.568>

Dilsiz, A., Aydin, T., & Yavuz, M. S. (2010). Root surface biomodification with an Er:YAG laser for the treatment of gingival recession with subepithelial connective tissue grafts. *Photomedicine and Laser Surgery*, 28(4), 511-517. <https://doi.org/10.1089/pho.2009.2584>

Divnic-Resnik, T., Pradhan, H., & Spahr, A. (2022). The efficacy of the adjunct use of subgingival air-polishing therapy with erythritol powder compared to conventional debridement alone during initial non-surgical periodontal therapy. *Journal of Clinical Periodontology*, 49(6), 547-555. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13623>

Eltayeb, T. M., Ghali, R. M., Elashiry, S. G., Eldemerdash, F. H., Shaker, I. S., Gamal, A. Y., & Romanos, G. E. (2021). Erbium, Chromium:Yttrium-Scandium-Gallium-Garnet Laser for Root Conditioning and Reduction of Postoperative Morbidity in the Treatment of Gingival Recession Defects: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery*, 39(10), 665-673. <https://doi.org/10.1089/photob.2020.4918>

Fileto Mazzone, A. L., Casarin, R. C. V., Santamaria, M. P., Andere, N. M. R. B., Araújo, C. F., Videira Lima da Silva, R., Purisaca, J. E. V., Sallum, E. A., & Sallum, A. W. (2021). Clinical, radiographic, and patient-centered outcomes after use of enamel matrix proteins for the treatment of intrabony defects in patients with aggressive periodontitis: A 12-month multicenter clinical trial. *Journal of Periodontology*, 92(7), 995-1006. <https://doi.org/10.1002/JPER.20-0493>

Górski, B., Szerszeń, M., & Kaczyński, T. (2022). Effect of 24% EDTA root conditioning on the outcome of modified coronally

advanced tunnel technique with subepithelial connective tissue graft for the treatment of multiple gingival recessions: A randomized clinical trial. *Clinical Oral Investigations*, 26(2), 1761-1772. <https://doi.org/10.1007/s00784-021-04151-9>

Hanes, P. J., Polson, A. M., & Ladenheim, S. (1985). Cell and fiber attachment to demineralized dentin from normal root surfaces. *Journal of Periodontology*, 56(12), 752-765. <https://doi.org/10.1902/jop.1985.56.12.752>

Iorio-Siciliano, V., Blasi, A., Stratul, S.-I., Ramaglia, L., Octavia, V., Salvi, G. E., & Sculean, A. (2021). Healing of periodontal suprabony defects following treatment with open flap debridement with or without an enamel matrix derivative: A randomized controlled clinical study. *Clinical Oral Investigations*, 25(3), 1019-1027. <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03392-4>

Jentsch, H. F. R., Flechsig, C., Kette, B., & Eick, S. (2020). Adjunctive air-polishing with erythritol in nonsurgical periodontal therapy: A randomized clinical trial. *BMC Oral Health*, 20(1), 364. <https://doi.org/10.1186/s12903-020-01363-5>

Karam, P. S. B. H., Sant'Ana, A. C. P., de Rezende, M. L. R., Gregghi, S. L. A., Damante, C. A., & Zangrando, M. S. R. (2016). Root surface modifiers and subepithelial connective tissue graft for treatment of gingival recessions: A systematic review. *Journal of Periodontal Research*, 51(2), 175-185. <https://doi.org/10.1111/jre.12296>

Khabadze, Z., Generavola, Y., Sheibanian, M., Magomedov, O., Kulikova, A., Abdulkirimova, S., Bakaev, Y., Inozemtseva, K., Dashtieva, M., Sargsyan, M., & Omarova, K. (2024). Root Surface

Biomodification: Methods and Agents. *Journal of International Dental and Medical Research*, 17(2), 844-852.

Lavu, V., Sundaram, S., Sabarish, R., & Rao, S. R. (2015). Root Surface Bio-modification with Erbium Lasers- A Myth or a Reality?? *The Open Dentistry Journal*, 9, 79-86. <https://doi.org/10.2174/1874210601509010079>

Mueller, A., Fujioka-Kobayashi, M., Mueller, H.-D., Lussi, A., Sculean, A., Schmidlin, P. R., & Miron, R. J. (2017). Effect of hyaluronic acid on morphological changes to dentin surfaces and subsequent effect on periodontal ligament cell survival, attachment, and spreading. *Clinical Oral Investigations*, 21(4), 1013-1019. <https://doi.org/10.1007/s00784-016-1856-6>

Nyman, S., Gottlow, J., Karring, T., & Lindhe, J. (1982). The regenerative potential of the periodontal ligament. An experimental study in the monkey. *Journal of Clinical Periodontology*, 9(3), 257-265. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1982.tb02065.x>

Oles, R. D., Ibbott, C. G., & Laverty, W. H. (1985). Effects of citric acid treatment on pedicle flap coverage of localized recession. *Journal of Periodontology*, 56(5), 259-261. <https://doi.org/10.1902/jop.1985.56.5.259>

Polson, A. M., & Proye, M. P. (1982). Effect of root surface alterations on periodontal healing. II. Citric acid treatment of the denuded root. *Journal of Clinical Periodontology*, 9(6), 441-454. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1982.tb02105.x>

Register, A. A., & Burdick, F. A. (1975). Accelerated Reattachment with Cementogenesis to Dentin, Demineralized in

Situ: I. Optimum Range. *Journal of Periodontology*, 46(11), 646-655. <https://doi.org/10.1902/jop.1975.46.11.646>

Saleh, M. H. A., Dias, D. R., Ravida, A., & Wang, H.-L. (2024). Root surface biomodification in periodontal therapy: Biological rationale and clinical applications. *Periodontology 2000*. <https://doi.org/10.1111/prd.12576>

Schwarz, F., Aoki, A., Sculean, A., Georg, T., Scherbaum, W., & Becker, J. (2003). In vivo effects of an Er:YAG laser, an ultrasonic system and scaling and root planing on the biocompatibility of periodontally diseased root surfaces in cultures of human PDL fibroblasts. *Lasers in Surgery and Medicine*, 33(2), 140-147. <https://doi.org/10.1002/lsm.10201>

Sculean, A., Berakdar, M., Willershausen, B., Arweiler, N. B., Becker, J., & Schwarz, F. (2006). Effect of EDTA root conditioning on the healing of intrabony defects treated with an enamel matrix protein derivative. *Journal of Periodontology*, 77(7), 1167-1172. <https://doi.org/10.1902/jop.2006.050300>

Sharma, K., Singh, M., Fatima, Z., & Raaj, V. (2015). Fibronectin as a Root Surface Biomodifation Agent: Is it Worth it!! *Int J Contemp Med Res*, 2, 1198-1201.

Smith, B. A., Mason, W. E., Morrison, E. C., & Caffesse, R. G. (1986). The effectiveness of citric acid as an adjunct to surgical re-attachment procedures in humans. *Journal of Clinical Periodontology*, 13(7), 701-708. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1986.tb00868.x>

Trombelli, L., Scabbia, A., Scapoli, C., & Calura, G. (1996). Clinical effect of tetracycline demineralization and fibrin-fibronectin

sealing system application on healing response following flap debridement surgery. *Journal of Periodontology*, 67(7), 688-693. <https://doi.org/10.1902/jop.1996.67.7.688>

Yang, Z., Yu, Q., Ren, L., Wang, H., & Zhu, L. (2024). Efficacy of OFD with EMD for treatment of periodontal defects: A systematic review and meta-analysis. *Oral Diseases*, 30(7), 4113-4125. <https://doi.org/10.1111/odi.15029>

Zhan, X., Yan, W., Yan, J., Tong, W., Chen, W., & Lin, Y. (2021). LPCGF and EDTA conditioning of the root surface promotes the adhesion, growth, migration and differentiation of periodontal ligament cells. *Journal of Periodontology*, 92(5), 738-747. <https://doi.org/10.1002/JPER.20-0103>

BÖLÜM III

Sistemik Antibiyotikler ve Periodontoloji

Mehmet Meriç ERSÖZ¹
Hasan HATİPOĞLU²

Giriş

“Antibiyotik” terimi Yunanca da “Anti” ve “Biosis” kelimelerin birleşimi ile “Yaşam Karşısı” olarak anlamlandırılır (Dural, 2002). Bu ilaçlar, bakterilerin gelişimini-üremesini durdurur (bakteriyostatik) veya onları öldürür (bakterisit). Her kategoriye doğru bir şekilde tanımlamak için, minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) ve minimum bakterisidal konsantrasyonu (MBK) terimleri anlaşılmalıdır. Yirmi dört saatte görünür bakteri büyümesini engelleyen en düşük konsantrasyon MİK'tir. MBK, ise

¹ Dr.Öğr. Üyesi, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dış Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Abd. Kütahya / Türkiye. Orcid: 0000-0002-7283-3613. mehmetmeric.ersoz@ksbu.edu.tr

² Prof. Dr., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dış Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Abd. Kütahya / Türkiye. Orcid: 0000-0002-1709-554X. hasan.hatipoglu@ksbu.edu.tr

24 saatte bakteri yoğunluğunu 1000 kat azaltan antibiyotiğin konsantrasyonu olarak tanımlanmaktadır (Patel & ark., 2023).

Antimikrobiyal maddeler,

1. Bakteri hücre duvarını sentezinin inhibisyonu,
2. Bakterilerde protein sentezinin inhibisyonu
3. Mikroorganizmaların hücre membran geçirgenliğinin artırılması,
4. Bakteride nükleik asit metabolizmasının bozulması
5. Kimyasal yapılardaki benzerlik yoluyla bakteri metabolizmasını etkilemesi şeklinde etki etki gösterir. (Dural, 2002)

Antibiyotik etkinliği, farmakokinetik ve farmakodinamik prensiplere, belirli bakteri türlerine, bakteri yüküne ve enfeksiyon bölgesi gibi birçok faktöre bağlıdır (Patel & ark., 2023). Klinik uygulamalarda ve hayvancılık gibi diğer endüstrilerde antimikrobiyal ajanların artan kullanımı, bakterilerin antibiyotik ajanlara karşı direnç geliştirmesine yol açmıştır. Bakteriler, hayatta kalmak için bu direnci teşvik eden mekanizmalar geliştirmiştir. Direnç kromozomal mutasyonla veya kromozom dışı elemanlar aracılığıyla gelişir (Dural, 2002; Patel & ark., 2023). Dolayısıyla bu maddelerin aşırı ve yanlış şekilde kullanımından kaçınmak gerekir. Doğru yerde, doğru zamanda, doğru miktar ve süreyle kullanım antibiyotik kullanımının temel prensibini oluşturmaktadır.

Türkiye’de yapılan bir çalışmada, periodontal tedavilerde katılımcıların çoğunun cerrahi olmayan mekanik tedaviye ek olarak antibiyotik reçete ettiğini (%70,5) ve ameliyat sonrası

komplikasyonları azalttığına (%70,5) inanıldığı şeklinde bir veri ortaya konulmuştur. Bu sonuçlar diş hekimlerinin periodontal tedavi prosedürlerinde antibiyotik kullanımına ilişkin daha fazla farkındalık sahibi olmaları gerektiğini göstermektedir (Korkmaz, 2023). Benzer önermenin uzmanlığı bulunan diş hekimleri için de geçerli olduğu belirtilmiştir (Yiğit ve ark., 2022). Bu durumun yurt dışı literatür kaynaklarında da benzer şekilde irdelendiği görülmektedir (Perić ve ark., 2015).

Periodontal alanda antibiyotik kullanımında bilinmesi gereken en önemli husus, periodontal hastalıkların doğası gereği mikrobiyal bir eradikasyonun tam olarak mümkün olmadığıdır. Yapılan çalışmalarda periodontal hastalık formlarında sorumlu tutulan mikroorganizmalar bulunmaktadır. Ancak bu mikroorganizmaların bir enfeksiyondan ziyade ağız kavitesinde doğal olarak bulunması tedavideki zorluğu beraberinde getirmektedir (Seymour, Haesman & Macgregor, 1992).

Mikrobiyolojik olarak potansiyel olarak patojenik bir topluluğun ortaya çıkması için "anahtar patojenler" olarak adlandırılan belirli türlerin, bağışıklığı bozarak ve dengeyi homeostazdan disbiyozla çevirerek konak yanıtını değiştirmektedir. Anahtar patojenler ayrıca, yardımcı patojenlerle iletişim yollarıyla tüm mikrobiyal topluluğun virülansını yükseltir (Hammami & Nasri, 2021). Periodontal hastalıkların primer tedavi basamağı diş taşı temizliği ve kök yüzeyi temizliğidir. Ancak, periodontal tedaviye rağmen, bazı bireyler periodontal yıkım yaşamaya devam etmekte, bu durum *Porphyromonas gingivalis* (Pg), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa), *Fusobacterium nucleatum* (Fn), *Treponema denticola* (Td) ve *Bacteroides* gibi majör periodontal patojenlerin periodontal dokuları istila etme yeteneğinden

kaynaklanıyor olabilmesi mantık dahilindedir (Hammami & Nasri, 2021). Bakterilerin, antibiyotiklere duyarlılığı, periodontal hastalıkların tedavisinde sistemik antibiyotiklerin etkinliğinin anahtarını oluşturabilir. Oral kavite de yer alan biyofilm yapısı, periodontal hastalıklarda önemli bir anlam taşır. Biyofilmlerde yaşayan bakterilerin planktonik muadillerine göre antibiyotiklere karşı daha dirençli olması nedeniyle enfeksiyonların geleneksel antibiyotiklerle tedavi edilmesini daha da zorlaştırır (Das & ark., 2023).

Bunun ötesinde birkaç kemoterapötik ajan, kollajenaz enzimini inhibe etmesi nedeniyle kollajeni ve kemik yıkımını da azaltabilir (Kapoor & ark., 2012).

Bu durum antibiyotiklerin tek başına periodontal tedavide kullanımı kendisine has bir kısıtlamayı beraberinde getirmektedir. Derin cep varlığında, cerrahi ve cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek olarak antibiyotiklerden bir yarar sağlaması beklenmektedir (Seymour, Haesman & Macgregor, 1992). Ancak bu konuda bilimsel kurum ve kuruluşlarca kabul edilmiş bir protokol hali hazırda bulunmamaktadır.

Antibiyotiklerin periodontolojide lokal ve sistemik kullanım alanları mevcuttur. Ancak bu yazıda sistemik antibiyotikler irdelenecektir.

Sistemik olarak uygulanan antibiyotikler, serum aracılığıyla periodontal dokulara ve cebe nüfuz eder. Burada, lokal antibiyotik tedavisinin erişemediği mikroorganizmalara ulaşabilirler. Sistemik antibiyotik tedavisi ayrıca dil yapısına, kronik olarak bulunan ve yeniden enfeksiyona neden olabilecek klinik olarak hastalıksız bölgelere yerleşen periodontal patojenik bakterileri de baskılama

potansiyeline sahiptir. Sistemik antibiyotik tedavisi, subepitelyal periodontal dokuları istila eden veya plak kaynaklı periodontal patojenik bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların ortadan kaldırılması ve önlenmesi için bir avantaj sağlar (Bidault, Chandad & Grenier, 2007). Literatürde sistemik antibiyotiklerin periodontal enflamasyon ve oral mikrobiyota kompozisyonu üzerinde etkilerinin olduğu, buna karşın periodontal biyobelirteç türlerine karşı konak bağışıklık tepkileri üzerindeki etkileri değişmemiş olduğu yönünde bilgi mevcuttur (Kopra & ark., 2021).

Sistemik antibiyotik tedavisi periodontolojide, hastanın sistemik durumuna bağlı olarak işlem öncesi profilaksi amacıyla verilebilir (Ör: Enfektif endokardit profilaksisi vb.). Öte yandan antibiyotik uygulaması periodontolojide asıl olarak nekrotizan periodontal hastalık formları, erken dönem periodontitis, komplike periodontal apseler ve yanıt vermeyen periodontal hastalıklar gibi ciddi periodontal hastalık tiplerinde tedaviye eklenebilir (Seymour, Haesman & Macgregor, 1992; van Winkelhoff, Rams & Slots, 1996).

Yine sistemik olarak modifiye edilen periodontal hastalık formlarında antibiyotikten yarar görme söz konusu olur (Barça, Çıfcıbaşı & Çintan, 2015). Bir uzlaşma raporunda sistemik antibiyotiklerin cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek olarak makul ve kısıtlayıcı şekilde kullanımın söz konusu olması gerektiği önerilmiştir. Sadece belirli periodontitis hasta grupları periodontal tedavi sırasında sistemik antibiyotik alımından sonra önemli ve klinik olarak bir fayda göstermektedir. Klinik ilişkide antibiyotik kullanımının antibiyotik direnci ve insan mikrobiyomu üzerindeki olası yan etkilerden kaçınmak diş hekimlerinin ve hekimlerin odak noktası olması gerektiği bildirilmiştir (Pretzl & ark., 2019).

Mevcut kanıtlar, implant cerrahisinde ve rejeneratif tekniklerin uygulandığı ameliyatlarda antibiyotik protokolleriyle ilişkilendirmiştir. Bu protokoller genellikle ameliyattan önce başlayıp ameliyattan birkaç gün sonra devam etmekle beraber postoperatif olarak başarısızlıkların önlenmesi amaçlı antibiyotik kullanımında tartışmalar vardır (Buonavoglia & ark., 2021). Sistemik antibiyotik uygulamaları yine periimplant hastalıkların ileri safhasında özellikle rejeneratif teknikler kullanılacaksa endikedir (Alassy & ark., 2021).

Antibiyotik seçiminde mevcut bazı dikkat edilmesi gereken hususlar bulunmaktadır. Bu noktalar erken yaş (ör: tetrasiklin türü), renal ve hepatik fonksiyon bozukluklarında, antibiyotik alerjisi dikkat edilmesi gereken hususları oluşturmaktadır. Bunun ötesinde hamilelikte antibiyotik kullanımından her ne şart olursa olsun mümkün olduğu kadar kaçınılması gerekmektedir. Yine etkilenmiş konak cevabı ilaç seçiminde önemlidir. Eğer hastanın sistemik olarak immünitesi etkilenmiş ise bakteriyostatik antibiyotik yerine bakterisit türü bir antibiyotik tercih edilmelidir. Reçetelendirmenin genelde ampirik olması nedeniyle periodontal tablolara neden olan mikroorganizmalara karşı etkin antibiyotik seçilmesi gerekmektedir (Kapoor & ark., 2012).

Antibiyotikler tek form veya kombine şekilde kullanılabilir. Genelde enfeksiyonlarda tek bir antibiyotik kullanılarak etken ortadan kaldırılmaya çalışılır. Ancak bazen ilaçların çoğunlukla ampirik verilmesi nedeniyle genelde ciddi enfeksiyonlarda, karma enfeksiyonlarda antimikrobiyal etkinin artırılması için, aditif ve sinerjistik bir etki sağlamak tek bir antimikrobiyale karşı dirençli şuşların ortaya çıkmasını engellemek ve birden fazla antimikrobiyal ilacı düşük dozda kullanarak toksisitesini ve istenmeyen tesirleri

azaltmak için kombine ilaç uygulamaları tercih edilebilir (Dural, 2002). Ancak unutulmaması gereken bir nokta vardır bu da bakterisit bir ilaçla bakteriyostatik bir ilacın kombinasyonunun genelde antagonizma ile sonuçlandığıdır (Dural, 2002). Dolayısıyla bu konun her zaman akılda tutulması gerekmektedir.

Periodontolojide Sıklıkla Kullanılan Antibiyotikler

Amoksisilin

Amoksisilin, ilk basamak tedavide yaygın olarak kullanılan beta-laktam türü bir antimikrobiyal ajandır. Oral yoldan emilimi oldukça iyidir. Hızlı şekilde istenilen kan konsantrasyonuna ulaşılır. Vücut doku ve sıvılarına oldukça iyi dağılır. Atılımı böbreklerden olur. Yüksek emilimi nedeniyle bağırsakta zarar verecek doza ulaşmaz. Bu ilaç türü genel olarak kulak, burun ve boğaz enfeksiyonları, *Helicobacter pylori* eradikasyonu, alt solunum yolu ve idrar yolu enfeksiyonları, akut bakteriyel sinüzit ve cilt enfeksiyonlarında kullanım alanı bulur (Dural, 2002; Akhavan, Khanna & Vijhani, 2023). Bu antibiyotik türü periodontal apselerde en sık kullanılan antibiyotiği oluşturmaktadır (Çağlayan & Güncü, 2010). Periodontolojide genelde değişik hastalık formlarında cerrahi olmayan tedavide metronidazol ile kombine kullanılır (Çağlayan & Güncü, 2010). Kullanımında alerji konusunda dikkat edilmelidir.

Amoksisilin-Klavulanik Asit

Amoksisilin ile beta laktam inhibitörleri ile yapılan kombinasyonlarda penisilin dışında duyarlı bakterilere de etki sağlanır. Amoksisilin 4, klavulanik asit 1 oranındaki bir kombinasyonda kullanılır (Dural, 2002). Bu kombinasyonda etki penisilinaz enzimine karşı gösterilir (Ciancio & Mariotti, 2012). Periodontolojide tek başına veya metronidazol ile birlikte kombine

şeklinde kullanımı söz konusudur. Alerji bu grupta da dikkat edilmesi gereken bir hususu oluşturmaktadır.

Tetrasiklinler

Bu gruptaki antibiyotiklere tetrasiklin, doksisisilin, minosiklin, limesiklin ve oksitetrasiklin örnek gösterilebilir. Bu antibiyotik grubu bakteriyostatiktir. Etki spektrumu bakımından geniş spektrumlu antibiyotiklerdendir. Gram + ve – bakterilere karşı etkilidir. Periodontal açıdan özellikle anaerobik ve fakültatif bakterilere etkin oluşu bakımından önem taşır (Seymour, Haesman & Macgregor, 1992). Ancak oral ve dental enfeksiyonların etkenlerinden olan gram + ve anaerob bakterilerinden bazıları tetrasiklin türlerine karşı dirençlidir. Ancak tetrasiklinlerin Aa ya karşı aktivitesi oldukça başarılıdır. Etki sürelerine göre tetrasiklinler kısa (tetrasiklin, oksitetrasiklin), orta (demetilkortatrasiklin, metasiklin) ve uzun etki (doksisisilin, minoksilin) süreli olarak sınıflandırılmaktadır (Dural, 2002). Tetrasiklin günde 4 kez, minosiklin günde 2 kez ve doksisisilin ilk gün 2 kez daha sonra her gün birer kez kullanımı söz konusudur (Ciancio & Mariotti, 2012). Karaciğerde metabolize olurlar. Sık kullanılan form olan minosiklin ve doksisisilin tetrasiklin HCl de yapılan bir kimyasal değişiklik için daha lipofilik hale getirilmiştir (Çağlayan & Güncü, 2010). Tetrasiklin ve doksisisilin “Diş Eti Oluğu Sıvısında” (DOS) konsantrasyonu serumundakinden yüksektir. Bu tetrasiklin ve doksisisilin için 2-4 kat, minosiklin için 5 kat olarak tespit edilmiştir (Dural, 2002). En sık kullanılan formu kullanım ve yan etki profili açısından doksisisilindir. Yine tetrasiklinin semi-sentetik bir türevi olan minosiklin uzun dönemli bir etkiye sahip olup, gingival enflamasyon üzerine olumlu etkileri mevcuttur (Seymour, Haesman & Macgregor, 1992).

Bu ilaçlar özellikle renal bozuklukları olan hamilelerde ve 12 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır (Seymour, Haesman & Macgregor, 1992). Yine bu grup ilaçları kullanan bireylerde istenmeyen etkiler olarak abdominal diskonfor, bulantı, kusma, diyare, nadiren pseudomembranöz kolit, dişlerin renklenmesi ve müköz membranlarda kandidal enfeksiyonlardan bahsetmek gerekir (Seymour, Haesman & Macgregor, 1992). Minosiklin kullanımında yan etki olarak vertigo da bilinmesi gereken yan etkilerdendir (Ciancio & Mariotti, 2012). Yine fotosentizasyon tetrasiklinlerin istenmeyen etkilerinden biridir (Dural, 2002).

Tetrasiklinlerde önemli ilaç etkileşimleri de söz konusudur. Örneğin varfarinin etkisi tetrasiklin kullanımı ile potansiyelize olur. Oral kontraseptiflerle ile terasiklinlerin beraber kullanımı etkisinin oral kontraseptiflerin etkisinin azalması ile sonuçlanabilir. Dolayısıyla istenmeyen gebeliklere neden olması bakımından dikkat edilmelidir. Antasidler (Ca, Mg ve Al içeren) ve antianemik ilaçlar (Fe içeren) tetrasiklinlerin etkisini azaltabilir. Fenitoin, karbamezepin gibi antikonvülzanlar doksisisilinin etkinliğini azaltabilir (Dural, 2002).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda modifiye edilmiş antimikrobiyal olmayan tetrasiklinlerin bileşimleri, yani kimyasal olarak modifiye edilmiş tetrasiklin-3: CMT-3 [6-demetil 6-deoksi4-de-dimetilamino tetrasiklin], hastalar üzerinde ön klinik çalışmalarda test edilmiştir. Konak doku yanıtını selüler, ekstraselüler ve proanabolik etkileri ile modifiye eden ancak direnç konusunda olumlu bir cevap oluşturan bu grup antibiyotik henüz araştırma safhasında olup, gelecek için periodontal tedavide kullanımı açısından umut vaat etmektedir. Hâlihazırda günümüzde onaylanmış bir kullanımı yoktur (Golub & Lee, 2020).

Metronidazol

Metronidazol bir nitroimidazol türevidir. Protozoa ve anaerobik bakterilere karşı geniş bir spektrumu olan ajandır. Periodontolojide anaerobik kok, anaerobik Gram – basil ve anaerobik Gram + basillere karşı etkisi için kullanım alanı bulunmaktadır (Seymour, Haesman & Macgregor, 1992). Periodontopatojenlerden, Pg, Prevotella intermedia, Bacteroides forsythus, fusobakterium selemonas, spiroket, peptostreptococcus miccos ve eubacterium türlerine etkilidir (Dural, 2002). Metronidazol A.A ya karşı etkili değildir. Ancak kombine antibiyotik şeklinde kullanımlarda Aa'ya karşı etkili hale gelir Metronidazolun bakteri DNA sentezini bozduğunu ve bu şekilde etki gösterdiği düşünülür (Ciancio & Mariotti, 2012). Yapılan değerlendirmelerde metronidazole karşı direnç nadir olarak bildirilmiştir. Düşük direnç oranları ve Gram-negatif anaerobik mikroorganizmalara karşı yüksek aktivitesi nedeniyle, metronidazol periodontal enfeksiyonları tedavi etmek için ön ilaç şeklinde seçenekler arasında yer almaktadır.

Metronidazol alkolle beraber kullanılmamalıdır (Antabus). Antikoagülanlar ile beraber kullanıldığında azami dikkat gösterilmelidir. Bu ilaçlar ile birlikte kullanımı protrombin zamanını uzatır. Varfarin ile kullanımı da dikkatli bir şekilde izlenmelidir. Lityum ile beraber kullanıldığında lityum düzeyini anlamlı şekilde artırabilir.

Yan etkiler gastrointestinal sistemle ilgilidir. Bulantı diyare, kusma, kramplar, stomatit ve ağızda metalik tat oluşabilir. Dilde kıllı dil izlenebilir. Yine ürtiker, idrarda renk değişikliği ve santral sinir sistem etkileri izlenebilir (Dural, 2002).

Makrolidler

Makrosiklik lakton halkası içerdikleri için makrolidler olarak isimlendirilirler. On dört üyeli (Eritromisin, klaritromisin, diritromisin, vb.), 15 üyeli (Azitromisin) ve 16 üyeli makrolidler (Spiramisin vb.) bulunmaktadır. Etki mekanizması duyarlı mikroorganizmaların 50 S ribozomal alt birimine geri dönüşümlü olarak bağlanarak protein sentezini durdurur (Dural, 2002). Bakteriostatiktirler ve yüksek dozda bakteriyostatik hale gelirler (Seymour, Haesman & Macgregor, 1992). Makrolidlerin tümü penisiline karşı etkili olunan bakteriler dışında legionella, brucella, mycobakterium, klamidia, toksoplazmalara karşıda aktivite gösterirler.

Makrolidler, bazı ilaçların karaciğer metabolizmaları ile etkileşim gösterebilir. Dolayısıyla birçok ilaç ile kullanımda etkileşim söz konusu olabilir. Karbamazepin, teofilin, astemizol terfenadin, ergotamin, digoksin, oral antikoagülanlar, siklosporin, oral kontraseptifler, antiasitler ve benzodiazepinler ile kullanımlarda etkileşim olabilir (Dural, 2002).

Yan etki olarak genelde eritromisin için uzun dönemli kullanımda kolestatik hepatit, yüksek doz kullanımında kulak çınlaması veya işitme kaybı şeklinde bir ototoksisiteden bahsedilebilir. Yine vajinal kandidiazis ve tromboflebit bildirilen yan etkilerdendir. Ancak en sık izlenen yan etkiler gastrointestinal şikayetlerdir. Kusma, diyare bulantı, karın ağrısı oluşabilir (Dural, 2002). Klindamisinde psödomembranöz kolite varan şikayetler bildirilmiştir (Çağlayan & Güncü, 2010).

Sefalosporin

Kinolon grubu bir antimikrobiyaldir. Geniş spektrumlu olup, gram + anaerobik ve fakültatif bakterilere karşı etkilidir (Çağlayan & Güncü, 2010). Aa'nın tüm şuşlarına karşı etkili olan tek antibiyotiktir. Metronidazol ile kombine kullanımı da söz konusudur (Ciancio & Mariotti, 2012).

Kinolonlar, teofilinle ve kafein metabolizmasını etkileyerek toksisite oluşturabilir. Öte yandan antikoagülanların (varfarin) etkisini artırabilir. Bulantı, baş ağrısı ağızda metalik tat ve abdominal şikayetler bu ilacın kullanımı ile bildirilmiştir (Ciancio & Mariotti, 2012).

Araştırmalarda yukarıda sayılan antibiyotik türevleri dışında fenoksimetilpenisilin, niridazol (antiparasitik ajan) ve oflaksozin (flurokinolon) gibi ilaçlarda değerlendirilmiş ancak yaygın bir klinik kullanım günümüzde söz konusu değildir (Dural, 2002; Seymour, Haesman & Macgregor, 1992).

Periodontolojide Sistemik Olarak Kullanılan Antibiyotikler ile Yapılan Çalışmalar ve Öneriler

Periodontal hastalıkların tedavisinde antibiyotikler tek başına verilmemelidir. Ancak periodontal mekanik tedavi ile birlikte kullanımı bazı şartlarda söz konusu olabilir. Gereksiz antibiyotik kullanımı direnç ve ilaç yan etkilerinin yanı sıra bazı olumsuzlukları da beraberinde getirebilir. Örnek olarak ele almak gerekirse P. gingivalis'in amoksisiline direnci de 1999-2000'de hastaların %0,1'inden 2009-2010'da %1,3'e ve 2019-2020'de %2,8'e (28 kat artış) şekilde önemli ölçüde artmıştır. Ancak Pg'in metronidazol, metronidazol+amoksisilin ve doksisikline direnci düşük olduğu görülmüştür (Rams, Sautter & van Winkelhoff, 2023). Sonuçlar şu

an için olmasa bile gelecekte antibiyotik direncinin gerek Diş hekimliği-Tıp gerekse de Periodontoloji için ciddi sağlık sorunlarına neden olacağı göstermektedir.

İlginç bir çalışmada sistemik antibiyotiklerin bir mucize olmadığı, sistemik antibiyotiklerin bağırsak disbiyozuna neden olduğunu ve periodontal dokuda Th17/Treg hücre dengesizliğine yol açtığını gösterdiğini bildirmektedir. Bulgular sistemik antibiyotiklerin oral mikrobiyota ve periodontitis üzerindeki olası olumsuz etkilerini vurgulamaktadır. Sistemik antibiyotikler klinik olarak kullanıldığında, özellikle periodontitisi olan hastalar için hastanın belirli periyotlar halinde periodontal durumunun değerlendirilmesi önemli olduğu vurgulanmıştır (Yuan & ark., 2023).

Antibiyotiklerin diş kaybı üzerinde etkisinin değerlendirildiği bir tarama çalışmasında (destrüktif periodontal hastalığa sahip birey-12631 kişi), uzun dönem tetrasiklin kürü alan ve periodontal bakım alan kişilerde diş kaybının azalması ile ilişkilendirilmiştir. Benzer sonuçlar penisilin grubu antibiyotikler için de izlenmiştir (Cunha-Cruz & ark., 2008).

Özellikle bazı sistemik rahatsızlığı olan bireylerde ek antibiyotik tedavisi bir seçenek olarak düşünülebilir. Ancak bu da dikkatli bir şekilde ele alınmalıdır. Örneğin diyabetli hastaları ele alan bir meta-analizde yapılan çalışmalar değerlendirilmiş ve diyabetli hastalarda ek sistemik antibiyotik kullanımı, ortalama cep derinliği ve ortalama sondlama da kanama yüzdesinde azalmalar açısından küçük bir ek fayda sağladığı, klinik ataşman düzeyi kazancı ve plak indeks azalmasına yönelik herhangi bir etki rapor edilmediği önerilmiştir (Santos & ark., 2015). ALP (alkalen

fosfataz), AST (aspartat aminotransferaz) ve ALT (alanin aminotransaminaz) aktivite değerlerinin Tip 2 diyabete sahip kronik periodontitis hastalarında araştırıldığı bir çalışmada, ALP aktivitesindeki artış, diyabetik hastalarda periodontal durumun ciddiyeti ile ilişkilendirildiği, sadece cerrahi olmayan tedaviye kıyasla, sistemik antibiyotiklerin (amoksisilin+metronidazol, 500 mg, 7 gün) ek kullanımının periodontal durumu, enzim aktivitesini ve glisemik kontrolü iyileştirdiği bildirilmiştir (Mrag & ark., 2023). Kronik periodontitise ve tip 2 diyabete sahip bireylerde yapılan bir klinik çalışmada 7 gün boyunca klindamisin veya amoksisilin+metronidazol uygulamasının, sondalama derinliğinin, plak indeksinin ve sondlama sırasında kanamanın azaltılmasında aynı etkinliği gösterdiği gösterilmiştir (Gomez-Sandoval & ark., 2020). Sistemik doksisisiklin kullanımının kronik periodontitisli diyabetik olguların klinik ve mikrobiyolojik parametreleri üzerine etkilerinin değerlendirildiği bir başka çalışmada doksisisiklin kullanımı ile bazı klinik ve mikrobiyolojik faydalar elde edilebileceği belirtilmiştir (Al-Nowaiser & ark., 2014). Bununla beraber yapılan başka bir araştırmada kontrol altında olan diyabet tip 2 hastalarında doksisisiklinin cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek bir katkısı olmadığı belirtilmiştir (Tsakilis & ark., 2014).

Sistemik antibiyotik (metronidazol+amoksisilin) kullanımının diş taşı temizliği ve kök yüzeyi düzeltmesi ardından klorheksidin gargara ile birlikte kullanımı değerlendiren bir çalışmada metronidazol+amoksisilin ve klorheksidin gargaranın birlikte kullanıldığı grupta kırmızı kompleks türü bakterilerinin biyofilm ve tükürükte sayısında ciddi düşüş meydana getirdiği gözlenmiştir (Mendes & ark., 2023). Aa, subgingival biyofilmde tespit edilmediğinde amoksisilin/metronidazol’un ek sistemik kullanımı,

cerrahi olmayan periodontal tedavinin tek başına metronidazol kullanımına göre daha iyi klinik ve mikrobiyolojik sonuçlarla kendini ortaya koyar (Jentsch, Dietrich & Eick, 2020).

Genel olarak bakıldığında kronik periodontitiste antibiyotik kullanılması tartışılmalıdır (ileri olgularda?) (Walters & Lai, 2015). Kronik periodontitiste, mekanik tedaviye ek olarak kullanılan iki antibiyotik kombinasyonu (amoksisilin+metronidazol veya spiramisin+metronidazol kombinasyonu) klinik yönden aynı etkiyi gösterirken ve hem iltihabı bulguları azaltma hem de MMP-2 aktivitesini engelleme konusunda etkili olduğu görünür. Bu antimikrobiyal ajanlar, antimikrobiyal ve ayrıca immünomodülatör etkiyle iltihabı azaldığı belirtilmiştir (Bătaiosu & ark., 2015).

Liaw ve ark. (Liaw, Miller & Nimmo, 2019) generalize orta-şiddetli kronik periodontitis hastalarında diş taşı temizliği ve kök yüzeyi düzeltmesi işlemi ile diş taşı temizliği ve kök yüzeyi düzeltmesi işlemi ile birlikte metronidazol+amoksisilin (400 mg-500 mg, 3x1,7 gün) ve diş taşı temizliği ve kök yüzeyi düzeltmesi işlemi ile azitromisin (500mg, 1x1, 3 gün) tedavilerinin klinik ataşman seviyesi, sondlama derinliği ve sondlama da kanama değerlerinde önemli iyileşme gösterdiğini ileri sürmüştür. Azitromisin grubunda, başlangıç şiddetli etkilenmiş bölgelerde sadece diş taşı temizliği ve kök yüzeyi düzeltme işlemine nazaran sondlama derinliğinde daha fazla azalma izlenmiştir (Liaw, Miller & Nimmo, 2019). Azitromisin tedavisinin amoksisilin+metronidazol ile karşılaştırıldığında daha düşük etkiye sahip olmadığı belirtilmiştir. Azitromisin uygulaması, orta veya şiddetli kronik periodontitisli hastalarda diş taşı temizliği ve kök yüzeyi temizliğine ek olarak amoksisilin+metronidazol kullanımına bir alternatif olabilir (Jentsch & ark., 2016). Öte yandan bir değerlendirmede,

azitromisinin, klinik olarak ulaşılabilir bir konsantrasyonda biyofilm oluşumunu önlemede etkisiz olduğu, buna karşın amoksisilin+metronidazol kombinasyonunun bu amaç için daha etkili olduğu belirtilmiştir (Ong & ark., 2017).

Generalize agresif periodontitis hastalarında diş taşı temizliği ve kök yüzeyi düzeltme işlemine ek olarak metronidazol+amoksisilin kombinasyonunun (500mg, 3x1, 7 gün), TIMP-1/MMP-1 (matriks metalloproteinaz inhibitör-1-matriks metalloproteinaz-1) dengesinin yeniden sağlanması yoluyla daha iyi klinik iyileşmeyle sonuçlandığı bildirilmiştir (iftbaşı & ark., 2015).

Evre III/IV Derece C periodontitis hastalarında 3 günlük ve 7 günlük amoksisilin + metronidazol (500mg) kombinasyonu subgingival enstrümantasyona ek olarak uygulanmış, klinik sonuçlar 3. ve 6. ayda değerlendirilmiştir. Varılan sonuca göre bulgular, Evre III/IV Derece C periodontitis hastalarında, subgingival enstrümantasyona ek olarak 3 günlük sistemik amoksisilin ve metronidazol uygulamasının, 7 günlük bir protokole kıyasla daha az yan etkiyle 6 ay sonra iyi klinik sonuçlara yol açabileceğini göstermiştir (Cosgarea & ark., 2022).

Bir meta-analizde, amoksisilin+metronidazol, Evre II - III Derece C periodontitis tedavisinde diş taşı temizliği ve kök yüzeyi temizliği ile birlikte kullanıldığında olumlu kısa vadeli etkilere sahip olduğu, klinik ataşman seviyesi kazanımı açısından optimum etkinlik için daha yüksek dozlarda metronidazol (400 ila 500 mg) gerekli olduğu önerilmiştir (Karrabi & Baghani, 2022).

Sistemik amoksisilin+metronidazolün klinik faydalarının periodontitisin şiddetine ve hastanın yaşına bağlı olabileceği öne sürülmüştür (Eickholz ve ark., 2023). Bununla beraber yapılan bir

Çalışmada amoksisilin+metronidazol tedavisine yanıt alınamayan Aa periodontal enfeksiyonu için siprofloksasin reçete edilebileceği bildirilmiştir (Rams, Freedman & Chialastri, 2023). Siprofloksasinin etkinliğine ilişkin bir başka çalışmada kronik periodontitis hastalarında siprofloksasin kullanımı ile klinik parametrelerde kontrol grubuna göre iyileşmeler sağlandığı gözlemlenmiştir (Ebrahimi, Bakhtyari & Bamadi, 2019).

Yapılan bir in vitro çalışmada amoksisilin + metronidazol ve penisilin V+metronidazol etkinliği karşılaştırılmış, amoksisilinin aynı konsantrasyonda penisilin V ile yer değiştirilmesi, metronidazol ile birlikte kullanıldığında bakteriyel canlılık üzerinde benzer etki meydana geldiği önerilmiştir. Ancak bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Dabija- Wolter & ark., 2018).

Probiyotik kullanımı ile sistemik antibiyotik kıyaslamaları da literatürde bulunmaktadır. Antibiyotik (amoksisilin 500 mg+ metronidazol 400 mg, 3x1, 7 gün) ve *Lactobacillus reuteri* probiyotiğin yalnızca periodontal debridman ile değerlendirildiği gruplarda 1.ay ve 3.ayda yapılan gözlemlerin sonucunda incelenen parametrelerde, 3.ayda ek tedavilerin hiçbiri subgingival enstrümantasyona göre bir ek bir fayda sağlamadığını gösterilmiştir (Ramos & ark., 2022). Benzer şekilde sistemik antibiyotik uygulaması ile fotodinamik terapinin etkilerinin değerlendirildiği bir araştırmada agresif periodontitis hastalarında cerrahi olmayan periodontal tedavi, amoksisilin ve metronidazolün ek sistemik uygulamasıyla birlikte, fotodinamik terapinin ek kullanımına kıyasla DOS MMP-8 seviyelerini düşürmede daha etkili olduğunu belirtmiştir (Skurska & ark., 2015).

Generalize agresif periodontitis hastalarında diş taşı temizliği ve kök yüzeyi düzeltmesi ile birlikte uygulanan moksifloksasin (400mg, 1x1, 7 gün) ve amoksisilin+metronidazol (500mg, 3x1, 7 gün) ek uygulamasının cerrahi olmayan tedaviye ek olarak moksifloksasinin sistemik uygulanması klinik sonuçları önemli ölçüde iyileştirdiği ve amoksisilin ve metronidazol kombinasyonuna kıyasla daha az yan etkiyle karşılaştırılabilir klinik iyileşme sağladığı belirtilmiştir (Güzeldemir-Akçakanat & Gürkan, 2015).

Kemik içi ceplerin rejeneratif periodontal tedavisinde (deproteinize edilmiş bovin kemik mineral (DBBM) and kollajen membran kullanımı ile birlikte) amoksisilinin postoperatif olarak 7 günlük kullanımı ile değerler bir yılın sonunda değerlendirme yapıldığında çalışmanın sınırları dahilinde, DBBM ve kollajen mebran kullanılarak rejeneratif periodontal cerrahi ile birlikte amoksisilinin postoperatif uygulanmasının ardından herhangi bir önemli ek klinik fayda göstermediği belirtilmiştir (Pietruska & ark., 2021).

Periimplantitisi bulunan hastalarda sistemik amoksisilin+metronidazol antibiyotik tedavisi, cerrahi olmayan periimplantitis tedavisinin klinik ve mikrobiyolojik sonuçlarını iyileştirmedeğini ve rutin olarak önerilmemesi gerektiği yönünde bir görüş bulunmaktadır (De Waal, Vangsted & Van Winkelhoff, 2021). Benzer şekilde şiddetli periimplantitis nedeniyle cerrahi olmayan periodontal tedavi uygulanan hastaların tedavi protokolüne metronidazol (400mg, 3x1, 14 gün)+amoksisilin (500mg, 3x1, 14 gün) eklenmesinin cerrahi olmayan periimplantitis tedavisinin klinik ve mikrobiyolojik sonuçlarını iyileştirmedeğini gösterdiği belirtilmiştir (Shibli & ark., 2019).

Periodontal apse tablosunda, *Fusobacterium* türleri, *P. intermedia/nigrescens*, *Pg*, *C. rectus*, *T. forsythia* ve *Aa*'ın periodontal apse ile yakından ilişkili olduğu sonucuna varıldığı belirtilmiştir. Periodontal apse ile ilişkili bakteri türleri amoksisilin, metronidazol ve tetrasikline karşı bir miktar antimikrobiyal direnç gösterirken, azitromisine karşı antibiyotik direnci gösterilemedi (Irshad & ark., 2020).

Nekrotizan ülseratif gingivitis ve nekrotizan ülseratif periodontitis gibi akut periodontal tablolarda farklı çalışmalarda amoksisilin, metronidazol, amoksisilin+klavulanik asit, klindamisin gibi antibiyotiklerin kullanılabileceği belirtilmiştir (Gollapudi & ark., 2024; Hasanah & Sufiawati, 2023; Todescan & Nizar, 2013)

Sonuç

Antibiyotik kullanımı periodontal hastalıkların tedavisinde diş taşı temizliği ve kök yüzeyi düzeltme işlemleri ile birlikte yapılmalıdır. Yukarıdaki örneklerden görülebileceği gibi kullanılacak antibiyotik türü, dozu ve uygulama süresi konusunda üzerinde uzlaşmaya varılmış bir protokol hali hazırda yoktur. Antibiyotik kullanımında mutlaka ilaç etkileşimleri ve yan etkileri irdelenmeli ve antibiyotiklerin direnç gelişmesini engellemek hususunda akılcı ilaç kullanımının yaygınlaştırılması gerekmektedir.

Kaynakça

Akhavan, B. J., Khanna, N. R., & Vijhani, P. (2023). Amoxicillin. In StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482250/>

Al-Nowaiser, A. M., Al-Zoman, H., Baskaradoss, J. K., Robert, A. A., Al-Zoman, K. H., Al-Sohail, A. M., Al-Suwied, A. S., Ciancio, S. G., & Al-Mubarak, S. A. (2014). Evaluation of adjunctive systemic doxycycline with non-surgical periodontal therapy within type 2 diabetic patients. *Saudi Medical Journal*, 35(10), 1203–1209. PMID: 25316464; PMCID: PMC4362117.

Alassy, H., Pizarek, J. A., Kormas, I., Pedercini, A., & Wolff, L. F. (2021). Antimicrobial adjuncts in the management of periodontal and peri-implant diseases and conditions: A narrative review. *Frontiers in Oral and Maxillofacial Medicine*, 3, 16.

Barça, E., Çifcibaşı, E., & Çintan, S. (2015). Adjunctive use of antibiotics in periodontal therapy. *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry*, 49(3), 55-62.

Bătăiosu, M., Taisescu, C. I., Pisoschi, C. G., Pascu, E. I., Țuculină, M. J., Dăguci, L., Dăguci, C., & Baniță, I. M. (2015). Effects of therapy with two combinations of antibiotics on the imbalance of MMP-2/TIMP-2 in chronic periodontitis. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, 56(1), 77-83.

Bidault, P., Chandad, F., & Grenier, D. (2007). Systemic antibiotic therapy in the treatment of periodontitis. *Journal of the Canadian Dental Association*, 73(6), 515-520

Buonavoglia, A., Leone, P., Solimando, A. G., Fasano, R., Malerba, E., Prete, M., Corrente, M., Prati, C., Vacca, A., & Racanelli, V. (2021). Antibiotics or no antibiotics, that is the question: An update on efficient and effective use of antibiotics in dental practice. *Antibiotics (Basel)*, 10(5), 550.

Ciancio, S., & Mariotti, A. (2020). Antiinfective therapy. In M. G. Newman, H. H. Takei, P. R. Klokkevold, & F. A. Carranza (Eds.), *Carranza's Clinical Periodontology* (11. baskı, ss. 482-491). Çin: Elsevier Saunders.

Cosgarea, R., Jepsen, S., Heumann, C., Batori-Andronescu, I., Rosu, A., Bora, R., Arweiler, N. B., & Sculean, A. (2022). Clinical, microbiological, and immunological effects of 3- or 7-day systemic antibiotics adjunctive to subgingival instrumentation in patients with aggressive (Stage III/IV Grade C) periodontitis: A randomized placebo-controlled clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 49(11), 1106-1120.

Cunha-Cruz, J., Hujoel, P. P., Maupome, G., & Saver, B. (2008). Systemic antibiotics and tooth loss in periodontal disease. *Journal of Dental Research*, 87(9), 871-876.

Çağlayan, F., & Güncü, G. N. (2010). Periodontolojide kullanılan ilaçlar. G. Çağlayan (Ed.), *Periodontoloji* (1. baskı, ss. 276-288). Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları.

Çifcibaşı, E., Kantarcı, A., Badur, S., Issever, H., & Çintan, S. (2015). Impact of metronidazole and amoxicillin combination on matrix metalloproteinases-1 and tissue inhibitors of matrix metalloproteinases balance in generalized aggressive periodontitis. *European Journal of Dentistry*, 9(1), 53-59.

Dabija-Wolter, G., Al-Zubaydi, S. S., Mohammed, M. M. A., Bakken, V., & Bolstad, A. I. (2018). The effect of metronidazole plus amoxicillin or metronidazole plus penicillin V on periodontal pathogens in an in vitro biofilm model. *Clinical and Experimental Dental Research*, 4(1), 6-12.

Das, A., Patro, S., Simnani, F. Z., Singh, D., Sinha, A., Kumari, K., Rao, P. V., Singh, S., Kaushik, N. K., Panda, P. K., Suar, M., & Verma, S. K. (2023). Biofilm modifiers: The disparity in paradigm of oral biofilm ecosystem. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 164, 114966.

De Waal, Y. C. M., Vangsted, T. E., & van Winkelhoff, A. J. (2021). Systemic antibiotic therapy as an adjunct to non-surgical peri-implantitis treatment: A single-blind RCT. *Journal of Clinical Periodontology*, 48(2), 218-230.

Dural, E. A. (2002). Mikrobiyal hastalıkların kemoterapisi. E. Dural (Ed.), *Farmakoloji* (3. baskı, ss. 407-481). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.

Ebrahimi, H., Bakhtyari, A., & Bamadi, M. (2019). The effectiveness of adjuvant therapy with ciprofloxacin in nonsurgical treatment of severe chronic periodontitis. *Journal of Advanced Pharmaceutical Education & Research*, 9(S2), 64–69.

Eickholz, P., Koch, R., Göde, M., Nickles, K., Kocher, T., Lorenz, K., Kim, T. S., Meyle, J., Kaner, D., Schlagenhauf, U., Harks, I., & Ehmke, B. (2023). Clinical benefits of systemic amoxicillin/metronidazole may depend on periodontitis stage and grade: An exploratory sub-analysis of the ABPARO trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 50(9), 1239–1252.
<https://doi.org/10.1111/jcpe.13838>

Gollapudi, M., Mohod, S., Pankey, N., & Gatlwar, P. (2024). Acute necrotizing ulcerative gingivitis: A case report. *Cureus*, 16(6), e63023. <https://doi.org/10.7759/cureus.63023>

Golub, L. M., & Lee, H. M. (2020). Periodontal therapeutics: Current host-modulation agents and future directions. *Periodontology* 2000, 82(1), 186-204.

Gómez-Sandoval, J. R., Robles-Cervantes, J. A., Hernández-González, S. O., Espinel-Bermudez, M. C., Mariaud-Schmidt, R., Martínez-Rodríguez, V., Morgado-Castillo, K. C., & Mercado-Sesma, A. R. (2020). Efficacy of clindamycin compared with amoxicillin-metronidazole after a 7-day regimen in the treatment of periodontitis in patients with diabetes: A randomized clinical trial. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, 8(1), e000665.

Güzeldemir-Akcakanat, E., & Gürkan, C. A. (2015). Systemic moxifloxacin vs amoxicillin/metronidazole adjunct to non-surgical treatment in generalized aggressive periodontitis. *Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal*, 20(4), e441-e449.

Hammami, C., & Nasri, W. (2021). Antibiotics in the treatment of periodontitis: A systematic review of the literature. *International Journal of Dentistry*, 2021, 6846074.

Hasanah, N., & Sufiawati, I. (2023). Unusual necrotizing ulcerative gingivitis caused by *Actinomyces odontolyticus* in leukemic child with long COVID-19 syndrome: A case report. *Malaysian Journal of Medicine and Health Sciences*, 19, 101–104.

Irshad, M., Alam, M. K., Alawneh, A., Alhadi, M. A., Alhadi, A. A., Almunajem, Y. S., Alanezi, F. F., Al Sagoor, S. A., Bajawi, A. M., Alfawzan, A. A., & Kamal, M. A. (2020). Characterization

and antimicrobial susceptibility of pathogens associated with periodontal abscess. *Antibiotics*, 9(10), 654.

Jentsch, H. F., Buchmann, A., Friedrich, A., & Eick, S. (2016). Nonsurgical therapy of chronic periodontitis with adjunctive systemic azithromycin or amoxicillin/metronidazole. *Clinical Oral Investigations*, 20(7), 1765-1773.

Jentsch, H. F. R., Dietrich, M., & Eick, S. (2020). Non-surgical periodontal therapy with adjunctive amoxicillin/metronidazole or metronidazole when no *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* is detected: A randomized clinical trial. *Antibiotics (Basel)*, 9(10), 686.

Kapoor, A., Malhotra, R., Grover, V., & Grover, D. (2012). Systemic antibiotic therapy in periodontics. *Dental Research Journal (Isfahan)*, 9(5), 505-515.

Karrabi, M., & Baghani, Z. (2022). Amoxicillin/metronidazole dose impact as an adjunctive therapy for stage II-III grade C periodontitis (aggressive periodontitis) at 3- and 6-month follow-ups: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Oral & Maxillofacial Research*, 13(1), e2.

Kopra, E., Lahdentausta, L., Pietiäinen, M., Buhlin, K., Mäntylä, P., Hörkkö, S., Persson, R., Paju, S., Sinisalo, J., Salminen, A., & Pussinen, P. J. (2021). Systemic antibiotics influence periodontal parameters and oral microbiota, but not serological markers. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11, 774665.

Korkmaz, M. Z. (2023). Evaluation of the level of knowledge and awareness of dentists about the use of antibiotics in periodontal treatment. *Med Records*, 5(Suppl 1), 125-132.

Liaw, A., Miller, C., & Nimmo, A. (2019). Comparing the periodontal tissue response to non-surgical scaling and root planing alone, adjunctive azithromycin, or adjunctive amoxicillin plus metronidazole in generalized chronic moderate-to-severe periodontitis: A preliminary randomized controlled trial. *Australian Dental Journal*, 64(2), 145-152.

Mendes, S. N. C., Esteves, C. M., Mendes, J. A. V., Feres, M., Figueiredo, N., de Miranda, T. S., & Figueiredo, L. C. (2023). Systemic antibiotics and chlorhexidine associated with periodontal therapy: Microbiological effect on intraoral surfaces and saliva. *Antibiotics (Basel)*, 12(5), 847.

Mrag, M., Khalji, Y., Alhodhodi, A. A., Elsayed, S. A., Ayed, Y., & Kassab, A. (2023). Adjunctive systemic antibiotic effect on periodontal state, salivary enzyme activity, and glycemia imbalance in type-2 diabetics after non-surgical periodontal management. *Libyan Journal of Medicine*, 18(1), 2222449.

Ong, H. S., Oettinger-Barak, O., Dashper, S. G., Darby, I. B., Tan, K. H., & Reynolds, E. C. (2017). Effect of azithromycin on a red complex polymicrobial biofilm. *Journal of Oral Microbiology*, 9(1), 1339579.

Patel, P., Wermuth, H. R., Calhoun, C., & Hall, G. A. (2023, May 26). Antibiotics. İçinde StatPearls [Internet]. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535443/>

Perić, M., Perković, I., Romić, M., Simeon, P., Matijević, J., Mehičić, G. P., & Krmek, S. J. (2015). The pattern of antibiotic prescribing by dental practitioners in Zagreb, Croatia. *Central European Journal of Public Health*, 23(2), 107-113.

Pietruska, M., Dolinska, E., Milewski, R., & Sculean, A. (2021). Effect of systemic antibiotics on the outcomes of regenerative periodontal surgery in intrabony defects: A randomized, controlled, clinical study. *Clinical Oral Investigations*, 25(5), 2959-2968.

Pretzl, B., Sälzer, S., Ehmke, B., Schlagenhauf, U., Dannewitz, B., Dommisch, H., Eickholz, P., & Jockel-Schneider, Y. (2019). Administration of systemic antibiotics during non-surgical periodontal therapy—a consensus report. *Clinical Oral Investigations*, 23(7), 3073-3085.

Ramos, T. C. S., Boas, M. L. V., Nunes, C. M. M., Ferreira, C. L., Pannuti, C. M., Santamaria, M. P., & Jardini, M. A. N. (2022). Effect of systemic antibiotic and probiotic therapies as adjuvant treatments of subgingival instrumentation for periodontitis: A randomized controlled clinical study. *Journal of Applied Oral Science*, 30, e20210583.

Rams, T. E., Sautter, J. D., & van Winkelhoff, A. J. (2023). Emergence of antibiotic-resistant *Porphyromonas gingivalis* in United States periodontitis patients. *Antibiotics (Basel)*, 12(11), 1584.

Rams, T. E., Freedman, I. S., Chialastri, S. M., & Slots, J. (2024). Systemic ciprofloxacin treatment of multidrug-resistant *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* in severe periodontitis. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 108(2), 116162. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2023.116162>

Santos, C. M., Lira-Junior, R., Fischer, R. G., Santos, A. P., & Oliveira, B. H. (2015). Systemic antibiotics in periodontal treatment

of diabetic patients: A systematic review. PLoS ONE, 10(12), e0145262.

Seymour, R. A., Haesman, P. A., & McGregor, I. D. M. (1992). Antibiotics in the management of periodontal disease. In R. A., Haesman, P. A., & McGregor, I. D. M. (Eds.), *Drugs Diseases and the Periodontium* (ss. 180-189). Hong Kong: Oxford University Press.

Shibli, J. A., Ferrari, D. S., Siroma, R. S., Figueiredo, L. C., Faveri, M., & Feres, M. (2019). Microbiological and clinical effects of adjunctive systemic metronidazole and amoxicillin in the non-surgical treatment of peri-implantitis: 1-year follow-up. *Brazilian Oral Research*, 33(suppl 1), e080.

Skurska, A., Dolinska, E., Pietruska, M., Pietruski, J. K., Dymicka, V., Kemon, H., Arweiler, N. B., Milewski, R., & Sculean, A. (2015). Effect of nonsurgical periodontal treatment in conjunction with either systemic administration of amoxicillin and metronidazole or additional photodynamic therapy on the concentration of matrix metalloproteinases 8 and 9 in gingival crevicular fluid in patients with aggressive periodontitis. *BMC Oral Health*, 15, 63. <https://doi.org/10.1186/s12903-015-0048-0>

Todescan, S., & Nizar, R. (2013). Managing patients with necrotizing ulcerative periodontitis. *Journal of the Canadian Dental Association*, 79, d44. PMID: 23763731

Tsalikis, L., Sakellari, D., Dagalis, P., Boura, P., & Konstantinidis, A. (2014). Effects of doxycycline on clinical, microbiological, and immunological parameters in well-controlled diabetes type-2 patients with periodontal disease: A randomized,

controlled clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 41(10), 972–980. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12287>

van Winkelhoff, A. J., Rams, T. E., & Slots, J. (1996). Systemic antibiotic therapy in periodontics. *Periodontology* 2000, 10, 45-78.

Walters, J., & Lai, P. C. (2015). Should antibiotics be prescribed to treat chronic periodontitis? *Dental Clinics of North America*, 59(4), 919-933.

Yiğit, U., Karaaslan, F., Dikilitaş, A., & Doğan, B. (2022). Evaluation of systemic antibiotic usage in the treatment of periodontal diseases among dental professionals in Turkey: Cross-sectional epidemiological study. *Balkan Journal of Dental Medicine*, 118-126.

Yuan, X., Zhou, F., Wang, H., Xu, X., Xu, S., Zhang, C., Zhang, Y., Lu, M., Zhang, Y., Zhou, M., Li, H., Zhang, X., Zhang, T., & Song, J. (2023). Systemic antibiotics increase microbiota pathogenicity and oral bone loss. *International Journal of Oral Science*, 15(1), 4.

BÖLÜM IV

Ağız Gargaralarının Periodontitis Tedavisindeki Önemi

Tuğçe DÖNMEZER¹

Giriş

Yüzyıllar boyunca, ağız hijyeni, mekanik fırçalama, diş arası temizlik ve cerrahi olmayan terapi ile sağlanmıştır. Ancak, bu teknikler gelişmiş ve patojenik türlerin antiseptik gargaralarla ağız boşluğundan uzaklaştırılmasının da iyi bir ağız hijyeni oluşturabilmede önemini desteklemektedir. Artık ağız mikrobiyomunun karmaşık ve çeşitli bir yapı olduğunu, bakteri, mantar, arke, protozoa ve virüs topluluğu olarak var olduğunu anlıyoruz. Buna rağmen, bu mikrobiyom üzerine yapılan çoğu çalışma, bakterilere atıfta bulunmaktadır. Ağız gargaralarının ağız mikrobiyomu üzerindeki antibakteriyel etkisi, ağız sağlığına doğru

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Tekirdağ/Türkiye, Orcid: 0000-0003-3732-1193, tdonmezer@nku.edu.tr

"iyi" bir kayma veya patojenik türlerin baskın olduğu hastalığa doğru "kötü" bir kayma olup olmadığına bağlı olarak hem avantajlı hem de zararlı olabilir. Bu kaymayı tetikleyebilecek birçok farklı faktör vardır (Z. Brookes, Teoh, Cieplik, & Kumar, 2023).

Yetişkin ağız mikrobiyomu çoğunlukla yaşamın ilk yılında kurulur ve bağışıklık sistemiyle dinamik bir homeostaz yaratır. Bağışıklık ile yerleşik mikrobiyoma karşı tolerans, iyi yerleşmiş bakteriler arası etkileşimlerle birlikte, direnç olarak bilinen bir özellik olan değişime direnme yeteneği kazandırır. Rutin diş temizliği ardından oral mikrobiyomun başlangıç seviyesine döndüğü, tekrarlayan gingivitis ataklarının ardından subgingival ve supragingival biyofilmlerin başlangıç kompozisyonel yapılarının yaklaşık %90'ına döndüğü kabul edilmektedir. Artık çeşitli vücut sistemlerinden, ağız mikrobiyomunun zamansal stabilitesinin ve dayanıklılığının insan sağlığını korumak için kritik öneme sahip olduğu kabul edilmektedir (Z. Brookes et al., 2023).

Periodontal hastalıklar, ağız ekosistemindeki dengenin bozulması sonucu ortaya çıkan inflamatuvar süreçlerle karakterize edilir (disbiyoz), mikrobiyal biyofilm türlerinin çeşitliliğinin ve göreceli oranlarının değişmesiyle ilgilidir. Disbiyozu yol açabilen faktörler arasında kötü ağız hijyeni, belirli bakterilerin varlığı, belirli yaşam tarzları, yetersiz beslenme ve tütün içmek gibi toksik alışkanlıklar bulunur (Figuerro et al., 2023).

Dengenin yeniden sağlanması simbiyozu yani sağlığın iyileşmesine yol açar. Periodontitis tedavisi, periodontal patojenik mikrobiyotanın boyutunu kontrol etmeyi amaçlar, supra ve subgingival dental biyofilmi bozmak için kök yüzeylerinin mekanik debridmanını içerir. Ancak, mikrobiyal biyofilmin mekanik

kontrolünün; sınırlı uyum, temel biyofilm seviyelerini yeniden kazanma eğilimi, belirli vakalarda sınırlı el becerisi ve dil veya bademcikler üzerindeki diğer dental olmayan biyofilmlerin kontrol edilememesi gibi bazı olumsuzlukları vardır. Ayrıca *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ve *Porphyrromonas gingivalis* gibi belirli periodontal patojenler mekanik tedaviden sonra da varlığını sürdürür. Bu nedenle, mekanik kontrolün sınırlamalarını telafi etmek için supra ve subgingival enstrümantasyona ek önlemler önerilmiştir (Figuerro et al., 2023).

Genel olarak, ağız gargaraları gibi antimikrobiyal ajanları kullanırken, etkili bir kullanım amacıyla ağız mikrobiyomunu anlamak asıl koşullardan biri haline gelecektir (Hurley et al., 2019). Ağız hijyeni uygulamaları muhtemelen modern insanın ağız mikrobiyomunu şekillendiren en büyük faktördür. Bu prosedürlerin amacı plak biyofilmini çoğunlukla aerobik veya fakültatif türler olan erken bakteri kolonizörleriyle olgunlaşmamış bir durumda tutmaktır (P. S. Kumar, 2021).

Periodontitis ve Tedavisi

Diş eti iltihabı, yetersiz ağız hijyeninin diş ve periodontal biyofilmlerin oluşumunun olgunlaşmasını teşvik ettiği ve belirli komensal bakterilerin aşırı büyümesine elverişli bir ortam sağladığı hafif bir diş eti hastalığı türüdür (Lamont & Hajishengallis, 2015). *Porphyrromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum* ve *Treponema denticola* gibi bakterilerin diş eti defektleri ve tükürük içinde daha fazla kolonizasyonu, başlangıçtaki konakçı inflamatuvar yanıtı veya diş eti iltihabı ile ilişkilidir (Bartold & Van Dyke, 2019).

Duyarlı bireylerde, diş eti iltihabı daha sonra periodontitise ilerleyebilir. Periodontitis, yerleşik bir disbiyozun ilerleyici

iltihaplanmaya ve olumsuz konakçı yanıtlarına yol açarak yumuşak dokulara ve destekleyici kemiğe zarar vermesiyle sonuçlanan daha şiddetli bir diş eti hastalığı türüdür. Tükürükte *Prevotella melanogena*, *Rothia mucilaginosa* ve *Fusobacterium*'un bolluğu daha şiddetli periodontitis ile ilişkilendirilmiştir, ancak çürüklerde olduğu gibi, ağız gargaraları gibi antimikrobiyal ajanlarla veya onlar olmadan diş eti hastalığının çeşitli aşamalarında ağız mikrobiyom analizini içeren daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (I. L. C. Chapple et al., 2018).

Periodontal hastalıkların etiyolojisi diş plağıdır. Diş plağı, diş yüzeyine yapışan mikrobiyal biyofilmlerden oluşur. Bir bireyin periodontal hastalıklara yakalanma duyarlılığı, diş plağında bulunan periodontopatojenik bakterilere karşı bağışıklık ve inflamatuvar tepkilere bağlıdır ve çevresel faktörler tarafından değiştirilir (Cekici, Kantarci, Hasturk, & Van Dyke, 2014). Periodontal hastalıklar, sigara içme, stres, kötü ağız hijyeni ve genetik duyarlılık gibi çeşitli risk faktörleriyle ilişkilidir (Feres, Cortelli, Figueiredo, Haffajee, & Socransky, 2004).

Periodontal hastalık başlangıçta, diş plağına yanıt olarak marjinal ve yapışık diş etinin iltihabı ile karakterize en yaygın geri dönüşümlü diş eti hastalığı olan gingivitis olarak başlar. Diş plağı birikmesine izin verildiğinde, gingivitis, alttaki bağ dokusunun ve alveolar kemiğin geri dönüşümsüz yıkımı olan periodontitise ilerleyebilir (Lang, Schatzle, & Loe, 2009).

Periodontitis, periodontal dokuların yıkımı ve bağ dokusu bağlantısının kaybı ile kategorize edilen karmaşık, çok faktörlü bir inflamatuvar ağız hastalığıdır (Poppolo Deus & Ouanounou, 2022). Dünya genelinde nüfusun yaklaşık %20-50'sini ve Amerika Birleşik

Devletleri'nde 30 yaş üstü insanların %47,2'sini etkiler (Nazir, 2017). Gingivitis ve periodontitis, plak biyofilmini etkili bir şekilde temizleyen ağız hijyeni yöntemleri ile önlenabilir ve geri döndürülebilir (Richards, 2018). Periodontal hastalıkların tedavisi, günlük ağız hijyeninin sağlanması, supra ve subgingival temizlik, kök yüzeyi düzleştirilmesi, antibiyotik ilaçlar ve cerrahi prosedürleri içerir (S. Kumar, 2019).

Periodontal hastalık tanısı konulduktan sonra, evreleme ve derecelendirme süreci ile kategorize edilmelidir (Tonetti & Sanz, 2019). Dişeti iltihabı ve periodontitis aynı inflamatuvar hastalığın devamı niteliğindedir ve gingivitisli hastaların hepsinde periodontitise ilerlemese de gingivitisin yönetimi ve tedavisi periodontitis için birincil önleme stratejisidir. Aynı zamanda tekrarlayan periodontitis için ikincil bir önleme stratejisidir (C. R. Chapple & Osman, 2015). Bu nedenle, biyofilmin azaltılması gingival dokuların sağlıklı biyolojik duruma geri döndürülmesinde kritik öneme sahiptir. %0,1 ile %0,2 arasındaki konsantrasyonlara sahip klorheksidin gargaraları, dişeti ve dişler üzerinde önemli antiinflamatuvar ve antiplak etkiler göstermektedir (Haydari et al., 2017). Günlük olarak %0,2'lik klorheksidin gargarasıyla çeşitli çalışmalarda 4 ila 6 hafta arasında uygulanan tedavi, diş eti iltihabının klinik belirtilerinin azalmasıyla da sonuçlanmıştır (Z. L. S. Brookes, Bescos, Belfield, Ali, & Roberts, 2020).

Diş fırçalama ve diş ipi kullanımı ile mekanik plak kontrolü, ağız hijyenini ve periodontal sağlığı korumak için en çok önerilen ve etkili yöntemlerdir. Mekanik plak kontrolünü desteklemek için, çeşitli antimikrobiyal ajanlar, özellikle diş fırçalamanın daha az erişebildiğı ağız bölgelerinde plak biyofilminin büyümesini engellemek için diş macunları ve ağız gargaraları gibi kimyasal plak

kontrol ajanlarına dahil edilir (Allmyr, Panagiotidis, Sparve, Diczfalusy, & Sandborgh-Englund, 2009).

Ağız Gargaraları ve İçerikleri

Antiseptik ajanların topikal uygulaması, genellikle gargara veya diş macunu olarak, ağız biyofilmini kontrol ederek diş eti iltihabını kontrol etme genel amacıyla, aynı anda tüm nişlerde (dil, bademcikler, ağız mukozası, ...) kullanılması anlamına gelir. Öte yandan, lokal uygulama, ajanın periodontal cebin içine, etkisini özellikle subgingival diş biyofilmi üzerinde göstermek için uygulanması anlamına gelir (Figuro et al., 2023).

Gargaralar, renklendiriciler, tatlandırıcılar, koruyucular, dengeleyiciler ve aktif maddeler gibi farklı bileşenlerden oluşur. Aktif maddelerin ağız gargaralarında bulunması, bu maddelerin kolayca kullanılmasını sağlar ve hastalar tarafından iyi kabul edilir. Aktif madde, bademcikler gibi ulaşılması zor bölgelere ulaşabilir. Gargara kullanımı, bireyin dişlerini fırçalama yeteneğinden bağımsızdır, ancak ürünü yutmadan gargara yapma yeteneği olmayan küçük çocuklar için önerilmemelidir. Ayrıca, gargaralar jeller veya diş macunları gibi diğer taşıyıcılardan daha iyi farmakokinetiklere sahiptir ve aktif maddenin terapötik dozuna daha kolay ulaşabilir (Figuro et al., 2023).

Klorheksidin

Klorheksidin, bakteriyostatik ve bakterisidal etkilere sahip bir bisbiguaniddir. En çok çalışılmış, en etkili antiplak, antigingivitis ajanıdır ve "altın standart" antiplak ajanı olarak kabul edilir. Klorheksidin, gram pozitif ve gram negatif bakterilere, mayalara ve virüslere karşı etkili geniş spektrumlu bir antiseptik ajandır. Katyonik bir moleküldür ve bakterilerin negatif yüklü membran

fosfolipidlerine spesifik olmayan bir şekilde bağlanır. Klorheksidin'in etki mekanizması doza bağılıdır. Çok düşük konsantrasyonlarda (%0,02-0,06) bakteriyostatik ve daha yüksek konsantrasyonlarda (%0,12-0,20) bakterisidaldir. Hemen oluşan bakterisidal etkisine ek olarak, ayrıca ağız mukozasına bağlanarak yavaş ve uzun süreli bir antibakteriyel etki sağlar. Klorheksidin diş hekimliğinde yaygın olarak kullanılır. Ağız gargaraları (%0,02–0,3), jeller (%0,12–1), spreyleyler (%0,12–0,2) ve diş cilaları (%1, %10, %40) olarak mevcuttur. Ayrıca diş macunlarında ve ağız gargaralarında da bulunur. Aynı zaman da klorheksidin, dezenfektan formülasyonlarında en yaygın olarak bir glukonat bileşiğı olarak kullanılır (Puig Silla, Montiel Company, & Almerich Silla, 2008).

Diş hekimliğinde klorheksidin ürünleri terapötik olarak ve profilaktik olarak kullanılır. Tablo 1'de de görüldüğü gibi bu amaçlar için, klorheksidin'in ideal dozu uygulama başına 18 ila 20 mg'dır; bu, yan etkileri en aza indirirken etkinliğı en üst düzeye çıkarır. Klorheksidin hızlı antimikrobiyal, antifungal aktivite gösterir ve düşük konsantrasyonlarda bile etkinliğini korur. Klorheksidin hem aerobik hem de anaerobik bakterileri etkileyebilir. Hatta DNA ve RNA virüslerini yok edebilir ve insan immün yetmezlik virüsleri, influenza A, parainfluenza, hepatit B, herpes simpleks virüsü ve sitomegalovirüs dahil olmak üzere lipofilik zarflı virüsleri etkisiz hale getirebilir (Poppolo Deus & Ouanounou, 2022).

Tablo 1: Klorheksidin gargarasının kullanımları

Klorheksidin Kullanımı	Kanıtı Dayalı Öneriler
Cerrahi öncesi	İmplant yerleştirilmeden önce oral mikrobiyal yükü azaltmak için 1 dakika boyunca %0,12 veya %0,2 klorheksidin preoperatif kullanımı önerilir.
Ameliyat sonrası (kısa süreli bakım)	Ameliyat sonrası ağrı nedeniyle diş fırçalama mümkün değilse, 7 gün boyunca veya dikişler alınana ve diş fırçalama şeklinde ağız hijyenine geri dönülebilene kadar günde 3 kez %0,12 ila %0,2'lik 1 dakikalık gargara yapılması önerilir.
Ameliyat sonrası (uzun vadeli bakım)	Klorheksidin çipleri formunda lokal olarak uygulanan sürekli salımlı klorheksidin, peri-implant mukozit ve peri-implantitin cerrahi olmayan tedavisine ek olarak kullanılması düşünülebilir. Özellikle, Periochip™'in en fazla 6 ay boyunca kullanılması, implant cebi derinliğinin azaltılmasında, en az 2 haftalık geri çağırımlarla önerilir.

Kaynak: Poppolo Deus, F., & Ouanounou, A. (2022)

Klorheksidin uzun süreli kullanımı, tat alma duyusunda geçici değişiklik (disgeuzi) ve diş pigmentasyonu gibi lokal olumsuz etkilere neden olabilir. Estetik olmayan kahverengimsi pigmentler dişlerde, dilde ve protez kronlarda birikir ve bu da hasta uyumunu etkiler. Ayrıca, in vitro insan hücrelerine karşı sitotoksik aktiviteye sahip olduğu ve apoptozise ve nekrotik hücre ölümüne neden olabileceği gösterilmiştir (Bonacorsi, Raddi, & Carlos, 2004).

Çok sayıda in vitro çalışma, %0,01 ila %0,2 oranında klorheksidin glukoronatın *Streptococcus mitis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Porphrymonas gingivalis* ve *Aggregatibacter*

actinomycetemcomitans içeren tek tür ve çok türlü kültürler üzerinde güçlü bir bakterisidal etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Klorheksidin ayrıca tükürükteki ve dildeki bakteriyel çeşitliliği ve canlılığı azaltır. Klorheksidinli gargaralar, plak ve dişeti iltihabını azaltır ve klorheksidin bazı ülkelerde periodontal hastalığın tedavisinde yardımcı olarak kullanılabilir. Bu, mikrobiyal disbiyozu tersine çevirmede bir avantaj olarak düşünülebilirken, sağlıklı bireylerde yapılan çalışmalar *Veillonella*, *Actinomyces*, *Haemophilus*, *Rothia* ve *Neisseria* gibi bazı türlerin de klorheksidin tarafından inhibe edildiğini göstermektedir (Z. Brookes et al., 2023).

Tükürükte bulunan sağlıkla ilişkili ağız bakterileri, diyet nitratlarını nitrite indirgeme ve nitrik oksit salınımı yoluyla kardiyovasküler sağlığın korunmasına katkıda bulunma gibi önemli bir işlevi yerine getirir. Antimikrobiyal aktivitesinin nonspesifik yapısı nedeniyle, klorheksidin gargaraları, ağız mikrobiyomu aracılığıyla iletilen nitrat açısından zengin diyetlerin yararlı etkilerini ortadan kaldırabilir (Z. Brookes et al., 2023).

Kalsiyum ve sodyum lauril sülfat (SLS), sodyum dodeasil sülfat (SDS) ve kokamidopropil betain gibi anyonik yüzey aktif maddeler gibi diş macununun bazı bileşenlerinin klorheksidinin özünü ve genel etkinliğini azalttığı unutulmamalıdır. Bu etkileşimlerden kaçınmak için, klorheksidin gargarasının kullanımı ağız hijyeninde yardımcı olarak kullanılacaksa, diş fırçalamadan sonra en az 30 dakika bekletilmelidir. %1 ve %0,12'lik klorheksidin diş macunları veya jelleri %0,12 ve %0,2'lik klorheksidin ağız gargaralarıyla karşılaştırıldığında, plak önleme açısından bakıldığında ağız gargarasının sağladığı performansta bir üstünlük olduğu gözlenmiştir. Klorheksidin jelleri plak büyümesini bir miktar engellese de jeller ve diş macunları mekanik ağız hijyeninin

mümkün olmadığı fırçalama dışı bir modele dahil edildiğinde, klorheksidin ağız gargarası ilk tercih edilen ürün olmalıdır (Z. Brookes et al., 2023).

Hidrojen peroksit

Hidrojen peroksit, in vitro bakterisidal olduğu bilinen bir ağartma ve oksitleyici maddedir. Birkaç in vivo çalışma, %1,5 hidrojen peroksitin diş eti iltihabı ve kanama skorlarını azalttığını, plak seviyelerini düşürmede daha az etkili olduğunu, çürük ve periodontal hastalıklara karşı etkinliğine dair belirsiz kanıtlar olduğunu göstermektedir. Bununla ilgili olarak, %1 hidrojen peroksit, *Fusobacterium* ve *Veillonella* gibi periodontal hastalıkla ilişkili zorunlu anaerobların plak konsantrasyonlarını klorheksidinden önemli ölçüde daha az oranda azaltmıştır. Diş çürüğüyle ilişkili organizma olan *Streptococcus mutans*'a karşı çok az antimikrobiyal etki gözlenmiştir. Ancak, hidrojen peroksitin ağız mikrobiyomu üzerindeki küresel etkisini araştıran bildirilen bir çalışma bulunmamaktadır (Z. Brookes et al., 2023).

Setilpiridinyum klorür

Setilpiridinyum klorür, bir tür kuaterner amonyum bileşiği ve ağız gargaralarında bulunan, genellikle %0,05 ila %0,07 konsantrasyonda olan geniş spektrumlu bir antimikrobiyal bileşiktir. Setilpiridinyum klorür, plak ve plak ile tükürükte bulunan anaerobik bakteri türlerinin seviyelerini azaltmada etkilidir; ancak, mikrobiyom çalışmalarından elde edilen kanıtlar sınırlı kalmaya devam etmektedir. 16S dizilimini kullanan bir çalışma, *Porphyromonas*, *Corynebacterium*, *Abiotrophia* ve diğer bilinen periodontal patojenlerin seviyelerinin, setilpiridinyum klorür varlığında deneysel gingivitisin indüksiyonundan 21 gün sonra

supragingival plakta artmadığını, ayrıca dişeti iltihabında ve kanamada başlangıç seviyesine göre önemsiz artışlar olduğunu bildirmiştir (Teng et al., 2016).

Setilpiridinyum klorür, son 50 yıldır ağız hijyeni ürünlerinde antiseptik ajan olarak kullanılmaktadır (Witt et al., 2005). Hem bakterisidal hem de bakteriyostatiktir, özellikle gram pozitif bakterileri ve mayayı hızla öldürür (Haps, Slot, Berchier, & Van der Weijden, 2008). Ayrıca belirli virüslere karşı önemli antiviral etkilere sahiptir (Alvarez, Duarte, Corrales, Smith, & Gonzalez, 2020).

Setilpiridinyum klorürün antiplak etkisi, katyonik bileşenin negatif yüklü bakteri yüzeylerine ve ağız içindeki doku proteinlerine kolayca bağlanması ile ilgilidir (Gunsolley, 2010). Hücre büyümesini engeller ve hücre zarıyla etkileşime girerek hücresel bileşenlerin sızmasına neden olarak hücre ölümüne neden olur. Setilpiridinyum klorür ağız gargaraları, diş fırçalama ile birleştirildiğinde plak ve dişeti iltihabında küçük ama önemli bir azalma sağlar (Haps et al., 2008).

Setilpiridinyum klorür , plak ve dişeti iltihabını azaltmada klorheksidinden daha az etkilidir ancak klorheksidin ile birleştirildiğinde ek bir etki sağlayarak klorheksidinin antimikrobiyal aktivitesini artırır ve olumsuz etkilerini azaltır (Berchier, Slot, & Van der Weijden, 2010). Setilpiridinyum klorürün ağız bakımında güvenli ve etkili kullanımının uzun bir geçmişi vardır. Dişeti tahrişi ve hafif diş renklenmesi gibi sınırlı olumsuz etkileri vardır (Witt et al., 2005). Setilpiridinyum klorür gargarasının hamilelik sırasında da güvenli ve etkili olduğu bilinmektedir. Hamile

kadınlarda periodontal hastalıkların şiddetini ve erken doğum sıklığını azaltır (Jeffcoat, Parry, Gerlach, & Doyle, 2011).

Povidon iyot

Povidon iyot, polimer polivinil pirolidin ve elementel iyot içerir; bunlar birlikte oksidasyon ve hayati hücresel bileşenlerin yıkımı yoluyla antimikrobiyal bir ajan olarak etki eder. %10 povidon iyot konsantrasyonu, *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *F. nucleatum*, *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia* ve *Streptococcus anginosus*'a, gram pozitif ve gram negatif bakteri suşuna karşı önemli bakterisidal aktivite gösterir. Bununla birlikte, klinik bir çalışma, mikrobiyomdaki farklı bakterilerin oranlarında önemli değişiklikler olmaksızın plak miktarlarında azalma olduğunu bildirmiştir. Özetle, povidon iyodinin oral mikrobiyom üzerindeki etkileri henüz tam olarak açıklanmamıştır (Z. Brookes et al., 2023).

Esansiyel yağlar

Ağız gargaralarında kullanılan çok sayıda esansiyel yağ, özellikle karvakrol, timol ve öjenol, oral patojenlere karşı bakterisidal etki göstermiştir. İn vitro, bir esansiyel yağ karışımı, hidroksiapatit diskler üzerindeki *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus* biyofilmlerini klorheksidinden daha fazla oranda ortadan kaldırmıştır. Esansiyel yağların ayrıca diş fırçalamaya ek olarak kullanıldığında plak ve kanama skorlarını azalttığı bildirilmiştir (Alsheri ve ark. tarafından incelenmiştir, 201831; Sharma ve ark., 200432). Ancak, periodontal hastalığın tedavisinde yardımcı olarak kullanıldığında, plak skorları ve sondalamada kanama, plaseboda daha fazla azalmamıştır; aynı şekilde *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticola*, *P. intermedia*, *Fusobacteriae* veya *S. mutans* seviyeleri de

azalmamıştır. Bu sonuçlar belirsizdir ve çeşitli uçucu yağların ağız mikrobiyomu üzerindeki etkilerini in vivo araştıran hiçbir çalışma yok gibi görünmektedir (Z. Brookes et al., 2023).

Alkol

Alkol (etanol) birçok ağız gargarasında bulunur. Ancak, antimikrobiyal olduğundan, ağız mikrobiyomunu etkileyenin uçucu yağlar mı yoksa etanol mü olduğu dikkate alınmalıdır. Alkolün ağız mikrobiyomundaki hem "iyi" hem de "kötü" bakterileri ayırım gözetmeksizin öldürdüğü konusunda genel bir fikir birliği vardır. Gerçekten de alkolün ağır içicilerde kommensal bakteri bolluğunu azaltabildiği, *Actinomyces*, *Leptotrichia* ve *Neisseria* bolluğunu artırabildiği görülmektedir. Ancak, ağız çalkalama işleminin ağız biyofilm toplulukları üzerindeki etkileri bildirilen hiçbir çalışma yoktur (Z. Brookes et al., 2023).

Florürler

Florürler (F), öncelikle çürüklerin yaygınlığını azaltmak ve mine remineralizasyonunu artırmak için kullanılır. Florürlerin antibakteriyel ve karyostatik etkileri yaygın olarak kabul edilmiştir ve florürlerin yaygın kullanımı son yıllarda Batı ülkelerinde diş çürüklerinin azalmasına neden olmuştur. Florürler öncelikle diş minesinin hidroksiapatit kristallerinden daha fazla organik asitlere dirençli florohidroksiapatit kristalleri oluşturarak etki eder. Ayrıca *Streptococcus mutans* gibi karyojenik bakterilerde organik asit üretimini azalttığı gösterilmiştir. Diş macunları, jeller, köpükler, vernikler ve ağız gargaraları gibi topikal uygulama için çeşitli florür formları mevcuttur. Florürler bir diş macunundaki en önemli aktif bileşen olarak kabul edilir ve florürlü diş macunları ağız boşluğunda sürekli olarak düşük bir florür seviyesini korumak için en yaygın

kullanılan yöntemdir (Rajendiran, Trivedi, Chen, Gajendrareddy, & Chen, 2021).

Yıllar içinde kalay florür (SnF_2), sodyum florür (NaF), sodyum monoflorofosfat (SMFP), asitleştirilmiş fosfat florür (APF) ve aminflorür (AmF) gibi çeşitli florür bileşikleri kullanılmıştır. Klinik olarak kanıtlanmış ilk çürük önleyici diş macunu kalay florür (SnF_2) içermekte olup ve 1950'de piyasaya sürülmüştür. SnF_2 'nin hala diğer florür bileşiklerinden üstün olduğu düşünülmektedir. Diş plağı ve diş eti iltihabı üzerinde etkileri olan geniş spektrumlu bir antimikrobiyal ajandır. Kalay iyonu (Sn^{2+}), SnF_2 'deki aktif formdur ve bakteri metabolizmasını inhibe ederek ve bakteri virülansını,biyokütlesini azaltarak antiplak etki gösterdiği tespit edilmiştir. Kalay iyonları (Sn^{2+}), stannik iyonlardan (Sn^{4+}) daha iyi bir plak önleyici etkiye sahiptir ve bu nedenle maksimum etkinlik için diş macunu ve ağız gargarası formülasyonunda Sn^{2+} durumunu korumak önemlidir. Sodyum florür (NaF), en basit florür bileşiğidir ve çoğu diş macununda bulunur. Bakteriyostatik etkiye sahiptir. Ayrışmış NaF 'den gelen serbest F iyonları, bakterilerin hücre zarlarından geçer ve bakteri metabolizmasına müdahale eder (Rajendiran et al., 2021).

Sodyum florür

Sodyum florürlü (NaF) gargaralar, daha önce açıklandığı gibi, minenin remineralizasyonunu içeren orta düzeyde çürük önleyici etkinliklerine dayanarak kullanılır; in vitro, 200, 400 ve 1400 ppm sodyum florür, sinterlenmiş hidroksiapatit veya sığır mine diskleri üzerindeki biyofilm kompozisyonunu ve büyümesini etkilemeden demineralizasyonu önlemiştir. Bununla birlikte, daha düşük florürlü gargara konsantrasyonları (%0,05 NaF), in vivo plak skorlarını veya

dişeti iltihabını etkilemeyebilir. Sodyum florürlü gargaranın ayrıca dilden alınan bakterilerin ex vivo kültürleri kullanılarak *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *F. nucleatum* ve *A. actinomycetemcomitans* üzerinde çok az etkisi olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle, diş çürüklerini yönetmek için yaygın olarak kullanılmasına rağmen, şu anda farklı sodyum florürlü gargara konsantrasyonlarının ağız mikrobiyomu üzerindeki etkileri bilinmediğinden, daha fazla metagenomik analiz yapılması gerekmektedir (Z. Brookes et al., 2023).

Kalay Florür

Günlük ağız bakım rejimine bir SnF₂ diş macunu eklemenin, diş taşı birikimi, diş plağı, diş eti iltihabı, renklenme ve ağız kokusunun azaltılması dahil olmak üzere birden fazla ağız sağlığı yararı sağladığı gösterilmiştir. Son zamanlarda yapılan sistematik bir inceleme, SnF₂ ve kalsiyum fosfat mineralizasyon inhibitörü içeren bir diş macununun diş taşı oluşumunda önemli bir azalma sağladığına dair kanıt bulmuştur. Bu diş macununun ayrıca renklenmeyi azaltmada önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. İnceleme ayrıca bir SnF₂ diş macununun yüksek plak önleyici etkisini de göstermiştir. SnF₂ kullanımıyla hem kısa vadeli hem de uzun vadeli antiplak etkiler görülmüş ve diş plağındaki azalmalar %1,6 ile %25,8 arasında değişmiştir. Ayrıca, SnF₂'nin diş eti iltihabının gelişimi üzerinde hem doğrudan hem de dolaylı etkileri olduğu bulunmuştur. Doğrudan etki, antiinflamatuvar bir etkiye sahip olması iken dolaylı etki plak azalmasının neden olduğu diş eti iltihabının iyileştirilmesine dikkat çekilmektedir. Ayrıca, SnF₂ içeren bir diş macunu ile fırçalama, gece boyunca oluşan diş plaklarının yeniden büyümesini engellemede normal bir sodyum florürlü diş macunundan daha etkili olduğu tespit edilmiştir.

SnF₂'nin etkisinin 24 saatlik bir süreye yayıldığı görülmüştür (Rajendiran et al., 2021).

Kalay Klorür

Kalay klorür (SnCl₂), diş macunlarına ve ağız gargalarına mine ve dentin erozyonuna karşı önemli etkisi nedeniyle eklenen bir diğer kalay içeren tuzdur. Antieroziv etkileri in vitro, in situ ve in vivo olarak kanıtlanmıştır. Aynı zamanda antiseptik bir maddedir ve ağız bakterilerine karşı etkisi ilk olarak 1884 yılında Miller tarafından tespit edilmiştir (Rajendiran et al., 2021).

Çinko

Çinko (Zn), temel bir eser elementtir; vücutta kas dokusu, kemik ve deride bulunur. Ayrıca tükürükte, dişlerde ve diş plağında bulunur. Ağız mukozasının çinkonun en önemli rezervuarı olduğu ileri sürülmektedir. Çinko, plak kontrolü, uçucu kükürt bileşiklerinin inhibisyonu yoluyla ağız kokusunun azaltılması ve kristal büyüme modifikasyonu ve inhibisyonu yoluyla diştaşı oluşumunun azaltılması için antibakteriyel bir madde olarak diş macunlarına ve ağız gargalarına eklenmektedir. Geniş spektrumlu bir antibakteriyel aktiviteye sahiptir ve esas olarak bakteri hücrelerinin sitoplazmasını ve glikolitik enzimlerini hedef alarak ve glikoliz sürecini inhibe ederek etki eder (Phan, Buckner, Sheng, Baldeck, & Marquis, 2004).

Çinko tuzlarının mikrobiyal glikoliz üzerinde sergilediği inhibe edici aktivite tükürük pH'ına bağlıdır ve bakteriye özgüdür. *Streptococcus salivarius* ve *Streptococcus sobrinus*'ta görüldüğü gibi inhibisyon pH 7'de en yüksektir. İyi bir kalıcılığa sahiptir, uygulamadan sonra uzun saatler boyunca tükürük ve plak içinde kalır. İn vitro çalışmalar çinkonun tükürük zarı tarafından zarla kaplı

diş yüzeyine bağlanarak ve daha sonra tükürüğe desorbe olarak alındığını göstermektedir. Çinkonun tekrarlanan uygulamasının plakta birikme etkisi yarattığı gösterilmiştir. Çinko uygulamasının ayrıca dentin demineralizasyonunu önlediği ve remineralizasyonu desteklediği gösterilmiştir. Ayrıca hidroksiapatit kristal yüzeylerinde adsorpsiyon yoluyla mine ve hidroksiapatit çözünürlüğünü azaltır (Rajendiran et al., 2021).

Çinko, diş macunlarında ve ağız gargaralarında çinko oksit, çinko sitrat, çinko klorür, çinko laktat ve çinko sülfat gibi çeşitli tuzlar formunda kullanılır. Genellikle, çinko oksit, çinko sitrat veya çinko klorür, florürler veya triklosan ile birlikte diş macunlarında kullanılır. Çinko ayrıca belirli restoratif malzemelerde ve diş protezi yapıştırıcılarında kullanılır. Çinko tuzları ayrıca uçucu kükürt bileşiklerinin üretimini önler ve böylece ağız kokusunu azaltır. Çinkonun iletimi, kullanılan çinko tuzunun türüne ve kullanılan diş macunu veya ağız gargarasının dozajına bağlıdır. Tüketici Güvenliği Bilimsel Komitesi'ne göre, diş macunlarında suda çözünen çinko tuzlarının kullanımı yetişkinlerde ve 0,5-17 yaş arası çocuklarda güvenli kabul edilir. 5 yaşın altındaki çocuklarda ağız gargaralarının kullanımı önerilmediğinden, 6 yaşından itibaren çinko ağız gargaralarının kullanımı önerilir. Aşırı çinko alımı nispeten nadir görülse de uyuşma veya karıncalanma hissi ve sinir hasarı gibi bazı nörolojik etkiler, büyük miktarda çinko içeren diş protezi yapıştırıcılarını rutin olarak kullanan hastalarda aşırı çinko alımıyla ilişkilendirilmiştir (Rajendiran et al., 2021).

Probiyotikler

Probiyotikler, sağlıklı bir mikrobiyom düzenlemek için konakçıya verilen canlı bakterilerdir. Gargaralarda yaygın olarak

kullanılan bakteriler arasında *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* bulunur. Probiyotiklerin gargara olarak etkinliğine dair kanıtlar sınırlıdır. Gargaradaki *L salivarius* NK02, 28 günlük kullanımdan sonra periodontitisli hastalarda plak ve kanama skorlarının azalmasına, patojenik *A actynomycetancomitans* sayılarının azalmasına ve tükürük ve dişeti oluğu sıvısında komensal bakterilerin artmasına yol açmıştır (Sajedinejad et al., 2018).

Lactobacillus rhamnosus ve *Bifidobacterium* türlerinden dondurularak kurutulmuş toz içeren bir gargara, çocukların tükürüğünden ex vivo kültürlenmiş *S mutans* kolonilerini de azaltmıştır; ancak probiyotiklerin ve genel olarak ağız mikrobiyomunun etkinliğine dair bir kanıt yoktur, bu da "dengeleme" etkisi açısından gelecekteki araştırmalar için ilginç bir alan olabilir (Gedam & Katre, 2022).

Propolis

Propolis, arıların kovanlarını mühürlemek için kullandıkları mumlu maddeden yapılır. Periodontitis, gingivitis, çürük, plak, tekrarlayan aftöz ülserler ve farenjitte baskın olan türlere karşı in vitro antimikrobiyal aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Bununla birlikte, propolis gargarası ile daha düşük plak ve kanama skorları ve tükürükte daha düşük *S mutans* seviyeleri bildirilmiştir (Anauate Netto et al., 2013). Propolis tip-3 3%'ün Iietanolik özütü ile beş gün boyunca gargara yapmak, periodontal hastalıkla ilişkili uçucu kükürt bileşiği üreticilerinin mikrobiyal sayımlarını da azaltabilir ancak diğer gargaraların çoğunda olduğu gibi, ağız mikrobiyomu hakkında sınırlı bilgi bulunmaktadır (de Faveri et al., 2022).

Otlar

Son yıllarda, diş macunlarında ve ağız gargaralarında ot ve bitki özlerinin kullanımında artış olmuştur. Çoklu ilaca dirençli patojenlerin ortaya çıkması, ekonomik, güvenli ve etkili alternatiflere duyulan ihtiyaç, ağız hijyeni ürünlerinde bitkilerden elde edilen doğal fitokimyasalların kullanımının artmasına yol açmıştır. Aloe, kurkumin, okaliptüs yağı, meyan kökü, çay ağacı yağı, diş macunlarında ve ağız gargaralarında kullanım için yaygın olarak incelenen otlar ve bitki ürünlerinden bazılarıdır (Rajendiran et al., 2021).

Meyan kökü

Meyan kökü, *Glycyrrhiza glabra*'nın kökü, Asya ve Akdeniz ülkelerine özgü bir bitkidir. Tatlı tadı nedeniyle meyan kökü, yiyeceklerde, içeceklerde ve şekerlemelerde doğal bir tatlandırıcı ve aroma maddesi olarak kullanılır. Ayrıca, meyan kökü kökleri, sayısız sağlık faydası nedeniyle yüzyıllardır geleneksel Çin tıbbında ve Ayurveda'da kullanılmıştır (Messier, Epifano, Genovese, & Grenier, 2012).

Meyanın farmakolojik etkileri, glisirizik asit, glisiretik veya glisiretinik asit (GA) gibi zengin ikincil metabolitleri ile ilgilidir (Wang et al., 2013). Meyan kökü, antimikrobiyal, antiviral, antiülser, antiinflamatuvar, hepatoprotektif ve immün düzenleyici etkiler dahil olmak üzere birçok farmakolojik faydaya sahiptir (Hajiaghamohammadi, Ziaee, & Samimi, 2012; Shin et al., 2007).

Birkaç çalışma, ateroskleroz, mide ülseri, tüberküloz, immün yetmezlik, hepatik ve bakteriyel enfeksiyonlar ve kanser gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde meyan kökünün faydalarını vurgulamaktadır (Kalani, Chaturvedi, Alam, Khan, & Srivastava,

2015). Meyan kökü ayrıca diş çürüğü, diş eti iltihabı, periodontitis, kandidiyazis ve tekrarlayan aftöz ülserler gibi ağız hastalıklarında faydalı etkilere sahiptir. Çalışmalar, meyan kökü özlerinin ve biyoaktif meyan kökü bileşenlerinin ağızdaki mikrobiyal patojenler ve ağız hastalıklarında yer alan konak bağışıklık tepkisi üzerinde etkileri olduğunu göstermektedir (Messier et al., 2012).

Meyan kökü lolipolarının, günde iki kez 10 gün ve üç hafta süreyle kullanıldığında tükürük bakterisi sayısında keskin bir düşüşe yol açan karyojenik bakteri *S. mutans*'a karşı güvenli ve etkili olduğu bulunmuştur (Hu et al., 2011).

Meyan kökü polisakkarit özütü, gingivitis ve periodontitisin başlangıcı ve ilerlemesiyle ilişkili olan *P. gingivalis*'in azaltan etkileri göstermektedir. Çalışma ayrıca meyan kökünden izole edilen likokalkon A'nın *P. gingivalis* biyofilm oluşumunu ve konak bağışıklık tepkisini engellediğini göstermiştir (Feldman & Grenier, 2012).

Meyan kökü özütü, *A. actinomycetemcomitans* ve *P. gingivalis* LPS kaynaklı makrofajların IL-1 β , IL-6, IL-8 ve TNF- α mediyatörlerine karşı güçlü antiinflamatuvar etkiler göstermiştir (Bodet, La, Gafner, Bergeron, & Grenier, 2008). Bir in vivo çalışma ayrıca meyanın konak hücreler tarafından matris metalloproteinazlarının üretimini engellediğini ve kronik periodontitisli hastalarda doksisisiklin kadar etkili olduğunu göstermiştir (Farhad et al., 2013).

Meyan kökü şeker, lolipop, kapsül, tablet ve sıvı özütler şeklinde mevcuttur. Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi tarafından "genel olarak güvenli olarak kabul edilir" olarak listelenmiştir. Glisirizine karşı hassas olmayan kişiler için ve küçük

miktarlarda tüketildiğinde güvenli kabul edilir. Dünya Sağlık Örgütü' ne göre, günde 100 mg meyan kökü herhangi bir yan etki olmaksızın güvenli tüketilebilir. Ancak çalışmalar, özellikle glisirizine, yüksek dozlarda meyan köküne sürekli maruz kalmanın hipermineralokortikoid benzeri etkisi nedeniyle hipokalemiye, şiddetli hipertansiyona, metabolik alkaloz ve ödemlere yol açabileceğini göstermektedir (Isbrucker & Burdock, 2006).

Kurkumin

Kurkumin, yaygın olarak zerdeçal olarak bilinen *Curcuma longa* Linn bitkisinden elde edilen doğal bir polifenoldür. Zerdeçal esas olarak Hindistan, Çin ve diğer Asya ülkelerinde yetiştirilse de dünyanın diğer bölgelerinde de yaygındır. Yemek pişirmede baharat olarak, gıda renklendiricisi olarak ve kozmetiklerde kullanılır. Ayrıca geleneksel olarak binlerce yıldır bakteriyel enfeksiyonları ve iltihaplı hastalıkları tedavi etmek için Çin tıbbında ve Ayurveda tıbbında kullanılmıştır (Tilak, Banerjee, Mohan, & Devasagayam, 2004).

Kurkumin, birincil kurkuminoiddir ve zerdeçalın en çok araştırılan aktif bileşenidir. Anti-inflamatuar, hipoglisemik, hepatoprotektif, kardiyovasküler, antiartrit ve antimikrobiyal ve antikarsinogenik özellikler dahil olmak üzere çeşitli terapötik etkilere sahiptir. Diyabet, akciğer hastalığı, kardiyovasküler hastalık, artrit, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, yara iyileşmesi, cilt hastalıkları, mide ülseri ve kanser gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde potansiyel olarak faydalı olduğu gösterilmiştir (Rajendiran et al., 2021).

Çeşitli özellikleri nedeniyle kurkumin ayrıca diş eti iltihabı, periodontitis ve ağız kanseri gibi ağız hastalıklarının tedavisinde

terapötik etkilere sahiptir. Çalışmalar kurkumin ağız gargaralarının klorheksidin ağız gargaralarına benzer antiplak ve antigingivitis etkisine sahip olduğunu göstermektedir. Öğütülmüş kurkumin ile masaj yapmanın diş ağrısını ve şişliği ortadan kaldırdığı, kurkumin, tuz ve hardal yağı macununun uygulanmasının diş eti iltihabı ve periodontitisin belirtilerinde rahatlama sağladığı gösterilmiştir (Nagpal & Sood, 2013).

%2 tam kurkumin jeli kullanan lokal bir ilaç verme sisteminin, diştaşı temizliği ve kök yüzeyi düzeltme ile birlikte kullanıldığında kronik lokalize veya genel periodontitis tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (Behal, Mali, Gilda, & Paradkar, 2011).

Kurkumin ayrıca kemoterapi ve radyoterapinin etkilerini güçlendirir ve karsinomatöz hücreleri durdurur. Çalışmalarda emülsiyonlar, lipozomal kapsülleme, nanopartiküller, tabletler, kapsüller, jeller, tozlar, macunlar ve gargaralar gibi çeşitli kurkumin formülasyonları kullanılmıştır (Gupta, Patchva, & Aggarwal, 2013).

Kurkumin kullanımı, zayıf biyoyararlanımı nedeniyle, akut toksisite olmaksızın genel olarak güvenli kabul edilir. Klinik çalışmalar kurkuminin günde 12 g dozda bile iyi tolere edildiğini göstermektedir. Ancak alerjik kontakt dermatit ve kontakt ürtiker gibi yan etkiler bildirilmiştir (Liddle, Hull, Liu, & Powell, 2006).

Ağız Gargaralarının Kullanımları ve Etkileri

Klorheksidin ile ilgili çalışmaların sayısı yıllar içinde artmıştır, plak ve diş biyofilmi üzerindeki önemli etkisi doğrulanmaktadır. Tüm sistematik incelemeler, klorheksidinin plak ve diş eti skorlarında istatistiksel olarak önemli iyileştirmeler sağladığını doğrulamaktadır. Esansiyel yağlar içeren gargara daha iyi bir dental biyofilmi ve diş eti iltihabını önleyici özelliklerine

sahiptir. Diş biyofilmi kontrolündeki göreceli farklar, klorheksidin için üç ayda %31,6 ve %36 ve esansiyel yağlar için üç ayda %24 ve %35 olarak tespit edilmiştir (Takenaka, Ohsumi, & Noiri, 2019). Başka bir çalışma, %0,2 klorheksidin gargarasının, gingivitis hastalarından alınan supragingival plak örneklerindeki aerobik ve fakültatif bakterilere karşı esansiyel yağlar içeren gargaradan daha etkili olduğunu göstermiştir. Klorheksidin, 24 saat sonra ortalama 18,38 mm çapında bir inhibisyon bölgesi üretirken esansiyel yağlar içeren gargara, 24 saat sonra hiçbir inhibisyon alanı göstermemiştir. Ayrıca, iki hafta boyunca klorheksidin kullanıldıktan sonra ortalama bakteri sayısı 23,13 CFU azalırken, esansiyel yağlar içeren gargara, ortalama 19,75 CFU azalma üretti. Klorheksidinin antimikrobiyal etkisi, esansiyel yağlar içeren gargaraya göre, daha uzun süre devam ettiği yapılan çalışmalarda gözlenmiştir (Haerian-Ardakani et al., 2015).

Klorheksidin gargarası diş hekimliğinde cerrahi müdahaleden sonra sıklıkla kullanılır, genellikle periodontal ve implant cerrahilerinden sonra reçete edilir. Klorheksidin gargarası uygulanması en kolay olanıdır ve iyi hasta uyumu sağlar. Periodontal cerrahilerin tamamlanmasından sonra, klorheksidin gargaraları genellikle 2 hafta süreyle ve %0,1 ile %0,2 arasındaki konsantrasyonlarda reçete edilir. Diş hekimliğinde cerrahi prosedürlerden sonra, travma ve rahatsızlık nedeniyle ağız hijyeninin mekanik olarak sürdürülmesi zor veya hatta yönetilemez hale gelebilir. Bu nedenle, klorheksidin kullanımı oral biyofilm birikiminin önlenmesinde ve mekanik fırçalamanın mümkün olmadığı cerrahi alanlarda yeterli yara iyileşmesinin sağlanmasında profilaktik olarak kritik öneme sahiptir. Cerrahi sonrası komplikasyon riskini azaltır. Oral biyofilmler ayrıca implant

cerrahisinden sonra peri-implantitis gelişiminden sorumlu en yaygın etiyolojik faktörlerdir ve yara iyileşme sürecini olumsuz etkiler. Bu nedenle, diş eti dokularının sağlıklı biyolojik duruma geri döndürülmesinde biyofilm azaltılması kritik öneme sahiptir (Chye, Perrotti, Piattelli, Iaculli, & Quaranta, 2019).

Florürlü (F) klorheksidin içeren bir gargaranın etkinliğini değerlendiren yakın tarihli bir çalışma, klorheksidin- F kombinasyonunun tek başına klorheksidinden daha iyi bir plak önleyici etkinliğe sahip olduğunu göstermiştir. Kombinasyon, plak birikimi üzerinde daha iyi bir etkiye sahipken, klorheksidine eşit bir plak pH'ı düşüşüne neden olur. Bu sonuçlar, klorheksidin-F gargarasının bildirilen hiçbir yan etki olmaksızın çürükleri daha iyi azalttığına dair önceki kanıtlarla birleştirildiğinde, klorheksidin ağız gargaralarına umut verici bir alternatif olduğunu göstermektedir (Shukla, Saha, & Singh, 2016).

Klorheksidinin neden olduğu diş renklenmesinin belirgin yan etkisi, klorheksidinin plak önleyici aktivitesini etkilemeden bir renk bozulma önleyici sistemin eklenmesiyle önemli ölçüde azaltılmıştır (Marrelli, Amantea, & Tatullo, 2015). Renk bozulma önleyici sistem, leke puanlarında önemli bir azalma sağlarken, plak, diş eti iltihabı ve kanama puanlarında hiçbir fark görülmemiştir (Van Swaaij, van der Weijden, Bakker, Graziani, & Slot, 2020).

Yakın tarihli bir çalışmanın sonuçları, klorheksidinin bir anti-biyofilm peptidi 1018 ile birlikte oral biyofilm büyümesinin etkili bir şekilde kontrol edilmesi için kullanılabileceğini göstermektedir. Klorheksidin ve geniş spektrumlu bir peptidin birlikte kullanımı, bakteri hücrelerini öldürmede güçlü bir katkıya sahip olduğunu göstermiştir (Rajendiran et al., 2021).

Tek başına ağız hijyeni ürünü olarak kullanıldığında, setilpiridinyum klorür ağız gargaraları diş plağının olgunlaşmasını bozarak diş eti iltihabını önemli ölçüde azaltmıştır. Setilpiridinyum klorür ağız gargaraları, yeni bakteri kolonilerinin edinilmesini ve birikmesini önleyerek sağlıklı plağın bileşimini olgunlaşmamış halinde korur. Böylece olgun plaktan kaynaklanan diş eti iltihabını önlerler (Teng et al., 2016).

Sekiz ticari ağız gargarasının *Candida albicans* ve bir grup viridans streptokok virülans faktörleri üzerindeki in vitro etkilerini değerlendiren başka bir çalışmanın sonuçları hem setilpiridinyum klorür hem de klorheksidin içeren ağız gargaralarının ağız sağlığı için pozitif bir denge sağlayabileceğini ve ağız boşluğunun mikrobiyal homeostazını koruyabileceğini düşündürmektedir. Sonuçlar, yalnızca setilpiridinyum klorür içeren ağız gargaralarının *C. albicans*'ın maya formunun hem biyotik hem de abiyotik yüzeylere yapışmasını bozduğunu göstermiştir. Ayrıca, setilpiridinyum klorür içeren gargaralar, *Streptococcus salivarius* tarafından biyofilm oluşumunu, klorheksidin içeren gargarlardan daha etkili bir şekilde ve daha az yan etkiyle bozarak klorheksidine iyi bir alternatif olma potansiyeli göstermektedir (Ardizzoni et al., 2018).

Klorheksidin ve setilpiridinyum klorür içeren iki yeni gargara formülasyonunun karşılaştırmalı bir çalışması (%0,12 klorheksidin ve %0,05 setilpiridinyum klorür, %0,03 klorheksidin ve %0,05 setilpiridinyum klorür), kronik periodontitisli hastalarda diştaşı temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi işleminden sonra %0,12 klorheksidin ve %0,05 setilpiridinyum klorür 'ün daha yüksek plak azaltma seviyeleriyle sonuçlandığını göstermiştir. Yeni formülasyon, aynı aktif bileşenlere sahip (%0,12 klorheksidin ve

%0,05 setilpiridinyum klorür) ticari olarak satılan gargaradan daha etkili olup periodontal patojenler üzerinde etkili bir azalmaya neden olmuştur (Garcia-Gargallo et al., 2017).

Başka bir çalışmanın sonuçları, %0,12 klorheksidin ve %0,05 setilpiridinyum klorür gargarasının, %0,20 klorheksidin gargarasıyla aynı plak önleyici ve diş eti iltihabı önleyici etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Kombinasyon ayrıca klorheksidinin tek başına kullanılmasına kıyasla daha az yan etki göstermiştir. Setilpiridinyum klorürün eklenmesi, klorheksidinin asıl mekanizmasını korurken, gargara formülasyonundaki klorheksidin yüzdesinin azaltılmasını ve yan etkilerin azaltılmasını sağlar. Ek olarak, %0,03 klorheksidin ve %0,05 setilpiridinyum klorür içeren bir gargara, mekanik plak temizliği ile birlikte kullanıldığında peri-implant mukozitisinin yönetiminde faydalar sağlamıştır. Ağız gargarası kombinasyonu, çalışma deneklerinin %58'inde mukozitisin tamamen tedavisini sağlamış ve tüm deneklerde mukozitis gelişimini önlemiştir (Pulcini et al., 2019).

Günlük ağız bakım rejimine bir kalay florürlü (SnF_2) diş macunu eklemenin, diş taşı birikimi, diş plağı, diş eti iltihabı, dişlerde renklenme ve ağız kokusunun azaltılması dahil olmak üzere birden fazla ağız sağlığı yararı sağladığı gösterilmiştir. Son zamanlarda yapılan sistematik bir inceleme, SnF_2 ve kalsiyum fosfat mineralizasyon inhibitörü içeren bir diş macununun diş taşı oluşumunda önemli bir azalma sağladığına dair kanıt bulmuştur. Bu diş macununun ayrıca renklenmeyi azaltmada önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. İnceleme ayrıca bir SnF_2 diş macununun yüksek plak önleyici etkisini de göstermiştir. SnF_2 kullanımıyla hem kısa vadeli hem de uzun vadeli antiplak etkiler görülmüş ve diş plağındaki azalmalar %1,6 ile %25,8 arasında değişmiştir. Ayrıca,

SnF₂'nin diş eti iltihabının gelişimi üzerinde hem doğrudan hem de dolaylı etkileri olduğu bulunmuştur. Doğrudan etki olarak, antiinflamatuvar olması, dolaylı etki olarak plak azalmasının neden olduğu diş eti iltihabını iyileştirebilmesine dikkat çekilmektedir (Sensabaugh & Sagel, 2009).

%1 çinko fosfatla stabilize edilmiş %0,454 SnF₂ içeren bir diş macununun hem in vitro hem de klinik çalışmalarda plak, diş eti iltihabı, dentin aşırı duyarlılığı ve renklenmeleri önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Kontrol grubu olarak florürlü diş macunuyla karşılaştırıldığında altı aylık bir süre boyunca plak biyofilmini etkili bir şekilde kontrol ettiği ve diş eti iltihabını azalttığı gözlenmiştir. İn vitro çalışmalardan elde edilen sonuçlar, kalay, çinko, silikon ve bir fosfattan oluşan bir yapı ile dentin tübüllerinin etkili bir şekilde tıkanmasını sağladığını göstermiştir. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında 4. ve 8. hafta muayenelerinde dokusal dentin aşırı duyarlılık puanlarında ve hava üfleme aşırı duyarlılık puanlarında klinik olarak istatistiksel olarak anlamlı iyileşme görülmüştür. Ayrıca aşındırıcı olmayan bir SnF₂ jeli ve normal bir florürlü diş macunuyla karşılaştırıldığında herhangi bir olumsuz etki olmaksızın gelişmiş diş renklenmesini önlediği ve giderdiği gösterilmiştir (Seriwatanachai et al., 2019).

Klinik bir çalışmada, saf deneysel florür solüsyonlarının (NaF, SnF₂, AmF, Na₂PO₃F) ve kalay klorürün (SnCl₂) etkinliği, in situ koşullar altında başlangıçtaki oral biyofilm açısından değerlendirilmiştir. NaF ve Na₂PO₃F (sodyum florofosfat) ile önemli bir etki görülmezken hem saf SnF₂ hem de SnCl₂ solüsyonlarıyla gargara, başlangıçtaki bakteriyel kolonizasyonu önemli ölçüde azaltmıştır. SnF₂ ve SnCl₂'nin etkileri arasında hiçbir fark görülmemiştir. Her iki Sn çözeltilisinin kullanımından sonra, daha

kalın bir bazal tabaka, daha az elektron yoğun granüler ve küresel bir tabaka ile değişmiş bir pelik l yapısı tespit edilerek etkiler esas olarak kalay iyonlarının içeriğine bağlı olduğu gözlendi. Pelik l kalınlığındaki artış, bakteriyel yapışmayı ve canlılığı azalttı. Bu nedenle, pelik lın koruyucu özelliklerinin her iki kalay içeren   zeltiyle (SnF_2 ve SnCl_2) iyileştirildiği gösterilmiştir (Kirsch et al., 2019).

Kalay klorür ve aminflor r içeren yeni bir deneysel diş macunu geliştirildi, plak ve diş eti iltihabı inhibisyonu üzerindeki etkileri bir sodyum monoflorofosfat diş macunu ile karşılaştırılarak incelendi. Yeni diş macununun on iki haftalık kullanımı, monoflorofosfat diş macunu ile karşılaştırıldığında plağı istatistiksel olarak önemli ölçüde azalttığı gözlendi. Kanama ve diş eti iltihabı da önemli ölçüde azalırken, iki grup arasında klinik olarak önemli bir fark gözlenmedi. Olumsuz etkiler arasında, test grubundaki hastalarda sıklıkla görülen diş ve dil renklenmeleri, çalışmanın sonunda diş profilaksisi ile tamamen ortadan kaldırıldı (Lorenz, Hoffmann, Heumann, & Noack, 2019).

%0,96  inko ( inko oksit, çinko sitrat), %1,5 L-arginin ve 1450 ppm veya 1000 ppm florür (sodyum florür gibi) içeren iki yeni florürlü diş macununun dişlerdeki, çoklu yumuşak doku bölgelerindeki ve tükürükte bulunan oral bakterileri azaltmadaki etkileri yalnızca florür içeren bir diş macunuyla karşılaştırıldı. Çinko oksit, çinko sitrat artı arginin içeren her iki yeni diş macunu da, yalnızca florür içeren diş macununa kıyasla, günde iki kez fir alamanın 29. gününden 12 saat sonra dişlerde, dilde, yanaklarda, diş etlerinde ve tükürükte oral bakterilerde istatistiksel olarak anlamlı azalmalara yol açtığı gözlenmiştir. İki test diş macununun klinik olarak eşdeğer olduğu gösterildi ve sonuçlar, bu yeni diş

macunlarının düzenli olarak günde iki kez kullanılmasının tüm ağız için 12 saatlik antibakteriyel koruma sağladığını gösterdi (Rajendiran et al., 2021).

ZnCl₂ ve setilpiridinyum klorürün, peri-implant hastalığına ve ağız kokusuna neden olduğu bilinen *Streptococcus mutans*, *Streptococcus aureus*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Treponema denticola* ve *Tannerella forsythia* olmak üzere yedi bakteri suşunun büyümesini engellediği gösterilmiştir. ZnCl₂, setilpiridinyum klorür veya her ikisinin bir kombinasyonunu içeren ticari bir ağız gargarası, %2,5 setilpiridinyum klorür ile %0,25 ZnCl₂ veya %0,25 setilpiridinyum klorür ile %2,5 ZnCl₂ konsantrasyonunda ortama eklenip sonuçlara bakıldığında hem ZnCl₂ hem de setilpiridinyum klorür, *T. denticola* hariç test edilen bakteri suşlarının neredeyse tamamının büyümesini bastırdığı gözlenmiştir. ZnCl₂'nin setilpiridinyum klorür ile kombinasyonunun, *T. denticola* ve *P. gingivalis* hariç hemen hemen tüm test edilen suşların büyümesi üzerinde en büyük inhibitör aktiviteye sahip olduğu görüldü. ZnCl₂ genel olarak bakteriyel büyümeyi baskılamada setilpiridinyum klorürden daha etkiliydi. ZnCl₂, *P. gingivalis* üzerinde en önemli inhibitör etkiyi gösterdi. Dahası, setilpiridinyum klorürün *T. denticola*'nın büyümesi üzerinde herhangi bir inhibitör etkisi yokken, ZnCl₂ bunun üzerinde bir miktar inhibitör etki gösterdiği tespit edilmiştir (Rajendiran et al., 2021).

Sıçanlar üzerinde yapılan son bir çalışma, glisiretinik asitin (GA) periodontal yıkımı engellediğini gösterdi. Sıçan dişeti sulkusuna meyan kökü bileşeni olan GA'nın topikal uygulaması, LPS kaynaklı deneysel periodontitiste bağlanma kaybını, alveolar kemik rezorpsiyonunu, LPS invazyonunu, bağışıklık

komplekslerinin oluşumunu ve inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonunu engellediği gözlenmiştir (Sidhu et al., 2020).

Kronik diş eti iltihabı hastalarında %0,1'lik bir kurkumin gargarasının (kirkumin özütünün damıtılmış suda çözülmesiyle hazırlanması) kullanılmasının plak azaltımında %0,2'lik bir klorheksidin gargarasının etkisine benzer olduğu, diş eti iltihabını azaltmada ve reaktif oksijen metabolitlerini azaltmada klorheksidin gargarasından daha iyi olduğu bulunmuştur. Kurkumin ve klorheksidin grupları arasında plak indeksi puanlarında anlamlı olmayan bir fark görülürken, kurkumin grubunda klorheksidin grubuna kıyasla diş eti indeksinde anlamlı bir azalma görülmüştür. Dolayısıyla klinik çalışmanın sonuçları, anti-inflamatuvar ve antioksidatif özellikleri nedeniyle kurkumin gargaralarının klorheksidin gargaralarına potansiyel bir alternatif olduğunu göstermektedir (Arunachalam, Sudhakar, Vasanth, Khumukchum, & Selvam, 2017).

Başka bir klinik çalışma da %0,1 kurkumin gargarasının %0,2 klorheksidin gargarasına benzer antiplak ve anti-gingivitis etkinliğine sahip olduğunu gösterdi. Kurkumin, klorheksidin ve plasebo gargaraları orta ila şiddetli gingivitisli denekler tarafından 28 gün boyunca kullanıldı. Plak, gingival ve sulkus kanama endeksleri 0, 7, 14 ve 28. günlerde kaydedildi. Klorheksidin ve kurkumin gargaralarının plak, gingival ve sulkus kanama indekslerinde benzer ortalama bir göreceli azalmaya sahip olduğu görüldü. Sonuçlar, hem klorheksidin hem de kurkumin gargaralarının diş taşı temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesine yardımcı olarak etkili bir şekilde kullanılabileceğini göstermektedir (Chatterjee, Debnath, & Rao, 2017).

Klorheksidin (%0,2) gargarası, ağız sağığı uygulayıcıları, ağız hastalığı olan ve olmayan bireyler tarafından ağız boşluğındaki bakteri yükünü azaltmak için ağız hastalıklarını önleme ve yönetme bahanesiyle kullanılan en yaygın kullanılan antimikrobiyal ajanlardan biridir. Daha yerleşik mekanizmalar, klorheksidin hücre zarı geçirgenliğini artırarak bakteri öldürücü olduğunu ve hücre lizi nedeniyle nükleotidler de dahil olmak üzere hücre içi bileşenlerin kaybına yol açtığını ayrıntılı olarak açıklamaktadır. Gerçekten de klorheksidin periodontal hastalığın yönetimi için, özellikle ağız hijyeni ve cerrahi olmayan tedaviye ek olarak başarıyla kullanılmaktadır (Z. L. S. Brookes et al., 2021).

Esas olarak plak, diş eti iltihabı ve periodontitisin önlenmesi ve yönetiminde diş macunları ve ağız gargaralarının çeşitli bileşenlerinin etkisi farklıdır. Klorheksidin en çok çalışılan kimyasal madde olduğu, bunu setilpiridinyum klorür ve florürlerin izlediğı belirtilebilir. Meyan kökü ve kurkumin gibi bitkiler, bitkisel olmayan bileşenler gibi potansiyel etkinlik göstermektedir. Ancak, bunları bitkisel olmayan bileşenlere alternatif olarak önermek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Ancak, kanıtlar, diş macunları ve ağız gargaralarında kimyasal plak kontrol ajanlarının kullanımının plak birikimini önlemede ve periodontal hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde etkili olduğunu göstermektedir (Rajendiran et al., 2021).

Kaynakça

Allmyr, M., Panagiotidis, G., Sparve, E., Diczfalussy, U., & Sandborgh-Englund, G. (2009). Human exposure to triclosan via toothpaste does not change CYP3A4 activity or plasma concentrations of thyroid hormones. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 105(5), 339-344. doi:10.1111/j.1742-7843.2009.00455.x

Alvarez, D. M., Duarte, L. F., Corrales, N., Smith, P. C., & Gonzalez, P. A. (2020). Cetylpyridinium chloride blocks herpes simplex virus replication in gingival fibroblasts. *Antiviral Res*, 179, 104818. doi:10.1016/j.antiviral.2020.104818

Anauate Netto, C., Marcucci, M. C., Paulino, N., Anido-Anido, A., Amore, R., de Mendonca, S., . . . Bretz, W. A. (2013). Effects of typified propolis on mutans streptococci and lactobacilli: a randomized clinical trial. *Braz Dent Sci*, 16(2), 31-36. doi:10.14295/bds.2013.v16i2.879

Ardizzoni, A., Pericolini, E., Paulone, S., Orsi, C. F., Castagnoli, A., Oliva, I., . . . Blasi, E. (2018). In vitro effects of commercial mouthwashes on several virulence traits of *Candida albicans*, viridans streptococci and *Enterococcus faecalis* colonizing the oral cavity. *PLoS One*, 13(11), e0207262. doi:10.1371/journal.pone.0207262

Arunachalam, L. T., Sudhakar, U., Vasanth, J., Khumukchum, S., & Selvam, V. V. (2017). Comparison of anti-plaque and anti-gingivitis effect of curcumin and chlorhexidine mouth rinse in the treatment of gingivitis: A clinical and biochemical study. *J Indian Soc Periodontol*, 21(6), 478-483. doi:10.4103/jisp.jisp_116_17

Bartold, P. M., & Van Dyke, T. E. (2019). An appraisal of the role of specific bacteria in the initial pathogenesis of periodontitis. *J Clin Periodontol*, 46(1), 6-11. doi:10.1111/jcpe.13046

Behal, R., Mali, A. M., Gilda, S. S., & Paradkar, A. R. (2011). Evaluation of local drug-delivery system containing 2% whole turmeric gel used as an adjunct to scaling and root planing in chronic periodontitis: A clinical and microbiological study. *J Indian Soc Periodontol*, 15(1), 35-38. doi:10.4103/0972-124X.82264

Berchier, C. E., Slot, D. E., & Van der Weijden, G. A. (2010). The efficacy of 0.12% chlorhexidine mouthrinse compared with 0.2% on plaque accumulation and periodontal parameters: a systematic review. *J Clin Periodontol*, 37(9), 829-839. doi:10.1111/j.1600-051X.2010.01575.x

Bodet, C., La, V. D., Gafner, S., Bergeron, C., & Grenier, D. (2008). A licorice extract reduces lipopolysaccharide-induced proinflammatory cytokine secretion by macrophages and whole blood. *J Periodontol*, 79(9), 1752-1761. doi:10.1902/jop.2008.080052

Bonacorsi, C., Raddi, M. S., & Carlos, I. Z. (2004). Cytotoxicity of chlorhexidine digluconate to murine macrophages and its effect on hydrogen peroxide and nitric oxide induction. *Braz J Med Biol Res*, 37(2), 207-212. doi:10.1590/s0100-879x2004000200007

Brookes, Z., Teoh, L., Cieplik, F., & Kumar, P. (2023). Mouthwash Effects on the Oral Microbiome: Are They Good, Bad, or Balanced? *Int Dent J*, 73 Suppl 2(Suppl 2), S74-S81. doi:10.1016/j.identj.2023.08.010

Brookes, Z. L. S., Belfield, L. A., Ashworth, A., Casas-Agustench, P., Raja, M., Pollard, A. J., & Bescos, R. (2021). Effects of chlorhexidine mouthwash on the oral microbiome. *J Dent*, *113*, 103768. doi:10.1016/j.jdent.2021.103768

Brookes, Z. L. S., Bescos, R., Belfield, L. A., Ali, K., & Roberts, A. (2020). Current uses of chlorhexidine for management of oral disease: a narrative review. *J Dent*, *103*, 103497. doi:10.1016/j.jdent.2020.103497

Cekici, A., Kantarci, A., Hasturk, H., & Van Dyke, T. E. (2014). Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol 2000*, *64*(1), 57-80. doi:10.1111/prd.12002

Chapple, C. R., & Osman, N. I. (2015). Crystallizing the Definition of Underactive Bladder Syndrome, a Common but Under-recognized Clinical Entity. *Low Urin Tract Symptoms*, *7*(2), 71-76. doi:10.1111/luts.12101

Chapple, I. L. C., Mealey, B. L., Van Dyke, T. E., Bartold, P. M., Dommisch, H., Eickholz, P., . . . Yoshie, H. (2018). 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*, *89 Suppl 1*, S74-S84. doi:10.1002/JPER.17-0719

Chatterjee, A., Debnath, K., & Rao, N. K. H. (2017). A comparative evaluation of the efficacy of curcumin and chlorhexidine mouthrinses on clinical inflammatory parameters of gingivitis: A double-blinded randomized controlled clinical study. *J*

Indian Soc Periodontol, 21(2), 132-137.
doi:10.4103/jisp.jisp_136_17

Chye, R. M. L., Perrotti, V., Piattelli, A., Iaculli, F., & Quaranta, A. (2019). Effectiveness of Different Commercial Chlorhexidine-Based Mouthwashes After Periodontal and Implant Surgery: A Systematic Review. *Implant Dent*, 28(1), 74-85. doi:10.1097/ID.0000000000000854

de Faveri, M., Pupio, G. C., Koo, H., Bueno-Silva, B., de Oliveira, K. M., Figueiredo, L. C., . . . Fujimaki, M. (2022). The effect of Brazilian propolis type-3 against oral microbiota and volatile sulfur compounds in subjects with morning breath malodor. *Clin Oral Investig*, 26(2), 1531-1541. doi:10.1007/s00784-021-04125-x

Farhad, S. Z., Aminzadeh, A., Mafi, M., Barekatin, M., Naghney, M., & Ghafari, M. R. (2013). The effect of adjunctive low-dose doxycycline and licorice therapy on gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 levels in chronic periodontitis. *Dent Res J (Isfahan)*, 10(5), 624-629. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24348620>

Feldman, M., & Grenier, D. (2012). Cranberry proanthocyanidins act in synergy with licochalcone A to reduce *Porphyromonas gingivalis* growth and virulence properties, and to suppress cytokine secretion by macrophages. *J Appl Microbiol*, 113(2), 438-447. doi:10.1111/j.1365-2672.2012.05329.x

Feres, M., Cortelli, S. C., Figueiredo, L. C., Haffajee, A. D., & Socransky, S. S. (2004). Microbiological basis for periodontal therapy. *J Appl Oral Sci*, 12(4), 256-266. doi:10.1590/s1678-77572004000400002

Figuerro, E., Serrano, J., Arweiler, N. B., Auschill, T. M., Gurkan, A., & Emingil, G. (2023). Supra and subgingival application of antiseptics or antibiotics during periodontal therapy. *Periodontol 2000*. doi:10.1111/prd.12511

Garcia-Gargallo, M., Zurlohe, M., Montero, E., Alonso, B., Serrano, J., Sanz, M., & Herrera, D. (2017). Evaluation of new chlorhexidine- and cetylpyridinium chloride-based mouthrinse formulations adjunctive to scaling and root planing: pilot study. *Int J Dent Hyg*, 15(4), 269-279. doi:10.1111/idh.12254

Gedam, K. Y., & Katre, A. N. (2022). Efficacy of Probiotic, Chlorhexidine, and Sodium Fluoride Mouthrinses on Mutans Streptococci in 8- to 12-Year-Old Children: A Crossover Randomized Trial. *Lifestyle Genom*, 15(1), 35-44. doi:10.1159/000519916

Gunsolley, J. C. (2010). Clinical efficacy of antimicrobial mouthrinses. *J Dent*, 38 Suppl 1, S6-10. doi:10.1016/S0300-5712(10)70004-X

Gupta, S. C., Patchva, S., & Aggarwal, B. B. (2013). Therapeutic roles of curcumin: lessons learned from clinical trials. *AAPS J*, 15(1), 195-218. doi:10.1208/s12248-012-9432-8

Haerian-Ardakani, A., Rezaei, M., Talebi-Ardakani, M., Keshavarz Valian, N., Amid, R., Meimandi, M., . . . Ariankia, A. (2015). Comparison of Antimicrobial Effects of Three Different Mouthwashes. *Iran J Public Health*, 44(7), 997-1003. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26576378>

Hajiaghamohammadi, A. A., Ziaee, A., & Samimi, R. (2012). The efficacy of licorice root extract in decreasing transaminase

activities in non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled clinical trial. *Phytother Res*, 26(9), 1381-1384. doi:10.1002/ptr.3728

Haps, S., Slot, D. E., Berchier, C. E., & Van der Weijden, G. A. (2008). The effect of cetylpyridinium chloride-containing mouth rinses as adjuncts to toothbrushing on plaque and parameters of gingival inflammation: a systematic review. *Int J Dent Hyg*, 6(4), 290-303. doi:10.1111/j.1601-5037.2008.00344.x

Haydari, M., Bardakci, A. G., Koldsland, O. C., Aass, A. M., Sandvik, L., & Preus, H. R. (2017). Comparing the effect of 0.06% -, 0.12% and 0.2% Chlorhexidine on plaque, bleeding and side effects in an experimental gingivitis model: a parallel group, double masked randomized clinical trial. *BMC Oral Health*, 17(1), 118. doi:10.1186/s12903-017-0400-7

Hu, C. H., He, J., Eckert, R., Wu, X. Y., Li, L. N., Tian, Y., . . . Shi, W. Y. (2011). Development and evaluation of a safe and effective sugar-free herbal lollipop that kills cavity-causing bacteria. *Int J Oral Sci*, 3(1), 13-20. doi:10.4248/IJOS11005

Hurley, E., Barrett, M. P. J., Kinirons, M., Whelton, H., Ryan, C. A., Stanton, C., . . . O'Toole, P. W. (2019). Comparison of the salivary and dentinal microbiome of children with severe-early childhood caries to the salivary microbiome of caries-free children. *BMC Oral Health*, 19(1), 13. doi:10.1186/s12903-018-0693-1

Isbrucker, R. A., & Burdock, G. A. (2006). Risk and safety assessment on the consumption of Licorice root (*Glycyrrhiza* sp.), its extract and powder as a food ingredient, with emphasis on the pharmacology and toxicology of glycyrrhizin. *Regul Toxicol Pharmacol*, 46(3), 167-192. doi:10.1016/j.yrtph.2006.06.002

Jeffcoat, M., Parry, S., Gerlach, R. W., & Doyle, M. J. (2011). Use of alcohol-free antimicrobial mouth rinse is associated with decreased incidence of preterm birth in a high-risk population. *Am J Obstet Gynecol*, 205(4), 382 e381-386. doi:10.1016/j.ajog.2011.07.016

Kalani, K., Chaturvedi, V., Alam, S., Khan, F., & Srivastava, S. K. (2015). Anti-tubercular agents from *Glycyrrhiza glabra*. *Curr Top Med Chem*, 15(11), 1043-1049. doi:10.2174/1568026615666150317223323

Kirsch, J., Hannig, M., Winkel, P., Basche, S., Leis, B., Putz, N., . . . Hannig, C. (2019). Influence of pure fluorides and stannous ions on the initial bacterial colonization in situ. *Sci Rep*, 9(1), 18499. doi:10.1038/s41598-019-55083-0

Kumar, P. S. (2021). Microbial dysbiosis: The root cause of periodontal disease. *J Periodontol*, 92(8), 1079-1087. doi:10.1002/JPER.21-0245

Kumar, S. (2019). Evidence-Based Update on Diagnosis and Management of Gingivitis and Periodontitis. *Dent Clin North Am*, 63(1), 69-81. doi:10.1016/j.cden.2018.08.005

Lamont, R. J., & Hajishengallis, G. (2015). Polymicrobial synergy and dysbiosis in inflammatory disease. *Trends Mol Med*, 21(3), 172-183. doi:10.1016/j.molmed.2014.11.004

Lang, N. P., Schatzle, M. A., & Loe, H. (2009). Gingivitis as a risk factor in periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 36 Suppl 10, 3-8. doi:10.1111/j.1600-051X.2009.01415.x

Liddle, M., Hull, C., Liu, C., & Powell, D. (2006). Contact urticaria from curcumin. *Dermatitis*, 17(4), 196-197. doi:10.2310/6620.2006.06004

Lorenz, K., Hoffmann, T., Heumann, C., & Noack, B. (2019). Effect of toothpaste containing amine fluoride and stannous chloride on the reduction of dental plaque and gingival inflammation. A randomized controlled 12-week home-use study. *Int J Dent Hyg*, 17(3), 237-243. doi:10.1111/idh.12392

Marrelli, M., Amantea, M., & Tatullo, M. (2015). A comparative, randomized, controlled study on clinical efficacy and dental staining reduction of a mouthwash containing Chlorhexidine 0.20% and Anti Discoloration System (ADS). *Ann Stomatol (Roma)*, 6(2), 35-42. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26330902>

Messier, C., Epifano, F., Genovese, S., & Grenier, D. (2012). Licorice and its potential beneficial effects in common oro-dental diseases. *Oral Dis*, 18(1), 32-39. doi:10.1111/j.1601-0825.2011.01842.x

Nagpal, M., & Sood, S. (2013). Role of curcumin in systemic and oral health: An overview. *J Nat Sci Biol Med*, 4(1), 3-7. doi:10.4103/0976-9668.107253

Nazir, M. A. (2017). Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *Int J Health Sci (Qassim)*, 11(2), 72-80. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28539867>

Phan, T. N., Buckner, T., Sheng, J., Baldeck, J. D., & Marquis, R. E. (2004). Physiologic actions of zinc related to inhibition of acid

and alkali production by oral streptococci in suspensions and biofilms. *Oral Microbiol Immunol*, 19(1), 31-38. doi:10.1046/j.0902-0055.2003.00109.x

Poppolo Deus, F., & Ouanounou, A. (2022). Chlorhexidine in Dentistry: Pharmacology, Uses, and Adverse Effects. *Int Dent J*, 72(3), 269-277. doi:10.1016/j.identj.2022.01.005

Puig Silla, M., Montiel Company, J. M., & Almerich Silla, J. M. (2008). Use of chlorhexidine varnishes in preventing and treating periodontal disease. A review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 13(4), E257-260. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18379452>

Pulcini, A., Bollain, J., Sanz-Sanchez, I., Figuero, E., Alonso, B., Sanz, M., & Herrera, D. (2019). Clinical effects of the adjunctive use of a 0.03% chlorhexidine and 0.05% cetylpyridinium chloride mouth rinse in the management of peri-implant diseases: A randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*, 46(3), 342-353. doi:10.1111/jcpe.13088

Rajendiran, M., Trivedi, H. M., Chen, D., Gajendrareddy, P., & Chen, L. (2021). Recent Development of Active Ingredients in Mouthwashes and Toothpastes for Periodontal Diseases. *Molecules*, 26(7). doi:10.3390/molecules26072001

Richards, D. (2018). The effectiveness of interproximal oral hygiene aids. *Evid Based Dent*, 19(4), 107-108. doi:10.1038/sj.ebd.6401341

Sajedinejad, N., Paknejad, M., Houshmand, B., Sharafi, H., Jelodar, R., Shahbani Zahiri, H., & Noghabi, K. A. (2018). *Lactobacillus salivarius* NK02: a Potent Probiotic for Clinical

Application in Mouthwash. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 10(3), 485-495. doi:10.1007/s12602-017-9296-4

Sensabaugh, C., & Sagel, M. E. (2009). Stannous fluoride dentifrice with sodium hexametaphosphate: review of laboratory, clinical and practice-based data. *J Dent Hyg*, 83(2), 70-78. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19470232>

Seriwatanachai, D., Triratana, T., Kraivaphan, P., Amaornchat, C., Mateo, L. R., Sabharwal, A., . . . Zhang, Y. P. (2019). Effect of stannous fluoride and zinc phosphate dentifrice on dental plaque and gingivitis: A randomized clinical trial with 6-month follow-up. *J Am Dent Assoc*, 150(4S), S25-S31. doi:10.1016/j.adaj.2019.01.003

Shin, Y. W., Bae, E. A., Lee, B., Lee, S. H., Kim, J. A., Kim, Y. S., & Kim, D. H. (2007). In vitro and in vivo antiallergic effects of Glycyrrhiza glabra and its components. *Planta Med*, 73(3), 257-261. doi:10.1055/s-2007-967126

Shukla, N., Saha, S., & Singh, S. (2016). Effect of Chlorhexidine with Fluoride Mouthrinse on Plaque Accumulation, Plaque pH - A Double Blind Parallel Randomized Clinical Trial. *J Clin Diagn Res*, 10(7), ZC62-65. doi:10.7860/JCDR/2016/18080.8186

Sidhu, P., Shankargouda, S., Rath, A., Hesarghatta Ramamurthy, P., Fernandes, B., & Kumar Singh, A. (2020). Therapeutic benefits of liquorice in dentistry. *J Ayurveda Integr Med*, 11(1), 82-88. doi:10.1016/j.jaim.2017.12.004

Takenaka, S., Ohsumi, T., & Noiri, Y. (2019). Evidence-based strategy for dental biofilms: Current evidence of mouthwashes on

dental biofilm and gingivitis. *Jpn Dent Sci Rev*, 55(1), 33-40. doi:10.1016/j.jdsr.2018.07.001

Teng, F., He, T., Huang, S., Bo, C. P., Li, Z., Chang, J. L., . . . Ling, J. Q. (2016). Cetylpyridinium chloride mouth rinses alleviate experimental gingivitis by inhibiting dental plaque maturation. *Int J Oral Sci*, 8(3), 182-190. doi:10.1038/ijos.2016.18

Tilak, J. C., Banerjee, M., Mohan, H., & Devasagayam, T. P. (2004). Antioxidant availability of turmeric in relation to its medicinal and culinary uses. *Phytother Res*, 18(10), 798-804. doi:10.1002/ptr.1553

Tonetti, M. S., & Sanz, M. (2019). Implementation of the new classification of periodontal diseases: Decision-making algorithms for clinical practice and education. *J Clin Periodontol*, 46(4), 398-405. doi:10.1111/jcpe.13104

Van Swaaij, B. W. M., van der Weijden, G. A. F., Bakker, E. W. P., Graziani, F., & Slot, D. E. (2020). Does chlorhexidine mouthwash, with an anti-discoloration system, reduce tooth surface discoloration without losing its efficacy? A systematic review and meta-analysis. *Int J Dent Hyg*, 18(1), 27-43. doi:10.1111/idh.12402

Wang, X., Zhang, H., Chen, L., Shan, L., Fan, G., & Gao, X. (2013). Liquorice, a unique "guide drug" of traditional Chinese medicine: a review of its role in drug interactions. *J Ethnopharmacol*, 150(3), 781-790. doi:10.1016/j.jep.2013.09.055

Witt, J. J., Walters, P., Bsoul, S., Gibb, R., Dunavent, J., & Putt, M. (2005). Comparative clinical trial of two antigingivitis mouthrinses. *Am J Dent*, 18 Spec No, 15A-17A. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16178131>

BÖLÜM V

Osseointegrasyon, Osseointegrasyonun Ölçümü ve Belirteçleri

Damla Eda YAPICI GÜLBEY¹

Osseointegrasyon Tanımı ve Tarihçesi

Modern implantın tarihi, titanyum implantın tanıtımı ile başlamış, 1950’li yıllarda isviçreli bir anatomi profesörü olan Per-Ingvar Brånemark, kemikteki kan dolaşımını incelerken tasüfen bir bulgu buldu. Kemiğe gelen yük ile başa çıkmak ve yeterli direnç sağlamak için kullanılan titanyum ile kemik arasında yakın bi bağlantı/apozisyon olduğunu keşfetti ve bunu “osseointegrasyon fenomeni” olarak adlandırdı. Daha sonra bu fenomeni tahmin edilebilir bir şekilde başarmak için belirli bir protokolle bir implant sistemi geliştirdi (Driskell 1987).

¹ Dr. Öğr. Üyesi Mersin Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji, edayapici@mersin.edu.tr

Histolojik olarak osteointegrasyon, yumuşak doku içermeksizin canlı kemik ve implant yüzeyi arasındaki doğrudan olan yapısal ve fonksiyonel bağlantı şeklinde tanımlanır (Brånemark ve ark 1987, Brånemark ve Chien 2005). İmplant çevresinde yeniden şekillenen kemik dokusunun; implantın girinti ve çıkıntılarını dolduracak şekilde implant yüzeyiyle temasta olmasıdır. Işık mikroskobu ile yapılan incelemede, kemikle implant arasında bağ dokusunun olmaması ile karakterizedir (Linder ve ark 1983). Direkt yapısal ve fonksiyonel bağlantı aracılığıyla, normal fizyolojik yükleri aşırı deformasyon göstermeden taşıyabilen, konakta yabancı cisim reaksiyonu geliştirmeyen, biyouyumlu implantlar osseointegre olmuştur. Klinik olarak osseointegrasyon; alloplastik materyalin (implant) okluzal kuvvetlere dayanma kabiliyeti ile birlikte asemptomatik rijid fiksasyonudur. Makroskobik biyomekanik açıdan ise; fonksiyon sırasında oluşan yüklerin, implant ve implantı çevreleyen yeni kemik dokusu arasında hareket oluşturmaması ve hastanın hayatı boyunca implantın belirli şiddetteki yüklere karşılık sabit miktarda deformasyon göstermesi, o implantın osseointegre olduğunu gösterir (Albrektsson ve Wennerberg 2005).

Yara İyileşmesi

İmplant etrafındaki kemik iyileşmesi, hücreler arasındaki iletişim kaskadı ile oluşan bir yanıtla başlar ve implant yüzeyi yeni oluşan kemik ile çevrelenene kadar devam eder. Bu biyolojik olaylar, başlangıçta konakçı yanıtı açısından kemik iyileşmesindeki yanıt ile benzerdir (Soballe ve ark 1993, Fini ve ark 2004).

İmplant yuvası hazırlanırken yapılan preparasyon nedeniyle oluşan travma, kemiğin damarsal bütünlüğünü bozar. İmplant çapından dar hazırlanan ve kan ile dolmuş yuvaya yerleştirilen

implant, mekanik sıkışmayla kemiğe tutunur. Bu sıkışma implantın hareketsizliğini yani Primer Stabilite (PS)'sini sağlar (Bahat ve Sullivan 2010). PS, implantın tasarımına, yerleştirme sırasındaki cerrahi tekniğe ve kemik kalitesine bağlı olarak değişir (Gandhi ve ark 2014). Devam eden kemik apozisyonu ve remodelingi aracılığıyla sağlanan biyolojik fiksasyon ise Sekonder Stabilite olarak adlandırılır.

İmplant yerleştirildikten sonra, implantın osseointegrasyonuna kadar olan biyolojik süreç 4 aşamada incelenir; hemostaz, enflamatuvar, proliferatif ve remodelasyon (Terheyden ve ark 2012).

Homeostaz

Homeostaz fazı (eksudatif faz) cerrahi travma ile birlikte başlar ve dakikalar-saatler sürebilir. İmplant yerleştirilmesini takiben implant yüzeyi ile kemik arasında yaklaşık 60 μm 'lik bir boşluk oluşur. Bu boşluk, uygulanan cerrahi tekniğe bağlı olarak 100 ila 500 μm 'ye ulaşabilir ve kemik içinde oluşan travma sonucunda zarar gören kan damarlarından sızan kan ile dolar (Eriksson ve ark 1984).

İmplantasyondan hemen sonra, implant yüzeyi su molekülleri ve iyonlarla etkileşime girer. İmplant yüzeyi serum proteinleri ve iyonlar içeren sıvı bir tabakayla kaplanır (Berglundh ve ark 2003). İyonları, albümin, globulinler veya fibrin gibi plazma proteinleri takip eder. Protein adsorpsiyon süreci çok etkilidir, yüzeydeki protein konsantrasyonunu çevredeki sulu çözeltiye kıyasla 1000 faktör arttırır (Wilson ve ark 2005). Yüzeye ilk bağlanan proteinler albumin gibi kanda yüksek konsantrasyonda olanlardır. Bu proteinler yavaş yavaş daha az konsantrasyonda fakat yüzeye afinitesi daha fazla olan vitronektin ve fibronektin gibi proteinlerle

yer değiştirir. Yüzeye proteinlerin bağlanması sayesinde hücreler de titanyum yüzeye yapışabilir. Sonraki hücre eki, titanyumun kan proteinleri ile bu ilk kaplanmasından büyük ölçüde etkilenir. Örneğın fibronektin, hücresele yapışma proteinleri (integrinler) ile etkileşime girebilen hücre bağlanma yerleri (RGD dizisi) içereir (Lee ve ark 2010).

Kemikte oluşan travma ile birlikte kemik matriksinde depolanmış olan matriks proteinleri, büyüme ve diferansiasyon faktörleri çözünür ve aktif hale gelir. Yaralanmış kan damarlarındaki kanama, defekte ilk hücre dışı matrisi oluşturmak için fibrinojenin polimerizasyonunun temelini oluşturur. Fibrinojenin polimerizasyonu trombin tarafından yapılır, plateletler (ekstrinsik sistem) ve intrinsik pıhtılaşma kaskadı (hageman faktör) tarafından başlatılır. Vasküler hasar bölgesinde plateletler agrege olur ve vasküler sızıntıyı kapatan beyaz trombusu oluştururlar. Trombin, ADP, kollajen, fibrinojen ve trombospondin gibi biyoaktif moleküller üretilir.

İmplantın metal yüzeyi üzerindeki yüzeye bağlı fibrin, trombositleri glikoprotein IIb/IIIa reseptörü üzerinden titanyum implant yüzeyine bağlayabilir. Bu bağlanma, trombositlerin aktivasyonu ve degranülasyonu ile sonuçlanır. trombositler erken dönem iyileşmede rol alan önemli hücrelerdir. Trombosit aktivasyonu sonucunda çok sayıda mediatör salgılanır. Trombosit degranülasyonu, fibroblastların hücre bölünmesini tetikleyen trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) ve transforme edici büyüme faktör-beta (TGF- β) gibi çok sayıda büyüme faktörünün ve histamin ve serotonin gibi vazoaaktif faktörlerin ortamda bulunmasını sağlar.

Homeostaz, serotonin gibi plateletlerden salınan vazoaaktif maddeler tarafından desteklenir ve bu da vazokonstrüksiyon ile sonuçlanır. Aynı zamanda plateletlerden salınan tromboksan da başlangıç vazokonstrüksiyonunda rol oynar. Sitokinlerin degranüle olan trombositlerden salınması, enflamatuvar fazın başlangıcıdır(Terheyden ve ark 2012).

Enflamatuvar Faz

Enflamatuvar faz, cerrahi işleminden ortalama 10 dakika sonra başlar ve sonraki birkaç gün sürer. Bu faz plateletlerin degranülasyonu ile başlar. Trombositlerden TGF-B, PDGF, bFGF gibi büyüme faktörleri salınır. Salınan bradikinin, sıvılar, serum proteinleri ve beyaz kan hücreleri için vasküler geçirgenliği artırır. Vazodilatatif histamin ise kan akışını artırır, kan akış hızını düşürür ve hiperemiye neden olur. Homeostatik fazdaki vazokonstrüksiyon bu fazda vazodilatasyona dönüşür ve klinik olarak şişlik ve yara yüzeyinde sıcaklık artışı olarak algılanır. Kan damarının iç yüzeyinde uzanan ve seçici geçirgen endotelial hücreler, damarda bariyer oluşturarak anjiogenezisi organize eder ve perivasküler hücreleri uyarır. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), PDGF ve TGF- β mediatörleri salgılanır. Artan permeabilite nedeniyle endotelial hücreler polimorf nüveli lökositlerin (PNL) geçişine izin verecek şekilde aralanır. PNL'ler damar dışına çıkar ve kemotaktik maddelerin etkisiyle (IL-8, PDGF, TNF-alfa, fibrinopeptidler, lökotrien b4) yara bölgesine göç ederler (Terheyden ve ark 2012).

PNL'ler, lobüllü hücre çekirdekleri bulunan, serbest oksijen radikalleri ile bakterileri elimine eden, TNF- α , IL-1 gibi mediyatörler salgılayan savunma sistemi hücreleridir. Eğer

granülositler çok fazla bakteri ile karşılaşılırsa proenflamatuar sitokinler (TNF- alfa, IL-8) salarak daha fazla PNL bölgeye toplanır. Yani bakterilerin fazla olması, hücresel yanıtı artırır ve enflamatuar fazın daha uzun sürmesine neden olur. PNL'ler bakterileri reaktif radikaller (oksijen türevleri, hidroksil grupları gibi) aracılığıyla öldürür ki bu radikaller konak hücreleri ve yara bölgesi etrafındaki sağlıklı dokular için de toksiktir. Ayrıca kollajenaz ve elastaz gibi enzimler de salgılarlar. Yani şiddetli nötrofil yanıtı sağlıklı dokuların kaybına da neden olabilir (Smith ve Marshall 2010). Granülosit etkisi, yüksek konsantrasyon ve yarada uzun süreli bakteri varlığı ile uzarsa, toksik bir yara ortamı gelişebilir. Toksik bir yara ortamında, proenflamatuar sitokinlerin ve toksik radikallerin konsantrasyonları yüksektir. Bu yüzden düşük bakteriyel kontaminasyon için mümkün olan en temiz cerrahi çalışma ve lokal dezenfeksiyon gibi antibakteriyel önlemler almak önemlidir. Temiz koşullar, organizmanın enflamatuar fazdan proliferatif faza mümkün olduğunca çabuk geçmesine yardımcı olur.

PNL'ler akut yaralarda nispeten daha kısa ömürlüdür ve yerlerini lenfosit ve makrofajlar alır. Lenfositler, fibroblastlar için mitojen ve kemotaktik olan sitokinlerin salınmasında ve nötrofillerin temizlenmesinde rol oynarlar (Stadelmann ve ark 1998).

PNL'ler ayrıca monosit kemoatraktanları salgılayarak makrofajları bölgeye çekerler. Enflamatuar fazın geç döneminin baskın savunma hücreleri olan makrofajlar, fagositoz yaparak bakterileri, doku artıklarını, implanta komşu yüzeyde oluşan nekroz tabakasını biyokimyasal olarak parçalayıp elimine ederler. Makrofajlar, proenflamatuar sitokinler, proteazlar ve TNF- α , TGF- β , IL-1, IL-6 gibi mediyatörler salgılar. Aynı zamanda endojen inhibitörler, parçalayıcı proteazlar ve matris metalloproteinaz doku

inhibitörleri (TIMP) yardımıyla PNL'lerin başlattığı doku yıkımını kontrol altına alır ve yarada fibroblast büyüme faktörü (FGF), PDGF, VEGF gibi büyüme faktörlerini tetikleyerek matris proteinleri ve proteoglikanların birikmesine izin verirler. Fibrin yapımı ve anjiogenezi uyararak proliferatif faza geçişi sağlarlar (Trowbridge ve ark 1997, Perkins ve Kniss 1999, Smith ve Marshall 2010).

Proliferatif faz

Bu faz operasyondan 3-4 gün sonra başlar. Proliferatif faz, birkaç gün veya birkaç hafta sürebilir Proliferatif faza geçiş, yeni ekstraselüler matriks oluşumu ve anjiogenezi ile karakterizedir. Yara bölgesinde fibroblast sayısı artar. Kollagen, elastin ve proteoglikan ile stabilize edici ekstraselüler matriks oluşur. Makrofajların ürettiği FGF ile stimüle olan fibroblastlar etraftaki sağlıklı dokulardan ameboid hareketle bölgeye gelir ve geçici olan pıhtı matriksinin yerine fibronektin gibi ekstraselüler matriksin çözünmeyen proteinlerini üretirler. Bu hücreler matriks metalloproteinazlar aracılığıyla pıhtıdaki fibrini ortadan kaldırır (Friedl ve Bröcker 2000).

Paralel olarak bu fazda hipoksi, anjiogenezi tetikler. Bölgedeki makrofajlar ve endotel hücreleri VEGF ile anjiogenezi uyarır. Anjiogenezi ise osteogenezi için gereklidir. Yeni kemik oluşumu sadece kan damarlarına yakın bölgelerde oluşur. Olgun kemik hücresi bir kan damarından 200 µm'den daha uzakta hayatta kalamaz. İlk olarak, kan damarı gelişir ve daha sonra bunu anjiyogenetik osteogenezi adı verilen bir süreç izler (Murdoch ve ark 2004).

7. günün sonunda osteoklastlar, kemikteki hasarlı bölgelere adapte olarak yeni kemik oluşumuna yer sağlamak için rezidüel kemiğin bir kısmını rezorbe eder. İmplant çevresindeki kemik osteoklastik aktivite ile rezorbe olunca, implantın primer stabilitesi azalmaya başlar. İmplant yerleştirildiğinde, dental implant primer stabilite kazanır. İmplant, birincil kemik kontakları ile sürtünme yoluyla kemik yarasında pasif olarak stabilize edilir. Konakçı kemiği ne kadar yoğunsa, o kadar fazla birincil kemik teması mevcut olur ve implantın daha yüksek birincil stabilitesi olacaktır. Sürtünme tutuşundan daha yüksek yük piklerinin neden olduğu mikro hareket kritiktir. İmplantın mikro hareketi kemik yüzeyini öğütür ve yavaşça düzleştirir, kemik ve titanyum arasındaki kilitlenmeyi azaltır ve sonuçta primer stabilite kaybına neden olur. Bu nedenle, implantın erken evrede oklüzal olarak aşırı yüklenmemesi önemlidir. Normal koşullar altında ilk haftalar savunmasız bir aşamadır, çünkü primer stabilite, sekonder stabilite gelişmeden önce kritik seviyelere düşebilir.

Rezorbsiyon devam ederken, kemik yüzeyinden kemik morfojenik proteinleri (BMP), TGF- β , PDGF gibi büyüme faktörleri salgılanır ve perivasküler hücreler ile yeni kemik oluşumu tetiklenir. Kemik morfogenetik proteinleri, kemik prekürsör hücrelerinin hücre yüzeyi üzerindeki reseptör komplekslerine bağlanır. Bu bağlanma smad yolunun aktivasyonuna yani aktive olan SMAD proteininin DNA ya bağlanması ve buna duyarlı Runx gibi genlerin aktive olmasına neden olur (Chen ve ark 2004). BMP'ler ayrıca tekli reseptörlere bağlanarak non-SMAD yolları da aktive eder ki bunlar ERK (hücre dışı sinyal ayarlı kinazlar) ve MAPK'lardır (mitojen aktive protein kinaz). Bu reseptörler osteopontin, alkalen fosfataz veya tip 1 kollajenin genlerini aktive eder. BMP'ler kemik

matriksinde inaktif olarak glikozaminoglukan heparan sülfata bağlı şekilde depo halinde bulunur. Kemikteki travma ile birlikte depolanmış olan matriks proteinleri, büyüme ve diferansiasyon faktörleri çözünebilir ve aktif hale gelir (Sieber ve ark 2009).

Perivasküler hücreler osteoblast ve fibroblastlara farklılaşabilen öncü hücrelerdir. Osteoprogenitör hücreler, integrin aracılığıyla implant yüzeyine tutunur. Integrinler, RGD motifi yoluyla fibronektin gibi hücre dışı matris proteinlerine bağlanır. Bir osteoblast doğrudan metale değil, implantın üstündeki protein tabakasına integrinler aracılığıyla yapışır. Yüzeye sıkıca tutunduktan sonra sekretuar olarak aktif hale gelerek osteoblasta gelişir (Wierzbicka-Patynowski ve Schwarzbauer 2003). İmplantasyondan 1 hafta sonra yeni kemik oluşumu başlar ve primer kemik temasları, yeni oluşan sekonder kemik ile desteklenir. Osteoblastlar osteokalsin ve alkalen fosfataz üretmeye başlar. Yeni kemik oluşumu osteoblastlar tarafından bir kollajen matrisinin salgılanması ile başlar. Bu matris daha sonra kalsiyum fosfat ve kalsiyum karbonat birikimi ile mineralize olur. İlk oluşan kemiğe “woven bone” veya “örgü kemik” denir. Histolojik olarak kollajen fibriller paralel değil randomize bir dizilime sahiptir. Primer kemik oluşumunda mineralizasyon daha hızlı gerçekleşir fakat nispeten organize değildir. Mineralizasyon gerçekleşirken osteoblastlar kalsifiye olan doku içinde kalarak osteositlere dönüşür. Osteositler mineralize doku içinde gömülü olduklarından komşu hücreler ile iletişimlerini dentritik uzantılar ile gerçekleştirirler (Berglundh ve ark 2003, Bosshardt ve ark 2011, Neve ve ark 2011).

Kemik oluşumuyla birlikte implant ve kemik arasında biyolojik bir bağlantı ve yeni bir stabilite oluşmaya başlar. Bu stabiliteye sekonder stabilite denir. İmplant yerleştirilmesinden

sonraki 3. ve 4. haftalar, primer stabilitenin minimuma yaklaştığı, sekonder stabilitenin ise henüz artış göstermeye başladığı, implant stabilitesinin en düşük olduğu dönemdir (Terheyden ve ark 2012).

Bir sonraki remodelasyon aşamasında, örgü kemik osteoklastlar tarafından çıkarılır ve yerine lamellar kemik gelir. Daha sonra, kollajen liflerinde nanometre boyutunda, tek eksenli olarak oryante edilmiş hidroksiapatit kristal plakalar oluşturulur. Bu nanoyapısal mimari, kemiğin benzersiz mekanik ve biyolojik özelliklerini sağlayarak, elastikiyeti korurken basınç ve çekiş kuvvetlerine dayanacak kadar sert olmasını sağlar. Örgü kemiğin osteoklastlar tarafından çıkarılması, remodelasyonun başlangıcıdır ve bu aşama dördüncü ve son aşamadır.

Remodelasyon fazı

Remodelasyon fazında örgü kemik osteoklastlar tarafından uzaklaştırılır ve lamellar kemik ile yer değiştirir. Bu fazın en önemli hücresi osteoklastlardır ve yara bölgesinde birkaç gün içerisinde görülürler. Remodelasyon fazı, örgü kemiğin çoğunluğu yerini yeni oluşmuş lamellar kemiğe bırkana kadar, birkaç yıl sürebilir (Degidi ve ark 2003, Terheyden ve ark 2012).

Osteoklastlar ve osteoblastlar birbirine bağlı olarak hareket eder. Bu denge önemlidir, aksi takdirde iskelet daha gözenekli (osteopenik) veya daha yoğun (osteopetrotik) olur. Her iki durum da patolojik olabilir. Osteoblastlar ve osteoklastlar arasındaki denge, kemik sağlığı için önemlidir. Dengenin bir tarafa kaymasıyla kemik fazla dens veya pöröz olabilir. Başlangıçta osteoklast faaliyeti, osteoklastogenezisi RANKL ve Osteoprotegerin arasındaki denge ile kontrol eden ve her ikisini de üreten osteoblastlara bağlıdır. Osteoblastlar RANK (receptor activator of nuclear factor-kappa beta)

reseptörüne bağlanan ve osteoklastogenezisi uyaran RANKL'ı üretirler. RANK sinyalizasyonunun aktivasyonu, olgun osteoklastlarda farklılaşma ve füzyona neden olur ve kemiğin rezorpsiyon oranını düzenler. Bu protein direk olarak pre-osteoklastlar ve osteoklastların yüzeyindeki RANK'a bağlanarak hem osteoklast progenitörlerinin diferansiasyonunu hem de matur osteoklastların aktivitesini stimüle eder. RANKL, yine osteoblastlar tarafından üretilen ve RANKL için bir tuzak reseptörü olan çözünür Osteoprotegerin tarafından engellenir. RANKL'a yüksek afinite ile bağlanıp RANK ile etkileşimini önleyerek osteoklast farklılaşmasını ve kemik rezorpsiyonunu önler. Osteoprotegerin, osteoklastogenezisi inhibe ederek dengeyi sağlar (Neve ve ark 2011, Takahashi ve ark 2011).

RANKL/Osteoprotegerin oranı modüle edilebilir ve osteoblast, IL-11, sklerostin, prostaglandin E2, paratiroid hormonu (PTH) ile ilişkili protein, D vitamini ve östradiol dahil olmak üzere çeşitli kemik arttırıcı ve inhibe edici haberci moleküllerin hedefidir (Sims ve Gooi 2008). Örneğin lenfositler tarafından üretilen çözünür RANKL ve ilgili haberci molekül TNF, enflamatuvar durumlarda osteoklastogenezisi yukarı regüle edebilir (Graves ve ark 2011). Osteoklastlar ve osteoblastlar arasındaki bağlantı ve osteoklastların rezorpsiyondan sonra kemik boşluğunu doldurmak için osteoblastları nasıl kontrol edip aktive ettiğine dair moleküler mekanizma hala ayrıntılı olarak açıklığa kavuşmamıştır (Pederson ve ark 2008). Daha önce bahsedildiği gibi, BMP, IGF, TGF beta gibi büyüme ve farklılaşma faktörleri, heparan sülfata aktif olmayan bir biçimde bağlı kemik matrisinde depolanır. Kemik matrisinden kurtarılabilir ve proteolitik enzimler tarafından glikozaminoglikandan ayrılarak ile aktive edilebilirler. Bu enzimler

osteoblastlar da dahil olmak üzere birçok hücre tipinin yüzeyinde bulunur (Taipale ve Keski-Oja 1997, Matsuo ve Irie 2008, Pederson ve ark 2008).

Büyüme faktörlerinin endositoz ve osteoklast sitoplazması yoluyla sağlam bir şekilde aktarılması olası değildir. Bununla birlikte, osteoklastların BMP-6'yı eksprese ettikleri ve böylece bozulmuş matristen aldıkları BMP sinyalini yükseltebildiği bilinmektedir (Garimella ve ark 2008). BMP-6 ve kemokin sfingozin 1 fosfat (S1P) doku tarafında osteoklast tarafından salınır. BMP-6, osteoblast artışında yer alan kemik rezorpsiyonu ve dolumunun birleşme faktörüdür. BMP-6 mezenkimal kök hücrelerini yeni kemik oluşturmak için osteoblastlara ayırır (Matsuo ve Irie 2008, Vukicevic ve Grgurevic 2009).

Remodelasyon fazında, örgü kemik organize olup şekillenerek lameller kemiğe dönüşür. Remodelasyon ve maturasyon osteoblast ve osteoklast hücreleri arasındaki uyum ile gerçekleşir. Devam eden kemik apozisyonları ve remodelasyonları sonucunda osseoentegrasyon süreci üst çenede 3, alt çenede 6 aylık dönemde tamamlanarak tam bir bağlanma elde edilir. Kemik dokusunun olgulaşması bu sürelerden sonra da devam eder. İmplant yüzeyine komşu sert dokuların etrafı adipositler, kan damarları, kollagen fibriller ve lökositler içeren kemik iliği ile çevrilirken remodelasyon bu dönemde de devam eder (Schenk ve Buser 1998).

Osseointegrasyona Etki Eden Faktörler

İmplant başarısızlıkları, implantın işlevsel olarak yüklenmesinden önce ortaya çıkarsa 'erken', sonra ortaya çıkarsa 'geç' olarak sınıflandırılabilir. Erken dönem başarısızlık; okluzal yükleme öncesi dönemde osseointegrasyon elde edilememesidir. Bu

aşamada başarısızlığın ana nedenleri yara iyileşmesini bozan cerrahi travma, prematür kuvvetler ve enfeksiyon olarak bildirilmiştir (Esposito ve ark 1998). Geç dönem komplikasyonlar ise implant cerrahisi sonrası iyileşme döneminde elde edilen osseointegrasyonun protetik yükleme sonrasında sürdürülememesidir.

Yükleme zamanı ve mekanizmasına göre geç dönem komplikasyonlar biyolojik ve

mekanik olarak iki alt gruba ayrılmıştır.

Mekanik geç dönem komplikasyonlar: İmplant yerleştirildikten sonra ilk 4 aylık dönemde meydana gelen komplikasyonlardır (Tonetti 1998). İmplant fraktürleri ve diş üstü protezlerin retansiyon sorunları bu grup içerisinde değerlendirilmektedir (Esposito ve ark 1998).

Biyolojik geç dönem komplikasyonlar: Kronik enfeksiyon ve aşırı yükleme gibi temel faktörlerle birlikte konak özelliklerine bağlı olarak implant çevresinde meydana gelen krestal kemik kayıpları ve iltihabi durumlarıdır (Esposito ve ark 1998). Krestal enfeksiyon ve mekanik aşırı yükleme ya da bu ikisinin kombinasyonu sonucu olarak destek doku hasarları izlenir (Tonetti 1998). Metal yorgunluğuna bağlı kırıkların da geç dönem destek doku kayıplarına neden olabileceği bildirilmiştir (Hoyer ve ark 2001).

Osseointegrasyon süreci birçok faktörden etkilenmektedir. İmplantın çevresindeki kemikte meydana gelen rezorbsiyon osseointegrasyonun oluşmamasına ve implantın başarısızlığına sebep olacaktır. Bu faktörleri hastaya bağlı, hekime bağlı veya biyomateryale bağlı faktörler olarak sınıflandırmak mümkündür.

Hastaya Bağlı Faktörler:

Genel Faktörler;

Yaş: Yaşlanma ile birlikte kemiğin mineral bileşiminde, kollajen yapısında ve miktarında, BMP'lerin içeriğinde ve konfigürasyonunda değişiklikler meydana gelir ve kemiğin iyileşmesinde gecikme olabilir. Ancak, klinik araştırmalardan elde edilen sonuçlar bu varsayımı reddediyor gibi görünmektedir (SYFTESTAD ve URIST 1982, Esposito ve ark 1998, Zhang ve ark 2004). İmplant osseointegrasyonuna ilişkin mevcut verilerin çoğu, farklı yaş gruplarının karşılaştırılmadığı hayvan çalışmalarından elde edilmiştir. Bazı hayvan çalışmaları, yaşlı hayvanlarda implantların etrafındaki kemik kalitesi ve miktarında azalma olduğunu göstermiştir (Tatsuo ve ark 1993, Murai ve ark 1996) ve yeni kemik oluşumunun ilerleyen yaşla birlikte belirgin şekilde azaldığı gösterilmiştir (Ikeda ve ark 1995, Heersche ve ark 1998).

Sistemik hastalıklar: Hastanın genel sağlık durumu ve beslenmesi de osseointegrasyonu etkileyen faktörlerdir (Matukas 1988). Kemik metabolizmasını etkileyen hastalıklar (örn. osteoporoz, osteomalazi, hiperparatiroidizm, Paget hastalığı), romatizmal hastalıklar (örn. romatoid artrit, Sjögren sendromu, sistemik lupus eritematosus), hormonal hastalıklar (örn. diyabet, Cushing sendromu, hiperparatiroidizm), liken planus, nötrofil granülosit anomalileri, gecikmiş aşırı duyarlılık, immünolojik bozukluklar ve malabsorpsiyon sendromlarının implant tedavisinin sonucunu etkilediği öne sürülmüştür (Rosenqvist ve ark 1986, Zoldos 1995). Bu bilgilere karşın genel olarak, sistemik hastalıklar nedeniyle oral implant tedavisi için mutlak ve göreceli kontrendikasyonları gösteren kanıt düzeyi düşüktür. Birçok durum

potansiyel olarak kritik olarak listelenmiştir. Kontrollü bir durumu olan ve olmayan hastaları karşılaştıran çalışmalar seyrekler. En ağır tıbbi durumlar için hiçbir veri mevcut değildir, çünkü implant tedavisi uygulanmamış ve belgelenmemiştir (Mombelli ve Cionca 2006).

Metabolik bir hastalık olan diabetes mellitus ile ilişkili tipik vasküler değişiklikler implant etrafındaki dolaşımı bozabileceğinden yara iyileşmesini etkileyebilir. Ayrıca kontrolsüz diabeti olan hastalarda nötrofillerin kemotaktik ve fagositik işlevlerinin azaldığı ve bu durumun da enfeksiyonlara karşı duyarlılığın artmasına neden olduğu bildirilmektedir (Smith ve ark 1992, Graves ve ark 2006). Yapılan bir derlemede (Mombelli ve Cionca 2006) diabetik hastalardaki implan başarısızlıklarının daha çok erken dönemde görüldüğü, başarısızlık yaşayan diyabetik hastaların yüzdesi nispeten yüksek görünse de başarısız implantların yüzdesinin normal aralıkta olduğu bildirilmiştir. Diyabetli hastaların daha yüksek başarısızlık oranlarına sahip olduğuna dair kesin bir bulgu ortaya çıkmamıştır.

Sigara ve alkol kullanımı: Sigara içmenin implant tedavisi üzerindeki olumsuz etkileri Lambert ve arkadaşları (Lambert ve ark 2000) tarafından yapılan longitudinal bir çalışmada incelenmiş ve sigara içen hastalarda daha fazla başarısızlık tespit edilmiştir. Bain ve Moy ile Lindquist ve arkadaşları da sigara içmenin dental implantların etrafındaki yumuşak doku değişiklikleri ve marjinal kemik kaybıyla doğrudan ilişkili olabileceğini göstermiştir (Bain ve Moy 1993, Lindquist ve ark 1997).

Lokal Faktörler

Konak kemik yapısı ve iyileşme potansiyeli: İmplant tedavilerinde kemiğin yeterli yükseklik, genişlik ve yoğunlukta olması önemli yer tutmaktadır. Kemik yoğunluğu, implant yerleştirilmesi planlanan alanın kuvvet dayanımı ile elastisite modülü gibi mekanik özellikleri etkileyeceğinden, kullanılacak implantın dizaynı, uygulanacak cerrahi teknik, gereken iyileşme süreci ve protezlerin yüklenme zamanı gibi faktörler için planlama aşamasında kemik yoğunluğunun değerlendirilmesi önem arz etmektedir (Misch 1990). Kemik yoğunluğu ayrıca primer stabilite için önemli olan atravmatik kavite preperasyonu, implant yüzeyi ile kemiğin yakın teması ve iyileşme sürecinde implantın mikromobilitésinin olmaması gibi faktörleri de etkilemektedir (Adell ve ark 1981).

Minimal cerrahi travma ile sağlıklı bir kemik yapısı, kemik iyileşme yanıtına katkıda bulunan hücrelerin, yerel düzenleyici faktörlerin, besinlerin ve damarların kaynağı olduğu için önemlidir. İmplantasyon bölgesi, osseointegrasyon sürecini farklı seviyelerde kemik hücresellığı ve vaskülaritesi yoluyla etkilemektedir. Yüksek kaliteli bir kemik, başlangıçtaki implant stabilitesi için de önemlidir (Linder ve ark 1989, Spadaro ve ark 1990).

Radyoterapi hikayesi: Radyasyon tedavisinin rolü tartışmalıdır; ancak radyasyon tedavisinin implantasyon öncesi ve sonrası kemik yeniden şekillenmesini geciktirdiği görülmektedir. Osteon oluşumu ve osseointegrasyon kemik ışınlaması ile uyum göstermektedir. Bolind ve arkadaşları, hastalarda ışınlanmış bölgelerden alınan kemik ankrajlı implantlara doku yanıtını değerlendirdikten sonra, ışınlanmış dokuda implantların kemik ankrajını sağlamanın mümkün olduğunu bulmuşlar, ancak radyasyon dozu ve kemik dokusu yanıtı hakkında bir sonuca

varmamışlardır (Sumner ve ark 1990, Kudo ve ark 2001, Bolind ve ark 2006, Brasseur ve ark 2006)

Hekime Bağlı Faktörler

İmplant cerrahisi öncesinde klinik ve radyografik değerlendirmeler ile protetik planlamanın yapılarak implantlarının yerleştirileceği bölgelerin belirlenmesi gerekmektedir (Sarment ve ark 2003).

Cerrahi işlem esnasında sterilitenin korunması, frezlemenin uygun hızda minimal basınçla yapılması, yeterli soğutmanın sağlanması ve flebin ölü alanlar oluşturmada gerilimsiz bir şekilde suture edilmesine dikkat edilmelidir. Yeterli primer stabilitenin sağlanabilmesi için son frez çapının kemik yoğunluğuna ve tipine göre belirlenmesi gerekmektedir (Misch 1990, Anitua ve ark 2007).

İmplant osseointegrasyonunu elde etmek için, özellikle tek aşamalı cerrahi prosedürlerde implantın primer mekanik stabilitesi esastır. Primer mekanik stabilite, implant ve konak kemik boşluğu arasında, implantın mikro hareketi olmadan veya minimal distorsiyonel gerilmeler olmadan rijit fiksasyondan oluşur. Aşırı implant hareketi veya zayıf implant stabilitesi, gerilme ve kesme hareketlerine yol açarak implant çevresinde fibröz bir membran oluşumunu uyarır ve kemik-implant arayüzünde yer değiştirmeye neden olarak osseointegrasyonu engeller ve implantın aseptik gevşemesine ve başarısızlığına yol açar. Primer stabilite cerrahi tekniğe, implant tasarımına ve implantasyon bölgesine bağlıdır. Kortikal kemik, implanta süngerimsi kemikten daha yüksek bir mekanik ankraj sağlar. Primer stabilite, doku iyileşmesinin erken evrelerinde implantın mikro hareketini sınırlar ve başarılı

osseointegrasyonu destekler (Sennerby ve ark 1992, Mavrogenis ve ark 2009).

Ayrıca kemik grefti, osteojenik biyolojik kamplamalar ve biyofiziksel stimölasyon gibi yardımcı tedavilerin ve bifosfonatlar, Siklosporin A, metotreksat gibi farmakolojik ajanların da osseointegrasyon üzerinde etkisi olabileceği bildirilmiştir (Khan ve ark 2005, Eberhardt ve ark 2007, Sakakura ve ark 2007, Mavrogenis ve ark 2009).

Biyomateryale Bağlı Faöktörler

İmplant tasarımı ve kimyasal bileşimi, implant yüzeyinin topografisi, malzemesi, şekli, uzunluğu, çapı, implant yüzey işlemi ve kaplamaları osseointegrasyonu etkileyebilir (Marco ve ark 2005).

İmplant Materyali: Uygulanan implantın biyouyumluluğu, üzerine uygulanan yüklere verdiği yanıt ve korozyon direnci osseointegrasyon başarısında kritik öneme sahiptir. İmplant materyalinin mekanik, fiziksel ve kimyasal özellikleri biyolojik fonksiyonlar üzerine etki etmektedir. İmplantın biyouyumlu olması, bir başka deyişle yabancı cisim reaksiyonuna neden olarak çevresinde fibröz doku oluşması yerine yeni kemik üretimi ve remodelasyonuna olanak sağlanabilmesine uygun olması gerekmektedir (Chowdhary ve ark 2012). İmplantlarda genellikle seramikler ve metaller olmak üzere iki temel biyouyumlu materyal kullanılmaktadır. Seramikler, çok iyi estetik sonuç alınabilmesi ve korozyona dirençleri gibi avantajları ile diş hekimliğinde kullanışlıdırlar, ancak yük taşıyan alanlarda kırılma dirençleri düşüktür (Depprich ve ark 2008). Titanyum elementi biyouyumluluğu, düşük ağırlığı, dayanıklılığı, korozyona direnci, kimyasal olarak stabil olması, düşük elastisite modölü ve kolay

şekillendirilebilmesi gibi özellikleri nedeniyle uzun yıllardan beri implantların üretiminde kullanılmaktadır (Khan ve ark 2012). Saf titanyum, korozyon direncinin mekanik dayanıklılığa göre daha öncelikli olduğu yerlerde; Ti-6Al-4V gibi alaşımlar ise mekanik dayanıklılığın öncelikli olduğu yerlerde kullanılmaktadır (Steinemann 1998). Titanyum implantın, saf veya alaşım olmasından bağımsız olarak oksijen ile teması sonrası yüzeyinde oksitlenme meydana gelmektedir. Yüzeyde oluşan bu pasif tabaka sayesinde dokular ile bağlantı oluşturularak, korozyon direnci, biyouyumluluk ve osseointegrasyon sağlanmaktadır (Palmquist ve ark 2010).

İmplantın yüzey özellikleri: Osseointegrasyon sürecinde önemli unsurlardan biri olan implantın yüzey özellikleri, çevre dokunun erken dönem ve uzun dönemdeki yanıtı üzerine direkt olarak etki etmektedir (Le Guéhennec ve ark 2007). Bu özellikler arasında implantın kimyası, topografyası, yüzey yükü ve ıslanabilirliği yer almaktadır (Elias ve ark 2008).

Metal yüzeylerin modifikasyonları genellikle doku-titanyum etkileşimlerini kontrol etmek ve kemik fiksasyon süresini kısaltmak için kullanılır. Yüzey düzenlemeleri hücre dışı sıvı üretimi, büyüme faktörleri, gen ekspresyonu, protein sentezi, hücre farklılaşması ve apoptoz gibi birçok faktörü etkilemektedir. Bu faktörler de osteojenik hücrelerin implant yüzeyine tutunması ve çoğalmalarını etkilemektedir (Anselme ve Biggerelle 2005). İmplantın topografik özellikleri, makroskopik ve mikroskopik olarak yüzey pürüzlülüğü ile düzensizliklerini ifade etmektedir. Pürüzlü yüzey, implantın yüzey alanını artırmakta ve buna bağlı olarak da kemik-implant temas alanının artmasını sağlamaktadır (Anil ve ark 2011). Diğer yandan bir implantın kaplamasının uygun olmayan porözitesi de

kemik büyümesini engeller. Dar gözenek boşluklarının, muhtemelen yetersiz vaskülarizasyon nedeniyle gözeneklerdeki doku farklılaşmasını engellediği bulunmuştur (Otsuki ve ark 2006) Genel olarak, orta derecede pürüzlü yüzeyler peri-implant kemik büyümesini daha pürüzsüz veya daha pürüzlü yüzeylerden daha iyi destekler (Albrektsson ve Wennerberg 2004).

İmplant dizaynı: İdeal implant dizaynı üzerine yapılan sayısız çalışmalar kapsamında yivli, silindirik veya vida şekilli implantların en fazla kemik temasını sahip olmaları nedeniyle daha iyi osseointegrasyon sağlayabildikleri bildirilmektedir (LINKOW 1970, Predecki ve ark 1972).

İmplantın yüklenmesi: Fonksiyonel ve estetik gereksinimlerin uzun süre sağlanabilmesi için, implantların üzerine uygulanan kuvvetleri destek kemiğe dengeli bir biçimde ve uygun doğrultuda iletmesi gerekmektedir. Kuvvetleri karşılayabilecek osseointegrasyona en kısa sürede ulaşılması ve uzun süre korunabilmesi tedavinin başarısını artırmaktadır (Soballe ve ark 1993).

Osseointegrasyon Değerlendirme Yöntemleri

Osseointegrasyonun değerlendirilmesi için en doğru ve etkin yol, implantın yüzeyindeki kemik miktarının hem kantitatif hem de kalitatif değerlendirmesini sağlayan histolojik inceleme ve histomorfometrik analizlerdir. Ancak uzun sürmeleri ve maliyetli olmalarının yanı sıra kemikten biyopsi örneği alınması gerektirmeleri nedeniyle bu yöntemlerin kullanımının sınırlı olduğu bilinmektedir (Meredith 1998).

Preoperatif ve post operatif dönemde kemik miktarı ve yoğunluğunun değerlendirmesinde farklı radyografi seçenekleri

mevcuttur. Bu amaçla oldukça sık bir biçimde kullanılan panoramik ve periapikal radyograflar, implantların mezial ve distal bölgelerindeki kemik seviyesini göstermekle birlikte bukkal ve palatinal bölgedeki kemik seviyesinin değerlendirilmesinde yetersiz kalmaktadır. Ayrıca doğru açının yakalanması her zaman mümkün olmadığından distorsiyonların önüne geçilememekte ve bu nedenle kemik seviyelerini tam olarak yansıtamamaktadırlar. Bir diğer nokta ise implant çevresindeki kemikte oluşan lezyonların radyografide görüntü verebilmesi için kemikteki için demineralizasyon seviyesinin %30-50'nin üzerinde olması gerekmektedir. Tüm bu noktalar göz önünde bulundurulduğunda radyografi yöntemleri osseointegrasyonun değerlendirilmesinde sıklıkla yetersiz kalabilmektedir.

Stabilite değerlendirme yöntemleri

İmplant stabilitesini değerlendirme amacıyla bir çok yöntem geliştirilmiştir. Bu yöntemler; çekme ve itme testleri (El aletleri, raşet, tork ölçümü), Dental Fine Tester (Diş veya implanta yaklaşık 10 kere vurularak bu vuruşların ortalaması alınarak diş mobilitesi hesaplanır), Kesme direnci ölçümü (Yerleştirme torku), Çıkarma (Ters yönlü) tork testi (implanta, saatin ters yönünde 20 Ncm'ye kadar kuvvet uygulanır), Dinamik model testi, İmpuls testi (Implatest) ve Titreşim salınımlı dalga uyarımıdır (Tabassum ve ark 2010, Öncü ve Büyükerkmen 2016). Biyomekanik testler invaziv özelliktedirler ve sadece birdefa uygulanabilir oldukları gibi klinik olarak kullanımları da kısıtlıdır. Bu yüzden RFA gibi destrüktif olmayan ölçümler pratikte daha çok kullanılmaktadır (Chang ve ark 2010). Ancak, RFA ve Periotest'in de kullanımının kararlılıklarının düşük olması ve yüksek değişkenlik oranları nedeniyle kısıtlı olduğu bildirilmiştir (Aparicio ve ark 2006). Altın standart bir teknik yoktur

ve yerleştirme tork değeri, reverse tork değeri ve RFA ölçümlerinin kullanıldığı mevcut çalışmalar çelişkilidir (Nkenke ve ark 2003, Nkenke ve ark 2005)

Elektromekanik Yöntem; Periotest: Periodontal ligamentin söndürme kapasitesini belirleyerek diş mobilitesini değerlendirmek amacıyla ortaya çıkmıştır. 4 saniye boyunca saniyede 4 kere çarpma hareketi yapar ve temas süresini ölçer. Stabilité ne kadar az ise, temas süresi o kadar uzun, ölçülen periotest değeri de o kadar fazla olacaktır. Ölçüm değerleri -8 ile +50 arasında belirlenmektedir. Doğru ve standart pozisyonda kullanılmalıdır. Periotestin ucunun yerleştirme konumunun implant iyileşme başlığına olan açısına göre ölçülen değerler 2.5-4 değerleri arasında sapma gösterebilir. Bu nedenle yanlış sonuçlar oluşabilmektedir. implant stabilitesinin klinik olarak değerlendirilmesinde hassasiyetinin zayıf olması, abutment özellikleri ve kontakt noktası gibi değişkenlerden etkilenmesi ve doğruluğunun ölçüm yapan kişiye bağlı olarak değişkenlik göstermesi nedeniyle kullanımı sınırlıdır (Schulte ve ark 1992, Meredith ve ark 1998).

Rezonans Frekans Analizi; Osstell: İnvaziv olmayan ve destrüktif özellik göstermeyen bir alettir. implant üzerine geçici olarak vidalanan manyetik ölçüm ucu (SmartPeg) adı verilen, dönüştürücüden gelen manyetik dalgayı algılayıp SmartPeg'i manyetik bir vuruş ile uyararak bir sistemdir. Bu manyetik vuruşun süresi yaklaşık 1 milisaniye kadardır. Bu uyarıdan sonra SmartPeg serbestçe titreşmeye başlar, cihazın uç kısmındaki bobinde elektrik akımı meydana getirir. Bu elektrik voltajı rezonans frekans analizörü tarafından çözölen ölçüm sinyalıdır. Ölçüm sonucu, rezonans frekansının aritmetik algoritması yoluyla elde edilen Implant Stability Quotient (ISQ) değeri olarak verilir. ISQ değeri 0-100

arasında değişmektedir ve 40 değerin altındaki ölçümler başarısız bir implant stabilitesi olduğunu belirtmektedir. RFA daha önceki bir çok çalışmada kemik-implant bağlantısını gösteren histolojik çalışmalarla karşılaştırılmış ve sonuçların birbiri ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Rutin klinik uygulamalarda implant stabilitesinin değerlendirilmesinde objektif bulgular veren ve kullanışlı ölçüm cihazı olarak kabul edilen RFA yöntemine sıklıkla başvurulmaktadır. Bu yöntem ile kantitatif ve tekrarlanabilir ölçümler yapılabilmektedir. İmplant stabilitesi için tanısal kriter ve uzun vadeli implant başarısı için prognostik kriter olarak kabul edilmektedir (Meredith ve ark 1997, Mistry ve ark 2014).

Osseointegrasyonun değerlendirilmesinde kullanılan biyolojik belirteçler

Alkalen fosfataz: Membrana bağlı bir proteindir. Belirli pH da fosfat monoesterlerinin hidrolizini katalize eder. Kemiğe özgü alkalın fosfatazın (BALP) kemik kalsifikasyonunda rol oynadığı bilinmektedir. Kemik mineralizasyonu sırasında osteoblast hücre yüzeyinde yüksek fosfat konsantrasyonu temin etmek için, osteoblastlar tarafından salgılanır. (Tirachaimongkol ve ark 2016)

Osteokalsin: Kemik matriksinde en çok bulunan non-kollajen proteindir. Matriks mineralizasyonu sırasında hidroksiapatit ve kalsiyumu bağlamak için odontoblastlardan, osteositlerden ve osteoblastlardan salgılanır. Kemik oluşum sürecindeki serolojik belirteçlerden biridir. İmplantın yerleştirilmesinden 6, 8, 10 ve 12. haftalarda implant iyileşmesini izlemek için biyolojik bir belirteç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (Tirachaimongkol ve ark 2016).

Osteopontin: Kemikte hücre adezyonunu, osteoklast aktivasyonunu ve matriks mineralizasyonunu kontrol ederek kemik mineralizasyonu ve remodelasyonda düzenleyici rol oynar. Ayrıca makrofajlar, dendritik hücreler, nötrofiller, eozinofiller, NK hücreler, T ve B lenfositler gibi immünitelerde rol alan hücrelerde de gösterilmiştir. Hem kalsiyuma hem de kollajene bağlanır ve osteoklastların kemik yüzeyine bağlanmasında rol oynarlar.

Osteoprotegerin: Osteoblastlar tarafından üretilen osteoklastogenesis ve osteoklast aktivitesinin güçlü bir endojen inhibitörüdür. RANKL'a yüksek afinite ile bağlanıp RANK ile etkileşimini önleyerek osteoklast farklılaşmasını ve kemik rezorpsiyonunu önler. Periodontal ligament hücreleri, gingival fibroblastlar ve epitel hücrelerinin de OPG ürettiği bildirilmiştir (Kanzaki ve ark 2002, Tamma ve Zallone 2012).

RANKL (Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand): Hücresel düzeyde RANKL ağırlıklı olarak osteoblast, fibroblast ya da aktive edilmiş T ve B hücrelerinden eksprese edilir. RANK sinyalizasyonunun aktivasyonu olgun osteoklastlarda farklılaşma ve füzyona neden olur ve kemiğin rezorpsiyon oranını düzenler. Bu protein direk olarak pre-osteoklastlar ve osteoklastların yüzeyindeki RANK'a bağlanarak hem osteoklast progenitörlerinin diferansiasyonunu hem de matur osteoklastların aktivitesini stimüle eder. RANKL / osteoprotegerin oranı modüle edilebilir ve osteoblast, IL-11, sklerostin, prostaglandin E2, paratiroid hormonu (PTH) ile ilişkili protein, D vitamini ve östradiol dahil olmak üzere çeşitli kemik arttırıcı ve inhibe edici haberci moleküllerin hedefidir.

BMP (Bone Morphogenetic Protein): TGF- β süper familyasına ait çok fonksiyonlu sitokinlerdir. Kemik dokusunda

osteoprogenitör hücreler, osteoblastlar, kondrositler, trombositler ve endotel hücreleri tarafından üretilirler. Şu anda insanlarda 20'den fazla homodimerik veya heterodimerik morfojenik protein tanımlanmıştır ve çeşitli dokulardaki birçok hücre tipinin gelişiminde ve işlevinde kritik bir rol oynamaktadır. Fakat hepsi osteojenik değildir.

BMP'ler, kemik prekürsör hücrelerinin hücre yüzeyi üzerindeki reseptör komplekslerine bağlanır. Bu bağlanma Smad yolunun aktivasyonunu sağlar. Aktive olan SMAD proteininin DNA ya bağlanması ve buna duyarlı Runx gibi genlerin aktive olmasına neden olur. BMP'ler ayrıca single reseptörlere bağlanıp non-SMAD yolları da aktive eder ki bunlar ERK (ekstacellüler sinyal regulated kinases) (hücre dışı sinyal ayarlı kinazlar) ve MAPK'dır (mitojen aktive protein kinaz). Bunlar da osteopontin, alkalen fosfataz veya tip 1 kollajenin genlerini aktive eder (Sieber ve ark 2009).

BMP-2, BMP-4 ve BMP-7 dış epitelinde eksprese edilen osteojenik potansiyel sergiler. BMP-4, osteoblastların ve osteoprogenitörlerin osteojenik farklılaşmasına neden olur ve kemik oluşumunu teşvik eder. BMP-2 ve BMP-7'nin, tam kemik morfogenezisine neden olan en efektif BMP tipleri olduğu gösterilmiştir. Bazı BMP'ler kıkırdak oluşumu (BMP-8 ve 9), embriyo kalbinde trabeküler oluşum (BMP-10) ve oosit gelişimi ve foliküler oluşum gibi farklı eylemler gösterir (Carreira ve ark 2014, Hakki ve ark 2014).

Bu bölümde, osseointegrasyonun karmaşık süreci, yumuşak doku iyileşmesinin dört aşaması kavramına göre yapılandırılmaya çalışılmıştır. Temel hücresel unsurlar ele alınmış ve bunların

ekstraselüler matriks içindeki araçlar vasıtasıyla iletişimi tanımlanmıştır. Osseointegrasyonun değerlendirilmesi ve implantın başarılı olduğunun belirlenmesi için bu aşamada stabilite ölçüm yöntemleriyle birlikte peri-implant sağlığını izlemek için belirlenmiş klinik parametreler hala klinik uygulama için altın standart olarak düşünülmektedir. Gelecekte peri-implant sıvısındaki biyobelirteçlerin referans değerleri bilindiğinde, periimplant oluşu sıvısının da değerlendirmesi peri-implant sağlığının akut izlenmesi ve osseointegrasyonun değerlendirilebilmesi için klinik uygulamada yararlı bir ek araç haline gelebilir.

Kaynaklar

Adell R, Lekholm U, Rockler B, Brånemark P-I, 1981. A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. *International journal of oral surgery*, 10, 6, 387-416.

Albrektsson T, Wennerberg A, 2004. Oral implant surfaces: Part 2--review focusing on clinical knowledge of different surfaces. *International Journal of Prosthodontics*, 17, 5.

Albrektsson T, Wennerberg A, 2005. The impact of oral implants-past and future, 1966-2042. *J Can Dent Assoc*, 71, 5, 327.

Anil S, Anand P, Alghamdi H, Jansen J, 2011. Dental implant surface enhancement and osseointegration. *Implant dentistry-a rapidly evolving practice*, 51000, 83-108.

Anitua E, Carda C, Andia I, 2007. A novel drilling procedure and subsequent bone autograft preparation: a technical note. *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants*, 22, 1, 138.

Anselme K, Bigerelle M, 2005. Topography effects of pure titanium substrates on human osteoblast long-term adhesion. *Acta biomaterialia*, 1, 2, 211-22.

Aparicio C, Lang NP, Rangert B, 2006. Validity and clinical significance of biomechanical testing of implant/bone interface. *Clinical oral implants research*, 17, S2, 2-7.

Bahat O, Sullivan RM, 2010. Parameters for successful implant integration revisited part I: immediate loading considered in light of the original prerequisites for osseointegration. *Clinical implant dentistry and related research*, 12, e2-e12.

Bain CA, Moy PK, 1993. The association between the failure of dental implants and cigarette smoking. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 8, 6.

Berglundh T, Abrahamsson I, Lang NP, Lindhe J, 2003. De novo alveolar bone formation adjacent to endosseous implants: a model study in the dog. *Clinical oral implants research*, 14, 3, 251-62.

Bolind P, Johansson CB, Johansson P, Granström G, Albrektsson T, 2006. Retrieved implants from irradiated sites in humans: a histologic/histomorphometric investigation of oral and craniofacial implants. *Clinical implant dentistry and related research*, 8, 3, 142-50.

Bosshardt DD, Salvi GE, Huynh-Ba G, Ivanovski S, Donos N, Lang NP, 2011. The role of bone debris in early healing adjacent to hydrophilic and hydrophobic implant surfaces in man. *Clinical oral implants research*, 22, 4, 357-64.

Brånemark P-I, Chien S, 2005. *The osseointegration book: from calvarium to calcaneus*, Quintessence Publishing Company, p.

Brånemark P, Zarb G, Albrektsson T, 1987. *Tissue-integrated prostheses osseointegration in clinical dentistry*; Quintessence Publ. Co., Chicago, 117-28.

Brasseur M, Brogniez V, Grégoire V, Reyhler H, Lengelé B, D'Hoore W, Nyssen-Behets C, 2006. Effects of irradiation on bone remodelling around mandibular implants: an experimental study in dogs. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 35, 9, 850-5.

Carreira A, Lojudice FH, Halcsik E, Navarro R, Sogayar MC, Granjeiro JM, 2014. Bone morphogenetic proteins: facts, challenges, and future perspectives. *Journal of dental research*, 93, 4, 335-45.

Chang PC, Lang NP, Giannobile WV, 2010. Evaluation of functional dynamics during osseointegration and regeneration associated with oral implants. *Clinical oral implants research*, 21, 1, 1-12.

Chen D, Zhao M, Mundy GR, 2004. Bone morphogenetic proteins. *Growth factors*, 22, 4, 233-41.

Chowdhary R, Hosadettu SR, Chandrakar N, 2012. A survey on the use of techniques, materials in dental implantology practice. *Indian journal of dental research*, 23, 2, 297.

Degidi M, Scarano A, Petrone G, Piattelli A, 2003. Histologic analysis of clinically retrieved immediately loaded titanium implants: a report of 11 cases. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 5, 2, 89-94.

Depprich R, Zipprich H, Ommerborn M, Naujoks C, Wiesmann H-P, Kiattavorncharoen S, Lauer H-C, Meyer U, Kübler NR, Handschel J, 2008. Osseointegration of zirconia implants compared with titanium: an in vivo study. *Head & face medicine*, 4, 1-8.

Driskell T, 1987. History of implants. *CDA journal*, 15, 10, 16.

Eberhardt C, Habermann B, Müller S, Schwarz M, Bauss F, Kurth AH, 2007. The bisphosphonate ibandronate accelerates osseointegration of hydroxyapatite-coated cementless implants in an animal model. *Journal of Orthopaedic Science*, 12, 61-6.

Elias CN, Oshida Y, Lima JHC, Muller CA, 2008. Relationship between surface properties (roughness, wettability and morphology) of titanium and dental implant removal torque. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*, 1, 3, 234-42.

Eriksson R, Albrektsson T, Magnusson B, 1984. Assessment of bone viability after heat trauma: a histological, histochemical and vital microscopic study in the rabbit. *Scandinavian journal of plastic and reconstructive surgery*, 18, 3, 261-8.

Esposito M, Hirsch JM, Lekholm U, Thomsen P, 1998. Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants,(II). Etiopathogenesis. *European journal of oral sciences*, 106, 3, 721-64.

Fini M, Giavaresi G, Torricelli P, Borsari V, Giardino R, Nicolini A, Carpi A, 2004. Osteoporosis and biomaterial osteointegration. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 58, 9, 487-93.

Friedl P, Bröcker E-B, 2000. The biology of cell locomotion within three-dimensional extracellular matrix. *Cellular and molecular life sciences CMLS*, 57, 41-64.

Gandhi SA, Baker JA, Bairam L, Kim H-I, Davis EL, Andreana S, 2014. Primary stability comparison using piezoelectric or conventional implant site preparation systems in cancellous bone: a pilot study. *Implant Dentistry*, 23, 1, 79-84.

Garimella R, Tague SE, Zhang J, Belibi F, Nahar N, Sun BH, Insogna K, Wang J, Anderson HC, 2008. Expression and synthesis of bone morphogenetic proteins by osteoclasts: a possible path to anabolic bone remodeling. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 56, 6, 569-77.

Graves D, Liu R, Alikhani M, Al-Mashat H, Trackman P, 2006. Diabetes-enhanced inflammation and apoptosis—impact on periodontal pathology. *Journal of dental research*, 85, 1, 15-21.

Graves DT, Oates T, Garlet GP, 2011. Review of osteoimmunology and the host response in endodontic and periodontal lesions. *Journal of oral microbiology*, 3, 1, 5304.

Hakki SS, Bozkurt B, Hakki EE, Kayis SA, Turac G, Yilmaz I, Karaoz E, 2014. Bone morphogenetic protein-2,-6, and-7 differently regulate osteogenic differentiation of human periodontal ligament stem cells. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 102, 1, 119-30.

Heersche JN, Bellows CG, Ishida Y, 1998. The decrease in bone mass associated with aging and menopause. *The Journal of prosthetic dentistry*, 79, 1, 14-6.

Hoyer SA, Stanford CM, Buranadham S, Fridrich T, Wagner J, Gratton D, 2001. Dynamic fatigue properties of the dental implant–abutment interface: joint opening in wide-diameter versus standard-diameter hex-type implants. *The Journal of prosthetic dentistry*, 85, 6, 599-607.

Ikeda T, Nagai Y, Yamaguchi A, Yokose S, Yoshiki S, 1995. Age-related reduction in bone matrix protein mRNA expression in rat bone tissues: application of histomorphometry to in situ hybridization. *Bone*, 16, 1, 17-23.

Kanzaki H, Chiba M, Shimizu Y, Mitani H, 2002. Periodontal ligament cells under mechanical stress induce osteoclastogenesis by receptor activator of nuclear factor κ B ligand up-regulation via

prostaglandin E2 synthesis. *Journal of Bone and Mineral Research*, 17, 2, 210-20.

Khan SN, Cammisa Jr FP, Sandhu HS, Diwan AD, Girardi FP, Lane JM, 2005. The biology of bone grafting. *JAAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 13, 1, 77-86.

Khan SN, Ramachandran M, Kumar SS, Krishnan V, Sundaram R, 2012. Osseointegration and more—A review of literature. *Indian Journal of Dentistry*, 3, 2, 72-6.

Kudo M, Matsui Y, Ohno K, Michi K-i, 2001. A histomorphometric study of the tissue reaction around hydroxyapatite implants irradiated after placement. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 59, 3, 293-300.

Lambert PM, Morris HF, Ochi S, 2000. The influence of smoking on 3-year clinical success of osseointegrated dental implants. *Annals of periodontology*, 5, 1, 79-89.

Le Guéhennec L, Soueidan A, Layrolle P, Amouriq Y, 2007. Surface treatments of titanium dental implants for rapid osseointegration. *Dental materials*, 23, 7, 844-54.

Lee M-H, Oh N, Lee S-W, Leesungbok R, Kim S-E, Yun Y-P, Kang J-H, 2010. Factors influencing osteoblast maturation on microgrooved titanium substrata. *Biomaterials*, 31, 14, 3804-15.

Linder L, Albrektsson T, Branemark P-I, Hansson H-A, Ivarsson B, Jonsson U, Lundström I, 1983. Electron microscopic analysis of the bone-titanium interface. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 54, 1, 45-52.

Linder L, Obrant K, Boivin G, 1989. Osseointegration of metallic implants: II. Transmission electron microscopy in the rabbit. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 60, 2, 135-9.

Lindquist L, Carlsson G, Jemt T, 1997. Association between marginal bone loss around osseointegrated mandibular implants and smoking habits: a 10-year follow-up study. *Journal of dental research*, 76, 10, 1667-74.

LINKOW LI, 1970. Endosseous oral implantology: a 7-year progress report. *Dental Clinics of North America*, 14, 1, 185-200.

Marco F, Milena F, Gianluca G, Vittoria O, 2005. Peri-implant osteogenesis in health and osteoporosis. *Micron*, 36, 7-8, 630-44.

Matsuo K, Irie N, 2008. Osteoclast–osteoblast communication. *Archives of biochemistry and biophysics*, 473, 2, 201-9.

Matukas V, 1988. Medical risks associated with dental implants. *The International journal of oral implantology: implantologist*, 5, 1, 49-50.

Mavrogenis A, Dimitriou R, Parvizi J, Babis GC, 2009. Biology of implant osseointegration. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 9, 2, 61-71.

Meredith N, 1998. Assessment of implant stability as a prognostic determinant. *International Journal of Prosthodontics*, 11, 5.

Meredith N, Books K, Friberg B, Jemt T, Sennerby L, 1997. Resonance frequency measurements of implant stability in vivo. A cross-sectional and longitudinal study of resonance frequency

measurements on implants in the edentulous and partially dentate maxilla. *Clinical oral implants research*, 8, 3, 226-33.

Meredith N, Friberg B, Sennerby L, Aparicio C, 1998. Relationship between contact time measurements and PTV values when using the Periotest to measure implant stability. *International Journal of Prosthodontics*, 11, 3.

Misch CE, 1990. Density of bone: effect on treatment plans, surgical approach, healing, and progressive bone loading. *The International journal of oral implantology: implantologist*, 6, 2, 23-31.

Mistry G, Shetty O, Shetty S, Singh RD, 2014. Measuring implant stability: A review of different methods. *Journal of Dental Implants*, 4, 2, 165-9.

Mombelli A, Cionca N, 2006. Systemic diseases affecting osseointegration therapy. *Clinical oral implants research*, 17, S2, 97-103.

Murai K, Takeshita F, Ayukawa Y, Kiyoshima T, Suetsugu T, Tanaka T, 1996. Light and electron microscopic studies of bone-titanium interface in the tibiae of young and mature rats. *Journal of Biomedical Materials Research: An Official Journal of The Society for Biomaterials and The Japanese Society for Biomaterials*, 30, 4, 523-33.

Murdoch C, Giannoudis A, Lewis CE, 2004. Mechanisms regulating the recruitment of macrophages into hypoxic areas of tumors and other ischemic tissues. *Blood*, 104, 8, 2224-34.

Neve A, Corrado A, Cantatore FP, 2011. Osteoblast physiology in normal and pathological conditions. *Cell and tissue research*, 343, 289-302.

Nkenke E, Hahn M, Weinzierl K, Radespiel-Tröger M, Neukam FW, Engelke K, 2003. Implant stability and histomorphometry: a correlation study in human cadavers using stepped cylinder implants. *Clinical oral implants research*, 14, 5, 601-9.

Nkenke E, Lehner B, Fenner M, Roman FS, Thams U, Neukam FW, Radespiel-Tröger M, 2005. Immediate versus delayed loading of dental implants in the maxillae of minipigs: follow-up of implant stability and implant failures. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 20, 1.

Öncü E, Büyükerkmen E, 2016. Methods of Evaluating The Dental Implant Stability. *J Ege Univ Sch Dent*, 36, 115-20.

Otsuki B, Takemoto M, Fujibayashi S, Neo M, Kokubo T, Nakamura T, 2006. Pore throat size and connectivity determine bone and tissue ingrowth into porous implants: three-dimensional micro-CT based structural analyses of porous bioactive titanium implants. *Biomaterials*, 27, 35, 5892-900.

Palmquist A, Omar OM, Esposito M, Lausmaa J, Thomsen P, 2010. Titanium oral implants: surface characteristics, interface biology and clinical outcome. *Journal of the Royal Society Interface*, 7, suppl_5, S515-S27.

Pederson L, Ruan M, Westendorf JJ, Khosla S, Oursler MJ, 2008. Regulation of bone formation by osteoclasts involves Wnt/BMP signaling and the chemokine sphingosine-1-phosphate.

Proceedings of the National Academy of Sciences, 105, 52, 20764-9.

Perkins DJ, Kniss DA, 1999. Blockade of nitric oxide formation down-regulates cyclooxygenase-2 and decreases PGE2 biosynthesis in macrophages. *Journal of leukocyte biology*, 65, 6, 792-9.

Predecki P, Stephan J, Auslaender B, Mooney VL, Kirkland K, 1972. Kinetics of bone growth into cylindrical channels in aluminum oxide and titanium. *Journal of Biomedical Materials Research*, 6, 5, 375-400.

Rosenqvist R, Bylander B, Knutson K, Rydholm U, Rööser B, Egund N, Lidgren L, 1986. Loosening of the porous coating of bicompartmental prostheses in patients with rheumatoid arthritis. *JBJS*, 68, 4, 538-42.

Sakakura CE, Marcantonio Jr E, Wenzel A, Scaf G, 2007. Influence of cyclosporin A on quality of bone around integrated dental implants: a radiographic study in rabbits. *Clinical oral implants research*, 18, 1, 34-9.

Sarment DP, Sukovic P, Clinthorne N, 2003. Accuracy of implant placement with a stereolithographic surgical guide. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 18, 4.

Schenk RK, Buser D, 1998. Osseointegration: a reality. *Periodontology 2000*, 17, 1, 22-35.

Schulte W, d'Hoedt B, Lukas D, Maunz M, Steppeler M, 1992. Periotest for measuring periodontal characteristics—correlation with periodontal bone loss. *Journal of periodontal research*, 27, 3, 184-90.

Sennerby L, Thomsen P, Ericson LE, 1992. A morphometric and biomechanic comparison of titanium implants inserted in rabbit cortical and cancellous bone. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 7, 1.

Sieber C, Kopf J, Hiepen C, Knaus P, 2009. Recent advances in BMP receptor signaling. *Cytokine & growth factor reviews*, 20, 5-6, 343-55.

Sims NA, Gooi JH. Bone remodeling: Multiple cellular interactions required for coupling of bone formation and resorption. *Seminars in cell & developmental biology*, 444-51.

Smith HW, Marshall CJ, 2010. Regulation of cell signalling by uPAR. *Nature reviews Molecular cell biology*, 11, 1, 23-36.

Smith RA, Berger R, Dodson TB, 1992. Risk factors associated with dental implants in healthy and medically compromised patients. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 7, 3.

Soballe K, Hansen E, Brockstedt-Rasmussen H, Bunger C, 1993. Hydroxyapatite coating converts fibrous tissue to bone around loaded implants. *The Journal of Bone & Joint Surgery British Volume*, 75, 2, 270-8.

Spadaro J, Albanese S, Chase S, 1990. Electromagnetic effects on bone formation at implants in the medullary canal in rabbits. *Journal of orthopaedic research*, 8, 5, 685-93.

Stadelmann WK, Digenis AG, Tobin GR, 1998. Physiology and healing dynamics of chronic cutaneous wounds. *The American journal of surgery*, 176, 2, 26S-38S.

Steinemann SG, 1998. Titanium—the material of choice? *Periodontology* 2000, 17, 1, 7-21.

Sumner D, Turner T, Pierson R, Kienapfel H, Urban R, Liebner E, Galante J, 1990. Effects of radiation on fixation of non-cemented porous-coated implants in a canine model. *JBJS*, 72, 10, 1527-33.

SYFTESTAD GT, URIST MR, 1982. Bone aging. *Clinical Orthopaedics and Related Research* (1976-2007), 162, 288-97.

Tabassum A, Meijer GJ, Wolke JG, Jansen JA, 2010. Influence of surgical technique and surface roughness on the primary stability of an implant in artificial bone with different cortical thickness: a laboratory study. *Clinical oral implants research*, 21, 2, 213-20.

Taipale J, Keski-Oja J, 1997. Growth factors in the extracellular matrix. *The FASEB Journal*, 11, 1, 51-9.

Takahashi N, Maeda K, Ishihara A, Uehara S, Kobayashi Y, 2011. Regulatory mechanism of osteoclastogenesis by RANKL and Wnt signals. *Front Biosci*, 16, 4, 21-30.

Tamma R, Zallone A, 2012. Osteoblast and osteoclast crosstalks: from OAF to Ephrin. *Inflammation & Allergy-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Inflammation & Allergy)*(Discontinued), 11, 3, 196-200.

Tatsuo S, Kohsuke O, Kanako S, Ken-Ichi M, 1993. The effect of aging on the healing of hydroxylapatite implants. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 51, 1, 51-6.

Terheyden H, Lang NP, Bierbaum S, Stadlinger B, 2012. Osseointegration–communication of cells. *Clinical oral implants research*, 23, 10, 1127-35.

Tirachaimongkol C, Pothacharoen P, Reichart PA, Khongkhunthian P, 2016. Relation between the stability of dental implants and two biological markers during the healing period: a prospective clinical study. *International journal of implant dentistry*, 2, 1, 27.

Tonetti MS, 1998. Risk factors for osseodisintegration. *Periodontology* 2000, 17, 1, 55-62.

Trowbridge HO, Emling RC, Fornatora M, 1997. Inflammation. A review of the process. *Implant dentistry*, 6, 3, 238.

Vukicevic S, Grgurevic L, 2009. BMP-6 and mesenchymal stem cell differentiation. *Cytokine & growth factor reviews*, 20, 5-6, 441-8.

Wierzbicka-Patynowski I, Schwarzbauer JE, 2003. The ins and outs of fibronectin matrix assembly. *Journal of cell science*, 116, 16, 3269-76.

Wilson CJ, Clegg RE, Leavesley DI, Pearcy MJ, 2005. Mediation of biomaterial–cell interactions by adsorbed proteins: a review. *Tissue engineering*, 11, 1-2, 1-18.

Zhang H, Lewis CG, Aronow MS, Gronowicz GA, 2004. The effects of patient age on human osteoblasts' response to Ti–6Al–4V implants in vitro. *Journal of orthopaedic research*, 22, 1, 30-8.

Zoldos J, 1995. Healing of endosseous implants. *Endosseous implants for maxillofacial reconstructions*, 40-69.

