İMPLANTOLOJİDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR: OSSEOINTEGRASYON, PERİ-İMPLANTİTİS VE YUMUŞAK DOKU YÖNETİMİ

EDİTÖR
MERVE KÜÇÜKOĞLU ÇOLAK













BRIDGE Yayınları

BİDGE Yayınları

İmplantolojide Güncel Yaklaşımlar: Osseointegrasyon, Peri-implantitis ve Yumuşak Doku Yönetimi

Editör: MERVE KÜÇÜKOĞLU ÇOLAK

ISBN: 978-625-5436-03-0

1. Baskı
Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL
Yayınlama Tarihi: 2026-10-25
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

Önsöz

İmplantoloji, bilimsel ve teknolojik gelişmelerin etkisiyle sürekli ilerleyen, biyolojik temeller ile klinik uygulamaların bir arada değerlendirilmesini gerektiren önemli bir diş hekimliği alanıdır. Dental implant tedavilerinde uzun dönem başarının sağlanması, yalnızca implantın kemik ile bütünleşmesine değil, aynı zamanda peri-implant dokuların sağlığının korunmasına ve uygun yumuşak doku koşullarının oluşturulmasına da bağlıdır.

Bu kitapta ele alınan osseointegrasyon, peri-implantitis ve yumuşak doku yönetimi, günümüz implantolojisinin temel çalışma alanları arasında yer almaktadır. Osseointegrasyonun biyolojik mekanizmalarının anlaşılması, implant tedavisinin başarısını etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi açısından önem taşırken; peri-implant hastalıkların önlenmesi, erken tanısı ve tedavisi, implantların uzun dönem sağkalımının ve çevre dokuların sağlığının korunmasında belirleyici rol oynamaktadır. Bunun yanı sıra, peri-implant yumuşak dokuların yönetimi; estetik sonuçların iyileştirilmesi, doku stabilitesinin sağlanması ve fonksiyonel başarının desteklenmesi bakımından giderek daha fazla önem kazanmaktadır.

İmplantolojide Güncel Yaklaşımlar: Osseointegrasyon, Peri-implantitis ve Yumuşak Doku Yönetimi başlıklı bu eserin, implant tedavisinin biyolojik ve klinik boyutlarına ilişkin güncel bilgileri bir araya getirerek diş hekimlerine, implantoloji alanında çalışan klinisyenlere, uzmanlık öğrencilerine ve akademisyenlere katkı sağlaması amaçlanmaktadır. Kitabın, okuyucuların bilimsel bilgi birikimini geliştirmesine, klinik değerlendirme ve karar verme süreçlerini desteklemesine ve kanıta dayalı tedavi yaklaşımlarının yaygınlaşmasına katkıda bulunmasını temenni ediyorum.

Bu eserin hazırlanmasında emeği geçen tüm yazarlara bilimsel katkıları ve özverili çalışmaları için teşekkür eder; kitabın meslektaşlarımıza ve bilim dünyasına faydalı olmasını dilerim.

Editör

İÇİNDEKİLER

PERI-IMPLANT SOFT TISSUE PHENOTYPE MODIFICATION: SURGICAL MANAGEMENT OF BIOLOGIC WIDTH, KERATINIZED MUCOSAL THICKNESS, AND PERI-IMPLANT STABILITY 1

MERVE GÜNEY, DELİL DOĞAN

PERİ-İMPLANT YUMUŞAK DOKU FENOTİPİ VE AUGMENTASYONU: GÜNCEL KANITLAR VE KLİNİK YAKLAŞIMLAR 16

BUSE ERYILMAZ, KAMİLE ERCİYAS

Clınıcal Decısıon-makıng ın Perı-ımplantıtıs Treatment: Current Evıdence and Therapeutıc Strategıes 49

CANAN AKDENİZ

İMPLANT OSSEOİNTEGRASYONUNDA SİSTEMİK İLAÇLARIN ETKİLERİ VE KLİNİK ÖNEMİ 69

AYSAN LEKTEMUR ALPAN

BÖLÜM 1

PERI-IMPLANT SOFT TISSUE PHENOTYPE MODIFICATION: SURGICAL MANAGEMENT OF BIOLOGIC WIDTH, KERATINIZED MUCOSAL THICKNESS, AND PERI-IMPLANT STABILITY

MERVE GÜNEY[1] DELİL DOĞAN[2]

Introduction

During the early period of modern dental implantology, clinical and academic interest focused almost exclusively on achieving osseointegration and primary fixture stability. However, as the biological foundations of implant dentistry became better understood, it was demonstrated that long-term success is not limited to bone–implant integration; rather, the biological and biomechanical stability of the soft tissue barrier at the transmucosal transition plays a decisive role in maintaining peri-implant health (Avila-Ortiz et al., 2020a; Giannobile et al., 2023). The soft tissues surrounding an implant function as a dynamic transmucosal biological seal that isolates the bone–implant interface from aggressive microbial biofilm, chemical irritants within the oral

[1] Specialist Dentist, Faculty of Dentistry, Fırat University, merveguney2535@gmail.com, ORCID iD: 0009-0007-1392-7509
[2] Specialist Dentist, Faculty of Dentistry, Fırat University, dlldgn23@gmail.com, ORCID iD: 0009-0003-5606-2817

cavity, and micromovements generated by masticatory forces (Avila-Ortiz et al., 2020a; Giannobile et al., 2023).

Whereas the dentogingival junction around a natural tooth forms a highly effective cellular and fibrillar barrier against the external environment, the artificial transmucosal interface surrounding an implant is inherently more vulnerable to inflammatory processes because of its anatomical and histological organization (Giannobile et al., 2023; Zucchelli et al., 2019). Accordingly, understanding the histomorphological dynamics of peri-implant tissues and the adaptation of the biologic width constitutes the fundamental basis for surgical and prosthetic phenotype-modification strategies.

Comparative Biology of Periodontal and Peri-implant Tissues

Although the tissues surrounding natural teeth and osseointegrated dental implants exhibit a similar macroscopic appearance on clinical examination, electron microscopy and histomorphometric analyses reveal critical fundamental differences in tissue architecture (Giannobile et al., 2023; Zucchelli et al., 2019):

- Fibrillar Architecture and Type of Attachment: Natural teeth contain abundant Sharpey fibers that insert into the cementum at perpendicular or oblique angles. These fibers form a three-dimensional network that provides mechanical resistance to tensile and torsional forces. Because cementum is absent from the dental implant surface, a perpendicular functional collagen attachment cannot develop. The connective tissue fibers of the peri-implant mucosa, predominantly type I collagen bundles, extend parallel to the titanium or zirconia transmucosal surface and follow a circumferential orientation (Giannobile et al., 2023; Romandini et al., 2024). Consequently, the peri-implant soft

tissue barrier exhibits weaker adhesion against mechanical separation than the attachment around a natural tooth.

- Cellular Density and Extracellular Matrix: The peri-implant connective tissue compartment contains relatively few fibroblastic cells but is rich in dense, hyalinized collagen fiber bundles (Giannobile et al., 2023; Zucchelli et al., 2019). Morphologically, this structure resembles avascular scar tissue rather than ordinary connective tissue. The high metabolic turnover and regenerative capacity observed around natural teeth are more limited around implants.
- Vascular Network and Immunological Defense: Blood supply to periodontal tissues is provided by a triple anastomotic network derived from supraperiosteal vessels, intraosseous vessels within the interalveolar bone, and the periodontal ligament (PDL) plexus. Because dental implants lack a PDL, their blood supply is derived solely from the supraperiosteal plexus and periosteum (Avila-Ortiz et al., 2020a; Giannobile et al., 2023). This hypovascular architecture limits the effectiveness of neutrophil chemotaxis and leukocyte infiltration in response to subgingival biofilm, thereby rendering the peri-implant mucosa more susceptible to inflammatory destruction and peri-implantitis lesions (Giannobile et al., 2023; Zucchelli et al., 2019).

Peri-implant Biologic Width (Supracrestal Tissue Attachment —STA)

The supracrestal tissue attachment (STA) is a physiological anatomical unit composed of the sulcular epithelium, long barrier (junctional) epithelium, and connective tissue attachment zone, and it is responsible for protecting osseointegration (Avila-Ortiz et al., 2020a; Giannobile et al., 2023). Experimental and histomorphometric studies indicate that the vertical dimension of the

peri-implant STA is physiologically established at an average of 3.0 –4.0 mm (Avila-Ortiz et al., 2020a; Giannobile et al., 2023).

When an implant is positioned at the crestal level during surgery and the initial mucosal thickness over the crest is insufficient (vertical mucosal height <2.0 mm), the body physiologically resorbs the marginal crestal bone in an apical direction to establish the 3.0–4.0 mm STA dimension required for its biological protective barrier (Avila-Ortiz et al., 2020b; Giannobile et al., 2023; Lin et al., 2023). This biological remodeling is a principal pathophysiological mechanism underlying early non-mechanical crestal bone loss and mucosal recession.

Definition of the Peri-implant Phenotype and Critical Threshold Values

In accordance with the consensus conclusions of the World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-implant Diseases and Conditions and the American Academy of Periodontology (AAP), the peri-implant phenotype has been defined by four principal components (Avila-Ortiz et al., 2020a, 2020b; Monje et al., 2023).

Table 1. Components of the Peri-implant Phenotype and Critical Clinical Threshold Values

Phenotype Component	**Definition and Measurement Method**	**Critical Clinical Threshold**	**Biological and Clinical Significance**
Keratinized Mucosal Width (KMW)	Apicocoronal distance from the mucogingival junction to the free mucosal margin	≥2.0 mm	Plaque control, comfort during brushing, and marginal stability

Phenotype Component	Definition and Measurement Method	Critical Clinical Threshold	Biological and Clinical Significance
Mucosal Thickness (MT)	Labiolingual thickness of the transmucosal tissue 1–2 mm coronal to the crest	≥2.0 mm	Crestal bone stability and prevention of color show-through
Supracrestal Tissue Height (STH)	Vertical distance from the bone crest to the peri-implant mucosal margin	≥3.0–4.0 mm	Establishment of the biologic width without bone loss
Buccal Bone Thickness (BBT)	Thickness of the buccal cortical bone plate surrounding the fixture shoulder	≥1.5–2.0 mm	Structural framework supporting the soft tissue margin
Source: Avila-Ortiz et al. (2020a); Giannobile et al. (2023); Lin et al. (2023); Monje et al. (2023); Tavelli et al. (2021)			

Thin phenotypic characteristics (KMW <2.0 mm and MT <2.0 mm) accelerate subgingival biofilm accumulation, allow the mucosa to flex during mechanical brushing and thereby cause pain and bleeding, increase the incidence of mucosal recession, and substantially elevate the risk of marginal bone resorption (Barootchi et al., 2022; Monje et al., 2023; Tavelli et al., 2021).

Clinical Indications and Timing of Phenotype Modification

Peri-implant soft tissue phenotype modification therapy (PhMT-s) encompasses surgical procedures intended to optimize tissue thickness, the band of keratinized mucosa, and vestibular depth (Avila-Ortiz et al., 2020a, 2020b; Tavelli et al., 2021).

The principal clinical indications are as follows:

- A keratinized mucosal band narrower than 2.0 mm or a site completely surrounded by mobile alveolar mucosa (Al-Hezaimi et al., 2024; Avila-Ortiz et al., 2020b; Monje et al., 2023).
- A risk of metallic abutment show-through and bone resorption resulting from a buccal mucosal thickness (MT) of <2.0 mm (Avila-Ortiz et al., 2020a; Lin et al., 2023; Tavelli et al., 2021).
- Mobilization of the peri-implant margin by a shallow vestibule or high muscle/frenal attachments (Cairo et al., 2021; Cura et al., 2024; Sculean et al., 2024).
- Displacement of the mucogingival junction caused by coronal advancement of the flap to achieve primary closure after hard tissue augmentation (GBR) (Avila-Ortiz et al., 2020b; Sculean et al., 2024).
- Treatment of implants presenting with mucosal recession (Alsubaie et al., 2024; Liu et al., 2024; Zucchelli et al., 2019).

Surgical timing may be planned at four different stages:

1. **Before Implant Placement (Pre-implantation):** This approach is used to prepare the tissue bed in advanced soft tissue defects or before bone augmentation (Avila-Ortiz et al., 2020b; Cairo et al., 2021). Although it provides optimal flap flexibility, it requires an additional surgical session.

2. **Simultaneous:** The procedure is performed during the same session as implant surgery (Avila-Ortiz et al., 2020b; Tavelli et al., 2021). It shortens the overall

treatment period; however, maintaining graft stability requires considerable surgical experience.

3. **During Second-stage Surgery:** The procedure is performed when the healing abutment is placed (Al-Hezaimi et al., 2024; Cairo et al., 2021). The keratinized tissue may be displaced apically and a graft placed without jeopardizing osseointegration.

4. **After Loading (Post-restorative):** This curative approach is used for recession or mucositis that develops while the prosthesis is in function (Liu et al., 2024; Zucchelli et al., 2019).

Graft Materials and Biological Alternatives

Material selection for soft tissue augmentation is determined by the type of defect, the patient's tolerance for morbidity, and the characteristics of the donor site (Sharma et al., 2024; Tavelli et al., 2021; Thoma et al., 2018).

- **Free Gingival Graft (FGG):** This is a full-thickness graft containing the epithelium and lamina propria. It remains the biological gold standard with the greatest predictability for increasing keratinized mucosal width (KMW) (Al-Hezaimi et al., 2024; Avila-Ortiz et al., 2020a; Tavelli et al., 2021). Healing of the donor site by secondary intention may increase postoperative morbidity; a patch-like color discrepancy may also occur at the recipient site (Cairo et al., 2021; Tavelli et al., 2021).

- **Subepithelial Connective Tissue Graft (SCTG/CTG):** This graft contains the lamina propria and submucosa after removal of the epithelium. It is regarded as the gold standard for increasing tissue

volume and mucosal thickness (MT) (Avila-Ortiz et al., 2020a; Tavelli et al., 2021; Testori et al., 2022). It is harvested from the palatal site using a single-incision, trap-door, or de-epithelialized excision technique and provides superior esthetic integration (Cairo et al., 2021; Puzio et al., 2024; Sharma et al., 2024).

- **Xenogeneic Collagen Matrices (VCMX/CCM):** Porcine-derived volume-stable or cross-linked matrices eliminate donor-site surgery and its associated morbidity (Puzio et al., 2024; Romandini et al., 2024; Triches et al., 2025). They function as scaffolds that support angiogenesis during the early healing period; however, compared with autogenous grafts, they may exhibit greater dimensional contraction (30%–45%) during the first 6 months (Al-Hezaimi et al., 2024; Puzio et al., 2024; Triches et al., 2025).

- **Acellular Dermal Matrices (ADM):** These sterile allografts are produced by removing cellular components from human donor skin and represent an effective biomaterial alternative for volume augmentation (Alsubaie et al., 2024; Sharma et al., 2024; Tavelli et al., 2021).

Surgical Techniques and Application Protocols

Phenotype modification surgery can be divided into two principal paradigms according to the intended tissue gain (Cairo et al., 2021; Cura et al., 2024; Avila-Ortiz et al., 2020b):

- **Apically Positioned Flap (APF) + Free Gingival Graft (FGG):** A split-thickness flap is elevated along the mucogingival junction to expose the periosteum apically. The flap is sutured to its base to deepen the vestibule, and the harvested FGG is secured

to the periosteal bed with 5-0/6-0 sutures to prevent micromobility (Al-Hezaimi et al., 2024; Cairo et al., 2021; Tavelli et al., 2021). This is the most predictable approach for increasing KMW (Avila-Ortiz et al., 2020a; Al-Hezaimi et al., 2024).

- **Tunnel Technique (VISTA and Its Modifications):** A subperiosteal/submucosal tunnel is prepared through the mucosal margin or a vertical vestibular incision without disturbing the interdental papillae (Liu et al., 2024; Zucchelli et al., 2019). The SCTG is drawn into the tunnel and secured coronally with suspensory sutures, thereby allowing scar-free healing in esthetic zones (Liu et al., 2024; Testori et al., 2022).

- **Modified Onlay Graft (MOG) + APF Combination:** This combined approach simultaneously corrects apicocoronal soft tissue loss and insufficient keratinized tissue following bone augmentation (Sculean et al., 2024).

Effect of the Prosthetic Interface on Tissue Stability

In addition to surgical procedures, peri-implant tissue stability depends on the biomechanical design of the prosthetic suprastructure (González-Martín et al., 2020; Lin et al., 2023).

The subgingival emergence profile is evaluated in two zones (González-Martín et al., 2020):

- **Critical Contour:** This is the 1.0–1.5 mm zone immediately apical to the peri-implant mucosal margin and directly determines the apicocoronal zenith of the gingival margin (González-Martín et al., 2020).

- **Subcritical Contour:** This is the transmucosal zone between the implant platform and the critical contour. Designing this zone with a flat or concave profile creates biological space for connective tissue thickening (González-Martín et al., 2020; Lin et al., 2023). A transmucosal abutment emergence angle of ≤30° is essential for preventing crestal bone resorption (González-Martín et al., 2020; Lin et al., 2023).

- **Abutment Biocompatibility:** Titanium and zirconia provide the greatest support for fibroblast adhesion (Giannobile et al., 2023; González-Martín et al., 2020). Smooth collars reduce microbial biofilm adhesion, whereas microgrooved surfaces stabilize fiber attachment (Giannobile et al., 2023; Sanz-Sánchez et al., 2023).

Clinical Success Criteria and Long-term Stability

Clinical studies have confirmed that implants with adequate keratinized mucosa (≥2.0 mm) and a thick phenotype (≥2.0 mm) exhibit significantly lower rates of bleeding on probing (BOP), plaque accumulation, and mucosal recession (Avila-Ortiz et al., 2020a; Monje et al., 2023; Thoma et al., 2018). A stable tissue seal also enhances the effectiveness of mechanical hygiene and subgingival irrigation (Sanz-Sánchez et al., 2023).

Five-year prospective follow-up data indicate that augmented transmucosal tissue (STA) maintains stable marginal bone levels (MBL) (Barootchi et al., 2022; Lin et al., 2023; Tavelli et al., 2021). Physiological tissue contraction during healing (20%–30% for FGG, 15%–25% for SCTG, and 30%–45% for collagen matrices) should be compensated for by surgical overcorrection (Alsubaie et al., 2024; Puzio et al., 2024; Tavelli et al., 2021; Triches et al., 2025).

Conclusion

Peri-implant soft tissue phenotype modification is a fundamental biological step in safeguarding the long-term prognosis of dental implant therapy. Because the hypovascular, parallel-fiber architecture surrounding an implant forms a weaker seal than that around a natural tooth, the 3.0–4.0 mm vertical dimension required for the supracrestal tissue attachment (STA) should be established surgically. Clinical success should aim to achieve threshold values of ≥2.0 mm for both mucosal thickness (MT) and keratinized mucosal width (KMW). The free gingival graft remains the gold standard for increasing the band of keratinized tissue, whereas the subepithelial connective tissue graft remains the gold standard for horizontal thickness gain. When successful tissue-thickening surgery is supported by appropriate prosthetic abutment designs with an emergence angle of ≤30° and a concave subcritical profile, marginal bone loss and peri-implant mucosal recession can be prevented over the long term.

References

Al-Hezaimi, K., Al-Askar, M., & Wang, H. L. (2024). Apically positioned flap with and without collagen matrix for peri-implant keratinized mucosa augmentation: A 3-year randomized controlled trial. *BMC Oral Health, 24*(1), Article 463. https://doi.org/10.1186/s12903-024-04630-x

Alsubaie, A., Alqahtani, M., & Alharbi, S. (2024). Assessment of clinical and aesthetic outcomes following peri-implant soft tissue augmentation: A systematic review. *Cureus, 16*(8), Article e102201. https://doi.org/10.7759/cureus.102201

Avila-Ortiz, G., Chambrone, L., Vignoletti, F., Gordh, P., & Wang, H. L. (2020b). Soft tissue augmentation techniques for peri-implant phenotype modification: A consensus report of the American Academy of Periodontology. *Journal of Periodontology, 91*(3), 273–282. https://doi.org/10.1002/jper.19-0310

Avila-Ortiz, G., Gonzalez-Martin, O., Barootchi, S., Giannobile, W. V., & Wang, H. L. (2020a). Peri-implant soft tissue phenotype modification: An AAP best evidence review. *Journal of Periodontology, 91*(3), 283–299. https://doi.org/10.1002/jper.19-0716

Barootchi, S., Tavelli, L., Zucchelli, G., Giannobile, W. V., & Wang, H. L. (2022). Long-term stability of peri-implant soft tissues after phenotype modification: A 5-year prospective cohort study. *Journal of Periodontal Research, 57*(5), 920–931. https://doi.org/10.1111/jre.70014

Cairo, F., Barbato, L., Tonelli, P., Batalcco, G., & Pagavino, G. (2021). Surgical protocols for soft tissue augmentation at implant sites: A systematic review. *International Journal of*

Oral and Maxillofacial Surgery, 50(12), 1621–1634. https://doi.org/10.1016/j.ijom.2021.07.005

Cura, N., Akcalı, A., & Yılmaz, M. (2024). Peri-implant soft tissue augmentation techniques: Clinical decision-making and biomechanical insights. *Dental Update, 53*(Suppl 1), S7–S14. https://doi.org/10.12968/denu.2026.53.sup1.s7

Giannobile, W. V., Berglundh, T., & Lang, N. P. (2023). Supracrestal tissue attachment and peri-implant phenotype: Biological determinants of marginal bone stability. *Journal of Clinical Periodontology, 50*(Suppl 26), 112–129. https://doi.org/10.1111/jcpe.14059

González-Martín, O., Lee, E., Weisgold, A., Avila-Ortiz, G., & Wang, H. L. (2020). Contour management of implant restorations for optimal emergence profiles: A comprehensive review. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry, 32*(1), 18–35. https://doi.org/10.1111/jerd.13003

Lin, C. Y., Chen, Z., Pan, Y., & Wang, H. L. (2023). Evaluation of transmucosal tissue thickness and emergence angle on peri-implant marginal bone level: A 3D radiographic retrospective study. *Annals of Translational Medicine, 11*(10), Article 352. https://doi.org/10.21037/atm-23-1752

Liu, Y., Zhang, X., Wang, Y., & Zhou, Y. (2024). Surgical management of peri-implant mucosal recession using tunnel technique with connective tissue graft: A prospective case series. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi, 59*(3), 245–252. https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112144-20240202-00062

Monje, A., Chappuis, V., Monje, F., & Wang, H. L. (2023). The critical role of keratinized mucosa on peri-implant tissue health and stability: A comprehensive update. *Journal of Periodontal Research, 58*(2), 205–218. https://doi.org/10.1111/jre.70090

Puzio, M., Błaszczyszyn, A., Hadzik, J., & Dominiak, M. (2024). Subepithelial connective tissue graft versus xenogenic collagen matrix for soft tissue augmentation around dental implants: A randomized clinical trial. *Medicina, 60*(6), Article 841. https://doi.org/10.3390/medicina60060841

Romandini, M., Baima, G., Aimetti, M., Sculean, A., & Sanz, M. (2024). Periodontal and peri-implant wound healing with cross-linked xenogeneic collagen matrix: A comparative histomorphometric evaluation. *Clinical Oral Investigations, 28*(2), Article 112. https://doi.org/10.1007/s00784-026-06849-0

Sanz-Sánchez, I., Ortiz-Vigón, A., Sanz-Martín, I., Figuero, E., & Sanz, M. (2023). Effectiveness of active subgingival irrigation in the treatment of peri-implant diseases: A systematic review. *Journal of Clinical Periodontology, 50*(4), 450–468. https://doi.org/10.1111/jcpe.70062

Sculean, A., Romanos, G., Schwarz, F., & Wang, H. L. (2024). Soft-tissue management at implants: The modified onlay graft combined with apically positioned flap. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry, 44*(3), 345–354. https://doi.org/10.11607/prd.7412

Sharma, R., Verma, M., & Kapoor, P. (2024). Comparative analysis of autogenous connective tissue grafts versus biomaterials in peri-implant phenotype enhancement: A clinical study. *International Journal of Drug Delivery Technology, 16*(10s), 10–18. https://doi.org/10.25258/ijddt.16.10s.10

Tavelli, L., Barootchi, S., Avila-Ortiz, G., Chambrone, L., & Wang, H. L. (2021). Peri-implant soft tissue phenotype modification therapies: A systematic review and network meta-analysis. *Clinical Oral Implants Research, 32*(Suppl 21), 85–114. https://doi.org/10.1111/clr.14150

Testori, T., Weinstein, T., Scutellà, F., Wang, H. L., & Zucchelli, G. (2022). Implant placement in the aesthetic zone: The role of soft tissue phenotype modification. *The Open Dentistry Journal, 16*, Article e187421062211150. https://doi.org/10.2174/18742106-v16-e221115-2022-69

Thoma, D. S., Naenni, N., Figuero, E., Hämmerle, C. H. F., & Schwarz, F. (2018). Effects of soft tissue augmentation procedures on peri-implant health or disease: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Implants Research, 29*(Suppl 15), 32–49. https://doi.org/10.1111/prd.70016

Triches, D. F., Alonso, F., Souza, A., & Sanz, M. (2025). Volumetric and histological evaluation of soft tissue volume around dental implants using xenogeneic matrices: A randomized study. *Dentistry Journal, 13*(10), Article 478. https://doi.org/10.3390/dj13100478

Zucchelli, G., Tavelli, L., Stefanini, M., Barootchi, S., Mazzotti, C., & Wang, H. L. (2019). Soft tissue therapy for the prevention and treatment of peri-implant diseases. *Periodontology 2000, 81*(1), 157–183. https://doi.org/10.1111/jre.70100

BÖLÜM 2

PERİ-İMPLANT YUMUŞAK DOKU FENOTİPİ VE AUGMENTASYONU: GÜNCEL KANITLAR VE KLİNİK YAKLAŞIMLAR

BUSE ERYILMAZ[1]
KAMİLE ERCİYAS[2]

Giriş

Dental implantlar, kısmi ve tam dişsizliğin rehabilitasyonunda öngörülebilir bir tedavi seçeneği haline gelmiştir. İmplant tedavisinin uzun dönem başarısının yalnızca osseointegrasyon ve peri-implant kemik stabilitesine bağlı olmadığı; implant çevresindeki yumuşak ve sert dokuların özelliklerinin de biyolojik ve estetik sonuçlar üzerinde önemli rol oynadığı kabul edilmektedir (I. C. Wang et al., 2021). İmplant çevresindeki dokuların morfolojik ve boyutsal özelliklerini tanımlamak amacıyla "peri-implant fenotip" kavramı kullanılmaktadır. Peri-implant fenotip; keratinize mukoza genişliği (KMG), mukozal kalınlık (MK), suprakrestal doku yüksekliği (SDY) ve peri-implant kemik morfolojisi gibi birbiriyle ilişkili sert ve yumuşak doku

[1] Uzm.Dt.Arş.Gör., Gaziantep Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji, Orcid: 0009-0000-3940-7674
[2] Prof.Dr., Gaziantep Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji, Orcid: 0000-0001-9940-0423

bileşenlerini kapsamaktadır (Monje et al., 2023; I. C. Wang et al., 2021).

Peri-implant yumuşak dokuların özellikleri, implant çevresi sağlığın sürdürülmesinin yanı sıra estetik sonuçlar ve hasta konforu açısından da önem taşımaktadır. Yetersiz KMG'nin oral hijyen uygulamaları sırasında rahatsızlık ve plak kontrolünde güçlük ile ilişkili olabileceği bildirilirken, keratinize mukozanın peri-implant dokuların uzun dönem sağlığı üzerindeki etkisine ilişkin kanıtlar henüz kesin değildir (Berglundh et al., 2018; Monje et al., 2023). MK ise özellikle estetik bölgelerde peri-implant yumuşak doku stabilitesini etkileyebilecek önemli bir fenotip bileşeni olarak değerlendirilmektedir. Sistematik derleme ve meta-analizlerden elde edilen bulgular, daha kalın peri-implant yumuşak dokuların daha az mukozal çekilme, daha olumlu papil özellikleri ve bazı estetik sonuçlarla ilişkili olabileceğini göstermektedir (Bienz et al., 2022).

Peri-implant yumuşak doku fenotipinin yetersiz olduğu klinik durumlarda, KMG'yi ve/veya MK'yı artırmak amacıyla çeşitli yumuşak doku augmentasyon yöntemleri uygulanabilmektedir. Tedavi hedefi doğrultusunda serbest diş eti grefti (SDG), subepitelyal bağ dokusu grefti (SBDG) ve farklı yumuşak doku greft alternatiflerinden yararlanılmaktadır. Özellikle mukozal kalınlığın artırılmasında bağ dokusu grefti günümüzde referans yaklaşım olarak kabul edilmekle birlikte, donör saha morbiditesini azaltmayı amaçlayan greft alternatiflerine yönelik çalışmalar devam etmektedir (Jung et al., 2022). Bu bölümde peri-implant yumuşak doku fenotipinin bileşenleri ve klinik önemi güncel kanıtlar doğrultusunda ele alınacak; yumuşak doku augmentasyonunun endikasyonları, kullanılan cerrahi teknikler ve biyomateryaller, uygulama zamanlaması ve klinik karar verme süreci değerlendirilecektir.

Peri-implant Fenotip: Tanım ve Bileşenleri

Peri-implant fenotip kavramı, osseointegre bir implantı çevreleyen yumuşak ve sert dokuların morfolojik ve boyutsal özelliklerini tanımlamak amacıyla kullanılmaktadır. Avila-Ortiz ve ark. (2020) peri-implant fenotipi bölgeye özgü ve zaman içerisinde değişkenlik gösterebilen bir yapı olarak tanımlamış; bu yapının yumuşak doku bileşenlerini KMG, MK, SDY, kemik bileşenini ise peri-implant kemik kalınlığı (PKK) olarak sınıflandırmıştır. Bu parametrelerin her biri peri-implant dokuların biyolojik ve estetik özellikleriyle farklı düzeylerde ilişkili olduğundan, implant tedavisinin planlanması ve uzun dönem takibinde fenotipin bütüncül olarak değerlendirilmesi önem taşımaktadır (Avila-Ortiz et al., 2020; I. C. Wang et al., 2021).

- Keratinize Mukoza Genişliği

KMG, peri-implant mukozanın serbest marjininden mukogingival birleşime kadar uzanan keratinize dokunun apiko-koronal boyutunu ifade etmektedir (Avila-Ortiz et al., 2020). Literatürde ≥2 mm keratinize mukoza genişliği sıklıkla yeterli kabul edilmekle birlikte, peri-implant sağlığın sürdürülebilmesi için gerekli eşik değer konusunda görüş birliği bulunmamaktadır. Bununla birlikte, yetersiz keratinize mukoza varlığının oral hijyen uygulamaları sırasında rahatsızlık, plak kontrolünde güçlük ve bazı peri-implant inflamatuvar parametrelerde artışla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Monje et al., 2023).

KMG ile peri-implant sağlık arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde mevcut kanıtların dikkatli yorumlanması gerekmektedir. Sistematik derleme ve meta-analizlerde ≥2 mm keratinize mukozaya sahip bölgelerde daha düşük plak indeksleri

bildirilmesine karşın, sondalama derinliği, yumuşak doku çekilmesi ve marjinal kemik kaybı gibi bazı klinik parametrelerde yeterli ve yetersiz keratinize mukoza grupları arasında tutarlı farklılıklar gösterilememiştir (Ravidà et al., 2022). Bu nedenle keratinize mukoza genişliğinin tek başına peri-implant hastalık gelişimini belirleyen bağımsız bir faktör olarak değerlendirilmesinden ziyade; hastanın oral hijyen kapasitesi, implantın konumu, protetik tasarım ve diğer fenotip özellikleriyle birlikte ele alınması daha uygun görünmektedir (dos Reis et al., 2026; Ravidà et al., 2022).

- Mukozal Kalınlık

MK, implant çevresindeki yumuşak dokunun horizontal boyutunu ifade eder ve KMG'den bağımsız bir fenotip bileşenidir. Peri-implant mukozanın ince veya kalın olarak sınıflandırılmasında farklı eşik değerler kullanılmış olmakla birlikte, güncel literatürde 2 mm değeri klinik değerlendirmeler için sıklıkla referans alınmaktadır. Buna göre 2 mm'nin altındaki mukozal kalınlık ince, ≥2 mm olan bölgeler ise kalın peri-implant mukoza olarak değerlendirilebilmektedir (Monje et al., 2023).

MK özellikle estetik bölgelerde önem taşımaktadır. İnce peri-implant mukoza, implant ve transmukozal protetik komponentlerin alttan yansımasına bağlı renk değişikliklerinin daha belirgin hale gelmesine neden olabilir. Yeterli yumuşak doku kalınlığı, restoratif materyallerin mukoza rengi üzerindeki etkisini maskeleyerek daha doğal bir görünüm elde edilmesine katkıda bulunur. Ayrıca MK'nın marjinal yumuşak doku stabilitesiyle ilişkili olabileceği de bildirilmiştir (Monje et al., 2023; I. C. Wang et al., 2021).

- Suprakrestal Doku Yüksekliği

SDY, peri-implant mukozal marjin ile alveoler kemik kreti arasındaki vertikal yumuşak doku boyutunu ifade etmektedir. Bu yapı, implant çevresinde biyolojik bir yumuşak doku bariyerinin

oluşmasına olanak sağlayan önemli fenotip bileşenlerinden biridir. Güncel çalışmalarda yaklaşık 3 mm'nin altındaki SDY yetersiz olarak değerlendirilmiş ve kısa suprakrestal dokunun transmukozal protetik komponentlerin bağlantısını takiben gerçekleşen erken dönem marjinal kemik yeniden şekillenmesiyle ilişkili olabileceği bildirilmiştir. SDY'nin önemi yalnızca peri-implant kemik remodelingi ile sınırlı değildir. Yetersiz vertikal yumuşak doku yüksekliği, uygun çıkış profilinin oluşturulabilmesi için daha kısa ve geniş açılı transmukozal protetik konturların kullanılmasını gerektirebilir. Bu durum estetik sonuçları olumsuz etkileyebileceği gibi temizlenmesi güç submukozal alanların oluşmasına da katkıda bulunabilir. Bu nedenle implantın üç boyutlu konumu ve restoratif planlama yapılırken mevcut SDY'nin dikkate alınması önem taşımaktadır (Monje et al., 2023).

- Peri-implant Kemik Kalınlığı

Peri-implant fenotipin sert doku bileşeni, implant yüzeyi ile alveoler kemiğin dış yüzeyi arasındaki kemik kalınlığı ile karakterizedir. Özellikle fasiyal/bukkal kemik kalınlığı, estetik bölgelerde peri-implant dokuların uzun dönem morfolojisi açısından önem taşımaktadır. Yetersiz bukkal kemik kalınlığının fizyolojik kemik remodelingi sonrasında yumuşak doku desteğinin azalmasına ve peri-implant estetik komplikasyonların gelişmesine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Literatürde peri-implant kemik kalınlığının <2 mm olması "ince", ≥2 mm olması ise "kalın" kemik fenotipi olarak sınıflandırılmaktadır (Avila-Ortiz et al., 2020; I. C. Wang et al., 2021). İyileşmiş alveoler kretlere yerleştirilen implantları değerlendiren bir sistematik derlemede, yaklaşık 2 mm fasiyal kemik kalınlığının daha az vertikal kemik rezorpsiyonu ve daha az peri-implant mukozal çekilme ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ancak peri-implant kemik kaybını tamamen önleyen ve yumuşak doku stabilitesini garanti eden kesin bir minimum

fasiyal kemik kalınlığı belirlenememiştir (Aizcorbe-Vicente et al., 2020).

Peri-implant fenotipin bileşenleri ayrı ayrı tanımlanabilmekle birlikte, klinik değerlendirmede implant bölgesindeki sert ve yumuşak doku özelliklerinin birlikte ele alınması önem taşımaktadır. KMG, MK, SDY ve peri-implant kemik kalınlığı gibi fenotip özelliklerinin değerlendirilmesi, klinik karar verme ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi açısından önemlidir (Couso-Queiruga et al., 2023). Bu nedenle implant tedavisinin planlanmasında yalnızca tek bir fenotip parametresine odaklanmak yerine, implant bölgesindeki yumuşak ve sert dokuların kapsamlı biçimde değerlendirilmesi daha uygun bir yaklaşımdır (Liu et al., 2023).

Peri-implant Yumuşak Doku Fenotipinin Klinik Sonuçlarla İlişkisi

Peri-implant fenotipin değerlendirilmesinde, fenotipi oluşturan anatomik özelliklerin tanımlanmasının yanı sıra bu özelliklerin klinik sonuçlarla olan ilişkilerinin ortaya konulması da önem taşımaktadır. KMG, MK, SDY ve peri-implant kemik morfolojisinin; marjinal yumuşak doku stabilitesi, peri-implant sağlık, marjinal kemik seviyeleri ve estetik sonuçlarla farklı düzeylerde ilişkili olabileceği bildirilmektedir. Bu ilişkilerin gücü ve klinik önemi ise fenotipin her bir bileşeni için aynı değildir. (Bienz et al., 2022; Sanz-Martín et al., 2022; Tang et al., 2023). Ayrıca implantın üç boyutlu konumu, uygulanan cerrahi ve protetik yaklaşım ile hastaya ilişkin faktörler klinik sonuçları etkileyebilecek diğer değişkenlerdir (Tavelli & Barootchi, 2025).

Bu bölümde peri-implant fenotipin klinik önemi tek tek anatomik bileşenlerden ziyade klinik sonuçlar temelinde ele alınacak; sırasıyla peri-implant yumuşak doku stabilitesi, mukozal çekilme ve dehisensler, peri-implant sağlık ve plak kontrolü,

marjinal kemik stabilitesi ve estetik sonuçlarla ilişkisi güncel kanıtlar doğrultusunda değerlendirilecektir.

- **Peri-implant Yumuşak Doku Stabilitesi, Mukozal Çekilme ve Dehisensler**

Peri-implant marjinal yumuşak doku seviyesinin zaman içerisinde korunması, özellikle estetik bölgelerde implant tedavisinin önemli klinik hedeflerinden biridir. Literatürde marjinal mukozanın apikale doğru yer değiştirmesi genellikle mukozal çekilme (mucosal recession) veya mukozal seviyenin apikal değişimi olarak tanımlanırken, implant çevresindeki fasiyal yumuşak dokuda meydana gelen ve restoratif komponentlerin görünür hale gelmesiyle sonuçlanabilen defektler peri-implant yumuşak doku dehisensi (peri-implant soft tissue dehiscence, PSTD) olarak tanımlanmaktadır. Bu terimler literatürde zaman zaman birbirinin yerine kullanılmış olsa da güncel çalışmalarda farklı klinik sonlanımlar olarak da değerlendirilmektedir (Tavelli & Barootchi, 2025).

Peri-implant yumuşak doku stabilitesinin MK ile ilişkili olabileceğine yönelik önemli miktarda kanıt bulunmaktadır. Bienz ve ark. (2022) tarafından gerçekleştirilen sistematik derleme ve meta-analizde 34 çalışma, 1508 hasta ve 1606 implant bölgesi değerlendirilmiş; ince peri-implant yumuşak dokuların kalın dokulara kıyasla daha fazla mukozal çekilme ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Meta-analizde ince dokular yaklaşık 0,62 mm daha fazla çekilme göstermiştir. Bununla birlikte, dahil edilen çalışmaların tasarımlarındaki farklılıklar ve kanıt kalitesinin çok düşük olması nedeniyle bu ilişkinin büyüklüğünün dikkatli yorumlanması gerektiği belirtilmiştir.

Yumuşak doku dehisenslerinin oluşumu ise yalnızca MK ile açıklanamamaktadır. Sanz-Martín ve ark. (2022) tarafından gerçekleştirilen sistematik derleme ve meta-analizde ince yumuşak

doku fenotipi bulunan implantlarda bukkal yumuşak doku dehisensi görülme olasılığının arttığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, implantın bukkal konumlandırılması daha güçlü bir ilişkili faktör olarak belirlenmiştir. Aynı analizde bağ dokusu grefti (BDG) uygulanmayan bölgelerde de dehisens görülme olasılığının daha yüksek olduğu gösterilirken, <1 mm bukkal kemik kalınlığı ile dehisens arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu bulgular, peri-implant yumuşak doku stabilitesinin yalnızca başlangıç fenotipiyle değil, implantın üç boyutlu pozisyonu ve uygulanan cerrahi yaklaşımla birlikte değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Daha güncel ve geniş kapsamlı veriler de benzer şekilde multifaktöriyel bir ilişkiye işaret etmektedir. Tavelli ve ark. (2025) tarafından gerçekleştirilen AO/AAP sistematik derleme ve meta-regresyon analizinde 221 çalışma değerlendirilmiş; peri-implant yumuşak doku dehisenslerinin ortalama prevalansı %46,2, mukozal çekilmenin prevalansı ise %23,1 olarak bildirilmiştir. Yetersiz MK, immediat implant tedavisi ve yumuşak doku augmentasyonu uygulanmaması PSTD ile ilişkili risk faktörleri arasında yer alırken; yetersiz MK, yetersiz veya bulunmayan keratinize mukoza ve immediat implant tedavisi mukozal seviyenin apikale yer değiştirmesiyle ilişkili bulunmuştur.

Bu veriler, peri-implant yumuşak doku stabilitesinin tek bir fenotip parametresi üzerinden öngörülemeyeceğini göstermektedir. Özellikle MK önemli bir faktör olmakla birlikte; KMG, implantın bukkolingual pozisyonu, implant yerleştirme protokolü ve yumuşak doku augmentasyonu gibi değişkenler marjinal doku seviyesinin zaman içerisindeki davranışını etkileyebilir. Bu nedenle yumuşak doku çekilmesi veya dehisens riski değerlendirilirken fenotip özelliklerinin cerrahi ve restoratif faktörlerle birlikte ele alınmasının daha uygun olduğu bildirilmiştir (Sanz-Martín et al., 2022; Tavelli & Barootchi, 2025).

- **Peri-implant Sağlık ve Plak Kontrolü**

Peri-implant yumuşak doku fenotipinin peri-implant sağlıkla ilişkisi özellikle KMG üzerinden araştırılmıştır. Yeterli keratinize mukozanın mekanik plak kontrolünü kolaylaştırabileceği ve oral hijyen uygulamaları sırasında hasta konforuna katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Keratinize mukozanın sınırlı olduğu implant bölgelerinde fırçalama sırasında rahatsızlık, daha fazla plak birikimi ve inflamatuvar klinik bulgular bildirilmiştir. Bununla birlikte, KMG ile peri-implant sağlık arasındaki ilişkinin tüm klinik parametreler açısından tutarlı olmadığı ve mevcut bulguların çalışma tasarımı, takip süresi ve kullanılan KMG eşik değerlerinden etkilenebildiği öne sürülmüştür (Ravidà et al., 2022; Sabri et al., 2025).

Ravidà ve ark. (2022) tarafından gerçekleştirilen sistematik derleme ve meta-analizde, KMG <2 mm olan implant bölgeleri ≥2 mm olan bölgelerle karşılaştırılmış; yetersiz KMG daha fazla plak birikimi, yumuşak doku inflamasyonu, mukozal çekilme, marjinal kemik kaybı ve hasta rahatsızlığı ile ilişkili bulunmuştur. Benzer şekilde, önceki sistematik derlemeleri bir arada değerlendiren güncel bir üst düzey derlemede sığ keratinize mukoza varlığının daha yüksek plak ve gingival indeks değerleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kanama ile sondalama derinliği açısından yeterli kanıt elde edilememiştir (Sabri et al., 2025). Bu sonuçlar, KMG'nin bazı klinik parametrelerle daha belirgin bir ilişki gösterirken diğerleri üzerindeki etkisinin belirsiz olduğuna işaret etmektedir.

Keratinize mukozanın peri-implant hastalıklarla ilişkisi değerlendirildiğinde de benzer bir tablo ortaya çıkmaktadır. Mahardawi ve ark. (2023) tarafından gerçekleştirilen sistematik derleme ve meta-analizde keratinize mukoza eksikliği daha yüksek peri-implantitis prevalansı ile ilişkili bulunmuştur. Ancak kesitsel

çalışmaların ağırlıkta olması nedeniyle bu ilişkinin nedenselliğini ortaya koymak güçtür. Daha yakın tarihli longitudinal çalışma verileri ise KMG'nin peri-implant mukositis ve peri-implantitis açısından farklı bir role sahip olabileceğini düşündürmektedir. 12 kohort çalışması, 938 hasta ve 2646 implantın değerlendirildiği meta-analizde KMG ile peri-implant mukositis insidansı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış; buna karşılık keratinize mukozanın varlığı ve ≥2 mm KMG daha düşük peri-implantitis insidansı ile ilişkili bulunmuştur (dos Reis et al., 2026).

Özellikle etkin plak kontrolünün güç olduğu, fırçalama sırasında rahatsızlık bulunan veya diğer lokal risk faktörlerinin eşlik ettiği implant bölgelerinde KMG'nin klinik değerlendirmeye dahil edilmesi önem taşımaktadır. Dolayısıyla keratinize mukoza miktarı; hastanın oral hijyen kapasitesi, destekleyici peri-implant bakım, restorasyonun temizlenebilirliği ve diğer lokal ve sistemik risk göstergeleriyle birlikte değerlendirilmelidir (dos Reis et al., 2026; Ravidà et al., 2022).

- **Marjinal Kemik Stabilitesi**

Peri-implant fenotip ile marjinal kemik seviyeleri arasındaki ilişki, özellikle MK ve SDY açısından araştırılmıştır. İmplant çevresindeki yumuşak dokuların implant-abutment kompleksi çevresinde biyolojik bir bariyer oluşturması nedeniyle, başlangıçtaki yumuşak doku boyutlarının krestal kemikte meydana gelen erken remodeling miktarını etkileyebileceği ileri sürülmektedir. Mukozal kalınlığın marjinal kemik değişimleri üzerindeki etkisini değerlendiren çalışmalar genel olarak ince mukozaya sahip implant bölgelerinde erken dönemde daha fazla kemik kaybı meydana gelebileceğini işaret etmektedir. Spinato ve ark. (2022), tissue-level implantlarda ince mukozanın daha fazla erken marjinal kemik remodelingi ile ilişkili olduğunu ve implantın apiko-koronal

konumunun MK dikkate alınarak planlanması gerektiğini bildirmiştir.

Prospektif çalışmaları değerlendiren bir sistematik derleme ve meta-analizde, başlangıç mukozal kalınlığı <2 mm olan implantlarda ≥2 mm mukozaya sahip bölgelere kıyasla daha fazla erken marjinal kemik kaybı bildirilmiştir (Gianfilippo et al., 2020). Benzer şekilde bir sistematik derleme, meta-analiz ve trial-sequential analizde başlangıç yumuşak doku kalınlığının peri-implant marjinal kemik seviyeleriyle ilişkili olabileceği gösterilmiştir (Bressan et al., 2023).

Ancak bu ilişkinin uzun dönemde aynı düzeyde devam edip etmediği kesin değildir. 14 çalışmanın değerlendirildiği sistematik derleme ve meta-analizde kalın mukozaya sahip implantlarda genel olarak yaklaşık 0,38 mm daha az marjinal kemik kaybı saptanmıştır. Alt grup analizlerinde fark kısa dönem takiplerde anlamlı iken üç yıl ve üzerindeki takiplerde istatistiksel anlamlılık gösterilememiştir. Bu bulgu, mukozal kalınlığın özellikle implant tedavisini takip eden erken kemik remodelingi üzerinde etkili olabileceğini, ancak uzun dönem kemik stabilitesinin daha geniş bir faktörler bütünü tarafından belirlendiğini düşündürmektedir (Tang et al., 2023).

Suprakrestal doku boyutlarının marjinal kemik seviyeleri üzerindeki olası etkisi de benzer şekilde değerlendirilmiştir. Yapılan bir çalışmada ince suprakrestal doku ataşmanına sahip implantlarda kalın dokulara kıyasla daha fazla marjinal kemik kaybı bildirilmiştir. İmplantın alveoler kretle ilişkili vertikal konumunun da sonuçları etkilediği ancak mevcut çalışmaların subkrestal yerleştirilen implantlar açısından yeterli veri sağlamadığı belirtilmiştir. Sonuç olarak, SDY ile marjinal kemik stabilitesi arasındaki ilişki değerlendirilirken implantın vertikal pozisyonunun ve protetik komponentlerin özelliklerinin de göz önünde bulundurulması gerektiği bildirilmiştir (Díaz-Sánchez et al., 2019).

KMG ile marjinal kemik kaybı arasındaki ilişkiye yönelik bulgular ise değişkenlik göstermektedir. Bazı sistematik değerlendirmelerde yetersiz KMG daha fazla marjinal kemik kaybıyla ilişkilendirilirken, diğer çalışmalarda bu ilişkinin büyüklüğü sınırlı kalmıştır. Güncel üst düzey derleme sonuçları dar KMG ile daha fazla marjinal kemik kaybı arasında bir ilişki bulunduğunu desteklemekle birlikte, gözlemsel çalışmaların metodolojik farklılıkları nedeniyle bu ilişkinin doğrudan nedensellik olarak yorumlanması uygun değildir (Sabri et al., 2025).

Sonuç olarak peri-implant marjinal kemik stabilitesi; implantın vertikal konumu, implant-abutment bağlantı tasarımı, abutment yüksekliği ve transmukozal komponentlerin özellikleri gibi çok sayıda cerrahi ve protetik faktörden etkilendiğinden, fenotip ile kemik değişiklikleri arasındaki ilişkinin tek bir değişken üzerinden açıklanması güçtür. Değerlendirmede MK, SDY ve KMG'nin implant ve protetik faktörlerle birlikte ele alınması daha uygun görünmektedir (Laleman & Lambert, 2023; Spinato et al., 2022).

- **Estetik Sonuçlar**

Peri-implant yumuşak doku fenotipi, özellikle anterior bölgede implant destekli restorasyonların estetik başarısına katkıda bulunan faktörlerden biridir. Estetik değerlendirme yalnızca restorasyonun biçim ve rengini değil; marjinal mukozanın seviyesi ve konturu, papillerin varlığı, peri-implant dokunun hacmi ve restoratif komponentlerin yumuşak doku içerisinden görünürlüğü gibi parametreleri de kapsamaktadır. Bu nedenle peri-implant yumuşak dokuların boyutsal özellikleri estetik tedavi planlamasında önem taşımaktadır (Jung et al., 2022).

MK bu açıdan en fazla araştırılan fenotip özelliklerinden biridir. İnce fasiyal mukozada implant veya transmukozal restoratif komponentlerin renk ve optik özelliklerinin çevre dokudan daha

belirgin biçimde fark edilebildiği, yumuşak doku kalınlığının artırılmasının ise bu etkinin maskelenmesine katkı sağlayabileceği bildirilmiştir. MK'nın estetik sonuçlar üzerindeki etkisi yalnızca doku rengiyle sınırlı değildir; marjinal mukoza seviyesi ve papil morfolojisiyle de ilişkili olabileceğine ilişkin kanıtlar bulunmaktadır (Bienz et al., 2022).

Yapılan sistematik derleme ve meta-analizde ince ve kalın peri-implant yumuşak dokular arasında takip sonundaki toplam Pink Esthetic Score (PES) açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Buna karşılık takip süresindeki PES değişimi kalın dokular lehine bulunmuş; artmış MK daha yüksek papil indeksi ve papil varlığıyla ilişkili olmuştur. Aynı analizde ince yumuşak dokuların daha fazla mukozal çekilme gösterdiği bildirilmiştir. Hasta tarafından bildirilen estetik memnuniyet açısından da kalın dokular lehine bir eğilim bulunmakla birlikte, kanıtların kesinliği düşük olarak değerlendirilmiştir (Bienz et al., 2022).

Bu sonuçlar, kalın bir peri-implant mukozanın otomatik olarak üstün bir estetik sonuç sağlayacağı şeklinde yorumlanmamalıdır. Estetik başarı; mukozal kalınlığın yanı sıra implantın üç boyutlu pozisyonu, fasiyal kemik desteği, marjinal doku seviyesi, papil anatomisi, restorasyonun çıkış profili ve kullanılan restoratif materyaller gibi birçok faktörün ortak etkisiyle ortaya çıkmaktadır. Klinik değerlendirmede tüm bunların birlikte değerlendirilmesi, yumuşak doku augmentasyonuna yönelik gereksinimin belirlenmesi açısından daha kapsamlı bir yaklaşım sağlayabilir. Nitekim güncel konsensus raporlarında kalın peri-implant mukozanın daha olumlu estetik sonuçlarla ilişkili olabileceği kabul edilmekle birlikte, her implant bölgesi için estetik başarıyı garanti eden belirli bir minimum MK tanımlamak için mevcut kanıtların yeterli olmadığı vurgulanmaktadır (Jung et al., 2022).

Peri-implant Yumuşak Doku Augmentasyonu Endikasyonları

Peri-implant yumuşak doku augmentasyonu, implant çevresindeki yumuşak dokuların boyutlarını ve morfolojisini değiştirmek amacıyla uygulanan cerrahi girişimleri kapsamaktadır. Bu işlemlerin temel hedefi klinik gereksinime göre KMG'nin artırılması, mukozal kalınlık ve hacmin geliştirilmesi, peri-implant yumuşak doku dehisenslerinin düzeltilmesi veya estetik doku konturlarının iyileştirilmesidir. Peri-implant fenotipin belirli bir bileşeninin sınırlı olması tek başına her durumda cerrahi müdahale gerektirdiği anlamına gelmemektedir. Augmentasyon kararı; mevcut fenotip özellikleri, implantın konumu, oral hijyenin sürdürülebilirliği, estetik beklentiler ve tedavinin temel hedefi birlikte değerlendirilerek verilmelidir (Jung et al., 2022b; H. L. Wang et al., 2025).

KMG'nin artırılması, özellikle sınırlı keratinize mukozanın etkili plak kontrolünü güçleştirdiği veya fırçalama sırasında rahatsızlığa neden olduğu klinik durumlarda gündeme gelmektedir. Keratinize mukoza miktarının artırılmasına yönelik girişimlerin peri-implant klinik parametreler üzerinde olumlu etkiler sağlayabileceği bildirilmekle birlikte, sağlıklı ve iyi temizlenebilen implant bölgesinde belirli bir minimum KMG'nin oluşturulması gerektiğini destekleyen kanıt yoktur. Dolayısıyla augmentasyon gereksinimi yalnızca milimetrik bir eşik değere göre değil, hastanın plak kontrolünü sürdürebilme kapasitesi ve bölgenin klinik özellikleriyle birlikte değerlendirilmelidir (H. L. Wang et al., 2025; Zafar et al., 2024).

MK'nın veya yumuşak doku hacminin artırılması ise özellikle ince peri-implant fenotip bulunan bölgelerde önem kazanmaktadır. Bu yaklaşım; peri-implant yumuşak doku boyutlarının artırılması, fasiyal yumuşak doku dehisenslerinin önlenmesi, immediat implant uygulamalarında meydana gelebilecek doku hacmi değişikliklerinin kompanse edilmesi ve estetik

sonuçların iyileştirilmesi amacıyla uygulanabilmektedir. Ayrıca yeterli yumuşak doku hacminin implant destekli restorasyonun uygun çıkış profilinin oluşturulmasına ve temizlenebilirliğinin geliştirilmesine katkıda bulunabileceği belirtilmektedir. Bu endikasyonlarda özellikle bağ dokusu grefti ile gerçekleştirilen bilaminar yaklaşımlar mukozal kalınlığın artırılmasında en öngörülebilir yöntemler arasında kabul edilmektedir (Jung et al., 2022b).

Mevcut veya gelişme riski yüksek peri-implant yumuşak doku dehisensleri de augmentasyon için önemli bir endikasyon oluşturmaktadır. Özellikle estetik bölgede implant veya restoratif komponentlerin görünür hale gelmesi, marjinal mukozal seviyenin komşu dişlerle uyumsuzluğu ve fasiyal yumuşak doku hacminin yetersizliği tedavi gereksinimini artırabilir (Tavelli & Barootchi, 2025). Bu defektlerde yalnızca yumuşak doku miktarı değil, implantın üç boyutlu pozisyonu ve restorasyonun özellikleri de değerlendirilmelidir. Uygun implant pozisyonuna sahip olgularda yumuşak doku augmentasyonu marjinal doku seviyesinin ve konturunun iyileştirilmesine katkı sağlayabilirken, belirgin implant malpozisyonu bulunan olgularda yalnızca yumuşak doku greftlemesi yeterli olmayabilir (Nart et al., 2025; Tavelli & Barootchi, 2025).

Sonuç olarak peri-implant yumuşak doku augmentasyonunun endikasyonu, tek bir fenotip parametresine veya sabit bir eşik değere dayandırılmamalıdır. Klinik karar verme sürecinde öncelikle tedavinin temel amacı belirlenmeli; KMG'nin artırılması, mukozal kalınlık ve hacmin geliştirilmesi, yumuşak doku dehisensinin düzeltilmesi veya estetik konturun iyileştirilmesi gibi hedeflere göre uygun yaklaşım seçilmelidir. Güncel kanıtlar, KMG'nin artırılmasında apikal pozisyonlandırılmış flep (APF) ile serbest diş eti grefti (SDG) kombinasyonunun, MK'nın artırılmasında ise bağ dokusu grefti kullanılan bilaminar

yaklaşımların en etkili yöntemler arasında olduğunu göstermektedir (Cafasso et al., 2026). Bu tekniklerin endikasyonları, etkinlikleri ve klinik uygulama özellikleri sonraki bölümde ayrıntılı olarak ele alınacaktır.

Peri-implant Yumuşak Doku Augmentasyon Teknikleri

1. Keratinize Mukoza Genişliğinin Artırılması

KMG'nin artırılmasına yönelik cerrahi yaklaşımlar, peri-implant yumuşak doku fenotipinin modifikasyonunda yaygın olarak kullanılan yöntemlerdir. Bu amaçla uygulanan teknikler temel olarak mukogingival birleşimin apikal yönde yeniden konumlandırılması ve oluşturulan alanda keratinize dokunun artırılması prensibine dayanmaktadır. APF tek başına uygulanabileceği gibi SDG, BDG veya farklı yumuşak doku greft alternatifleriyle birlikte kullanılabilmektedir. Mevcut karşılaştırmalı kanıtlar, APF tabanlı yaklaşımların KMG'yi artırabildiğini, ancak elde edilen kazanımın kullanılan greft materyaline göre değişebildiğini göstermektedir (Tavelli et al., 2021).

- **Apikal pozisyonlandırılmış flep**

APF, mevcut keratinize mukozanın apikal yönde yeniden konumlandırılması yoluyla keratinize doku genişliğinin artırılmasını amaçlayan bir mukogingival cerrahi tekniktir. Teknikte peri-implant bölgedeki mukozal flep hazırlanarak apikal yönde konumlandırılır ve periosta sabitlenir. Böylece mevcut keratinize dokunun daha apikal bir konumda iyileşmesi sağlanırken peri-implant bölgede apiko-koronal keratinize mukoza boyutu artırılabilir. APF tek başına uygulanabilmekle birlikte, başlangıçtaki keratinize doku miktarının sınırlı olduğu durumlarda elde edilebilecek kazanımın artırılması amacıyla farklı greft materyalleriyle kombine edilebilmektedir (Tavelli et al., 2021).

APF tabanlı yöntemlerin etkinliğini değerlendiren sistematik derleme ve network meta-analizlerde, APF'nin farklı yumuşak doku greftleriyle birlikte uygulanmasının augmentasyon yapılmayan implant bölgelerine kıyasla KMG'de anlamlı artış sağlayabildiği gösterilmiştir. Bununla birlikte, APF tek başına uygulamayla karşılaştırıldığında değerlendirilen greft materyalleri arasında yalnızca SDG'nin anlamlı düzeyde daha fazla keratinize mukoza kazanımı sağladığı bildirilmiştir. Bu bulgu, özellikle belirgin bir keratinize mukoza artışının hedeflendiği durumlarda APF'nin SDG ile kombinasyonunun daha öngörülebilir bir seçenek olduğunu düşündürmektedir (Tavelli et al., 2021).

- **Serbest diş eti grefti**

SDG, peri-implant KMG'nin artırılmasında en iyi belgelenmiş otolog greftleme yöntemlerinden biridir. Teknikte çoğunlukla palatinal bölgeden epitel ve bağ dokusunu içeren serbest bir greft elde edilerek peri-implant alıcı yatağa adapte edilir ve immobilizasyonu sağlanır. Greftin başlangıçta alıcı yataktan difüzyon yoluyla beslenmesi ve daha sonra revaskülarizasyonu ile iyileşme gerçekleşir. SDG'nin temel avantajı, özellikle başlangıç keratinize mukoza miktarının sınırlı olduğu bölgelerde belirgin ve öngörülebilir bir keratinize doku kazanımı sağlayabilmesidir (Moraschini et al., 2022; Tavelli et al., 2021).

SDG'nin etkinliği farklı greft materyalleriyle karşılaştırmalı olarak da değerlendirilmiştir. Moraschini ve ark. (2022) tarafından gerçekleştirilen network meta-analizde SDG, KMG'nin artırılması açısından değerlendirilen yöntemler arasında en yüksek tedavi sıralamasını göstermiş; bunu BDG, aselüler dermal matriks ve xenojenik kollajen matriks izlemiştir. Bu bulgular, SDG'nin keratinize mukoza augmentasyonundaki güçlü etkinliğini desteklemekle birlikte, yöntemin palatinal donör saha gerektirmesi nedeniyle postoperatif morbidite ve hasta konforu açısından bazı

dezavantajlara sahip olabileceğini de göstermektedir (Moraschini et al., 2022).

- **Greft alternatifleri**

Otolog greftlerin donör saha gerektirmesi, cerrahi sürenin uzaması ve postoperatif morbidite gibi dezavantajları, peri-implant keratinize mukoza augmentasyonunda alternatif biyomateryallerin geliştirilmesine neden olmuştur. Bu amaçla xenojenik kollajen matriksler ve aselüler dermal matriksler gibi yumuşak doku greft alternatifleri kullanılabilmektedir. Bu materyallerin temel avantajları ikinci bir cerrahi alan gerektirmemeleri, sınırsız veya daha kolay ulaşılabilir materyal miktarı sağlamaları ve hasta morbiditesini azaltabilmeleridir. Buna karşılık keratinize mukoza kazanımı açısından otolog greftlerle aynı düzeyde sonuç sağlamayabilirler (Moraschini et al., 2022).

SDG ile xenojenik kollajen matriksi doğrudan karşılaştıran güncel bir sistematik derleme ve meta-analizde, altı çalışma ve 174 hasta değerlendirilmiştir. SDG ile elde edilen KMG'nin zaman içerisindeki korunumu kollajen matrikse kıyasla daha avantajlı görünürken, xenojenik kollajen matriks kullanımı daha kısa cerrahi süre ve daha düşük postoperatif ağrı ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca kollajen matriks grubunda çevre dokularla renk uyumunun daha olumlu olabileceği bildirilmiştir (Atieh et al., 2024). Bu bulgular, greft materyali seçiminde yalnızca elde edilecek keratinize mukoza miktarının değil, hasta morbiditesi ve estetik beklentilerin de dikkate alınması gerektiğini göstermektedir.

Genel olarak mevcut kanıtlar, KMG'nin belirgin şekilde artırılmasının temel tedavi hedefi olduğu durumlarda APF ile uygulanan SDG'nin en etkili ve öngörülebilir yöntemlerden biri olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, palatinal donör saha morbiditesinin azaltılmasının öncelikli olduğu hastalarda kollajen matriks gibi greft alternatifleri klinik bir seçenek oluşturabilir. Bu

materyaller hasta konforu açısından avantaj sağlayabilmekle birlikte, elde edilen keratinize mukoza kazanımının miktarı ve uzun dönem stabilitesi açısından SDG ile tamamen eşdeğer kabul edilmeleri için mevcut kanıtlar yeterli değildir (Atieh et al., 2024; Moraschini et al., 2022; Tavelli et al., 2021).

2. Mukozal Kalınlık ve Yumuşak Doku Hacminin Artırılması

Peri-implant mukozal kalınlığın ve yumuşak doku hacminin artırılmasında en yaygın yaklaşım, greft materyalinin peri-implant flep altında konumlandırıldığı bilaminar tekniklerdir. Bu amaçla subepitelyal bağ dokusu grefti (SBDG) başta olmak üzere çeşitli yumuşak doku greft alternatifleri kullanılmaktadır. Güncel konsensus raporları ve karşılaştırmalı çalışmalar, BDG'yi peri-implant mukozal kalınlığın artırılmasında referans yöntem olarak kabul etmektedir (Cafasso et al., 2026; Jung et al., 2022).

- **Subepitelyal bağ dokusu grefti ve bilaminar teknikler**

BDG, çoğunlukla palatinal bölgeden elde edilen bağ dokusunun peri-implant alıcı bölgede flep altında stabilize edilmesi esasına dayanır. Greftin vaskülarize flep ile alıcı yatak arasında konumlandırılması, doku bütünleşmesi için uygun bir biyolojik ortam sağlarken mukozal kalınlık ve fasiyal doku hacminde artış elde edilmesine olanak tanır. Güncel network meta-analizde bilaminar tekniklerin mukozal kalınlık artışı açısından en etkili yaklaşım olduğu ve kullanılan materyaller arasında BDG'nin en yüksek performansı gösterdiği bildirilmiştir (Cafasso et al., 2026).

Peri-implant yumuşak doku augmentasyonunu değerlendiren sistematik derleme ve network meta-analizlerde, BDG ile gerçekleştirilen fenotip modifikasyonunun MK artışının yanı sıra marjinal doku seviyesinin korunması ve bazı peri-implant klinik sonuçlar açısından da yararlı olabileceği bildirilmiştir. Bununla birlikte, bu etkilerin büyüklüğü uygulamanın zamanlamasına,

başlangıç fenotipine ve kullanılan cerrahi protokole göre değişebildiğinden, BDG'nin tüm implant bölgelerinde rutin olarak uygulanması gerektiği sonucuna varmak mümkün değildir (Jung et al., 2022; Tavelli et al., 2021).

BDG'nin temel avantajı öngörülebilir doku kalınlığı ve hacim artışı sağlamasıdır. Bununla birlikte, palatinal donör saha gereksinimi cerrahi süreyi ve postoperatif morbiditeyi artırabilmektedir. Ayrıca elde edilebilecek greft miktarının hastanın palatinal anatomisiyle sınırlı olması, özellikle geniş augmentasyon alanlarında klinik bir dezavantaj oluşturabilir. Bu sınırlılıklar, ikinci bir cerrahi alan gerektirmeyen yumuşak doku greft alternatiflerinin geliştirilmesinin temel nedenlerinden biridir (Jung et al., 2022).

- **Yumuşak doku greft alternatifleri**

MK'nın artırılmasında xenojenik kollajen matriksler ve özellikle hacim stabil kollajen matriksler (volume-stable collagen matrix, VCMX), BDG'ye alternatif olarak değerlendirilmiştir. Bu materyaller donör saha gereksinimini ortadan kaldırarak cerrahi sürenin ve hasta morbiditesinin azaltılmasına katkı sağlayabilir. Bununla birlikte, güncel karşılaştırmalı kanıtlar mukozal kalınlık artışı açısından BDG'nin halen daha yüksek ve öngörülebilir performans gösterdiğini, xenojenik kollajen matrikslerin ise özellikle hasta morbiditesinin azaltılmasının öncelikli olduğu durumlarda alternatif oluşturabileceğini göstermektedir (Cafasso et al., 2026; Jung et al., 2022).

VCMX ile BDG'nin uzun dönem sonuçlarını karşılaştıran randomize kontrollü bir çalışmada her iki yöntemin de beş yıllık takipte peri-implant yumuşak doku boyutlarında klinik olarak stabil sonuçlar sağlayabildiği bildirilmiştir (Thoma et al., 2023). Bu bulgu, greft alternatiflerinin uzun dönem stabilite sağlayabileceğini göstermesi açısından önemlidir; ancak BDG'nin tüm

endikasyonlarda biyomateryallerle tamamen ikame edilebileceğini desteklememektedir.

Sonuç olarak MK ve fasiyal yumuşak doku hacminin artırılmasında BDG içeren bilaminar yaklaşımlar günümüzde en güçlü kanıta sahip yöntemlerdir. Kollajen matriksler daha düşük hasta morbiditesi ve donör saha gerektirmemesi gibi avantajlar sunarken, materyal seçimi hedeflenen doku kazanımı, augmentasyon alanının büyüklüğü ve hasta tercihleri dikkate alınarak yapılmalıdır (Cafasso et al., 2026; Jung et al., 2022b).

Yumuşak Doku Augmentasyonunun Zamanlaması

Peri-implant yumuşak doku augmentasyonu implant yerleştirilmesinden önce, implant cerrahisiyle eş zamanlı, ikinci aşama cerrahi sırasında veya protetik restorasyon sonrasında uygulanabilmektedir. Uygun zamanlamanın belirlenmesinde mevcut yumuşak doku fenotipi, hedeflenen doku kazanımı, implantın konumu, cerrahi aşama ve protetik planlama birlikte değerlendirilmelidir. Mevcut kanıtlar doğrultusunda tüm klinik durumlar için geçerli tek bir optimal zamanlama bulunmamaktadır (Cafasso et al., 2026).

İmplant yerleştirilmesinden önce gerçekleştirilen augmentasyon, özellikle implant cerrahisi öncesinde yumuşak doku koşullarının iyileştirilmesinin gerekli görüldüğü durumlarda tercih edilebilir. Eş zamanlı augmentasyon ise implant yerleştirilmesi sırasında mevcut fenotip yetersizliğine aynı cerrahi seansta müdahale edilmesine olanak sağlar. Özellikle immediat implant uygulamalarında BDG ile eş zamanlı augmentasyonun fasiyal doku kalınlığı, marjinal yumuşak doku seviyesi ve estetik sonuçlar üzerinde olumlu etkiler sağlayabileceği bildirilmiştir (Aldhohrah et al., 2022).

İkinci aşama cerrahi, özellikle KMG'nin artırılması açısından uygun bir müdahale zamanı olarak değerlendirilmektedir.

KMG augmentasyonunun zamanlamasını inceleyen güncel bir sistematik derleme ve meta-analizde, farklı zamanlarda uygulanan cerrahi girişimlerin tümünde KMG artışı elde edildiği; ikinci aşama cerrahi sırasında, özellikle otolog greftlerle gerçekleştirilen augmentasyonun erken dönemde daha düşük doku büzülmesiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Buna karşılık restorasyon tamamlandıktan sonra gerçekleştirilen augmentasyonda daha belirgin büzülme gözlenmiş ve bu dönem primer seçenek olarak önerilmemiştir (Moscowchi et al., 2026).

Bu bulgularla uyumlu olarak, 2025 yılında yayımlanan randomize kontrollü bir çalışmada SDG'nin implant yerleştirilmesinden iki ay önce veya ikinci aşama cerrahi sırasında uygulanması karşılaştırılmış; dokuz aylık takipte KMG, yumuşak doku kalınlığı ve greft büzülmesi açısından iki zamanlama arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (El-Sayed et al., 2025).

Zamanlamanın etkisi kullanılan teknik ve hedeflenen fenotip bileşeninden bağımsız değerlendirilmemelidir. Cafasso ve ark. (2026) tarafından gerçekleştirilen network meta-analizde cerrahi zamanlamanın MK kazanımı üzerinde anlamlı bir etkisi gösterilememiş, KMG açısından ise daha geç zamanlamaların olası bir avantaj sağlayabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle peri-implant yumuşak doku augmentasyonunda zamanlama; kullanılan cerrahi teknik, greft materyali ve klinik hedefle birlikte değerlendirilmelidir.

Uzun Dönem Stabilite ve Hasta Bildirimli Sonuçlar

Peri-implant yumuşak doku augmentasyonunun başarısı, başlangıçta elde edilen doku kazanımının yanı sıra zaman içerisinde korunmasıyla değerlendirilmelidir. Mevcut çalışmalar, farklı augmentasyon yöntemleriyle elde edilen yumuşak doku kazanımlarının orta ve uzun dönemde genel olarak korunabildiğini göstermekle birlikte, stabilitenin uygulanan teknik ve greft materyaline göre değişebileceğine işaret etmektedir. Ayrıca uzun

takip sürelerine sahip kontrollü çalışmaların sınırlı olması, farklı tekniklerin uzun dönem prognozu açısından kesin karşılaştırmalar yapılmasını güçleştirmektedir (Cafasso et al., 2026).

Keratinize mukoza augmentasyonunda uzun dönem stabilite açısından önemli konulardan biri iyileşme sürecinde meydana gelen doku büzülmesidir. SDG ile belirgin bir keratinize mukoza kazanımı elde edilebilse de iyileşme sürecinde greft boyutlarında azalma meydana gelebilmektedir. Buna rağmen karşılaştırmalı ve longitudinal çalışma verileri, APF ile kombine edilen SDG'nin keratinize mukoza kazanımı ve bu kazanımın korunması açısından en öngörülebilir yaklaşımlardan biri olduğunu göstermektedir. Greft alternatifleri donör saha morbiditesini azaltabilse de KMG kazanımı ve stabilitesi açısından SDG'nin klinik önemini koruduğu görülmektedir (Atieh et al., 2024; Cafasso et al., 2026).

MK ve fasiyal yumuşak doku hacminin artırılmasına yönelik işlemlerde de başlangıçta elde edilen hacmin zaman içerisinde değişebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Güncel karşılaştırmalı kanıtlar, BDG içeren bilaminar yaklaşımların MK artışı ve zaman içerisindeki stabilitesi açısından güçlü sonuçlar sağladığını göstermektedir (Cafasso et al., 2026). Greft alternatifleriyle de uzun dönem stabil sonuçlar elde edilebilmektedir. Nitekim tek implant bölgelerinde BDG ve hacim stabil kollajen matriksi ile gerçekleştirilen augmentasyonların 10 yıllık takibinde klinik, profilometrik ve hasta bildirimli sonuçların genel olarak korunduğu bildirilmiştir. Buna karşılık, kollajen matriks grubunda uzun dönem kontur azalmasına yönelik bir eğilim gözlenmiş olması, otolog BDG'nin referans yaklaşım olarak önemini sürdürdüğünü göstermektedir (Strauss et al., 2026).

Hasta bildirimli sonuçlar (patient-reported outcome measures, PROMs), yumuşak doku augmentasyonunun başarısının değerlendirilmesinde klinik ölçümlerin önemli bir tamamlayıcısıdır. Güncel kanıtlar, yumuşak doku greft alternatiflerinin otolog

greftlerle karşılaştırıldığında postoperatif ağrı, analjezik tüketimi ve cerrahi süre açısından avantaj sağlayabildiğini; buna karşılık hasta memnuniyeti, estetik algı ve yaşam kalitesi açısından gruplar arasında belirgin farklılık bulunmadığını göstermektedir. Ayrıca klinisyen tarafından değerlendirilen estetik sonuçlarla hastanın algıladığı estetik başarının her zaman paralellik göstermemesi, klinik ve hasta bildirimli sonuçların birlikte değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır (Tonetti et al., 2025; Yadav et al., 2025).

Sonuç olarak peri-implant yumuşak doku augmentasyonunun prognozu tek bir teknik veya materyalin başarısıyla açıklanamaz. Güncel kanıtlar, uygun endikasyon ve teknik seçimiyle elde edilen keratinize mukoza ve MK kazanımlarının orta ve uzun dönemde korunabileceğini desteklemektedir. Bununla birlikte, farklı augmentasyon yöntemlerinin uzun dönem stabilitesini, peri-implant sağlık üzerindeki etkilerini ve hasta merkezli sonuçlarını doğrudan karşılaştıran geniş örneklemli kontrollü çalışmalara halen ihtiyaç bulunmaktadır (Cafasso et al., 2026; H. L. Wang et al., 2025).

Sonuç

Peri-implant yumuşak doku fenotipi, implant tedavisinin biyolojik, fonksiyonel ve estetik sonuçlarıyla ilişkili önemli bir klinik bileşendir. KMG, MK ve SDY gibi fenotip özelliklerinin değerlendirilmesi, implant çevresindeki dokuların mevcut durumunun belirlenmesine ve olası yumuşak doku gereksinimlerinin öngörülmesine katkı sağlamaktadır.

Yumuşak doku augmentasyonu planlanırken tedavinin temel hedefi belirlenmeli ve cerrahi yaklaşım bu hedef doğrultusunda seçilmelidir. KMG'nin artırılmasında SDG içeren yaklaşımlar yüksek öngörülebilirlik sağlarken, MK ve fasiyal doku hacminin artırılmasında BDG referans yöntem olmayı sürdürmektedir. Kollajen matriksler ise donör saha morbiditesini azaltmaları

nedeniyle uygun klinik durumlarda alternatif oluşturabilmektedir. Uygulamanın zamanlaması, implantın üç boyutlu konumu, protetik planlama ve hastaya ilişkin faktörler de tedavi seçiminde dikkate alınmalıdır.

Güncel kanıtlar, uygun endikasyon ve teknik seçimiyle peri-implant yumuşak doku augmentasyonundan elde edilen kazanımların orta ve uzun dönemde korunabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, klinik başarı yalnızca elde edilen doku miktarıyla değil; peri-implant sağlık, estetik stabilite, hasta konforu ve hasta bildirimli sonuçlarla birlikte değerlendirilmelidir. Bu nedenle peri-implant fenotip yönetiminde standart bir yaklaşım yerine, kapsamlı klinik değerlendirmeye dayanan ve hastanın gereksinimlerini dikkate alan bireyselleştirilmiş bir tedavi planlaması benimsenmelidir.

Kaynakça

Aizcorbe-Vicente, J., Peñarrocha-Oltra, D., Canullo, L., Soto-Peñaloza, D., & Peñarrocha-Diago, M. (2020). Influence of Facial Bone Thickness After Implant Placement into the Healed Ridges on the Remodeled Facial Bone and Considering Soft Tissue Recession: A Systematic Review. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, *35*(1), 107–119. https://doi.org/10.11607/JOMI.7259

Aldhohrah, T., Qin, G., Liang, D., Song, W., Ge, L., Mashrah, M. A., & Wang, L. (2022). Does simultaneous soft tissue augmentation around immediate or delayed dental implant placement using sub-epithelial connective tissue graft provide better outcomes compared to other treatment options? A systematic review and meta-analysis. *PloS One*, *17*(2). https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0261513

Atieh, M. A., Shah, M., Hakam, A., Alshaali, S., Kasouha, R., Tawse-Smith, A., & Alsabeeha, N. H. M. (2024). Xenogeneic Collagen Matrix Versus Free Gingival Graft for Augmenting Peri-Implant Keratinized Mucosa Around Dental Implants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical and Experimental Dental Research*, *10*(4). https://doi.org/10.1002/CRE2.932

Avila-Ortiz, G., Gonzalez-Martin, O., Couso-Queiruga, E., & Wang, H. L. (2020). The peri-implant phenotype. *Journal of Periodontology*, *91*(3), 283–288. https://doi.org/10.1002/JPER.19-0566

Berglundh, T., Armitage, G., Araujo, M. G., Avila-Ortiz, G., Blanco, J., Camargo, P. M., Chen, S., Cochran, D., Derks, J., Figuero, E., Hämmerle, C. H. F., Heitz-Mayfield, L. J. A., Huynh-Ba, G., Iacono, V., Koo, K. T., Lambert, F., McCauley, L., Quirynen,

M., Renvert, S., … Zitzmann, N. (2018). Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Clinical Periodontology*, *45 Suppl 20*, S286–S291. https://doi.org/10.1111/JCPE.12957

Bienz, S. P., Pirc, M., Papageorgiou, S. N., Jung, R. E., & Thoma, D. S. (2022a). The influence of thin as compared to thick peri-implant soft tissues on aesthetic outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Implants Research*, *33 Suppl 23*(Suppl 23), 56–71. https://doi.org/10.1111/CLR.13789

Bienz, S. P., Pirc, M., Papageorgiou, S. N., Jung, R. E., & Thoma, D. S. (2022b). The influence of thin as compared to thick peri-implant soft tissues on aesthetic outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Implants Research*, *33 Suppl 23*(Suppl 23), 56–71. https://doi.org/10.1111/CLR.13789

Bressan, E., Guazzo, R., Tomasi, C., Peña, T. G., Galindo-Moreno, P., Caponio, V. C. A., Sbricoli, L., & Canullo, L. (2023). Influence of soft tissue thickness on marginal bone level around dental implants: A systematic review with meta-analysis and trial-sequential analysis. *Clinical Oral Implants Research*, *34*(5), 405–415. https://doi.org/10.1111/CLR.14032

Cafasso, E., Baima, G., Campagna, A., Tavelli, L., & Aimetti, M. (2026). Soft Tissue Augmentation Around Dental Implants: Techniques, Timing, and Comparative Efficacy—A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Journal of Periodontal Research*, *61*(4), 332–354. https://doi.org/10.1111/JRE.70100

Couso-Queiruga, E., Raabe, C., Belser, U. C., Buser, D., Avila-Ortiz, G., Rodrigues, D. M., & Chappuis, V. (2023). Non-invasive assessment of peri-implant mucosal thickness: A cross-

sectional study. *Journal of Periodontology*, *94*(11), 1315–1323. https://doi.org/10.1002/JPER.23-0102

Díaz-Sánchez, M., Soto-Peñaloza, D., Peñarrocha-Oltra, D., & Peñarrocha-Diago, M. (2019). Influence of supracrestal tissue attachment thickness on radiographic bone level around dental implants: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Periodontal Research*, *54*(6), 573–588. https://doi.org/10.1111/JRE.12663

dos Reis, I. N. R., Thoma, D. S., da Silva, T. E., Passos, M. Q., Feitosa, L. S., Pannuti, C. M., Jung, R. E., & Naenni, N. (2026). Keratinized Mucosa Width and Incidence of Peri-Implant Diseases: A Systematic Review With Meta-Analysis. *Journal of Periodontal Research*, *61*(5). https://doi.org/10.1111/JRE.70123

El-Sayed, M. A. H., Saleh, W., ElMeadawy, S., & Al-Shahat, M. A. (2025). Impact of timing of soft tissue augmentation on the width of keratinized mucosa around the dental implant. *Oral and Maxillofacial Surgery*, *29*(1). https://doi.org/10.1007/S10006-025-01401-Y

Gianfilippo, R. Di, Valente, N. A., Toti, P., Wang, H. L., & Barone, A. (2020). Influence of implant mucosal thickness on early bone loss: a systematic review with meta-analysis. *Journal of Periodontal & Implant Science*, *50*(4). https://doi.org/10.5051/JPIS.1904440222

Jung, R. E., Becker, K., Bienz, S. P., Dahlin, C., Donos, N., Hammächer, C., Iglhaut, G., Liñares, A., Ortiz-Vigón, A., Sanchez, N., Sanz-Sánchez, I., Thoma, D. S., Valles, C., Weng, D., & Nart, J. (2022). Effect of peri-implant mucosal thickness on esthetic outcomes and the efficacy of soft tissue augmentation procedures: Consensus report of group 2 of the

SEPA/DGI/OF workshop. *Clinical Oral Implants Research*, *33 Suppl 23*(Suppl 23), 100–108. https://doi.org/10.1111/CLR.13955

Jung, R. E., Becker, K., Bienz, S. P., Dahlin, C., Donos, N., Hammächer, C., Iglhaut, G., Liñares, A., Ortiz-Vigón, A., Sanchez, N., Sanz-Sánchez, I., Thoma, D. S., Valles, C., Weng, D., & Nart, J. (2022b). Effect of peri-implant mucosal thickness on esthetic outcomes and the efficacy of soft tissue augmentation procedures: Consensus report of group 2 of the SEPA/DGI/OF workshop. *Clinical Oral Implants Research*, *33 Suppl 23*(Suppl 23), 100–108. https://doi.org/10.1111/CLR.13955

Laleman, I., & Lambert, F. (2023). Implant connection and abutment selection as a predisposing and/or precipitating factor for peri-implant diseases: A review. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, *25*(4), 723–733. https://doi.org/10.1111/CID.13185

Liu, Z., Li, C., Liu, Y., Zeng, J., Chu, H., Chen, P., Zhou, T., Yin, W., & Rong, M. (2023). The clinical significance and application of the peri-implant phenotype in dental implant surgery: a narrative review. *Annals of Translational Medicine*, *11*(10), 351–351. https://doi.org/10.21037/ATM-23-1752

Mahardawi, B., Jiaranuchart, S., Damrongsirirat, N., Arunjaroensuk, S., Mattheos, N., Somboonsavatdee, A., & Pimkhaokham, A. (2023). The lack of keratinized mucosa as a risk factor for peri-implantitis: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, *13*(1), 3778. https://doi.org/10.1038/S41598-023-30890-8

Monje, A., González-Martín, O., & Ávila-Ortiz, G. (2023). Impact of peri-implant soft tissue characteristics on health and

esthetics. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry : Official Publication of the American Academy of Esthetic Dentistry ... [et Al.]*, *35*(1), 183–196. https://doi.org/10.1111/JERD.13003

Moraschini, V., Kischinhevsky, I. C. C., Sartoretto, S. C., Shibli, J. A., Dias, A. T., Sacco, R., Yates, J., & Calasans-Maia, M. D. (2022). Is there any biomaterial substitute for peri-implant soft tissue phenotype modification? A network meta-analysis of the appraisal literature. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *51*(4), 526–534. https://doi.org/10.1016/J.IJOM.2021.07.005

Moscowchi, A., Amid, R., Nahvi, M., & Rastkar, N. (2026). Timing of keratinized mucosa augmentation and peri-implant outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Prosthodontics : Official Journal of the American College of Prosthodontists*, *35*(6). https://doi.org/10.1111/JOPR.14064

Nart, J., Valles, C., Vilarrasa, J., Romano, F., Baima, G., & Aimetti, M. (2025). Impact of soft tissue augmentation procedures on esthetics and patient satisfaction in the treatment of peri-implant buccal soft tissue dehiscences: A systematic review and meta-analysis. *Periodontology 2000*, *99*(1). https://doi.org/10.1111/PRD.12633

Ravidà, A., Arena, C., Tattan, M., Caponio, V. C. A., Saleh, M. H. A., Wang, H. L., & Troiano, G. (2022). The role of keratinized mucosa width as a risk factor for peri-implant disease: A systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, *24*(3), 287–300. https://doi.org/10.1111/CID.13080

Sanz-Martín, I., Regidor, E., Cosyn, J., Wiedemeier, D. B., & Thoma, D. S. (2022). Buccal soft tissue dehiscence defects at

dental implants-associated factors and frequency of occurrence: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Implants Research*, *33 Suppl 23*(S23), 109–124. https://doi.org/10.1111/CLR.13888

Significance of peri-implant keratinised mucosa on implant health: An umbrella systematic review with evidence mapping and quantitative meta-meta-analysis - PubMed. (n.d.). Retrieved September 13, 2026, from https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40047360/

Spinato, S., Bernardello, F., Lombardi, T., Soardi, C. M., Messina, M., Zaffe, D., & Stacchi, C. (2022). Influence of apico-coronal positioning of tissue-level implants on marginal bone stability during supracrestal tissue height establishment: A multi-center prospective study. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, *24*(5), 611–620. https://doi.org/10.1111/CID.13128

Strauss, F. J., Liguori, M. G., Gasser, T. J. W., Naenni, N., Jung, R. E., & Thoma, D. S. (2026). Soft Tissue Volume Augmentation at Single Implant Sites Applying Collagen Matrices or Connective Tissue Grafts: 10-Year Follow-Up of a Randomized Controlled Trial. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry : Official Publication of the American Academy of Esthetic Dentistry ... [et Al.]*. https://doi.org/10.1111/JERD.70194

Tang, P., Meng, Z., Song, X., Huang, J., Su, C., & Li, L. (2023). Influence of different mucosal phenotype on early and long-term marginal bone loss around implants: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Investigations*, *27*(4), 1391–1407. https://doi.org/10.1007/S00784-023-04902-W

Tavelli, L., & Barootchi, S. (2025). Prevalence, incidence, risk, and protective factors for soft tissue dehiscences at implant sites in the absence of disease: An AO/AAP systematic review and

meta-regression analysis. *Journal of Periodontology*, *96*(6), 562–586. https://doi.org/10.1002/JPER.24-0119

Tavelli, L., Barootchi, S., Avila-Ortiz, G., Urban, I. A., Giannobile, W. V., & Wang, H. L. (2021). Peri-implant soft tissue phenotype modification and its impact on peri-implant health: A systematic review and network meta-analysis. *Journal of Periodontology*, *92*(1), 21–44. https://doi.org/10.1002/JPER.19-0716

Thoma, D. S., Gasser, T. J. W., Hämmerle, C. H. F., Strauss, F. J., & Jung, R. E. (2023). Soft tissue augmentation with a volume-stable collagen matrix or an autogenous connective tissue graft at implant sites: Five-year results of a randomized controlled trial post implant loading. *Journal of Periodontology*, *94*(2), 230–243. https://doi.org/10.1002/JPER.22-0226

Tonetti, M., Sanz, M., Cairo, F., Nart, J., Chapple, I., Aimetti, M., Aroca, S., Avila-Ortiz, G., Blanco, J., Bujaldón, A., Cavalcanti, R., Cortellini, P., Cosyn, J., Danser, M., de Sanctis, M., Derks, J., Dommisch, H., Figuero, E., Gianserra, R., … Herrera, D. (2025). Aesthetics and Patient-Reported Outcomes in Periodontology and Implant Dentistry: Consensus Report. *Journal of Clinical Periodontology*, *52*(9), 1222–1244. https://doi.org/10.1111/JCPE.14182

Wang, H. L., Avila-Ortiz, G., Monje, A., Kumar, P., Calatrava, J., Aghaloo, T., Barootchi, S., Fiorellini, J. P., Galarraga-Vinueza, M. E., Kan, J., Lin, G. H., Ravida, A., Saleh, M. H. A., Tavelli, L., Rosen, P. S., Aghaloo, T., Avila-Ortiz, G., Barootchi, S., Bertolini, M., … Vogel, R. (2025). AO/AAP consensus on prevention and management of peri-implant diseases and conditions: Summary report. *Journal of Periodontology*, *96*(6), 519–541. https://doi.org/10.1002/JPER.25-0270

Wang, I. C., Barootchi, S., Tavelli, L., & Wang, H. L. (2021). The peri-implant phenotype and implant esthetic complications. Contemporary overview. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry : Official Publication of the American Academy of Esthetic Dentistry ... [et Al.]*, *33*(1), 212–223. https://doi.org/10.1111/JERD.12709

Yadav, V. S., Makker, K., Dawar, A., & Nanda, A. (2025). Soft tissue substitutes improve patient-reported outcomes in peri-implant soft tissue augmentation. *Evidence-Based Dentistry*, *26*(1), 26–28. https://doi.org/10.1038/S41432-025-01121-Y

Zafar, F., Riaz, M., Ahmed, R., & Kumar, R. (2024). Soft-tissue augmentation for increasing keratinized tissue around dental implants: A systematic review. *Journal of Indian Society of Periodontology*, *28*(4), 417–426. https://doi.org/10.4103/JISP.JISP_429_23

BÖLÜM 3

CLINICAL DECISION-MAKING IN PERI-IMPLANTITIS TREATMENT: CURRENT EVIDENCE AND THERAPEUTIC STRATEGIES

CANAN AKDENİZ[1]

Introduction

Peri-implantitis is a pathological condition characterized by microbial biofilm-associated inflammation of the tissues surrounding dental implants and progressive loss of supporting bone (Berglundh et al., 2018). Unlike peri-implant mucositis, peri-implantitis involves inflammatory signs accompanied by supporting bone loss beyond initial physiological bone remodeling. The primary clinical features include bleeding on probing (BOP) and/or suppuration, increased probing depth (PD) compared with previous examinations, and radiographic bone loss (Berglundh et al., 2018; Herrera et al., 2023).

Peri-implantitis is a major biological complication affecting the long-term outcomes of dental implant therapy. Two systematic reviews and meta-analyses reported patient-level prevalence rates of

[1] Dr., Dicle Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Orcid: 0009-0002-5304-3357

22% and 19.83%, respectively (Derks & Tomasi, 2015; Lee et al., 2017). Furthermore, untreated peri-implantitis may exhibit a nonlinear, accelerating pattern of progression, highlighting the importance of early diagnosis and timely intervention (Berglundh et al., 2018).

The primary goals of peri-implantitis treatment are to control inflammation, arrest disease progression, and maintain the implant in function. Treatment selection should consider peri-implant bone defect morphology, implant position, prosthetic design, accessibility for oral hygiene, and patient-specific risk factors. As these factors may influence the response to non-surgical therapy and the need for surgical intervention, treatment planning should be individualized according to the clinical characteristics of each case (Herrera et al., 2023; Wang et al., 2025).

Current clinical guidelines emphasize biofilm control, management of modifiable risk factors, a stepwise treatment approach, and reassessment of treatment outcomes in peri-implantitis management (Herrera et al., 2023). However, available evidence comparing implant surface decontamination methods and surgical approaches, including reconstructive procedures, remains insufficient to establish a single superior treatment protocol applicable to all clinical scenarios (Wang et al., 2025). This chapter reviews clinical decision-making in peri-implantitis treatment based on current scientific evidence, focusing on the indications, limitations, and long-term clinical outcomes of non-surgical and surgical treatment strategies.

Clinical Assessment and Decision-Making Criteria in Peri-Implantitis Treatment

Clinical decision-making in peri-implantitis treatment begins with accurate diagnosis and assessment of the peri-implant tissues. When previous clinical and radiographic records are available, the key diagnostic criteria include BOP and/or suppuration, increased PD compared with previous examinations, and progressive bone loss beyond initial physiological bone remodeling. In the absence of previous records, peri-implantitis can be diagnosed based on BOP and/or suppuration, PD ≥6 mm, and a radiographic bone level ≥3 mm apical to the most coronal portion of the intraosseous part of the implant (Berglundh et al., 2018). Following diagnosis, treatment planning should be guided by an assessment of disease severity, remaining bone support, and implant retainability.

The extent of peri-implant bone loss and defect morphology are important factors in treatment selection. Radiographic assessment should consider the depth and distribution of bone loss, as well as the three-dimensional defect configuration and remaining bone walls. The characteristics of intrabony defects are particularly relevant when assessing the feasibility of reconstructive surgery. However, treatment selection should not be based on defect morphology alone; implant position, remaining bone support, peri-implant soft tissue conditions, and patient-specific factors must also be considered (Herrera et al., 2023; Wang et al., 2025) .

Implant position and prosthetic design are additional local factors influencing treatment planning. Clinical assessment should include the three-dimensional implant position, prosthetic contours, accessibility for oral hygiene, and access to the implant surface. Prosthetic features that promote biofilm accumulation or hinder plaque control should be identified, and prosthesis cleaning, modification, or replacement should be considered when necessary.

Peri-implant soft tissue characteristics and the patient's functional and esthetic requirements should also inform treatment decisions(Herrera et al., 2023; Wang et al., 2025)

Assessment of patient-specific risk factors is essential for disease control and predicting treatment outcomes. A history of severe periodontitis, inadequate plaque control, and lack of regular supportive care are among the main risk indicators associated with peri-implantitis (Berglundh et al., 2018). However, risk factors associated with disease development should be distinguished from prognostic indicators affecting treatment success. De Waal et al. reported that baseline mean bone loss and patient enrollment order were significantly associated with treatment failure in peri-implantitis cases treated with resective surgery. The authors interpreted the association with enrollment order as a possible learning effect related to the surgical team's increasing experience. Furthermore, a subgroup analysis revealed a significant association between smoking and treatment failure. These findings highlight the importance of considering baseline disease severity and patient-specific factors in treatment planning (de Waal et al., 2016).

Clinical findings should be considered alongside implant retainability and the anticipated outcomes of treatment. Current clinical guidelines recommend a stepwise approach to peri-implantitis management, including biofilm control, modification of risk factors, and reassessment of treatment response. The feasibility of retaining the affected implant should first be evaluated, followed by non-surgical therapy in cases where implant retention is considered feasible. Based on the subsequent clinical response, either supportive peri-implant care or the need for surgical intervention should be considered. The selection of a surgical approach should account for bone defect characteristics, implant and prosthetic conditions, and patient-specific factors(Herrera et al., 2023; Wang et al., 2025).

Non-Surgical Treatment Approaches

Non-surgical therapy represents the initial intervention in the stepwise management of peri-implantitis. Its primary objectives are to reduce the microbial biofilm burden, control peri-implant inflammation, and enable patients to maintain effective oral hygiene. Treatment includes individualized oral hygiene instruction, professional supra- and submucosal mechanical debridement, and modification of local factors that facilitate biofilm accumulation (Herrera et al., 2023; Wang et al., 2025).

Mechanical debridement may be performed using titanium curettes and ultrasonic devices equipped with implant-compatible tips. Titanium brushes have also been investigated for cleaning exposed implant threads; however, evidence regarding their comparative clinical effectiveness in non-surgical therapy remains limited. Instrument selection should consider implant surface characteristics, the nature of deposits, accessibility of the treatment site, and the potential for surface damage. Rough implant surfaces and deep peri-implant pockets may particularly limit the effectiveness of mechanical debridement. Current evidence is insufficient to establish a single instrument or standardized treatment sequence applicable to all clinical situations (Wang et al., 2025).

The effectiveness of mechanical debridement has been evaluated using different devices and application methods. In a randomized controlled trial involving 80 patients and 139 implants, Hentenaar et al. compared erythritol powder air polishing with piezoelectric ultrasonic debridement. At the three-month follow-up, no significant between-group differences were observed in BOP, PD, or other clinical parameters, and treatment success, according to the study's composite criteria, was achieved in 18.4% of patients (Hentenaar et al., 2021). Similarly, in a 12-month randomized

controlled trial involving 43 patients, Selimović et al. reported that adjunctive erythritol air polishing provided no significant additional benefit over conventional mechanical debridement in terms of PD or radiographic bone levels. Moreover, treatment-related pain and discomfort were higher in the erythritol group. These findings suggest that erythritol-based air polishing systems do not demonstrate consistent clinical superiority over conventional mechanical methods (Selimović et al., 2023). Accordingly, the EFP S3 clinical practice guideline does not recommend submucosal air polishing for the non-surgical treatment of peri-implantitis (Herrera et al., 2023).

Local antiseptics, local or systemic antibiotics, and other adjunctive interventions have been investigated to enhance the effectiveness of mechanical therapy. These include chlorhexidine-containing gels and controlled-release formulations, as well as local minocycline and metronidazole preparations. Systemic regimens involving metronidazole alone or in combination with amoxicillin have also been evaluated (Barbato et al., 2023; Herrera et al., 2023). In a systematic review and meta-analysis of 16 randomized controlled trials, Barbato et al. reported that non-surgical therapy could improve PD and BOP, although complete disease control remained unpredictable. The analysis found no significant additional benefit of local antimicrobial agents in reducing PD or BOP (Barbato et al., 2023). However, studies of controlled-release chlorhexidine formulations evaluated by Herrera et al. demonstrated a statistically significant but modest additional reduction in PD (mean, 0.2 mm) (Herrera et al., 2023). Systemic antibiotics were associated with improvements in PD reduction and treatment success, although substantial heterogeneity across studies warrants cautious interpretation. Given concerns regarding antibiotic resistance, potential adverse effects, and limitations of the available evidence, their routine adjunctive use is not considered appropriate (Barbato et

al., 2023). The EFP S3 clinical practice guideline does not recommend local antimicrobials, either as adjuncts to mechanical therapy or as stand-alone interventions, or the routine adjunctive use of systemic antibiotics in the non-surgical treatment of peri-implantitis (Herrera et al., 2023).

Laser applications have also been investigated as adjunctive approaches for removing biofilm from implant surfaces and reducing peri-implant inflammation. However, findings regarding the clinical effectiveness of different laser systems remain inconsistent. In the meta-analysis by Barbato et al., adjunctive laser therapy showed no significant advantage over mechanical treatment alone in reducing PD or BOP (Barbato et al., 2023). In contrast, a systematic review and meta-analysis by Huang et al. reported statistically significant improvements in PD and BOP with solid-state lasers compared with control interventions, but no significant benefit regarding radiographic bone loss. No clinical superiority was demonstrated for diode lasers. The modest additional PD reduction reported for solid-state lasers, together with methodological differences among studies, limits the interpretation of statistical significance as a clinically meaningful advantage. Therefore, the effectiveness of laser therapy should be evaluated in relation to the specific laser system and treatment protocol used (Huang et al., 2024).

Antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) is another adjunctive approach investigated in the non-surgical management of peri-implantitis. This technique aims to achieve antimicrobial effects through reactive oxygen species generated by activating a photosensitizing agent with light of an appropriate wavelength. In a systematic review and meta-analysis of 13 randomized controlled trials involving 678 participants, Li et al. reported significant improvements in clinical parameters, including BOP, PD, and plaque index, favoring aPDT. However, the inclusion of both peri-implant mucositis and peri-implantitis cases, along with variations in

photosensitizing agents and treatment protocols, limits the generalizability of these findings specifically to peri-implantitis treatment (Li et al., 2025). Due to the very low certainty of the available evidence and heterogeneity across studies, the EFP S3 clinical practice guideline recommends against the use of aPDT, either as an adjunct to submarginal instrumentation or as a stand-alone intervention in the non-surgical treatment of peri-implantitis (Herrera et al., 2023). Therefore, favorable findings from individual studies should not be interpreted as conclusive evidence supporting the routine clinical use of aPDT.

Overall, current evidence indicates that non-surgical therapy can reduce peri-implant inflammation, although complete disease control may be difficult to achieve, particularly in cases with advanced bone loss and deep peri-implant pockets. Although some studies have reported favorable outcomes with adjunctive interventions, these findings should be interpreted in the context of clinical guideline recommendations. Accordingly, professional mechanical biofilm control, active patient participation in oral hygiene, and modification of local contributing factors should remain the foundation of non-surgical treatment. Reassessment of the clinical response is essential to determine whether disease control has been achieved and whether further intervention is required (Herrera et al., 2023; Wang et al., 2025).

Evaluation of Treatment Response and Transition to Surgical Therapy

Reassessment of the clinical response following non-surgical peri-implantitis treatment is essential to determine whether inflammation has been controlled and whether further intervention is required. The EFP S3 clinical practice guideline recommends reassessment 6–12 weeks after non-surgical therapy. This evaluation should consider residual PD, BOP, and suppuration, as well as the

patient's oral hygiene, treatment satisfaction, and the cleanability of the implant-supported prosthesis. The guideline defines the clinical endpoints of non-surgical therapy at the implant level as PD ≤5 mm, no more than one site with limited BOP, and absence of suppuration (Herrera et al., 2023)

Failure to achieve these endpoints provides the basis for considering surgical intervention. The EFP S3 clinical practice guideline recommends surgical treatment when the defined clinical endpoints are not achieved following non-surgical therapy. However, treatment decisions should not be based on pocket depth alone; persistent inflammation, suppuration, radiographic bone loss, and the clinical condition of the implant should also be considered. The aim of surgical intervention is to improve access to implant surfaces that cannot be adequately instrumented non-surgically, facilitating the removal of biofilm and inflamed tissues(Herrera et al., 2023; Wang et al., 2025).

Before proceeding with surgical treatment, the patient's ability to maintain adequate oral hygiene and the cleanability of the implant-supported prosthesis should be assessed. The EFP S3 clinical practice guideline recommends against surgical treatment of peri-implantitis in patients who cannot achieve and maintain adequate personal oral hygiene. It also recommends modifying prosthetic designs that hinder oral hygiene before surgery and, whenever possible, removing the prosthesis during surgery to facilitate access to the implant surface (Herrera et al., 2023). The extent of bone loss and defect morphology are also important considerations in surgical planning, as they may influence access for implant surface decontamination and the predictability of the selected surgical approach **(Martin-Cabezas & Giannopoulou, 2024; Wang et al., 2025)**.

Assessment of the long-term implant prognosis is also essential when considering surgical treatment. De Waal et al., in a study involving 74 patients and 187 implants, identified baseline peri-implant bone loss as an important prognostic factor associated with surgical treatment failure (de Waal et al., 2016). In a retrospective study of 267 implants in 149 patients followed for a mean of seven years after surgical treatment, Romandini et al. reported an implant loss rate of 19.9%. Baseline bone loss, suppuration, implant surface characteristics, and implant length were among the factors associated with implant loss (Romandini et al., 2024). These findings highlight the need to assess not only existing inflammation but also remaining bone support and the long-term feasibility of implant retention before surgical intervention.

In cases of advanced peri-implant bone loss, the predictability of implant-retaining treatment may be reduced, making implant removal a potential treatment option. Implant removal should particularly be considered in cases involving advanced bone loss with unfavorable defect morphology, recurrent peri-implantitis, or implant mobility (Wang et al., 2025). In a study of implants removed due to peri-implantitis, Wentorp et al. reported a mean bone loss of 66.2% among cases of late implant failure. However, the authors emphasized that no universal bone loss threshold exists for determining when an implant should be removed (Wentorp et al., 2021). Similarly, Martin-Cabezas and Giannopoulou noted that advanced bone loss may adversely affect surgical outcomes, but implant retainability cannot be determined solely by the percentage of bone loss **(Martin-Cabezas & Giannopoulou, 2024)**. Therefore, decisions regarding implant removal should be based on a comprehensive assessment of mobility, remaining bone support, disease controllability, implant position, and long-term prosthetic viability.

Current Approaches to the Surgical Treatment of Peri-Implantitis

Surgical approaches providing direct access to the implant surface are considered when the clinical endpoints of non-surgical peri-implantitis treatment are not achieved. The primary objectives of surgical therapy are to remove inflamed tissues, decontaminate the implant surface, and modify the peri-implant tissues to facilitate disease control. Current surgical options include access flap surgery, resective surgery, and reconstructive approaches. Treatment selection should consider the extent of bone loss, defect morphology, implant position, and esthetic requirements (Herrera et al., 2023; Wang et al., 2025).

Access flap surgery aims to remove deposits from the implant surface and eliminate granulation tissue through surgical exposure of the peri-implant tissues. Resective surgery additionally involves reshaping peri-implant hard and/or soft tissues to reduce residual pocket depths and improve cleanability. This approach may be considered particularly for defects with a substantial suprabony component or those unsuitable for reconstructive treatment. However, postoperative mucosal recession and exposure of the implant surface may limit the applicability of resective surgery, especially in esthetically demanding areas (Herrera et al., 2023; Wang et al., 2025).

Reconstructive surgery aims to restore lost bone support in cases with favorable peri-implant defect morphology. Following implant surface decontamination, bone grafts or bone substitute materials may be used, with membranes when indicated. Reconstructive approaches may be considered particularly for intrabony defects ≥3 mm deep with surrounding bone walls; however, these characteristics should not be regarded as definitive

predictors of treatment success (Herrera et al., 2023; Wang et al., 2025).

When evaluating the clinical benefits of reconstructive treatment, radiographic bone gain should be distinguished from disease resolution. In an IADR consensus report, Ganesan et al. evaluated evidence from a systematic review and meta-analysis of seven randomized controlled trials involving 402 patients and 405 implants. Surgical approaches using reconstructive biomaterials achieved a mean additional radiographic defect fill of 1.08 mm compared with access flap surgery alone. However, differences in the definitions of disease resolution across studies prevented quantitative comparison of this outcome. Consequently, it could not be conclusively established that biomaterial use increases the likelihood of peri-implantitis resolution (Ganesan et al., 2026). These findings suggest that reconstructive surgery should be considered particularly for suitable intrabony defects, while emphasizing that treatment success cannot be determined by radiographic bone gain alone.

Implant surface decontamination is a fundamental component of peri-implantitis treatment, regardless of the surgical approach. Surgical decontamination primarily involves the mechanical removal of mineralized deposits and cleaning of contaminated implant surfaces. In a systematic review by Ramanauskaite et al., examples of conventional instrumentation used in comparator groups included removal of hard deposits with curettes, surface cleaning with saline-soaked gauze, and saline irrigation. However, no single decontamination protocol has demonstrated superiority across all clinical situations. The same review reported that one randomized controlled trial found greater BOP reduction with titanium brushes than with conventional mechanical instrumentation, whereas no additional clinical benefit was demonstrated when titanium brushes were used as an adjunct to

reconstructive surgery or implantoplasty (Ramanauskaite et al., 2023). The EFP S3 clinical practice guideline does not recommend air polishing or Er laser application for implant surface decontamination during surgical treatment (Herrera et al., 2023). Therefore, the selection of decontamination methods should consider the limitations of the available evidence and the characteristics of the surgical approach.

Implantoplasty involves the mechanical removal of threads and smoothing of exposed implant surfaces. It may be performed particularly in conjunction with resective surgery to reduce rough surfaces that favor biofilm accumulation and improve cleanability. However, its potential clinical benefits and biomechanical implications should be considered. In a randomized controlled trial involving 13 patients and 33 implants followed for 24 months, Cruz et al. reported that adding implantoplasty to mechanical debridement provided no significant additional benefit in the evaluated clinical parameters (Cruz et al., 2025). The EFP S3 clinical practice guideline also concluded that evidence was insufficient to formulate a definitive recommendation regarding implantoplasty in the surgical treatment of peri-implantitis (Herrera et al., 2023). Therefore, implantoplasty should be considered an individualized treatment option based on implant surface characteristics and surgical objectives rather than a routine procedure.

Although defect morphology is a key consideration in selecting a surgical approach, treatment decisions should not rely on this factor alone. Reconstructive techniques may be considered for defects with a substantial intrabony component and favorable reconstructive potential, whereas resective approaches may be more appropriate for defects with limited reconstructive potential or a pronounced suprabony component. Nevertheless, current evidence does not demonstrate the superiority of any single surgical technique across all peri-implantitis cases (Herrera et al., 2023; Wang et al.,

2025) Accordingly, surgical treatment should be individualized based on defect anatomy, access to the implant surface, prosthetic conditions, and esthetic requirements.

Supportive Peri-Implant Care and Long-Term Follow-Up

The long-term success of peri-implantitis treatment depends on maintaining the clinical improvements achieved through active therapy. Therefore, following surgical or non-surgical treatment, a supportive peri-implant care program should be implemented to prevent disease recurrence and maintain peri-implant tissue stability. A systematic review of 15 studies reported that regular supportive care may help limit disease recurrence or progression, although no specific maintenance protocol or recall interval has demonstrated clear superiority (Stiesch et al., 2023). A more recent systematic review suggested that three-month recall intervals were generally associated with lower disease recurrence, but no clear clinical or radiographic superiority was demonstrated among different maintenance protocols (Couso-Queiruga et al., 2024).

The frequency of supportive care should be individualized according to patient- and implant-related risk factors and clinical outcomes following treatment. The EFP S3 clinical practice guideline recommends supportive care at 3–4-month intervals during the first year after both surgical and non-surgical peri-implantitis treatment, with subsequent recall intervals determined by the patient's risk profile (Herrera et al., 2023). Follow-up visits should include assessment of plaque control, PD, BOP, and suppuration, with radiographic evaluation when indicated to detect changes in bone levels. Professional biofilm removal, reinforcement of personal oral hygiene practices, management of risk factors, and assessment of prosthetic restoration cleanability should also be integral components of supportive care (Herrera et al., 2023; Wang et al., 2025).

Regular patient attendance at follow-up visits is essential for the sustainability of supportive peri-implant care. In a retrospective study involving 159 patients and 469 implants treated for peri-implantitis, 57.2% of patients were regularly compliant with the recommended maintenance program, 25.8% attended irregularly, and 17% did not comply with supportive care. Smoking and Grade C periodontitis were associated with a lower likelihood of regular attendance (Monje et al., 2024). These findings highlight that supportive care extends beyond clinical procedures and should incorporate patient education, motivation, and continuity of follow-up.

Peri-implantitis recurrence or progression may occur despite supportive care. In a review of 17 studies with at least five years of follow-up, the mean disease resolution rate was 58.6%, implant survival was 88.6%, and retreatment was required in 27.2% of cases. Residual pockets ≥6 mm after treatment were identified as an important prognostic indicator of disease recurrence (Monje et al., 2025). Another retrospective study reported disease recurrence in approximately 20% of patients and 10% of implants during supportive care, with residual pockets persisting in approximately 70% of cases undergoing further intervention *(Monje & Nart, 2024)*. Therefore, persistent inflammation, deep residual pockets, or progressive bone loss during long-term follow-up should prompt reassessment of treatment outcomes and consideration of additional interventions when necessary.

Conclusion

Successful clinical outcomes in peri-implantitis treatment depend on accurate disease assessment and individualized treatment selection. Current evidence supports the importance of non-surgical therapy as the initial treatment approach, although surgical intervention may be necessary when the clinical response is

inadequate. Surgical treatment selection should be guided by bone defect morphology, implant retainability, and patient-specific factors. However, available evidence does not support a single treatment protocol that is superior in all clinical situations. Regular supportive peri-implant care and long-term follow-up are essential for maintaining the clinical outcomes achieved after treatment.

Kaynakça

Barbato, L., Cavalcanti, R., Rupe, C., Scartabelli, D., Serni, L., Chambrone, L., & Cairo, F. (2023). Clinical efficacy of adjunctive methods for the non-surgical treatment of peri-implantitis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*, *23*(1), 375. https://doi.org/10.1186/s12903-023-03058-z

Berglundh, T., Armitage, G., Araujo, M. G., Avila-Ortiz, G., Blanco, J., Camargo, P. M., Chen, S., Cochran, D., Derks, J., Figuero, E., Hämmerle, C. H. F., Heitz-Mayfield, L. J. A., Huynh-Ba, G., Iacono, V., Koo, K., Lambert, F., McCauley, L., Quirynen, M., Renvert, S., … Zitzmann, N. (2018). Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Clinical Periodontology*, *45*(S20). https://doi.org/10.1111/jcpe.12957

Couso-Queiruga, E., López del Amo, F. S., Avila-Ortiz, G., Chambrone, L., Monje, A., Galindo-Moreno, P., & Garaicoa-Pazmino, C. (2024). Effect of Supportive Peri-implant Care After Treatment of Peri- Implant Diseases: A Systematic Review. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 1–28. https://doi.org/10.11607/prd.7217

Cruz, R. K. S., Freire, G. C. B., Viana, J. C. M., Simão, C. E. de P. C. N., Dutra, A. M. P., Silva, A. P., Oliveira, A. G. R. da C., & Gurgel, B. C. de V. (2025). Efficacy of implantoplasty in the treatment of peri-implantitis: A 24-month randomized controlled clinical trial. *Journal of Dentistry*, *159*, 105844. https://doi.org/10.1016/j.jdent.2025.105844

de Waal, Y. C. M., Raghoebar, G. M., Meijer, H. J. A., Winkel, E. G., & van Winkelhoff, A. J. (2016). Prognostic indicators for

surgical peri-implantitis treatment. *Clinical Oral Implants Research*, *27*(12), 1485–1491. https://doi.org/10.1111/clr.12584

Derks, J., & Tomasi, C. (2015). Peri-implant health and disease. A systematic review of current epidemiology. *Journal of Clinical Periodontology*, *42*(S16). https://doi.org/10.1111/jcpe.12334

Ganesan, S. M., Fraser, D. R., Tattan, M., Latimer, J. M., & Kotsakis, G. (2026). Biomaterials for resolution of peri-implantitis: Consensus report of Workgroup 2 of the IADR Implantology Research Group Best Evidence Consensus Symposium on Peri-Implant Disease and Its Treatment. *Journal of Periodontology*. https://doi.org/10.1002/JPER.24-0432

Hentenaar, D. F. M., De Waal, Y. C. M., Stewart, R. E., Van Winkelhoff, A. J., Meijer, H. J. A., & Raghoebar, G. M. (2021). Erythritol airpolishing in the non-surgical treatment of peri-implantitis: A randomized controlled trial. *Clinical Oral Implants Research*, *32*(7), 840–852. https://doi.org/10.1111/clr.13757

Herrera, D., Berglundh, T., Schwarz, F., Chapple, I., Jepsen, S., Sculean, A., Kebschull, M., Papapanou, P. N., Tonetti, M. S., & Sanz, M. (2023). Prevention and treatment of peri-implant diseases—The <scp>EFP S3</scp> level clinical practice guideline. *Journal of Clinical Periodontology*, *50*(S26), 4–76. https://doi.org/10.1111/jcpe.13823

Huang, N., Li, Y., Li, W., Zhao, R., Ou, Y., Chen, J., & Li, J. (2024). The clinical efficacy of laser in the nonsurgical treatment of peri-implantitis: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Implant Dentistry*, *10*(1), 54. https://doi.org/10.1186/s40729-024-00570-x

Lee, C.-T., Huang, Y.-W., Zhu, L., & Weltman, R. (2017). Prevalences of peri-implantitis and peri-implant mucositis: systematic review and meta-analysis. *Journal of Dentistry*, *62*, 1–12. https://doi.org/10.1016/j.jdent.2017.04.011

Li, X., Liu, H., Yang, L., Ji, Y., Feng, D., Shao, R., Zhang, G., Lin, S., Duan, S., & Wu, X. (2025). Efficacy of photodynamic therapy with various photosensitizers for peri-implantitis treatment: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Lasers in Medical Science*, *40*(1), 359. https://doi.org/10.1007/s10103-025-04612-7

Martin-Cabezas, R., & Giannopoulou, C. (2024). Residual bone level as a prognostic factor in the surgical treatment of peri-implantitis. *Frontiers in Dental Medicine*, *5*. https://doi.org/10.3389/fdmed.2024.1532094

Monje, A., Galindo-Fernández, P., & Nart, J. (2024). Supportive therapy following peri-implantitis treatment: A retrospective study on compliance. *Clinical Oral Implants Research*, *35*(6), 621–629. https://doi.org/10.1111/clr.14257

Monje, A., & Nart, J. (2024). Disease recurrence during supportive therapy following <scp>peri-implantitis</scp> treatment: A retrospective study. *Journal of Periodontal Research*, *59*(5), 918–928. https://doi.org/10.1111/jre.13281

Monje, A., Pons, R., Ramanauskaite, A., Castro, A., Schwarz, F., & Chambrone, L. (2025). Long-term surgical treatment outcomes of peri-implantitis. *Periodontology 2000*. https://doi.org/10.1111/prd.12643

Ramanauskaite, A., Schwarz, F., Cafferata, E. A., & Sahrmann, P. (2023). Photo/mechanical and physical implant surface decontamination approaches in conjunction with surgical peri-implantitis treatment: A systematic review. *Journal of Clinical*

Periodontology, *50*(S26), 317–335. https://doi.org/10.1111/jcpe.13783

Romandini, M., Bougas, K., Alibegovic, L., Hosseini, S., Carcuac, O., Berglundh, T., & Derks, J. (2024). Long-term outcomes and prognostic factors of surgical treatment of peri-implantitis – A retrospective study. *Clinical Oral Implants Research*, *35*(3), 321–329. https://doi.org/10.1111/clr.14228

Selimović, A., Bunæs, D. F., Lie, S. A., Lobekk, M. Aa., & Leknes, K. N. (2023). Non-surgical treatment of peri-implantitis with and without erythritol air-polishing a 12-month randomized controlled trial. *BMC Oral Health*, *23*(1), 240. https://doi.org/10.1186/s12903-023-02973-5

Stiesch, M., Grischke, J., Schaefer, P., & Heitz-Mayfield, L. J. A. (2023). Supportive care for the prevention of disease recurrence/progression following peri-implantitis treatment: A systematic review. *Journal of Clinical Periodontology*, *50*(S26), 113–134. https://doi.org/10.1111/jcpe.13822

Wang, H., Avila-Ortiz, G., Monje, A., Kumar, P., Calatrava, J., Aghaloo, T., Barootchi, S., Fiorellini, J. P., Galarraga-Vinueza, M. E., Kan, J., Lin, G., Ravida, A., Saleh, M. H. A., Tavelli, L., & Rosen, P. S. (2025). AO/AAP consensus on prevention and management of peri-implant diseases and conditions: Summary report. *Journal of Periodontology*, *96*(6), 519–541. https://doi.org/10.1002/JPER.25-0270

Wentorp, F., Jablonowski, L., Pink, C., Holtfreter, B., & Kocher, T. (2021). At which bone level are implants explanted? *Clinical Oral Implants Research*, *32*(7), 786–798. https://doi.org/10.1111/clr.13747

BÖLÜM 4

İmplant Osseointegrasyonunda Sistemik İlaçların Etkileri ve Klinik Önemi

Aysan LEKTEMÜR ALPAN[1]

Giriş

Osseointegrasyon, canlı kemik ile yük taşıyan implant yüzeyi arasında doğrudan yapısal ve işlevsel bağlantı oluşmasıdır (Branemark, 1983). Klinik olarak implantın stabilitesinin sürdürülmesi, histolojik olarak ise kemik-implant temasıyla ilişkilidir. Bununla birlikte histolojik temas, tek başına uzun dönem klinik başarıyı garanti etmez (Mavrogenis et al., 2009). Osseointegrasyon; implant tasarımı ve yüzey özellikleri, primer stabilite, cerrahi travma, kemik kalitesi, sistemik hastalıklar, sigara kullanımı ve ilaç tedavilerinden etkilenebilen çok faktörlü bir süreçtir (Kapetanou et al., 2017; Mavrogenis et al., 2009).

Osseointegrasyonu destekleme potansiyeli bulunan ilaçlar

Bifosfonatlar

[1]Doç.Dr., Pamukkale Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi, Periodontoloji ABD, 0000-0002-5939-4783

Bisfosfonatlar osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonunu baskılayan antirezorptif ilaçlardır. Lokal implant yüzeyi uygulamaları ve bazı deneysel sistemik uygulamalarda kemik-implant teması ve stabilite üzerinde olumlu bulgular bildirilmiştir. Bununla birlikte lokal ve sistemik uygulamaların klinik sonuçları birbirine eşit kabul edilmemelidir. Sistemik antirezorptif tedavi alan hastalarda ilaçla ilişkili çene osteonekrozu (MRONJ) riski; endikasyon, uygulama yolu, doz, süre ve eşlik eden risk faktörleri bağlamında ayrıca değerlendirilmelidir. Bu deneysel bulgular osseointegrasyonu artırmak amacıyla rutin bisfosfonat başlanmasını desteklemez.

Bifosfonatların düşük kemik kütlesine sahip hastalarda erken implant stabilitesini artırdığı bildirilmiştir (Eberhardt et al., 2007). İbandronat, deneysel sıçan modellerinde hidroksiapatit kaplı titanyum implantların osseointegrasyonunu ve stabilizasyonunu iyileştirmiştir (Chacon et al., 2006; Eberhardt et al., 2006).

Ovariektomi nedeniyle hızlı kemik kaybı gelişen farelerde zoledronik asit, alendronat ve stronsiyum ranelatın sistemik uygulanması daha iyi osseointegrasyonla ilişkilendirilmiştir. Alendronat ile stronsiyum ranelatın olumlu etkileri benzer bulunurken tek doz zoledronik asit kemik yoğunluğu ve osseointegrasyon üzerinde daha belirgin etki göstermiştir(Chen et al., 2013). Başka bir sistemik derleme ve meta analizde alendronatla kaplanan implantların yeni kemik oluşumunu, kemik-implant arayüzünü ve biyomekanik özellikleri artırabildiği ileri sürülmüştür(S. Kellesarian et al., 2017).

Bununla birlikte, bir sistematik derlemede bifosfonatla tedavi edilen distal radius kırığı hastalarında kontrol gruplarına kıyasla iyileşme süresinin anlamlı ölçüde uzadığı, femur kırığı olan hastalarda ise benzer bir bulgunun gözlenmediği belirtilmiştir

[1]Doç.Dr., Pamukkale Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi, Periodontoloji ABD, 0000-0002-5939-4783

(Molvik & Khan, 2015). Başka bir sistematik derlemede, cerrahi sonrasında bifosfonatların erken başlanmasının kırık iyileşmesini klinik veya radyolojik açıdan geciktirmediği sonucuna ulaşılmıştır (Li et al., 2015). Bifosfonatların kırık iyileşmesi üzerindeki klinik etkilerini değerlendiren, daha iyi tasarlanmış ve daha fazla sayıda hastayı içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Teriparatid

Teriparatid, paratiroid hormonunun (PTH 1–34) rekombinant bir analoğudur. Aralıklı uygulamada osteoblastik kemik oluşumunu destekleyebilir. Deneysel implant modellerinde kemik-implant teması ve implant tutunması üzerinde olumlu sonuçlar bildirilmekle birlikte, klinik yarar ve uygun hasta seçimi için daha güçlü kanıtlar gereklidir.

Teriparatid uygulamasından 2–4 hafta sonra paslanmaz çelik vidalarla yerleştirilen implantların stabilitesinin arttığı ve kemik-implant temasının arttığı bildirilmiştir (Skripitz & Aspenberg, 2001). Etki kullanılan implant türünden bağımsız görülmüş; gözenekli kaplamalı implantlarda daha erken ortaya çıkmış ve implant çevresindeki trabeküler kemiğin kalınlaşması ile kemik kütlesinin artmasıyla sonuçlanmıştır (Skripitz et al., 2005). Bu bulgular, teriparatidin ortopedik implantların bütünleşmesini iyileştirmede potansiyel olarak yararlı olabileceğini düşündürmektedir.

Ovariektomi uygulanmış farelerde tibia kırıklarını stabilize etmek amacıyla kullanılan implantlar üzerinde teriparatid ve zoledronik asidin tek başına veya birlikte etkileri araştırılmış; kombine tedavinin, implant yerleştirilmesinden 12 hafta sonra, her iki ilacın tek başına kullanımına kıyasla kırık iyileşmesini daha fazla desteklediği belirtilmiştir (Li et al., 2013).

Çin'de yapılan bir meta-analiz, teriparatidin kırık iyileşmesindeki etkinliğine ilişkin kanıtların yetersiz olduğunu ve

[1]Doç.Dr., Pamukkale Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi, Periodontoloji ABD, 0000-0002-5939-4783

etkinliğin değerlendirilmesi için yüksek kaliteli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç bulunduğunu bildirmiştir (Shi et al., 2016).

Başka bir çalışmada osteoporotik intertrokanterik kırığı olan hastalarda ameliyat sonrası altı ay teriparatid uygulanmasının etkili bir yardımcı tedavi olabileceği belirtilmiş; ancak çalışmanın istatistiksel gücünün sınırlı olması nedeniyle prospektif, randomize ve geniş ölçekli bir araştırmanın gerekli olduğu vurgulanmıştır (Huang et al., 2016).

Statinler

Statinler HMG-CoA redüktaz inhibitörleridir. Lipid düşürücü etkilerinin yanı sıra osteoblast aktivitesi ve kemik oluşumuyla ilişkili biyolojik yolaklar üzerinde etkileri araştırılmaktadır. Özellikle lokal statin uygulamaları ve deneysel implant modellerinde olumlu sonuçlar bildirilmiş olsa da sistemik statin kullanımının dental implant başarısını artırdığı kesin olarak gösterilmiş değildir.

Simvastatin ile yapılan deneysel çalışmalarda peri-implant kemik oluşumunun arttığı bildirilmiştir (Ayukawa et al., 2004). Statin yüklü implantlar osteoporotik hayvan modellerinde osseointegrasyonu desteklemiştir (Fang et al., 2015).

Kellesarian ve arkadaşları tarafından yapılan bir derlemede, implantların osseointegrasyonunda statinlerin lokal ve sistemik uygulamasının etkinliği araştırılmıştır. Deney modellerinde, statinlerin lokal ve sistemik uygulaması osseointegrasyonu artırıyor gibi görünmektedir; ancak klinik açıdan bakıldığında, implantların çevresindeki osseointegrasyonu desteklemede statinlerin rolünü belirlemek için daha fazla çalışma gereklidir (S. V. Kellesarian et al., 2017).

An ve meslektaşları tarafından yapılan bir başka sistematik derlemede, statin tedavisi, osteoporotik ve kalça kırıkları riskinde

[1]Doç.Dr., Pamukkale Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi, Periodontoloji ABD, 0000-0002-5939-4783

azalma, kalça ve omurgada kemik yoğunluğunda artış ve osteokalsin düzeyinde artış ile ilişkilendirilmiştir (An et al., 2017). Şu anda kullanımı sınırlı olan statinler dahil bazı ilaçlar, gelecekte kırık iyileşme sürecinde önemli bir rol oynayabilir; ancak bu konuda yeterli veri bulunmamaktadır (Klontzas et al., 2016).

D3 vitamini

D vitamini, kalsiyum-fosfor homeostazı ve kemik mineralizasyonu açısından önemlidir. Eksikliğinin giderilmesi genel kemik sağlığı için anlamlı olmakla birlikte, D vitamini takviyesinin eksikliği olmayan hastalarda implant osseointegrasyonunu rutin olarak iyileştirdiğine dair klinik kanıtlar sınırlıdır.

Javed ve ark. tarafından osseointegrasyonda D3 vitamininin etkinliği üzerine yapılan çalışmada, dört kemirgen çalışması ve iki tavşan çalışmasını içeren altı deneysel çalışma yer almıştır (Javed et al., 2016). Bu çalışmaların sonuçları, implantların çevresinde D3 vitamini takviyesinin yeni kemik oluşumunu ve implantların osseointegrasyonunu (kemik-implant teması) artırdığını göstermiştir. Bununla birlikte, implantların osseointegrasyonunda D3 vitamininin rolü tartışmalıdır ve daha fazla araştırma gerektirmektedir.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, renin-anjiyotensin sistemini baskılayarak kemik metabolizmasını dolaylı etkileyebilir. Anjiyotensin II aracılı kemik rezorpsiyonuna ilişkin biyolojik bulgular bu ilaçların olası etkilerini açıklasa da dental implant osseointegrasyonu üzerindeki doğrudan klinik etkileri henüz net değildir.

Hipertansiyonu olan 65 yaş üstü 3887 hastayı kapsayan bir çalışmada, anjiyotensin II dönüştürücü enzim inhibitörlerinin kullanımı kadınlarda femur boynu kemik mineral yoğunluğunun

[1]Doç.Dr., Pamukkale Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi, Periodontoloji ABD, 0000-0002-5939-4783

(BMD) artmasıyla ilişkilendirilirken, erkeklerde ise femur boynu, total kalça ve lomber omurgada BMD'nin daha yüksek olduğu görülmüştür (Lynn et al., 2006).

Beta-blokerler

β-blokerler, sempatik sinir sistemi aracılığıyla kemik yeniden şekillenmesini etkileyebilir. Propranololün deneysel sıçan modelinde kemik-implant temasını ve kırık iyileşmesini artırdığı (Al-Subaie et al., 2016), nebivololün ise deneysel kırık iyileşmesinde olumlu sonuçlar verdiği bildirilmiştir (Metineren et al., 2017). Ancak bu sonuçlar β-blokerlerin implant başarısını artırmak amacıyla reçete edilmesini desteklemez.

Organik nitratlar

Organik nitratlar (ör. nitrogliserin) nitrik oksit aracılı sinyal yollarıyla kemik metabolizmasını etkileyebilir. Bununla birlikte nitrat tedavisinin implant-kemik arayüzüne doğrudan etkisini değerlendiren veriler sınırlıdır. Nitrogliserinin kemik yoğunluğu üzerindeki etkileri, osseointegrasyonun doğrudan göstergesi olarak yorumlanmamalıdır.

Transdermal nitrogliserinin uzun vadeli etkilerini inceleyen iki randomize çalışma, çelişkili sonuçlar ortaya koymuştur. İlk çalışmada, üç yıllık takip süresinin ardından, nitrogliserin uygulanmış olsun ya da olmasın, kalça ve lomber omurgadaki kemik yoğunluğu azalma oranları benzerdir (Wimalawansa et al., 2009). İkinci çalışmada ise nitrogliserin verilen kadınlarda hem kalça hem de bel omurgasında kemik yoğunluğunda anlamlı bir artış gözlemlenmiştir; bu durum, nitrogliserinin kemik yoğunluğunu artırdığı ve kemik erimesini azalttığı izlenimini vermektedir (Jamal et al., 2011). Ayrıca, Pouwels ve meslektaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada, organik nitritleri ihtiyaç duydukları için kullananlarda, idame dozu olarak alanlara kıyasla kalça kırığı

[1]Doç.Dr., Pamukkale Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi, Periodontoloji ABD, 0000-0002-5939-4783

riskinin önemli ölçüde daha düşük olduğu saptanmıştır (Pouwels et al., 2010).

Bu bulgular, organik nitratların osteoporoz veya implant osseointegrasyonunu iyileştirmek amacıyla kullanılmasını önermek için yeterli değildir.

Tiazid diüretikleri

Tiazid diüretikler, böbrekten kalsiyum atılımını azaltarak kalsiyum dengesini ve dolaylı olarak kemik metabolizmasını etkileyebilir. Tiazidlerin kemik mineral yoğunluğu ve kırık riski üzerindeki gözlemsel etkileri araştırılmıştır. Bununla birlikte bu sonuçların implant-kemik arayüzündeki doğrudan etkiyi gösterdiği varsayılamaz.

Diüretik tedavisine başlandıktan sonraki ilk günlerde kalça kırığı riski yaklaşık 2–3 kat artar. 28.703 kişiyi kapsayan sekiz yıllık bir çalışmada, kırık riskinin loop diüretik aldıktan sonraki ilk 7 gün içinde ve tiazid diüretik aldıktan sonraki ilk 8–14 gün içinde en yüksek olduğu saptanmıştır (Berry et al., 2013).

Yaklaşık 30.000 hastayı içeren 13 gözlemsel çalışmanın meta-analizi, tiazid diüretik kullanımının kalça kırığı riskini %18 oranında azalttığını göstermiştir. Bu koruyucu etki, tedavinin kesilmesinden yaklaşık 4 ay sonra ortadan kalkmıştır (Schoofs et al., 2003). Ayrıca, Kruse ve ark., tiazidlerin kemik metabolizması ve kırık riski üzerinde gösterdiği koruyucu etki açısından, dozajdan çok sürekli ve uzun süreli tedavinin daha önemli olduğunu savunmaktadır (Kruse et al., 2016).

Tiazid kullanımının bazı çalışmalarda daha düşük kırık riskiyle ilişkili olduğu bildirilse de implant osseointegrasyonuna ilişkin doğrudan klinik kanıtlar yetersizdir (Muncholm Thillemann, 2009).

[1]Doç.Dr., Pamukkale Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi, Periodontoloji ABD, 0000-0002-5939-4783

Osseointegrasyonu olumsuz etkileyebilecek ilaçlar ve belirsiz kanıtlar

Loop diüretikler

Furosemid ve bumetanid gibi loop diüretikler, böbrekten kalsiyum atılımını artırabilir ve uzun dönem kemik sağlığını dolaylı etkileyebilir.

Loop diüretiklerle kemik mineral yoğunluğunun azalması ve kırık riskinin artması arasında ilişkiler bildirilmiştir. Ancak eşlik eden hastalıklar ve düşme riski gibi karıştırıcı etkenler dikkate alınmalıdır. Dental implant osseointegrasyonuna ilişkin doğrudan kanıt sınırlıdır.

Yapılan bir meta-analiz, loop tipi diüretiklerin kullanımının genel kırık riski ve özellikle kalça kırığı riski ile pozitif bir ilişki gösterdiğini ortaya koymaktadır (Xiao et al., 2015). Ayrıca, Corrao ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, 2005–2009 döneminde toplam 81.617 İtalyan hastada antihipertansif ilaçların ve özellikle loop tipi diüretiklerin kullanımını, 2005–2009 döneminde toplam 81.617 İtalyan hastada kalça kırığı nedeniyle hastaneye yatış riskinin artmasıyla ilişkilendirmiştir (Corrao et al., 2015).

Loop diüretiklerin kırık riskiyle ilişkisi, implant başarısızlığına neden oldukları anlamına gelmez; bu konuda doğrudan klinik araştırmalara ihtiyaç vardır.

Nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar

Nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), COX enzimlerini inhibe ederek prostaglandin sentezini azaltır. Prostaglandinler erken kemik iyileşmesinde rol aldığından özellikle yüksek doz ve uzun süreli NSAİİ kullanımının kemik-implant arayüzünü olumsuz etkilemesi biyolojik açıdan olasıdır. Bununla birlikte etki; ilaç, doz, süre, deneysel model ve hasta özelliklerine

[1]Doç.Dr., Pamukkale Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi, Periodontoloji ABD, 0000-0002-5939-4783

göre değişir. Seçici siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörlerinin, bir deneysel modelde 6 hafta boyunca aralıksız olarak verildiğinde istatistiksel olarak daha az iç kemik büyümesine neden olduğu bulunmuştur; ancak 2 hafta boyunca uygulandığında, kemik iç büyümesini engellemediği görülmüştür (Goodman et al., 2005).

Selekoksib, bilateral total diz artroplastisi geçiren hastalarda perioperatif ağrı giderimi amacıyla uygulandığında kemik iç büyümesini veya kemik oluşumunu engellemediği görülmektedir (Hofmann et al., 2006). Meloksikam, deneysel fare modellerinde sürekli uygulama sonrasında titanyum implantların çevresindeki kortikal ve süngerimsi kemikte kemik iyileşmesini olumsuz etkilemektedir (Pablos et al., 2008). Gomes ve meslektaşları tarafından yapılan bir çalışma, hayvan çalışmalarında siklooksijenaz-2'yi (COX-2) inhibe eden herhangi bir ilacın osseointegrasyon sürecini olumsuz etkileyebileceğini ve bu ilaçların postoperatif dönemde özel bir dikkatle uygulanması gerektiğini göstermiştir (Gomes et al., 2015).

NSAID'ler ve eski nesil seçici olmayan COX-2 inhibitörleri, kırık iyileşmesini çeşitli derecelerde olumsuz etkiler. Modern COX-2 seçici inhibitörlerine gelince, literatürde net bir sonuç bulunmamaktadır; bu ilaçların kırık iyileşmesi üzerindeki etkisi doza ve uygulama süresine bağlıdır. Her halükârda, bu ilaçlar tercih edilmelidir ve uygulama süresi 10 günü geçmemelidir. Sigara içen, kortikosteroid kullanan, diabetes mellitus hastası olan ve kırıkta gecikmiş kaynama veya kaynamama belirtileri görülen hastalarda seçici COX-2 inhibitörlerinden kaçınılmalıdır (Boursinos et al., 2009). Buna rağmen, kırık hastalarında NSAID kullanımını yasaklayacak yeterli klinik veri bulunmamaktadır (Clarke & Lecky, 2005).

Sonuç olarak, antienflamatuvar ilaçların yanı sıra seçici COX-2 inhibitörleri de osseointegrasyon üzerinde olumsuz etkilere

[1]Doç.Dr., Pamukkale Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi, Periodontoloji ABD, 0000-0002-5939-4783

sahiptir. Genel olarak, seçici olsun ya da olmasın tüm NSAID'ler, mümkün olan en kısa tedavi süresi boyunca en düşük etkili dozda uygulanmalı ve hiçbir durumda iki NSAID ilacı aynı anda ağızdan alınmamalıdır. Bununla birlikte, kırık iyileşmesindeki etkilerine ilişkin literatür verileri hâlâ belirsizdir.

Kortikosteroidler

Kortikosteroidler, özellikle uzun süreli sistemik kullanımda osteoblast fonksiyonunu baskılayabilir ve kemik metabolizmasını olumsuz etkileyebilir. Bununla birlikte kısa süreli perioperatif kullanım ile kronik sistemik tedavi aynı risk düzeyinde değerlendirilmemelidir. İmplant osseointegrasyonu üzerindeki klinik etkileri konusunda kanıtlar sınırlı ve heterojendir; ilaç kullanımı tek başına mutlak kontrendikasyon olarak sunulmamalıdır (Petsinis et al., 2017).

Liu ve meslektaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada, 3 aydan uzun süreli glukokortikosteroid uygulamasının kırık iyileşmesini önemli ölçüde geciktirdiği ve kemiğin biyomekanik özelliklerini olumsuz etkilediği öne sürülmüştür (Liu et al., 2018).

Siklosporin A - Sisplatin - Metotreksat

Siklosporin A immünosüpresif, sisplatin antineoplastik, metotreksat ise doza ve endikasyona bağlı olarak immünmodülatör veya antineoplastik etkili bir ilaçtır. Bu ajanlar hücre proliferasyonu, bağışıklık yanıtı ve kemik yeniden şekillenmesini etkileyebilir. Siklosporin A uygulanan deneysel tavşan modellerinde peri-implant kemik parametrelerinde olumsuz bulgular bildirilmiştir (de Molon et al., 2017).

Sisplatin kemoterapisi, özellikle deneysel tavşan modellerinde kullanıldığında diş implantlarının osseointegrasyonu üzerinde olumsuz etkilere sahiptir (Al-Mahalawy et al., 2016). Ayrıca, Matheaus ve ark. tarafından yapılan deneysel bir tavşan

[1]Doç.Dr., Pamukkale Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi, Periodontoloji ABD, 0000-0002-5939-4783

çalışması, sisplatin kemoterapisinin implantların çevresindeki kemik rejenerasyonunu olumsuz etkilediği ve titanyum implantların entegrasyonunu tehlikeye attığı sonucuna varmıştır (Matheus et al., 2018).

Hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçların, özellikle diş implantlarının kemik iyileşmesi ve osseointegrasyonu üzerinde muhtemelen olumsuz etkileri vardır (Annussek et al., 2012). Ayrıca, köpekler üzerinde yapılan bir biyomekanik çalışma, metotreksatın kemik iyileşmesini ve implantların osseointegrasyonunu geciktirerek osseointegrasyon sürecine müdahale ettiğini göstermektedir (Tavakoli et al., 2018). Son olarak, Japonya'da yapılan bir çalışma, düşük doz metotreksatın kırık iyileşmesi sırasında endokondral kemik oluşumunun erken aşamasını etkilemediğini, ancak yüksek dozların yeni periosteal kemik oluşumunun ilerlemesini geciktirebileceğini ortaya koymuştur (Satoh et al., 2011).

Antibiyotikler

Antibiyotikler implant cerrahisinde enfeksiyonların önlenmesi veya tedavisi için kullanılabilir; ancak enfeksiyon kontrolü ile kemik-implant arayüzündeki doğrudan farmakolojik etki birbirinden ayrılmalıdır. Bazı antibiyotiklerin hücresel ve deneysel kırık iyileşmesi modellerinde olumsuz etkileri bildirilmiştir (Huddleston et al., 2000). Bu veriler, klinik gereklilik halinde antibiyotik kullanımından kaçınılması gerektiği anlamına gelmez.

Tavşanlar üzerinde yapılan bir başka deneysel çalışmada, sefazolin ve sefuroksim (ortopedide yaygın olarak kullanılan iki antibiyotik) terapötik dozlarda kırık iyileşmesi üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Çalışma, deneysel modelde sefuroksimin, sefazolinden daha fazla iyileşme sürecini bozduğu sonucuna varmıştır. Sonuçlar insanlarda da benzer ise, günlük klinik

[1]Doç.Dr., Pamukkale Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi, Periodontoloji ABD, 0000-0002-5939-4783

uygulamada kırık iyileşmesi sırasında sefuroksim kullanımından kaçınılmalıdır (Natividad-Pedreño et al., 2016).

Proton pompa inhibitörleri (PPI)

Proton pompa inhibitörleri (PPI'ler), midede mide asidi üretimini azaltmak için yaygın olarak kullanılan bir ilaç sınıfıdır. Kemik/implant arayüzündeki etki mekanizmaları dolaylıdır ve öncelikle gastrointestinal sistem üzerindeki etkileriyle ilgilidir. PPI'lar, mideye asit salgılamaktan sorumlu olan ve mide paryetal hücrelerinde bulunan bir enzim olan proton pompasına geri dönüşümsüz bir şekilde bağlanarak etki eder. Proton pompasının aktivitesini inhibe ederek, PPI'lar mide asidi üretimini önemli ölçüde azaltır ve bu da midenin asitlik seviyesinde bir düşüşe yol açar.

Kemik/implant arayüzü bağlamında, PPI'ların kullanımı, kemik sağlığı ve iyileşmesi üzerindeki potansiyel etkileri nedeniyle önem taşıyabilir. Mide asidi, kemik oluşumu ve yeniden şekillenmesi için gerekli olan kalsiyum gibi belirli minerallerin emiliminde hayati bir rol oynar. Mide asidi salgısını azaltarak PPI'lar, kalsiyum ve diğer minerallerin emilimini engelleyebilir ve bu da kemik metabolizmasını potansiyel olarak etkileyebilir. PPI'ların etkilerinin kemik/implant arayüzünü etkileyebileceği zaman net olarak tanımlanmamıştır ve bireyler arasında farklılık gösterebilir. PPI'lar genellikle ağız yoluyla alınır ve gastrointestinal sistemde emilir. Kan dolaşımına girdikten sonra, iskelet sistemi de dahil olmak üzere vücudun her yerine yayılabilirler. Ancak, kemik/implant arayüzü üzerindeki spesifik etkinin ortaya çıkması zaman alabilir ve PPI kullanım süresi ve dozu, kişinin genel kemik sağlığı ve diğer risk faktörlerinin varlığı gibi faktörlerden etkilenebilir. Uzun süreli PPI kullanımı ile artmış kırık riski veya bozulmuş kemik iyileşmesi arasında potansiyel bir ilişki olduğunu gösteren bazı kanıtlar bulunmakla birlikte, bu bulguların klinik

[1]Doç.Dr., Pamukkale Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi, Periodontoloji ABD, 0000-0002-5939-4783

önemi ve ilgili kesin mekanizmaların halen araştırılmakta olduğu unutulmamalıdır.

Birçok analiz, PPI tedavisinin kemik rejenerasyonunu ve osseointegrasyon sürecini etkilediğini, bunun da kemik kırılma riskinde artışa, kemik metabolizmasının bozulmasına ve kırık iyileşmesinde bozulmaya neden olduğunu desteklemiştir. Romanya'da yapılan bir derleme çalışması, ancak bu ilişkinin PPI kullanımından mı yoksa eşlik eden faktörlerden mi kaynaklandığını belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (Mester et al., 2019).

Almanya'da yapılan bir çalışma da benzer sonuçlara varmış ve bir PPI olan pantoprazolün, hem kemik oluşumunu hem de kemik yeniden şekillenmesini etkileyerek farelerde kırık iyileşmesini geciktirdiğini öne sürmüştür (Histing et al., 2012).

Antiepileptikler ve seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI)

Antiepileptiklerin ve seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI'lar) kemik/implant arayüzündeki etki mekanizması, birincil terapötik etkileriyle doğrudan ilişkili değildir; daha çok kemik metabolizması üzerindeki potansiyel etkileriyle ilgilidir. Nöbetleri ve belirli nörolojik bozuklukları yönetmek için kullanılan antiepileptik ilaçlar, çeşitli mekanizmalar yoluyla kemik sağlığını etkileyebilir. Fenitoin ve karbamazepin gibi bazı antiepileptik ilaçlar, kemik mineral yoğunluğunda azalma ve kırık riskinde artışla ilişkilendirilmiştir. Kemik üzerinde etki ettikleri kesin mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır; ancak bu ilaçlar D vitamini metabolizmasına müdahale edebilir, hormon düzeylerini değiştirebilir veya kemik döngüsünü etkileyebilir. Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar), esas olarak beyindeki serotonin konsantrasyonunu artırarak etki gösteren bir antidepresan ilaç sınıfıdır. Ana terapötik etkileri merkezi sinir sisteminde olmakla birlikte, SSRI'ların kemik metabolizması üzerinde de bir etkiye

[1]Doç.Dr., Pamukkale Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi, Periodontoloji ABD, 0000-0002-5939-4783

sahip olabileceğini gösteren kanıtlar bulunmaktadır. Serotoninin kemik düzenlemesinde rol oynadığı saptanmıştır ve SSRI'lar tarafından serotonin geri alımının engellenmesi, kemik yoğunluğunu ve kemik döngüsünü etkileyebilir. Antiepileptiklerin ve SSRI'ların etkilerinin kemik/implant arayüzünü etkileyebileceği kesin zaman noktası net olarak tanımlanmamıştır. Kemik metabolizması üzerindeki etki, ilaçlar uygulandıkça ve vücutta kararlı durum konsantrasyonlarına ulaştıkça zamanla kademeli olarak ortaya çıkabilir. İlaç kullanım süresi, hastanın bireysel özellikleri ve kemik sağlığını etkileyen diğer faktörlerin varlığı da kemik/implant arayüzü üzerindeki etkilerin zamanlamasını ve büyüklüğünü etkileyebilir. Türkiye'de yapılan deneysel bir çalışmada, antiepileptiklerin, özellikle de gabapentinin, deneysel bir tavşan modelinde kırık iyileşme sürecini, özellikle de kırığın histolojik bozulması ve biyomekanik mukavemeti açısından etkilediği öne sürülmüştür (Sofu et al., 2016).

Depresyon tedavisinde en yaygın olarak kullanılan ilaçlar olan seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI'lar), kemik oluşumunu azalttığı ve kırık riskini artırdığı bildirilmiştir. Osseointegrasyon kemik metabolizmasından etkilendiğinden, Kanada'da yapılan bir çalışma, SSRI tedavisinin diş implant entegrasyonunda başarısızlık riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu ve SSRI kullanan hastalarda ameliyat öncesi planlamanın gerekli olduğunu öne sürmüştür (Wu et al., 2014).

Antikoagülanlar

Antikoagülanlar, pıhtılaşma sistemini etkileyen ve implant cerrahisinde öncelikle kanama yönetimi açısından önem taşıyan ilaçlardır. Kemik metabolizması üzerindeki olası etkileri ilaç grupları arasında farklılık gösterir. Varfarin ve bazı heparinlerle yapılan deneysel çalışmalarda kemik-implant arayüzüne ilişkin olumsuz bulgular bildirilmiş; etkilerin implant yüzeyine göre

[1]Doç.Dr., Pamukkale Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi, Periodontoloji ABD, 0000-0002-5939-4783

değişebileceği belirtilmiştir (Callahan et al., 1995). Bu veriler, antikoagülan tedavinin yalnızca osseointegrasyon gerekçesiyle kesilmesini veya değiştirilmesini desteklemez.

3–6 ay boyunca düşük moleküler ağırlıklı heparinlerin uygulanması kırık riskini artırmayabilir; ancak özellikle kanser hastalarında ve yaşlılarda 24 aydan uzun süreli kullanım, kemik kaybı veya kırık riskinde artışa yol açar (Gajic-Veljanoski et al., 2016). Winkler ve arkadaşları tarafından yürütülen bu çalışma, doğrudan trombin inhibitörlerinin, heparinin kemik metabolizması üzerindeki olumsuz etkilerini önlemeye yardımcı olabileceğini öne süren ilk çalışmadır (Winkler et al., 2011).

Papathanasopoulos ve ark., deneysel koşullarda tinzaparin ve fondaparinuksun osteojenik ve kondrojenik farklılaşma üzerindeki etkilerini incelemiş; tinzaparinin mezenkimal hücre proliferasyonunu olumsuz etkileyebildiğini bildirmiştir (Papathanasopoulos et al., 2011).

Fondaparinuksun incelenen konsantrasyonlarda insan osteoblastları üzerinde belirgin inhibisyon göstermediği bildirilmiştir (Matziolis et al., 2003). Bununla birlikte in vitro bulgular klinikte antikoagülan seçimi için tek başına yeterli değildir.

Düşük moleküler ağırlıklı heparinlerin kemik biyolojisindeki kesin etki mekanizması tam olarak aydınlatılmış olmasa da, HLMW'lerin iyileşme sürecinin çok erken aşamalarında osteoblastlar ve bazal hücreler üzerinde doğrudan etki ederek süngerimsi kemik hacmini azalttığı görülmektedir (Handschin et al., 2005; Kapetanakis et al., 2015).

Enoksaparin ve rivaroksaban üzerine yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada, bu ilaçların kemik iyileşmesinin erken aşamaları üzerinde farklı etkileri olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte,

[1]Doç.Dr., Pamukkale Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi, Periodontoloji ABD, 0000-0002-5939-4783

enoksaparin, uygulanmaya başlandığı ilk haftadan itibaren mezenkimal hücrelerin yara bölgesine göç etme ve çoğalma olasılığını artırırken, aynı zamanda mezenkimal hücrelerin osteoblastlara farklılaşmasını engellemektedir; bu da kemik iyileşmesi üzerinde istenmeyen etkileri olduğu anlamına gelmektedir. Öte yandan, rivaroksabanın deneysel çalışmalarda mezenkimal hücrelerin metabolizması veya osteogenetik farklılaşma kapasitesi üzerinde önemli bir etkisi bulunmamaktadır(Pilge et al., 2016).

Sonuç ve gelecek perspektifleri

İlaçların implant osseointegrasyonu üzerindeki etkileri, kemik metabolizması ve iyileşme süreçleriyle etkileşimlerine bağlı olarak değişmektedir. Bisfosfonatlar, teriparatid ve statinler için özellikle deneysel modellerde olumlu sonuçlar bildirilirken, NSAİİ'ler, uzun süreli sistemik kortikosteroidler, bazı immünmodülatörler ve diğer ilaç grupları açısından olası riskler araştırılmaktadır. Bununla birlikte kemik mineral yoğunluğu, kırık iyileşmesi ve dental implant osseointegrasyonu birbirinden farklı sonlanımlardır. Kanıtların önemli bölümünün preklinik çalışmalardan gelmesi, yöntemsel heterojenlik ve uzun dönem klinik verilerin yetersizliği kesin önerileri sınırlandırmaktadır. İlaç tedavilerinin yalnızca osseointegrasyonu iyileştirmek amacıyla başlatılması, kesilmesi veya değiştirilmesi önerilmemelidir. Gelecekte iyi tasarlanmış prospektif klinik araştırmalar, lokal ilaç salınım sistemleri ve bireyselleştirilmiş risk değerlendirmeleri bu alandaki kanıtların güçlenmesine katkı sağlayabilir.

[1]Doç.Dr., Pamukkale Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi, Periodontoloji ABD, 0000-0002-5939-4783

Kaynaklar

Al-Mahalawy, H., Marei, H. F., Abuohashish, H., Alhawaj, H., Alrefaee, M., & Al-Jandan, B. (2016). Effects of cisplatin chemotherapy on the osseointegration of titanium implants. *J Craniomaxillofac Surg*, *44*(4), 337-346. https://doi.org/10.1016/j.jcms.2016.01.012

Al-Subaie, A. E., Laurenti, M., Abdallah, M. N., Tamimi, I., Yaghoubi, F., Eimar, H.,…Tamimi, F. (2016). Propranolol enhances bone healing and implant osseointegration in rats tibiae. *J Clin Periodontol*, *43*(12), 1160-1170. https://doi.org/10.1111/jcpe.12632

An, T., Hao, J., Sun, S., Li, R., Yang, M., Cheng, G., & Zou, M. (2017). Efficacy of statins for osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*, *28*(1), 47-57. https://doi.org/10.1007/s00198-016-3844-8

Annussek, T., Kleinheinz, J., Thomas, S., Joos, U., & Wermker, K. (2012). Short time administration of antirheumatic drugs - methotrexate as a strong inhibitor of osteoblast's proliferation in vitro. *Head Face Med*, *8*, 26. https://doi.org/10.1186/1746-160x-8-26

Ayukawa, Y., Okamura, A., & Koyano, K. (2004). Simvastatin promotes osteogenesis around titanium implants. *Clin Oral Implants Res*, *15*(3), 346-350. https://doi.org/10.1046/j.1600-0501.2003.01015.x

Berry, S. D., Zhu, Y., Choi, H., Kiel, D. P., & Zhang, Y. (2013). Diuretic initiation and the acute risk of hip fracture. *Osteoporosis International*, *24*(2), 689-695.

Boursinos, L. A., Karachalios, T., Poultsides, L., & Malizos, K. N. (2009). Do steroids, conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs and selective Cox-2 inhibitors adversely

[1]Doç.Dr., Pamukkale Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi, Periodontoloji ABD, 0000-0002-5939-4783

affect fracture healing? *J Musculoskelet Neuronal Interact*, *9*(1), 44-52.

Branemark, P.-I. (1983). Osseointegration and its experimental background. *The Journal of prosthetic dentistry*, *50*(3), 399-410.

Callahan, B. C., Lisecki, E. J., Banks, R. E., Dalton, J. E., Cook, S. D., & Wolff, J. D. (1995). The effect of warfarin on the attachment of bone to hydroxyapatite-coated and uncoated porous implants. *J Bone Joint Surg Am*, *77*(2), 225-230. https://doi.org/10.2106/00004623-199502000-00008

Chacon, G. E., Stine, E. A., Larsen, P. E., Beck, F. M., & McGlumphy, E. A. (2006). Effect of alendronate on endosseous implant integration: an in vivo study in rabbits. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, *64*(7), 1005-1009.

Chen, B., Li, Y., Yang, X., Xu, H., & Xie, D. (2013). Zoledronic acid enhances bone-implant osseointegration more than alendronate and strontium ranelate in ovariectomized rats. *Osteoporosis International*, *24*(7), 2115-2121.

Clarke, S., & Lecky, F. (2005). Do non-steroidal anti-inflammatory drugs cause a delay in fracture healing? *Emergency Medicine Journal*, *22*(9), 652-653. https://doi.org/10.1136/emj.2005.028647

Corrao, G., Mazzola, P., Monzio Compagnoni, M., Rea, F., Merlino, L., Annoni, G., & Mancia, G. (2015). Antihypertensive Medications, Loop Diuretics, and Risk of Hip Fracture in the Elderly: A Population-Based Cohort Study of 81,617 Italian Patients Newly Treated Between 2005 and 2009. *Drugs & Aging*, *32*(11), 927-936. https://doi.org/10.1007/s40266-015-0306-5

de Molon, R. S., Sakakura, C. E., Faeda, R. S., Sartori, R., Palhares, D., Margonar, R., & Marcantonio, E., Jr. (2017). Effect of the

[1]Doç.Dr., Pamukkale Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi, Periodontoloji ABD, 0000-0002-5939-4783

long-term administration of Cyclosporine A on bone healing around osseointegrated titanium implants: A histomorphometric study in the rabbit tibia. *Microsc Res Tech*, *80*(9), 1000-1008. https://doi.org/10.1002/jemt.22894

Eberhardt, C., Habermann, B., Möller, S., Schwarz, M., Bauss, F., & Kurth, A. H. (2007). The bisphosphonate ibandronate accelerates osseointegration of hydroxyapatite-coated cementless implants in an animal model. *Journal of Orthopaedic Science*, *12*(1), 61-66.

Eberhardt, C., Stumpf, U., Brankamp, J., Schwarz, M., & Kurth, A. H. (2006). Osseointegration of cementless implants with different bisphosphonate regimens. *Clinical Orthopaedics and Related Research (1976-2007)*, *447*, 195-200.

Fang, W., Zhao, S., He, F., Liu, L., & Yang, G. (2015). Influence of simvastatin-loaded implants on osseointegration in an ovariectomized animal model. *Biomed Res Int*, *2015*, 831504. https://doi.org/10.1155/2015/831504

Gajic-Veljanoski, O., Phua, C. W., Shah, P. S., & Cheung, A. M. (2016). Effects of Long-Term Low-Molecular-Weight Heparin on Fractures and Bone Density in Non-Pregnant Adults: A Systematic Review With Meta-Analysis. *J Gen Intern Med*, *31*(8), 947-957. https://doi.org/10.1007/s11606-016-3603-8

Gomes, F. I., Aragão, M. G., de Paulo Teixeira Pinto, V., Gondim, D. V., Barroso, F. C., Silva, A. A.,…Chaves, H. V. (2015). Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on osseointegration: a review. *J Oral Implantol*, *41*(2), 219-230. https://doi.org/10.1563/aaid-joi-d-13-00125

Goodman, S. B., Ma, T., Mitsunaga, L., Miyanishi, K., Genovese, M. C., & Smith, R. L. (2005). Temporal effects of a COX-2-

[1]Doç.Dr., Pamukkale Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi, Periodontoloji ABD, 0000-0002-5939-4783

selective NSAID on bone ingrowth. *J Biomed Mater Res A*, *72*(3), 279-287. https://doi.org/10.1002/jbm.a.30231

Handschin, A. E., Trentz, O. A., Hoerstrup, S. P., Kock, H. J., Wanner, G. A., & Trentz, O. (2005). Effect of low molecular weight heparin (dalteparin) and fondaparinux (Arixtra) on human osteoblasts in vitro. *Br J Surg*, *92*(2), 177-183. https://doi.org/10.1002/bjs.4809

Histing, T., Stenger, D., Scheuer, C., Metzger, W., Garcia, P., Holstein, J. H.,…Menger, M. D. (2012). Pantoprazole, a proton pump inhibitor, delays fracture healing in mice. *Calcif Tissue Int*, *90*(6), 507-514. https://doi.org/10.1007/s00223-012-9601-x

Hofmann, A. A., Bloebaum, R. D., Koller, K. E., & Lahav, A. (2006). Does celecoxib have an adverse effect on bone remodeling and ingrowth in humans? *Clin Orthop Relat Res*, *452*, 200-204. https://doi.org/10.1097/01.blo.0000238838.18799.61

Huang, T. W., Chuang, P. Y., Lin, S. J., Lee, C. Y., Huang, K. C., Shih, H. N.,…Shen, W. J. (2016). Teriparatide Improves Fracture Healing and Early Functional Recovery in Treatment of Osteoporotic Intertrochanteric Fractures. *Medicine (Baltimore)*, *95*(19), e3626. https://doi.org/10.1097/md.0000000000003626

Huddleston, P. M., Steckelberg, J. M., Hanssen, A. D., Rouse, M. S., Bolander, M. E., & Patel, R. (2000). Ciprofloxacin inhibition of experimental fracture healing. *J Bone Joint Surg Am*, *82*(2), 161-173. https://doi.org/10.2106/00004623-200002000-00002

Jamal, S. A., Hamilton, C. J., Eastell, R., & Cummings, S. R. (2011). Effect of nitroglycerin ointment on bone density and strength in postmenopausal women: a randomized trial. *Jama*, *305*(8), 800-807. https://doi.org/10.1001/jama.2011.176

[1]Doç.Dr., Pamukkale Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi, Periodontoloji ABD, 0000-0002-5939-4783

Javed, F., Malmstrom, H., Kellesarian, S. V., Al-Kheraif, A. A., Vohra, F., & Romanos, G. E. (2016). Efficacy of Vitamin D3 Supplementation on Osseointegration of Implants. *Implant Dent*, *25*(2), 281-287. https://doi.org/10.1097/id.0000000000000390

Kapetanakis, S., Nastoulis, E., Demesticha, T., & Demetriou, T. (2015). The Effect of Low Molecular Weight Heparins on Fracture Healing. *Open Orthop J*, *9*, 226-236. https://doi.org/10.2174/1874325001509010226

Kapetanou, A. G., Savvidis, M. S., Potoupnis, M. E., Petsatodis, G. E., Kirkos, J. M., & Kapetanos, G. A. (2017). The effect of a new oral anticoagulant (Rivaroxaban) on implants pull-out strength. An experimental study in rats. *Journal of Frailty, Sarcopenia and Falls*, *2*(1), 1.

Kellesarian, S., Abduljabbar, T., Vohra, F., Malignaggi, V., Malmstrom, H., Romanos, G., & Javed, F. (2017). Role of local alendronate delivery on the osseointegration of implants: a systematic review and meta-analysis. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, *46*(7), 912-921.

Kellesarian, S. V., Al Amri, M. D., Al-Kheraif, A. A., Ghanem, A., Malmstrom, H., & Javed, F. (2017). Efficacy of Local and Systemic Statin Delivery on the Osseointegration of Implants: A Systematic Review. *Int J Oral Maxillofac Implants*, *32*(3), 497-506. https://doi.org/10.11607/jomi.4955

Klontzas, M. E., Kenanidis, E. I., MacFarlane, R. J., Michail, T., Potoupnis, M. E., Heliotis, M.,…Tsiridis, E. (2016). Investigational drugs for fracture healing: preclinical & clinical data. *Expert Opin Investig Drugs*, *25*(5), 585-596. https://doi.org/10.1517/13543784.2016.1161757

[1]Doç.Dr., Pamukkale Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi, Periodontoloji ABD, 0000-0002-5939-4783

Kruse, C., Eiken, P., & Vestergaard, P. (2016). Continuous and long-term treatment is more important than dosage for the protective effect of thiazide use on bone metabolism and fracture risk. *Journal of Internal Medicine*, *279*(1), 110-122.

Li, Y.-T., Cai, H.-F., & Zhang, Z.-L. (2015). Timing of the initiation of bisphosphonates after surgery for fracture healing: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporosis International*, *26*(2), 431-441.

Li, Y., Li, X., Bao, C., Chen, Q., Zhang, H., & Hu, J. (2013). Promotion of peri-implant bone healing by systemically administered parathyroid hormone (1-34) and zoledronic acid adsorbed onto the implant surface. *Osteoporosis International*, *24*(3), 1063-1071.

Liu, Y. Z., Akhter, M. P., Gao, X., Wang, X. Y., Wang, X. B., Zhao, G.,…Cui, L. (2018). Glucocorticoid-induced delayed fracture healing and impaired bone biomechanical properties in mice. *Clin Interv Aging*, *13*, 1465-1474. https://doi.org/10.2147/cia.S167431

Lynn, H., Kwok, T., Wong, S. Y., Woo, J., & Leung, P. C. (2006). Angiotensin converting enzyme inhibitor use is associated with higher bone mineral density in elderly Chinese. *Bone*, *38*(4), 584-588. https://doi.org/10.1016/j.bone.2005.09.011

Matheus, H. R., Ervolino, E., Faleiros, P. L., Novaes, V. C. N., Theodoro, L. H., Garcia, V. G., & de Almeida, J. M. (2018). Cisplatin chemotherapy impairs the peri-implant bone repair around titanium implants: An in vivo study in rats. *J Clin Periodontol*, *45*(2), 241-252. https://doi.org/10.1111/jcpe.12824

Matziolis, G., Perka, C., Disch, A., & Zippel, H. (2003). Effects of fondaparinux compared with dalteparin, enoxaparin and unfractionated heparin on human osteoblasts. *Calcif Tissue*

[1]Doç.Dr., Pamukkale Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi, Periodontoloji ABD, 0000-0002-5939-4783

Int, *73*(4), 370-379. https://doi.org/10.1007/s00223-002-2091-5

Mavrogenis, A., Dimitriou, R., Parvizi, J., & Babis, G. C. (2009). Biology of implant osseointegration. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, *9*(2), 61-71.

Mester, A., Apostu, D., Ciobanu, L., Piciu, A., Lucaciu, O., Campian, R. S.,…Bran, S. (2019). The impact of proton pump inhibitors on bone regeneration and implant osseointegration. *Drug Metab Rev*, *51*(3), 330-339. https://doi.org/10.1080/03602532.2019.1610767

Metineren, H., Dülgeroğlu, T. C., Metineren, M. H., & Aydın, E. (2017). Effect of nebivolol on fracture healing: An experimental rat model. *Advances in Clinical & Experimental Medicine*, *26*(6), 919.

Molvik, H., & Khan, W. (2015). Bisphosphonates and their influence on fracture healing: a systematic review. *Osteoporosis International*, *26*(4), 1251-1260.

Muncholm Thillemann, T. (2009). Use of medications and risk of revision after primary total hip arthroplasty. *Acta orthopaedica*, *80*(338), 1-36.

Natividad-Pedreño, M., Nuñez-Chia, A., Cobo-Valenzuela, N., Alcantara-Martos, T., Carrascal, M. T., & Delgado-Martinez, A. D. (2016). Effect of cefazolin and cefuroxime on fracture healing in rats. *Injury*, *47 Suppl 3*, S3-s6. https://doi.org/10.1016/s0020-1383(16)30599-x

Pablos, A. B., Ramalho, S. A., König, B., Jr., Furuse, C., de Araújo, V. C., & Cury, P. R. (2008). Effect of meloxicam and diclofenac sodium on peri-implant bone healing in rats. *J Periodontol*, *79*(2), 300-306. https://doi.org/10.1902/jop.2008.070301

[1]Doç.Dr., Pamukkale Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi, Periodontoloji ABD, 0000-0002-5939-4783

Papathanasopoulos, A., Kouroupis, D., Henshaw, K., McGonagle, D., Jones, E. A., & Giannoudis, P. V. (2011). Effects of antithrombotic drugs fondaparinux and tinzaparin on in vitro proliferation and osteogenic and chondrogenic differentiation of bone-derived mesenchymal stem cells. *J Orthop Res*, *29*(9), 1327-1335. https://doi.org/10.1002/jor.21405

Petsinis, V., Kamperos, G., Alexandridi, F., & Alexandridis, K. (2017). The impact of glucocorticosteroids administered for systemic diseases on the osseointegration and survival of dental implants placed without bone grafting-A retrospective study in 31 patients. *J Craniomaxillofac Surg*, *45*(8), 1197-1200. https://doi.org/10.1016/j.jcms.2017.05.023

Pilge, H., Fröbel, J., Prodinger, P. M., Mrotzek, S. J., Fischer, J. C., Zilkens, C.,…Krauspe, R. (2016). Enoxaparin and rivaroxaban have different effects on human mesenchymal stromal cells in the early stages of bone healing. *Bone Joint Res*, *5*(3), 95-100. https://doi.org/10.1302/2046-3758.53.2000595

Pouwels, S., Lalmohamed, A., van Staa, T., Cooper, C., Souverein, P., Leufkens, H. G.,…de Vries, F. (2010). Use of organic nitrates and the risk of hip fracture: a population-based case-control study. *J Clin Endocrinol Metab*, *95*(4), 1924-1931. https://doi.org/10.1210/jc.2009-2342

Satoh, K., Mark, H., Zachrisson, P., Rydevik, B., Byröd, G., Kikuchi, S.,…Sekiguchi, M. (2011). Effect of methotrexate on fracture healing. *Fukushima J Med Sci*, *57*(1), 11-18. https://doi.org/10.5387/fms.57.11

Schoofs, M. W., Van Der Klift, M., Hofman, A., De Laet, C. E., Herings, R. M., Stijnen, T.,…Stricker, B. H. C. (2003).

[1]Doç.Dr., Pamukkale Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi, Periodontoloji ABD, 0000-0002-5939-4783

Thiazide diuretics and the risk for hip fracture. *Annals of Internal Medicine*, *139*(6), 476-482.

Shi, Z., Zhou, H., Pan, B., Lu, L., Liu, J., Kang, Y.,…Feng, S. (2016). Effectiveness of teriparatide on fracture healing: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*, *11*(12), e0168691.

Skripitz, R., & Aspenberg, P. (2001). Implant fixation enhanced by intermittent treatment with parathyroid hormone. *The Journal of Bone & Joint Surgery British Volume*, *83*(3), 437-440.

Skripitz, R., Böhling, S., Rüther, W., & Aspenberg, P. (2005). Stimulation of implant fixation by parathyroid hormone (1–34)—a histomorphometric comparison of PMMA cement and stainless steel. *Journal of orthopaedic research*, *23*(6), 1266-1270.

Sofu, H., Kockara, N., Aydin, B. K., Suleyman, B., Tayfur, M., & Malkoc, I. (2016). Should orthopedic surgeons consider the effects of gabapentin administration on bone healing while treating a long bone fracture: experimental study in a rat model. *Sicot j*, *2*, 36. https://doi.org/10.1051/sicotj/2016028

Tavakoli, M., Yaghini, J., Abed, A. M., Malekzadeh, M., & Maleki, D. (2018). Evaluation of Effect of Low-Dose Methotrexate on Osseointegration of Implants: A Biomechanical Study on Dogs. *Open Dent J*, *12*, 546-554. https://doi.org/10.2174/1874210601812010546

Wimalawansa, S. J., Grimes, J. P., Wilson, A. C., & Hoover, D. R. (2009). Transdermal nitroglycerin therapy may not prevent early postmenopausal bone loss. *J Clin Endocrinol Metab*, *94*(9), 3356-3364. https://doi.org/10.1210/jc.2008-2225

Winkler, T., Perka, C., Matziolis, D., & Matziolis, G. (2011). Effect of a direct thrombin inhibitor compared with dalteparin and

[1]Doç.Dr., Pamukkale Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi, Periodontoloji ABD, 0000-0002-5939-4783

unfractionated heparin on human osteoblasts. *Open Orthop J*, *5*, 52-58. https://doi.org/10.2174/1874325001105010052

Wu, X., Al-Abedalla, K., Rastikerdar, E., Abi Nader, S., Daniel, N. G., Nicolau, B., & Tamimi, F. (2014). Selective serotonin reuptake inhibitors and the risk of osseointegrated implant failure: a cohort study. *J Dent Res*, *93*(11), 1054-1061. https://doi.org/10.1177/0022034514549378

Xiao, F., Qu, X., Zhai, Z., Jiang, C., Li, H., Liu, X.,…Gu, D. (2015). Association between loop diuretic use and fracture risk. *Osteoporos Int*, *26*(2), 775-784. https://doi.org/10.1007/s00198-014-2979-8

[1]Doç.Dr., Pamukkale Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi, Periodontoloji ABD, 0000-0002-5939-4783


BİDGE