

Haziran, 2026

PERİODONTOLOJİ ALANINDA TEORİ VE UYGULAMALAR

EDİTÖR

DOÇ. DR. ELİF ESRA ÖZMEN ÜNÜVAR

DOI: 10.5281/zenodo.21026620

Periodontoloji Alanında Teori ve Uygulamalar

Editör

Doç. Dr. Elif Esra Özmen Ünüvar

İmtiyaz Sahibi
Platanus Publishing®

Editör
Doç. Dr. Elif Esra Özmen Ünüvar

Kapak & Mizanpaj & Sosyal Medya
Platanus Yayın Grubu

Birinci Basım
Haziran, 2026

Yayımcı Sertifika No
45813

ISBN
978-625-8513-91-2

©copyright
Bu kitabın yayım hakkı Platanus Publishing'e aittir. Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin alınmadan hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Adres: Natoyolu Cad. Fahri Korutürk Mah. 157/B, 06480,
Mamak, Ankara, Türkiye.

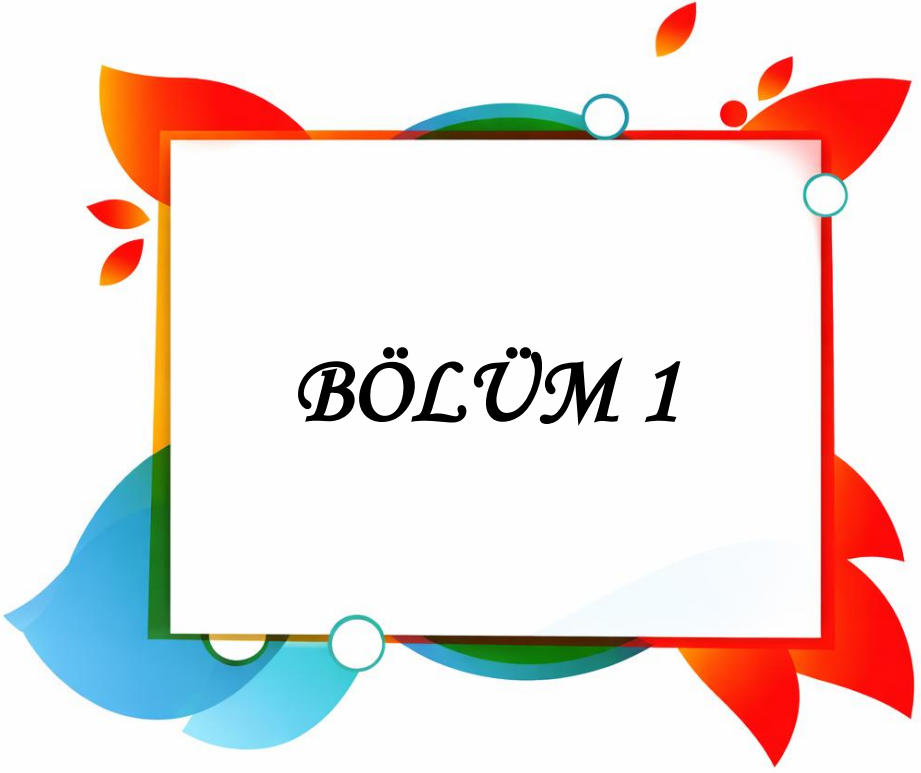
Telefon: +90 312 390 1 118
web: www.platanuspublishing.com
e-mail: platanuskita@gmail.com



Platanus Publishing®

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1.....	5
Peri-implant Hastalıklarda Yapay Zekâ ve Dijital Risk Değerlendirmesi Doğan Göral	
BÖLÜM 2.....	25
Periodontolojide Yapay Zekâ Uygulamaları: Teşhis, Prognoz ve Tedavi Planlamasında Yeni Dönem Bülent Ulaştan	
BÖLÜM 3.....	35
Periodontal Hastalık ile Erken Doğum ve Düşük Ağırlıklı Doğum Arasındaki İlişki İzzet Melih Gürkan & Sibel Özdemir & Hakan Özdemir	
BÖLÜM 4.....	51
Periodontal Patogenez ve Konak Modulatör Ajanı Olarak Melatonin Akın Halil Koyuncu	
BÖLÜM 5.....	73
in Periodontal Health and Disease: Inflammation Resolution and Tissue Homeostasis Nuray Ercan	



BÖLÜM 1

Peri-implant Hastalıklarda Yapay Zekâ ve Dijital Risk Değerlendirmesi

Doğan Göral¹

1. Giriş

Dental implantlar, eksik dişlerin giderilmesinde uzun dönem yüksek başarı oranları ve fonksiyonel avantajları sebebiyle günümüzde en yaygın kullanılan tedavi seçeneklerinden biridir. İmplant yüzey teknolojilerinde son yıllarda yaşanan gelişmeler, uygulanan cerrahi tekniklerin standardize edilmesi ve dijital planlama sistemlerinin yaygınlaşması sebebiyle dental implant tedavisinin öngörülebilirliği ciddi ölçüde artmıştır (Derks ve Tomasi, 2015; Berglundh ve ark., 2018).

Dental implant uygulamalarındaki artış, implant ı çevreleyen dokularda meydana gelen biyolojik komplikasyonların ayrı bir başlık altında toplanmasına sebep olmuş ve peri-implant hastalıklar dental implantolojinin irdelenmesi gereken temel araştırma alanlarından biri haline gelmiştir (Schwarz ve ark., 2018). Günümüzde dental implantlarda meydana gelen başarısızlıkların önemli bir bölümü, peri-implant dokulardaki inflamatuvar süreçlerle ilişkili olduğu kabul edilmektedir (Dreyer ve ark., 2018).

Peri-implant hastalıklar, peri-implant mukozitis ve peri-implantitis olmak üzere ikiye ayrılır. Peri-implant mukozitis, implant çevresindeki yumuşak dokularla sınırlı inflamasyon ile karakterize şartlar yerine getirildiğinde geri dönüşümü mümkün olan hastalık türü olarak tanımlanırken; peri-implantitis, inflamasyonun alveolar kemikte ilerleyici kayıba eşlik ettiği daha ciddi bir patolojik süreç olarak kabul edilmektedir (Heitz-Mayfield ve Salvi, 2018; Berglundh ve ark., 2018).

Epidemiyolojik çalışmalar peri-implant mukozitisin dental implant uygulanan hastaların yaklaşık yarısında görülebildiğini, peri-implantitis görülme sıklığının ise %15–25 arasında değişebildiğini göstermektedir (Derks ve Tomasi, 2015; Galarraga-Vinueza ve ark., 2025). Bu veriler, peri-implant hastalıkların sadece hastayı ilgilendiren bir klinik problem değil, aynı zamanda bir halk sağlığı sorunu olduğu ortaya koyulmaktadır (Heitz-Mayfield ve Salvi, 2018).

Peri-implantitisin etiyolojisinde multifaktöriyel faktörler etkilidir. Periodontitis öyküsü, sigara kullanımı, yetersiz plak kontrolü, kontrolsüz diyabet,

¹ Uzman Dt., Periodontoloji ABD., Özel Dekadent Ağız ve Diş Sağlığı Polikliniği Darıca/Kocaeli, ORCID ID: 0009-0001-7048-5520

düzensiz hekim ziyaretleri ve hastanın kullandığı protez tipleri; Periimplantitis ile ilişkilendirilen başlıca risk faktörleri arasında yer almaktadır (Karoussis ve ark., 2003; Levin ve Schwartz-Arad, 2005; Monje ve ark., 2017). Ancak bu risk faktörlerinin birbirleriyle etkileşimleri sebebiyle hangi hastada peri-implantitis gelişeceğini veya hangi implantın ilerleyen yıllarda komplikasyon göstereceğini tahmin etmek her zaman mümkün değildir (Jordan ve Mitchell, 2015).

Geleneksel risk değerlendirme yöntemleri klinik muayenede elde edilen bulgulara, radyografik incelemelere ve hekimin klinik deneyimine göre uygulanır. Sondalama derinliği, kanama indeksi, plak varlığı ve marjinal kemik seviyesi gibi parametreler peri-implant dokuların teşhis ve tedavisi için kullanılmaktadır (Bornstein ve ark., 2014; Schwarz ve ark., 2018). Bu yöntemlerin çoğu mevcut hastalık durumunu teşhis etmeye yönelik olup gelecekteki riskin tahmini konusunda sağladığı bilgi sınırlıdır.

Son yıllarda sağlık alanında gerçekleşen dijitalleşme, klinik karar verme sürecinde veri temelli yaklaşımların önemini artırmıştır. Sağlık veri tabanı, üç boyutlu görüntüleme sistemleri, intraoral tarayıcılar ve hasta takip platformları sayesinde hastalar hakkında birçok klinik veri elde edilebilmektedir (Joda ve ark., 2020). Yaşanan bu gelişmeler ışığında, geleneksel istatistiksel yöntemler kullanılarak analiz edilmesi güç olan karmaşık veri kümelerinin değerlendirilmesi için hekimlerin yeni teknolojilere olan ihtiyacı artmıştır.

Yapay zekâ, büyük veri kümelerini işleyebilen, bu örüntüleri tanımlayabilen ve karar verme süreçlerini destekleyebilen bilgisayar sistemlerini ifade etmektedir (Russell ve Norvig, 2021). Özellikle makine ve derin öğrenme algoritmaları, tıbbın birçok alanında tanısallık doğruluğu artırma, risk tahmini yapma ve klinik kararlarda destekleyici olma amacıyla kullanılmaktadır (Jordan ve Mitchell, 2015; LeCun ve ark., 2015; Topol, 2019).

Yapay zekâ uygulamaları diş hekimliği alanında başlangıçta radyolojik görüntülerin analizi üzerine yoğunlaşmış olsa da günümüzde klinik teşhis, tedavi planlaması, prognoz tahmini ve hasta yönetimi gibi çok daha geniş alanlarda kullanılmaktadır (Schwendicke ve ark., 2020). İmplantolojide ise yapay zekâ destekli sistemlerin marjinal kemik kaybının yapay zeka tarafından değerlendirilmesi, dental implantların osteointegrasyon başarısının tahmin edilmesi ve peri-implant hastalıkların erken teşhisi amacıyla kullanılmaya başlandığı bildirilmektedir (Schwendicke ve Krois, 2022; Mugri, 2025).

Yapay zekâ temelli risk değerlendirme sistemleri, çok sayıda klinik ve biyolojik değişkeni aynı anda analiz ederek kişiselleştirilmiş hasta risk profilleri oluşturabilme potansiyeline sahiptir. Bu yaklaşım, yalnızca mevcut hastalığın tanımlanmasını değil, aynı zamanda gelecekte ortaya çıkabilecek komplikasyonlarında tahmin edilebilmesini sağlayabilir (Rajpurkar ve ark.,

2022). Böylece dental implant kontrol programlarının daha kişiselleştirilmiş bir yapıya dönüşmesi amaçlanabilir.

Bu bölümün amacı, peri-implant hastalıklarda risk değerlendirme kavramını güncel literatür desteğiyle incelemek, yapay zekâ ve dijital teknolojilerin bu alandaki mevcut kullanım alanlarını değerlendirmek ve gelecekteki klinik uygulamalara olası katkılarını tartışmaktır.

Günümüzde peri-implantitis, implant tedavisinin uzun dönem başarısını tehdit eden en önemli komplikasyonlardan biri olarak kabul edilmektedir (Derks ve Tomasi, 2015). Hastalığın başlangıcında dental biyofilm temel etiyolojik faktör olmakla birlikte, tek başına mevcut olan mikrobiyal yük peri-implantitis oluşumunu açıklamak için yeterli değildir. Klinik ve epidemiyolojik çalışmalar, hastalık gelişiminde çok sayıda sistemik, davranışsal ve lokal faktörün birlikte rol oynadığını göstermektedir (Dreyer ve ark., 2018).

Bu nedenle günümüzde peri-implantitis, yalnızca enfeksiyöz bir hastalık olarak değil, mikrobiyal faktörler ile konak yanıtının etkileşimi sonucunda ortaya çıkan multifaktöriyel bir süreç olarak değerlendirilmektedir (Schwarz ve ark., 2018). Risk faktörlerinin doğru şekilde tanımlanması ve değerlendirilmesi, peri-implant hastalıkların önlenmesinde ve erken dönemde yönetilmesinde kritik öneme sahiptir (Derks ve Tomasi, 2015).

2.1. Geçirilmiş Periodontitis Öyküsü

Geçirilmiş periodontitis öyküsü, peri-implantitis için en güçlü risk faktörlerinden biri olarak kabul edilmektedir (Karoussis ve ark., 2003). Periodontal hastalık geçmişine sahip bireylerde dental implant çevresinde meydana gelen inflamasyonun, alveolar kemik kaybının daha sık görüldüğü bildirilmiştir (Derks ve Tomasi, 2015).

Bu ilişkinin temelinde periodontal hastalıklara sebep olan mikroorganizmaların dental implant etrafına kolonizasyonu, konağın verdiği inflamatuvar yanıt ve periodontal açıdan duyarlı bireylerdeki biyolojik yatkınlık yer almaktadır (Heitz-Mayfield ve Salvi, 2018). Uzun dönem takip çalışmalarında, periodontitis öyküsü bulunan bireylerde implant kayıplarının ve peri-implantitis görülme sıklığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Roccuzzo ve ark., 2010).

Bu nedenle implant tedavisi planlanan bireylerde periodontal durumun ayrıntılı değerlendirilmesi ve aktif periodontal enfeksiyonların tedavi edilmesi önerilmektedir (Dreyer ve ark., 2018).

2.2. Sigara Kullanımı

Sigara kullanımı peri-implant hastalıklarla ilişkisi kanıtlanmış risk faktörlerinden biridir (Levin ve Schwartz-Arad, 2005). Sigara tüketimi damarsal

yapıyı, hücrel immün yanıtı ve yara iyileşmesini olumsuz etkileyerek implant çevresi dokuların savunma kapasitesini azaltmaktadır (Derks ve Tomasi, 2015).

Nikotin ve içerdiği diğer toksik bileşenlerin fibroblast fonksiyonlarını baskıladığı, osteoblast aktivitesini azalttığı ve inflamatuvar yanıtı değiştirdiği yapılan çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (Levin ve Schwartz-Arad, 2005). Bu biyolojik etkiler sonucunda sigara kullanan bireylerde daha fazla marjinal kemik kaybı ve daha yüksek peri-implantitis prevalansı gözlenmektedir (Dreyer ve ark., 2018).

Meta-analizler sigara kullanımının yalnızca implant başarısızlığı ile ilgili değil, aynı zamanda peri-implant hastalıkların prognozu ile de ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (Dreyer ve ark., 2018).

2.3. Diyabet ve Sistemik Hastalıklar

Diyabetes mellitus, özellikle glisemik kontrolün yetersiz olduğu durumlarda peri-implant hastalık riskini artırabilen önemli sistemik faktörlerden biridir (Monje ve ark., 2017). Hiperglisemi; nötrofil fonksiyonlarını, kollajen metabolizmasını ve kemik iyileşmesini etkileyerek implant çevresi dokuların biyolojik dengesini bozabilmektedir.

İleri glikasyon son ürünlerinin (Advanced Glycation End Products – AGEs) birikimi inflamatuvar yanıtın şiddetlenmesine ve kemik metabolizmasının bozulmasına neden olur. (Monje ve ark., 2017). Klinik çalışmalar kontrolsüz diyabetli bireylerde daha derin cepler, daha fazla kanama ve artmış alveolar kemik kaybı görülebilmektedir.

Bununla birlikte güncel literatür, kontrol altına alınmış diyabetli bireylerde implant tedavisinin yüksek başarı oranları göstermektedir. Bu nedenle diyabet varlığından çok kontrol altında olup olmamasının değerlendirilmesi önem taşır (Monje ve ark., 2017).

2.4. Oral Hijyen ve Destekleyici Bakım Programları

Dental biyofilm peri-implant hastalıkların gelişiminde temel etiyolojik faktörlerden biridir. (Heitz-Mayfield ve Salvi, 2018). Yetersiz plak kontrolü sonucunda implant yüzeyinde mikrobiyal birikimi meydana gelir ve inflamatuvar süreci başlar.

Düzenli bakım programlarına katılmayan bireylerde peri-implantitis görülme sıklığının belirgin şekilde arttığı bildirilmiştir (Roccuzzo ve ark., 2010). Destekleyici periodontal tedavi programları implant çevresi dokuların sağlığının korunmasında önemli rol oynamaktadır.

İmplant tedavisinin uzun dönem başarısı sadece cerrahi ve protetik uygulamaların kalitesiyle değil, hastanın düzenli kontrollerine gösterdiği uyum ile de ilişkilidir. Bu nedenle implant hastalarının düzenli klinik kontroller ve

profesyonel bakım programları ile takip edilmesi önerilir. (Heitz-Mayfield ve Salvi, 2018).

2.5. Lokal Risk Faktörleri

Peri-implant hastalıkların oluşmasında lokal faktörler de önemli rol oynamaktadır. Özellikle rezidüel sement kalıntıları, plak retansiyonuna neden olan protezler ve temizlenebilirliğin zor olduğu restorasyonlar inflamasyon gelişimini kolaylaştırır (Wilson, 2009).

Wilson ve arkadaşları tarafından yapılan klinik çalışmada, rezidüel sement ile peri-implant dokularda görülen inflamasyon arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Wilson, 2009). Benzer şekilde hatalı pozisyonda yerleştirilen implantlar ve uygunsuz protez konturları da hastaların ağız hijyenini sürdürmesini zorlaştırmaktadır (Renvert ve Polyzois, 2015).

Bu nedenle dental implant tedavisinin başarısı yalnızca biyolojik faktörlere değil, aynı zamanda uygun cerrahi planlama ve protez tasarımına da bağlıdır (Schwarz ve ark., 2018).

2.6. Geleneksel Risk Değerlendirme Yaklaşımlarının Sınırlılıkları

Günümüzde peri-implant hastalıkların değerlendirilmesinde en sık kullanılan yöntemler klinik sondlama, kanama indeksi, plak indeksleri ve radyografik olarak ölçülen kemik miktarı analizleridir (Berglundh ve ark., 2018). Bu yöntemler mevcut hastalık durumunun belirlenmesinde önemli bilgiler sağlar.

Bununla birlikte peri-implantitis gelişiminde rol oynayan faktörlerin sayısının fazla olması ve bu faktörler arasındaki ilişkilerin oldukça karmaşık olması nedeniyle geleneksel yöntemlerin öngörü gücü sınırlı kalır (Derks ve Tomasi, 2015). Örneğin aynı klinik parametrelere sahip iki birey farklı biyolojik sonuçlar gösterebilmektedir.

Ayrıca hekimlerin sigara kullanımı, periodontal öykü, diyabet , düzenli kontrol, protez tasarımı ve radyografik bulgular gibi çok sayıda değişkeni aynı anda değerlendirmesi her zaman mümkün olmamaktadır (Dreyer ve ark., 2018). Bu durum, çok boyutlu veri analizi yapabilen yeni teknolojilere olan ihtiyacı ortaya çıkarmıştır.

Son yıllarda hastalara ait dijital kayıtların yaygınlaşması ve büyük veri tabanlarının oluşmasıyla birlikte, geleneksel risk değerlendirme yaklaşımlarının yerini daha kapsamlı ve veri temelli sistemlerin alabileceği düşünülmektedir. Bu noktada yapay zekâ teknolojileri, peri-implant hastalıkların gelecekteki risk değerlendirme süreçlerinde önemli bir rol oynama potansiyeline sahiptir (Esteve ve ark., 2017).

3. Yapay Zekâ ve Dijital Risk Değerlendirmesinin Temelleri

Son yıllarda sağlık hizmetlerinde meydana gelen dijital dönüşüm, klinik teşhis adımlarında veri kullanımının önemini artırmıştır. Dijital kayıtların yaygınlaşması, dijital görüntüleme sistemlerinin gelişmesi ve büyük verilerin, geleneksel veri analiz yöntemlerine göre çok daha avantajlı olan yeni teknolojilerin ortaya çıkmasını sağlamıştır (Topol, 2019). Yapay zekâ teknolojileri, sağlık hizmetlerinin birçok alanında tanı, prognoz tahmini ve klinik karar destek sistemlerinin geliştirilmesinde kullanılmaya başlanmıştır (Derks ve Tomasi, 2015).

3.1. Yapay Zekâ Kavramı

Yapay zekâ (Artificial Intelligence, AI), normalde insan zekâsı gerektiren öğrenme, problem çözme, örüntü tanıma ve karar verme gibi süreçlerin bilgisayar sistemleri tarafından gerçekleştirilmesini amaçlayan bilim dalı olarak tanımlanır (Russell ve Norvig, 2021).

Yapay zekâ sistemleri, veriler içerisinde yer alan karmaşık ilişkileri analiz ederek belirli sonuçlara ulaşabilir. Geleneksel bilgisayar programlarından farklı olarak, yapay zekâ sistemleri önceden tanımlanmış kurallara bağımlı değildir; verilerden öğrenebilmekte ve yeni bilgiler doğrultusunda performanslarını geliştirebilmektedir (Topol, 2019).

Sağlık alanında yapay zekâ uygulamaları son on yıl içerisinde önemli gelişmeler göstermiştir. Özellikle radyoloji, dermatoloji, patoloji ve oftalmoloji gibi görüntü analizinin yoğun olduğu alanlarda yapay zekâ sistemlerinin insan uzmanlara yakın performans gösterebildiği bildirilmiştir (Esteva ve ark., 2017). Bu başarılar, benzer teknolojilerin diş hekimliği ve implantoloji alanlarında kullanılmasına yönelik ilgiyi artırmıştır.

3.2. Makine Öğrenmesi

Makine öğrenmesi (Machine Learning), bilgisayar sistemlerinin kodlama olmadan deneyimlerden öğrenmesini sağlayan yapay zekâ alt dalıdır (Mitchell, 1997). Makine öğrenmesi geçmiş verileri analiz ederek belirli örüntüleri tanımlayabilir ve gelecekteki olaylara ilişkin tahminlerde bulunabilir (Jordan ve Mitchell, 2015).

Makine öğrenmesi genel olarak denetimli öğrenme, denetimsiz öğrenme ve pekiştirmeli öğrenme olmak üzere üç temel gruba ayrılır. Denetimli öğrenme yöntemlerinde algoritma, sonucu bilinen veriler kullanılarak eğitilirken; denetimsiz öğrenmede veriler arasındaki gizli ilişkilerin keşfedilmesi amaçlanmaktadır (Russell ve Norvig, 2021).

Sağlık bilimlerinde makine öğrenmesi modelleri; hastalık tanısı, komplikasyon riskinin tahmini, tedavi sonuçlarının öngörüsü ve kişiselleştirilmiş tedavi planlamalarının geliştirilmesi amacıyla kullanılmaktadır (Jordan ve

Mitchell, 2015). Özellikle çok sayıda klinik değişkenin birlikte değerlendirilmesi gereken durumlarda geleneksel istatistiksel yöntemlere göre avantaj sağlayabileceği bildirilmektedir (Jordan ve Mitchell, 2015).

3.3. Derin Öğrenme ve Yapay Sinir Ağları

Derin öğrenme (Deep Learning), çok katmanlı yapay bilgi ağlarına dayanan ileri düzey bir makine öğrenmesi yaklaşımıdır. İnsan beyninin çalışma prensiplerinden esinlenerek geliştirilen bu sistemler, büyük veri kümelerinden yararlanarak özellik çıkarabilir ve karmaşık ilişkiler arasında bağ kurabilir (LeCun ve ark., 2015).

Derin öğrenmenin sağlık alanındaki en önemli kullanım alanlarından biri görüntü analizidir. Geleneksel görüntü işleme yöntemlerinde özelliklerin manuel olarak tanımlanması gerekirken, derin öğrenme modelleri bu özellikleri doğrudan verilerden öğrenebilir (LeCun ve ark., 2015).

Özellikle konvolüsyonel sinir ağları (Convolutional Neural Networks – CNN), radyolojik görüntü analizlerinde yaygın olarak kullanılır. CNN tabanlı sistemlerin deri kanseri tanısından retina hastalıklarının değerlendirilmesine kadar birçok alanda yüksek doğruluk oranları gösterdiği rapor edilmiştir (Esteva ve ark., 2017). Bu gelişmeler, dental radyolojide ve implantolojide de benzer uygulamaların geliştirilmesine zemin hazırlamıştır.

3.4. Dijital Diş Hekimliği ve Büyük Veri

Dijital teknolojilerin gelişmesiyle birlikte diş hekimliği alanında veri miktarı önemli ölçüde artmıştır. Hasta kayıtları, panoramik filmler, tomografi görüntüleri, intraoral röntgenler ve dijital laboratuvarlar çok büyük miktarda verinin depolanmasına olanak sağlar (Joda ve ark., 2020).

Bu verilerin klinik teşhis süreçlerinde etkili bir şekilde kullanılabilmesi için yalnızca veri toplamak yeterli değildir. Verilerin analiz edilmesi, yorumlanması ve anlamlı klinik dökümanlara dönüştürülmesi gerekir. Bu noktada yapay zekâ sistemleri büyük veri kümeleri içerisindeki ilişkileri ortaya çıkararak klinisyenlere destek sağlayabilir (Topol, 2019).

Geleneksel analiz yöntemleri çoğunlukla sınırlı sayıdaki değişkenin değerlendirilmesine olanak sağlarken, yapay zekâ sistemleri yüzlerce hatta binlerce değişken arasındaki ilişkileri aynı anda analiz edebilir (Jordan ve Mitchell, 2015). Bu özellik, özellikle multifaktöriyel hastalıkların değerlendirilmesinde önemli avantajlar sunar.

3.5. Dijital Risk Değerlendirmesi Kavramı

Risk değerlendirme, belirli bir hastalığın ortaya çıkma olasılığının mevcut veriler kullanılarak tahmin edilmesi sürecidir. Geleneksel yaklaşımlar çoğunlukla

klinisyenin deneyimi ve klinik parametrenin hekim tarafından yorumlanmasına dayanır.

Dijital risk değerlendirmesi ise klinik, radyolojik, davranışsal ve biyolojik verilerin aynı platform üzerinde analiz edilmesine dayanan veri odaklı bir yaklaşım olarak tanımlanır (Topol, 2019). Yapay zekâ algoritmaları çok sayıda değişken arasındaki ilişkileri analiz ederek bireyselleştirilmiş risk profilleri oluşturabilir.

Bu yaklaşımın temel amacı yalnızca mevcut hastalığı tanımlamak değil, aynı zamanda henüz klinik bulgular ortaya çıkmadan önce yüksek riskli bireyleri belirleyebilmektir (Joda ve ark., 2020). Böylece koruyucu tedbirlerin daha erken uygulanması ve hasta bakım programlarının kişiselleştirilmesi mümkün hale gelir.

Peri-implant hastalıklar açısından değerlendirildiğinde dijital risk değerlendirme sistemleri; sistemik hastalıklar, periodontal geçmiş, sigara kullanımı, radyolojik değişiklikler ve davranışsal faktörler gibi çok sayıda değişkeni birlikte analiz ederek komplikasyon gelişme riskini daha hassas şekilde tahmin etme potansiyeline sahiptir. Bu nedenle yapay zekâ destekli risk değerlendirme modellerinin gelecekte dental implant idame yöntemlerinin önemli bileşenlerinden biri haline gelmesi beklenir.

4. Peri-implant Hastalıklarda Yapay Zekâ Uygulamaları

Yapay zekâ uygulamaları son yıllarda implantolojinin birçok alanında kullanılmaya başlanmıştır. İlk çalışmalar ağırlıklı olarak radyolojik görüntülerin analizine odaklanmış olsa da günümüzde yapay zekâ sistemleri tanı, risk tahmini, tedavi planlaması ve klinik teşhis süreçlerinde de kullanılmaktadır (Schwendicke ve ark., 2020). Özellikle peri-implant hastalıklar gibi çok sayıda klinik değişkenin birlikte değerlendirilmesigerektiğinde yapay zekâ sistemlerinin önemli avantajlar sağlayabileceği düşünülmektedir.

4.1. Radyografik Kemik Kaybının Otomatik Değerlendirilmesi

Peri-implantitis tanısında alveolar kemik kaybının değerlendirilmesi temel klinik parametrelerden biridir. Geleneksel yöntemler kullanılarak radyografilerin değerlendirilmesi klinisyenin deneyimine bağlıdır ve hekimler arasında farklılıklar oluşabilmektedir (Bornstein ve ark., 2014).

Derin öğrenme tabanlı görüntü analiz sistemleri, radyografiler üzerinde dental implantların üç boyutlu konumunun tespit edilmesi, implant çevresi kemik seviyesinin belirlenmesi ve alveolar kemik kaybının ölçülmesi amacıyla kullanılmaktadır (Schwendicke ve Krois, 2022). Özellikle konvolüsyonel sinir ağları kullanılarak geliştirilen modellerin marjinal kemik kaybını yüksek doğruluk oranları ile değerlendirebildiği gösterilmiştir.

Mugri tarafından gerçekleştirilen sistematik derlemede, yapay zekâ modellerinin implant çevresinde meydana gelen kemik kaybını tespit etmede klinik olarak kabul edilebilir doğruluk düzeylerine ulaştığı ve bazı çalışmalarda uzmanlarla benzer performans gösterdiği bildirilmiştir (Mugri, 2025). Bu bulgular, yapay zekânın gelecekte radyolojik değerlendirmelerde klinisyenlere yardımcı bir araç olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Yapay zekâ destekli radyolojik analizlerin en önemli avantajlarından biri standardizasyon sağlamasıdır. Böylece farklı klinikler arasında hekim kaynaklı varyasyonların azaltılması ve daha objektif değerlendirmelerin yapılması mümkün olabilir (Schwendicke ve ark., 2020).

4.2. Peri-implantitis Risk Tahmin Modelleri

Peri-implantitis gelişimi çok sayıda risk faktörünün etkileşimi sonucunda ortaya çıkmaktadır. Sigara kullanımı, periodontal hastalık geçmişi, sistemik hastalıklar, oral hijyen alışkanlıkları ve protetik faktörler aynı hasta üzerinde eş zamanlı olarak bulunabilmektedir. Bu durum geleneksel risk analizlerini zorlaştırmaktadır (Daubert ve ark., 2023).

Daubert ve arkadaşları tarafından geliştirilen web tabanlı yapay zekâ modeli, klinik ve demografik verileri kullanarak implant başarısızlığı ve peri-implantitis riski arasındaki bağlantıyı tahmin etmeyi amaçlamıştır (Daubert ve ark., 2023). Bu tür sistemler, klinisyenlerin yüksek risk grubundaki hastaları erken dönemde teşhis etmesine yardımcı olabilir.

Risk tahmin modellerinin klinik değeri yalnızca hastalık oluşumunu tahmin etmek değil, aynı zamanda koruyucu bakım stratejilerinin kişiselleştirilmesine katkı sağlamaktır. Böylece yüksek riskli bireylerde daha sık takip programları uygulanabilirken, düşük riskli hastalarda gereksiz müdahalelerin azaltılması mümkün olabilir.

4.3. Klinik Karar Destek Sistemleri

Klinik karar destek sistemleri, yapay zekâ teknolojilerinin sağlık alanındaki en önemli uygulama alanlarından biridir (Rajpurkar ve ark., 2022). Bu sistemler klinik verileri analiz ederek hekimlere teşhis, tedavi planlaması ve prognoz değerlendirmesi konusunda yardımcı olmaktadır.

İmplantolojide klinik karar destek sistemlerinin amacı; hastanın sistemik durumu, periodontal geçmişi, radyolojik verileri ve tedavi planı gibi çok sayıda değişkeni aynı anda değerlendirerek klinisyene öneriler sunmaktır (Joda ve ark., 2020).

Peri-implant hastalıklar açısından değerlendirildiğinde bu sistemler, komplikasyon riski yüksek hastaların belirlenmesi ve bakım protokollerinin optimize edilmesi açısından önemli potansiyele sahiptir. Bununla birlikte mevcut

sistemlerin büyük bölümü araştırma aşamasında olup rutin klinik kullanım henüz sınırlıdır (Schwendicke ve ark., 2020).

4.4. Biyobelirteç ve Mikrobiyolojik Verilerin Analizi

Peri-implant hastalıkların biyolojik temelini daha iyi anlaşılması amacıyla son yıllarda biyobelirteç ile ilgili araştırmalar önemli ölçüde artmıştır. Peri-implantı çevreleyen sulkus sıvısında bulunan inflamatuvar mediyatörler, sitokinler ve çeşitli mikroorganizmalar hastalık aktivitesi hakkında bilgi sağlayabilmektedir.

Ancak bu verilerin yorumlanması oldukça karmaşıktır. Yapay zekâ sistemleri çok sayıda biyolojik değişkeni aynı anda analiz ederek hastalık alt gruplarını belirleyebilmekte ve farklı risk profilleri tanımlayabilmektedir (Wang ve ark., 2021).

Wang ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışmada makine öğrenmesi yöntemleri kullanılarak peri-implantitis hastalarında farklı immünolojik ve mikroorganizmalar tanımlanmıştır (Wang ve ark., 2021). Bu yaklaşım, gelecekte daha kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

4.5. Yapay Zekâ Destekli Hasta Takibi

Dijital kayıtların gelişmesiyle birlikte hasta takibinde de yeni yaklaşımlar ortaya çıkmıştır. Sağlık kayıtları, mobil uygulamalar ve uzaktan takip sistemleri sayesinde hastaların uzun dönem verileri kayıt altına alınabilir (Topol, 2019).

Yapay zekâ algoritmaları bu verileri analiz ederek komplikasyon gelişme riski taşıyan hastaları belirleyebilir ve klinisyenleri erken dönemde uyarabilir. Bu yaklaşım özellikle peri-implantitis gibi yavaş ilerleyen hastalıklarda erken müdahale fırsatı sağlayabilir (Rajpurkar ve ark., 2022).

Gelecekte dijital hasta takip sistemlerinin yapay zekâ ile entegrasyonu sayesinde implant kontrol seanslarının bireyselleştirilmiş hale gelmesi beklenmektedir.

4.6. Mevcut Kısıtlılıklar

Yapay zekâ uygulamaları umut verici sonuçlar ortaya koymasına rağmen mevcut çalışmaların önemli bir kısmı retrospektif tasarıma sahiptir. Veri setlerinin heterojenliği, örneklem büyüklüklerinin sınırlı olması ve modellerin farklı popülasyonlarda yeterince doğrulanmamış olması önemli kısıtlılıklar arasında yer almaktadır (Schwendicke ve Krois, 2022).

Ayrıca yapay zekâ sistemlerinin klinik karar verme süreçlerinde güvenilir şekilde kullanılabilmesi için algoritmaların şeffaflığı, açıklanabilirliği ve etik boyutlarının da dikkate alınması gerekmektedir (Rajpurkar ve ark., 2022). Bu nedenle mevcut veriler umut verici olmakla birlikte yapay zekânın rutin

implantoloji pratiğine tam entegrasyonu için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

5. Güncel Kanıtlar ve Klinik Kullanım Potansiyeli

Yapay zekânın implantoloji alanındaki kullanım alanları son yıllarda önemli ölçüde artmış olup, özellikle radyografik görüntü analizi, komplikasyon tahmini ve klinik teşhis gibi konulara yoğunlaşan çalışmalar dikkat çekmektedir (Schwendicke ve Krois, 2022; Mugri, 2025). Bununla birlikte bu teknolojilerin rutin klinik uygulamaya entegrasyonu için mevcut kanıtların detaylı bir şekilde irdelenmesi gerekmektedir (Mugri, 2025).

5.1. Radyolojik Tanı Performansı

Peri-implantitis tanısında alveolar kemik kaybının değerlendirilmesi temel teşhis kriterlerinden biridir (Berglundh ve ark., 2018). Son yıllarda geliştirilen derin öğrenme modelleri, panoramik radyografiler ve periapikal görüntüler kullanılarak implant çevresindeki kemik seviyelerini otomatik olarak analiz edebilmektedir (Schwendicke ve ark., 2020).

Mugri ve arkadaşları tarafından yayımlanan sistematik derlemede, yapay zekâ modellerinin implant çevresi kemik kaybını saptamada yüksek doğruluk oranlarına ulaşabildiği ve birçok çalışmada uzman hekimlere benzer performans gösterdiği bildirilmiştir (Mugri, 2025). Ayrıca yapay zekâ destekli analizlerin hekimler arası görüş farklılıklarını azaltabileceği ve değerlendirme süreçlerinde standardizasyon sağlayabileceği belirtilmiştir (Mugri, 2025).

Bu bulgular, yapay zekânın hekimin yerini alacak bağımsız bir sistem olarak değil, tanısallı doğruluğu artıran yardımcı bir araç olarak değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir (Schwendicke ve Krois, 2022). Özellikle yüksek hasta potansiyeline sahip merkezlerde teşhis amacıyla kullanılabilecek sistemlerin geliştirilmesi mümkün görünmektedir.

5.2. Risk Tahmini Çalışmalarının Bulguları

Peri-implantitis gelişimi çok sayıda sistemik, davranışsal ve lokal faktörün etkileşimi sonucunda ortaya çıkmaktadır (Dreyer ve ark., 2018). Bu nedenle geleneksel risk değerlendirme yöntemleri bazı durumlarda komplikasyon gelişimini öngörmekte yetersiz kalabilmektedir (Derks ve Tomasi, 2015).

Makine öğrenmesi algoritmaları çok sayıda değişken arasındaki ilişkileri analiz ederek bireysel risk tahminleri oluşturabilmektedir (Jordan ve Mitchell, 2015). Daubert ve arkadaşları tarafından geliştirilen makine öğrenmesi tabanlı model, implant başarısızlığı ve peri-implantitis gelişimi ile ilişkili değişkenleri değerlendirerek klinik açıdan anlamlı risk tahminleri oluşturmuştur (Daubert ve ark., 2023).

Bu modellerin klinik değeri yalnızca riskli hastaların belirlenmesiyle sınırlı değildir. Aynı zamanda takip periyotlarının planlanması , bakım programlarının kişiselleştirilmesi ve koruyucu önlemlerin daha erken uygulanmasına katkı sağlayabileceği düşünülmektedir (Rajpurkar ve ark., 2022; Daubert ve ark., 2023).

Bununla birlikte mevcut çalışmaların büyük bölümü retrospektif verilere dayanmakta olup, modellerin farklı popülasyonlarda fazladan doğrulamaya ihtiyaç duyduğu vurgulanmaktadır (Schwendicke ve Krois, 2022).

5.3. Biyolojik Verilerin Entegrasyonu

Peri-implant hastalıkların değerlendirilmesinde yalnızca klinik ve radyolojik veriler değil, biyolojik veriler de önem kazanmaya başlamıştır (Rakic ve ark., 2018). Özellikle inflamatuvar biyobelirteçler, mikrobiyal çeşitlilik ve konak yanıtını oluşturan moleküler göstergeler hastalık şiddeti ve durumu hakkında önemli bilgiler sağlayabilmektedir (Rakic ve ark., 2018).

Verilerin yorumlanması zordur ve geleneksel istatistiksel yöntemlerle değerlendirilmesi kolay değildir (Wang ve ark., 2021). Yapay zekâ sistemleri çok sayıda biyolojik değişkeni aynı anda analiz ederek hastalık alt gruplarını belirleyebilmekte ve farklı risk profilleri tanımlayabilmektedir (Wang ve ark., 2021).

Wang ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışmada makine öğrenmesi yöntemleri kullanılarak peri-implantitis hastalarında farklı immünolojik ve mikroorganizmalar tanımlanmıştır (Wang ve ark., 2021). Bu yaklaşım, gelecekte biyolojik temelli kişiselleştirilmiş implant bakım protokollerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir (Rajpurkar ve ark., 2022).

5.4. Klinik Uygulamaya Geçişte Karşılaşılan Güçlükler

Yapay zekâ sistemlerinin klinik pratiğe entegrasyonu önünde çeşitli teknik ve metodolojik engeller bulunmaktadır (FDI World Dental Federation, 2023). Bunların başında veri kalitesi gelmektedir. Yapay zekâ algoritmalarının başarısı büyük ölçüde eğitildikleri veri setlerinin doğruluğuna ve temsil gücüne bağlıdır (Rajpurkar ve ark., 2022).

Eksik, hatalı veya standardize edilmemiş veriler model performansını olumsuz etkileyebilmekte ve farklı merkezlerde elde edilen sonuçlar arasında değişkenliğe yol açabilmektedir (Schwendicke ve Krois, 2022). Ayrıca birçok algoritma belirli hasta gruplarında geliştirilmiş olup farklı popülasyonlarda doğrulanmamıştır (Daubert ve ark., 2023).

Bir diğer önemli konu açıklanabilirliktir. Özellikle derin öğrenme modelleri yüksek doğruluk oranları sağlayabilse de karar verme süreçlerinin her zaman kolay sonuca ulaştırılamaması hekimlerin bu sistemlere olan güvenini sınırlayabilmektedir (Rajpurkar ve ark., 2022). Bu nedenle son yıllarda

açıklanabilir yapay zekâ (Explainable Artificial Intelligence – XAI) yaklaşımlarına yönelik ilgi artmıştır (Dreyer ve ark., 2018).

5.5. Klinik Kullanım Potansiyeli

Mevcut literatür değerlendirildiğinde yapay zekânın peri-implant hastalıkların yönetiminde üç yoldan önemli katkılar sağlayabileceği görülmektedir: erken tanının desteklenmesi, bireyselleştirilmiş risk değerlendirmesi ve klinik teşhis süreçlerinin güçlendirilmesi (Schwendicke ve Krois, 2022; Rajpurkar ve ark., 2022).

Özellikle yüksek hasta potansiyeline sahip kliniklerde yapay zekâ destekli sistemlerin daha standart ve objektif değerlendirmeler sağlayarak klinik iş yükünü azaltabileceği düşünülmektedir (Topol, 2019). Bununla birlikte güncel kanıtlar, yapay zekânın bağımsız karar veren bir sistem olarak değil, klinisyenin karar verme sürecini destekleyen yardımcı bir araç olarak değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir (Topol, 2019).

Bu nedenle yakın gelecekte implantoloji pratiğinde en olası senaryo, yapay zekânın klinisyenin yerini alması değil; klinik deneyim ile dijital karar destek sistemlerinin birlikte kullanıldığı hibrit bir yaklaşımın yaygınlaşmasıdır (Topol, 2019; Rajpurkar ve ark., 2022).

6. Gelecek Perspektifleri: Yapay Zekâ Destekli Kişiselleştirilmiş İmplant Bakımı

Yapay zekâ uygulamalarının günümüzdeki kullanımı büyük ölçüde tanı ve risk değerlendirmesi ile sınırlı olsa da, gelecekte implantoloji pratiğinin çok daha kapsamlı şekilde dijitalleşmesi beklenmektedir (Topol, 2019). Özellikle büyük veri analitiği, biyosensör teknolojileri ve gerçek zamanlı hasta izleme uygulamaları sayesinde peri-implant hastalıkların yönetiminde daha öngörülü ve kişiselleştirilmiş yaklaşımlar geliştirilebileceği düşünülmektedir (Tao ve ark., 2022).

6.1. Kişiselleştirilmiş Risk Profillemesi

Geleneksel risk değerlendirme sistemleri çoğunlukla belirli risk faktörlerinin varlığına veya yokluğuna dayanmaktadır. Ancak gelecekte yapay zekâ sistemlerinin hastaya özgü biyolojik, klinik, davranışsal ve genetik verileri birlikte analiz ederek çok daha hassas risk profilleri oluşturabileceği öngörülmektedir (Rajpurkar ve ark., 2022).

Bu yaklaşım sayesinde aynı klinik bulgulara sahip iki bireyin farklı risk kategorilerinde değerlendirilebilmesi mümkün olabilir. Böylece takip sıklığı, bakım programları ve koruyucu uygulamalar bireysel risk düzeyine göre planlanabilir (Topol, 2019).

Kişiselleştirilmiş implant takip kavramı, gelecekte implantoloji pratiğinin temel bileşenlerinden biri haline gelebilir ve standart protokollerin yerini bireye özgü bakım stratejileri alabilir (Tao ve ark., 2022).

6.2. Dijital İkiz (Digital Twin) Teknolojileri

Dijital ikiz teknolojisi, fiziksel bir nesnenin veya biyolojik sistemin dijital ortamda oluşturulan dinamik bir kopyasını ifade etmektedir (Jones ve ark., 2020). Endüstride yaygın olarak kullanılan bu yaklaşım son yıllarda sağlık bilimlerinde de ilgi görmeye başlamıştır.

İmplantoloji açısından değerlendirildiğinde dijital ikiz kavramı; hastanın anatomik yapısı, kemik kalitesi, sistemik durumu, uygulanan implantın mekanik ve fiziksel özellikleri ve bakım sürecine ait verilerin sürekli güncellenen dijital bir model içerisinde birleştirilmesini ifade etmektedir (Tao ve ark., 2022).

Teorik olarak bu sistemler sayesinde farklı tedavi senaryolarının simüle edilmesi, komplikasyon risklerinin önceden değerlendirilmesi ve hastaya özgü bakım stratejilerinin geliştirilmesi mümkün olabilir (Jones ve ark., 2020). Her ne kadar bu teknoloji henüz implantolojide yaygın klinik kullanım aşamasına ulaşmamış olsa da, geleceğin en dikkat çekici araştırma alanlarından biri olarak kabul edilmektedir (Rajpurkar ve ark., 2022).

6.3. Gerçek Zamanlı Hasta Takibi ve Akıllı Sistemler

Dijital altyapılı sağlık uygulamalarının gelişmesiyle birlikte hasta takibinin yalnızca klinik ziyaretlerle sınırlı kalmayacağı düşünülmektedir (Topol, 2019). Mobil sağlık uygulamaları, uzaktan izleme sistemleri ve yapay zekâ destekli veri analiz platformları sayesinde implant hastalarının uzun dönem verileri sürekli olarak değerlendirilebilecektir.

Gelecekte geliştirilebilecek akıllı implant sistemlerinin, implant çevresindeki biyolojik değişimleri algılayarak erken uyarı mekanizmaları oluşturabileceği öngörülmektedir. Bu tür sistemler sayesinde inflamasyon bulguları klinik olarak belirgin hale gelmeden önce riskli durumların tespit edilmesi mümkün olabilir (Daubert ve ark., 2023).

Gerçek zamanlı veri toplama ve analiz sistemleri, peri-implant hastalıklarının reaktif değil proaktif şekilde yönetilmesini sağlayabilir (Rajpurkar ve ark., 2022).

6.4. Yapay Zekâ Etiği ve Veri Güvenliği

Yapay zekâ teknolojilerinin sağlık alanında yaygınlaşması etik ve hukuki bazı soruları da beraberinde getirmektedir. Özellikle hasta verilerinin güvenliği, algoritmik önyargılar ve karar verme süreçlerinin şeffaflığı gelecekte üzerinde önemle durulması gereken konular arasında yer almaktadır.

Bir yapay zekâ sisteminin önerdiği klinik kararın nasıl üretildiğinin anlaşılabilmesi, klinisyenlerin bu sistemlere güven duyması açısından büyük

önem taşımaktadır (Rajpurkar ve ark., 2022). Bu nedenle açıklanabilir yapay zekâ yaklaşımlarının önümüzdeki yıllarda daha fazla önem kazanacağı düşünülmektedir (Wang ve ark., 2021).

Ayrıca yapay zekâ sistemlerinin klinisyenin yerini alan bağımsız karar vericiler değil, klinik deneyimi destekleyen yardımcı araçlar olarak konumlandırılması gerektiği vurgulanmaktadır (Topol, 2019).

6.5. Gelecekteki Araştırma Alanları

Mevcut literatür incelendiğinde yapay zekâ ve peri-implant hastalıklar alanındaki çalışmaların büyük bölümünün retrospektif tasarımlara sahip olduğu görülmektedir (Joda ve ark., 2020). Gelecekte gerçekleştirilecek çok merkezli, prospektif ve uzun dönem takip çalışmalarına ihtiyaç bulunmaktadır.

Özellikle biyobelirteçlerin yapay zekâ sistemlerine entegrasyonu, dijital ikiz modellerinin geliştirilmesi ve gerçek zamanlı risk değerlendirme sistemlerinin klinik doğrulama süreçleri önümüzdeki yılların temel araştırma başlıkları arasında yer alacaktır (Tao ve ark., 2022).

7. Sonuç

Peri-implant hastalıklar, dental implant tedavisinin uzun dönem başarısını etkileyen en önemli biyolojik komplikasyonlar arasında yer almakta ve implantolojinin güncel araştırma alanlarının merkezinde bulunmaktadır. Hastalığın multifaktöriyel yapısı, yalnızca mikrobiyal faktörlerin değil; sistemik hastalıkların, davranışsal alışkanlıkların, periodontal geçmişin ve protez tasarımına ilişkin değişkenlerin birlikte değerlendirilmesini gerektirmektedir.

Geleneksel risk değerlendirme yöntemleri peri-implant dokuların mevcut durumunun belirlenmesinde önemli bilgiler sağlamakla birlikte, komplikasyon gelişimini önceden tahmin etme konusunda bazı sınırlılıklara sahiptir. Özellikle çok sayıda değişkenin bir arada bulunduğu klinik senaryolarda riskin doğru şekilde belirlenmesi güçleşmektedir.

Son yıllarda yapay zekâ teknolojilerindeki gelişmeler, peri-implant hastalıkların değerlendirilmesinde yeni fırsatlar ortaya çıkarmıştır. Makine öğrenmesi ve derin öğrenme algoritmaları; radyografik kemik kaybının otomatik değerlendirilmesi, komplikasyon riskinin tahmin edilmesi, biyolojik verilerin analiz edilmesi ve klinik karar verme süreçlerinin desteklenmesi gibi alanlarda umut verici sonuçlar göstermektedir.

Mevcut literatür, yapay zekâ sistemlerinin klinisyenlerin yerini alan bağımsız araçlar olmaktan ziyade, klinik karar verme süreçlerini güçlendiren destek sistemleri olarak değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Bu yaklaşım sayesinde daha objektif değerlendirmeler yapılabilmesi, yüksek riskli hastaların erken dönemde belirlenebilmesi ve bakım programlarının bireyselleştirilebilmesi mümkün olabilir.

Gelecekte dijital ikiz teknolojileri, gerçek zamanlı hasta izleme sistemleri, biyobelirteç analizleri ve yapay zekâ destekli karar platformlarının implantoloji pratiğine entegrasyonu ile daha öngörücü ve kişiselleştirilmiş bakım modellerinin geliştirilmesi beklenmektedir. Ancak bu hedefe ulaşılabilmesi için çok merkezli prospektif çalışmaların artırılması, veri standardizasyonunun sağlanması ve yapay zekâ uygulamalarının etik boyutlarının dikkate alınması gerekmektedir.

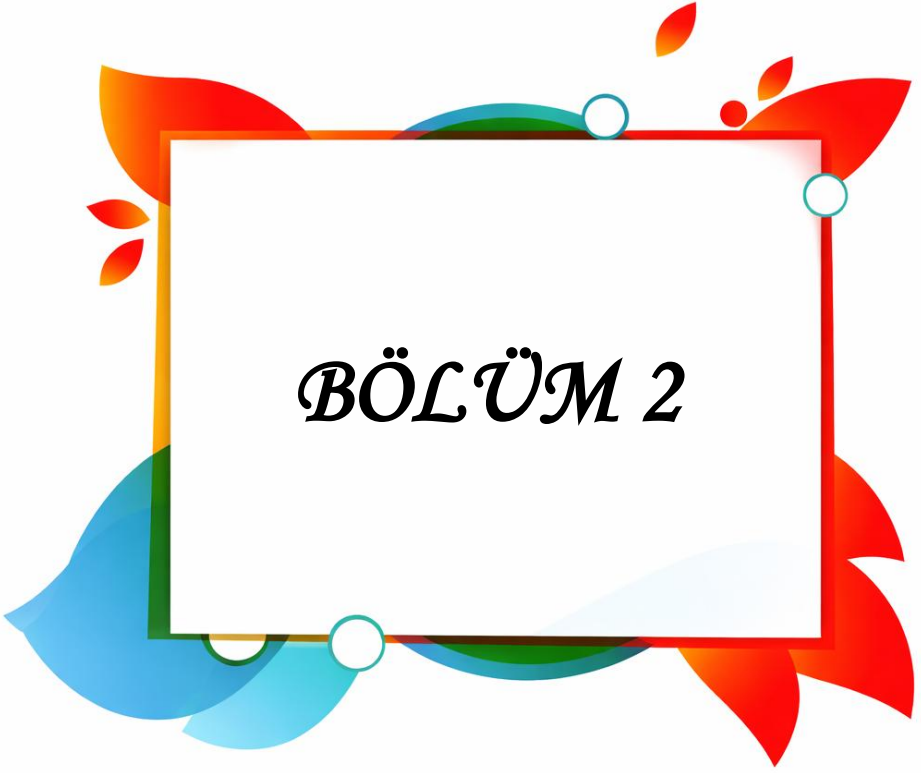
Sonuç olarak yapay zekâ, peri-implant hastalıkların tanı ve yönetiminde önemli bir potansiyele sahip olup, gelecekte implantoloji pratiğinin ayrılmaz bileşenlerinden biri olmaya aday görünmektedir. Klinik deneyim ile dijital karar destek sistemlerinin birlikte kullanıldığı hibrit yaklaşımlar, peri-implant hastalıkların daha etkin yönetilmesine katkı sağlayabilir.

Kaynakça

- Berglundh, T., Armitage, G., Araujo, M. G., Avila-Ortiz, G., Blanco, J., Camargo, P. M., ... 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.
- Bornstein, M. M., Horner, K., & Jacobs, R. (2014). Use of cone beam computed tomography in implant dentistry: Current concepts, indications and limitations. *Clinical Oral Implants Research*, 25(Suppl. 16), 124–137.
- Derks, J., & Tomasi, C. (2015). Peri-implant health and disease: A systematic review of current epidemiology. *Journal of Clinical Periodontology*, 42(Suppl. 16), S158–S171.
- Dreyer, H., Grischke, J., Tiede, C., Eberhard, J., Schweitzer, A., Toikkanen, S. E., ... Krause, G. (2018). Epidemiology and risk factors of peri-implantitis: A systematic review. *Journal of Periodontal Research*, 53(5), 657–681.
- Esteva, A., Kuprel, B., Novoa, R. A., Ko, J., Swetter, S. M., Blau, H. M., & Thrun, S. (2017). Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature*, 542(7639), 115–118.
- FDI World Dental Federation. (2023). *Artificial intelligence for dentistry: White paper*. Geneva, Switzerland: Author.
- Heitz-Mayfield, L. J. A., & Salvi, G. E. (2018). Peri-implant mucositis. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(Suppl. 20), S237–S245.
- Joda, T., Bornstein, M. M., Jung, R. E., Ferrari, M., Walther, T., & Zitzmann, N. U. (2020). Recent trends and future direction of dental research in the digital era. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(6), 1987.
- Jones, D., Snider, C., Nassehi, A., Yon, J., & Hicks, B. (2020). Characterising the digital twin: A systematic literature review. *CIRP Journal of Manufacturing Science and Technology*, 29, 36–52.
- Jordan, M. I., & Mitchell, T. M. (2015). Machine learning: Trends, perspectives, and prospects. *Science*, 349(6245), 255–260.
- Karoussis, I. K., Salvi, G. E., Heitz-Mayfield, L. J. A., Bragger, U., Hammerle, C. H. F., & Lang, N. P. (2003). Long-term implant prognosis in patients with and without a history of chronic periodontitis. *Clinical Oral Implants Research*, 14(3), 329–339.
- LeCun, Y., Bengio, Y., & Hinton, G. (2015). Deep learning. *Nature*, 521(7553), 436–444.

- Levin, L., & Schwartz-Arad, D. (2005). The effect of cigarette smoking on dental implants and related surgery. *Implant Dentistry*, 14(4), 357–361.
- Mitchell, T. M. (1997). *Machine learning*. New York, NY: McGraw-Hill.
- Monje, A., Catena, A., & Borgnakke, W. S. (2017). Association between diabetes mellitus/hyperglycaemia and peri-implant diseases: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, 44(6), 636–648.
- Mugri, M. H. (2025). Accuracy of artificial intelligence models in detecting peri-implant bone loss: A systematic review. *Diagnostics*, 15(6), 655.
- Rajpurkar, P., Chen, E., Banerjee, O., & Topol, E. J. (2022). AI in health and medicine. *Nature Medicine*, 28(1), 31–38.
- Rekawek, P., Herbst, E. A., Suri, A., Ford, B. P., Rajapakse, C. S., & Panchal, N. (2023). Machine learning and artificial intelligence: A web-based implant failure and peri-implantitis prediction model for clinicians. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 38(3), 576–582.
- Renvert, S., & Polyzois, I. (2015). Risk indicators for peri-implant mucositis: A systematic literature review. *Journal of Clinical Periodontology*, 42(Suppl. 16), S172–S186.
- Roccuzzo, M., De Angelis, N., Bonino, L., & Aglietta, M. (2010). Ten-year results of implants in periodontally compromised patients. *Clinical Oral Implants Research*, 21(8), 831–838.
- Russell, S. J., & Norvig, P. (2021). *Artificial intelligence: A modern approach* (4th ed.). Harlow, England: Pearson.
- Schwarz, F., Derks, J., Monje, A., & Wang, H. L. (2018). Peri-implantitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(Suppl. 20), S246–S266.
- Schwendicke, F., & Krois, J. (2022). Data-driven dentistry and artificial intelligence. *Dental Clinics of North America*, 66(4), 693–705.
- Schwendicke, F., Samek, W., & Krois, J. (2020). Artificial intelligence in dentistry: Chances and challenges. *Journal of Dental Research*, 99(7), 769–774.
- Tao, F., Xiao, B., Qi, Q., Cheng, J., & Ji, P. (2022). Digital twin modeling. *Journal of Manufacturing Systems*, 64, 372–389.
- Topol, E. J. (2019). *Deep medicine: How artificial intelligence can make healthcare human again*. New York, NY: Basic Books.
- Wang, C. W., Hao, Y., Di Gianfilippo, R., Sugai, J., Li, J., Gong, W., ... Lei, Y. L. (2021). Machine learning-assisted immune profiling stratifies peri-implantitis patients with unique microbial colonization and clinical outcomes. *Theranostics*, 11(14), 6703–6716.

Wilson, T. G. (2009). The positive relationship between excess cement and peri-implant disease: A prospective clinical endoscopic study. *Journal of Periodontology*, 80(9), 1388–1392.



BÖLÜM 2

Periodontolojide Yapay Zekâ Uygulamaları: Teşhis, Prognoz ve Tedavi Planlamasında Yeni Dönem

Bülent Ulaşan¹

Giriş

Periodontoloji, dental implant çevre dokuları da dâhil olmak üzere, dişleri destekleyen sert ve yumuşak dokuların yapısal özelliklerini, bu dokularda meydana gelen hastalıkları ve tedavi yöntemlerini inceleyen, dinamik ve klinik takibi yoğun bir bilim dalıdır. Periodontal hastalıklar, biyofilm kaynaklı inflamatuvar süreçlerle başlayıp, konakçı immün yanıtının modülasyonu ve genetik yatkınlık gibi çok katmanlı faktörlerin etkisiyle alveolar kemik yıkımına kadar uzanabilen karmaşık bir patogeneze sahiptir (Hajishengallis ve ark., 2021; Kinane ve ark., 2017). Bu karmaşıklık, klinik muayene (sondalama derinliği, klinik ataşman seviyesi, kanama indeksleri) ve konvansiyonel radyografik analizlerin (periapikal ve panoramik grafiler) bir arada değerlendirilmesini ve hekimin tecrübesine dayalı bir sentez sürecini zorunlu kılar (Chapple ve ark., 2015; Tonetti ve ark., 2017).

Son yıllarda dijital diş hekimliğinde yaşanan teknolojik sıçrama, özellikle derin öğrenme (deep learning) ve makine öğrenmesi (machine learning) temelli yapay zekâ (YZ) algoritmalarının periodontal tanı ve tedavi süreçlerine entegrasyonunu hızlandırmıştır (Khanagar ve ark., 2021; Schwendicke, Samek ve Krois, 2020). Yapay zekâ; büyük veri kümelerini işleme, insan gözünün gözden kaçırabileceği mikroskobik veya subklinik radyografik dansite değişikliklerini saptama ve hastaya özgü prognoz tahminleri yapma yeteneğiyle periodontoloji pratiğinde önemli bir potansiyele sahiptir (Du ve ark., 2023; Mohammad-Rahimi ve ark., 2022). Bu kitap bölümünde, yapay zekânın periodontolojideki güncel uygulamaları; kemik kaybı tespiti, mikrobiyolojik ve immünolojik veri analizi, periodontal/peri-implant doku takibi, prognoz tayini ve klinik karar destek mekanizmaları ekseninde literatür verileriyle ele alınacaktır.

1. Radyografik Görüntü Analizi ve Alveolar Kemik Kaybının Tespiti

¹ Araş. Gör., Periodontoloji Bölümü, Diş Hekimliği Fakültesi, Dicle Üniversitesi Diyarbakır/TÜRKİYE, ORCID: 0009-0004-0459-8318

Periodontal yıkımın boyutunu ve paternini (horizontal veya vertikal) belirlemede radyografiler vazgeçilmez araçlardır. Ancak iki boyutlu (2D) radyografilerdeki süperpozisyonlar, hekimler arası değerlendirme farklılıkları ve erken dönem kemik kayıplarındaki düşük kontrast, teşhiste gecikmelere yol açabilmektedir.

1.1. Evrişimsel Sinir Ağları (CNN) ile Kemik Seviyesi Tayini

Yapay zekâ uygulamalarında, özellikle görüntü işleme süreçlerinde Evrişimsel Sinir Ağları (Convolutional Neural Networks- CNN) öne çıkmaktadır. CNN algoritmaları, binlerce periapikal ve panoramik radyografi üzerinde eğitilerek mine-sement sınırı (MSS) ile alveolar kemik krestisi arasındaki mesafeyi mikron düzeyinde ölçebilmektedir (Chang, Lee ve ark., 2020; Krois, Ekert ve ark., 2019).

- **Horizontal ve Vertikal Defekt Ayırımı:** Gelişmiş derin öğrenme modelleri, sadece kemik kaybının varlığını değil, defektin morfolojisini de ayırt edebilmektedir (Al-Zahrani ve ark., 2024; Jae-Hong ve ark., 2018). Bu durum, özellikle rejeneratif periodontal cerrahi endikasyonu konulmasında kritik önem taşır.

- **Otomatik Evreleme (Staging):** Güncel klinik çalışmalarda, YZ sistemlerinin 2017 Amsterdam/Dünya Periodontal Hastalıklar Klasifikasyonu'na uygun şekilde hastaları Evre I-IV arasında otomatik olarak sınıflandırabildiği ve bu konuda uzman periodontologlarla yarışır düzeyde doğruluk gösterdiği rapor edilmiştir (Al-Zahrani ve ark., 2024; Papapanou, Sanz ve ark., 2018; Park ve ark., 2022).

1.2. Koni Işınlı Bilgisayarlı Tomografi (KIBT) ve 3D Analizler

Üç boyutlu görüntüleme modülasyonları, özellikle furkasyon defektlerinin ve çok duvarlı kemik içi ceplerin değerlendirilmesinde altın standarttır (Nibali ve ark., 2020). YZ, KIBT kesitlerinde otomatik segmentasyon (bölütleme) yaparak alveolar kemik hacmini milimetreküp cinsinden hesaplayabilmekte ve tedavi öncesi-sonrası kemik kazancını objektif olarak ortaya koyabilmektedir (Al-Rawi ve ark., 2020; Sementa ve ark., 2021).

2. Periodontal Hastalıkların Teşhisi ve Sınıflandırılmasında Yapay Zekâ

Periodontal tanı, sadece radyografik verilere değil, yoğun klinik parametrelere dayanır. Yapay zekâ tabanlı Klinik Karar Destek Sistemleri (CDSS), hekimin hasta başında topladığı verileri sentezleyerek hata payını minimuma indirir (Shrivastava ve ark., 2021).

2.1. Elektronik Sağlık Kayıtları (EHR) ve Veri Madenciliği

Yapay zekâ; hastanın yaş, cinsiyet, sistemik durum (örneğin Tip 2 Diyabet), sigara kullanımı gibi risk faktörlerini; Sondalama Cep Derinliği (SCD), Klinik Ataşman Kaybı (KAK) ve Plak İndeksi (PI) gibi periodontal şemalarla birleştirerek analiz eder. Makine öğrenmesi algoritmaları (Random Forest, Destek Vektör Makineleri), bu çok yönlü matrisleri işleyerek hastaya özgü periodontal risk profili çıkarabilmektedir (Liang ve ark., 2021; Zhang ve ark., 2021).

2.2. Yumuşak Doku Analizleri ve Keratinize Mukoza Değerlendirmesi

İntraoral tarayıcılar (IOS) ve yapay zekâ entegrasyonu, yumuşak doku konturlarının takibinde yeni bir sayfa açmıştır. YZ, optik taramalardan elde edilen üç boyutlu veriler üzerinden diş eti çekilmelerinin (resesyon) derinliğini, genişliğini ve mukogingival sınırı bağli olarak keratinize doku genişliğini otomatik olarak takip edebilmektedir (Yaungh ve ark., 2022).

3. Peri-İmplant Hastalıkların Erken Teşhisi ve Risk Göstergeleri

Dental implantların uzun dönem başarısı, peri-implant yumuşak ve sert dokuların sağlığı ile doğrudan ilişkilidir (Berglundh ve ark., 2018). Peri-implantitis, konvansiyonel periodontitise kıyasla daha hızlı ilerleyen ve yıkıcı bir patern sergileyen patolojik bir süreçtir. Yapay zekânın bu alandaki rolü, klinisyene erken müdahale şansı tanıması açısından önemlidir.

3.1. Peri-İmplant Kemik Kaybı ve İmplant Tiplerinin Tanınması

Derin öğrenme modelleri, radyografilerdeki farklı implant markalarını, yiv tasarımlarını ve bağlantı tiplerini otomatik olarak tanımlayabilmektedir (Kurt Bayrakdar ve ark., 2021; Sukegawa ve ark., 2021; Takahashi ve ark., 2020). Bunun ötesinde, implant çevresindeki ilk kemik kaybı belirtilerini henüz klinik semptom veya sondalamada kanama (BOP) oluşmadan saptayabilen YZ modelleri geliştirilmiştir (Hadzik ve ark., 2022; Richter ve ark., 2023).

3.2. Sığ Vestibül Derinliği ve Keratinize Doku Eksikliği Analizi

Yapay zekâ destekli klinik çalışmalar, sığ vestibül derinliği ve yetersiz keratinize mukoza varlığının peri-implantitis gelişimindeki payını kantitatif olarak analiz etmektedir (Albaker ve ark., 2024). Algoritmalar; hastanın biyotipi, plak birikim hızı ve vestibül derinliği verilerini kombine ederek, hangi hastada peri-implant cerrahi veya serbest diş eti grefti (SDG) endikasyonu olduğunu yüksek doğrulukla öngörebilmektedir (Monje ve ark., 2019; Yaungh ve ark., 2022).

4. Prognoz Tahmini ve Tedavi Planlaması

Periodontolojide en zor süreçlerden biri, mobiliteye sahip ve ileri derecede kemik kaybı olan dişlerin prognozunun (ümitvar, şüpheli, ümitsiz) tayin edilmesidir. Geleneksel yaklaşımlar subjektif unsurlar barındırırken, yapay zekâ daha objektif bir prognoz algoritması sunar (Jae-Hong ve ark., 2018).

4.1. Diş Kaybı Öngörü Modelleri

Yapay zekâ; hastanın başlangıç periodontal durumu, sistemik yükü ve tedaviye uyumu (idame fazı düzeni) parametrelerini kullanarak, 5 ila 10 yıllık projeksiyonlarda hangi dişlerin kaybedilme riski olduğunu yüzde bazında hesaplayabilmektedir (Franco ve ark., 2021; Scott ve ark., 2023). Bu durum, tedavi planlamasının başında köprü ayaklarının seçimi veya implant endikasyonlarının netleştirilmesi açısından klinisyene rehberlik eder.

4.2. Yapay Zekâ Destekli Tedavi Simülasyonları

Cerrahi olmayan periodontal tedavi (SRP) ve cerrahi yaklaşım alternatiflerinin sonuçları, yapay zekâ simülasyonları ile multimodal veriler üzerinden analiz edilerek hastaya görselleştirilip sunulabilmektedir (Sanz ve ark., 2020; Wang ve ark., 2023).

5. Saliva Biomarkerları, Mikrobiyoloji ve İmmünolojik Verilerin Entegrasyonu

Periodontal hastalıklar sadece klinik parametrelerden ibaret değildir; mikrobiyolojik bir kayma (disbiyosis) ve konakçı immün-enflamatuvar yanıtının sonucudur (Lamont ve ark., 2018). Modern periodontoloji, yapay zekâyı "Omiks" (genomik, proteomik, metabolomik) teknolojileriyle buluşturmaktadır.

5.1. Salyave Diş Eti Oluğu Sıvısı (DOS) Analizlerinde Makine Öğrenmesi

- **İnflamatuvar Sitokinler:** Yapay zekâ, diş eti oluğu sıvısı veya salyadaki Interlökin-6 (IL-6), Tümör Nekroz Faktörü-alfa (TNF- α) ve matriks metalloproteinazlar (MMP-8, MMP-9) gibi biyobelirteç seviyelerini analiz ederek aktif yıkım dönemlerini ayırt eder (Bostanci ve ark., 2021; Gursoy ve ark., 2011; Sorsa ve ark., 2016).

- **İrisin ve Diyabet İlişkisi:** Güncel araştırmalar, özellikle Tip 2 Diyabetli periodontal hastalarda tükürük irisini seviyeleri ile sitokin ağları arasındaki karmaşık korelasyonları çözmede yapay zekâ algoritmalarının geleneksel istatistiksel yöntemlere kıyasla çok daha hassas paternler yakaladığını göstermektedir (Gümüş ve ark., 2020; Vadavadagi ve ark., 2023).

5.2. Mikrobiyolojik Profilleme

Kırmızı kompleks bakterilerinin kantitatif tayini ve bu patojenlerin suş varyasyonları, makine öğrenmesi modelleri ile taranarak hastaya özgü antibiyotik/antimikrobiyal tedavi protokollerinin (kişiselleştirilmiş tıp) oluşturulmasına imkân tanımaktadır (Teles ve ark., 2013).

6. Sınırlandırmalar, Etik Sorunlar ve Gelecek Perspektifleri

Yapay zekânın sunduğu bu geniş vizyona rağmen, klinik entegrasyonda bazı engeller mevcuttur:

- **"Kara Kutu" (Black Box) Problemi:** Derin öğrenme modellerinin sonuca nasıl ulaştığının matematiksel olarak tam olarak açıklanamaması, hekimin algoritmanın kararına güvenmesini zorlaştırmaktadır (Patil ve ark., 2022).
- **Veri Standardizasyonu Eksikliği:** Farklı radyografi cihazları, kontrast ayarları ve intraoral tarayıcı formatları, YZ modellerinin genel doğruluğunu (generalizability) olumsuz etkileyebilmektedir (Schwendicke ve ark., 2020).
- **Yasal Sorumluluk:** Hatalı teşhis veya yanlış tedavi yönlendirmesi durumunda malpraktis sorumluluğunun kime ait olacağı etik ve hukuki bir tartışma konusudur.

Sonuç

Yapay zekâ, periodontoloji biliminde klinisyenin yerini alan bir alternatif değil; teşhis doğruluğunu artıran, prognozu objektif kriterlere bağlayan ve tedavi planlamasını kişiselleştiren güçlü bir "yardımcı pilot" konumundadır (Kassebaum ve ark., 2014; Listl ve ark., 2015). Yakın gelecekte, tükürük biyobelirteçlerinin anlık analizini yapan akıllı sensörler ile intraoral tarayıcıların ve radyografik YZ modüllerinin tam entegrasyonu sayesinde, periodontal hastalıkların daha başlamadan önlenmesi (prediktif periodontoloji) mümkün olabilecektir. Klinisyenlerin ve akademisyenlerin bu teknolojik dönüşüme adapte olması, dental literatürün ve klinik kalitenin yukarı taşınmasında anahtar rol oynayacaktır.

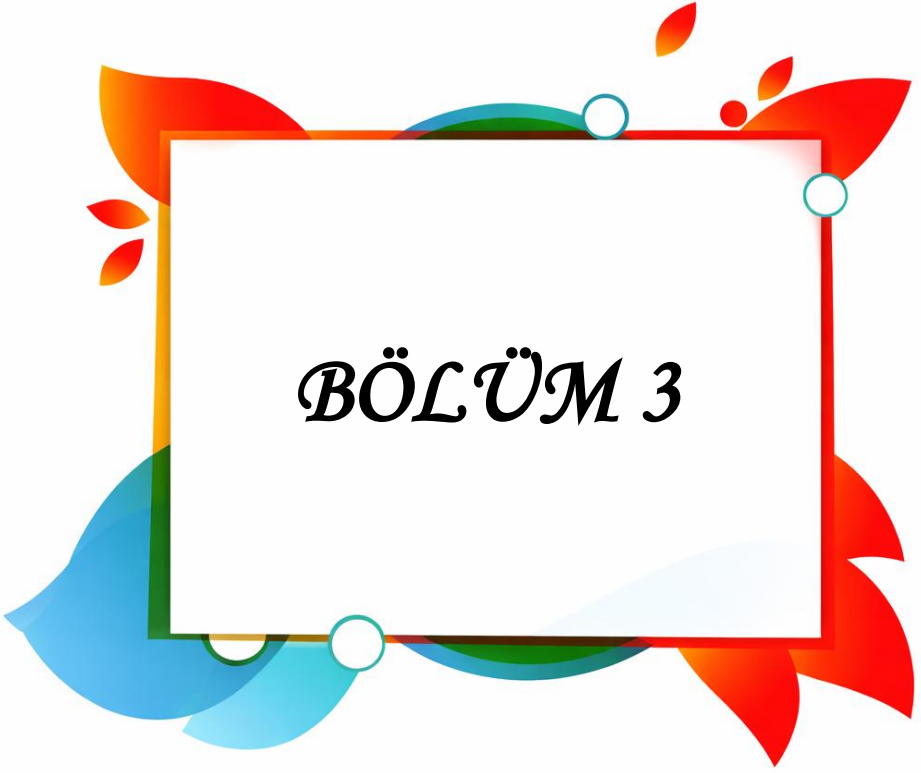
Kaynakça

- Albaker, A. M., et al. (2024). Efficacy of neural networks in differentiating between stable implants and those at risk of peri-implantitis. *Journal of Oral Implantology*, 50(2), 143-151.
- Al-Rawi, W., et al. (2020). Artificial intelligence as an aid in CBCT periodontal bone defect detection. *Dentomaxillofacial Radiology*, 49(5), 20190419.
- Al-Zahrani, M. S., et al. (2024). Accuracy of artificial intelligence-based software in the detection of alveolar bone loss. *International Dental Journal*, 74(1), 89-95.
- Berglundh, T., et al. (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 Periodontology*, 89(S1), S313-S318.
- Bostanci, N., et al. (2021). Salivary proteomics and gingival crevicular fluid biomarkers in periodontal biomarker discovery. *Periodontology 2000*, 85(1), 167-189.
- Chang, H. J., Lee, M. S., et al. (2020). Deep learning for accuracy in detecting and classifying periodontal bone loss on panoramic radiographs. *Journal of Clinical Periodontology*, 47(10), 1130-1142.
- Chapple, I. L., et al. (2015). Primary prevention of periodontitis: managing gingivitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 42(S16), S71-S76.
- Du, M., et al. (2023). Application of deep learning in periodontal disease: A review of current literature and future perspectives. *Frontiers in Physiology*, 14, 112093.
- Franco, M., et al. (2021). Predicting tooth loss due to periodontal disease using explainable AI. *Journal of Biomedical Informatics*, 120, 103852.
- Gümüş, P., et al. (2020). Salivary cytokine profiles in patients with periodontitis and type 2 diabetes: A machine learning approach. *Journal of Periodontal Research*, 55(5), 678-688.
- Gursoy, U. K., et al. (2011). Salivary MMP-8, TIMP-1, and ICTP as markers of advanced periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 38(3), 213-219.
- Hadzik, J., et al. (2022). Artificial intelligence in specific recognition of marginal bone loss around dental implants. *Journal of Clinical Medicine*, 11(15), 4421.
- Hajishengallis, G., et al. (2021). Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nature Reviews Immunology*, 21(4), 245-258.
- Herrera, D., et al. (2022). Treatment of stage IV periodontitis: EFP S3 level clinical practice guideline. *Journal of Clinical Periodontology*, 49(S24), 4-71.

- Jae-Hong, L., et al. (2018). Diagnosis and prediction of periodontally compromised teeth using a deep learning-based convolutional neural network. *Journal of Periodontal & Implant Science*, 48(2), 114-123.
- Kassebaum, N. J., et al. (2014). Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression. *Journal of Dental Research*, 93(11), 1045-1053.
- Khanagar, S. B., et al. (2021). Developments, applications, and performance of artificial intelligence in dentistry — A systematic review. *Journal of Dental Sciences*, 16(1), 508-522.
- Kinane, D. F., et al. (2017). Periodontal diseases. *Nature Reviews Disease Primers*, 3(1), 1-19.
- Krois, J., Ekert, T., et al. (2019). Deep learning for the radiographic detection of periodontal bone loss. *Journal of Clinical Periodontology*, 46(8), 799-807.
- Kurt Bayrakdar, S., et al. (2021). Evaluation of artificial intelligence system for dental implant identification on panoramic radiographs. *Imaging Science in Dentistry*, 51(3), 249-256.
- Lamont, R. J., et al. (2018). The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. *Nature Reviews Microbiology*, 16(12), 745-759.
- Lee, J. H., Kim, D. H., et al. (2018). Detection and diagnosis of dental caries and residual roots using a deep convolutional neural network. *Journal of Dentistry*, 77, 103-108.
- Liang, Y., et al. (2021). Optimizing periodontal disease classification through machine learning electronic health record analysis. *Journal of Dentistry*, 112, 103753.
- Listl, S., et al. (2015). Global economic impact of dental diseases. *Journal of Dental Research*, 94(10), 1355-1361.
- Mohammad-Rahimi, H., et al. (2022). Deep learning in periodontology and oral implantology: A systematic review. *BMC Oral Health*, 22(1), 542.
- Monje, A., et al. (2019). Impact of peri-implant soft tissue characteristics on health status. *Journal of Periodontology*, 90(3), 215-222.
- Nibali, L., et al. (2020). Image analysis for the diagnosis of furcation involvements: A systematic review. *Journal of Clinical Periodontology*, 47(11), 1362-1375.
- Ozden, F., et al. (2022). Evaluation of peri-implant marginal bone loss using deep learning algorithms on panoramic radiographs. *Clinical Oral Implants Research*, 33(8), 823-831.
- Papapanou, P. N., Sanz, M., et al. (2018). Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of

- Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Periodontology*, 89(S1), S173-S182.
- Park, W. J., et al. (2022). Automated classification of bone loss severity using semantic segmentation networks. *Dentomaxillofacial Radiology*, 51(4), 20210382.
- Patil, S., et al. (2022). Explainable artificial intelligence (XAI) in dentistry: A check on the black box. *Journal of Evidence Based Dental Practice*, 22(4), 101783.
- Richter, P., et al. (2023). Accuracy of a machine learning algorithm in detecting peri-implantitis from periapical radiographs. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 38(2), 311-318.
- Sanz, M., et al. (2020). Treatment of stage I–III periodontitis—EFP S3 level clinical practice guideline. *Journal of Clinical Periodontology*, 47(S22), 4-60.
- Schwendicke, F., Samek, W., & Krois, J. (2020). Artificial intelligence in dentistry: chances and challenges. *Journal of Dental Research*, 99(7), 769-774.
- Scott, J., et al. (2023). Machine learning models in the prediction of periodontal disease progression. *Journal of Clinical Periodontology*, 50(3), 288-299.
- Sementa, C., et al. (2021). Automated segmentation of periodontal bone defects on cone-beam computed tomography images using deep learning. *Journal of Periodontal Research*, 56(4), 711-720.
- Shrivastava, M., et al. (2021). Application of artificial intelligence in periodontics: A systematic review. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 25(6), 467-475.
- Sorsa, T., et al. (2016). Active matrix metalloproteinase-8 point-of-care (MMP-8 POCT) test in diagnostics of periodontal and peri-implant diseases. *Special Care in Dentistry*, 36(3), 134-141.
- Srivastava, R., et al. (2022). Automated detection of pocket depth and clinical attachment level using artificial neural networks. *Journal of Periodontal Research*, 57(2), 345-353.
- Sukegawa, S., et al. (2021). Deep learning model for classifying dental implant systems using panoramic radiography. *BMC Oral Health*, 21(1), 1-9.
- Takahashi, T., et al. (2020). Performance of a deep convolutional neural network for identifying specific dental implant systems on panoramic radiographs. *PLoS ONE*, 15(7), e0234710.
- Teles, R., et al. (2013). Salivary biomarkers of periodontal disease status. *Brazilian Oral Research*, 27(suppl 1), 38-53.
- Tonetti, M. S., et al. (2017). Principles in prevention of periodontal diseases. *Journal of Clinical Periodontology*, 44(S18), S26-S29.

- Vadavadagi, S. V., et al. (2023). Role of AI in analyzing the correlation of salivary Irisin and IL-6 in diabetic periodontal patients. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, 13(4), 488-494.
- Wang, L., et al. (2023). Automated prediction of periodontal treatment outcomes via deep learning analysis of multi-modal clinical data. *International Journal of Medical Informatics*, 175, 105091.
- Yaungh, B., et al. (2022). Evaluation of keratinized mucosa width around dental implants using intraoral scanners and artificial intelligence. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 24(4), 499-508.
- Zhang, X., et al. (2021). Deep learning in dental geographic data: A tool for automated anatomical charting. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 208, 106259.



BÖLÜM 3

Periodontal Hastalık ile Erken Doğum ve Düşük Ağırlıklı Doğum Arasındaki İlişki

İzzet Melih Gürkan¹ & Sibel Özdemir² & Hakan Özdemir³

1. GİRİŞ

Erken doğum, Dünya Sağlık Örgütü tarafından gebeliğin 37. haftasından önce gerçekleşen canlı doğum olarak tanımlanmaktadır (Organization, 2023). Küresel ölçekte her yıl yaklaşık 13 milyon erken doğum meydana geldiği ve erken doğuma bağlı komplikasyonların neonatal mortalitenin başlıca nedenleri arasında yer aldığı bildirilmektedir (Blencowe et al., 2013). Tıp ve yenidoğan yoğun bakım alanındaki önemli gelişmelere rağmen erken doğum, hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir (Vogel et al., 2018).

Erken doğumun etiyolojisi multifaktöriyel olup maternal, fetal, çevresel ve genetik faktörlerin karmaşık etkileşimi sonucunda ortaya çıkmaktadır (Romero, Dey, & Fisher, 2014). Önceki erken doğum öyküsü, çoğul gebelik, maternal enfeksiyonlar, hipertansif gebelik hastalıkları, diabetes mellitus, sigara kullanımı, düşük sosyoekonomik düzey ve yetersiz prenatal bakım erken doğum için tanımlanmış başlıca risk faktörleri arasında yer almaktadır (Goldenberg, Culhane, Iams, & Romero, 2008; Purisch & Gyamfi-Bannerman, 2017). Bununla birlikte olguların önemli bir bölümünde kesin etiyolojik neden belirlenememekte ve erken doğumun patogeneğinde inflamasyonun merkezi rol oynadığı düşünülmektedir (Romero et al., 2014).

Son yıllarda maternal enfeksiyonlar ile olumsuz gebelik sonuçları arasındaki ilişki giderek daha fazla ilgi çekmiştir. Özellikle kronik enfeksiyon odaklarının sistemik inflamatuvar yanıtı artırarak uteroplental üniteye biyolojik değişikliklere yol açabileceği öne sürülmektedir (Goldenberg, Andrews, & Hauth, 2002). Bu bağlamda periodontal hastalıklar, yalnızca ağız boşluğunu etkileyen lokal enfeksiyonlar olarak değil, aynı zamanda sistemik inflamasyonun

¹ Arş. Gör. Dr., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye, Orcid: 0000-0002-7267-4798

² Uzman Doktor, Yunus Emre Devlet Hastanesi, Eskişehir, Orcid:0009-0003-4671-0964

³ Prof. Dr., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Orcid: 0000-0001-9550-1999

önemli kaynaklarından biri olarak değerlendirilmeye başlanmıştır (Hajishengallis & Chavakis, 2021).

Periodontal hastalıklar, dental biyofilme karşı gelişen konak yanıtının aracılık ettiği kronik inflamatuvar hastalıklardır. Özellikle periodontitis; periodontal ligament, sement ve alveoler kemikte ilerleyici yıkımla karakterize olup erişkin popülasyonda en yaygın kronik inflamatuvar hastalıklardan biri olarak kabul edilmektedir (Tonetti, Greenwell, & Kornman, 2018). Günümüzde periodontal hastalıkların kardiyovasküler hastalıklar, diabetes mellitus, romatoid artrit ve çeşitli gebelik komplikasyonları ile ilişkili olabileceğine dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır (Sanz et al., 2020).

Maternal periodontal hastalık ile olumsuz gebelik sonuçları arasındaki ilişki ilk kez 1990'lı yıllarda dikkat çekmiş ve Offenbacher ve arkadaşları tarafından periodontal enfeksiyonun erken doğum ve düşük doğum ağırlığı için potansiyel bir risk faktörü olabileceği bildirilmiştir (Offenbacher et al., 1996). Bu öncü çalışmanın ardından gerçekleştirilen çok sayıda epidemiyolojik araştırma, sistematik derleme ve meta-analiz, periodontal hastalık ile erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve preeklampsisi arasındaki ilişkiyi değerlendirmiştir. (Bobetsis, Graziani, Gürsoy, & Madianos, 2020; Machado, Ferreira, Lopes, Mendes, & Botelho, 2023) Bazı çalışmalarda anlamlı ilişki saptanırken bazı araştırmalarda bu ilişki doğrulanamamış, ancak mevcut kanıtlar periodontal inflamasyonun olumsuz gebelik sonuçlarına katkıda bulunabileceğini desteklemektedir. (Padilla-Cáceres et al., 2023)

Maternal periodontal hastalık ile erken doğum arasındaki ilişkinin açıklanmasında iki temel biyolojik mekanizma öne sürülmektedir. Birinci mekanizma, periodontal dokularda üretilen proinflamatuvar sitokinlerin ve mediyatörlerin sistemik dolaşıma geçerek fetoplasental üniteye inflamasyonu tetiklemesidir. İkinci mekanizma ise periodontal patojenlerin veya bunlara ait virülans faktörlerinin hematojen yolla plasentaya ulaşarak lokal inflamatuvar yanıt oluşturmalarıdır. (Fardini, Chung, Dumm, Joshi, & Han, 2010; Y. Han, 2011) Her iki mekanizmanın da prostaglandin sentezini artırarak uterin kontraksiyonları ve servikal olgunlaşmayı hızlandırabileceği düşünülmektedir. (AlSharief & Alabdurubalnabi, 2023)

Bu bölümün amacı, maternal periodontal hastalık ile erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve preeklampsisi arasındaki ilişkinin güncel literatür ışığında değerlendirilmesi, olası biyolojik mekanizmaların açıklanması ve periodontal tedavinin gebelik sonuçları üzerindeki etkilerinin incelenmesidir.

2.GEBELİKTE PERİODONTAL DOKULARDA MEYDANA GELEN DEĞİŞİKLİKLER

Gebelik süresince meydana gelen fizyolojik, hormonal ve immünolojik değişiklikler periodontal dokular üzerinde önemli etkiler oluşturmaktadır. Özellikle östrojen ve progesteron düzeylerindeki belirgin artış, gingival dokuların vasküler yapısını, konak immün yanıtını ve subgingival mikrobiyotayı etkileyerek periodontal inflamasyona yatkınlığı artırmaktadır (Sanz et al., 2020), (Offenbacher et al., 1996). Bu nedenle gebelik, mevcut periodontal inflamasyonun şiddetlenmesine neden olabilen özel bir fizyolojik dönem olarak kabul edilmektedir. (Bobetsis et al., 2020)

Progesteron düzeylerindeki artışın gingival vasküler permeabilityi artırdığı, kapiller dilatasyona neden olduğu ve gingival dokularda ödem gelişimini kolaylaştırdığı gösterilmiştir. (Machado et al., 2023) Bunun sonucunda plak miktarında belirgin bir değişiklik olmaksızın gingival kanama ve inflamasyon bulgularında artış görülebilmektedir. (Padilla-Cáceres et al., 2023) Östrojen ise epitel bariyer fonksiyonlarını, fibroblast aktivitesini ve kollajen metabolizmasını etkileyerek periodontal dokuların inflamatuvar uyaranlara verdiği cevabı değiştirmektedir.(Y. Han, 2011)

Gebelik sırasında maternal immün sistemde meydana gelen değişiklikler de periodontal dokuların inflamatuvar cevabında önemli rol oynamaktadır. Fetusun immünolojik olarak reddedilmesini önlemek amacıyla hücrel immün yanıt baskılanırken, humoral immün yanıtın göreceli olarak arttığı bilinmektedir.(Fardini et al., 2010) Bu immünolojik değişiklikler periodontal patojenlere karşı konak savunmasının farklılaşmasına ve inflamatuvar cevabın modifiye olmasına neden olabilmektedir. (AlSharief & Alabdurubalnabi, 2023)

Gebelik gingivitisi, gebelik sırasında görülen en yaygın periodontal değişikliklerden biridir ve prevalansının %30 ile %100 arasında değiştiği bildirilmektedir.(Blencowe et al., 2012; Offenbacher et al., 1996) Klinik olarak gingival eritem, ödem, sondlamada kanama ve artmış gingival hassasiyet ile karakterizedir.(Blencowe et al., 2012) Gingival inflamasyon genellikle ikinci trimesterde belirginleşmekte, üçüncü trimesterde en yüksek seviyeye ulaşmakta ve doğum sonrasında hormon düzeylerinin normale dönmesiyle birlikte gerilemektedir.(Chawanpaiboon et al., 2019)

Gebelik süresince subgingival mikrobiyotada da önemli değişiklikler meydana gelebilmektedir. Özellikle Prevotella intermedia'nın progesteron ve östrojen türevlerini büyüme faktörü olarak kullanabilmesi nedeniyle gebelik sırasında sayısının arttığı gösterilmiştir.(Goldenberg et al., 2008) Ayrıca bazı çalışmalarda Porphyromonas gingivalis, Fusobacterium nucleatum ve Campylobacter rectus gibi periodontal patojenlerin gebelik komplikasyonlarıyla ilişkili olabileceği bildirilmiştir.(Saigal & Doyle, 2008; Vogel et al., 2018)

Periodontitis varlığında ise periodontal dokularda meydana gelen inflamasyon yalnızca lokal dokularla sınırlı kalmamaktadır. Periodontal ceplerden sistemik dolaşıma bakteriler, endotoksinler ve inflamatuvar mediyatörler geçebilmektedir.(Johnson & Marlow, 2017) Özellikle ileri periodontitis olgularında serum C-reaktif protein (CRP), IL-6 ve TNF- α seviyelerinde artış olduğu gösterilmiş olup, bu durumun sistemik inflamatuvar yükü artırdığı düşünülmektedir.(Petrout, 2003) Gebelik sırasında ortaya çıkan bu sistemik inflamatuvar yük, fetoplasental ünite üzerinde etkili olarak olumsuz gebelik sonuçlarının gelişimine katkıda bulunabilir.(Behrman & Butler, 2007)

Son yıllarda yapılan çalışmalar, periodontal hastalığın yalnızca enfeksiyöz bir süreç olarak değerlendirilmemesi gerektiğini, aynı zamanda düşük dereceli kronik sistemik inflamasyonun önemli bir kaynağı olduğunu ortaya koymuştur.(Purisch & Gyamfi-Bannerman, 2017) Bu nedenle gebelik döneminde periodontal sağlığın korunması yalnızca oral sağlık açısından değil, maternal ve fetal sağlığın desteklenmesi açısından da önem taşımaktadır.(Romero et al., 2014)

3. ERKEN DOĞUM İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ

Erken doğumun etiyojisi oldukça karmaşık olup tek bir nedene bağlanamamaktadır. Günümüzde erken doğumun genetik yatkınlık, maternal enfeksiyonlar, inflamasyon, çevresel faktörler ve obstetrik komplikasyonların etkileşimi sonucunda geliştiği kabul edilmektedir.(Ferrero et al., 2016; Romero et al., 2014) Bu nedenle erken doğum, farklı biyolojik mekanizmaların ortak klinik sonucu olarak değerlendirilmektedir.

Maternal yaşı 18 yaşı altında veya 35 yaşı üzerinde olması erken doğum riskini artıran önemli demografik faktörlerden biridir.(Waldenström et al., 2014) Bunun yanı sıra düşük sosyoekonomik düzey, yetersiz prenatal bakım, düşük eğitim seviyesi ve yoğun psikososyal stres de erken doğumla ilişkilendirilmektedir.(Shah, Zao, & Ali, 2011) Sigara kullanımı ise en iyi tanımlanmış değiştirilebilir risk faktörlerinden biri olup doz-cevap ilişkisi göstermektedir.(Kyrklund-Blomberg, Granath, & Cnattingius, 2005)

Obstetrik faktörler arasında önceki erken doğum öyküsü, çoğul gebelikler, servikal yetmezlik, uterin anomaliler ve yardımcı üreme teknikleriyle elde edilen gebelikler ön plana çıkmaktadır.(Purisch & Gyamfi-Bannerman, 2017) Özellikle daha önce erken doğum yapmış kadınlarda sonraki gebeliklerde erken doğum görülme riskinin belirgin şekilde arttığı gösterilmiştir.(Kyrklund-Blomberg et al., 2005)

Enfeksiyonlar erken doğum patogeneğinde merkezi rol oynamaktadır. Bakteriyel vajinozis, üriner sistem enfeksiyonları, koryoamnionit ve çeşitli sistemik enfeksiyonlar uteroplasental dokularda inflamatuvar yanıtı aktive ederek erken doğum sürecini başlatabilmektedir.(Goldenberg et al., 2002) Bu süreçte IL-

1 β , IL-6, TNF- α ve prostaglandin E₂ gibi mediyatörlerin artışı servikal olgunlaşmayı ve uterin kontraksiyonları hızlandırmaktadır.(Romero et al., 2006)

Son yıllarda periodontal hastalık da kronik enfeksiyon ve sistemik inflamasyon kaynağı olması nedeniyle erken doğum için potansiyel olarak değiştirilebilir bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir.(Bobetsis et al., 2020; Y. Han, 2011) Periodontal dokularda meydana gelen inflamasyonun sistemik dolaşıma yansması ve periodontal patojenlerin hematogen yayılımı, maternal-fetal ünite de biyolojik değişikliklere yol açabilecek mekanizmalar arasında gösterilmektedir.(AlSharief & Alabdurubalnabi, 2023; Fardini et al., 2010)

4. PERİODONTAL HASTALIK VE ERKEN DOĞUM ARASINDAKİ OLASI BİYOLOJİK MEKANİZMALAR

Maternal periodontal hastalık ile erken doğum arasındaki ilişkiyi açıklamak amacıyla çeşitli biyolojik mekanizmalar ileri sürülmüştür. Günümüzde kabul gören görüşe göre bu ilişki, periodontal enfeksiyonun neden olduğu sistemik inflamasyon ve periodontal patojenlerin fetoplasental ünite de oluşturduğu biyolojik etkiler sonucunda ortaya çıkmaktadır.(Bobetsis et al., 2020; Y. Han, 2011) Periodontitis sırasında periodontal dokularda meydana gelen kronik inflamasyon yalnızca lokal dokularla sınırlı kalmamakta, aynı zamanda sistemik dolaşımı etkileyen geniş çaplı bir inflamatuvar yanıt oluşturmaktadır. (Hajishengallis & Chavakis, 2021)

Periodontal hastalık sırasında periodontal ceplerden kana geçen bakteriler ve bakteriyel ürünler, konak hücrelerinde proinflamatuvar sitokinlerin salınımını uyarmaktadır. Özellikle interlökin-1 β (IL-1 β), interlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve prostaglandin E₂ (PGE₂) düzeylerinde artış meydana geldiği gösterilmiştir.(Offenbacher, Barros, & Beck, 2008) Bu mediyatörler yalnızca periodontal yıkımda değil, aynı zamanda doğum eyleminin fizyolojik olarak başlamasında da önemli rol oynamaktadır.(Romero et al., 2007) Maternal dolaşımda artan inflamatuvar mediyatörlerin plasental dokulara ulaşarak servikal olgunlaşmayı hızlandırabileceği ve uterin kontraksiyonları tetikleyebileceği düşünülmektedir.(Madianos, Bobetsis, & Offenbacher, 2013)

Periodontal hastalık ile erken doğum arasındaki ilişkide öne sürülen ikinci mekanizma ise periodontal patojenlerin veya bunlara ait virülans faktörlerinin hematogen yolla plasentaya ulaşmasıdır. (Y. Han, 2011) Özellikle *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis* ve *Campylobacter rectus* gibi periodontal patojenlerin plasental dokularda ve amniyotik sıvıda tespit edilmiş olması bu görüşü desteklemektedir.(Fardini et al., 2010; Y. W. Han et al., 2006) Deneysel çalışmalarda oral kökenli bakterilerin plasentada kolonizasyon oluşturabildiği ve lokal inflamatuvar yanıtı artırabildiği gösterilmiştir. (Fardini et al., 2010)

Plasental dokularda gelişen inflamasyon sonucunda prostaglandin sentezi artmakta ve matriks metalloproteinazların aktivasyonu

gerçekleşmektedir.(Bogges & Edelstein, 2006) Bu süreç fetal membranların zayıflamasına, servikal değişikliklerin hızlanmasına ve erken doğumun başlamasına katkıda bulunabilmektedir.(Hill, 1998) Ayrıca periodontal enfeksiyonun neden olduğu sistemik inflamasyonun plasental damar yapısını etkileyebileceği ve uteroplasental kan akımında bozulmaya yol açabileceği de öne sürülmektedir.(Hill, 1998)

Bununla birlikte periodontal hastalık ile erken doğum arasındaki ilişkinin tek bir mekanizma ile açıklanamayacağı kabul edilmektedir. Genetik yatkınlık, konak immün yanıtı, çevresel faktörler ve eşlik eden sistemik hastalıklar gibi çok sayıda değişken bu ilişkiyi etkileyebilmektedir.(Bobetsis et al., 2020) Ancak mevcut biyolojik veriler, periodontal enfeksiyonun erken doğum gelişiminde rol oynayabilecek önemli bir inflamasyon kaynağı olduğunu desteklemektedir.

5. PERİODONTAL HASTALIK VE ERKEN DOĞUM ARASINDAKİ KLİNİK KANITLAR

Maternal periodontal hastalık ile erken doğum arasındaki ilişki son otuz yılda çok sayıda gözlemsel çalışma, prospektif kohort araştırması, randomize kontrollü çalışma ve sistematik derleme ile değerlendirilmiştir. Bu ilişkinin ilk kez dikkat çekmesi, Offenbacher ve ark. tarafından 1996 yılında yayımlanan çalışmayla olmuştur. Araştırmacılar, periodontal enfeksiyonun düşük doğum ağırlıklı ve erken doğan bebekler için bağımsız bir risk faktörü olabileceğini bildirmiştir.(Offenbacher et al., 1996) Bu çalışma, periodontal hastalık ile olumsuz gebelik sonuçları arasındaki ilişkiyi araştıran sonraki çalışmalar için temel oluşturmuştur.

Takip eden yıllarda gerçekleştirilen birçok epidemiyolojik çalışma, periodontitisli kadınlarda erken doğum ve düşük doğum ağırlığı riskinin arttığını göstermiştir.(Khader & Ta'ani, 2005; Vettore et al., 2008) Lopez ve ark. tarafından yürütülen prospektif çalışmalarda, periodontal hastalığı bulunan gebelerde erken doğum görülme sıklığının daha yüksek olduğu ve periodontal tedavinin bu riski azaltabileceği bildirilmiştir.(Lopez, Da Silva, Ipinza, & Gutiérrez, 2005; López, Smith, & Gutierrez, 2002) Benzer şekilde farklı popülasyonlarda gerçekleştirilen vaka-kontrol çalışmalarında da periodontitis ile olumsuz gebelik sonuçları arasında anlamlı ilişkiler rapor edilmiştir.(Xiong, Buekens, Fraser, Beck, & Offenbacher, 2006)

Bununla birlikte tüm araştırmalar aynı sonuçları ortaya koymamıştır. Özellikle büyük örneklem gruplarında yürütülen bazı çalışmalarda periodontal hastalık ile erken doğum arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır.(Davenport et al., 2002; Michalowicz et al., 2006) Michalowicz ve ark. tarafından gerçekleştirilen çok merkezli randomize kontrollü çalışmada, periodontal tedavinin periodontal sağlık üzerinde olumlu etkileri gösterilmiş olmasına rağmen erken doğum oranlarını anlamlı düzeyde azaltmadığı

bildirilmiştir.(Michalowicz et al., 2006) Bu durum, ilişkinin karmaşık ve multifaktöriyel yapısını ortaya koymaktadır.

Çalışmalar arasındaki farklı sonuçların çeşitli nedenleri bulunmaktadır. Periodontal hastalık tanımlarındaki heterojenlik, çalışma popülasyonlarının özellikleri, sosyoekonomik durum, sigara kullanımı, prenatal bakım düzeyi ve diğer enfeksiyonların varlığı sonuçları etkileyebilmektedir.(Watt & Petersen, 2012) Ayrıca erken doğumun tek bir nedene bağlı olmaması, periodontal hastalığın etkisinin farklı popülasyonlarda farklı düzeylerde ortaya çıkmasına neden olabilmektedir.

Son yıllarda yayımlanan sistematik derlemeler ve meta-analizler, mevcut kanıtları daha kapsamlı şekilde değerlendirmiştir. Padilla-Cáceres ve ark. tarafından gerçekleştirilen güncel meta-analizde maternal periodontal hastalığın hem erken doğum hem de düşük doğum ağırlığı açısından anlamlı risk artışı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. (Padilla-Cáceres et al., 2023) Benzer şekilde Machado ve ark. tarafından yayımlanan umbrella review'de periodontal hastalık ile olumsuz gebelik sonuçları arasında tutarlı epidemiyolojik kanıtlar bulunduğu belirtilmiştir. (Machado et al., 2023) Bununla birlikte araştırmacılar, mevcut çalışmaların metodolojik farklılıkları nedeniyle elde edilen sonuçların dikkatli yorumlanması gerektiğini vurgulamıştır.

Güncel kanıtlar değerlendirildiğinde periodontal hastalığın erken doğumun tek nedeni olmadığı, ancak değiştirilebilir risk faktörlerinden biri olarak kabul edilebileceği düşünülmektedir.(Bobetsis et al., 2020; Sanz & Kornman, 2013) Bu nedenle gebelik öncesinde ve gebelik süresince periodontal sağlığın korunması, anne ve fetus sağlığını desteklemeye yönelik kapsamlı yaklaşımların önemli bir parçası olarak görülmektedir.

6. PERİODONTAL HASTALIK VE PREEKLAMPSİ

Preeklamps, gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan hipertansiyon ve proteinüri ile karakterize, maternal ve fetal morbidite ile mortalitenin önemli nedenlerinden biri olan ciddi bir gebelik komplikasyonudur.(Sibai, 2006) Hastalığın patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, plasental disfonksiyon, endotelyal hasar, oksidatif stres ve sistemik inflamasyonun temel rol oynadığı kabul edilmektedir.(Redman & Sargent, 2005)

Periodontal hastalık ile preeklamps arasındaki ilişki son yıllarda yoğun şekilde araştırılmıştır. Periodontitisli bireylerde görülen kronik inflamasyonun sistemik dolaşıma yansyarak endotelyal fonksiyonları etkileyebileceği ve preeklamps gelişimine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. (Hajishengallis & Chavakis, 2021) Ayrıca periodontal patojenlerin ve bunlara ait endotoksinlerin plasental dokularda inflamasyonu tetikleyebileceği öne sürülmektedir. (Y. Han, 2011)

Yapılan gözlemsel çalışmaların önemli bir kısmında periodontitisli gebelerde preeklampsi görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir.(Boggess et al., 2003; Sgolastra, Petrucci, Severino, Gatto, & Monaco, 2013) Son yıllarda yayımlanan sistematik derlemeler ve meta-analizler de maternal periodontal hastalık ile preeklampsi arasında anlamlı ilişki bulunduğunu göstermektedir.(Machado et al., 2023; Padilla-Cáceres et al., 2023) Bununla birlikte mevcut çalışmaların çoğu gözlemsel nitelikte olduğundan, periodontal hastalığın preeklampsinin doğrudan nedeni olduğunu söylemek için yeterli kanıt bulunmamaktadır.

Güncel veriler periodontal inflamasyonun preeklampsi gelişiminde rol oynayabilecek biyolojik mekanizmalara sahip olduğunu göstermektedir. Bu nedenle periodontal sağlığın korunması, yalnızca erken doğum ve düşük doğum ağırlığı açısından değil, preeklampsi riskinin azaltılması açısından da önem taşıyabilir.

7. GEBELİKTE PERİODONTAL TEDAVİNİN GEBELİK SONUÇLARINA ETKİSİ

Maternal periodontal hastalık ile olumsuz gebelik sonuçları arasındaki ilişkinin ortaya konulmasının ardından, periodontal tedavinin erken doğum ve düşük doğum ağırlığı riskini azaltıp azaltamayacağı araştırmacıların ilgisini çekmiştir. Bu amaçla gerçekleştirilen çok sayıda randomize kontrollü çalışma ve sistematik derleme, gebelik sırasında uygulanan periodontal tedavilerin gebelik sonuçları üzerindeki etkilerini değerlendirmiştir.(Jeffcoat et al., 2001; Tarannum & Faizuddin, 2007)

Gebelik döneminde uygulanan cerrahi olmayan periodontal tedaviler; ağız hijyeni eğitimi, supragingival ve subgingival diş taşı temizliği ile kök yüzeyi düzleştirmesini kapsamaktadır. Çalışmaların büyük çoğunluğu, bu tedavilerin periodontal parametrelerde anlamlı iyileşme sağladığını ve gingival inflamasyonu azalttığını göstermektedir.(Offenbacher et al., 2006) Ayrıca periodontal tedavi sonrasında bazı inflamatuvar belirteçlerin düzeylerinde azalma meydana geldiği bildirilmiştir.(Michalowicz et al., 2009)

Bununla birlikte periodontal tedavinin erken doğumu önleme konusundaki etkinliği halen tartışmalıdır. Lopez ve ark. tarafından gerçekleştirilen çalışmalarda periodontal tedavi uygulanan gebelerde erken doğum oranlarının azaldığı bildirilmiş olsa da (Lopez et al., 2005; López et al., 2002), daha sonraki büyük ölçekli randomize kontrollü çalışmalarda benzer sonuçlar elde edilememiştir. (Michalowicz et al., 2006; Offenbacher et al., 2009) Özellikle Michalowicz ve ark. tarafından yürütülen çok merkezli çalışmada periodontal tedavinin periodontal sağlığı iyileştirdiği, ancak erken doğum oranlarını anlamlı düzeyde azaltmadığı gösterilmiştir.(Michalowicz et al., 2006)

Son yıllarda yayımlanan sistematik derlemeler ve meta-analizler, gebelik sırasında uygulanan periodontal tedavinin güvenli olduğunu ve periodontal

sağlığı iyileştirdiğini desteklemektedir. (Iheozor-Ejiofor, Middleton, Esposito, & Glenney, 2017) Ancak mevcut kanıtlar periodontal tedavinin erken doğum veya düşük doğum ağırlığını kesin olarak önlediğini göstermemektedir. Bu nedenle periodontal tedavi, olumsuz gebelik sonuçlarını önlemeye yönelik spesifik bir yöntemden ziyade, maternal oral sağlığın korunmasına yönelik önemli bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir.(Bobetsis et al., 2020)

Güncel rehberler, gebelik planlayan kadınlarda periodontal muayenenin yapılmasını, periodontal enfeksiyonların tedavi edilmesini ve gebelik süresince uygun periodontal bakımın sürdürülmesini önermektedir.(Holt, 2012) Özellikle ikinci trimester, cerrahi olmayan periodontal tedavilerin uygulanması açısından en uygun dönem olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte periodontal sağlığın korunmasında en etkili yaklaşımın gebelik öncesinde düzenli periodontal bakımın sağlanması olduğu vurgulanmaktadır. (Bobetsis et al., 2020)

8. SONUÇ

Maternal periodontal hastalık ile erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve preeklampsi arasındaki ilişki son yıllarda yoğun şekilde araştırılan konular arasında yer almaktadır. Mevcut biyolojik ve epidemiyolojik kanıtlar, periodontal enfeksiyonun sistemik inflamasyon ve bakteriyel translokasyon yoluyla olumsuz gebelik sonuçlarının gelişimine katkıda bulunabileceğini göstermektedir.(Bobetsis et al., 2020; Fardini et al., 2010; Y. Han, 2011) Özellikle periodontal dokularda üretilen proinflamatuvar sitokinlerin ve periodontal patojenlerin fetoplasental ünite üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir.

Epidemiyolojik çalışmaların önemli bir kısmında periodontitis ile erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve preeklampsi arasında anlamlı ilişki bildirilmiş olsa da, elde edilen sonuçlar tüm çalışmalarda tutarlı değildir.(Machado et al., 2023; Madianos et al., 2013; Padilla-Cáceres et al., 2023) Çalışmalar arasındaki metodolojik farklılıklar, periodontal hastalık tanımlarındaki heterojenlik ve çok sayıdaki karıştırıcı faktör, ilişkinin kesin olarak ortaya konulmasını güçleştirmektedir.

Gebelik sırasında uygulanan cerrahi olmayan periodontal tedavilerin periodontal sağlığı iyileştirdiği ve inflamatuvar yükü azalttığı açık olarak gösterilmiştir.(Iheozor-Ejiofor et al., 2017) Bununla birlikte mevcut kanıtlar periodontal tedavinin erken doğumu veya düşük doğum ağırlığını kesin olarak önlediğini göstermemektedir. Buna rağmen periodontal tedavi maternal oral sağlığın korunması açısından güvenli ve gerekli bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir.

Sonuç olarak periodontal hastalık, olumsuz gebelik sonuçları açısından potansiyel olarak değiştirilebilir bir risk faktörü olarak değerlendirilmelidir. Gebelik öncesinde ve gebelik süresince periodontal sağlığın korunması, düzenli

periodontal kontrollerin yapılması ve gerekli tedavilerin uygulanması hem anne hem de fetüs sağlığının desteklenmesine katkı sağlayabilir. Gelecekte gerçekleştirilecek iyi tasarlanmış, çok merkezli ve uzun dönemli prospektif çalışmalar periodontal hastalık ile gebelik sonuçları arasındaki ilişkinin daha net anlaşılmasına yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

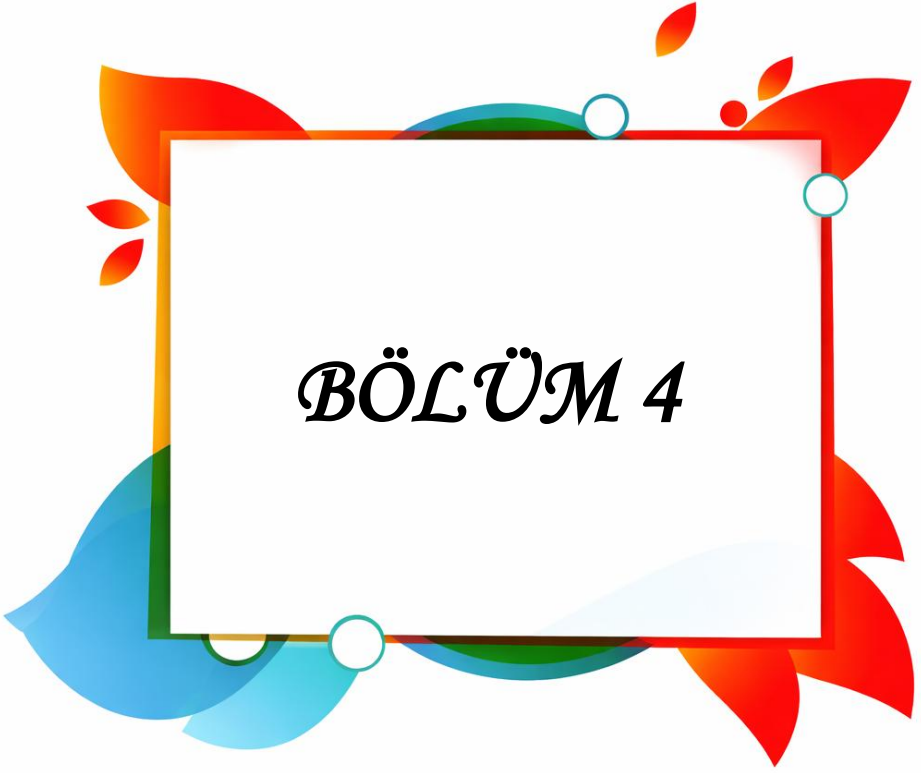
- AlSharief, M., & Alabdurubalnabi, E. (2023). Periodontal pathogens and adverse pregnancy outcomes: a narrative review. *Life*, 13(7), 1559.
- Behrman, R. E., & Butler, A. S. (2007). Preterm birth: causes, consequences, and prevention.
- Blencowe, H., Cousens, S., Chou, D., Oestergaard, M., Say, L., Moller, A.-B., . . . Group, B. T. S. P. B. A. (2013). Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reproductive health*, 10(Suppl 1), S2.
- Blencowe, H., Cousens, S., Oestergaard, M. Z., Chou, D., Moller, A.-B., Narwal, R., . . . Say, L. (2012). National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *The Lancet*, 379(9832), 2162-2172.
- Bobetsis, Y. A., Graziani, F., Gürsoy, M., & Madianos, P. N. (2020). Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes. *Periodontology 2000*, 83(1), 154-174.
- Bogges, K. A., & Edelstein, B. L. (2006). Oral health in women during preconception and pregnancy: implications for birth outcomes and infant oral health. *Maternal and child health journal*, 10(Suppl 1), 169-174.
- Bogges, K. A., Lieff, S., Murtha, A. P., Moss, K., Beck, J., & Offenbacher, S. (2003). Maternal periodontal disease is associated with an increased risk for preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology*, 101(2), 227-231.
- Chawanpaiboon, S., Vogel, J. P., Moller, A.-B., Lumbiganon, P., Petzold, M., Hogan, D., . . . Laopaiboon, M. (2019). Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *The Lancet global health*, 7(1), e37-e46.
- Davenport, E., Williams, C., Sterne, J., Murad, S., Sivapathasundram, V., & Curtis, M. (2002). Maternal periodontal disease and preterm low birthweight: case-control study. *Journal of dental research*, 81(5), 313-318.
- Fardini, Y., Chung, P., Dumm, R., Joshi, N., & Han, Y. W. (2010). Transmission of diverse oral bacteria to murine placenta: evidence for the oral microbiome as a potential source of intrauterine infection. *Infection and immunity*, 78(4), 1789-1796.
- Ferrero, D. M., Larson, J., Jacobsson, B., Di Renzo, G. C., Norman, J. E., Martin Jr, J. N., . . . Sengpiel, V. (2016). Cross-country individual participant analysis of 4.1 million singleton births in 5 countries with very high human development index confirms known associations but provides no biologic explanation for 2/3 of all preterm births. *Plos one*, 11(9), e0162506.
- Goldenberg, R. L., Andrews, W. W., & Hauth, J. C. (2002). Choriodecidual infection and preterm birth. *Nutrition reviews*, 60(suppl_5), S19-S25.

- Goldenberg, R. L., Culhane, J. F., Iams, J. D., & Romero, R. (2008). Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet*, 371(9606), 75-84.
- Hajishengallis, G., & Chavakis, T. (2021). Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. *Nature Reviews Immunology*, 21(7), 426-440.
- Han, Y. (2011). Oral health and adverse pregnancy outcomes—what’s next? *Journal of dental research*, 90(3), 289-293.
- Han, Y. W., Ikegami, A., Bissada, N. F., Herbst, M., Redline, R. W., & Ashmead, G. G. (2006). Transmission of an uncultivated *Bergeyella* strain from the oral cavity to amniotic fluid in a case of preterm birth. *Journal of clinical microbiology*, 44(4), 1475-1483.
- Hill, G. B. (1998). Preterm birth: associations with genital and possibly oral microflora. *Annals of Periodontology*, 3(1), 222-232.
- Holt, K. (2012). Oral health care during pregnancy: A national consensus statement.
- Iheozor-Ejiofor, Z., Middleton, P., Esposito, M., & Glenny, A. M. (2017). Treating periodontal disease for preventing adverse birth outcomes in pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017(6), CD005297.
- Jeffcoat, M. K., GEURS, N. C., REDDY, M. S., CLIVER, S. P., GOLDENBERG, R. L., & HAUTH, J. C. (2001). Periodontal infection and preterm birth: results of a prospective study. *The Journal of the American Dental Association*, 132(7), 875-880.
- Johnson, S., & Marlow, N. (2017). Early and long-term outcome of infants born extremely preterm. *Archives of disease in childhood*, 102(1), 97-102.
- Khader, Y. S., & Ta'ani, Q. (2005). Periodontal diseases and the risk of preterm birth and low birth weight: A meta-analysis. *Journal of periodontology*, 76(2), 161-165.
- Kyrklund-Blomberg, N. B., Granath, F., & Cnattingius, S. (2005). Maternal smoking and causes of very preterm birth. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*, 84(6), 572-577.
- Lopez, N. J., Da Silva, I., Ipinza, J., & Gutiérrez, J. (2005). Periodontal therapy reduces the rate of preterm low birth weight in women with pregnancy-associated gingivitis. *Journal of periodontology*, 76, 2144-2153.
- López, N. J., Smith, P. C., & Gutierrez, J. (2002). Periodontal therapy may reduce the risk of preterm low birth weight in women with periodontal disease: a randomized controlled trial. *Journal of periodontology*, 73(8), 911-924.
- Machado, V., Ferreira, M., Lopes, L., Mendes, J. J., & Botelho, J. (2023). Adverse pregnancy outcomes and maternal periodontal disease: An overview on

- meta-analytic and methodological quality. *Journal of clinical medicine*, 12(11), 3635.
- Madianos, P. N., Bobetsis, Y. A., & Offenbacher, S. (2013). Adverse pregnancy outcomes (APOs) and periodontal disease: pathogenic mechanisms. *J Clin Periodontol*, 40 Suppl 14, S170-180. doi:10.1111/jcpe.12082
- Michalowicz, B. S., Hodges, J. S., DiAngelis, A. J., Lupo, V. R., Novak, M. J., Ferguson, J. E., . . . Mitchell, D. A. (2006). Treatment of periodontal disease and the risk of preterm birth. *New England Journal of Medicine*, 355(18), 1885-1894.
- Michalowicz, B. S., Novak, M. J., Hodges, J. S., DiAngelis, A., Buchanan, W., Papapanou, P. N., . . . Bofill, J. (2009). Serum inflammatory mediators in pregnancy: changes after periodontal treatment and association with pregnancy outcomes. *Journal of periodontology*, 80(11), 1731-1741.
- Offenbacher, S., Barros, S., & Beck, J. (2008). Rethinking Periodontal Inflammation. *Journal of periodontology*, 79, 1577-1584. doi:10.1902/jop.2008.080220
- Offenbacher, S., Beck, J. D., Jared, H. L., Mauriello, S. M., Mendoza, L. C., Couper, D. J., . . . Dudley, D. J. (2009). Effects of periodontal therapy on rate of preterm delivery: a randomized controlled trial. *Obstetrics & Gynecology*, 114(3), 551-559.
- Offenbacher, S., Katz, V., Fertik, G., Collins, J., Boyd, D., Maynor, G., . . . Beck, J. (1996). Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *Journal of periodontology*, 67, 1103-1113.
- Offenbacher, S., Lin, D., Strauss, R., McKaig, R., Irving, J., Barros, S. P., . . . Beck, J. D. (2006). Effects of periodontal therapy during pregnancy on periodontal status, biologic parameters, and pregnancy outcomes: a pilot study. *Journal of periodontology*, 77(12), 2011-2024.
- Organization, W. H. (2023). Born too soon: decade of action on preterm birth: World Health Organization.
- Padilla-Cáceres, T., Arbildo-Vega, H. I., Caballero-Apaza, L., Cruzado-Oliva, F., Mamani-Cori, V., Cervantes-Alagón, S., . . . Huaita-Acha, D. (2023). Association between the Risk of Preterm Birth and Low Birth Weight with Periodontal Disease in Pregnant Women: An Umbrella Review. *Dent J (Basel)*, 11(3). doi:10.3390/dj11030074
- Petrou, S. (2003). Economic consequences of preterm birth and low birthweight. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 110, 17-23.
- Purisch, S. E., & Gyamfi-Bannerman, C. (2017). Epidemiology of preterm birth. Paper presented at the Seminars in perinatology.
- Redman, C. W., & Sargent, I. L. (2005). Latest advances in understanding preeclampsia. *Science*, 308(5728), 1592-1594.

- Romero, R., Dey, S. K., & Fisher, S. J. (2014). Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science*, 345(6198), 760-765.
- Romero, R., Espinoza, J., Gonçalves, L. F., Kusanovic, J. P., Friel, L., & Hassan, S. (2007). The role of inflammation and infection in preterm birth. Paper presented at the Seminars in reproductive medicine.
- Romero, R., Espinoza, J., Kusanovic, J. P., Gotsch, F., Hassan, S., Erez, O., . . . Mazor, M. (2006). The preterm parturition syndrome. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 113, 17-42.
- Saigal, S., & Doyle, L. W. (2008). An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *The Lancet*, 371(9608), 261-269.
- Sanz, M., & Kornman, K. (2013). working group 3 of the joint EFP/AAP workshop. Periodontitis and adverse pregnancy outcomes: consensus report of the Joint EFP. Paper presented at the AAP Workshop on periodontitis and systemic diseases. *J Periodontol*.
- Sanz, M., Marco del Castillo, A., Jepsen, S., Gonzalez-Juanatey, J. R., D'Aiuto, F., Bouchard, P., . . . Graziani, F. (2020). Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report. *Journal of clinical periodontology*, 47(3), 268-288.
- Sgolastra, F., Petrucci, A., Severino, M., Gatto, R., & Monaco, A. (2013). Relationship between periodontitis and pre-eclampsia: a meta-analysis. *Plos one*, 8(8), e71387.
- Shah, P. S., Zao, J., & Ali, S. (2011). Maternal marital status and birth outcomes: a systematic review and meta-analyses. *Maternal and child health journal*, 15(7), 1097-1109.
- Sibai, B. M. (2006). Preeclampsia as a cause of preterm and late preterm (near-term) births. Paper presented at the Seminars in perinatology.
- Tarannum, F., & Faizuddin, M. (2007). Effect of periodontal therapy on pregnancy outcome in women affected by periodontitis. *Journal of periodontology*, 78(11), 2095-2103.
- Tonetti, M. S., Greenwell, H., & Kornman, K. S. (2018). Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of periodontology*, 89, S159-S172.
- Vettore, M. V., Leal, M., Leão, A. T., da Silva, A. M., Lamarca, G. A., & Sheiham, A. (2008). The relationship between periodontitis and preterm low birthweight. *J Dent Res*, 87(1), 73-78. doi:10.1177/154405910808700113
- Vogel, J. P., Chawanpaiboon, S., Moller, A.-B., Watananirun, K., Bonet, M., & Lumbiganon, P. (2018). The global epidemiology of preterm birth. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*, 52, 3-12.

- Waldenström, U., Aasheim, V., Nilsen, A. B. V., Rasmussen, S., Pettersson, H. J., & Shytt, E. (2014). Adverse pregnancy outcomes related to advanced maternal age compared with smoking and being overweight. *Obstetrics & Gynecology*, 123(1), 104-112.
- Watt, R. G., & Petersen, P. E. (2012). Periodontal health through public health—the case for oral health promotion. *Periodontology 2000*, 60(1), 147-155.
- Xiong, X., Buekens, P., Fraser, W., Beck, J., & Offenbacher, S. (2006). Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: a systematic review. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 113(2), 135-143.



BÖLÜM 4

Periodontal Patogenez ve Konak Modulatör Ajanı Olarak Melatonin

Akın Halil Koyuncu¹

Kronik periodontitis, dişeti dokusunun ataşman kaybı, periodontal cep oluşumu (dişeti sulkusunun patolojik derinleşmesi), periodontal ligamentin dejenerasyonu ve alveolar kemik rezorpsiyonu ile karakterize ilerleyici, kronik inflamatuvar bir hastalıktır [1]. Bu destrüktif süreç, subgingival alanda yerleşen mikrobiyal toplulukların varlığına karşı gelişen immün-inflamatuvar yanıt ile yakından ilişkilidir ve uygun şekilde tedavi edilmediği takdirde diş kaybına kadar ilerleyebilir. Öte yandan, gingivitis, kemik kaybı ile sonuçlanmayan ve potansiyel olarak geri dönüşümlü bir periodontal hastalık formudur. Enflamatuvar süreç, bu durumda yalnızca dişeti epiteli ve bağ dokusuyla sınırlı kalır; periodontal bağ dokusu ve alveolar kemik henüz etkilenmemiştir [1]. Ancak gingivitisin, periodontitisin gelişiminde önemli bir öncül durum ve bağımsız bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Ayrıca, gingivitise eşlik eden lokal inflamasyon, C-reaktif protein (CRP) gibi sistemik inflamatuvar biyobelirteçlerin serum düzeylerini artırarak, periodontal hastalığın yalnızca lokal değil, sistemik etkiler de yaratabileceğini düşündürmektedir [2–5]

Periodontitisin gelişiminde konak yanıtının zaman içindeki ilerleyişini açıklayan ilk sistematik model, Roy Page ve Hubert Schroeder tarafından 1970'li yıllarda ortaya konmuştur. Bu model, gingivitisin evrimsel sürecini yansıtan dört ardışık histopatolojik lezyon tipi tanımlamaktadır: başlangıç lezyonu, erken lezyon, yerleşik lezyon ve alveolar kemik kaybının eşlik ettiği ve klinik olarak periodontitis olarak tanımlanan ileri lezyondur [6].

Periodontal hastalığın patogenezinde bu lezyonlar, konak bağışıklık sisteminin hücresel infiltrasyonunda belirgin bir değişimle karakterizedir. Başlangıç lezyonlarında nötrofillerin baskın olduğu bir immün hücre profili gözlenirken, hastalığın ilerlemesiyle birlikte makrofajlar ve T lenfositler erken lezyonlarda artış göstermekte, B lenfositler ve plazma hücreleri ise yerleşik ve ileri lezyonlarda baskın hale gelmektedir [6]. İzleyen yıllarda yapılan çalışmalar, hem doğuştan gelen hem de adaptif bağışıklık sistemine ait lökosit alt gruplarının daha ayrıntılı karakterizasyonunu mümkün kılmış; bu hücrelerin birbirleriyle olan karmaşık etkileşimlerinin anlaşılması, periodontal hastalık patogenezine ilişkin daha derin, mekanistik bir anlayış kazandırmıştır. Bu gelişmeler, periodontitisin moleküler düzeyde daha hedefe yönelik ve bireyselleştirilmiş

¹ Uzman Dt. Beylikdüzü Ağız ve Diş Sağlığı Merkezi, ORCID: 0009-0003-4733-9896

tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak sağlamıştır [7]. Biyoaktif bileşenler, immün ve inflamatuvar yanıtları modüle edebilme yetenekleri ve kemik rejenerasyonunu destekleyici potansiyelleri sayesinde, konvansiyonel periodontal tedavilere yardımcı terapötik ajanlar olarak ön plana çıkmaktadır [8,9]. Güncel literatür melatoninin inflamasyon, oksidatif stres ve kemik metabolizmasının olumsuz değişikliği gibi periodontal hastalığın ilerlemesinde merkezi rol oynayan biyolojik süreçlerin modülasyonunda cerrahisiz periodontal tedaviye ek olarak faydalı olabileceğini sunmuştur. Ancak melatoninin bu etkilerine geçmeden önce periodontal hastalıkların patogenezinde inflamatuvar ve immün yolları, bununla ilişkili olarak konak modülasyonunu ayrıntılı değerlendirmemiz gerekir.

Subgingival bölgede diş yüzeyine tutunan mikrobiyal biyofilme karşı gelişen konak immün yanıtı, potansiyel olarak koruyucu nitelik taşıyabilir. Bu yanıt, mikrobiyotaya ile konak arasındaki dengeli etkileşimleri destekleyerek, sağlıklı periodonsiyumun immün ve yapısal homeostazının sürdürülmesine katkı sağlar [10]. Mikrobiyotanın yanı sıra, lokal bağışıklığın indüklenmesine katkıda bulunabilecek ek zorluklar veya potansiyel nedenler arasında çiğnemenin kaynaklanan sürekli hasar ve belki de diyet ve havadaki alerjenler/partiküller yer almaktadır. Bu bağlamda, ağırlıklı olarak T hücrelerinden zengin bir infiltrat ve antijen sunan hücrelerden (makrofajlar, dendritik hücreler) oluşan bir ağın yanı sıra nötrofiller periodonsiyumda sürekli ve proaktif olarak dolaşırlar. Buna karşın, sağlıklı dişetinde B lenfositleri ve plazma hücreleri oldukça azdır ve nötrofil sayısı da gingivitis veya periodontitis gibi inflamatuvar hastalıklara göre belirgin şekilde düşüktür [10]. Sağlıklı dişetinde küçük bir T hücresi ve doğuştan gelen lenfoid hücre popülasyonu da görülebilir ve bunların koruyucu bağışıklığa ve doku homeostazının korunmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir [10,11]. Ancak periodontitise yatkınlığı olan bireylerde konak yanıtı etkisiz, düzensiz ve yıkıcıdır [12]. Her ne kadar hastalık patogenezinde bakteriyel varlık temel bir gereklilik olsa da, periodontal dokularda meydana gelen yapısal hasarın büyük ölçüde, konağın bu mikrobiyal uyarana karşı geliştirdiği aşırı ve düzensiz inflamatuvar yanıtın bir sonucu olduğu kabul edilmektedir [7,13]. Periodontitise direnç veya yatkınlık, konakçı yanıtını koruyucu veya yıkıcı yönde değiştirebilen çok sayıda faktör tarafından belirleniyor gibi görünmektedir. Bu faktörler arasında genetik, epigenetik, çevresel (sigara, stres ve diyet gibi), yaşlanma ve diyabet gibi sistemik hastalıklar yer almaktadır [14-20]. Klinik gözlemler, bazı bireylerde gingivitisin uzun süreli olarak stabil kalabildiğini, yani periodontitise ilerlemeden seyrettiğini göstermektedir [6]. Bu durum, periodontitisin yalnızca duyarlı konak bireylerde geliştiği görüşünü desteklemektedir.

Son yıllarda gerçekleştirilen mikrobiyom temelli ve mekanistik araştırmalar, periodontitisin konak-mikrop etkileşimlerine dair anlayışımızda önemli bir paradigma değişikliğine yol açmıştır. Hem insanlarda hem de hayvan

modellerinde yapılan bu çalışmalar, periodontitisin patogenezine ilişkin iki temel bulguyu ortaya koymuştur:

(i) Periodontitis ile ilişkili oral mikrobiyotanın, önceki bilgilerden çok daha çeşitli, dinamik ve karmaşık bir yapıya sahip olduğu ve

(ii) Hastalığın ortaya çıkışının, tekil patojenlerden ziyade, polimikrobiyal sinerji ve disbiyotik dengenin bozulması yoluyla gerçekleştiği belirlenmiştir [21–32].

Bu bulgular, periodontitisin klasik anlamda bir enfeksiyon hastalığı olarak değerlendirilmesinin yetersiz olduğunu göstermektedir. Hastalık, yalnızca belirli "periodontopatojen" bakteri türlerinin varlığıyla açıklanamayacak kadar karmaşık bir mikrobiyal ve immunolojik etkileşimler ağına dayanmaktadır. Bu bağlamda, periodontitis, konak ve mikrobiyota arasındaki dengenin bozulduğu bir inflamatuvar disbiyoz durumu olarak yeniden tanımlanmaktadır. Disbiyoz yıkıcı enflamasyona yol açabilir. Bu bağlamda, inflamatuvar doku yıkım ürünleri (örneğin, bozulmuş kolajen ve hem içeren bileşikler, sırasıyla amino-asit ve demir kaynakları) dişeti oluşu sıvısına salınır.

Tedavi edilmediği takdirde periodontitis yalnızca diş kaybına yol açmakla kalmaz; aynı zamanda çiğneme fonksiyonunu, estetik görünümü ve genel yaşam kalitesini de olumsuz yönde etkileyebilir [33–35]. Küresel ölçekte yapılan epidemiyolojik çalışmalara göre, yetişkinlerin yaklaşık %50'si hafiften şiddetliye kadar değişen düzeylerde periodontal hastalıklarla karşı karşıyadır; ayrıca, yaklaşık %10'luk bir kesim şiddetli periodontitis vakalarını temsil etmektedir [36–38]. Gingivitisin prevalansı ise toplumlar arasında değişkenlik göstermekle birlikte oldukça yüksektir ve bazı toplumlarda bu oran %80'in üzerine çıkabilmektedir [39–41].

Hem gingivitis hem de periodontitis için günümüzdeki klinik bakım standardı, patojenik subgingival biyofilmin mekanik olarak uzaklaştırılmasına dayanmaktadır. Bu tedavi, genellikle dental plak ve diş taşının temizlenmesi ile kök yüzeylerinin düzleştirilmesini (kök planlaması) içerir. Ancak bu yöntem, her hasta için tam anlamıyla etkili olmayabilmektedir. Bazı bireyler, özellikle de 'refrakter periodontitis' olarak tanımlanan hasta grubu, tekrarlayan profesyonel bakım ve hijyen eğitime rağmen tedaviye yetersiz yanıt vermekte ve hastalığın ilerleyişi kontrol altına alınamamaktadır [42].

Bu nedenle, periodontitis önemli bir sağlık ve ekonomik yükü temsil etmektedir [34,43,44]. Periodontitiste doku hasarına esas olarak konakçı inflamatuvar yanıtı aracılık ettiğinden ve dahası disbiyotik mikrobiyal topluluk tarafından büyüme için kullanıldığından, konakçı yanıtı modülasyon yaklaşımlarının geleneksel periodontal tedaviye umut verici ek tedaviler olabileceği düşünülebilir. Bu derlemenin temel amacı, periodontitiste konakçı modülasyon tedavilerini özetlemek ve tartışmaktır; bunlardan bazıları halihazırda

insanlarda test edilmiştir, birçoğu ise şu anda klinik öncesi düzeyde takip edilmektedir. Bu tedavilerin etki mekanizmalarına, algılanan güvenliklerine ve klinik uygulama potansiyellerine vurgu yapılacaktır. Tartışılan terapötik müdahalelerin uygunluğu ve mantığı, inflamasyon indüksiyonu ve rezolüsyonu mekanizmalarının kısa bir özetinden sonra daha iyi anlaşılabilir.

Inflamasyon ve Rezolusyon

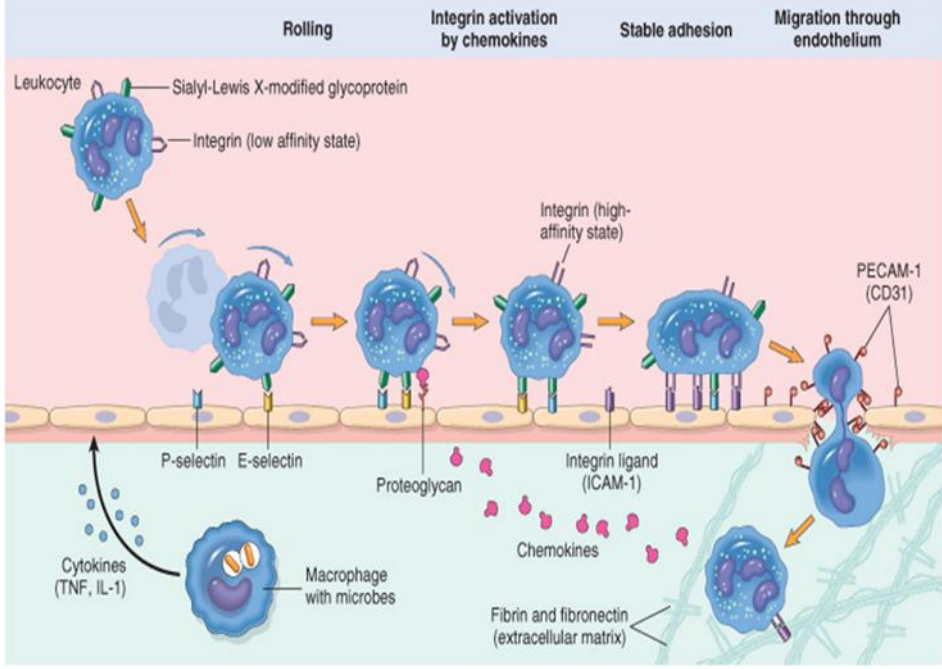
İnflamasyon, konak dokuların istilacı patojenler, hasar görmüş hücreler ve iritan maddeler gibi çeşitli tehditlere karşı geliştirdiği genel biyolojik yanıtın temel bir bileşenidir. Bu süreç, lokal vasküler yapıların adaptif değişimleri ile birlikte, nötrofiller ve diğer hücresel unsurlarla etkileşen çeşitli çözünür mediatörlerin salınımını içerir. İnflamasyonun başlıca işlevleri ise şu şekilde özetlenebilir: (i) enfeksiyon ya da hücresel hasarın temel nedeninin ortadan kaldırılması, (ii) apoptotik ve nekrotik hücreler ile hücresel artıkların uzaklaştırılması ve (iii) doku onarım sürecinin başlatılması.

Doku enfeksiyonu, yaralanma ya da inflamatuvar bir yanıt karşılık olarak, nötrofiller, dolaşımdan etkilenen bölgeye ilk toplanan hücresel unsurlar arasında yer alır. Nötrofil ekstrasvazasyonu olarak adlandırılan bu süreç, nötrofillerin endotel hücreleriyle hem düşük hem de yüksek afiniteli yapışma etkileşimlerinden oluşan çok aşamalı ve karmaşık bir mekanizmayı içerir [45–47]. Bu süreçte, dolaşımdaki nötrofiller başlangıçta, kendi yüzeylerinde bulunan glikoprotein ligandlarının endotel hücreleri üzerinde yer alan P- ve E-selektin reseptörlerine bağlanmasıyla, vasküler endotel ile geçici “yuvarlanma” (rolling) etkileşimleri gerçekleştirir. Nötrofillerin bu yuvarlanma hareketi sırasında yavaşlaması, onları endotel hücrelerinin lümenal yüzeyinde biriken kemokinlerle etkileşime geçmeye hazır hale getirir [48].

Kemokinler ve selektinler aracılığıyla nötrofillerde başlatılan sinyal iletimi, β_2 integrinlerin, endotel hücre yüzeyindeki karşılık reseptörleri olan hücreler arası yapışma molekülleri-1 (ICAM-1) ve -2 (ICAM-2) ile etkili bir şekilde bağ kurmalarını sağlayan, genişlemiş ve yüksek afiniteli bir konformasyona geçmesini teşvik eder [49,50]. Her biri farklı bir CD11 alt birimi ve ortak bir CD18 alt birimi içeren heterodimerik yapıda olan β_2 integrinler, nötrofillerin endotel yüzeyine sıkı bir şekilde yapışmaları ve ardından endotel boyunca “intraluminal sürünme” (crawling) hareketi gerçekleştirmeleri için gereklidir. Bu süreç, nötrofillerin ekstrasvazasyon için uygun geçiş noktalarını bulmalarını sağlar. Bu sıkı yapışma ve sürünme evrelerinde başlıca görev alan β_2 integrinler LFA-1 (CD11a/CD18) ve Mac-1 (CD11b/CD18)'dir [45–47].

β_2 integrinlerin fonksiyonlarında meydana gelen genetik bozukluklar — özellikle CD18 alt birimindeki mutasyonlar sonucu gelişen lökosit adezyon yetmezliği (LAD) —, nötrofillerin periferik dokulara, özellikle de diş eti gibi inflamasyona eğilimli bölgelere, ya çok az sayıda ulaşmasına ya da hiç ulaşamamasına neden olur [51]. Nötrofil ekstrasvazasyonu ve dolayısıyla β_2

integrin fonksiyonları fizyolojik düzeyde düzenlenebilir. Bu düzenleyici mekanizmaların başında, endotelial ve diğer hücreler tarafından salgılanan gelişimsel endotelial lokus-1 (Del-1) proteini gelir. Del-1, LFA-1 ile etkileşime girerek bu molekülün adezyon kapasitesini baskılar ve böylece periodonsiyum dahil olmak üzere çeşitli periferik dokulara nötrofil alımını sınırlar [52,53].



© Elsevier 2005

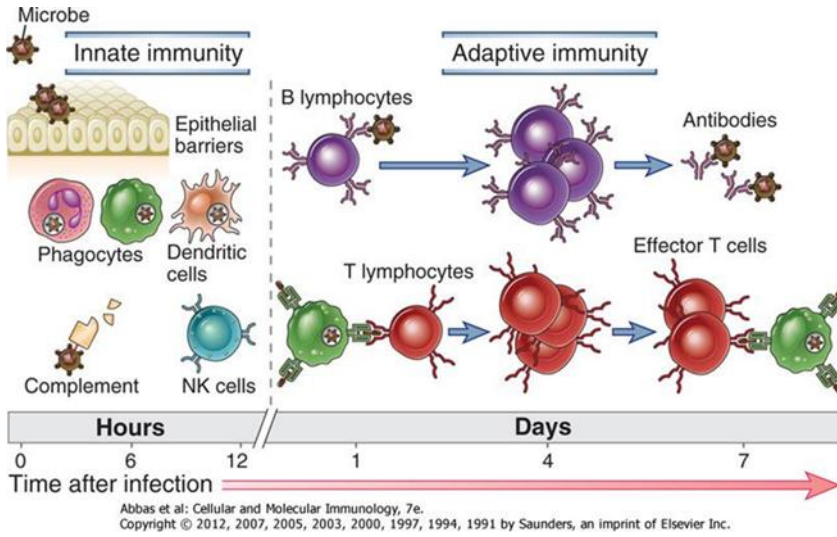
Şekil 1

Her ne kadar nötrofiller geleneksel olarak akut inflamatuvar yanıtın temel bileşenleri olarak kabul edilse de, son yıllarda yapılan çalışmalar, bu hücrelerin ateroskleroz, sedef hastalığı (psoriasis), romatoid artrit ve periodontitis gibi çeşitli kronik inflamatuvar hastalıkların da başlıca etkileyicileri olduğunu giderek daha fazla ortaya koymaktadır [54–56]. Nötrofillerin yalnızca mikrobiyal savunma ile sınırlı kalmayan, işlevsel açıdan oldukça çeşitli ve çok yönlü hücreler oldukları anlaşılmıştır. Bu bağlamda, özellikle adaptif immün sistemin düzenlenmesinde rol oynadıkları gösterilmiştir [47,54,57,58].

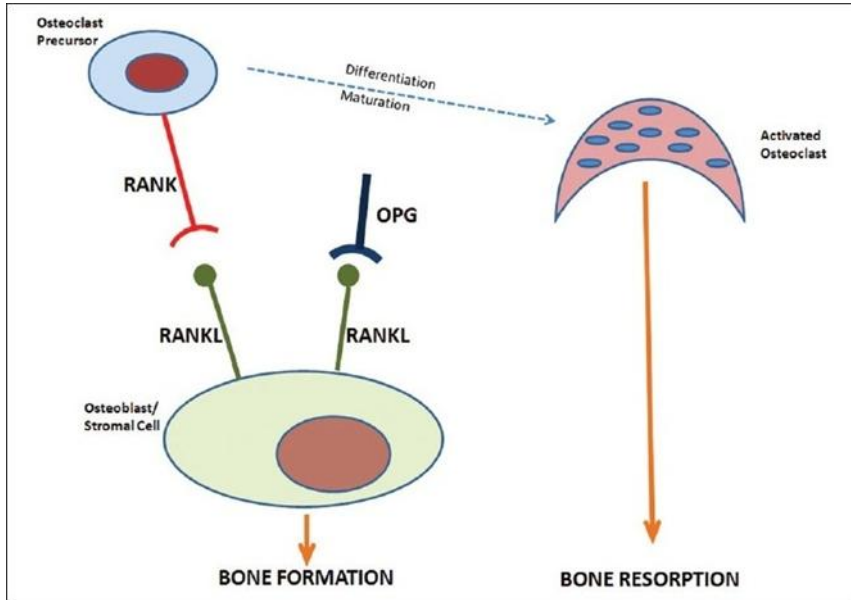
Örneğin, nötrofiller tarafından salgılanan C-C motifli kemokin ligand 2 (CCL2) ve ligand 20 (CCL20) gibi kemokinler, Th17 hücrelerinin inflamasyon bölgelerine göçünü destekleyebilir [59]. Th17 hücreleri, interlökin-17 (IL-17) salgılayan CD4⁺ T yardımcı hücreleridir ve periodontitis bağlamında, osteoklastojenik potansiyele sahip, yani T hücresi aktivasyonu ile inflamatuvar kemik kaybını ilişkilendiren kritik bir alt popülasyonu temsil eder [60]. Ayrıca nötrofiller, B lenfositlerinin hayatta kalmasını, çoğalmasını ve plazma

hücrelerine dönüşmesini destekleyen iki önemli sitokin olan B lenfosit uyarıcısı ve proliferasyon indükleyici ligand (APRIL) salgılar [61,62]. Periodontitisin histopatolojik yapısı, hem doğuştan gelen (innat) hem de kazanılmış (adaptif) bağışıklık sistemine ait unsurların birlikte rol aldığı karmaşık bir immün yanıt sürecini yansıtır. Bu süreçte nötrofiller, antijen sunan hücreler (APC'ler), T ve B lenfositler, periodonsiyum içerisinde bağışıklık ve inflamatuvar yanıtların düzenlenmesinde merkezi görev üstlenir. Bu hücresel unsurlar, kompleman sistemi gibi humoral bileşenlerle birlikte, oldukça dinamik ve etkileşimli bir immün ağ oluşturur [63–68]. Komplemanın patojenleri işaretleme (opsonizasyon) ve ortadan kaldırma (lisis) gibi geleneksel rolünün ötesinde işlevlere sahip olduğu artık iyice yerleşmiştir. Örneğin kompleman, doğuştan gelen lökositler üzerindeki Toll benzeri reseptörlerle sinerji oluşturarak immün ve enflamatuvar yanıtları güçlendirebilir ve B hücreleri ile T hücre alt gruplarının aktivasyonunu ve farklılaşmasını düzenleyebilir [69,70]. Periodontitis sürecinde gözlenen karmaşık hücresel ve moleküler etkileşimler, büyük ölçüde, inflamasyon kaynaklı kemik kaybına neden olan ve nükleer faktör- κ B ligandının reseptör aktivatörü (RANKL), fonksiyonel reseptörü RANK ve doğal inhibitörü olan osteoprotegerin (OPG)'den oluşan bir protein üçlüsü tarafından aracılık edilir.

RANKL, aktive T ve B lenfositlerin yanı sıra, inflamasyon altındaki periodontal dokuda yer alan osteoblastlar tarafından da sentezlenir [71]. Hücre membranına bağlı veya çözünür formda bulunan RANKL'nin, osteoklast prekürsör hücreleri üzerindeki RANK reseptörüne bağlanması, osteoklastogenezisi ve osteoklastların aktivasyonunu indükler. Bu olay, alveoler kemik rezorpsiyonunun temel mekanizmasını oluşturur. Ancak, bu RANKL/RANK aracılı süreç, yapısal olarak RANKL'ye benzerlik gösteren ancak sinyal iletimini engelleyen "decoy" reseptör olan osteoprotegerin (OPG) aracılığıyla fizyolojik olarak antagonize edilir [7,72]. OPG'nin varlığı, osteoklast oluşumunu ve aktivitesini baskılayarak kemik yıkımına karşı koruyucu bir rol üstlenir.



Şekil 2



Şekil 3 Kohli et al. Role of RANKL–RANK/osteoprotegerin molecular complex in bone remodeling and its immunopathologic implications

Enflamatuvar bir yanıtın ideal sonucu, potansiyel olarak olumsuz etkilerle kronikleşmemesi için zamanında sonlandırılmasıdır. Çözülmeyen enflamasyon periodontitis de dahil olmak üzere birçok kronik durumun patogenezinin temelini oluşturmaktadır [73]. İnflamasyonun başarılı bir şekilde çözülmesi, bir dizi adımı içeren aktif ve iyi koordine edilmiş bir süreçtir. Bunlar arasında proinflamatuvar mediyatörlerin aşağı regülasyonu ve düzenleyici veya çözüm yanlı mediyatörlerin yukarı regülasyonu, nötrofil alımının sonlandırılması, apoptotik

nötrofillerin doku fagositleri tarafından temizlenmesi (efferositoz) ve doku onarımının başlatılması yer almaktadır [74,75].

Enflamasyonun çözülme fazı sırasında bir 'lipid-aracı sınıf değişimi' gerçekleşir. Bu zamansal geçiş, pro-inflamatuvar ortamda baskın olan prostaglandinler ve lökotrienlerin yerini, çözünme fazına özgü yüksek seviyelerde bulunan lipoksinler, resolvinler ve protectinler gibi pro-çözücü lipid mediatörlere bırakmasıyla karakterizedir [13,76,77]. Bu çözümleyici lipid mediatörler, biyosentetik olarak farklı kaynaklardan türetilir: Lipoksinler, araşidonik asitten; Resolvin D serisi, dokosaheksaenoik asit (DHA)'den; Resolvin E serisi ise eikosapentaenoik asit (EPA)'ten sentezlenir. Vasküler lümen içerisinde salınan lipoksinler ve resolvinler, hem nötrofiller hem de endotelial hücreler üzerinde etkili olan bir dizi mekanizma aracılığıyla nötrofil transmigrasyonunu inhibe eder. Bu moleküller, özellikle adezyon moleküllerinin ekspresyonunu modüle ederek inflamatuvar hücrelerin hedef dokuya göçünü sınırlandırır. Böylece, inflamatuvar yanıtın aktif olarak çözülmesine ve doku homeostazının yeniden tesisine katkıda bulunurlar. Örneğin lipoksin A4, endotel hücrelerinde P-selektin ve nötrofillerde Mac-1 (CD11b/CD18) ekspresyonunu aşağı düzenleyerek lökotrien veya peptidolökotrien bağımlı nötrofil yapışmasını engeller [78,79]. Ek olarak, lipoksinler ve resolvinler β 2 integrin ve ICAM-1 ekspresyonunu azaltarak ve vasküler endotele lökosit yapışmasının bir inhibitörü olan nitrik oksidin endotelial hücre üretimini artırarak nötrofil alımını engelleyebilir [75,80,81]. Nötrofil infiltrasyonunu kısıtlamanın yanı sıra, pro-çözücü lipid mediatörler nötrofil apoptozunu ve iltihaplı bölgedeki makrofajlar tarafından fagositozunu teşvik eder [82].

Oksidatif Stres ve Periodontitis

Reaktif oksijen türlerinin (ROS), çeşitli inflamatuvar hastalıkların patogeneziindeki rolü, Halliwell tarafından ortaya konulan postülatlar çerçevesinde değerlendirilebilir. Halliwell'in öne sürdüğü dört temel kriter şu şekilde özetlenmektedir [83]: 1) Yaralanma bölgesinde ROS bulunmalı veya oksidatif hasara neden olmalıdır. 2) Doku hasarı, ROS üretimi veya oksidatif hasarın zaman döngüsü ile eşzamanlı veya öncesinde gerçekleşmelidir. 3) ROS'un dokulara ilgili bir zaman sürecinde in vivo olarak tespit edilen konsantrasyonlarda doğrudan uygulanması, hasta dokuda görülen hasarı taklit etmelidir. 4) ROS in vivo antioksidan etkiye sahip olduğundan, bunların üretiminin kaldırılması veya engellenmesi doku hasarını bir dereceye kadar azaltmalıdır. Periodontal dokuda ve dişeti sulkusunda nötrofiller, biyofilm içindeki periodontal patojen bakterilerin konak savunma yanıtlarını indüklemesinden sonra oluşan en yaygın inflamatuvar hücrelerdir. Periodontitiste ROS oluşumuna ana katkıda bulunanların nötrofiller olduğu düşünülmektedir [84]. ROS, fizyolojik seviyelerde periodontal patojenleri yok etme potansiyeline sahiptir ve biyolojik süreçlere aracılık eden ve sitoprotektif faydalar sağlayan

ikinci bir haberci olarak hareket eder. Bununla birlikte, aşırı miktarda ROS, doku bozulması ve immüno-inflamatuar kaskad ile ROS arasında antagonistik bir döngü gibi bir dizi zararlı sonuca yol açabilir. Subgingival dental plakta bulunan patojenik bakteriler ve lipopolisakkaritler (LPS), DNA'ları aracılığıyla TNF-alfa ve diğer Toll benzeri reseptörleri tetikler. İnflamatuar sitokinler, aşırı duyarlı PMN'lerden ROS salınımına neden olur. Aktive edici proteinler-1 ve NF-k β ise osteoklastları aktive eder ve MMP (matris metalloproteinazlar) konsantrasyonlarını yükseltir, bunların her ikisi de doku yıkımına yol açar. Periodontal doku tahrip edildiğinde oksitlenmiş proteinler, enflamatuar araçlar ve lipid peroksitler fazla miktarda üretilir. Bu ürünler nötrofilleri, fibroblastları ve makrofajları daha da aktive ederek ROS üretimini artırır.

Konak Modülasyonu

Periodontitis bağlamında konak yanıt modülasyonu, bağışıklık yanıtını kontrol altına alarak doku hasarını önlemeyi veya mevcut hasarı onarmayı amaçlayan terapötik stratejileri ifade eder. Bu yaklaşımlar, genellikle mikrobiyal disbiyoz ile doku yıkımına neden olan inflamatuvar yanıt arasında kurulan patolojik ilişkiyi hedef alır. Özellikle, periodontitisin kronikleşmesine yol açan, kendi kendini sürdüren inflamatuvar döngünün kırılması, konak modülasyonunun temel amaçlarından biridir.

Bu bağlamda, konak enflamatuar yanıtının kontrol altına alınması, yalnızca inflamasyonu baskılamakla kalmayıp aynı zamanda disbiyotik mikrobiyotanın sürdürülebilirliğini sağlayan besin kaynaklarını sınırlandırarak, periodontal sağlığı destekleyen homeostatik mikrobiyal topluluğun yeniden oluşmasına da zemin hazırlayabilir. Başka bir deyişle, disbiyozun tersine çevrilmesi, yalnızca mikrobiyal hedeflemeye değil, konak yanıtının uygun şekilde modüle edilmesine de bağlıdır. İdeal olarak, etkili konak modülasyon tedavisi pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar araçlar arasındaki dengeyi yeniden sağlayabilir, hastalık gelişimini durdurabilir ve inflamasyonun çözülmesine ve periodontal doku onarımına elverişli bir ortamı teşvik edebilir.

Melatoninin Periodontal Sağlıkta Biyolojik Fonksiyonları

Esas olarak epifiz bezi tarafından salgılanan bir nörohormon olan melatonin, sirkadiyen ritimleri ve uyku-uyanıklık döngüsünü düzenlemedeki rolüyle yaygın olarak bilinmektedir. Bununla birlikte, artan kanıtlar melatoninin aynı zamanda önemli antioksidan, immünomodülatör ve anti-enflamatuar özelliklere sahip olduğunu ve bu durumun onu periodontal sağlıkta potansiyel bir terapötik ajan haline getirdiğini göstermektedir [85]. Bazı çalışmalar, melatoninin radyoterapi sonrası oral mukozitin şiddetini azaltmaya katkıda bulunabileceğini öne sürerek, ağız sağlığında periodontal hastalığın ötesinde daha geniş bir önemi olduğunu vurgulamaktadır [86]. Melatoninin periodontal sağlığı etkilediği temel mekanizmalardan biri, ağız boşluğundaki oksidatif stresi nötralize eden antioksidan kapasitesidir. Oksidatif stres, doku yıkımına ve alveolar kemik

rezorpsiyonuna katkıda bulunduğu için periodontitis patogeneğinde önemli bir rol oynamaktadır [87]. Dişeti dokularında melatonin reseptörlerinin varlığı, melatoninin pro-enflamatuar sitokin seviyelerini modüle ederek ve osteoklastogenez ve osteogenezi etkileyerek periodontal dokular üzerinde doğrudan etkiler göstermesini sağlar [88].

Periodontal Tedavide Melatonin Mekanizması

Periodontitiste, pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar araçlar arasındaki dengesizlik, osteoklastların aşırı aktivasyonuna ve osteoblast fonksiyonunun baskılanmasına yol açar. Melatonin, tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α), interlökin 1 beta (IL-1 β), interlökin 12 (IL-12), interferon gama (IFN- γ) ve interlökin 6 (IL-6) gibi pro-inflamatuar sitokinleri aşağı regüle ederek bu süreçte koruyucu bir rol oynarken aynı zamanda matriks metalloproteinazları (MMP'ler) inhibe ederek doku yıkımını azaltır. Ek olarak, melatonin anti-enflamatuar sitokin interlökin 10'un (IL-10) salgılanmasını uyarır [88,89,90]. Alveolar kemik metabolizmasında melatonin, nükleer faktör kappa B ligandının (RANKL) reseptör aktivatörü ekspresyonunu azaltarak kemik rezorpsiyonunu inhibe eder ve böylece osteoklastogenez önler.Öte yandan melatonin, runt ile ilişkili transkripsiyon faktörü 2'nin (RUNX2) ekspresyonunu artırarak ve kemik morfogenetik proteinleri (BMP'ler), osteokalsin ve osteoprotegerin sentezini teşvik ederek osteoblast farklılaşmasını uyarır [88,91,92]. Bu ikili mekanizma yeni kemik oluşumunu kolaylaştırır, mineralizasyonu hızlandırır ve alveolar kemik yoğunluğunu korur, bunların hepsi periodontal bütünlüğün korunması için çok önemlidir [93,94]. Melatonin, mezenkimal kök hücrelerin proliferasyonunu ve osteojenik farklılaşmasını uyararak kemik oluşumu ve korunmasında önemlidir, böylece kırık ve kemik oluşumunu hızlandırır. Ayrıca RANKL ekspresyonunun reseptör aktivatörünü aşağı regüle ederek osteoklastogenezini inhibe eder, böylece osteoklast aktivasyonunu ve kemik rezorpsiyonunu önler. Ayrıca melatonin, ROS nötralize ederek oksidatif stresi azaltır ve hücrel homeostaza katkıda bulunur. Sirkadiyen ritimlerin önemli bir düzenleyicisi olan melatonin, kemik dokusunun korunmasını ve sistemik fizyolojik dengeyi destekleyerek periodontal sağlıktaki potansiyel terapötik faydalarını daha da güçlendirir

Arabacı ve arkadaşları [95], indüklenmiş periodontitisli sıçanlarda deneysel bir çalışma yürütmüş ve sistemik melatonin uygulamasının alveolar kemik rezorpsiyonunu önemli ölçüde azalttığını ve periodontal doku rejenerasyonunu teşvik ettiğini göstermiştir. Bu bulgular, melatoninin aşırı kemik kaybıyla karakterize periodontal hastalıklarda terapötik bir ajan olarak potansiyelini desteklemektedir. Birkaç insan klinik çalışması da melatonin takviyesinin periodontal tedaviye ek olarak faydalarını araştırmıştır. El-Sharkawy ve arkadaşları [96], yaygın kronik periodontitis ve primer uykusuzluğu olan hastalarda diyetle melatonin takviyesini (günde 10 mg) değerlendiren bir RCT

yürütmüştür. Sonuçlar klinik ataşman seviyelerinde (CAL), sondalama derinliğinde (PD) azalma ve tükürük TNF- α seviyelerinde azalma göstererek melatonin takviyesinin özellikle uyku bozukluğu olan bireylerde periodontal iyileşmeyi artırabileceğini göstermiştir. Ayrıca, Gonde ve arkadaşları [97] kemik içi defekti olan hastalarda lokal olarak uygulanan %1 melatonin jelin etkilerini araştırmıştır. Bulguları, melatonin jelinin tek başına cerrahi olmayan periodontal tedaviye (COPT) kıyasla hem klinik hem de radyografik sonuçları önemli ölçüde iyileştirdiğini göstermiştir, bu da lokal ilaç dağıtım sistemlerinin melatoninin terapötik potansiyelini artırabileceğini göstermektedir. Benzer sonuçlar, COPT'den sonra oral melatonin takviyesinin (30 gün boyunca günde 1 mg) evre III periodontitis hastalarında tek başına COPT'ye kıyasla daha üstün periodontal iyileşmeye yol açtığı Tinto ve ark.nın [98] çalışmasında da gözlenmiştir. Bununla birlikte, tüm çalışmalar melatoninin periodontal tedavideki etkinliğini desteklememektedir. Konečná ve arkadaşları [99] melatoninin periodontal sonuçları önemli ölçüde iyileştirmedeğini bulmuşlardır, ancak yazarlar kısa çalışma süresinin, uygulama yönteminin ve dozaj seçiminin sonuçları etkilemiş olabileceğini kabul etmişlerdir. Marawar ve ark. yapmış olduğu çalışmada COPT ardından 4 hafta boyunca melatonin alan periodontitis hastalarında kontrol grubuna göre periodontal indekslerde daha olumlu sonuçlar elde etmişlerdir (100).

Periodontolojide Melatonin Kullanımına İlişkin Hususlar, Riskler ve Gelecekteki Yönelimler

Melatonin periodontal tedavide umut verici uygulamalara sahip gibi görünse de, bazı hususlar akıldta tutulmalıdır. Çalışma tasarımı, dozaj ve takviye süresindeki değişkenlik, standartlaştırılmış tedavi protokollerinin oluşturulmasını zorlaştırmaktadır. Ek olarak, uygulama yolu (sistemik veya lokal) ve hastaya özgü faktörler melatoninin periodontal tedavideki etkinliğini etkileyebilir. Güvenlik endişeleriyle ilgili olarak, melatoninin genellikle iyi tolere edildiği düşünülmektedir, ancak uzun süreli veya yüksek dozda kullanım sirkadiyen ritimleri bozarak uyku bozukluklarına veya hormonal dengesizliklere yol açabilir [101]. Bu potansiyel riskler, bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının ve periodontal uygulamalar için en uygun dozaj rejimlerini belirlemek için daha fazla araştırmanın önemini vurgulamaktadır. Gelecekteki araştırmalar şunlara odaklanmalıdır: melatoninin periodontal sağlık üzerindeki kalıcı etkilerini değerlendiren uzun süreli klinik çalışmalar, farklı uygulama yöntemlerini (oral ve lokal uygulama) araştıran karşılaştırmalı çalışmalar, kombinasyon tedavileri ve melatonin takviyesine yanıtı etkileyebilecek hastaya özgü faktörlerin belirlenmesi. Çalışma sonuçlarındaki bazı tutarsızlıklara rağmen, melatonin, özellikle antioksidan, anti-enflamatuar ve kemik yenileyici özellikleri nedeniyle periodontal tedavi için umut verici bir aday olmaya devam etmektedir. Gelecekteki iyi yapılandırılmış çalışmalar, periodontolojideki kesin rolünü ve terapötik potansiyelini belirlemek için gerekli olacaktır.

KAYNAKLAR

- 1.Armitage GC. Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases. *Periodontology* 2000. 2004;34:9–21. [DOI]
- 2.Lang NP, Adler R, Joss A, Nyman S. Absence of bleeding on probing. An indicator of periodontal stability. *Journal of clinical periodontology*. 1990;17(10):714–721. [DOI]
- 3.Schatzle M, Loe H, Lang NP, et al. Clinical course of chronic periodontitis. III. Patterns, variations and risks of attachment loss. *Journal of clinical periodontology*. 2003;30(10):909–918. [DOI]
- 4.Ramseier CA, Anerud A, Dulac M, et al. Natural history of periodontitis: Disease progression and tooth loss over 40 years. *Journal of clinical periodontology*. 2017;44(12):1182–1191. [DOI]
- 5.Pitchika V, Thiering E, Metz I, et al. Gingivitis and lifestyle influences on high-sensitivity C-reactive protein and interleukin 6 in adolescents. *Journal of clinical periodontology*. 2017;44(4):372–381. [DOI]
- 6.Page RC, Schroeder HE. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Lab Invest*. 1976;34(3):235–249.
- 7.Hajishengallis G, Korostoff JM. Revisiting the Page & Schroeder model: the good, the bad and the unknowns in the periodontal host response 40 years later. *Periodontology* 2000. 2017;75(1):116–151. [DOI]
- 8.Weitzmann M.N., Oforokun I. Physiological and Pathophysiological Bone Turnover—Role of the Immune System. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2016;12:518. doi: 10.1038/nrendo.2016.91. [DOI]
- 9.Liu J., Kerns D.G. Mechanisms of Guided Bone Regeneration: A Review. *Open Dent. J*. 2014;8:56–65. doi: 10.2174/1874210601408010056. [DOI]
- 10.Moutsopoulos NM, Konkel JE. Tissue-Specific Immunity at the Oral Mucosal Barrier. *Trends in immunology*. 2017. [DOI]
- 11.Dutzan N, Konkel JE, Greenwell-Wild T, Moutsopoulos NM. Characterization of the human immune cell network at the gingival barrier. *Mucosal immunology*. 2016;9(5):1163–1172. [DOI]
- 12.Hajishengallis G Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nature reviews Immunology*. 2015;15(1):30–44. [DOI]
- 13.Hasturk H, Kantarci A, Van Dyke TE. Paradigm shift in the pharmacological management of periodontal diseases. *Frontiers of oral biology*. 2012;15:160–176. [DOI]
- 14.Larsson L, Castilho RM, Giannobile WV. Epigenetics and its role in periodontal diseases: a state-of-the-art review. *Journal of periodontology*. 2015;86(4):556–568. [DOI]

- 15.Reynolds MA. Modifiable risk factors in periodontitis: at the intersection of aging and disease. *Periodontology* 2000. 2014;64(1):7–19. [DOI]
- 16.Bagaitkar J, Daep CA, Patel CK, Renaud DE, Demuth DR, Scott DA. Tobacco smoke augments *Porphyromonas gingivalis*-*Streptococcus gordonii* biofilm formation. *PloS one*. 2011;6(11):e27386. [DOI]
- 17.Offenbacher S, Divaris K, Barros SP, et al. Genome-wide association study of biologically-informed periodontal complex traits offers novel insights into the genetic basis of periodontal disease. *Human molecular genetics*. 2016. [DOI]
- 18.Xiao E, Mattos M, Vieira GHA, et al. Diabetes Enhances IL-17 Expression and Alters the Oral Microbiome to Increase Its Pathogenicity. *Cell Host Microbe*. 2017;22(1):120–128 e124. [DOI]
- 19.Hajishengallis G Aging and its impact on innate immunity and inflammation: Implications for periodontitis. *J Oral Biosci*. 2014;56:30–37. [DOI]
- 20.Joshi V, Matthews C, Aspiras M, de Jager M, Ward M, Kumar P. Smoking decreases structural and functional resilience in the subgingival ecosystem. *Journal of clinical periodontology*. 2014;41(11):1037–1047. [DOI]
- 21.Abusleme L, Dupuy AK, Dutzan N, et al. The subgingival microbiome in health and periodontitis and its relationship with community biomass and inflammation. *The ISME journal*. 2013;7(5):1016–1025. [DOI]
- 22.Dewhirst FE, Chen T, Izard J, et al. The human oral microbiome. *J Bacteriol*. 2010;192(19):5002–5017. [DOI]
- 23.Duran-Pinedo AE, Chen T, Teles R, et al. Community-wide transcriptome of the oral microbiome in subjects with and without periodontitis. *The ISME journal*. 2014;8(8):1659–1672. [DOI]
- 24.Lamont RJ, Hajishengallis G. Polymicrobial synergy and dysbiosis in inflammatory disease. *Trends in molecular medicine*. 2015;21(3):172–183. [DOI]
- 25.Hajishengallis G, Liang S, Payne MA, et al. Low-abundance biofilm species orchestrates inflammatory periodontal disease through the commensal microbiota and complement. *Cell Host Microbe*. 2011;10(5):497–506. [DOI]
- 26.Dabdoub SM, Ganesan SM, Kumar PS. Comparative metagenomics reveals taxonomically idiosyncratic yet functionally congruent communities in periodontitis. *Scientific reports*. 2016;6:38993. [DOI]
- 27.Griffen AL, Beall CJ, Campbell JH, et al. Distinct and complex bacterial profiles in human periodontitis and health revealed by 16S pyrosequencing. *The ISME journal*. 2012;6(6):1176–1185. [DOI]

28. Camelo-Castillo AJ, Mira A, Pico A, et al. Subgingival microbiota in health compared to periodontitis and the influence of smoking. *Frontiers in microbiology*. 2015;6:119. [DOI]
29. Yost S, Duran-Pinedo AE, Teles R, Krishnan K, Frias-Lopez J. Functional signatures of oral dysbiosis during periodontitis progression revealed by microbial metatranscriptome analysis. *Genome Med*. 2015;7(1):27. [DOI]
30. Lamont RJ, Koo H, Hajishengallis G. The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. *Nature reviews Microbiology*. 2018;16:745–759. [DOI]
31. Mira A, Simon-Soro A, Curtis MA. Role of microbial communities in the pathogenesis of periodontal diseases and caries. *Journal of clinical periodontology*. 2017;44 Suppl 18:S23–S38. [DOI]
32. Rosier BT, Marsh PD, Mira A. Resilience of the Oral Microbiota in Health: Mechanisms That Prevent Dysbiosis. *J Dent Res*. 2017;22034517742139. [DOI]
33. Ferreira MC, Dias-Pereira AC, Branco-de-Almeida LS, Martins CC, Paiva SM. Impact of periodontal disease on quality of life: a systematic review. *Journal of periodontal research*. 2017;52(4):651–665. [DOI]
34. Chapple IL. Time to take periodontitis seriously. *BMJ*. 2014;348:g2645. [DOI]
35. Brauchle F, Noack M, Reich E. Impact of periodontal disease and periodontal therapy on oral health-related quality of life. *Int Dent J*. 2013;63(6):306–311. [DOI]
36. Eke PI, Dye BA, Wei L, et al. Update on Prevalence of Periodontitis in Adults in the United States: NHANES 2009 to 2012. *Journal of periodontology*. 2015;86(5):611–622. [DOI]
37. Demmer RT, Papapanou PN. Epidemiologic patterns of chronic and aggressive periodontitis. *Periodontology 2000*. 2010;53:28–44. [DOI]
38. Frencken JE, Sharma P, Stenhouse L, Green D, Lavery D, Dietrich T. Global epidemiology of dental caries and severe periodontitis - a comprehensive review. *Journal of clinical periodontology*. 2017;44 Suppl 18:S94–S105. [DOI]
39. Elias-Boneta AR, Encarnacion A, Rivas-Tumanyan S, et al. Prevalence of Gingivitis in a Group of 35- to 70-Year-Olds Residing in Puerto Rico. *P R Health Sci J*. 2017;36(3):140–145.
40. Elias-Boneta AR, Ramirez K, Rivas-Tumanyan S, Murillo M, Toro MJ. Prevalence of gingivitis and calculus in 12-year-old Puerto Ricans: a cross-sectional study. *BMC oral health*. 2018;18(1):13. [DOI]

- 41.Li Y, Lee S, Hujoel P, et al. Prevalence and severity of gingivitis in American adults. *Am J Dent.* 2010;23(1):9–13.
- 42.Tonetti MS, Chapple IL, Working Group 3 of Seventh European Workshop on P. Biological approaches to the development of novel periodontal therapies--consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. *Journal of clinical periodontology.* 2011;38 Suppl 11:114–118. [DOI]
- 43.Kassebaum NJ, Bernabe E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJ, Marcenes W. Global burden of severe periodontitis in 1990–2010: a systematic review and meta-regression. *J Dent Res.* 2014;93(11):1045–1053. [DOI]
- 44.Beikler T, Flemmig TF. Oral biofilm-associated diseases: trends and implications for quality of life, systemic health and expenditures. *Periodontology 2000.* 2011;55(1):87–103. [DOI]
- 45.Ley K, Laudanna C, Cybulsky MI, Nourshargh S. Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. *Nature reviews Immunology.* 2007;7(9):678–689. [DOI]
- 46.Hajishengallis G, Darveau RP, Curtis MA. The keystone-pathogen hypothesis. *Nature reviews Microbiology.* 2012;10(10):717–725. [DOI]
- 47.Phillipson M, Kubes P. The neutrophil in vascular inflammation. *Nature medicine.* 2011;17(11):1381–1390. [DOI]
- 48.Marki A, Esko JD, Pries AR, Ley K. Role of the endothelial surface layer in neutrophil recruitment. *Journal of leukocyte biology.* 2015. [DOI]
- 49.Mocsai A, Walzog B, Lowell CA. Intracellular signalling during neutrophil recruitment. *Cardiovascular research.* 2015;107(3):373–385. [DOI]
- 50.Alon R, Dustin ML. Force as a facilitator of integrin conformational changes during leukocyte arrest on blood vessels and antigen-presenting cells. *Immunity.* 2007;26(1):17–27. [DOI]
- 51.Moutsopoulos NM, Konkel J, Sarmadi M, et al. Defective neutrophil recruitment in leukocyte adhesion deficiency type I disease causes local IL-17–driven inflammatory bone loss. *Science translational medicine.* 2014;6(229):229ra240. [DOI]
- 52.Eskan MA, Jotwani R, Abe T, et al. The leukocyte integrin antagonist Del-1 inhibits IL-17-mediated inflammatory bone loss. *Nature immunology.* 2012;13(5):465–473. [DOI]
- 53.Choi EY, Chavakis E, Czabanka MA, et al. Del-1, an endogenous leukocyte-endothelial adhesion inhibitor, limits inflammatory cell recruitment. *Science.* 2008;322(5904):1101–1104. [DOI]
- 54.Scapini P, Cassatella MA. Social networking of human neutrophils within the immune system. *Blood.* 2014;124(5):710–719. [DOI]

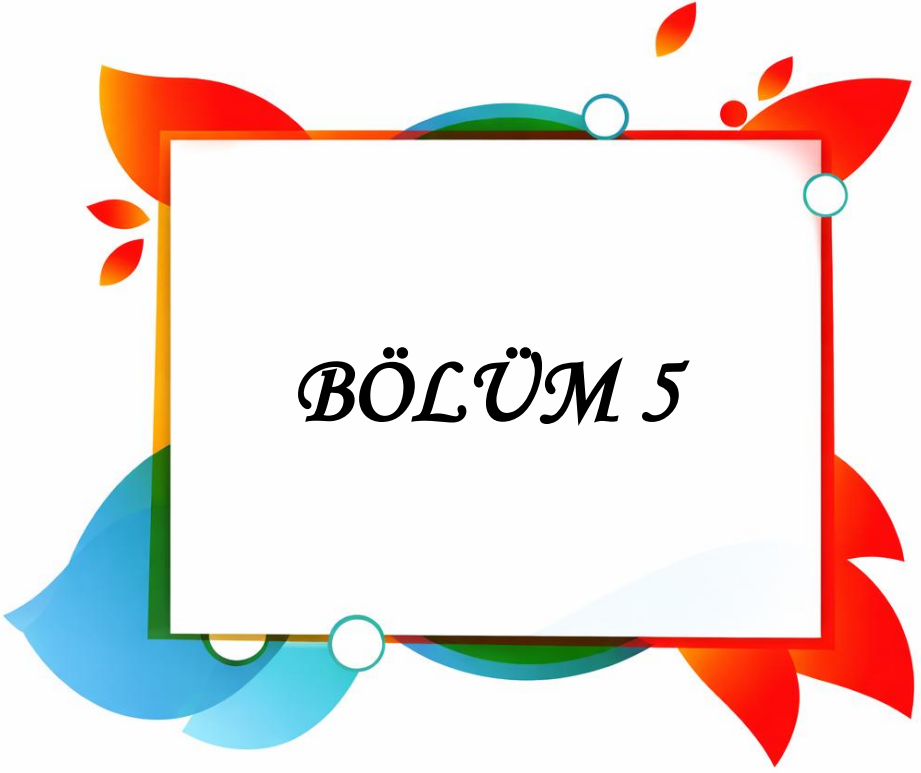
- 55.Kolaczowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nature reviews Immunology*. 2013;13(3):159–175. [DOI]
- 56.Hajishengallis G, Chavakis T, Hajishengallis E, Lambris JD. Neutrophil homeostasis and inflammation: novel paradigms from studying periodontitis. *Journal of leukocyte biology*. 2015;98(4):539–548. [DOI]
- 57.Mocsai A Diverse novel functions of neutrophils in immunity, inflammation, and beyond. *The Journal of experimental medicine*. 2013;210(7):1283–1299. [DOI]
- 58.Leliefeld PH, Koenderman L, Pillay J. How neutrophils shape adaptive immune responses. *Frontiers in immunology*. 2015;6:471. [DOI]
- 59.Pelletier M, Maggi L, Micheletti A, et al. Evidence for a cross-talk between human neutrophils and Th17 cells. *Blood*. 2009;115:335–343. [DOI]
- 60.Dutzan N, Kajikawa T, Abusleme L, et al. A dysbiotic microbiome triggers Th17 cells to mediate oral mucosal immunopathology in mice and humans. *Science translational medicine*. 2018;10(463):eaat0797. [DOI]
- 61.Huard B, McKee T, Bosshard C, et al. APRIL secreted by neutrophils binds to heparan sulfate proteoglycans to create plasma cell niches in human mucosa. *The Journal of clinical investigation*. 2008;118(8):2887–2895. [DOI]
- 62.Scapini P, Nardelli B, Nadali G, et al. G-CSF-stimulated neutrophils are a prominent source of functional B_LY_S. *The Journal of experimental medicine*. 2003;197(3):297–302. [DOI]
- 63.Hajishengallis G Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: keystones, pathobionts, and host response. *Trends in immunology*. 2014;35(1):3–11. [DOI]
- 64.Gaffen SL, Hajishengallis G. A new inflammatory cytokine on the block: re-thinking periodontal disease and the Th1/Th2 paradigm in the context of Th17 cells and IL-17. *J Dent Res*. 2008;87(9):817–828. [DOI]
- 65.Garlet GP. Destructive and protective roles of cytokines in periodontitis: A re-appraisal from host defense and tissue destruction viewpoints. *J Dent Res*. 2010;89(12):1349–1363. [DOI]
- 66.Silva N, Abusleme L, Bravo D, et al. Host response mechanisms in periodontal diseases. *Journal of applied oral science : revista FOB*. 2015;23(3):329–355. [DOI]
- 67.Taubman MA, Valverde P, Han X, Kawai T. Immune response: the key to bone resorption in periodontal disease. *Journal of periodontology*. 2005;76(11 Suppl):2033–2041. [DOI]
- 68.Berglundh T, Donati M, Zitzmann N. B cells in periodontitis: friends or enemies? *Periodontology 2000*. 2007;45:51–66. [DOI]

69. Ricklin D, Hajishengallis G, Yang K, Lambris JD. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. *Nature immunology*. 2010;11(9):785–797. [DOI]
70. Hajishengallis G, Reis ES, Mastellos DC, Ricklin D, Lambris JD. Novel mechanisms and functions of complement. *Nature immunology*. 2017;18(12):1288–1298. [DOI]
71. Tsukasaki M, Komatsu N, Nagashima K, et al. Host defense against oral microbiota by bone-damaging T cells. *Nature communications*. 2018;9(1):701. [DOI]
72. Belibasakis GN, Bostanci N. The RANKL-OPG system in clinical periodontology. *Journal of clinical periodontology*. 2012;39(3):239–248. [DOI]
73. Serhan CN, Chiang N, Van Dyke TE. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nature reviews Immunology*. 2008;8(5):349–361. [DOI]
74. Tabas I, Glass CK. Anti-inflammatory therapy in chronic disease: challenges and opportunities. *Science*. 2013;339(6116):166–172. [DOI]
75. Kourtzelis I, Mitroulis I, von Renesse J, Hajishengallis G, Chavakis T. From leukocyte recruitment to resolution of inflammation: the cardinal role of integrins. *Journal of leukocyte biology*. 2017;102:677–683. [DOI]
76. Spite M, Claria J, Serhan CN. Resolvins, specialized proresolving lipid mediators, and their potential roles in metabolic diseases. *Cell metabolism*. 2014;19(1):21–36. [DOI]
77. Ortega-Gomez A, Perretti M, Soehnlein O. Resolution of inflammation: an integrated view. *EMBO molecular medicine*. 2013;5(5):661–674. [DOI]
78. Papayianni A, Serhan CN, Brady HR. Lipoxin A4 and B4 inhibit leukotriene-stimulated interactions of human neutrophils and endothelial cells. *J Immunol*. 1996;156(6):2264–2272.
79. Fiore S, Serhan CN. Lipoxin A4 receptor activation is distinct from that of the formyl peptide receptor in myeloid cells: inhibition of CD11/18 expression by lipoxin A4-lipoxin A4 receptor interaction. *Biochemistry*. 1995;34(51):16678–16686. [DOI]
80. Spite M, Serhan CN. Novel lipid mediators promote resolution of acute inflammation: impact of aspirin and statins. *Circulation research*. 2010;107(10):1170–1184. [DOI]
81. Spite M, Norling LV, Summers L, et al. Resolvin D2 is a potent regulator of leukocytes and controls microbial sepsis. *Nature*. 2009;461(7268):1287–1291. [DOI]

- 82.Serhan CN. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature*. 2014;510(7503):92–101. [DOI]
- 83.Oral inflammation and reactive species: a missed opportunity? Halliwell B. *Oral Dis*. 2000;6:136–137. doi: 10.1111/j.1601-0825.2000.tb00324.x. [DOI]
- 84.Human antibody domains and fragments targeting neutrophil elastase as candidate therapeutics for cancer and inflammation-related diseases. Chu X, Sun Z, Baek DS, Li W, Mellors JW, Shapiro SD, Dimitrov DS. *Int J Mol Sci*. 2021;22 doi: 10.3390/ijms222011136. [DOI]
- 85.Srinath R., Acharya A.B., Thakur S.L. Salivary and Gingival Crevicular Fluid Melatonin in Periodontal Health and Disease. *J. Periodontol*. 2010;81:277–283. doi: 10.1902/jop.2009.090327. [DOI]
- 86.Elsabagh H.H., Moussa E., Mahmoud S.A., Elsaka R.O., Abdelrahman H. Efficacy of Melatonin in Prevention of Radiation-Induced Oral Mucositis: A Randomized Clinical Trial. *Oral Dis*. 2020;26:566–572. doi: 10.1111/odi.13265. [DOI]
- 87.Cengiz M.I., Cengiz S., Wang H.L. Melatonin and Oral Cavity. *Int. J. Dent*. 2012;2012:491872. doi: 10.1155/2012/491872. [DOI]
- 88.Acikan I., Gul M., Artas G., Yaman F., Deniz G., Bulmus O., Kom M., Kirtay M., Dunder S. Systemic Melatonin Application Increases Bone Formation in Mandibular Distraction Osteogenesis. *Braz. Oral. Res*. 2018;32:e85. doi: 10.1590/1807-3107bor-2018.vol32.0085. [DOI]
- 89.Wu X., Qiao S., Wang W., Zhang Y., Shi J., Zhang X., Gu W., Zhang X., Li Y., Ding X., et al. Melatonin Prevents Peri-implantitis via Suppression of TLR4/NF-KB. *Acta Biomater*. 2021;134:325–336. doi: 10.1016/j.actbio.2021.07.017. [DOI]
- 90.Maria S., Witt-Enderby P.A. Melatonin Effects on Bone: Potential Use for the Prevention and Treatment for Osteopenia, Osteoporosis, and Periodontal Disease and for Use in Bone-Grafting Procedures. *J. Pineal Res*. 2014;56:115–125. doi: 10.1111/jpi.12116. [DOI]
- 91.Wang C., Wang L., Wang X., Cao Z. Beneficial Effects of Melatonin on Periodontitis Management: Far More Than Oral Cavity. *Int. J. Mol. Sci*. 2022;23:14541. doi: 10.3390/ijms232314541. [DOI]
- 92.Škrlec I. The Influence of Dental Implants on the Circadian Clock and the Role of Melatonin in the Oral Cavity. [(accessed on 20 July 2024)];*Explor. Res. Hypothesis Med*. 2023 8:143–149. doi: 10.14218/ERHM.2022.00052. Available online: <http://www.xiahepublishing.com/> [DOI]
- 93.Sun T., Li J., Xing H.L., Tao Z.S., Yang M. Melatonin Improves the Osseointegration of Hydroxyapatite-Coated Titanium Implants in Senile

Female Rats. *Z. Gerontol. Geriatr.* 2020;53:770–777. doi: 10.1007/s00391-019-01640-1. [DOI]

94. Ren Q., Pan J., Chen Y., Shen Z., Yang Z., Kwon K., Guo Y., Wang Y., Ji F. Melatonin-Medicated Neural JNK3 Up-Regulation Promotes Ameloblastic Mineralization. *Front. Cell Dev. Biol.* 2021;9:749642. doi: 10.3389/fcell.2021.749642. [DOI]
95. Arabacı T., Kermen E., Özkanlar S., Köse O., Kara A., Kızıldağ A., Duman Ş.B., Ibişoğlu E. Therapeutic Effects of Melatonin on Alveolar Bone Resorption After Experimental Periodontitis in Rats: A Biochemical and Immunohistochemical Study. *J. Periodontol.* 2015;86:874–881. doi: 10.1902/jop.2015.140599. [DOI]
96. El-Sharkawy H., Elmeadawy S., Elshinnawi U., Anees M. Is Dietary Melatonin Supplementation a Viable Adjunctive Therapy for Chronic Periodontitis?—A Randomized Controlled Clinical Trial. *J. Periodontal Res.* 2019;54:190–197. doi: 10.1111/jre.12619. [DOI]
97. Gonde N.P., Rathod S.R., Kolte A.P. Comparative Evaluation of 1% Melatonin Gel in the Treatment of Intrabony Defect: A Randomized Controlled Clinical Trial. *J. Periodontol.* 2022;93:1878–1888. doi: 10.1002/JPER.21-0515. [DOI]
98. Tinto M., Sartori M., Pizzi I., Verga A., Longoni S. Melatonin as Host Modulating Agent Supporting Nonsurgical Periodontal Therapy in Patients Affected by Untreated Severe Periodontitis: A Preliminary Randomized, Triple-Blind, Placebo-Controlled Study. *J. Periodontal Res.* 2020;55:61–67. doi: 10.1111/jre.12686. [DOI]
99. Konečná B., Chobodová P., Janko J., Baňasová L., Bábíčková J., Celec P., Tóthová L. The Effect of Melatonin on Periodontitis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22:2390. doi: 10.3390/ijms22052390. [DOI]
100. Marawar, A. P., Marawar, P. P., Nandal, D. H., Tilak, A. V., Bhalsinge, R., & Barde, A. A. (2014). Therapeutic potential of melatonin in periodontitis: A randomised, placebo controlled, double blind study. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 5(4), 31-39.
101. Givler D., Givler A., Luther P.M., Wenger D.M., Ahmadzadeh S., Shekoohi S., Edinoff A.N., Dorius B.K., Jean Baptiste C., Cornett E.M., et al. Chronic Administration of Melatonin: Physiological and Clinical Considerations. *Neurol. Int.* 2023;15:518–533. doi: 10.3390/neurolint15010031. [DOI]



BÖLÜM 5

in Periodontal Health and Disease: Inflammation Resolution and Tissue Homeostasis

Nuray Ercan¹

1. Introduction

Periodontitis is a prevalent chronic inflammatory disease characterized by the progressive destruction of the soft and hard tissues that support the teeth. Although it was long regarded as a direct consequence of microbial accumulation, the contemporary understanding frames the disease as a product of the interplay between dysbiosis of the subgingival biofilm and a dysregulated host inflammatory response (Darveau, 2010; Hajishengallis, Darveau, & Curtis, 2012). The keystone-pathogen hypothesis holds that certain low-abundance microbial pathogens can orchestrate inflammatory disease by remodelling a normally benign microbiota into a dysbiotic one. Within this framework, a substantial proportion of tissue destruction is attributable not to the direct action of pathogens but to a host response that fails to be contained and resolved in a timely manner. Periodontitis may therefore be conceptualized not only as a disease of excessive inflammation but also as a disease of deficient inflammation resolution.

For many years, the resolution of inflammation was viewed as a passive process resulting from the simple decay of inflammatory stimuli. Evidence accumulated over the past two decades, however, indicates that resolution is an actively regulated programme executed by defined molecular mediators (Serhan, 2014). Central to this programme are the specialized pro-resolving mediators (SPMs), a class of lipid mediators enzymatically derived from polyunsaturated fatty acids that includes lipoxins, resolvins, protectins, and maresins. Rather than merely inhibiting inflammation, SPMs actively limit inflammatory cell infiltration while promoting tissue repair and the restoration of homeostasis.

A critical effector step of this resolution programme is efferocytosis: the recognition and clearance of apoptotic cells—principally apoptotic neutrophils in periodontal tissues—by professional and non-professional phagocytes, most notably macrophages (Fadok et al., 1998). Efferocytosis is a coordinated process of recognition, binding, ingestion, and degradation of apoptotic cells, and failure

¹ Assistant Professor, Department of Periodontology, Faculty of Dentistry, Bolu Abant İzzet Baysal University, Bolu, Turkey; Orcid : 0000-0002-8161-7269

to remove these cells leads to secondary necrosis. The process is mechanistically and functionally distinct from the phagocytosis of live pathogens: it is largely immunologically silent and, rather than provoking a pro-inflammatory response, promotes an anti-inflammatory, pro-resolving phenotype. Phagocytosis of apoptotic neutrophils actively inhibits the production of pro-inflammatory cytokines such as IL-1 β , IL-8, and TNF- α while increasing TGF- β 1 and prostaglandin E2, indicating that resolution depends not only on the removal of apoptotic cells but also on active suppression of inflammatory mediator production (Fadok et al., 1998). When clearance is delayed or the apoptotic load exceeds clearance capacity, apoptotic cells may progress to secondary necrosis and release cytotoxic and immunogenic intracellular contents, potentially perpetuating the inflammatory cycle.

These mechanisms carry particular significance in the periodontal context. Neutrophils are the dominant cells of periodontal defence and migrate continuously into the gingival sulcus; their orderly turnover and timely post-apoptotic clearance constitute an essential requirement for tissue homeostasis (Hajishengallis, 2020; Hajishengallis, Chavakis, Hajishengallis, & Lambris, 2015). Neutrophils are of key importance in periodontal health and disease, and dysregulation of their recruitment or function disrupts periodontal tissue homeostasis and can cause inflammatory bone loss. Where clearance is insufficient, sustained inflammation may progress to attachment loss and alveolar bone destruction. Accordingly, in the periodontal disease process, not only the intensity of the inflammatory response but also the efficiency with which apoptotic cells are cleared may represent a determinant of disease outcome.

The strength of the periodontal evidence supporting this conceptual framework is, however, uneven, and this asymmetry is acknowledged throughout the chapter. Direct periodontal data are comparatively robust for the SPM axis and for bridging molecules such as developmental endothelial locus-1 (DEL-1) (Eskan et al., 2012a; Hasturk et al., 2006; Lee et al., 2016), whereas evidence for the Gas6/Protein S–TAM receptor system, and for MerTK in particular, remains emerging and limited (Jiang et al., 2019). Much of the knowledge concerning the individual molecular stages of efferocytosis and the metabolic reprogramming of efferocytic macrophages is extrapolated from other chronic inflammatory or bone-destructive diseases or from general cell biology. Throughout this chapter, direct periodontal evidence and extrapolated inference are therefore kept explicitly distinct, and causal language is reserved for relationships that have been experimentally established.

On this basis, the aim of this chapter is to relate the molecular and cellular mechanisms of efferocytosis to periodontal health, gingivitis, periodontitis, alveolar bone loss, the resolution of inflammation, and periodontal regeneration. The available evidence suggests that efferocytosis may occupy a central position

in the balance between periodontal homeostasis and chronic inflammation; the causal nature of this relationship, however, remains largely undetermined. The sections that follow begin with the biological basis of efferocytosis and then examine this process in the contexts of periodontal homeostasis, disease pathogenesis, bone metabolism, resolution, and regeneration, before critically evaluating its biomarker and therapeutic potential.

2. Biological Basis of Efferocytosis: Machinery and Sequential Stages

This section outlines the molecular and cellular machinery of efferocytosis in order to establish the vocabulary used throughout the remainder of the chapter. It is important to state at the outset that the great majority of this mechanistic knowledge derives from non-oral experimental systems—principally atherosclerosis, acute lung injury, developmental and thymic models, and in vitro macrophage assays—rather than from periodontal tissue. Accordingly, the mechanisms described here should be regarded as a general framework whose periodontal applicability is examined, and frequently qualified, in Sections 3 to 6. Periodontal-specific evidence is introduced in this section only where it genuinely exists, which at present is largely confined to the TAM receptor axis.

2.1 Definition, scope, and distinction from microbial phagocytosis

Efferocytosis denotes the recognition, engulfment, and degradation of apoptotic cells by professional phagocytes, chiefly macrophages, and by non-professional phagocytes such as epithelial and endothelial cells and fibroblasts. Impaired efferocytosis has serious consequences for tissue homeostasis, because uncleared apoptotic cells become secondarily necrotic and promote inflammation and tissue damage. The process is functionally distinct from the phagocytosis of viable microorganisms: rather than provoking a pro-inflammatory response, the uptake of apoptotic cells is, under physiological conditions, largely immunologically silent and actively anti-inflammatory. In a foundational in vitro study, macrophages that had ingested apoptotic neutrophils suppressed the production of pro-inflammatory cytokines while increasing TGF- β 1 and prostaglandin E2, indicating that resolution depends on both the removal of apoptotic cells and the active suppression of inflammatory mediators (Fadok et al., 1998). Conceptually, efferocytosis can be divided into sequential and partly overlapping stages: chemotactic recruitment of phagocytes, recognition and tethering of the apoptotic cell, engulfment through cytoskeletal rearrangement, phagosomal processing, and the metabolic and transcriptional reprogramming that produces an anti-inflammatory, pro-resolving output.

2.2 The sequential stages

Efferocytosis proceeds through a conserved, partly overlapping sequence that supplies the vocabulary used in later sections. Dying cells first release soluble “find-me” signals—nucleotides (ATP/UTP), lysophosphatidylcholine,

fractalkine, and sphingosine-1-phosphate—that recruit phagocytes (Elliott et al., 2009; Lauber et al., 2003; Truman et al., 2008). Recognition then depends on “eat-me” ligands, chiefly externalized phosphatidylserine (PS) together with calreticulin, while the “don’t-eat-me” signal CD47–SIRP α is downregulated on apoptotic cells so that uptake is permitted (Gardai et al., 2005; Oldenborg et al., 2000). Because PS is necessary but not sufficient, secreted bridging molecules couple it to phagocyte receptors: milk-fat-globule-EGF-factor 8 (MFG-E8) ligates $\alpha\text{v}\beta 3/\alpha\text{v}\beta 5$ integrins (Hanayama et al., 2002, 2004), growth-arrest-specific 6 (Gas6) and Protein S bridge PS to the TAM receptors (Section 2.3), and complement C1q, annexin A1, and developmental endothelial locus-1 (DEL-1) act similarly—DEL-1 being of particular periodontal importance (Sections 3 and 6).

Engagement of engulfment receptors—the TAM receptor MER, the PS receptors TIM-4 and BAI1, stabilin-2, and scavenger receptors such as CD36 (Greg Lemke & Rothlin, 2008; Miyanishi et al., 2007; D. Park et al., 2007; S.-Y. Park et al., 2008; Scott et al., 2001)—converges on Rac1-driven actin remodelling that internalizes the corpse (Akakura et al., 2004). The phagosome subsequently matures through LC3-associated phagocytosis to permit lysosomal degradation (Heckmann & Green, 2019), and the engulfing cell undergoes metabolic and transcriptional reprogramming that sustains repeated (“continual”) clearance and an anti-inflammatory output (Fond, Lee, Schulman, Kiss, & Ravichandran, 2015; Morioka et al., 2018; Wang et al., 2017; Yurdagul et al., 2020). The integrated result is a reparative phenotype that secretes TGF- β , IL-10, and prostaglandin E2, suppresses NF- κ B-driven cytokines (Fadok et al., 1998), and initiates specialized pro-resolving mediator biosynthesis (Section 6). It must be emphasized that essentially all of this machinery has been defined in non-oral systems; its operation in periodontal tissue is largely assumed rather than demonstrated, and is examined critically in Sections 3 to 6.

2.3 The Gas6/Protein S–TAM axis and MerTK, including soluble MerTK

The TAM receptors—Tyro3, Axl, and MerTK—are receptor tyrosine kinases central to apoptotic-cell clearance (G. Lemke, 2013; Greg Lemke & Rothlin, 2008). MerTK engages apoptotic cells through the bridging molecules Gas6 and Protein S, triggering internalization while suppressing NF- κ B to generate an anti-inflammatory response. Its activity is constrained post-translationally: ADAM17-mediated shedding releases a soluble ectodomain (soluble MER, sMER) that acts as a decoy for Gas6 and Protein S and is induced by inflammatory and oxidative stimuli (Sather et al., 2007; Thorp et al., 2011). MerTK cleavage additionally limits pro-resolving mediator biosynthesis and exacerbates inflammation [34], whereas intact Mer signalling promotes resolution partly by upregulating the liver X receptor (LXR) [35]—a link of direct interest given the LXR-dependent reprogramming described for periodontal macrophages in Section 3.

In the periodontal context this axis is emerging rather than established: altered TAM signalling has been reported in inflamed human gingiva, where the Pros1/Tyro3 axis appears protective (Jiang et al., 2019). The ADAM17–sMER mechanism itself has not been demonstrated in periodontal tissue, and its periodontal relevance currently rests on extrapolation from other inflammatory diseases—a distinction maintained in Section 4.

3. Efferocytosis in Periodontal Homeostasis

Periodontal health is not the absence of immune activity but a dynamically maintained equilibrium in which a continuous microbial challenge is met by a controlled, self-limiting host response. Within this equilibrium, efferocytosis serves to keep the constant turnover of immune cells—above all neutrophils—immunologically silent and to sustain the pro-resolving "set point" of the tissue. The evidence underpinning this section is more periodontally specific than that of Section 2, particularly with respect to the endogenous regulator DEL-1, for which direct periodontal data exist in both rodents and nonhuman primates.

3.1 The neutrophil life cycle in the periodontium

Neutrophils are the predominant leukocytes recruited to the periodontium and transmigrate continuously through the junctional epithelium into the gingival sulcus, where they constitute the principal cellular component of gingival crevicular fluid even in clinical health. Neutrophils are of central importance in periodontal health and disease; their functional deficiency, as occurs in certain congenital disorders, results in severe early-onset periodontitis (Hajishengallis, 2020; Hajishengallis et al., 2015). In a homeostatic state, the influx of neutrophils is balanced by their constitutive apoptosis and timely removal, so that spent cells are cleared before progressing to secondary necrosis and releasing tissue-damaging contents.

Beyond local clearance, the disposal of apoptotic neutrophils participates in a systemic feedback circuit governing their own production. Phagocytosis of apoptotic neutrophils regulates granulopoiesis through the IL-23 and IL-17 axis (Stark et al., 2005a): efficient efferocytosis restrains IL-23 production, thereby limiting IL-17-driven granulopoietic drive, whereas accumulation of uncleared apoptotic neutrophils de-represses this axis. The periodontal relevance of this circuit is illustrated by the apparent paradox of leukocyte adhesion deficiency type 1 (LAD1). In LAD1 and its murine model (CD18 deficiency), impaired neutrophil extravasation reduces the apoptotic-neutrophil load available for clearance; consequently, efferocytosis-associated anti-inflammatory signals are not generated, the IL-23–IL-17 axis becomes overactive, and IL-17-driven bone loss ensues (Kajikawa et al., 2020a). It should be noted that the granulopoiesis feedback loop itself was characterized largely outside the periodontium and is

extrapolated to the periodontal setting, whereas the LAD1 phenotype constitutes direct periodontal evidence.

3.2 Macrophage-mediated clearance and the non-phlogistic set point

Macrophages are the principal professional phagocytes responsible for apoptotic-cell clearance in tissue. As described in Section 2, efferocytosis reprograms the engulfing macrophage toward an anti-inflammatory, reparative state characterized by the secretion of TGF- β and IL-10 and the suppression of pro-inflammatory cytokine production (Fadok et al., 1998). Engulfment of apoptotic cells evokes intracellular programs that yield anti-inflammatory mediators such as IL-10 and resolvins, positioning efferocytosis as a switch that transitions inflammation toward resolution. This pro-resolving phenotype represents the cellular basis of the homeostatic "set point": continuous, low-level apoptotic-cell clearance maintains the macrophage compartment in a quiescent, tissue-supportive configuration.

This set point is, however, conditional rather than fixed. Acquisition of the efferocytic, pro-resolving phenotype is in competition with other fate-determining cues—including microbial lipopolysaccharide, interferon- γ , and IL-1 β —that promote killing responses and can divert macrophages away from a resolving program. In the periodontal environment, where microbial products are continuously present, this competition is biologically salient and provides a conceptual bridge to the impaired clearance discussed in Section 4. A methodological caveat applies throughout: the non-phlogistic macrophage program has been characterized predominantly in non-oral systems, and the efferocytic capacity of periodontal macrophages *in situ* has rarely been quantified directly, so its operation in the healthy periodontium is largely inferred.

3.3 Endogenous homeostatic regulators: DEL-1 and TAM ligands

The clearest periodontal example of an endogenous regulator coupling neutrophil control to efferocytosis is developmental endothelial locus-1 (DEL-1; also known as EDIL3). DEL-1 exerts compartmentalized, context-dependent functions. When secreted by endothelial cells, it limits inflammation initiation by antagonizing the LFA-1–ICAM-1 interaction and thereby restraining neutrophil recruitment to the periodontium; DEL-1 in this capacity acts as a leukocyte-integrin antagonist that inhibits IL-17-mediated inflammatory bone loss (Eskani et al., 2012a). When secreted by macrophages, DEL-1 functions downstream, in resolution. In both human and mouse periodontitis, the waning of inflammation correlated with DEL-1 upregulation, whereas resolution of experimental periodontitis failed under DEL-1 deficiency; mechanistically, the pro-resolution function of DEL-1 was attributed to effective apoptotic-neutrophil clearance through efferocytosis (Kourtzelis et al., 2019). This efferocytic action is coupled

to metabolic-nuclear-receptor signaling: antibody-mediated blockade of MerTK reproduced the LAD1-associated upregulation of gingival IL-23 and IL-17, and activation of the liver X receptor (LXR) pathway restored periodontal tissue homeostasis (Kajikawa et al., 2020a), consistent with the broader Mer–LXR link noted in Section 2. The translational reach of this regulator is notable, as DEL-1 has been reported to inhibit inflammatory bone loss in nonhuman primates (Shin et al., 2015a), although that finding bears most directly on bone metabolism and is developed in Section 5.

A homeostatically important property of DEL-1 is that its expression is suppressed by inflammation and declines with age, which provides a plausible mechanistic connection to the increased periodontitis susceptibility associated with ageing; this relationship is associative and should not be interpreted as established causation in humans. With respect to the TAM ligands, evidence in the healthy periodontium remains limited and is addressed primarily as an emerging area: altered expression of the TAM system has been documented in inflamed human gingiva, where the Pros1/Tyro3 axis appears to exert a protective, homeostatic influence (Jiang et al., 2019).

Taken together, the DEL-1 literature represents one of the more robust strands of direct periodontal evidence linking efferocytosis to tissue homeostasis, integrating neutrophil recruitment, apoptotic-cell clearance, macrophage reprogramming, and bone protection within a single regulatory node. The failure of these homeostatic mechanisms, and the conditions under which the efferocytic set point is overwhelmed or subverted, form the subject of the following section.

4. Impaired Efferocytosis in Periodontal Inflammation

If periodontal homeostasis reflects a clearance capacity matched to apoptotic load, chronic periodontal inflammation can be conceptualized as a state in which that balance is disrupted from both directions: the apoptotic-cell burden rises while the machinery of clearance is simultaneously degraded or subverted. This section examines the pathogen-driven, microenvironmental, and cell-intrinsic mechanisms through which efferocytosis may fail in periodontitis. A consistent evidentiary pattern should be noted at the outset. The upstream drivers discussed here—microbial dysbiosis, inflammasome activation, and oxidative stress—are each firmly documented in periodontal tissue and therefore constitute direct evidence. The specific coupling of these drivers to efferocytic failure, however, is frequently inferred from non-oral disease models and is labelled as extrapolated wherever that is the case.

4.1 Microbial dysbiosis and pathogen subversion of clearance

Dysbiosis is positioned to compromise efferocytosis through two complementary routes: by increasing the generation of apoptotic cells and by directly impairing their clearance. With respect to the first, periodontal pathogens

induce host-cell apoptosis, and an increased apoptotic burden has been documented in diseased tissue; in an experimental periodontitis–atherosclerosis model, genetic deletion of the miR-143/145 cluster reduced both apoptotic cells in the periodontium and alveolar bone loss, implicating *P. gingivalis*-driven apoptosis in periodontal tissue damage (Xie et al., 2023) (consistent with the keystone-pathogen framework, (Hajishengallis et al., 2012)). With respect to the second, *Porphyromonas gingivalis* and its proteases subvert clearance mechanisms. Lysine gingipain treatment of macrophages markedly reduces surface expression of CD14—a key macrophage receptor for apoptotic cells—and impairs macrophage migration towards, and interaction with, apoptotic neutrophils, a mechanism proposed to contribute to defective clearance in periodontitis (Castro et al., 2017). In addition, *P. gingivalis* can repress macrophage efferocytosis: in a periodontitis–atherosclerosis model, pathogen-induced release of miR-143/145 from apoptotic cells promoted Siglec-G transcription in macrophages, thereby repressing their efferocytic capacity (Xie et al., 2023). It is important to qualify that this Siglec-G mechanism was demonstrated principally in the vascular compartment; its operation within periodontal tissue is plausible but not yet directly established; the increased periodontal apoptotic burden was shown in an in vivo periodontitis model, while the gingipain-mediated impairment of clearance was demonstrated in vitro with the pathogen's proteases. Compounding this picture, *P. gingivalis* is capable of immune subversion at the level of the inflammasome itself, dampening ATP-induced macrophage IL-1 β secretion through its fimbriae in a P2X7-receptor-dependent manner (Morandini et al., 2014), illustrating that the same keystone pathogen can both activate and selectively manipulate host inflammatory and clearance pathways.

4.2 Defective neutrophil clearance and secondary necrosis

The most direct consequence of impaired efferocytosis is the accumulation of uncleared apoptotic neutrophils that progress to secondary necrosis, releasing proteases, reactive oxygen species, and damage-associated molecular patterns that perpetuate inflammation and injure the periodontal tissues. This sequence is mechanistically well established in general efferocytosis biology (Section 2), and its periodontal relevance is supported by evidence of impaired phagocyte function in disease. In localized aggressive periodontitis, phagocytosis was impaired and could be rescued by resolvin E1 (Fredman et al., 2011), providing direct, if subtype-specific, evidence that periodontal phagocyte clearance function can be defective. An additional consideration is that neutrophils in the inflamed periodontium may follow fates other than orderly apoptosis—including the formation of neutrophil extracellular traps—which competes with apoptotic clearance and can itself contribute to tissue damage; this remains an area where periodontal-specific quantification is limited. The principal evidentiary gap of this subsection warrants explicit statement: although impaired clearance is

strongly implied by the broader disease phenotype, the efferocytic capacity of macrophages within human periodontal lesions has only rarely been measured directly, and most inferences therefore rest on indirect or model-based evidence rather than on direct quantification.

4.3 Receptor cleavage and decoy mechanisms: soluble MerTK

A further proposed route to impaired clearance is proteolytic shedding of MerTK (Section 2.3): the stimuli that drive ADAM17-mediated cleavage—lipopolysaccharide and reactive oxygen species—are abundant in the inflamed periodontium (Sections 4.1 and 4.4), and loss of surface receptor would be expected to reduce clearance and pro-resolving mediator output (Cai et al., 2016; Sather et al., 2007; Thorp et al., 2011). This remains a biologically plausible but unproven hypothesis: although altered TAM signalling has been reported in inflamed human gingiva (Jiang et al., 2019), no study has shown that MerTK shedding occurs in, or contributes causally to, periodontal disease. This node is therefore designated as extrapolated.

4.4 Inflammasome activation, oxidative stress, and the efferocytosis interface

Two interrelated microenvironmental features of periodontitis—inflammasome activation and oxidative stress—are firmly established in periodontal tissue and provide a plausible mechanistic context for efferocytic failure. Regarding the inflammasome, higher levels of inflammasome components—including NLRP3 and AIM2—are present in the gingival tissue of periodontitis patients than in healthy tissue, and *P. gingivalis* induces interleukin-1 β secretion and inflammatory cell death through caspase-1 activation, with ATP release, the P2X7 receptor, and lysosomal damage mediating NLRP3 activation (E. Park et al., 2014). Consistent with this, *P. gingivalis*-induced NLRP3 inflammasome activation and downstream interleukin-1 β release have been shown to depend on caspase-4 (Ding et al., 2020), and NLRP3 inflammasome activation has been linked to alveolar bone loss in murine models, consistent with a bidirectional relationship between inflammasome activity and periodontal disease. Regarding oxidative stress, the periodontal evidence is equally direct: in periodontitis, reactive oxygen species overproduced largely by hyperactive neutrophils outstrip the antioxidant defence system and cause tissue damage, with increased lipid peroxidation and DNA and protein damage (Chapple & Matthews, 2007). Notably, neutrophils from periodontitis patients release more extracellular reactive oxygen species than those of healthy controls even without stimulation, indicating that both constitutive and reactive mechanisms contribute to neutrophil hyperreactivity (Matthews, Wright, Roberts, Cooper, & Chapple, 2007; Matthews, Wright, Roberts, Ling-Mountford, et al., 2007), and depleted antioxidant capacity has been documented in gingival crevicular fluid, saliva, and serum (Akalın, Baltacıoğlu, Alver, & Karabulut, 2007).

The interface between these features and efferocytosis, while mechanistically attractive, is largely inferential and emerging rather than established in periodontal tissue. Two directions of coupling are proposed. First, failed efferocytosis promotes secondary necrosis and the release of damage-associated molecular patterns, including extracellular ATP, that can activate the NLRP3 inflammasome—positioning impaired clearance upstream of inflammasome-driven IL-1 β . Second, and conversely, inflammasome and oxidative signalling may impair efferocytosis: reactive oxygen species are a required intermediate in ADAM17-mediated MerTK shedding (Thorp et al., 2011), and in non-oral models inflammasome and caspase activity have been linked to MerTK cleavage and reduced clearance. These observations derive from non-periodontal models (notably hepatic ischaemia–reperfusion injury and atherosclerosis) and are therefore extrapolated. An adjacent and still-emerging intersection is ferroptosis, an iron-dependent, oxidative form of regulated cell death whose relationship to macrophage efferocytosis in periodontitis has recently been the subject of review (Chen et al., 2025), but for which periodontal mechanistic data remain preliminary. Finally, a general caveat applies to this entire subsection: although oxidative stress is robustly associated with periodontitis, its causal role is not established, and the efferocytosis-specific links should be read as hypotheses to be tested rather than demonstrated periodontal mechanisms.

4.5 Macrophage functional phenotypes in the inflamed periodontium

The functional state of periodontal macrophages both shapes and reflects efferocytic efficiency. Because efferocytosis itself drives the acquisition of a reparative, anti-inflammatory phenotype (Section 3.2), impaired clearance is expected to diminish the reparative macrophage pool and to sustain a pro-inflammatory environment. Direct periodontal support comes from a model of diabetic periodontitis: declining macrophage efferocytosis decreases the number of reparative (M2) macrophages, and the reduced phagocytic capacity of macrophages further exacerbates periodontal inflammation (Li et al., 2023a), with myeloid-specific SIRT6 deficiency associated with greater alveolar bone loss and more TRAP-positive osteoclasts (the mechanistic link to bone is developed in Section 5). Consistent with the therapeutic corollary of this relationship, activation of the efferocytosis-related nuclear receptors LXR and PPAR inhibited IL-23/IL-17 expression and mitigated periodontitis by promoting macrophage efferocytosis in CD18-deficient murine models (Kajikawa et al., 2020a). Two qualifications are warranted. First, the M1/M2 classification is a simplification of what is, *in vivo*, a continuous and plastic spectrum of macrophage states, and should not be over-interpreted. Second, much of the diabetic-periodontitis evidence currently rests on individual models that require independent corroboration before firm conclusions can be drawn about the human inflamed periodontium.

5. Efferocytosis, Periodontal Tissue Destruction, and Alveolar Bone Loss

The destructive sequelae of impaired efferocytosis converge on the alveolar bone. This section traces the proposed causal chain from failed apoptotic-cell clearance, through sustained cytokine output and de-repression of the IL-23/IL-17 axis, to receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL)-driven osteoclastogenesis, and then considers the more direct—and still incompletely characterized—coupling between efferocytosis and bone-cell biology. The chain combines segments of differing evidential strength: the IL-17/RANKL axis and the DEL-1 and SIRT6 findings are direct periodontal evidence, whereas the positioning of efferocytic failure as the proximate upstream cause is, in most instances, inferred.

5.1 From failed clearance to sustained cytokine output

When apoptotic neutrophils are not cleared, their progression to secondary necrosis releases proteases, reactive oxygen species, and damage-associated molecular patterns that sustain the pro-inflammatory cytokine milieu—including tumour necrosis factor (TNF), IL-1 β , and IL-6—characteristic of the non-resolving periodontal lesion. This milieu is directly relevant to bone, as oxidative stress is itself osteo-destructive: reactive oxygen species can induce osteoblast apoptosis and activate osteoclasts, and can degrade collagen and proteoglycan, contributing to connective-tissue breakdown (Chapple & Matthews, 2007). A feed-forward element is also documented, whereby bone-matrix-derived products activate the NLRP3 inflammasome and stimulate osteoclast differentiation—linking the bone destruction itself back to the inflammasome activation discussed in Section 4. It should be emphasized that this cytokine and oxidative biology is well established in periodontitis on its own terms; the specific contribution of efferocytic failure to generating or amplifying it is biologically plausible but, in human periodontitis, remains inferential rather than directly demonstrated.

5.2 The IL-23/IL-17 axis, RANKL, and osteoclastogenesis

Osteoclast activation is the final common pathway of periodontal bone destruction, and upregulation of the osteoclastogenic factor RANKL and accumulation of osteoclasts on the bone surface are features of both human and experimental periodontitis (Ikeuchi & Moutsopoulos, 2022). The central effector circuit is the Th17/IL-17 axis: IL-17A drives alveolar bone resorption through the RANKL/OPG axis, binding non-haematopoietic cells such as fibroblasts, epithelial cells, and endothelial cells to induce RANKL, matrix metalloproteinases, and prostaglandin E₂, with RANKL then driving osteoclastogenesis (Zenobia & Hajishengallis, 2015). Notably, the relevant RANKL is produced not only by lymphocytes but importantly by stromal cells: osteocytes, osteoblasts, and periodontal ligament cells contribute substantially to osteoclastogenesis during periodontitis by translating inflammatory signals,

including IL-6 and IL-17, into RANKL overexpression paired with OPG downregulation (Tsukasaki, 2021).

The connection to efferocytosis lies in the regulation of the upstream IL-23/IL-17 axis by apoptotic-cell clearance, introduced in Section 3. Because efficient efferocytosis restrains IL-23 (Stark et al., 2005b), defective clearance is positioned to de-repress IL-23/IL-17 signalling. The periodontal evidence for this linkage is direct and convergent: both DEL-1-deficient and CD18-deficient mice, which cannot generate efferocytosis-associated anti-inflammatory signals, exhibit an overactive IL-23–IL-17 axis and IL-17-driven bone loss (Eskan et al., 2012b; Kajikawa et al., 2020b).

This relationship must, however, be presented with an important caveat regarding the dual role of IL-17, which is not uniformly destructive. In IL-17-deficient mice, increased susceptibility to *P. gingivalis* was attributed to impaired neutrophil recruitment, leading to a compensatory increase in lymphocyte activity and enhanced RANKL expression, and IL-17 can also promote osteoblast differentiation and bone formation in certain contexts. The axis is therefore context-dependent, and its net effect on the periodontium reflects the balance between protective neutrophil recruitment and pathological osteoclastogenesis—a nuance that should temper any simple equation of IL-17 with bone loss.

5.3 Efferocytosis and bone-cell coupling

Beyond its indirect, cytokine-mediated effects, efferocytosis appears coupled to bone-cell biology more directly, and two strands of direct periodontal evidence support this. First, in a model of diabetic periodontitis, myeloid-specific deficiency that impairs macrophage efferocytosis was associated with an increased cemento-enamel-junction-to-alveolar-bone-crest distance and increased numbers of TRAP-positive osteoclasts (Li et al., 2023b), implicating impaired clearance in persistent bone loss. Second, the same molecule that promotes periodontal efferocytosis also acts directly on bone cells: DEL-1 is expressed by human and mouse osteoclasts and inhibits their differentiation and resorptive function by suppressing NFATc1, the master regulator of osteoclastogenesis, in a Mac-1-integrin-dependent manner, and locally administered human DEL-1 blocked inflammatory periodontal bone loss in nonhuman primates (Shin et al., 2015b). Importantly, the anti-inflammatory and anti-resorptive actions of DEL-1 were shown to be structurally dissociable, indicating that its bone-protective effect is not merely a downstream consequence of reduced inflammation. DEL-1 thus exemplifies a node operating simultaneously at the level of clearance/resolution and at the level of bone-cell differentiation.

The coupling extends to the resolution machinery itself. DEL-1-mediated efferocytosis induces liver-X-receptor-dependent macrophage reprogramming and is required for optimal production of certain pro-resolving mediators

(Kourtzelis et al., 2019), and specialized pro-resolving mediators in turn modulate osteoclast differentiation and bone resorption (Herrera et al., 2008)—a therapeutic dimension developed in Section 6. Finally, the destructive relevance of retained neutrophils, which efferocytosis would normally remove, is illustrated by recent single-cell evidence of neutrophil–osteogenic-cell crosstalk in periodontal lesions, in which neutrophil-derived oncostatin M potently induced RANKL expression in osteoblasts (Ando et al., 2024), providing a mechanistic route by which an unresolved neutrophil infiltrate promotes bone loss.

Several limitations bound these conclusions. The direct efferocytosis-to-bone coupling rests on a small number of experimental systems (notably the SIRT6 and DEL-1 models), the relevant RANKL is produced by multiple cellular sources whose relative contributions vary, and causal demonstration in human periodontitis is lacking. The available evidence therefore supports efferocytosis as a plausible and mechanistically attractive regulator of alveolar bone homeostasis, but not yet as an established causal determinant of human periodontal bone loss.

6. Resolution of Inflammation and Periodontal Regeneration

Whereas Sections 4 and 5 addressed the failure of clearance and its destructive consequences, this section concerns the successful pro-resolving programme and its potential to restore periodontal tissue. The distinction is deliberate: resolution is not the passive decay of inflammation but an actively mediated process in which efferocytosis serves as both a trigger and a product. The periodontal evidence considered here—particularly for specialized pro-resolving mediators (SPMs)—is among the most developed in the chapter, although it remains predominantly preclinical, and the inference that efferocytosis specifically drives the regenerative outcomes should be read with that limitation in mind.

6.1 Specialized pro-resolving mediators and efferocytosis

SPMs comprise four principal families—lipoxins, resolvins, protectins, and maresins—generated enzymatically from polyunsaturated fatty acids (Section 1). Their relationship to efferocytosis is reciprocal: SPMs promote apoptotic-cell clearance, and efferocytosis in turn supports SPM biosynthesis. The clearest periodontal demonstration concerns resolvin E1 (RvE1). RvE1 inhibits neutrophil infiltration, induces neutrophil apoptosis, and attracts non-phlogistic macrophages that phagocytose apoptotic neutrophils and bacteria through efferocytosis, clearing the chronic inflammatory lesion; in the rat ligature model, RvE1 both prevented and treated periodontitis, with regeneration of alveolar bone lost to disease, reduced osteoclast activity, and downregulation of inflammation-associated genes (Lee et al., 2016). This positions RvE1 as an agent that acts through, rather than merely alongside, enhanced clearance. Human correlative data are consistent with a resolution deficit in disease: subgingival microbiome and SPM-pathway profiles are correlated in periodontal inflammation, and

topically applied RvE1 can prevent bone loss, regenerate lost bone, and shift the oral microbiota in experimental periodontitis (Lee et al., 2021). Earlier work established that lipoxin A4 analogues inhibit leukocyte recruitment to *Porphyromonas gingivalis* (Pouliot, Clish, Petasis, Van Dyke, & Serhan, 2000), and that RvE1 protects against osteoclast-mediated bone destruction (Hasturk et al., 2006) and modulates osteoclast differentiation directly (Herrera et al., 2008). Collectively, this constitutes direct periodontal evidence; its principal limitation is that the in vivo data derive from animal models and the human data are correlative, with controlled clinical trials of SPMs in periodontitis still limited.

6.2 Efferocytosis-driven macrophage reprogramming and pro-resolving output

The mechanistic basis by which efferocytosis sustains resolution lies in macrophage reprogramming. As described in Sections 2 and 3, engulfment of apoptotic cells reprograms the macrophage toward an anti-inflammatory phenotype that secretes TGF- β and IL-10 and suppresses pro-inflammatory cytokines (Fadok et al., 1998), and this efferocytic, pro-resolving state yields anti-inflammatory mediators including IL-10 and resolvins, functioning as a switch that transitions inflammation toward resolution. The periodontal exemplar of this reprogramming is DEL-1. As noted earlier, DEL-1-mediated efferocytosis induced liver-X-receptor-dependent macrophage reprogramming to a pro-resolving phenotype and was required for optimal production of certain specific pro-resolving mediators (Kourtzelis et al., 2019). This establishes a self-reinforcing loop within the resolving lesion: efferocytosis promotes SPM production, and SPMs in turn enhance efferocytosis. The capacity to sustain repeated rounds of clearance depends additionally on the metabolic reprogramming of the efferocytic macrophage—including the glucose- and arginine-dependent programmes that support continual efferocytosis (Morioka et al., 2018; Yurdagul et al., 2020)—although, as emphasized in Section 2, these metabolic mechanisms have not been characterized in the periodontal macrophage and their operation in the periodontium is presently extrapolated.

6.3 Implications for periodontal regeneration

A central question is whether resolution merely halts destruction or actively enables regeneration of the periodontal attachment apparatus. Periodontal regeneration requires the coordinated function of periodontal ligament stem cells, and there is now direct in vitro evidence that pro-resolving mediators support these cells under inflammatory stress. A pro-inflammatory milieu of IL-1 β and TNF- α suppressed the pluripotency, viability, and migration of human periodontal ligament stem cells, whereas maresin-1 and RvE1 restored regenerative capacity by increasing viability, accelerating wound healing and migration, and upregulating periodontal ligament markers and cementogenic-osteogenic differentiation (Albuquerque-Souza et al., 2020). A notable extension

of this concept is that periodontal stem cells are themselves capable of synthesizing pro-resolving mediators, including a maresin conjugate in tissue regeneration, suggesting that the regenerative compartment may participate directly in generating its own resolution signals. Consistent findings have been reported for human bone-marrow-derived mesenchymal stem cells, in which RvE1 and maresin-1 promoted osteogenic differentiation under inflammatory conditions, with synergistic effects on combined application, though the authors appropriately note that in vivo validation in bone-regeneration and periodontal models is still required.

The regenerative dimension of DEL-1 is mechanistically instructive because it appears functionally separable from its efferocytic role. DEL-1 activates a $\beta 3$ -integrin–FAK–ERK1/2–RUNX2 pathway that promotes osteogenic differentiation and bone regeneration (Yuh et al., 2020), and the structural determinants of this osteogenic activity are distinct from those mediating efferocytosis: the entire DEL-1 molecule is required for efferocytosis, whereas its EGF-like repeats alone are sufficient for bone regeneration. This dissociation, together with the structural separation of DEL-1's anti-inflammatory and anti-resorptive functions described in Section 5, indicates that a single endogenous regulator integrates clearance, resolution, bone protection, and osteogenesis through distinct molecular modules—an integration of considerable conceptual and potential therapeutic interest.

Several caveats bound these regenerative conclusions. The stem-cell data are derived from in vitro models under defined cytokine stimulation and may not capture the complexity of the diseased periodontium; the most robust in vivo regenerative evidence remains that of RvE1 in animal periodontitis; and controlled evidence of efferocytosis- or SPM-driven regeneration in human periodontal therapy is lacking. Moreover, the link between efferocytosis per se and regeneration is, in part, indirect, mediated by shared molecules (DEL-1) and mediators (SPMs) rather than by efferocytosis acting in isolation. The available evidence therefore supports a plausible and increasingly detailed model in which efficient clearance and active resolution favour periodontal repair, while stopping short of establishing efferocytosis as an independent driver of clinical periodontal regeneration.

7. Biomarker Potential

Gingival crevicular fluid (GCF) and saliva are well-established matrices for periodontal biomarker discovery, and the inflammatory-mediator content of GCF has been investigated for decades as an indicator of disease activity, increasingly through metabolomic and lipidomic "omics" approaches (Barros, Williams, Offenbacher, & Morelli, 2016). Against this background, efferocytosis-related molecules represent a conceptually attractive but, at present, immature category of candidate markers. Their potential distinctiveness lies in indexing the tissue's

resolution capacity—the efficiency of apoptotic-cell clearance and the pro-resolving program—rather than the magnitude of inflammation alone, which is the dimension captured by most established markers. It must be stated plainly that no efferocytosis-based biomarker has been validated for periodontal diagnosis or prognosis, and the discussion below distinguishes biological rationale from demonstrated clinical utility.

Three categories warrant consideration. First, the TAM axis offers the most directly efferocytosis-specific candidates. Soluble MerTK is mechanistically appealing because it reflects proteolytic cleavage of an efferocytic receptor and would, in principle, mark impaired clearance, while Gas6 reflects ligand availability; altered TAM signalling has been documented in inflamed human gingiva (Jiang et al., 2019). However, as emphasized in Section 4.3, the soluble-MerTK mechanism itself has not been demonstrated in periodontal tissue, and no published study has yet evaluated these molecules as periodontal biomarkers; this category is therefore biologically plausible but, at present, speculative.

Second, DEL-1 is a plausible marker of resolution capacity, given that waning of inflammation correlated with DEL-1 upregulation in both human and mouse periodontitis, whereas resolution failed under DEL-1 deficiency (Kourtzelis et al., 2019). DEL-1 has additionally been explored as a biomarker in cardiovascular and metabolic disease. Nonetheless, its performance as a periodontal biofluid marker has not been established, and its expression is influenced by ageing and inflammation, which complicates interpretation.

Third, lipid-mediator and SPM-pathway signatures index the broader resolution program with which efferocytosis is integrated. A pro-resolving-to-pro-inflammatory imbalance has been reported in periodontal disease: concentrations of several lipoxygenase- and cyclooxygenase-derived metabolites were higher in serum, saliva, and GCF of aggressive periodontitis patients than in healthy controls, while the ratio of pro-resolving to pro-inflammatory lipid-mediator precursors was reduced—reaching significance in GCF—and was proposed as a more informative disease marker than individual mediator concentrations (Zein Elabdeen et al., 2013). Relatedly, subgingival microbiome and SPM-pathway profiles are correlated in periodontal inflammation (Lee et al., 2021), and untargeted GCF lipidomic studies continue to identify candidate disease-associated lipid signatures. These measures, however, reflect the resolution program collectively rather than efferocytosis specifically.

Several limitations constrain the entire category and must temper any expectation of near-term clinical translation. The available periodontal data are predominantly cross-sectional and associative, with little longitudinal evidence linking these molecules to disease progression or treatment response, and no validated diagnostic thresholds exist. None of the candidate molecules is specific to the periodontium—Gas6, soluble MerTK, DEL-1, and SPMs are systemic

mediators influenced by comorbidities such as diabetes, smoking, and ageing—raising concerns regarding specificity and confounding. Practical issues of GCF sampling, volume normalization, and assay standardization further complicate comparison across studies. Consequently, while efferocytosis-related molecules merit investigation as a potentially complementary axis of periodontal biomarkers indexing resolution capacity, their current status is that of early-stage candidates requiring rigorous longitudinal validation, and they should not be presented as diagnostically ready. The relationship between these markers and the established bone-turnover markers in GCF, such as soluble RANKL, osteoprotegerin, and collagen telopeptides, also remains to be defined.

8. Therapeutic Implications

The therapeutic rationale for targeting efferocytosis is conceptually distinct from conventional anti-inflammatory strategy. Rather than suppressing inflammation—an approach that risks impairing host defence in a microbially driven disease—augmenting clearance and resolution aims to restore the physiological endpoint of the inflammatory response while preserving antimicrobial function. This section surveys candidate strategies, but applies a strict separation between preclinical promise and clinical evidence; with limited exceptions, efferocytosis-directed approaches have not entered periodontal clinical practice, and these therapies are conceived as adjuncts to mechanical and antimicrobial periodontal treatment rather than replacements for it.

The most developed strategy targets the pro-resolving lipid mediator pathway. At the preclinical level, the evidence is substantial: as detailed in Section 6, resolvin E1 (RvE1) prevents and treats experimental periodontitis with regeneration of lost alveolar bone in animal models (Hasturk et al., 2006; Lee et al., 2016). Clinical translation, however, has proceeded largely through omega-3 polyunsaturated fatty acid (PUFA) supplementation, often combined with low-dose aspirin, which provides substrate for endogenous specialized pro-resolving mediator biosynthesis rather than administering synthetic SPMs directly. The clinical evidence is mixed and must be presented with care. Several randomized trials and meta-analyses suggest short-term adjunctive benefit—for example, a randomized trial reported greater reduction in bleeding on probing and improvement in clinical attachment level, with lower salivary IL-8 and IL-17 and higher IL-10, when EPA and DHA were added to scaling and root planing (Stańdo, Piatek, Namiecinska, Lewkowicz, & Lewkowicz, 2020)—and pooled analyses have suggested improvements in clinical attachment level and probing depth. Critically, however, the European Federation of Periodontology S3-level guideline recommends not using omega-3 PUFAs as an adjunct to subgingival instrumentation for stage I–III periodontitis, a Grade A recommendation based on a systematic review of placebo-controlled trials (Donos et al., 2020; Sanz et al., 2020), citing insufficient and inconsistent evidence and heterogeneity in dose

and duration. Thus, despite a compelling mechanistic basis, resolution-targeted pharmacotherapy via omega-3 supplementation cannot currently be regarded as established periodontal treatment, and direct SPM administration remains experimental.

A second strategy centres on DEL-1. Its translational appeal is strengthened by evidence in a clinically relevant large-animal model: locally administered human DEL-1 blocked inflammatory periodontal bone loss in nonhuman primates [39]. Mechanistically attractive is the structural dissociability of DEL-1's functions—its anti-inflammatory, anti-resorptive, efferocytic, and osteogenic activities map to distinct molecular modules (Sections 5 and 6)—which in principle permits the design of agents biased toward a desired effect, such as bone regeneration via the EGF-like repeats. Nonetheless, DEL-1-based therapeutics have not been evaluated in human periodontitis, and their development remains at the preclinical stage.

A third approach leverages the metabolic-nuclear-receptor control of efferocytosis. Activation of the efferocytosis-related receptors LXR and PPAR inhibited IL-23/IL-17 expression and mitigated periodontitis by promoting macrophage efferocytosis in CD18-deficient murine models (Kajikawa et al., 2020a), identifying LXR and PPAR as candidate targets. This evidence is preclinical, and systemic LXR agonism carries recognized concerns regarding hepatic lipogenesis and hypertriglyceridemia, which would need to be addressed—potentially through local delivery—before clinical consideration.

A fourth and more recent direction is apoptotic-cell-based therapy, particularly mesenchymal-stem-cell-derived apoptotic vesicles (MSC-ApoVs). Preclinical studies indicate that MSC-derived apoptotic vesicles can modulate macrophages and promote periodontal regeneration, and apoptotic-body-based approaches have been reported to alleviate alveolar bone destruction by regulating osteoclast differentiation, with proposed mechanisms including promotion of reparative macrophage polarization and inhibition of osteoclastogenesis. This field, however, illustrates the importance of cell source and context: in contrast to the beneficial MSC-derived vesicles, apoptotic vesicles derived from macrophages have been reported to exacerbate periodontal bone resorption in periodontitis by delivering miR-143-3p targeting *Igfbp5* (Xiao et al., 2024), indicating that apoptotic-vesicle effects are not uniformly favourable. Although lyophilized apoptotic vesicles have been examined in patients in an adjacent oral-surgical context (impacted third-molar extraction), apoptotic-vesicle therapy for periodontitis remains preclinical and early-stage.

Taken together, the therapeutic landscape supports efferocytosis and resolution as biologically rational targets with genuine preclinical momentum, particularly for RvE1, DEL-1, and LXR/PPAR modulation. The translational reality is more restrained: the only approach to reach clinical testing at scale—

omega-3 supplementation—is not currently guideline-recommended, no efferocytosis-directed agent has demonstrated efficacy in human periodontal trials, and emerging modalities such as apoptotic vesicles carry source-dependent and potentially adverse effects. Realizing the therapeutic potential of efferocytosis in periodontology will require well-designed, adequately powered clinical trials with standardized formulations and clinically meaningful endpoints, ideally informed by the resolution-capacity biomarkers discussed in Section 7.

9. Current Knowledge Gaps and Future Directions

The preceding sections describe a field with a coherent conceptual framework but markedly uneven evidential support. Before efferocytosis can be regarded as an established determinant of periodontal outcome or a validated therapeutic target, several specific gaps require resolution, and these define the priorities for future research.

The most fundamental gap is the near-absence of direct measurement of efferocytic capacity in human periodontal lesions. Throughout this chapter, impaired clearance has been inferred from upstream drivers (dysbiosis, inflammasome activation, oxidative stress) or downstream consequences (cytokine output, bone loss) rather than quantified directly; the efferocytic index of periodontal macrophages *in situ* has rarely been determined. Addressing this will require *in situ* and *ex vivo* efferocytosis assays applied to gingival tissue, together with single-cell and spatial transcriptomic approaches—already feasible in periodontal tissue—capable of resolving efferocytic and pro-resolving macrophage states within the lesion.

A second, more specific gap concerns the TAM axis. The ADAM17-mediated soluble-MerTK decoy mechanism, robust in atherosclerosis and acute lung injury, has not been demonstrated in periodontal tissue. Whether MerTK shedding occurs in periodontitis, whether it contributes mechanistically to disease, and whether gingival crevicular fluid Gas6 and soluble MerTK track disease activity all remain open questions requiring dedicated periodontal investigation.

Third, the question of causality and directionality remains unresolved. The human periodontal data are overwhelmingly cross-sectional and associative, and it is presently unclear whether impaired efferocytosis is a cause of, a consequence of, or a feed-forward amplifier within dysbiotic, bone-destructive inflammation. Longitudinal cohort studies linking efferocytosis-related measures to disease progression, and mechanistic experiments using cell-specific conditional gene deletion in models of experimental periodontitis, will be necessary to establish necessity and sufficiency rather than association.

Fourth, the field depends heavily on extrapolation. Much of the mechanistic detail—the engulfment machinery, metabolic reprogramming, soluble-MerTK biology, and the inflammasome–efferocytosis coupling—derives from non-oral disease models or general cell biology. The periodontal niche is distinctive, characterized by continuous polymicrobial challenge and by keystone pathogens such as *Porphyromonas gingivalis* that actively subvert clearance, so extrapolated mechanisms cannot be assumed to operate identically and require periodontal-specific validation.

Relatedly, a fifth gap is the essentially unstudied metabolism of the periodontal macrophage. Whether the periodontal microenvironment—with its local hypoxia and nutrient competition with the biofilm—supports or constrains the metabolic reprogramming required for continual efferocytosis is unknown, yet this may determine whether clearance can be sustained in the chronic lesion.

Finally, no efferocytosis-based biomarker has been validated for periodontal diagnosis or prognosis, and the establishment of diagnostic thresholds, longitudinal performance, and adjustment for confounders such as smoking, diabetes, and ageing remains outstanding. Progress across these gaps would be most efficiently organized around a testable integrative hypothesis—that periodontal homeostasis depends on matching apoptotic-cell clearance capacity to apoptotic-cell load—which provides a framework within which the contributions of clearance, resolution, and bone metabolism can be experimentally dissected.

10. Conclusion

This chapter has examined efferocytosis—the non-phlogistic clearance of apoptotic cells, principally neutrophils, by macrophages—as a candidate determinant of whether periodontal inflammation resolves and restores homeostasis or persists and drives attachment loss and alveolar bone destruction. The evidence supports a coherent conceptual model: periodontal health depends not only on controlling the microbial challenge but on actively resolving the resulting inflammation, and efferocytosis sits at the hinge of that resolution. In this view, chronic periodontitis can be understood, in part, as a state in which apoptotic-cell load rises while clearance capacity is degraded or subverted, plausibly both as a consequence and as an amplifier of non-resolving inflammation.

The strength of the supporting evidence is, however, deliberately uneven across this account, and that asymmetry is its central message. Direct periodontal evidence is genuinely robust for the specialized pro-resolving mediator and DEL-1 axes, which integrate neutrophil control, efferocytosis, macrophage reprogramming, bone protection, and regeneration. It is emerging for the Gas6/Protein S–TAM receptor system, and it is largely extrapolated for several molecular stages, for soluble MerTK biology, and for the metabolic

reprogramming of the periodontal macrophage. Crucially, the human data remain predominantly cross-sectional, causality is unestablished, no efferocytosis-based biomarker has been validated, and no efferocytosis-directed therapy has demonstrated efficacy in periodontal trials.

Efferocytosis is therefore best regarded as a mechanistically compelling and therapeutically promising organizing concept for periodontal inflammation and its resolution, rather than as established causal doctrine. Its principal value at present lies in reframing periodontitis as a disorder of failed resolution and in generating testable hypotheses—foremost among them that clearance capacity matched to apoptotic load underpins periodontal homeostasis. Rigorous, periodontal-specific investigation along the lines identified here will determine whether this promise translates into diagnostic and therapeutic advances.

REFERENCES

- Akakura, S., Singh, S., Spataro, M., Akakura, R., Kim, J.-I., Albert, M. L., & Birge, R. B. (2004). The opsonin MFG-E8 is a ligand for the $\alpha\text{v}\beta 5$ integrin and triggers DOCK180-dependent Rac1 activation for the phagocytosis of apoptotic cells. *Experimental Cell Research*, 292(2), 403–416. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2003.09.011>
- Akalın, F. A., Baltacıoğlu, E., Alver, A., & Karabulut, E. (2007). Lipid peroxidation levels and total oxidant status in serum, saliva and gingival crevicular fluid in patients with chronic periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 34(7), 558–565. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2007.01091.x>
- Albuquerque-Souza, E., Schulte, F., Chen, T., Hardt, M., Hasturk, H., Van Dyke, T. E., ... Kantarci, A. (2020). Maresin-1 and Resolvin E1 Promote Regenerative Properties of Periodontal Ligament Stem Cells Under Inflammatory Conditions. *Frontiers in Immunology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.585530>
- Ando, Y., Tsukasaki, M., Huynh, N. C.-N., Zang, S., Yan, M., Muro, R., ... Takayanagi, H. (2024). The neutrophil–osteogenic cell axis promotes bone destruction in periodontitis. *International Journal of Oral Science*, 16(1), 18. <https://doi.org/10.1038/s41368-023-00275-8>
- Barros, S. P., Williams, R., Offenbacher, S., & Morelli, T. (2016). Gingival crevicular fluid as a source of biomarkers for periodontitis. *Periodontology 2000*, 70(1), 53–64. <https://doi.org/10.1111/prd.12107>
- Cai, B., Thorp, E. B., Doran, A. C., Subramanian, M., Sansbury, B. E., Lin, C.-S., ... Tabas, I. (2016). MerTK cleavage limits proresolving mediator biosynthesis and exacerbates tissue inflammation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(23), 6526–6531. <https://doi.org/10.1073/pnas.1524292113>
- Castro, S. A., Collighan, R., Lambert, P. A., Dias, I. H., Chauhan, P., Bland, C. E., ... Devitt, A. (2017). Porphyromonas gingivalis gingipains cause defective macrophage migration towards apoptotic cells and inhibit phagocytosis of primary apoptotic neutrophils. *Cell Death & Disease*, 8(3), e2644–e2644. <https://doi.org/10.1038/cddis.2016.481>
- Chapple, I. L. C., & Matthews, J. B. (2007). The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontology 2000*, 43(1), 160–232. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2006.00178.x>
- Chen, Y., Lu, F., Zhang, Z., Li, X., Zhang, R., & Zheng, T. (2025). Ferroptosis and macrophage efferocytosis in periodontitis: Biological insights and therapeutic advances. *Virulence*, 16(1). <https://doi.org/10.1080/21505594.2025.2573660>

- Darveau, R. P. (2010). Periodontitis: a polymicrobial disruption of host homeostasis. *Nature Reviews Microbiology*, 8(7), 481–490. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2337>
- Ding, P.-H., Yang, M.-X., Wang, N.-N., Jin, L.-J., Dong, Y., Cai, X., & Chen, L.-L. (2020). Porphyromonas gingivalis-Induced NLRP3 Inflammasome Activation and Its Downstream Interleukin-1 β Release Depend on Caspase-4. *Frontiers in Microbiology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01881>
- Donos, N., Calciolari, E., Brusselaers, N., Goldoni, M., Bostanci, N., & Belibasakis, G. N. (2020). The adjunctive use of host modulators in non-surgical periodontal therapy. A systematic review of randomized, placebo-controlled clinical studies. *Journal of Clinical Periodontology*, 47(S22), 199–238. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13232>
- Elliott, M. R., Chekeni, F. B., Trampont, P. C., Lazarowski, E. R., Kadl, A., Walk, S. F., ... Ravichandran, K. S. (2009). Nucleotides released by apoptotic cells act as a find-me signal to promote phagocytic clearance. *Nature*, 461(7261), 282–286. <https://doi.org/10.1038/nature08296>
- Eskan, M. A., Jotwani, R., Abe, T., Chmelar, J., Lim, J.-H., Liang, S., ... Hajishengallis, G. (2012a). The leukocyte integrin antagonist Del-1 inhibits IL-17-mediated inflammatory bone loss. *Nature Immunology*, 13(5), 465–473. <https://doi.org/10.1038/ni.2260>
- Eskan, M. A., Jotwani, R., Abe, T., Chmelar, J., Lim, J.-H., Liang, S., ... Hajishengallis, G. (2012b). The leukocyte integrin antagonist Del-1 inhibits IL-17-mediated inflammatory bone loss. *Nature Immunology*, 13(5), 465–473. <https://doi.org/10.1038/ni.2260>
- Fadok, V. A., Bratton, D. L., Konowal, A., Freed, P. W., Westcott, J. Y., & Henson, P. M. (1998). Macrophages that have ingested apoptotic cells in vitro inhibit proinflammatory cytokine production through autocrine/paracrine mechanisms involving TGF-beta, PGE2, and PAF. *Journal of Clinical Investigation*, 101(4), 890–898. <https://doi.org/10.1172/JCI1112>
- Fond, A. M., Lee, C. S., Schulman, I. G., Kiss, R. S., & Ravichandran, K. S. (2015). Apoptotic cells trigger a membrane-initiated pathway to increase ABCA1. *Journal of Clinical Investigation*, 125(7), 2748–2758. <https://doi.org/10.1172/JCI80300>
- Fredman, G., Oh, S. F., Ayilavarapu, S., Hasturk, H., Serhan, C. N., & Van Dyke, T. E. (2011). Impaired Phagocytosis in Localized Aggressive Periodontitis: Rescue by Resolvin E1. *PLoS ONE*, 6(9), e24422. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024422>
- Gardai, S. J., McPhillips, K. A., Frasnch, S. C., Janssen, W. J., Starefeldt, A., Murphy-Ullrich, J. E., ... Henson, P. M. (2005). Cell-Surface Calreticulin Initiates Clearance of Viable or Apoptotic Cells through trans-Activation of LRP on

- the Phagocyte. *Cell*, 123(2), 321–334.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.08.032>
- Hajishengallis, G. (2020). New developments in neutrophil biology and periodontitis. *Periodontology 2000*, 82(1), 78–92. <https://doi.org/10.1111/prd.12313>
- Hajishengallis, G., Chavakis, T., Hajishengallis, E., & Lambris, J. D. (2015). Neutrophil homeostasis and inflammation: novel paradigms from studying periodontitis. *Journal of Leukocyte Biology*, 98(4), 539–548. <https://doi.org/10.1189/jlb.3VMR1014-468R>
- Hajishengallis, G., Darveau, R. P., & Curtis, M. A. (2012). The keystone-pathogen hypothesis. *Nature Reviews Microbiology*, 10(10), 717–725. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2873>
- Hanayama, R., Tanaka, M., Miwa, K., Shinohara, A., Iwamatsu, A., & Nagata, S. (2002). Identification of a factor that links apoptotic cells to phagocytes. *Nature*, 417(6885), 182–187. <https://doi.org/10.1038/417182a>
- Hanayama, R., Tanaka, M., Miyasaka, K., Aozasa, K., Koike, M., Uchiyama, Y., & Nagata, S. (2004). Autoimmune Disease and Impaired Uptake of Apoptotic Cells in MFG-E8-Deficient Mice. *Science*, 304(5674), 1147–1150. <https://doi.org/10.1126/science.1094359>
- Hasturk, H., Kantarci, A., Ohira, T., Arita, M., Ebrahimi, N., Chiang, N., ... Van Dyke, T. E. (2006). RvE1 protects from local inflammation and osteoclast-mediated bone destruction in periodontitis. *The FASEB Journal*, 20(2), 401–403. <https://doi.org/10.1096/fj.05-4724fje>
- Heckmann, B. L., & Green, D. R. (2019). LC3-associated phagocytosis at a glance. *Journal of Cell Science*, 132(5). <https://doi.org/10.1242/jcs.222984>
- Herrera, B. S., Ohira, T., Gao, L., Omori, K., Yang, R., Zhu, M., ... Gyrko, R. (2008). An endogenous regulator of inflammation, resolvin E1, modulates osteoclast differentiation and bone resorption. *British Journal of Pharmacology*, 155(8), 1214–1223. <https://doi.org/10.1038/bjp.2008.367>
- Ikeuchi, T., & Moutsopoulos, N. M. (2022). Osteoimmunology in periodontitis; a paradigm for Th17/IL-17 inflammatory bone loss. *Bone*, 163, 116500. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2022.116500>
- Jiang, L., Chen, X. Q., Gao, M. J., Lee, W., Zhou, J., Zhao, Y. F., & Wang, G. D. (2019). The Prosl/Tyro3 axis protects against periodontitis by modulating STAT/SOCS signalling. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 23(4), 2769–2781. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14183>
- Kajikawa, T., Wang, B., Li, X., Wang, H., Chavakis, T., Moutsopoulos, N. M., & Hajishengallis, G. (2020a). Frontline Science: Activation of metabolic nuclear receptors restores periodontal tissue homeostasis in mice with

- leukocyte adhesion deficiency-1. *Journal of Leukocyte Biology*, 108(5), 1501–1514. <https://doi.org/10.1002/JLB.5HI0420-648R>
- Kajikawa, T., Wang, B., Li, X., Wang, H., Chavakis, T., Moutsopoulos, N. M., & Hajishengallis, G. (2020b). Frontline Science: Activation of metabolic nuclear receptors restores periodontal tissue homeostasis in mice with leukocyte adhesion deficiency-1. *Journal of Leukocyte Biology*, 108(5), 1501–1514. <https://doi.org/10.1002/JLB.5HI0420-648R>
- Kourtzelis, I., Li, X., Mitroulis, I., Grosser, D., Kajikawa, T., Wang, B., ... Chavakis, T. (2019). DEL-1 promotes macrophage efferocytosis and clearance of inflammation. *Nature Immunology*, 20(1), 40–49. <https://doi.org/10.1038/s41590-018-0249-1>
- Lauber, K., Bohn, E., Kröber, S. M., Xiao, Y., Blumenthal, S. G., Lindemann, R. K., ... Wesselborg, S. (2003). Apoptotic Cells Induce Migration of Phagocytes via Caspase-3-Mediated Release of a Lipid Attraction Signal. *Cell*, 113(6), 717–730. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(03\)00422-7](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(03)00422-7)
- Lee, C.-T., Li, R., Zhu, L., Tribble, G. D., Zheng, W. J., Ferguson, B., ... Van Dyke, T. E. (2021). Subgingival Microbiome and Specialized Pro-Resolving Lipid Mediator Pathway Profiles Are Correlated in Periodontal Inflammation. *Frontiers in Immunology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.691216>
- Lee, C.-T., Teles, R., Kantarci, A., Chen, T., McCafferty, J., Starr, J. R., ... Van Dyke, T. E. (2016). Resolvin E1 Reverses Experimental Periodontitis and Dysbiosis. *The Journal of Immunology*, 197(7), 2796–2806. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1600859>
- Lemke, G. (2013). Biology of the TAM Receptors. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 5(11), a009076–a009076. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009076>
- Lemke, Greg, & Rothlin, C. V. (2008). Immunobiology of the TAM receptors. *Nature Reviews Immunology*, 8(5), 327–336. <https://doi.org/10.1038/nri2303>
- Li, B., Xin, Z., Gao, S., Li, Y., Guo, S., Fu, Y., ... Jiang, H. (2023a). SIRT6-regulated macrophage efferocytosis epigenetically controls inflammation resolution of diabetic periodontitis. *Theranostics*, 13(1), 231–249. <https://doi.org/10.7150/thno.78878>
- Li, B., Xin, Z., Gao, S., Li, Y., Guo, S., Fu, Y., ... Jiang, H. (2023b). SIRT6-regulated macrophage efferocytosis epigenetically controls inflammation resolution of diabetic periodontitis. *Theranostics*, 13(1), 231–249. <https://doi.org/10.7150/thno.78878>
- Matthews, J. B., Wright, H. J., Roberts, A., Cooper, P. R., & Chapple, I. L. C. (2007). Hyperactivity and reactivity of peripheral blood neutrophils in chronic periodontitis. *Clinical and Experimental Immunology*, 147(2), 255–264. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2006.03276.x>

- Matthews, J. B., Wright, H. J., Roberts, A., Ling-Mountford, N., Cooper, P. R., & Chapple, I. L. C. (2007). Neutrophil Hyper-responsiveness in Periodontitis. *Journal of Dental Research*, 86(8), 718–722. <https://doi.org/10.1177/154405910708600806>
- Miyanishi, M., Tada, K., Koike, M., Uchiyama, Y., Kitamura, T., & Nagata, S. (2007). Identification of Tim4 as a phosphatidylserine receptor. *Nature*, 450(7168), 435–439. <https://doi.org/10.1038/nature06307>
- Morandini, A. C., Ramos-Junior, E. S., Potempa, J., Nguyen, K.-A., Oliveira, A. C., Bellio, M., ... Coutinho-Silva, R. (2014). &Porphyromonas gingivalis&Fimbriae Dampen P2X7-Dependent Interleukin-1 β Secretion. *Journal of Innate Immunity*, 6(6), 831–845. <https://doi.org/10.1159/000363338>
- Morioka, S., Perry, J. S. A., Raymond, M. H., Medina, C. B., Zhu, Y., Zhao, L., ... Ravichandran, K. S. (2018). Efferocytosis induces a novel SLC program to promote glucose uptake and lactate release. *Nature*, 563(7733), 714–718. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0735-5>
- Oldenborg, P.-A., Zheleznyak, A., Fang, Y.-F., Lagenaur, C. F., Gresham, H. D., & Lindberg, F. P. (2000). Role of CD47 as a Marker of Self on Red Blood Cells. *Science*, 288(5473), 2051–2054. <https://doi.org/10.1126/science.288.5473.2051>
- Park, D., Tosello-Tramont, A.-C., Elliott, M. R., Lu, M., Haney, L. B., Ma, Z., ... Ravichandran, K. S. (2007). BAI1 is an engulfment receptor for apoptotic cells upstream of the ELMO/Dock180/Rac module. *Nature*, 450(7168), 430–434. <https://doi.org/10.1038/nature06329>
- Park, E., Na, H. S., Song, Y.-R., Shin, S. Y., Kim, Y.-M., & Chung, J. (2014). Activation of NLRP3 and AIM2 Inflammasomes by *Porphyromonas gingivalis* Infection. *Infection and Immunity*, 82(1), 112–123. <https://doi.org/10.1128/IAI.00862-13>
- Park, S.-Y., Jung, M.-Y., Kim, H.-J., Lee, S.-J., Kim, S.-Y., Lee, B.-H., ... Kim, I.-S. (2008). Rapid cell corpse clearance by stabilin-2, a membrane phosphatidylserine receptor. *Cell Death & Differentiation*, 15(1), 192–201. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4402242>
- Pouliot, M., Clish, C. B., Petasis, N. A., Van Dyke, T. E., & Serhan, C. N. (2000). Lipoxin A₄ Analogues Inhibit Leukocyte Recruitment to *Porphyromonas gingivalis*: A Role for Cyclooxygenase-2 and Lipoxins in Periodontal Disease. *Biochemistry*, 39(16), 4761–4768. <https://doi.org/10.1021/bi992551b>
- Sanz, M., Herrera, D., Kebschull, M., Chapple, I., Jepsen, S., Berglundh, T., ... Tonetti, M. S. (2020). Treatment of stage I–III periodontitis—The EFP S3

- level clinical practice guideline. *Journal of Clinical Periodontology*, 47(S22), 4–60. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13290>
- Sather, S., Kenyon, K. D., Lefkowitz, J. B., Liang, X., Varnum, B. C., Henson, P. M., & Graham, D. K. (2007). A soluble form of the Mer receptor tyrosine kinase inhibits macrophage clearance of apoptotic cells and platelet aggregation. *Blood*, 109(3), 1026–1033. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-05-021634>
- Scott, R. S., McMahon, E. J., Pop, S. M., Reap, E. A., Caricchio, R., Cohen, P. L., ... Matsushima, G. K. (2001). Phagocytosis and clearance of apoptotic cells is mediated by MER. *Nature*, 411(6834), 207–211. <https://doi.org/10.1038/35075603>
- Serhan, C. N. (2014). Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature*, 510(7503), 92–101. <https://doi.org/10.1038/nature13479>
- Shin, J., Maekawa, T., Abe, T., Hajishengallis, E., Hosur, K., Pyaram, K., ... Hajishengallis, G. (2015a). DEL-1 restrains osteoclastogenesis and inhibits inflammatory bone loss in nonhuman primates. *Science Translational Medicine*, 7(307). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aac5380>
- Shin, J., Maekawa, T., Abe, T., Hajishengallis, E., Hosur, K., Pyaram, K., ... Hajishengallis, G. (2015b). DEL-1 restrains osteoclastogenesis and inhibits inflammatory bone loss in nonhuman primates. *Science Translational Medicine*, 7(307). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aac5380>
- Stańdo, M., Piatek, P., Namiecinska, M., Lewkowicz, P., & Lewkowicz, N. (2020). Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids EPA and DHA as an Adjunct to Non-Surgical Treatment of Periodontitis: A Randomized Clinical Trial. *Nutrients*, 12(9), 2614. <https://doi.org/10.3390/nu12092614>
- Stark, M. A., Huo, Y., Burcin, T. L., Morris, M. A., Olson, T. S., & Ley, K. (2005a). Phagocytosis of Apoptotic Neutrophils Regulates Granulopoiesis via IL-23 and IL-17. *Immunity*, 22(3), 285–294. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2005.01.011>
- Stark, M. A., Huo, Y., Burcin, T. L., Morris, M. A., Olson, T. S., & Ley, K. (2005b). Phagocytosis of Apoptotic Neutrophils Regulates Granulopoiesis via IL-23 and IL-17. *Immunity*, 22(3), 285–294. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2005.01.011>
- Thorp, E., Vaisar, T., Subramanian, M., Mautner, L., Blobel, C., & Tabas, I. (2011). Shedding of the Mer Tyrosine Kinase Receptor Is Mediated by ADAM17 Protein through a Pathway Involving Reactive Oxygen Species, Protein Kinase C δ , and p38 Mitogen-activated Protein Kinase (MAPK). *Journal of Biological Chemistry*, 286(38), 33335–33344. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.263020>

- Truman, L. A., Ford, C. A., Pasikowska, M., Pound, J. D., Wilkinson, S. J., Dumitriu, I. E., ... Gregory, C. D. (2008). CX3CL1/fractalkine is released from apoptotic lymphocytes to stimulate macrophage chemotaxis. *Blood*, *112*(13), 5026–5036. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-06-162404>
- Tsukasaki, M. (2021). RANKL and osteoimmunology in periodontitis. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, *39*(1), 82–90. <https://doi.org/10.1007/s00774-020-01165-3>
- Wang, Y., Subramanian, M., Yurdagul, A., Barbosa-Lorenzi, V. C., Cai, B., de Juan-Sanz, J., ... Tabas, I. (2017). Mitochondrial Fission Promotes the Continued Clearance of Apoptotic Cells by Macrophages. *Cell*, *171*(2), 331–345.e22. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.08.041>
- Xiao, J., Deng, Y., Xie, J., Liu, H., Yang, Q., Zhang, Y., ... Cao, Z. (2024). Apoptotic vesicles from macrophages exacerbate periodontal bone resorption in periodontitis via delivering miR-143-3p targeting Igfbp5. *Journal of Nanobiotechnology*, *22*(1), 658. <https://doi.org/10.1186/s12951-024-02934-2>
- Xie, H., Qin, Z., Ling, Z., Ge, X., Zhang, H., Guo, S., ... Xu, R. (2023). Oral pathogen aggravates atherosclerosis by inducing smooth muscle cell apoptosis and repressing macrophage efferocytosis. *International Journal of Oral Science*, *15*(1), 26. <https://doi.org/10.1038/s41368-023-00232-5>
- Yuh, D.-Y., Maekawa, T., Li, X., Kajikawa, T., Bdeir, K., Chavakis, T., & Hajishengallis, G. (2020). The secreted protein DEL-1 activates a β 3 integrin–FAK–ERK1/2–RUNX2 pathway and promotes osteogenic differentiation and bone regeneration. *Journal of Biological Chemistry*, *295*(21), 7261–7273. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA120.013024>
- Yurdagul, A., Subramanian, M., Wang, X., Crown, S. B., Ilkayeva, O. R., Darville, L., ... Tabas, I. (2020). Macrophage Metabolism of Apoptotic Cell-Derived Arginine Promotes Continual Efferocytosis and Resolution of Injury. *Cell Metabolism*, *31*(3), 518–533.e10. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.01.001>
- Zein Elabdeen, H. R., Mustafa, M., Szklenar, M., Rühl, R., Ali, R., & Bolstad, A. I. (2013). Ratio of Pro-Resolving and Pro-Inflammatory Lipid Mediator Precursors as Potential Markers for Aggressive Periodontitis. *PLoS ONE*, *8*(8), e70838. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070838>
- Zenobia, C., & Hajishengallis, G. (2015). Basic biology and role of interleukin-17 in immunity and inflammation. *Periodontology 2000*, *69*(1), 142–159. <https://doi.org/10.1111/prd.12083>