

DOI:10.5281/zenodo.23511283

PERİODONTOLOJİ ALANINDA GÜNCEL GELİŞMELER VE TEMATİK İNCELEMELER

Editör

Doç. Dr. Elif Esra Özmen Ünüvar

Periodontoloji Alanında Güncel Gelişmeler ve Tematik İncelemeler

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
Ekim, 2026

Yayımcı Sertifika No
45813

ISBN

978-625-6517-15-8

©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
---------------------	----------

Melatonin ve Periodontal Hastalık

Şuheda Tak
Tuğba Aydın

BÖLÜM 2.....	23
---------------------	-----------

Periodontal Tıp

Şifa DEMİRER Üstündağ
Didem Özkal Eminoğlu
Arda Üstündağ

BÖLÜM 3.....	43
---------------------	-----------

Periodontal Wound Healing

Beyza Nur Şahin
Hacer Umay Uğurlu

BÖLÜM 1

Melatonin ve Periodontal Hastalık

Şuheda Tak¹

Tuğba Aydın²

¹ Araş. Gör., Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye, ORCID: 0009-0002-7104-7079

² Doç. Dr., Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye, ORCID: 0000-0002-9675-5509

1. Periodontal Hastalığa Genel Bakış ve Melatoninin Biyosentezi

1.1. Periodontiyumun Yapısı ve Periodontal Hastalığın Patogenezi

Periodontiyum; dişeti (gingiva), periodontal ligament (PDL), sement ve alveol kemiğinden oluşan, dişi çene kemiği içerisinde sabitleyen ve çiğneme kuvvetlerine karşı mekanik ile biyolojik destek sağlayan son derece kompleks ve dinamik bir doku kompleksidir (Bartold & Narayanan, 2006). Sağlıklı bir periodontiyumda, konak bağışıklık sistemi ile ağız içi mikrobiyota arasında sürekli bir denge (öbiyozis) mevcuttur (Bartold & Narayanan, 2006; Page & Kornman, 1997). Ancak dental plak içindeki patojenik mikroorganizmaların birikimi ve konak immün yanıtının düzensizleşmesi, bu hassas dengenin bozulmasına (disbiyozis) yol açmaktadır (Hajishengallis, 2014; Page & Kornman, 1997).

Periodontal hastalıklar, gingivitis ve periodontitisi kapsayan; disbiyotik dental biyofilm ile konağın düzensiz immün-inflamatuvar yanıtının etkileşimi sonucunda duyarlı bireylerde ilerleyici periodontal doku yıkımına yol açabilen inflamatuvar hastalıklardır (Bartold & Narayanan, 2006; Hajishengallis, 2014). Disbiyotik biyofilme karşı konağın verdiği aşırı veya kontrolsüz immün-inflamatuvar yanıt; proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1 β , IL-6, TNF- α), matriks metalloproteinazların (MMP'ler) ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) aşırı salınımına neden olur (Bartold & Narayanan, 2006; Chapple & Matthews, 2007). Bu biyokimyasal süreç; periodontal ligament liflerinin yıkımına, birleşim epitelinin apikale göçüne ve neticesinde alveol kemik rezorpsiyonu ile diş kayıplarına zemin hazırlar (Bartold & Narayanan, 2006; Hajishengallis, 2014). Son yıllarda yapılan çalışmalar, periodontal doku yıkımının engellenmesinde ve konağın antiinflamatuvar/antioksidan kapasitesinin artırılmasında endojen moleküllerin önemini vurgulamaktadır (Chapple & Matthews, 2007; Reiter, 1991).

1.2. Melatoninin Yapısı, Kaynakları ve Biyosentezi

Pineal bez dışında gastrointestinal sistem, retina ve bazı periferik dokularda da melatonin sentezlenebildiği; oral kavitedeki melatoninin ise büyük ölçüde dolaşımdan tükürüğe geçtiği bildirilmektedir (Gómez-Moreno et al., 2010; Reiter, 1991).

Melatonin biyosentezi, nöral ve enzimatik olarak sıkı bir kontrol altında gerçekleşir (Axelrod & Weissbach, 1961; Reiter, 1991). Biyosentez süreci, elzem bir amino asit olan L-triptofan molekülünün dolaşımdan pinealositlere veya ilgili hedef hücrelere alınmasıyla başlar (Axelrod & Weissbach, 1961; Klein, 2007):

- **Hidroksilasyon:** L-triptofan, triptofan 5-hidroksilaz (TPH) enzimi vasıtasıyla hidroksilasyona uğrayarak 5-hidroksitriptofan (5-HTP) molekülüne dönüştürülür (Reiter, 1991).

- **Dekarboksilasyon:** Oluşan 5-HTP, aromatik L-amino asit dekarboksilaz (AADC) enzimi aracılığıyla dekarboksile edilerek serotonin (5-hidroksitriptamin) molekülüne dönüştürülür (Reiter, 1991).
- **Asetilasyon (Hız Kısıtlayıcı Adım):** Serotonin, biyosentezin hız kısıtlayıcı basamağında serotonin N-asetiltransferaz (NAT veya AANAT) enzimi tarafından asetillenerek N-asetilserotonin'e dönüştürülür (Axelrod & Weissbach, 1961; Reiter, 1991). NAT aktivitesi, ışık/karanlık döngüsüne duyarlı olup karanlıkta pineal beze ulaşan sempatik uyarılar (noradrenalin/cAMP yolu) ile katlanarak artar (Axelrod & Weissbach, 1961; Reiter, 1991).
- **Metilasyon:** Biyosentezin son aşamasında N-asetilserotonin, hidroksiindol O-metiltransferaz (HIOMT / yeni adıyla asetilserotonin O-metiltransferaz, ASMT) enzimi katalizörlüğünde metil grubunun aktarılmasıyla melatonin (N-asetil-5-metoksitriptamin) halini alır (Axelrod & Weissbach, 1961; Klein, 2007; Reiter, 1991).

Tükürüğe geçen melatonin oral ve periodontal dokularla doğrudan temas eder; bu nedenle oral kavitedeki lokal antioksidan savunmaya katkı sağlayabileceği düşünülmektedir (Cutando et al., 2006; Gómez-Moreno et al., 2010).

2. Melatoninin Biyolojik Özellikleri ve Oral Kavitedeki Rolü

2.1. Fizikokimyasal Yapısı ve Hücresel Difüzyon Dinamikleri

Melatonin (N-asetil-5-metoksitriptamin), küçük molekül ağırlığına (232.28 Da) ve yüksek lipofiliklik ile amfifilik karakteristiklere sahip amfipatik bir indolamindir (Cengiz et al., 2012; Permuy et al., 2017). Bu eşsiz fizikokimyasal yapısı, melatoninin herhangi bir taşıyıcı proteine veya aktif taşıma mekanizmasına ihtiyaç duymaksızın biyolojik zarlardan, nükleer membranlardan ve hücresel bariyerlerden pasif difüzyon yoluyla kolayca geçebilmesine olanak tanır (Cengiz et al., 2012; Gómez-Moreno et al., 2010). Lipofilik doğası sayesinde melatonin; sitoplazma, nükleus, mikrozomlar ve özellikle reaktif oksijen türlerinin (ROS) ana üretim merkezi olan mitokondri gibi tüm hücresel kompartımanlarda yüksek konsantrasyonlarda birikebilir (Permuy et al., 2017; Tan et al., 2016). Mitokondriyal zarıdan geçerek matrikse ulaşma yeteneği, melatoninin hücresel düzeyde oksidatif strese karşı koruma sağlayan en etkili endojen moleküllerden biri haline getirmektedir (Reiter et al., 2017; Tan et al., 2016).

2.2. Plazma ve Tükürük Melatonin Dinamikleri: Pasif Difüzyon ve Klinik Önemi

Tükürük melatonin düzeyleri, dolaşımdaki serbest melatonin düzeyleriyle ilişkilidir ve sirkadiyen değişimi noninvaziv biçimde izlemek için kullanılabilir

(Gómez-Moreno et al., 2010; Reiter, 1991). Tükürükteki melatonin düzeylerinin sirkadiyen ritmi yansıtması, tükürüğün noninvaziv örnekleme materyali olarak klinik araştırmalarda tercih edilmesini sağlar (Gómez-Moreno et al., 2010; Reiter, 1991).

2.3. Oral Dokularda Melatonin Reseptör Dağılımı (MT1 ve MT2) ve Reseptör-Bağımlı Sinyal Yolları

Melatonin, hücresel etkilerini hem reseptörden bağımsız direkt serbest radikal süpürücü mekanizmalarla hem de yüksek afiniteli spesifik membran reseptörleri aracılığıyla gerçekleştirir (Cengiz et al., 2012; Permuy et al., 2017). İnsan vücudunda tanımlanmış iki temel G-proteini ile ilişkili membran reseptörü bulunmaktadır: MT1 (MEL1A) ve MT2 (MEL1B) (Permuy et al., 2017; Reppert et al., 1994). Her iki reseptör de 7-transmembran heliks yapısına sahip olup, Gi/Go proteinleri üzerinden adenilat siklaz enzimini inhibe ederek hücresel siklik AMP (cAMP) düzeylerini düşürür ve aşağı akım protein kinaz A (PKA) ile MAP kinaz (MAPK) sinyal yollarını modüle eder (Dubocovich & Markowska, 2005; Reppert et al., 1994).

Melatoninin periodontal hücreler üzerindeki etkilerinin reseptöre bağımlı ve reseptörden bağımsız mekanizmalarla ortaya çıkabileceği bildirilmektedir. Bununla birlikte, farklı periodontal hücre tiplerindeki MT1 ve MT2 dağılımına ilişkin doğrudan insan dokusu kanıtları sınırlıdır (Cengiz et al., 2012; Gómez-Moreno et al., 2010; Permuy et al., 2017):

- **Gingival Dokular:** Melatoninin gingival dokular üzerindeki etkileri antioksidan ve antiinflamatuvar mekanizmalar üzerinden tartışılmaktadır; ancak insan gingival epitelinin belirli tabakalarında MT1 ve MT2 dağılımını gösteren doğrudan kanıtlar sınırlıdır (Cengiz et al., 2012; Gómez-Moreno et al., 2010; Permuy et al., 2017).
- **Periodontal Ligament Hücreleri:** Melatoninin periodontal ligament hücrelerinin osteojenik yanıtlarını etkileyebileceği öne sürülmekle birlikte, hücre tipine özgü reseptör dağılımı ve doz-yanıt ilişkileri henüz kesinleştirilmemiştir (Cengiz et al., 2012; Permuy et al., 2017).
- **Kemik Hücreleri:** Melatoninin osteoblast farklılaşmasını ve kemik oluşumuyla ilişkili hücresel yanıtları destekleyebildiği; ayrıca deneysel modellerde osteoklastogenezi azaltabildiği gösterilmiştir (Radio et al., 2006; Roth et al., 1999; Zhou et al., 2017).

Sonuç olarak melatoninin zarları aşabilmesi, tükürükte bulunması ve kemik hücrelerindeki reseptör aracılı etkileri, oral ve periodontal dokularda biyolojik etkiler gösterebileceğini düşündürmektedir; ancak bu etkilerin klinik önemi için daha fazla insan çalışmasına ihtiyaç vardır (Cengiz et al., 2012; Gómez-Moreno et al., 2010; Permuy et al., 2017).

3. Periodontal Hastalıkların Patogeneğinde Melatonin

3.1. Periodontal Hastalık Şiddeti ile Tükürük ve Dişeti Oluğu Sıvısı Melatonin Düzeyleri Arasındaki İlişki

Periodontal dokuların bütünlüğünün korunmasında tükürük ve dişeti oluğu sıvısındaki (DÖS) biyokimyasal bileşenler kritik bir role sahiptir (Cengiz et al., 2012; Cutando et al., 2006). Klinik çalışmalarda periodontal durumun epidemiyolojik değerlendirilmesi ve periodontal tedavi gereksiniminin taranması amacıyla Toplum Periodontal İndeksi (Community Periodontal Index, CPI) ve Toplum Periodontal Tedavi Gereksinimi İndeksi (Community Periodontal Index of Treatment Needs, CPITN) gibi standart indeksler kullanılır (Cutando et al., 2006; Srinath et al., 2010). Periodontal sağlıktan gingivitise ve 2017 periodontal sınıflamasına göre tanımlanan farklı evre ve derecelerdeki periodontitise uzanan klinik tabloda (Papapanou et al., 2018; Tonetti et al., 2018), CPI skorları yükseldikçe tükürük melatonin düzeylerinde belirgin bir düşüş gözlenmektedir (Cengiz et al., 2012; Cutando et al., 2006; Gómez-Moreno et al., 2010); Srinath ve arkadaşları, periodontal hastalığı bulunan bireylerde tükürük ve dişeti oluğu sıvısı melatonin düzeylerinin periodontal açıdan sağlıklı bireylere göre daha düşük olduğunu bildirmiştir (Srinath et al., 2010).

Periodontal doku yıkımının şiddetlendiği, periodontal cep derinliğinin arttığı ve klinik ataşman kaybının ilerlediği bireylerde tükürük melatonin düzeylerinin daha düşük olduğu bildirilmiştir (Cutando et al., 2006); Srinath ve arkadaşlarının tükürük ve dişeti oluğu sıvısı (DÖS) melatonin düzeylerini birlikte değerlendirdiği çalışmada, periodontal hastalık varlığında her iki biyolojik örnekte de melatonin düzeylerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (Srinath et al., 2010).

3.2. 'Antioksidan Tüketimi' Hipotezi ve Biyokimyasal Mekanizması

Periodontal patojenlerin (özellikle *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* ve *Tannerella forsythia* gibi Kırmızı Kompleks bakterileri) konak dokularını invaze etmesi, periodontal sulkusta şiddetli bir immün-inflamatuvar yanıtı tetikler (Cengiz et al., 2012). İnflamatuvar alana ilk ulaşan nötrofillerin (polimorfonükleer lökositler, PMN) aktivasyonu ve respiratuvar patlama (respiratory burst) mekanizması, ortama yüksek miktarda reaktif oksijen türünün (ROS; süperoksit anyonu, hidrojen peroksit, hidroksil radikali) salınmasına yol açar (Cengiz et al., 2012; Chapple & Matthews, 2007).

Periodontal hastalıklarda tükürük ve DÖS melatonin düzeylerindeki düşüş, artmış oksidatif ortamda melatoninin tüketilmesiyle açıklanabilecek olası mekanizmalardan biri olarak değerlendirilmiştir (Cengiz et al., 2012; Cutando et al., 2006; Gómez-Moreno et al., 2010):

- **Artan Lokal ROS Yüğü ve Nötralizasyon:** Periodontal cepte artan ROS ve serbest radikallerle reaksiyona giren melatoninin lokal olarak tüketilebileceğı olası bir mekanizma olarak öne sürölmektedir (Cengiz et al., 2012; Tan et al., 2016).
- **Endojen Tüketim Dengesi:** İnflamatuvar ortamda melatoninin radikallerle reaksiyona girerek metabolitlerine dönüşmesi, ölçülebilir serbest melatonin düzeylerinin azalmasına katkı sağlayabilir (Cengiz et al., 2012; Gómez-Moreno et al., 2010; Tan et al., 2016).
- **Lokal Melatonin Düzeyleri:** Periodontal hastalık şiddeti arttıkça tükürük ve DÖS melatonin düzeylerinin azaldığı bildirilmiştir; ancak bu azalmanın yalnızca lokal tüketimden kaynaklandığı doğrudan gösterilmemiştir (Cutando et al., 2006; Srinath et al., 2010).

Bu bulgular, periodontal inflamasyonla ilişkili artmış oksidatif yükün melatoninin lokal tüketimine katkıda bulunabileceğı hipotezini desteklemektedir. Bununla birlikte, gözlenen azalmanın yalnızca antioksidan tüketiminden kaynaklandığı doğrudan gösterilmemiştir (Cengiz et al., 2012; Cutando et al., 2006; Gómez-Moreno et al., 2010).

3.3. Periodontal Doku Yıkımında Oksidatif Stres ve Düşük Melatonin Düzeyleri

Düşük melatonin düzeyleri ve artmış oksidatif stres birlikte gözlenebilmekle birlikte, düşük melatoninin periodontal yıkımın bağımsız nedeni olduğu henüz kanıtlanmamıştır (Cengiz et al., 2012; Cutando et al., 2006; Gómez-Moreno et al., 2010). Olası ilişkili yollar aşağıda özetlenmiştir:

Tablo 1. Periodontal doku yıkımında melatoninle ilişkili hücresel ve moleküler yollar

Hücresel / Moleküler Yolak	Melatonin Yeterliliğinde	Düşük Melatonin Düzeyleri ve Artmış Oksidatif Stresle İlişkili Bulgular
Lipid Peroksidasyonu	Melatonin serbest radikalleri süpürerek lipid peroksidasyonunu sınırlandırabilir (Reiter et al., 2017; Tan et al., 2016).	Periodontal hücre tiplerine özgü koruyucu etkinin klinik düzeyde doğrulanması gerekir (Khalid et al., 2024; Permuy et al., 2017).
Matriks Metalloproteinaz lar (MMP'ler)	Melatoninin inflamasyon ve oksidatif stres üzerinden MMP yanıtlarını etkileyebileceği öne sürülmektedir (Cengiz et al., 2012; Permuy et al., 2017).	Periodontal dokuya özgü MMP-1, MMP-8 ve MMP-13 etkileri için doğrudan kanıt sınırlıdır (Khalid et al., 2024; Permuy et al., 2017).
RANKL / OPG Dengesi	Melatoninin kemik hücrelerinde yapım ve yıkım dengesini etkileyebileceği bildirilmiştir (Radio et al., 2006; Roth et al., 1999; Zhou et al., 2017).	Periodontal dokudaki RANKL/OPG etkileri deneysel ve klinik bağlama göre farklılık gösterebilir (Arabacı et al., 2015; Cutando et al., 2008; Konečná et al., 2021).
Proinflamatuvar Sitokinler	Melatonin NF- κ B ve proinflamatuvar sitokin yanıtlarını modüle edebilir (Cengiz et al., 2012; Mauriz et al., 2013; Permuy et al., 2017).	İnsan periodontal dokularındaki etkinin büyüklüğü ve klinik karşılığı kesin değildir (Khalid et al., 2024; Konečná et al., 2021).

Kaynak: Arabacı et al., 2015; Cengiz et al., 2012; Cutando et al., 2008; Khalid et al., 2024; Konečná et al., 2021; Mauriz et al., 2013; Permuy et al., 2017; Radio et al., 2006; Reiter et al., 2017; Roth et al., 1999; Tan et al., 2016; Zhou et al., 2017.

Tükürük ve DÖS melatonin düzeylerindeki azalma periodontal inflamasyon ve oksidatif stresle ilişkilidir; ancak hastalığın ilerlemesinde nedensel bir anahtar faktör olarak kabul edilebilmesi için longitudinal çalışmalara ihtiyaç vardır (Cengiz et al., 2012; Cutando et al., 2006; Gómez-Moreno et al., 2010).

4. Melatoninin Periodontal Dokular Üzerindeki Etki Mekanizmaları

Melatoninin periodontal dokulardaki antioksidan ve antiinflamatuvar etkileri ile kemik hücreleri üzerindeki olası osteojenik ve antirezorptif etkileri birlikte

değerlendirilmektedir (Cengiz et al., 2012; Gómez-Moreno et al., 2010; Permuy et al., 2017).

4.1. Antioksidan Etkiler

Melatonin, periodontal dokularda oksidatif stresin neden olduğu harabiyeti engellemede iki temel antioksidan mekanizma sergiler: Direkt radikal süpürücü etki ve enzimatik antioksidan sistemlerin indüksiyonu (Cengiz et al., 2012; Tan et al., 2016).

- **Direkt Serbest Radikal Süpürme:** Melatonin; hidroksil radikali ($\bullet\text{OH}$), süperoksit anyonu ($\text{O}_2\bullet^-$), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve peroksinitrit (ONOO^-) gibi Reaktif Oksijen Türlerini (ROS) ve Reaktif Azot Türlerini (RNS) doğrudan nötralize eder (Reiter et al., 2017; Tan et al., 2016). Bu tepkimeler sırasında oluşan N1-asetil-N2-formil-5-metoksikinuramin (AFMK) ve N1-asetil-5-metoksikinuramin (AMK) gibi sekonder metabolitler de antioksidan özelliğini korur; böylece "antioksidan kaskadı" mekanizmasıyla uzun süreli hücresel koruma sağlanır (Hardeland, 2016; Tan et al., 2016).
- **Enzimatik Antioksidan Sistemlerin Stimülasyonu:** Melatonin, hücresel düzeyde Nrf2 (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2) sinyal yolunu aktive eder (Cengiz et al., 2012; Reiter et al., 2017). Bu uyarılma ile Süperoksit Dismutaz (SOD), Katalaz (CAT) ve Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px) gibi endojen antioksidan enzimlerin gen ekspresyonları ve sentezleri artar (Cengiz et al., 2012; Reiter et al., 2017).
- **Lipid Peroksidasyonu ve Hücre Zarı Koruması:** Melatonin, serbest radikallerle reaksiyona girerek lipid peroksidasyonunu sınırlandırabilir. Ancak periodontitiste PDL fibroblastları ve gingival keratinositler üzerindeki hücreye özgü klinik koruyucu etkiler henüz kesinleştirilmemiştir (Chapple & Matthews, 2007; Permuy et al., 2017; Reiter et al., 2017; Tan et al., 2016).

4.2. Antiinflamatuvar ve İmmünomodülatör Etkiler

Periodontal doku yıkımının temel belirleyicilerinden biri, patojenik bakterilerin varlığının yanı sıra konağın verdiği aşırı ve düzensiz inflamatuvar yanıttır (Gómez-Moreno et al., 2010; Meyle & Chapple, 2015). Melatonin, bu yanıtı hücresel ve moleküler düzeyde modüle eder:

- **NF- κ B Sinyal Yolunun İnhibisyonu:** Melatonin, Nükleer Faktör Kappa B (NF- κ B) transkripsiyon faktörünün nükleusa translokasyonunu baskılar (Mauriz et al., 2013; Permuy et al., 2017). Bu baskılanma sonucunda Tümör Nekroz Faktör-alfa (TNF- α), Interlökin-1 beta (IL-1 β), Interlökin-6 (IL-6) ve Interlökin-8 (IL-8)

gibi ana proinflatuvar sitokinlerin sentezi azalır (Cengiz et al., 2012; Permuy et al., 2017).

- **Matriks Metalloproteinazlar:** Melatoninin inflamasyon ve oksidatif stresi azaltması, matriks yıkımıyla ilişkili metalloproteinaz yanıtlarını dolaylı olarak etkileyebilir. Bununla birlikte MMP-1, MMP-8 ve MMP-13 üzerindeki doğrudan ve periodontal dokuya özgü etkiler için kanıt sınırlıdır (Khalid et al., 2024; Permuy et al., 2017).
- **İmmün Hücre Modülasyonu:** Melatoninin makrofaj polarizasyonu ve nötrofil yanıtları dahil olmak üzere bağışıklık hücrelerini düzenleyebildiği genel immünoloji çalışmalarında bildirilmiştir; bu etkilerin insan periodontal dokusundaki klinik karşılığı henüz kesin değildir (Carrillo-Vico et al., 2013; Srinivasan et al., 2011).

4.3. Antimikrobiyal Etkiler

Melatoninin oral mikroorganizmalar üzerindeki olası etkileri tartışılmış olsa da periodontal patojenlere karşı doğrudan antimikrobiyal veya antibiyofilm etkinliğini gösteren klinik kanıt yetersizdir (Cengiz et al., 2012; Gómez-Moreno et al., 2010; Permuy et al., 2017). Bu nedenle mevcut bilgiler deneysel bir araştırma alanı olarak değerlendirilmelidir:

- **Olası Doğrudan Etkiler:** Melatoninin bazı mikroorganizmalar üzerinde büyümeyi etkileyici özellikleri bildirilmiştir; ancak periodontal patojenlere özgü etkili konsantrasyonlar ve klinik sonuçlar belirlenmemiştir (Cengiz et al., 2012; Gómez-Moreno et al., 2010).
- **Biyofilm Üzerindeki Etkiler:** Periodontal biyofilm üzerindeki etkinin doğrulanması için standardize in vitro çalışmaların yanı sıra kontrollü klinik araştırmalara ihtiyaç vardır (Cengiz et al., 2012; Permuy et al., 2017).
- **Metal İyonlarıyla Etkileşim:** Metal iyonlarıyla etkileşim genel bir olası mekanizma olarak tartışılabilir de bunun periodontal cep ortamında antimikrobiyal yarar sağladığını gösteren doğrudan klinik kanıt bulunmamaktadır (Cengiz et al., 2012).

4.4. Osteojenik ve Antirezorptif Etkiler

Melatonin, kemik metabolizmasını osteoblast farklılaşmasının desteklenmesi ve deneysel koşullarda osteoklastogenezin baskılanması yönünde etkileyebilir (Arabacı et al., 2015; Radio et al., 2006; Roth et al., 1999; Zhou et al., 2017):

Tablo 2. Melatoninin osteojenik ve antirezorptif etkileri

Etki Alanı	Moleküler Mekanizma ve Yolak	Biyolojik Sonuç
Osteojenik etki	MT2/MEK-ERK ilişkili ALP yanıtı ve osteoblast farklılaşması (Radio et al., 2006; Roth et al., 1999)	Kemik oluşumuyla ilişkili hücrel yanıtlar desteklenebilir (Radio et al., 2006; Roth et al., 1999)
Osteoblast farklılaşması	Osteoblast farklılaşması ve kemik matriksiyle ilişkili gen yanıtları (Roth et al., 1999)	Kemik yapımıyla ilişkili fenotip desteklenebilir (Roth et al., 1999)
Matriks mineralizasyonu	ALP aktivitesi ve mineralizasyonla ilişkili osteoblast yanıtları (Radio et al., 2006; Roth et al., 1999)	Mineralize matriks oluşumu desteklenebilir (Radio et al., 2006; Roth et al., 1999)
Antirezorptif etki	Deneyisel koşullarda hücre içi ROS azalmasıyla osteoklastogenezin baskılanması (Zhou et al., 2017)	Kemik rezorpsiyonu azalabilir (Zhou et al., 2017)
Deneyisel kemik etkisi	Hayvan periodontal ve implant modellerinde kemik yanıtlarının değerlendirilmesi (Arabacı et al., 2015; Cutando et al., 2008)	Klinik insan sonuçlarına doğrudan genellenemez (Arabacı et al., 2015; Cutando et al., 2008)

Kaynak: Arabacı et al., 2015; Cutando et al., 2008; Radio et al., 2006; Roth et al., 1999; Zhou et al., 2017.

5. Periodontal Tedavide Melatoninin Kullanımı ve Klinik Bulgular

Cerrahi olmayan periodontal tedavi (COPT) periodontitis yönetiminin temel yaklaşımıdır (Cobb, 2002). İnsan klinik çalışmaları ve derlemeler, melatoninin bu tedaviye eklenmesinin cep derinliği ve klinik ataşman düzeyi üzerinde ek yarar sağlayabileceğini düşündürmektedir; ancak çalışmalar arasındaki heterojenlik kesin bir klinik öneriyi sınırlandırmaktadır (Khalid et al., 2024; Pawane & Malaiappan, 2023; Pratap et al., 2025).

5.1. Klinik Çalışmaların Kronolojik Gelişimi ve Bulguları

Melatoninin adjuvan kullanımına ilişkin öne çıkan klinik çalışmalar, farklı lokal ve sistemik uygulama biçimlerini değerlendirmiştir (Cutando et al., 2014; Montero et al., 2017; Pawane & Malaiappan, 2023; Pratap et al., 2025):

- **Cutando ve Ark. (2014) ve Montero ve Ark. (2017) – Diyabetik Hastalarda Topikal Melatonin:** Cutando ve arkadaşları, topikal melatonin uygulamasının tükürük osteoprotegerin, RANKL ve melatonin düzeyleri üzerindeki etkilerini değerlendirmiştir (Cutando et al., 2014). Montero ve arkadaşları ise dişeti oluğu sıvısındaki bazı proinflamatuvar belirteçlerde azalma bildirmiştir; sistemik glisemik kontrol üzerindeki etkiler bu çalışma temelinde kesin olarak yorumlanmamalıdır (Montero et al., 2017).
- **Pawane ve Ark. (2023) – Sistemik Melatonin Üzerine Derleme:** Pawane ve arkadaşlarının 2023 tarihli derlemesinde, sistemik melatoninin COPT'ye ek kullanımını değerlendiren klinik çalışmalar incelenmiştir (Pawane & Malaiappan, 2023).
- **Pratap ve Ark. (2025) – %1 Melatonin Jeli ile Lokal İlaç Salınımı:** Pratap ve arkadaşlarının 2017 periodontal sınıflamasına göre Evre II periodontitis tanısı alan 24 hastada (Papapanou et al., 2018; Tonetti et al., 2018) yürüttüğü bölünmüş ağız tasarımlı randomize kontrollü çalışmada, COPT'ye ek %1 melatonin jeli haftada bir kez dört hafta boyunca uygulanmış; hastalar birinci ve üçüncü aylarda değerlendirilmiştir. Melatonin uygulanan bölgelerde süperoksit dismutaz (SOD) düzeyinde artış bildirilmiştir. Her iki bölgede de A. actinomycetemcomitans ve P. intermedia miktarında azalma görülmüş; ancak mikrobiyal azalma bakımından test ve kontrol bölgeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Pratap et al., 2025).

5.2. Adjuvan Melatonin Uygulamalarının Klinik Parametrelere Etkisi

Lokal ve sistemik melatonin desteklerinin COPT tedavisine kattığı klinik iyileşmeler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir:

Tablo 3. Periodontal tedaviye ek melatonin uygulamalarına ilişkin klinik bulgular

Uygulama Yolu ve Formu	Doz / Konsantrasyon / Ana Klinik Etki	Biyokimyasal ve Dokusal Değişimler
Topikal melatonin (Montero et al., 2017)	Topikal uygulama / Gingival indeks ve lokal inflamatuvar belirteçlerde iyileşme (Montero et al., 2017)	DÖS sitokinlerinde değişim; glisemik etki kesin değildir (Montero et al., 2017)
Sistemik melatonin (klinik çalışmaların derlemesi) (Pawane & Malaiappan, 2023)	Çalışmalar arasında değişken / PPD ve CAL için olası ek yarar (Pawane & Malaiappan, 2023)	Doz ve çalışma tasarımı heterojendir; kesin protokol yoktur (Khalid et al., 2024; Pawane & Malaiappan, 2023)
Lokal %1 melatonin jel (Pratap et al., 2025)	%1 cep içi jel; 24 hasta; bölünmüş ağız tasarımı; 2017 periodontal sınıflamasına göre Evre II periodontitis (Papapanou et al., 2018; Tonetti et al., 2018); haftada bir kez dört hafta uygulama; birinci ve üçüncü ay değerlendirmesi / COPT'ye ek klinik iyileşme (Pratap et al., 2025)	SOD düzeyinde artış; her iki bölgede A. actinomycetemcomitans ve P. intermedia miktarında azalma; mikrobiyal azalma bakımından test ve kontrol bölgeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaması; kısa dönem sonuçlar (Pratap et al., 2025)

Kaynak: Khalid et al., 2024; Montero et al., 2017; Papapanou et al., 2018; Pawane & Malaiappan, 2023; Pratap et al., 2025; Tonetti et al., 2018.

5.3. Sentez ve Klinik Değerlendirme

Cutando (2014), Montero (2017), Pawane (2023) ve Pratap (2025) yayınları birlikte değerlendirildiğinde, lokal veya sistemik melatoninin COPT'ye ek kullanımının umut verici sonuçlar sunduğu; ancak dozlar, uygulama biçimleri ve çalışma tasarımları arasındaki farklılıkların kesin sonuçlara ulaşmayı güçleştirdiği görülmektedir (Cutando et al., 2014; Montero et al., 2017; Pawane & Malaiappan, 2023; Pratap et al., 2025).

Mevcut klinik veriler melatoninin COPT'ye yardımcı bir ajan olabileceğini düşündürmektedir; ancak rutin klinik kullanım ve hasta alt gruplarına özgü öneriler için daha uzun takipli, iyi tasarlanmış randomize çalışmalara ihtiyaç vardır (Cutando et al., 2014; Khalid et al., 2024; Montero et al., 2017; Pawane & Malaiappan, 2023; Pratap et al., 2025).

6. Güncel Sınırlılıklar, Gelecek Perspektifleri ve Sonuç

6.1. Güncel Sınırlılıklar ve Uygulama Zorlukları

Melatoninin periodontal tedavide destekleyici bir ajan olarak sunduğu vaat edici sonuçlara rağmen, klinik pratiğe rutin olarak entegre edilmesinin önünde belirgin sınırlılıklar ve metodolojik engeller bulunmaktadır (Khalid et al., 2024).

- **Dozaj ve Formülasyon Standardizasyonu Eksikliği:** Literatürdeki mevcut klinik araştırmalarda kullanılan melatonin dozları, uygulama süreleri ve taşıyıcı matrisler arasında belirgin bir heterojenlik mevcuttur (Khalid et al., 2024; Pratap et al., 2025). Lokal uygulamalarda cep içi jellerin konsantrasyonu (%1, %2 vb.) ve salınım kinetiği değişkenlik gösterirken; sistemik destek tedavisinde kullanılan dozlar (2 mg ila 10 mg/gün) henüz standart bir terapötik pencereye oturtulamamıştır (Khalid et al., 2024; Pawane & Malaiappan, 2023). Optimal dozu, uygulama sıklığını ve en etkili lokal taşıyıcı sistemleri belirleyecek standart kılavuzların bulunmayışı önemli bir klinik sınırlılıktır (Khalid et al., 2024).
- **Uzun Dönemli İnsan Çalışmalarına Duyulan İhtiyaç:** Yayınlanan çalışmaların büyük çoğunluğu kısa takip sürelerine (1 ila 6 ay) sahip randomize kontrollü klinik araştırmalardır (Khalid et al., 2024; Pratap et al., 2025). Melatoninin uzun süreli kullanımında periodontal doku stabilitesi üzerindeki kalıcı etkilerini, nüks oranlarını ve alveolar kemik rekonstrüksiyonundaki uzun dönem başarısını değerlendiren prospektif longitudinal çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Khalid et al., 2024).
- **Sirkadiyen Ritim Faktörü:** Melatonin sirkadiyen zamanlamaya duyarlı bir hormondur. Bununla birlikte vardiyalı çalışan veya sirkadiyen ritmi bozulmuş periodontitis hastalarında periodontal amaçlı melatonin kullanımının özel risklerini doğrudan değerlendiren klinik veri sınırlıdır (Khalid et al., 2024; Reiter, 1991).

6.2. Gelecek Perspektifleri: Konak Modülasyon Ajanı Olarak Melatonin

Periodontal tedavinin geleceğinde, yalnızca patojenik mikrobiyotanın mekanik olarak uzaklaştırılması değil, konağın yıkıcı immün-inflamatuvar yanıtının kontrol altına alınması (Host Modulation Therapy - HMT) temel strateji haline gelmiştir (Bartold & Van Dyke, 2017; Khalid et al., 2024).

Melatonin; pleiotropik yapısı, antioksidan kaskad oluşturma yeteneği, NF-κB baskılanması üzerinden proinflamatuvar sitokinleri azaltması ve RANKL/OPG oranını kemik yapımı lehine düzenlemesi sayesinde potansiyel bir "konak modülasyon ajanı" adaydır (Khalid et al., 2024; Permuy et al., 2017). Gelecekteki araştırmaların odağını oluşturması öngörülen başlıklar şunlardır:

- **Akıllı Nanotaşıyıcı Sistemler:** Melatoninin periodontal cebe kontrollü, sürekli ve hedeflenmiş salınımını sağlayacak nanoparçacık, hidrojel ve biyobozunur sistemlerin geliştirilmesi gelecekte araştırılması gereken bir alandır (Khalid et al., 2024; Permuy et al., 2017).
- **Sinerjik Kombinasyon Terapileri:** Melatoninin diğer konak modölatörleri (düşük doz doksisisiklin, non-steroid antiinflamatuvarlar vb.) veya kemik greft materyalleri ile kombine edilerek rejeneratif periodontal cerrahide kullanılması (Cengiz et al., 2012; Khalid et al., 2024).
- **Kişiselleştirilmiş Periodontal Tıp:** Bireylerin tükürük ve DÖS melatonin profilleri ile sirkadiyen ritim durumlarının analizi sonucu kişiye özel dozaj ve zamanlama protokollerinin oluşturulması (Khalid et al., 2024).

6.3. Sonuç

Sonuç olarak melatoninin lipofilik ve amfifilik özellikleri biyolojik zarları geçebilmesine olanak tanır; oral kavitede bulunması ve antioksidan etkileri periodontal araştırmalar açısından önem taşımaktadır (Cengiz et al., 2012; Gómez-Moreno et al., 2010; Permuy et al., 2017; Tan et al., 2016).

Cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek lokal veya sistemik melatonin uygulamalarının cep derinliği ve klinik ataşman düzeyinde ek iyileşmeler sağlayabileceğine ilişkin sonuçlar umut verici olmakla birlikte; kanıtların heterojenliği nedeniyle kesin doz ve uygulama protokolü henüz oluşturulamamıştır (Khalid et al., 2024; Pawane & Malaiappan, 2023; Pratap et al., 2025).

Kaynakça

- Arabacı, T., Kermen, E., Özkanlar, S., Köse, O., Kara, A., Kızıldağ, A., & Ibişoğlu, E. (2015). Therapeutic effects of melatonin on alveolar bone resorption after experimental periodontitis in rats: A biochemical and immunohistochemical study. *Journal of Periodontology*, 86(7), 874–881. <https://doi.org/10.1902/jop.2015.140599>
- Axelrod, J., & Weissbach, H. (1961). Purification and properties of hydroxyindole-O-methyltransferase. *Journal of Biological Chemistry*, 236, 211–213.
- Bartold, P. M., & Narayanan, A. S. (2006). Molecular and cell biology of healthy and diseased periodontal tissues. *Periodontology* 2000, 40, 29–49. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2005.00140.x>
- Bartold, P. M., & Van Dyke, T. E. (2017). Host modulation: controlling the inflammation to control the infection. *Periodontology* 2000, 75(1), 317–329.
- Carrillo-Vico, A., Lardone, P. J., Álvarez-Sánchez, N., Rodríguez-Rodríguez, A., & Guerrero, J. M. (2013). Melatonin: buffering the immune system. *International Journal of Molecular Sciences*, 14(4), 8638–8683.
- Cengiz, M. I., Cengiz, S., & Wang, H. L. (2012). Melatonin and oral cavity. *International Journal of Dentistry*, 2012, 491872.
- Chapple, I. L. C., & Matthews, J. B. (2007). The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontology* 2000, 43, 160–232.
- Cobb, C. M. (2002). Clinical significance of non-surgical periodontal therapy: an evidence-based perspective of scaling and root planing. *Journal of Clinical Periodontology*, 29(Suppl 2), 6–16.
- Cutando, A., Galindo, P., Gómez-Moreno, G., Arana, C., Bolaños, J., Acuña-Castroviejo, D., & Wang, H. L. (2006). Relationship between salivary melatonin and severity of periodontal disease. *Journal of Periodontology*, 77(9), 1533–1538. <https://doi.org/10.1902/jop.2006.050287>
- Cutando, A., Gómez-Moreno, G., Arana, C., Muñoz, F., López-Peña, M., & Stephenson, J. (2008). Melatonin stimulates osteointegration of dental implants. *Journal of Pineal Research*, 45(2), 174–179. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2008.00573.x>
- Cutando, A., López-Valverde, A., Gómez-de-Diego, R., de Vicente, J., Reiter, R., Herrero Fernández, M., & Ferrera, M. J. (2014). Effect of topical application of melatonin to the gingiva on salivary osteoprotegerin, RANKL and melatonin levels in patients with diabetes and periodontal disease. *Odontology*, 102(2), 290–296. <https://doi.org/10.1007/s10266-013-0122-5>
- Dubocovich, M. L., & Markowska, M. (2005). Functional MT1 and MT2 melatonin receptors in mammals. *Endocrine*, 27(2), 101–110.

- Gómez-Moreno, G., Guardia, J., Ferrera, M. J., Cutando, A., & Reiter, R. J. (2010). Melatonin in diseases of the oral cavity. *Oral Diseases*, 16(3), 242–247. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2009.01610.x>
- Hajishengallis, G. (2014). Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: keystone, dysbiosis, and host response. *Trends in Immunology*, 35(1), 3–11.
- Hardeland, R. (2016). Melatonin and inflammation—story of a double-edged sword or a complex cascade? *International Journal of Molecular Sciences*, 17(11), 1819.
- Khalid, W., Koppolu, P., Alhulaimi, H. A., Alkhalaf, A. H., & Almajid, A. (2024). Role of melatonin in periodontal diseases: a structured review. *Advanced Biomedical Research*, 13, 88. https://doi.org/10.4103/abr.abr_152_23
- Klein, D. C. (2007). Arylalkylamine N-acetyltransferase: “the timezyme”. *Journal of Biological Chemistry*, 282(7), 4233–4237.
- Konečná, B., Chobodová, P., Janko, J., Baňasová, L., Bábíčková, J., Celec, P., & Tóthová, L. (2021). The effect of melatonin on periodontitis. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(5), 2390. <https://doi.org/10.3390/ijms22052390>
- Mauriz, J. L., Collado, P. S., Veneroso, C., Reiter, R. J., & González-Gallego, J. (2013). A review of the molecular aspects of melatonin’s anti-inflammatory actions: recent insights and new perspectives. *Journal of Pineal Research*, 54(1), 1–14.
- Meyle, J., & Chapple, I. (2015). Molecular aspects of the pathogenesis of periodontitis. *Periodontology 2000*, 69(1), 7–17.
- Montero, J., López-Valverde, N., Ferrera, M. J., & López-Valverde, A. (2017). Changes in crevicular cytokines after application of melatonin in patients with periodontal disease. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 9(9), e1081–e1087. <https://doi.org/10.4317/jced.53934>
- Page, R. C., & Kornman, K. S. (1997). The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontology 2000*, 14, 9–11.
- Papapanou, P. N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D. H., ... Tonetti, M. S. (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(Suppl. 1), S173–S182. <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0721>
- Pawane, I. R., & Malaiappan, S. (2023). Review on the effect of systemic melatonin in periodontal disease. *Bioinformation*, 19(6), 692–697. <https://doi.org/10.6026/97320630019692>

- Permuy, M., López-Peña, M., González-Cantalapiedra, A., & Muñoz, F. (2017). Melatonin: a review of its potential functions and effects on dental diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(4), 865.
- Pratap, A. J., Srinath, R., Praveen, N. C., Sustarwar, P., Sadarjoshi, M., Almalki, S. A., ... Gufran, K. (2025). Evaluation of melatonin gel as local drug delivery system for the treatment of periodontitis: A split-mouth randomized controlled trial. *BMC Oral Health*, 25, 230. <https://doi.org/10.1186/s12903-025-05598-y>
- Radio, N. M., Doctor, J. S., & Witt-Enderby, P. A. (2006). Melatonin enhances alkaline phosphatase activity in differentiating human adult mesenchymal stem cells grown in osteogenic medium via MT2 melatonin receptors and the MEK/ERK pathway. *Journal of Pineal Research*, 40(4), 332–342.
- Reiter, R. J. (1991). Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. *Endocrine Reviews*, 12(2), 151–180.
- Reiter, R. J., Rosales-Corral, S. A., Tan, D. X., Acuna-Castroviejo, D., Qin, L., Yang, S. F., & Xu, K. (2017). Melatonin, a full service anti-cancer agent: Inhibition of initiation, progression and metastasis. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(4), 843. <https://doi.org/10.3390/ijms18040843>
- Reppert, S. M., Weaver, D. R., & Ebisawa, T. (1994). Cloning and characterization of a mammalian melatonin receptor that mediates reproductive and circadian responses. *Neuron*, 13(5), 1177–1185.
- Roth, J. A., Kim, B. G., Lin, W. L., & Cho, M. I. (1999). Melatonin promotes osteoblast differentiation and bone formation. *Journal of Biological Chemistry*, 274(31), 22041–22047.
- Srinath, R., Acharya, A. B., & Thakur, S. L. (2010). Salivary and gingival crevicular fluid melatonin in periodontal health and disease. *Journal of Periodontology*, 81(2), 277–283. <https://doi.org/10.1902/jop.2009.090327>
- Srinivasan, V., Pandi-Perumal, S. R., Brzezinski, A., Bhatnagar, K. P., & Cardinali, D. P. (2011). Melatonin, immune function and cancer. *Recent Patents on Endocrine, Metabolic & Immune Drug Discovery*, 5(2), 109–123.
- Tan, D. X., Manchester, L. C., Qin, L., & Reiter, R. J. (2016). Melatonin: a mitochondrial targeting molecule involving mitochondrial protection and dynamics. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(12), 2124.
- 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(Suppl. 1), S159–S172. <https://doi.org/10.1002/JPER.18-0006>
- Zhou, L., Chen, X., Yan, J., Li, M., Liu, T., Zhu, C., ... He, F. (2017). Melatonin at pharmacological concentrations suppresses osteoclastogenesis via the

attenuation of intracellular ROS. *Osteoporosis International*, 28(12), 3325–3337.

BÖLÜM 2

Periodontal Tıp

Şifa DEMİNER Üstündağ¹

Didem Özkal Eminoğlu²

Arda Üstündağ³

¹ Arş. Gör. Dt., Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Periodontoloji Ana Bilim Dalı, ORCID: 0009-0002-9010-4876

² Doç. Dr., Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Ana Bilim Dalı
ORCID: 0000-0001-9406-3368

³ Dr., Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı
ORCID: 0009-0004-1370-7707

1. PERIODONTAL TIP KAVRAMI

1.1. Tanım ve Kapsam

Periodontal tıp, periodontal hastalıklar ile genel sağlık ve sistemik hastalıklar arasındaki ilişkileri; epidemiyolojik birliktelikler, ortak risk faktörleri, biyolojik mekanizmalar ve periodontal tedavinin olası sistemik etkileri üzerinden inceleyen disiplinlerarası bir çalışma alanıdır. Bu yaklaşım, periodontitisin yalnızca dişi destekleyen dokularla sınırlı bir hastalık olarak değerlendirilmesinden uzaklaşarak, kronik inflamatuvar yükün ve bireyin sistemik durumunun periodontal hastalıkla karşılıklı etkileşimini dikkate alır. Periodontal tıbbın temel amacı, oral ve sistemik hastalıklar arasında basit bir neden-sonuç ilişkisi kurmak değil; gözlenen ilişkilerin hangi biyolojik ve klinik koşullarda anlam kazandığını ortaya koymaktır (Beck ve diğerleri, 2019; Loos & Feres, 2025).

Günümüzde periodontitis, disbiyotik dental biyofilm ile duyarlı konağın immün-inflamatuvar yanıtı arasındaki etkileşim sonucunda gelişen, periodontal ataşman ve alveoler kemik kaybıyla karakterize kronik inflamatuvar bir hastalık olarak ele alınmaktadır (Papapanou ve diğerleri, 2018). Hastalığın klinik görünümü lokal olmakla birlikte, periodontal lezyonun geniş yüzey alanı, yoğun vaskülarizasyonu ve sürekli inflamatuvar aktivitesi; mikrobiyal ürünlerin ve inflamatuvar mediyatörlerin dolaşımıyla etkileşimi için biyolojik bir zemin oluşturur. Bu nedenle periodontal tıp, periodontitisin sistemik hastalıklarla birlikteliğini yalnız ortak yaşam tarzı faktörleriyle değil, aynı zamanda sistemik inflamasyon, immün disregülasyon ve metabolik yollar üzerinden değerlendiren daha geniş bir çerçeve sunar (Hajishengallis & Chavakis, 2021).

Bu çerçevenin klinik önemi, hastanın yalnız periodontal cep derinliği, klinik ataşman kaybı ve radyografik kemik kaybı üzerinden değil; sigara kullanımı, glisemik durum, obezite, kardiyovasküler risk, solunum hastalıkları, kullanılan ilaçlar ve diğer sistemik özelliklerle birlikte değerlendirilmesidir. Böylece periodontal tıp, oral sağlığı genel sağlığın ayrılmaz bir parçası olarak ele alan bütüncül bir bakış açısı geliştirir. Bununla birlikte, bu bütüncül yaklaşım periodontal tedaviyi sistemik hastalıkların tedavisi olarak sunmaz; periodontal sağlığın korunmasını, genel sağlık yönetimini tamamlayan bir unsur olarak konumlandırır (Herrera ve diğerleri, 2023).

1.2. Tarihsel Gelişim: Fokal Enfeksiyondan Kanıta Dayalı Periodontal Tıbbı

Ağız içindeki enfeksiyonların uzak organlarda hastalığa yol açabileceği düşüncesi yeni değildir. Yirminci yüzyılın başlarında fokal enfeksiyon yaklaşımı, kronik oral enfeksiyon odaklarının sistemik hastalıkların nedeni olabileceğini ileri sürmüş ve dönem dönem bilimsel kanıtın ötesine geçen radikal dental uygulamalara zemin hazırlamıştır. Daha sonraki yıllarda nedensellik için yeterli

kanıt bulunmaması bu yaklaşımın önemini azaltmıştır. Modern periodontal tıp ise fokal enfeksiyon teorisinin yeniden canlandırılması değildir; epidemiyoloji, immünoloji, moleküler biyoloji ve klinik girişim çalışmalarından elde edilen kanıtların birlikte ve eleştirel biçimde yorumlanmasına dayanır (Beck ve diğerleri, 2019; Loos & Feres, 2025).

Periodontal tıp kavramının modern biçimi özellikle 1990'lı yıllardan itibaren periodontal enfeksiyon ve inflamasyonun sistemik sonuçları üzerine artan araştırmalarla belirginleşmiştir. Zaman içinde odak, belirli bir periodontal mikroorganizmanın uzak bir hastalığı doğrudan oluşturduğu varsayımından; ortak risk faktörleri, düşük dereceli sistemik inflamasyon, immün yanıt, endotel fonksiyonu, metabolik kontrol ve çift yönlü etkileşimler gibi daha karmaşık modellere kaymıştır. Bu değişim periodontal tıbbın temel paradigma dönüşümünü yansıtır: ilişkiyi açıklamak için tek bir patojen ya da tek bir yolak yerine, bireyin biyolojik ve çevresel özelliklerini içeren çok faktörlü bir model benimsenmektedir (Beck ve diğerleri, 2019; Loos & Van Dyke, 2020; Loos & Feres, 2025).

1.3. İlişki, Çift Yönlülük ve Nedensellik

Periodontal tıp literatürünün doğru yorumlanmasında en önemli kavramlardan biri ilişki ile nedenselliğin birbirinden ayrılmasıdır. İki hastalığın aynı bireyde beklenenden daha sık görülmesi, tek başına birinin diğerine neden olduğunu göstermez. Yaş, sigara, sosyoekonomik durum, obezite, fiziksel aktivite, sağlık hizmetine erişim ve genetik yatkınlık gibi ortak belirleyiciler hem periodontal hem de sistemik hastalık riskini etkileyebilir. Bu nedenle epidemiyolojik birlikteliklerin değerlendirilmesinde karıştırıcı faktörlerin kontrolü ve farklı çalışma tasarımlarından gelen kanıtların birlikte ele alınması gerekir (Linden ve diğerleri, 2013).

Çift yönlülük ise iki hastalığın birbirinin biyolojik ortamını etkileyebilmesini ifade eder. Diabetes mellitus bunun en bilinen örneğidir: hiperglisemi periodontal inflamasyon ve doku yıkımını artırabilirken, periodontitisin oluşturduğu inflamatuvar yük glisemik kontrolü olumsuz etkileyebilir. Bununla birlikte çift yönlü biyolojik olasılık da otomatik olarak güçlü klinik nedensellik anlamına gelmez. Periodontal tıpta en güvenli yaklaşım; epidemiyolojik ilişkiyi, mekanistik olasılığı ve tedavi çalışmalarını ayrı kanıt katmanları olarak değerlendirmek ve sonuçları bu katmanların birlikte ne ölçüde desteklendiğine göre yorumlamaktır (Sanz ve diğerleri, 2018; Herrera ve diğerleri, 2023).

2. PERIODONTAL TIPIN BİYOLOJİK TEMELLERİ

2.1. Periodontal İnflamasyon ve Sistemik İnflamatuvar Yük

Periodontitisin sistemik sağlıkla ilişkilendirilmesindeki temel biyolojik kavram, kronik periodontal inflamasyonun yalnız lokal doku yıkımıyla sınırlı kalmayabilecek bir inflamatuvar yük oluşturmasıdır. Periodontal biyofilm konak

savunma mekanizmalarını sürekli uyarır; nötrofiller, makrofajlar, lenfositler ve stromal hücreler tarafından oluşturulan yanıt sırasında çok sayıda sitokin, kemokin, proteaz ve lipid mediyatörü üretilir. Hastalığın ilerlemesi, mikrobiyal uyarının varlığından çok, bu uyarıya verilen düzensiz ve sürdürülen konak yanıtıyla ilişkilidir (Cekici ve diğerleri, 2014; Hajishengallis ve diğerleri, 2020).

İnflame periodontal dokunun ülseratif cep epiteli ve zengin damar ağı, lokal ortam ile dolaşım arasında sürekli bir etkileşime izin verir. Günlük çiğneme, diş fırçalama ve periodontal dokuların mekanik uyarılması sırasında geçici bakteriyemi oluşabilmekte; bakteriyel ürünler ve inflamatuvar mediyatörler dolaşıma ulaşabilmektedir. Karaciğerde akut faz yanıtının uyarılması, dolaşımdaki lökositlerin aktivasyonu ve vasküler endotel üzerindeki etkiler, periodontal inflamasyonun sistemik yansımalarını açıklamak için öne sürülen başlıca mekanizmalardır (Hajishengallis & Chavakis, 2021).

Bu sistemik etki çoğu zaman yüksek şiddetli akut inflamasyon biçiminde değil, düşük dereceli ve süregelen bir inflamatuvar katkı şeklinde düşünülmelidir. Bu ayrım önemlidir; çünkü periodontitis tek başına sistemik hastalıkların bütün inflamatuvar yükünü açıklamaz. Daha çok sigara, adipöz doku inflamasyonu, metabolik bozukluklar ve kronik hastalıklarla birlikte toplam inflamatuvar yükün bileşenlerinden biri olabilir. Periodontal tıbbın biyolojik mantığı da bu katkıda bulunan yük kavramı üzerine kuruludur (Hajishengallis & Chavakis, 2021).

2.2. Mikrobiyal Yayılım, İmmün Yanıt ve Ortak Patojenik Yollar

Periodontal cepler, disbiyotik mikrobiyal toplulukların ve bunlara ait lipopolisakkarit, proteaz ve diğer virülans ürünlerinin konak dokularıyla yakın temas ettiği kronik inflamatuvar alanlardır. Periodontal kaynaklı mikroorganizmaların veya bileşenlerinin dolaşımda ve bazı uzak dokularda gösterilmiş olması, sistemik bağlantılar açısından biyolojik olasılığı destekler. Bununla birlikte modern periodontal tıp, sistemik etkileri yalnız 'bakterinin bir organa ulaşması' modeliyle açıklamaz. Mikrobiyal uyarı ile konak immün yanıtının birlikte değerlendirilmesi daha gerçekçi bir çerçevedir (Hajishengallis & Chavakis, 2021).

Bu çerçevede doğuştan ve adaptif bağışıklık yanıtları arasında kurulan ağ önem taşır. Nötrofil fonksiyonları, monosit-makrofaj aktivasyonu, Th17/Treg dengesi ve inflamatuvar sitokin ağları periodontal dokudaki hastalık aktivitesini belirlerken, benzer immün yollar diyabet, ateroskleroz ve romatoid artrit gibi birçok kronik hastalıkta da rol oynar. Dolayısıyla periodontitis ve sistemik hastalıklar arasındaki ortak biyoloji, çoğu zaman hastalığa özgü tek bir mekanizmadan değil, paylaşılan inflamatuvar ve immün yollardan oluşur. Bu durum biyolojik olasılığı güçlendirirken nedensellik yorumunda temkinli olmayı da gerektirir (Hajishengallis & Chavakis, 2021; Loos & Van Dyke, 2020).

2.3. İnflamatuvar Mediyatörler ve Biyobelirteçler

Periodontal inflamasyon sırasında interlökin-1 beta (IL-1 β), interlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α), interlökin-8 (IL-8), matriks metalloproteinazlar (özellikle MMP-8 ve MMP-9) ve prostaglandinler gibi çok sayıda mediyatör görev alır. Bu moleküllerin bir bölümü periodontal dokuda doku yıkımı ve osteoklast aktivasyonunu düzenlerken, bir bölümü sistemik dolaşımda ölçülebilir. C-reaktif protein (CRP) ise periodontal dokudan doğrudan üretilen bir belirteç olmaktan çok, başta IL-6 olmak üzere proinflamatuvar sinyallere yanıt olarak karaciğerde sentezlenen akut faz proteindir. Periodontitisli bireylerde CRP düzeylerinin ortalama olarak daha yüksek bulunması ve periodontal tedavi sonrasında düşebilmesi, periodontal inflamasyon ile sistemik inflamatuvar yük arasındaki ilişkiyi destekleyen bulgulardan biridir (Machado ve diğerleri, 2021).

Biyobelirteçler periodontal tıp açısından iki nedenle önemlidir. Birincisi, lokal periodontal inflamasyon ile sistemik biyoloji arasında ölçülebilir bir köprü sağlayabilirler. İkincisi, gelecekte hastaların biyolojik risk profillerinin daha iyi tanımlanmasına katkıda bulunabilirler. Bununla birlikte bir biyobelirtecin iki hastalıkta da yüksek olması, bu hastalıklar arasında nedensel ilişki olduğunu kanıtlamaz. CRP, IL-6 veya NLR gibi göstergeler birçok inflamatuvar durumda değişebildiğinden özgüllükleri sınırlıdır. Bu nedenle biyobelirteçler tek başına tanısal kanıt olarak değil, klinik bulgular ve diğer risk göstergeleriyle birlikte yorumlanmalıdır (Korte & Kinney, 2016; Machado ve diğerleri, 2021).

2.4. Oksidatif Stres ve Osteoimmünoloji

Reaktif oksijen türleri fizyolojik savunma mekanizmalarının bir parçasıdır; ancak üretim ile antioksidan savunma arasındaki dengenin bozulması oksidatif strese yol açar. Periodontitiste aktive nötrofiller ve diğer inflamatuvar hücreler önemli reaktif oksijen kaynaklarıdır. Oksidatif stres; lipid, protein ve DNA hasarına, redoks-duyarlı inflamatuvar yolların aktivasyonuna ve doku yıkımının sürmesine katkıda bulunabilir. Total antioksidan kapasite, total oksidan durum ve malondialdehit gibi göstergeler bu dengeyi araştırmak amacıyla kullanılmakla birlikte, rutin periodontal tanıda henüz standart biyobelirteçler değildir (Cekici ve diğerleri, 2014; Hajishengallis ve diğerleri, 2020).

Periodontal kemik kaybı aynı zamanda immün sistem ile kemik metabolizması arasındaki yakın ilişkiyi gösteren bir osteoimmünoloji örneğidir. RANK-RANKL-OPG eksen, inflamatuvar sinyallerin osteoklast farklılaşması ve aktivasyonuna aktarılmasında merkezi rol oynar. Benzer mekanizmaların romatoid artrit gibi inflamatuvar kemik kaybı hastalıklarında da bulunması, periodontal tıpta ortak patobiyolojik yollar kavramını destekler. Ancak ortak bir yolak paylaşılması, iki hastalıktan birinin diğerinin doğrudan nedeni olduğu anlamına gelmez (Tsukasaki, 2021).

2.5. Ortak Risk Faktörleri ve Sistemik Bağlam

Periodontal tıbbın biyolojik modelinde hastalıklar arasındaki ilişkiyi yalnız inflamasyon üzerinden okumak yeterli değildir. Sigara kullanımı, yaş, obezite, düşük fiziksel aktivite, beslenme örüntüleri, sosyoekonomik koşullar ve sağlık hizmetine erişim gibi faktörler hem periodontal hem sistemik hastalıkları etkileyebilir. Bu ortak belirleyiciler, gözlenen epidemiyolojik ilişkilerin bir bölümünü açıklayabilir; aynı zamanda gerçek biyolojik etkileşimlerin büyüklüğünü de değiştirebilir. Bu nedenle periodontal tıp, tek bir neden aramak yerine ortak risk faktörleri ile hastalığa özgü mekanizmaların birlikte değerlendirildiği çok katmanlı bir model gerektirir (Linden ve diğerleri, 2013; Loos & Van Dyke, 2020).

Tablo 1. Periodontal tıpta sistemik bağlantıları açıklayan temel biyolojik yollar

Biyolojik yol	Periodontal kaynak	Olası sistemik karşılık
Bakteriyemi ve mikrobiyal ürünler	Ülseratif cep epiteli, disbiyotik biyofilm	Doğuştan immün aktivasyon, endotel ve uzak doku etkileşimi
Sistemik inflamatuvar yük	IL-1 β , IL-6, TNF- α , kemokinler	Akut faz yanıtı, CRP artışı, lökosit aktivasyonu
Oksidatif stres	Artmış ROS üretimi ve antioksidan dengesizliği	Redoks-duyarlı inflamasyon ve doku hasarı
Osteoimmünolojik yollar	RANKL/OPG dengesinin rezorpsiyon lehine değişmesi	İnflamatuvar kemik kaybıyla ortak mekanizmalar
Ortak risk faktörleri	Sigara, yaş, obezite, davranışsal ve sosyal faktörler	Hem periodontal hem sistemik hastalık riskinin artması

Kaynak: Beck ve diğerleri (2019); Hajishengallis ve Chavakis (2021).

3. PERIODONTİTİS VE SİSTEMİK HASTALIKLAR

Periodontitis ile çok sayıda sistemik hastalık arasında ilişki bildirilmiş olmakla birlikte kanıtın gücü her hastalık için aynı değildir. Bu nedenle sistemik hastalıklar, periodontal tıp çerçevesinde aynı düzeyde kesinlik taşıyan bir liste olarak sunulmamalıdır. Diabetes mellitus ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar için epidemiyolojik ve mekanistik kanıtlar daha geniştir; bazı diğer hastalıklarda ise kanıtlar ağırlıklı olarak gözlemsel çalışmalara dayanır. Aşağıdaki bölümlerde amaç, her hastalık için ayrıntılı literatür dökümü yapmak

değil, periodontal tıp açısından klinik olarak anlamlı ilişkiyi ve bu ilişkinin biyolojik temelini özetlemektir (Beck ve diğerleri, 2019; Herrera ve diğerleri, 2023).

3.1. Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus, periodontal tıp alanında çift yönlü ilişki kavramının en iyi örneklerinden biridir. Özellikle yetersiz glisemik kontrol, periodontitisin görülme sıklığı ve şiddetiyle ilişkilidir. Kronik hiperglisemi; ileri glikasyon son ürünleri (AGE) ve bunların reseptörleri (RAGE), oksidatif stres, sitokin üretimi, nötrofil fonksiyonları ve doku onarımı üzerinden periodontal inflamatuvar yanıtı değiştirebilir. Böylece aynı mikrobiyal uyarı, metabolik olarak sağlıklı bireye göre daha yıkıcı bir periodontal yanıtla sonuçlanabilir (Sanz ve diğerleri, 2018).

İlişkinin diğer yönünde periodontitis, sistemik inflamatuvar yükü artırarak insülin sinyalizasyonu ve glisemik kontrol üzerinde olumsuz bir katkı oluşturabilir. Bu biyolojik çerçeve, periodontitisli diyabet hastalarında periodontal tedavinin yalnız oral sağlık açısından değil, metabolik kontrol açısından da araştırılmasına yol açmıştır. Cochrane derlemesi, periodontal tedavinin tip 2 diyabetli bireylerde HbA1c düzeyinde birkaç aylık dönemde klinik olarak anlamlı olabilecek mütevazı bir azalma sağlayabildiğini göstermiştir; ancak etkinin büyüklüğü ve sürekliliği çalışmalara göre değişmektedir (Simpson ve diğerleri, 2022).

Klinik açıdan çıkarım nettir: diyabetli bireylerde periodontal durum düzenli olarak değerlendirilmeli, periodontitis varsa tedavi edilmeli ve glisemik kontrol periodontal risk değerlendirmesinin bir parçası olmalıdır. Buna karşılık periodontal tedavi, diyabetin tıbbi tedavisinin alternatifi değildir. Periodontist ile hastayı izleyen hekim arasındaki iletişim özellikle yetersiz glisemik kontrol, komplikasyonlar veya cerrahi periodontal işlemler söz konusu olduğunda önem kazanır (Herrera ve diğerleri, 2023).

3.2. Kardiyovasküler Hastalıklar

Periodontitis ile aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki periodontal tıbbın en yoğun araştırılan alanlarından biridir. Gözlemsel çalışmalar, periodontitisin koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık ve diğer aterosklerotik sonuçlarla bağımsız ilişki gösterebildiğini bildirmiştir. Bu ilişki sigara, yaş, diyabet ve sosyoekonomik özellikler gibi ortak risk faktörleriyle kısmen açıklanabilse de, periodontal inflamasyonun vasküler biyoloji üzerinde ek bir etkisi olabileceğine ilişkin mekanistik kanıtlar bulunmaktadır (Sanz ve diğerleri, 2020).

Olası mekanizmalar arasında tekrarlayan bakteriyemi, mikrobiyal ürünlerin dolaşıma ulaşması, sistemik sitokin ve akut faz yanıtının artması, monosit aktivasyonu ve endotel fonksiyonunun etkilenmesi yer alır. Aterosklerozun kendisi de kronik inflamatuvar bir süreç olduğundan, periodontal inflamasyonun

mevcut vasküler inflamatuvar ortamı güçlendirebileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte bu biyolojik olasılık, periodontitisin miyokard enfarktüsü veya inmenin doğrudan nedeni olduğu anlamına gelmez.

Periodontal tedavi sonrasında CRP ve endotel fonksiyonu gibi bazı ara kardiyovasküler göstergelerde iyileşmeler bildirilmiştir. Ancak periodontal tedavinin miyokard enfarktüsü, inme veya kardiyovasküler mortalite gibi sert klinik sonuçları azalttığını göstermek için yeterli randomize kanıt bulunmamaktadır. Bu nedenle kardiyovasküler hastalığı olan bireylerde periodontitisin tanı ve tedavisi önerilirken, periodontal tedavi kardiyovasküler olayları önleyen bir tedavi olarak sunulmamalıdır (Sanz ve diğerleri, 2020; Herrera ve diğerleri, 2023).

3.3. Solunum Sistemi Hastalıkları

Periodontal sağlık ile solunum sistemi arasındaki ilişki, ağız boşluğu ile alt solunum yolları arasındaki anatomik ve mikrobiyolojik süreklilik nedeniyle özgün bir konuma sahiptir. Periodontal cepler ve dental biyofilm, özellikle savunma mekanizmaları zayıflamış bireylerde solunum yolu patojenleri için rezervuar görevi görebilir; aspirasyon ve inflamatuvar mediyatörler üzerinden alt solunum yollarını etkileyebilir. Bunun yanında periodontitis ve kronik solunum hastalıkları sigara, yaş, sosyoekonomik koşullar ve sistemik inflamasyon gibi ortak belirleyicileri paylaşır (Molina ve diğerleri, 2023).

Güncel kanıtlar periodontitis ile kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) arasında bağımsız bir ilişki bulunduğunu desteklemektedir. Astım ve obstrüktif uyku apnesi gibi diğer solunum durumlarında da ilişkiler bildirilmiş olmakla birlikte, bu alanlarda kanıt daha heterojendir. Solunum hastalıklarında kullanılan inhaler ilaçlar, ağız kuruluğu, ağızdan solunum, hastalık şiddeti ve sigara öyküsü periodontal durumu etkileyebileceğinden ilişkinin yorumlanmasında dikkate alınmalıdır (Molina ve diğerleri, 2023; Herrera ve diğerleri, 2023).

Özellikle yaşlı, frajil veya bakım bağımlı bireylerde oral bakım ile pnömoni arasındaki ilişki periodontal tıp açısından önemlidir. Bununla birlikte güncel Cochrane değerlendirmesi, profesyonel oral bakımın huzurevi kaynaklı pnömoni insidansını azalttığına ilişkin kanıtın düşük kesinlikte ve sonuçların belirsiz olduğunu; pnömoniye bağlı mortalitede ise olası bir azalma bulunabileceğini göstermektedir (Cao ve diğerleri, 2022). Ayrıca profesyonel oral bakım ile aktif periodontitis tedavisi aynı müdahale değildir. Bu nedenle oral bakım çalışmalarının sonuçları periodontal tedavinin pulmoner sonuçları iyileştirdiği biçiminde genellenmemelidir (Molina ve diğerleri, 2023).

3.4. Olumsuz Gebelik Sonuçları

Gebelik sırasında gelişen fizyolojik hormonal ve immün değişiklikler gingival inflamatuvar yanıtı etkileyebilir. Periodontitis ile preterm doğum, düşük doğum ağırlığı ve preeklampsi gibi olumsuz gebelik sonuçları arasındaki ilişki uzun

süredir araştırılmaktadır. Gözlemsel çalışmaların önemli bir bölümü ilişki bildirse de, sonuçlar periodontal hastalık tanımlarındaki farklılıklar, obstetrik risk faktörleri ve popülasyon özellikleri nedeniyle heterojendir (Sanz & Kornman, 2013; Machado ve diğerleri, 2023).

Biyolojik açıdan iki ana yol öne çıkmaktadır: periodontal mikroorganizmaların veya ürünlerinin hematogen yayılımı ve periodontal inflamasyonun sistemik inflamatuvar yanıt üzerinden fetoplasental birimi etkilemesi. Bu mekanizmalar biyolojik olasılık sağlar; ancak gözlemsel ilişkiyi tek başına nedenselliğe dönüştürmez. Nitekim gebelik sırasında uygulanan cerrahi olmayan periodontal tedavinin periodontal sağlığı iyileştirdiği ve genel olarak güvenli olduğu gösterilmiş olsa da, yüksek kaliteli müdahale çalışmalarında preterm doğum veya düşük doğum ağırlığını tutarlı biçimde azalttığı gösterilememiştir (Polyzos ve diğerleri, 2010; Schwendicke ve diğerleri, 2015).

Bu nedenle gebelikte periodontal bakımın gerekçesi öncelikle annenin oral sağlığını korumaktır. Gebelik, gerekli periodontal tedavinin ertelenmesini gerektiren bir durum olarak görülmemeli; ancak periodontal tedavi olumsuz gebelik sonuçlarını önleyen obstetrik bir müdahale olarak sunulmamalıdır. Gebelik planlayan bireylerde periodontal sağlığın önceden değerlendirilmesi ise koruyucu ağız sağlığı yaklaşımı açısından rasyoneldir (Sanz & Kornman, 2013; Schwendicke ve diğerleri, 2015).

3.5. Romatoid Artrit

Romatoid artrit (RA) ve periodontitis, farklı anatomik bölgeleri etkileşen kronik inflamasyon, immün disregülasyon ve inflamatuvar kemik kaybı gibi ortak özellikler taşır. Meta-analitik veriler iki hastalığın beklenenden daha sık birlikte görülebildiğini desteklemektedir; ancak ortak risk faktörleri ve kullanılan antromatizmal tedaviler ilişkinin yorumlanmasını güçleştirir (Hussain ve diğerleri, 2020).

RA-periodontitis ilişkisinin bilimsel açıdan en dikkat çekici yönü sitrülasyon ve anti-sitrüline protein antikorları (ACPA) etrafında gelişen mekanistik hipotezlerdir. Kronik periodontal inflamasyon sırasında konak PAD enzimlerinin aktivasyonu lokal sitrülasyonu artırabilir. Ayrıca *Porphyromonas gingivalis*'in bakteriyel peptidilarginin deiminaz (PPAD) üretmesi ve *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*'ın lökotoxin A aracılığıyla nötrofillerde hipersitrülasyonu tetikleyebilmesi, periodontal ortam ile RA otoimmünitesi arasında özgün biyolojik bağlantılar önermiştir. Bununla birlikte bu mekanizmalar, periodontitisin RA'yı doğrudan başlattığını kanıtlamaz (de Molon ve diğerleri, 2019; González-Febles & Sanz, 2021).

Cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrasında DAS28 ve bazı inflamatuvar göstergelerde kısa dönemli iyileşmeler bildirilmiştir. Ancak çalışmaların

örneklem büyüklükleri, takip süreleri ve RA ilaç tedavileri açısından heterojen olması, sistemik etkinin kesinliğini sınırlar (Sun ve diğerleri, 2021). Bu nedenle RA'lı bireylerde periodontitis standart endikasyonlarla tedavi edilmeli; olası romatolojik yararlar periodontal tedavinin temel amacı değil, araştırılmaya devam eden tamamlayıcı etkiler olarak görülmelidir.

3.6. Kronik Böbrek Hastalığı

Kronik böbrek hastalığı (KBH), kronik inflamasyon, oksidatif stres, immün fonksiyon değişiklikleri ve çoklu komorbiditelerle seyreden sistemik bir durumdur. Periodontitis ile KBH arasında çift yönlü olabilecek bir ilişki öne sürülmüştür. Böbrek fonksiyon bozukluğu; üremik ortam, ilaçlar, tükürük değişiklikleri ve bağışıklık yanıtındaki farklılıklar üzerinden periodontal sağlığı etkileyebilirken, periodontal inflamasyon toplam sistemik inflamatuvar yüke katkıda bulunabilir (Serni ve diğerleri, 2023).

Gözlemsel veriler periodontitis ile böbrek fonksiyon göstergeleri ve KBH varlığı arasında ilişki bildirirse de, bu alanda diyabet, hipertansiyon, yaş ve sigara gibi güçlü ortak karıştırıcılar bulunmaktadır. Periodontal tedavinin renal sonuçlarını iyileştirdiğini gösterecek kanıt sınırlıdır. Bu nedenle KBH-periodontitis ilişkisi, biyolojik olarak anlamlı ve klinik farkındalık gerektiren; ancak nedensellik ve tedavi etkileri açısından daha güçlü çalışmalara ihtiyaç duyulan bir alan olarak değerlendirilmelidir (Serni ve diğerleri, 2023).

3.7. Obezite ve Metabolik Sendrom

Obezite ve metabolik sendrom, periodontal tıpta ortak risk faktörleri ve sistemik düşük dereceli inflamasyon kavramlarını bir araya getiren önemli örneklerdir. Adipöz doku yalnız enerji depolayan bir yapı değil; adipokinler ve inflamatuvar mediyatörler üreten metabolik olarak aktif bir organdır. Özellikle visseral yağlanma, insülin direnci ve kronik inflamatuvar durum periodontal dokuların inflamatuvar yanıtını etkileyebilir. Buna karşılık periodontitis de toplam inflamatuvar yüke katkıda bulunabilir (Campos ve diğerleri, 2022).

Meta-analitik veriler metabolik sendromun bileşenleri ile periodontitis arasında ilişki bulunduğunu desteklemekle birlikte, ilişkinin büyüklüğü kullanılan metabolik ve periodontal tanı ölçütlerine göre değişmektedir (Campos ve diğerleri, 2022). Kilo yönetimi, fiziksel aktivite ve sigaranın bırakılması gibi yaşam tarzı yaklaşımları hem genel sağlık hem periodontal sağlık açısından ortak yarar potansiyeli taşır. Bu nedenle periodontal tıp açısından obezite ve metabolik bozukluklar, periodontal risk profilinin ve bireyselleştirilmiş koruyucu yaklaşımın parçası olarak değerlendirilmelidir.

3.8. Nörodejeneratif Hastalıklar

Periodontitis ile bilişsel gerileme ve Alzheimer hastalığı arasındaki olası ilişki son yıllarda artan ilgi görmektedir. Kronik sistemik inflamasyon, mikrobiyal

ürünlerin dolaşıma geçişi, nöroinflamasyon ve vasküler risk faktörleri olası bağlantı yolları olarak tartışılmaktadır. Gözlemsel çalışmalar periodontitis ile demans veya bilişsel bozukluk arasında ilişki bildirirse de ters nedensellik önemli bir sorundur: bilişsel gerileme oral hijyenin bozulmasına, dental bakımın azalmasına ve periodontal hastalığın ilerlemesine yol açabilir (Asher ve diğerleri, 2022).

Bu nedenle nörodejeneratif hastalıklar periodontal tıbbın gelişmekte olan alanlarından biri olarak görülmelidir. Mevcut gözlemsel kanıtlar periodontal tedavinin demansı önlediğini veya nörodejeneratif hastalığın seyrini değiştirdiğini göstermemektedir. Bununla birlikte bilişsel bozukluğu olan bireylerde oral hijyen desteği, bakım veren eğitimi ve düzenli periodontal takip; ağrı, enfeksiyon, diş kaybı ve beslenme sorunlarının önlenmesi açısından doğrudan klinik değere sahiptir (Asher ve diğerleri, 2022).

Tablo 2. Periodontitis-sistemik hastalık ilişkilerinin periodontal tıp açısından kısa yorumu

Durum	İlişkinin ana çerçevesi	Tedavi kanıtının yorumu	Klinik mesaj
Diabetes mellitus	Güçlü çift yönlü biyolojik ve klinik ilişki	HbA1c'de mütevazı kısa dönem iyileşme	Periodontal değerlendirme diyabet bakımına entegre edilmelidir
Kardiyovasküler hastalık	Bağımsız epidemiyolojik ilişki ve biyolojik olasılık	Ara göstergelerde iyileşme; sert sonlanım kanıtı yetersiz	Periodontitis tedavi edilmeli, KV olay önleme iddiası yapılmamalıdır
Solunum hastalıkları	KOAH için daha güçlü; diğer durumlarda değişken kanıt	Oral bakım yararlı olabilir; periodontal tedavi verisi sınırlı	Oral hijyen ve periodontal bakım özellikle riskli bireylerde önemlidir
Gebelik sonuçları	Gözlemsel ilişki; heterojen kanıt	Periodontal sağlık düzelir; obstetrik sonlanım yararı tutarsız	Gebelikte gerekli periodontal bakım güvenle planlanmalıdır
Romatoid artrit	Ortak inflamasyon + sitrülinsasyon/ACPA hipotezi	Kısa dönem RA aktivitesinde olası ek yarar	Periodontal tedavi RA tedavisinin alternatifi değildir
KBH / obezite / nörodejenerasyon	Biyolojik olasılık ve gözlemsel birliktelikler	Sistemik sonlanımlar için kanıt sınırlı	Risk faktörleri ve bakım gereksinimleri bireyselleştirilmelidir

Kaynak: Sanz ve diğerleri (2018, 2020); Herrera ve diğerleri (2023); Molina ve diğerleri (2023); Hussain ve diğerleri (2020).

4. PERIODONTAL TEDAVİNİN SİSTEMİK ETKİLERİ

4.1. Lokal İnflamasyonun Kontrolünden Sistemik Yanıt

Periodontal tedavinin temel amacı periodontal inflamasyonu kontrol altına almak, hastalık progresyonunu durdurmak, fonksiyonel dentisyonu korumak ve hastanın yaşam kalitesini iyileştirmektir. Periodontal tıp açısından ek soru, lokal inflamasyonun azaltılmasının sistemik biyolojik göstergelerde veya sistemik hastalıkların klinik seyrinde ölçülebilir bir değişiklik oluşturup oluşturmadığıdır. Bu soru önemlidir; ancak periodontal tedavinin değerini sistemik bir yararın gösterilmesine bağlamak doğru değildir. Periodontitis kendi başına tedavi gerektiren kronik bir hastalıktır.

Cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrasında kısa dönemde geçici bir sistemik inflamatuvar yanıt oluşabilse de, iyileşme döneminde periodontal inflamatuvar yük azalır. Meta-analizlerde CRP gibi sistemik inflamasyon göstergelerinde düşüş bildirilmesi, lokal periodontal tedavinin dolaşımdaki inflamatuvar profile yansıyabileceğini desteklemektedir. Benzer biçimde diyabette HbA1c, kardiyovasküler alanda bazı vasküler ve inflamatuvar ara göstergeler ve RA'da DAS28 gibi hastalığa özgü veya hastalıkla ilişkili ölçümlerde iyileşmeler rapor edilmiştir (Machado ve diğerleri, 2021; Sanz ve diğerleri, 2020; Simpson ve diğerleri, 2022; Sun ve diğerleri, 2021).

4.2. Biyolojik Etki ile Klinik Sonlanım Arasındaki Fark

Periodontal tıp literatüründe en önemli yorum hatalarından biri, bir biyobelirteçteki değişimin doğrudan klinik hastalık sonucuna eşit kabul edilmesidir. Örneğin CRP'nin azalması sistemik inflamatuvar yükte bir değişimi gösterebilir; ancak tek başına miyokard enfarktüsü veya inme riskinin azaldığını kanıtlamaz. Benzer şekilde HbA1c'deki mütevazı azalma metabolik açıdan anlamlı olabilir, fakat diyabetin tıbbi tedavisinin yerine geçmez. RA'da DAS28 değişimi veya gebelikte periodontal inflamasyonun azalması da aynı biçimde hastalığa özgü sert klinik sonlanımların değiştiğini otomatik olarak göstermez.

Bu ayrım, periodontal tedavinin sistemik etkilerini küçümsemek için değil, kanıtın doğru düzeyde ifade edilmesi için gereklidir. Periodontal tedavinin sistemik biyoloji üzerinde ölçülebilir etkiler oluşturabilmesi periodontal tıp kavramını destekler. Buna karşılık sistemik hastalıkların morbidite veya mortalitesini değiştirdiğini söylemek için yeterli süre, örneklem büyüklüğü ve uygun klinik sonlanımlara sahip randomize çalışmalar gerekir. Güncel kanıtlar bu düzeyde bütün hastalıklar için ulaşmış değildir.

4.3. Tedavinin Sistemik Anlamının Klinik Yorumu

Klinisyen açısından en dengeli yaklaşım, periodontal tedavinin öncelikle periodontal endikasyonlarla uygulanması ve olası sistemik yararların hastaya kanıt düzeyine uygun biçimde aktarılmasıdır. Diyabetli hastada glisemik kontrol

üzerinde ek yarar olasılığı, kardiyovasküler hastada inflamatuvar yükün azaltılması veya RA'da hastalık aktivitesindeki olası kısa dönem değişimler değerli olabilir; ancak bunlar tıbbi tedavinin yerine geçen etkiler değildir. Bu yaklaşım hem periodontal tedavinin önemini korur hem de periodontal tıbbın nedensellik sınırlarını aşan iddialardan uzak durmasını sağlar (Sanz ve diğerleri, 2020; Simpson ve diğerleri, 2022; Sun ve diğerleri, 2021).

5. PERIODONTAL TIPTA KLİNİK VE KİŞİSELLEŞTİRİLMİŞ YAKLAŞIM

5.1. Sistemik Anamnez ve Bireysel Risk Profili

Periodontal tıbbın klinik pratiğe en doğrudan katkısı, periodontal hastanın sistemik ve davranışsal bağlamıyla birlikte değerlendirilmesidir. Yaş, sigara kullanımı ve paket-yıl, glisemik durum, vücut ağırlığı, kardiyovasküler risk, kullanılan ilaçlar, solunum hastalıkları, immünmodülatör tedaviler ve sosyal-davranışsal faktörler periodontal prognozu ve tedavi planını etkileyebilir. Bu nedenle ayrıntılı tıbbi anamnez yalnız işlem güvenliği için değil, periodontal riskin anlaşılması için de gereklidir (Herrera ve diğerleri, 2023; Tonetti ve diğerleri, 2018).

2017 periodontitis sınıflamasında evreleme hastalığın şiddeti ve tedavi karmaşıklığını, derecelendirme ise progresyon hızı ve risk profilini değerlendirmeye yönelmiştir. Sigara ve diyabetin derece modifiye edicileri olarak sisteme dahil edilmesi, periodontal tıp yaklaşımının sınıflama düzeyindeki somut yansımalarından biridir (Tonetti ve diğerleri, 2018). Bu yapı, periodontal hastalığın yalnız mevcut doku kaybıyla değil, bireyin gelecekteki hastalık davranışını etkileyebilecek özellikleriyle birlikte değerlendirilmesi gerektiğini vurgular.

5.2. Biyobelirteçler: Araştırmadan Kliniğe

Geleneksel periodontal tanı; sondalama cep derinliği, klinik ataşman düzeyi, sondalamada kanama ve radyografik kemik kaybı gibi geçmiş ve mevcut doku hasarını gösteren klinik ölçümlere dayanır. Biyobelirteç araştırmalarının temel hedefi ise hastalık aktivitesini, gelecekteki progresyon riskini veya tedavi yanıtını daha erken ve biyolojik olarak daha özgül biçimde değerlendirebilmektir. Gingival oluk sıvısı ve tükürük, periodontal dokulara yakınlığı ve minimal invaziv örnekleme olanağı nedeniyle bu amaçla özellikle ilgi çekmektedir (Korte & Kinney, 2016).

MMP-8, IL-1 β , IL-6, TNF- α , CRP ve çeşitli mikrobiyal veya metabolik göstergeler periodontal araştırmalarda yoğun biçimde incelenmiştir. Bununla birlikte tek bir biyobelirtecin farklı popülasyonlarda yeterli duyarlılık, özgüllük ve öngörü gücüyle rutin periodontal tanının yerini aldığı söylenemez. Biyobelirteç düzeyleri örnekleme yöntemi, sigara, sistemik hastalık, ilaç kullanımı ve laboratuvar yöntemlerinden etkilenebilir. Bu nedenle

biyobelirteçlerin klinik kullanımı, konvansiyonel periodontal değerlendirmeyi tamamlayabilecek bir araştırma alanı olarak görülmeli; rutin kullanım için standardizasyon ve prospektif doğrulama gerekliliği göz önünde bulundurulmalıdır (Korte & Kinney, 2016; Loos & Feres, 2025).

5.3. Kişiselleştirilmiş ve Hassas Periodontoloji

Kişiselleştirilmiş tıp, hastalık yönetimini ortalama hasta üzerinden değil, bireyin biyolojik, çevresel ve davranışsal özellikleri üzerinden şekillendirmeyi amaçlar. Hassas (precision) periodontoloji de benzer biçimde klinik fenotipin ötesine geçerek genetik yatkınlık, sistemik hastalıklar, yaşam tarzı, inflamatuvar profil ve tedavi yanıtı gibi çoklu veri katmanlarını bir araya getirmeyi hedefler. Bu yaklaşım, aynı klinik periodontitis tanısına sahip iki bireyin hastalık progresyonu ve tedavi gereksinimlerinin aynı olmayabileceği gerçeğine dayanır (Knight & Thomson, 2018; Loos & Feres, 2025).

Kişiselleştirilmiş periodontal bakım bugün bütünüyle genomik veya omik testlere dayanan bir uygulama değildir. Klinik pratikte kişiselleştirme; sigara bırakma desteği, glisemik kontrolün dikkate alınması, hastanın plak kontrol kapasitesine göre eğitim verilmesi, destekleyici periodontal tedavi aralıklarının risk düzeyine göre belirlenmesi ve sistemik durumla uyumlu tedavi planlanması gibi temel adımlarla başlar. Gelişen biyobelirteçler, omik yaklaşımlar ve dijital karar destek sistemleri bu yaklaşımı gelecekte daha ayrıntılı hale getirebilir; ancak mevcut teknolojilerin klinik geçerliliği ile araştırma potansiyeli birbirinden ayrılmalıdır (Knight & Thomson, 2018; Loos & Feres, 2025).

5.4. Disiplinlerarası Yaklaşım

Periodontal tıp, diş hekimi ile hekim arasındaki iletişimi yalnız konsültasyon gerektiren cerrahi işlemlerle sınırlamaz. Periodontitis ve diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar ve bazı solunum hastalıkları arasındaki kanıtlar; diş hekimliği ve birinci basamak sağlık hizmetlerinin ortak risk faktörleri, erken farkındalık ve hasta eğitimi açısından birbirini tamamlayabileceğini göstermektedir. EFP ve WONCA Europe ortak konsensusu, periodontitisin kronik bulaşıcı olmayan hastalıklar çerçevesinde ele alınmasını ve oral sağlık profesyonelleri ile aile hekimleri arasındaki iş birliğinin güçlendirilmesini önermektedir (Herrera ve diğerleri, 2023).

Bu iş birliğinin sınırları da açık olmalıdır. Diş hekimi sistemik hastalık tanısı koymak yerine risk işaretlerini fark ederek uygun yönlendirmeyi yapmalı; hekim ise periodontal hastalığın genel sağlıkla ilişkisini dikkate alarak gerekli dental değerlendirmeyi teşvik etmelidir. Böylece periodontal tıp, uzmanlık sınırlarını belirsizleştiren değil, farklı disiplinlerin birbirini tamamladığı bir bakım modeli oluşturur.

Tablo 3. Periodontal tıpta klinik kararın katmanları

Katman	Değerlendirilen unsur	Klinik karşılığı
Periodontal fenotip	PPD, CAL, BOP, kemik kaybı, diş kaybı	Evre, tedavi gereksinimi ve prognoz
Sistemik profil	Diyabet, KV risk, solunum/romatolojik hastalık, ilaçlar	Risk modifikasyonu ve tedavi güvenliği
Davranışsal/çevresel profil	Sigara, oral hijyen, beslenme, bakım uyumu	Koruyucu strateji ve destekleyici bakım sıklığı
Biyolojik profil	Araştırma düzeyinde inflamatuvar, mikrobiyal ve omik göstergeler	Gelecekte daha hassas risk ve yanıt sınıflaması
Disiplinlerarası iletişim	Hekim-diş hekimi bilgi paylaşımı ve yönlendirme	Bütüncül kronik hastalık yönetimi

Kaynak: Tonetti ve diğerleri (2018); Herrera ve diğerleri (2023); Knight ve Thomson (2018); Loos ve Feres (2025).

6. SONUÇ VE GELECEK PERSPEKTİFİ

Periodontal tıp, periodontitis ile sistemik hastalıklar arasında bağlantılar sıralayan bir alan olmanın ötesinde, periodontal hastalığı bireyin genel sağlık durumu içinde değerlendiren bir düşünme biçimidir. Bu yaklaşımın merkezinde kronik periodontal inflamasyonun sistemik inflamatuvar yüke katkısı, mikrobiyal ve immün etkileşimler, ortak risk faktörleri ve bazı hastalıklarda çift yönlü biyolojik ilişkiler yer alır. Bununla birlikte kanıtın gücü bütün sistemik hastalıklar için aynı değildir ve epidemiyolojik birliktelik nedensellikte eş anlamlı değildir.

Güncel kanıtlar diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar ve bazı solunum hastalıkları başta olmak üzere periodontal ve sistemik sağlık arasındaki ilişkinin klinik olarak göz ardı edilmemesi gerektiğini göstermektedir. Periodontal tedavinin sistemik inflamatuvar belirteçler ve bazı hastalığa özgü ara sonuçlar üzerinde olumlu etkileri bulunabilse de, bu etkilerin sistemik hastalıkların tıbbi tedavisinin yerine geçtiği veya bütün sert klinik sonuçlarını değiştirdiği ileri sürülemez. Periodontal tedavinin temel gerekçesi periodontal sağlığın korunmasıdır; sistemik yararlar kanıt düzeyine göre ek kazanımlar olarak değerlendirilmelidir.

Periodontal tıbbın geleceği, klinik periodontal ölçümlerin sistemik risk profili, biyobelirteçler, omik veriler ve dijital karar destek araçlarıyla daha anlamlı biçimde bütünleştirilmesine bağlıdır. Ancak teknolojik yeniliklerin klinik uygulamaya geçebilmesi için biyobelirteçlerin standardizasyonu, farklı popülasyonlarda doğrulanması, maliyet-etkinliğinin gösterilmesi ve gerçek hasta sonuçlarını iyileştirdiğinin kanıtlanması gerekir. Bu nedenle geleceğin hassas periodontolojisi, yalnız daha fazla veri üretmekten çok, doğru veriyi doğru klinik soruya bağlayabilen modeller geliştirmelidir (Loos & Feres, 2025).

Sonuç olarak periodontal tıp, oral ve sistemik sağlığı birbirinden bağımsız alanlar olarak görmek yerine ortak biyolojik ve davranışsal belirleyiciler içinde değerlendiren bütüncül bir ereve sunmaktadır. Bu çerçevenin klinik değeri; nedenselliği abartmadan riskleri tanımak, periodontal hastalığı etkin biçimde tedavi etmek, hastayı bireysel özellikleriyle değerlendirmek ve gerektiğinde tıpdış hekimliği iř birliğini güçlendirmektir. Periodontal tıbbın olgunlaşması, bilimsel ihtiyat ile klinik bütüncüllük arasındaki bu dengenin korunmasına bağlıdır.

KAYNAKLAR

- Asher, S., Stephen, R., Mäntylä, P., Suominen, A. L., Solomon, A., & Suominen, M. H. (2022). Periodontal health, cognitive decline, and dementia: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Journal of the American Geriatrics Society*, 70(9), 2695–2709. doi:10.1111/jgs.17978
- Beck, J. D., Papapanou, P. N., Philips, K. H., & Offenbacher, S. (2019). Periodontal medicine: 100 years of progress. *Journal of Dental Research*, 98(10), 1053–1062. doi:10.1177/0022034519846113
- Campos, J. R., Martins, C. C., Faria, S. F. S., Carvalho, A. P., Pereira, A. G., Costa, F. O., & Cota, L. O. M. (2022). Association between components of metabolic syndrome and periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Investigations*, 26(9), 5557–5574. doi:10.1007/s00784-022-04583-x
- Cao, Y., Liu, C., Lin, J., Ng, L., Needleman, I., Walsh, T., & Li, C. (2022). Oral care measures for preventing nursing home-acquired pneumonia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 11, CD012416. doi:10.1002/14651858.CD012416.pub3
- Cekici, A., Kantarci, A., Hasturk, H., & Van Dyke, T. E. (2014). Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology 2000*, 64(1), 57–80. doi:10.1111/prd.12002
- de Molon, R. S., Rossa, C., Jr., Thurlings, R. M., Cirelli, J. A., & Koenders, M. I. (2019). Linkage of periodontitis and rheumatoid arthritis: Current evidence and potential biological interactions. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(18), 4541. doi:10.3390/ijms20184541
- González-Febles, J., & Sanz, M. (2021). Periodontitis and rheumatoid arthritis: What have we learned about their connection and their treatment? *Periodontology 2000*, 87(1), 181–203. doi:10.1111/prd.12385
- Hajishengallis, G., & Chavakis, T. (2021). Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. *Nature Reviews Immunology*, 21(7), 426–440. doi:10.1038/s41577-020-00488-6
- Hajishengallis, G., Chavakis, T., & Lambris, J. D. (2020). Current understanding of periodontal disease pathogenesis and targets for host-modulation therapy. *Periodontology 2000*, 84(1), 14–34. doi:10.1111/prd.12331
- Herrera, D., Sanz, M., Shapira, L., Brotons, C., Chapple, I., Frese, T., ... Vinker, S. (2023). Association between periodontal diseases and cardiovascular diseases, diabetes and respiratory diseases: Consensus report of the Joint Workshop by the European Federation of Periodontology (EFP) and the European arm of the World Organization of Family Doctors (WONCA Europe). *Journal of Clinical Periodontology*, 50(6), 819–841. doi:10.1111/jcpe.13807

- Hussain, S. B., Botelho, J., Machado, V., Zehra, S. A., Mendes, J. J., Ciurtin, C., ... D'Aiuto, F. (2020). Is there a bidirectional association between rheumatoid arthritis and periodontitis? A systematic review and meta-analysis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 50(3), 414–422. doi:10.1016/j.semarthrit.2020.01.009
- Knight, E. T., & Thomson, W. M. (2018). A public health perspective on personalized periodontics. *Periodontology 2000*, 78(1), 195–200. doi:10.1111/prd.12228
- Korte, D. L., & Kinney, J. (2016). Personalized medicine: An update of salivary biomarkers for periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 70(1), 26–37. doi:10.1111/prd.12103
- Linden, G. J., Lyons, A., & Scannapieco, F. A. (2013). Periodontal systemic associations: Review of the evidence. *Journal of Clinical Periodontology*, 40(Suppl. 14), S8–S19. doi:10.1111/jcpe.12064
- Loos, B. G., & Feres, M. (2025). Periodontal medicine: The past, the present, the future. *Journal of Periodontal Research*, 60(10), 943–946. doi:10.1111/jre.70052
- Loos, B. G., & Van Dyke, T. E. (2020). The role of inflammation and genetics in periodontal disease. *Periodontology 2000*, 83(1), 26–39. doi:10.1111/prd.12297
- Machado, V., Botelho, J., Escalda, C., Hussain, S. B., Luthra, S., Mascarenhas, P., ... D'Aiuto, F. (2021). Serum C-reactive protein and periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Immunology*, 12, 706432. doi:10.3389/fimmu.2021.706432
- 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. doi:10.3390/jcm12113635
- Molina, A., Huck, O., Herrera, D., & Montero, E. (2023). The association between respiratory diseases and periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, 50(6), 842–887. doi:10.1111/jcpe.13767
- Papapanou, P. N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D. H., ... Tonetti, M. S. (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 Clinical Periodontology*, 45(Suppl. 20), S162–S170. doi:10.1111/jcpe.12946
- Polyzos, N. P., Polyzos, I. P., Zavos, A., Valachis, A., Mauri, D., Papanikolaou, E. G., ... Messinis, I. E. (2010). Obstetric outcomes after treatment of periodontal disease during pregnancy: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 341, c7017. doi:10.1136/bmj.c7017

- Sanz, M., Ceriello, A., Buysschaert, M., Chapple, I., Demmer, R. T., Graziani, F., ... Vegh, D. (2018). Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: Consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International Diabetes Federation and the European Federation of Periodontology. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(2), 138–149. doi:10.1111/jcpe.12808
- Sanz, M., Del Castillo, A. M., Jepsen, S., Gonzalez-Juanatey, J. R., D'Aiuto, F., Bouchard, P., ... Wimmer, G. (2020). Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report. *Journal of Clinical Periodontology*, 47(3), 268–288. doi:10.1111/jcpe.13189
- Sanz, M., & Kornman, K. (2013). Periodontitis and adverse pregnancy outcomes: Consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *Journal of Clinical Periodontology*, 40(Suppl. 14), S164–S169. doi:10.1111/jcpe.12083
- Schwendicke, F., Karimbux, N., Allareddy, V., & Gluud, C. (2015). Periodontal treatment for preventing adverse pregnancy outcomes: A meta- and trial sequential analysis. *PLoS ONE*, 10(6), e0129060. doi:10.1371/journal.pone.0129060
- Serni, L., Caroti, L., Barbato, L., Nieri, M., Serni, S., Cirami, C. L., & Cairo, F. (2023). Association between chronic kidney disease and periodontitis: A systematic review and metanalysis. *Oral Diseases*, 29(1), 40–50. doi:10.1111/odi.14062
- Simpson, T. C., Clarkson, J. E., Worthington, H. V., MacDonald, L., Weldon, J. C., Needleman, I., ... Twigg, J. (2022). Treatment of periodontitis for glycaemic control in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4, CD004714. doi:10.1002/14651858.CD004714.pub4
- Sun, J., Zheng, Y., Bian, X., Ge, H., Wang, J., & Zhang, Z. (2021). Non-surgical periodontal treatment improves rheumatoid arthritis disease activity: A meta-analysis. *Clinical Oral Investigations*, 25(8), 4975–4985. doi:10.1007/s00784-021-03807-w
- 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 Clinical Periodontology*, 45(Suppl. 20), S149–S161. doi:10.1111/jcpe.12945
- Tsukasaki, M. (2021). RANKL and osteoimmunology in periodontitis. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 39(1), 82–90. doi:10.1007/s00774-020-01165-3

BÖLÜM 3

Periodontal Wound Healing

Beyza Nur Şahin¹
Hacer Umay Uğurlu²

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Giresun Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji ABD
0000-0001-7697-6841

² Dt., Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji ABD
0009-0009-7588-0851

Introduction

Periodontium is a complex, dynamic anatomical structure consisting of four principal tissues: gingiva, periodontal ligament (PDL), cementum and alveolar bone (Cho, Kim, Lee, Ku, & Seol, 2021; Srivastava, Dwivedi, & Sharma, 2022). This structure functions as the supporting apparatus responsible for retaining teeth and accommodating mechanical forces during function (Palumbo, 2011) but may be harmed or completely lost due to periodontal diseases or trauma (Polimeni, Xiropaidis, & Wikesjö, 2006). Periodontal diseases represent chronic inflammatory conditions affecting the tooth-supporting tissues (Harvey, 2017; Kinane, Stathopoulou, & Papapanou, 2017). Gingivitis, the mildest form of periodontal disease, is confined to the gingival tissues. Untreated gingivitis can progress to periodontitis, characterized by the extension of inflammation into the PDL and alveolar bone, along with the formation of deep periodontal pockets (Kinane et al., 2017). Clinically, the damages to the periodontal architecture impair the function and integrity of the tissues (Kaigler, Rasperini, Ivanovski, & Giannobile, 2022). Untreated periodontitis leads to progressive tissue destruction, ultimately resulting in loss of multiple teeth at an early age (Kinane et al., 2017; Natto, Aladmawy, Alasqah, & Papas, 2014).

1. Periodontal Wound Healing

The goal of periodontal therapy is to facilitate healing by controlling inflammation and preserve the long-term health of the teeth and periodontium (Kinane et al., 2017). Each component of the periodontium possesses a unique physiological structure; therefore, understanding that each tissue follows a distinct healing pathway is essential for managing periodontal wound healing (Nanci & Bosshardt, 2006).

Histologically, the following different types of healing are observed in the periodontium: repair, reattachment, new attachment, regeneration, resorption, ankylosis (Kaigler et al., 2022) (Table 1).

Table 1. Types of Periodontal Wound Healing

Type	Description
Repair	The original structure and function of healthy tissue are not restored, a gingival sulcus at the same level as the base of the previous periodontal pocket is achieved. This type of healing is typically characterized by the formation of a long junctional epithelium.
Reattachment	Reattachment of the gingiva to areas where it has been mechanically removed.
New Attachment	Insertion of new periodontal ligament fibers to the new cementum on the root surface exposed due to disease.
Regeneration	Reproduction of damaged periodontal tissues. Thus, the structure and function of the tissues are restored.
Resorption	Loss of a part of the root, may be idiopathic or associated with a condition.
Ankylosis	The fusion between the root and the alveolar bone.

(Kaigler et al., 2022; Wikesjö & Selvig, 1999)

Regeneration is considered the ideal type of healing for the long-term success of dentition (Srivastava et al., 2022). While regeneration is the ultimate goal for the long-term success of the dentition, achieving perfect anatomical and functional restoration without any scarring is clinically challenging (Wikesjö & Selvig, 1999).

2. Phases of Periodontal Wound Healing

The periodontal wound healing process consists of four overlapping stages: hemostasis, inflammation, proliferation, and remodeling (Eming, Martin, & Tomic-Canic, 2014; Guo & DiPietro, 2010).

2.1. Hemostasis: Traumatic injuries induce tissue vascular damage, triggering bleeding (Susin et al., 2015). This rapidly engages molecular cascades that result in blood clot formation. While protecting the wound site from external factors, the resulting clot also acts as a provisional matrix for cellular migration (Nikoloudaki, Creber, & Hamilton, 2020). Platelets and their secreted growth factors constitute the main components of this stage (Weinreb, 2015).

2.2. Inflammation: Growth factors involved in blood clot formation are responsible for recruiting inflammatory cells to the wound site and organizing granulation tissue (Kaigler et al., 2022). Neutrophils and monocytes migrate first

to clear necrotic debris and bacteria through phagocytosis (Garlet & Giannobile, 2018; Weinreb, 2015). By the third day, this inflammatory response shifts into a late phase dominated by the arrival of macrophages (Garlet & Giannobile, 2018; Nikoloudaki et al., 2020). Macrophages phagocytose apoptotic cells (polymorphonuclear leukocytes and erythrocytes) and play a pivotal role in transitioning to the proliferative phase by releasing active molecules that recruit additional inflammatory, fibroblastic and endothelial cells (Garlet & Giannobile, 2018).

2.3. Proliferation: Cytokines and growth factors secreted by macrophages stimulate the migration and proliferation of fibroblasts, endothelial cells and smooth muscle cells to the area. Endothelial cells drive angiogenesis to form new blood vessels, while fibroblasts actively synthesize collagen. As cell-to-cell and cell-to-matrix connections are established, cell-rich granulation tissue is formed. By the seventh day, granulation tissue dominates the wound site, undergoes maturation and remodeling (Aukhil, 2000; Kaigler et al., 2022; Nikoloudaki et al., 2020).

2.4. Remodeling: Fibroblasts produce a new collagen-rich matrix to replace the provisional extracellular matrix. One week following injury, once the collagen matrix has been synthesized, specific fibroblasts differentiate into myofibroblasts and express α -smooth muscle actin, thereby initiating wound contraction. Endothelial cells responsible for angiogenesis enter the provisional wound matrix to construct vascular structures. As the provisional matrix matures, those that have completed their function undergo apoptosis, which reduces the density of vascular units. Healing of the injured site may occur via regeneration or repair, determined by the availability of specific cell types and inductive signals in the microenvironment (Aukhil, 2000; Kaigler et al., 2022; Nikoloudaki et al., 2020).

3. The Competition Among Tissues and the Fate of Healing

The periodontium is a composite structure comprising both soft and hard tissues. These physiologically distinct tissues exhibit a healing mechanism far more complex and difficult to elucidate than that of epidermal wounds (Kaigler et al., 2022; Nauta, Gurtner, & Longaker, 2011). The ultimate healing outcome relies on the presence or absence of specific cell types and signaling molecules needed to restore lost periodontal tissues (Grzesik & Narayanan, 2002; Polimeni et al., 2006). According to Melcher's principle, the cell type first colonizing the root surface dictates the nature of the healing response (Melcher, 1976). A key point to consider here is that gingival tissue displays a higher turnover rate than other periodontal tissues (cementum, PDL and alveolar bone) (Kaigler et al., 2022; Melcher, 1976).

Following non-surgical periodontal therapy, the gingival epithelium migrates along the root surface, forming a structure known as long junctional epithelium

(LJE) (Kaigler et al., 2022; Srivastava et al., 2022). Healing with a LJE is characterized by a thin, apically extending epithelium formed between the root surface and the gingiva (Polimeni et al., 2006). This indicates that the healing proceeds via repair rather than regeneration. LJE provides a weaker mechanical attachment compared to a healthy gingival epithelium, making the site more vulnerable to pocket recurrence under plaque accumulation (Kao & Fiorellini, 2011). Instead of gingival epithelium if gingival connective tissue cells reach the wound site and make contact with the root surface, they may induce root resorption (Karring, Nyman, Gottlow, & Laurell, 1993). When gingival tissue is excluded and alveolar bone cells (osteoblasts) access the wound site, ankylosis can develop, leading to the fusion of the root surface with alveolar bone (Srivastava et al., 2022).

The ultimate goal of periodontal therapy is to restore the original structure and function of affected tissues, namely to achieve regeneration. Successful regeneration enhances tooth stability by reconstructing cementum, PDL and alveolar bone (Grzesik & Narayanan, 2002; Melcher, 1976; Weinreb, 2015). Among the tissues involved, the PDL cell population represents the key player desired to win this competitive healing process and colonize the root surface. The PDL harbors multipotent stem cells capable of migrating to the defect site to proliferate and differentiate into cementoblasts, osteoblasts and new PDL fibers. The proliferation of these cells ultimately achieves true periodontal regeneration (Srivastava et al., 2022; Weinreb, 2015). Allowing the PDL to reach and selectively populate the wound site is made possible through guided tissue regeneration (GTR) procedures, which utilize a barrier membrane to exclude the gingival epithelium and prevent the formation of a LJE (Kaigler et al., 2022).

4. Factors Affecting Wound Healing

Like most tissues in the body, the periodontium is affected by a variety of local and systemic factors during the healing process (Kaigler et al., 2022). Understanding and managing these factors are essential for achieving optimal healing outcomes (Cho et al., 2021).

4.1. Local Factors:

- **Plaque/Calculus Accumulation:** Microbial biofilm persistence and delayed resolution of inflammation (Hajishengallis & Kawai, 2014).
- **Minimally Invasive Therapy:** Reduction of tissue trauma and enhancement of wound healing (Ribeiro et al., 2023).
- **Foreign Bodies:** Chronic inflammatory response due to their persistent presence (Rotstein & Simon, 2004).
- **Repeated Treatment:** Impairment of cellular activity throughout the wound healing (Srivastava et al., 2022).

- **Inadequate Vascular Perfusion:** Impairment of blood flow and microvascularization (Stutz et al., 2020).
- **Occlusal Trauma:** Exacerbation of pre-existing periodontal inflammation and progression of alveolar bone loss (Leone, Thomas, Sorsa, Könönen, & Anil, 2026).

4.2. Systemic Factors:

- **Aging:** Reduced cellular activity and regenerative capacity (Cho et al., 2021).
- **Malnutrition:** Depletion of micronutrients critical for healing and subsequent impairment of cellular and immune responses (Fawzy El-Sayed, Cosgarea, Sculean, & Doerfer, 2024).
- **Hormones:** Modulation of inflammatory pathways and osseous metabolism (Stutz et al., 2020).
- **Diabetes Mellitus:** Impaired leukocyte function and microvascular damage (Cho et al., 2021).
- **Systemic Diseases:** Variability in periodontal healing responses based on systemic disease control (Alliu, 2020).
- **Smoking:** Localized vasoconstriction, impaired microcirculation and collagen degradation (Cho et al., 2021).
- **Stress:** Delayed wound healing outcomes through stress-induced immune suppression (Bosch, Engeland, Cacioppo, & Marucha, 2007; Horan et al., 2005).

Conclusion

The distinct structural characteristics of periodontal tissues influence healing following non-surgical periodontal therapy. Through various GTR techniques, early colonization by undesirable cells can be excluded, thereby facilitating regeneration as the optimal healing outcome. Nevertheless, successful treatment customization relies on considering local and systemic factors that affect this healing process. Ultimately, ideal healing outcomes are achievable through such comprehensively planned periodontal therapy.

References

1. Alliu, N. (2020). The Impact of Systemic Diseases on the Effect of Conservative Periodontal Disease. *ARC Journal of Dental Science*. <https://doi.org/10.20431/2456-0030.0501005>
2. Aukhil, I. (2000). Biology of wound healing. *Periodontology 2000*, 22(1). <https://doi.org/10.1034/j.1600-0757.2000.2220104.x>
3. Bosch, J. A., Engeland, C. G., Cacioppo, J. T., & Marucha, P. T. (2007). Depressive symptoms predict mucosal wound healing. *Biopsychosocial Science and Medicine*, 69(7), 597–605. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e318148c682>
4. Cho, Y.-D., Kim, K.-H., Lee, Y.-M., Ku, Y., & Seol, Y.-J. (2021). Periodontal wound healing and tissue regeneration: A narrative review. *Pharmaceuticals*, 14(5), 456. <https://doi.org/10.3390/ph14050456>
5. Eming, S. A., Martin, P., & Tomic-Canic, M. (2014). Wound repair and regeneration: Mechanisms, signaling, and translation. *Science Translational Medicine*, 6(265). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3009337>
6. Fawzy El-Sayed, K. M., Cosgarea, R., Sculean, A., & Doerfer, C. (2024). Can vitamins improve periodontal wound healing/regeneration? *Periodontology 2000*, 94(1), 539–602. <https://doi.org/10.1111/prd.12513>
7. Garlet, G. P., & Giannobile, W. V. (2018). Macrophages: The Bridge between Inflammation Resolution and Tissue Repair? *Journal of Dental Research*, 97(10), 1079–1081. <https://doi.org/10.1177/0022034518785857>
8. Grzesik, W. J., & Narayanan, A. S. (2002). CEMENTUM AND PERIODONTAL WOUND HEALING AND REGENERATION. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 13(6), 474–484. <https://doi.org/10.1177/154411130201300605>
9. Guo, S., & DiPietro, L. A. (2010). Factors Affecting Wound Healing. *Journal of Dental Research*, 89(3), 219–229. <https://doi.org/10.1177/0022034509359125>
10. Hajishengallis, G., & Kawai, T. (2014). Immunopathogenic mechanisms in periodontal disease. In *Oral microbiology and immunology* (2nd edn, p. 287). Washington, DC: ASM Press.
11. Harvey, J. D. (2017). Periodontal microbiology. *Dental Clinics*, 61(2), 253–269. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2016.11.005>
12. Horan, M. P., Quan, N., Subramanian, S. V., Strauch, A. R., Gajendraredy, P. K., & Marucha, P. T. (2005). Impaired wound contraction and delayed myofibroblast differentiation in restraint-stressed mice. *Brain, Behavior, and Immunity*, 19(3), 207–216. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2004.09.004>

13. Kaigler, D., Rasperini, G., Ivanovski, S., & Giannobile, W. V. (2022). Chapter 21: Periodontal Wound Healing and Regeneration. In *Lindhe's Clinical Periodontology and Implant Dentistry* (7th edn). WILEY Blackwell.
14. Kao, D. W., & Fiorellini, J. P. (2011). Regenerative periodontal therapy. In *Periodontal Disease* (Vol. 15, pp. 149–159). S. Karger AG.
15. Karring, T., Nyman, S., Gottlow, J., & Laurell, L. (1993). Development of the biological concept of guided tissue regeneration—Animal and human studies. *Periodontology 2000*, 1(1), 26–35. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.1993.tb00204.x>
16. Kinane, D. F., Stathopoulou, P. G., & Papapanou, P. N. (2017). Periodontal diseases. *Nature Reviews Disease Primers*, 3(1), 17038. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.38>
17. Leone, P., Thomas, J. T., Sorsa, T., Könönen, M., & Anil, S. (2026). Occlusal Overload and Periodontitis: Integrating Mechanisms, Clinical Evidence, and Emerging Perspectives—A Scoping Review. *International Journal of Dentistry*, 2026(1), 9936924. <https://doi.org/10.1155/ijod/9936924>
18. Melcher, A. H. (1976). On the Repair Potential of Periodontal Tissues. *Journal of Periodontology*, 47(5), 256–260. <https://doi.org/10.1902/jop.1976.47.5.256>
19. Nanci, A., & Bosshardt, D. D. (2006). Structure of periodontal tissues in health and disease. *PERIODONTOLOGY 2000*, 40(1), 11. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2005.00141.x>
20. Natto, Z. S., Aladmawy, M., Alasqah, M., & Papas, A. (2014). Factors contributing to tooth loss among the elderly: A cross sectional study. *Singapore Dental Journal*, 35, 17–22. <https://doi.org/10.1016/j.sdj.2014.11.002>
21. Nauta, A., Gurtner, G., & Longaker, M. (2011). Wound healing and regenerative strategies. *Oral Diseases*, 17(6), 541–549. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2011.01787.x>
22. Nikoloudaki, G., Creber, K., & Hamilton, D. W. (2020). Wound healing and fibrosis: A contrasting role for periostin in skin and the oral mucosa. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 318(6), C1065–C1077. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00035.2020>
23. Palumbo, A. (2011). The anatomy and physiology of the healthy periodontium. In *Gingival Diseases-Their Aetiology, Prevention and Treatment* (pp. 1–21). Croatia: InTech.

24. Polimeni, G., Xiropaidis, A. V., & Wikesjö, U. M. (2006). Biology and principles of periodontal wound healing/regeneration. *Periodontology 2000*, 41(1). <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2006.00157.x>
25. Ribeiro, F. V., Mehta, J. J., Monteiro, M. F., Moore, J., Casati, M. Z., & Nibali, L. (2023). Minimal invasiveness in nonsurgical periodontal therapy. *Periodontology 2000*, 91(1), 7–19. <https://doi.org/10.1111/prd.12476>
26. Rotstein, I., & Simon, J. H. (2004). Diagnosis, prognosis and decision-making in the treatment of combined periodontal-endodontic lesions. *Periodontology 2000*, 34(1), 165–203. <https://doi.org/10.1046/j.0906-6713.2003.003431.x>
27. Srivastava, V., Dwivedi, S., & Sharma, S. (2022). Periodontal wound healing: An absolute literature review. *J. Clin. Images Med. Case Rep*, 3, 1726. <https://doi.org/10.52768/2766-7820/1726>
28. Stutz, C., Batool, F., Petit, C., Strub, M., Kuchler-Bopp, S., Benkirane-Jessel, N., & Huck, O. (2020). Influence of parathyroid hormone on periodontal healing in animal models: A systematic review. *Archives of Oral Biology*, 120, 104932. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2020.104932>
29. Susin, C., Fiorini, T., Lee, J., De Stefano, J. A., Dickinson, D. P., & Wikesjö, U. M. E. (2015). Wound healing following surgical and regenerative periodontal therapy. *Periodontology 2000*, 68(1), 83–98. <https://doi.org/10.1111/prd.12057>
30. Weinreb, M. (2015). *In vitro* models for evaluation of periodontal wound healing/regeneration. *Periodontology 2000*, 68(1), 41–54. <https://doi.org/10.1111/prd.12079>
31. Wikesjö, U. M. E., & Selvig, K. A. (1999). Periodontal wound healing and regeneration. *Periodontology 2000*, 19(1), 21–39. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.1999.tb00145.x>