

Periodontoloji: Teori, Metodoloji ve Uygulama

Editör
Doç. Dr. Melike Güleç

Periodontoloji: Teori, Metodoloji ve Uygulama

Editör

Doç. Dr. Merve Güleç

İmtiyaz Sahibi
Platanus Publishing®

Editör
Doç. Dr. Melike Güleç

Kapak & Mizanpaj & Sosyal Medya
Platanus Yayın Grubu

Birinci Basım
Ekim, 2025

Yayımcı Sertifika No
45813

ISBN
978-625-6454-58-3

©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
Periodontal Tedavide Yeni Bir Tedavi Yaklaşımı: Yönlendirilmiş Biyofilm Terapi	
Gülbeddin Yalınız & İsmail Taşdemir	
BÖLÜM 2.....	17
Periodontitis ve Kardiyovasküler Hastalıklar Arasındaki İlişki	
Bülent Ulaştan & Ahmet Dağ	
BÖLÜM 3.....	37
Periodontal Hastalık ve Orofarengeal Kanser Arasındaki İlişki	
Furkan Özgür & Meltem Zihni Korkmaz & Semih Alperen Bostan	



BÖLÜM 1

Periodontal Tedavide Yeni Bir Tedavi Yaklaşımı: Yönlendirilmiş Biyofilm Terapi

Gülbeddin Yalınız¹ & İsmail Taşdemir²

Giriş

Dental plak, ağız boşluğunda canlı ve cansız yüzeylerde tutunan çoklu mikroorganizmalardan oluşan bir yapıdır.(Sanz et al., 2017) Bu yüzeyler, dişler, dişetleri, hareketli ve sabit protezler, ortodontik braket ve apareyler ve çeşitli restorasyonlardan oluşmaktadır.(Lasserre, Brex, & Toma, 2018; Meto et al., 2019) Dişlerin etrafında ve implant yüzeylerinde sıklıkla supragingival ve subgingival plaklar oluşmaktadır. Dental plağın diş eti epiteline doğru ilerlediği durumlarda, periodontal ve peri-implant dokuların sağlığında bozulmalar başlayabilir.(Lasserre, et al., 2018) Dental plak biyofilmleri, ağız içerisinde kolay ulaşılabilen bölgelerde oluşabileceği gibi ağız boşluğunun zor ulaşılabilen bölgelerinde de oluşabilmektedir. Bu durumda da hastaların evde rutin olarak uyguladıkları oral hijyen ve ağız bakımı uygulamaları oral kavitede bulunan plakların ve bakterilerin eliminasyonunda yetersiz kalabilmektedir.(Shrivastava, Natoli, et al., 2021) Her ne kadar **küretaj ve kök yüzeyi düzleştirme işlemleri** mekanik plak temizliği için altın standart olarak kabul edilse de, bu yöntemde işlem süresinin uzun olması, dişlerde mikroçatlaklar ve aşınmalara sebep olabilmesi, işlem sırasında lokal anesteziye ihtiyaç duyulabilmesi gibi bazı dezavantajları vardır.(Eaton, Kieser, & Davies, 1985; Rabbani, Ash, & Caffesse, 1981; Sultan, Hill, & Gillam, 2017) Günümüzde, plağın bir boyama maddesi ile görünür hale getirilip ardından özel olarak üretilmiş hava aşındırıcılı cihazlardan çıkan tozlar ile uzaklaştırıldığı yenilikçi bir yaklaşım uygulanmaktadır.(Shrivastava, Natoli, et al., 2021) Bu yöntemde de hava püskürtme cihazları ile plakların uzaklaştırılmasını takiben konvansiyonel periodontal tedaviye benzer şekilde özel aletler kullanılarak supra ve subgingival diş taşlarının uzaklaştırılması gerçekleştirilir. Bu yaklaşıma **guided biofilm therapy (GBT)**, yani **yönlendirilmiş biyofilm terapisi** adı verilmiştir.(Mensi, Scotti, Sordillo, Agosti, & Calza, 2020)

Ağız boşluğu, hem sağlıklı hem de patojen potansiyel taşıyan çok sayıda mikroorganizma türünü barındıran karmaşık bir ekosisteme sahiptir. Dental plağın periodontal hastalıklardaki rolü uzun yıllardır bilinmektedir. Daha önceki

¹ Dr. Dt., Karaman Ağız ve Diş Sağlığı Merkezi, ORCID: 0000-0003-4406-1393

² Dr. Öğr. Üyesi, Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Ahmet Keleşoğlu Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji A.D., ORCID: 0000-0003-0110-1412

dönemlerde periodontal hastalığa sebep olan mikroorganizmaların oral kavitede serbest şekilde bulunduğu düşünülürken, 1980 yılından sonra yapılan çalışmalarda dental plağın ağız içerisindeki yüzeylere mekanik olarak da bağlandığı tespit edilmiştir.(Seneviratne, Zhang, & Samaranayake, 2011)

Günümüzde artık, ağız mikrobiyotasının **biyofilm** adı verilen karmaşık ve organize bir mikrobiyal yapı içinde yaşadığı genel kabul görmektedir.(Marsh & Zaura, 2017; Seneviratne, et al., 2011) Dental biyofilm; diş çürükleri ve periodontal hastalıkların etiolojisinde temel olarak rol oynayan bir yapıdır.(Marsh & Zaura, 2017; Nimbalkar et al., 2020)

Normal koşullarda, biyofilmdeki bakteriler kommensal yani konakla simbiyotik yaşayan faydalı türlerdir. Ancak bağışıklık yanıtının zayıfladığı klinik durumlarda, mikrobiyal floranın bileşimi değişir ve patojen türler baskın hale gelir. Bu durum **disbiyozis** olarak tanımlanır.(Lasserre, et al., 2018) Disbiyotik ortamda biyofilmde yer alan patojen bakteriler, inflamatuvar süreçleri tetikleyerek periodontal dokuların tahribatına neden olur.(Shrivastava et al., 2020; Shrivastava, Srivastava, et al., 2021)

Güncel anlayışa göre, periodontal ve peri-implant hastalıkların gelişimi **“polimikrobiyal sinerji ve disbiyozis”** temeline dayanmaktadır.(Hajishengallis & Lamont, 2012) Bu hipoteze göre, biyofilm içine ilk olarak *Porphyromonas gingivalis* gibi kilit patojenler yerleşir. Bu patojenler konağın bağışıklık sistemini baskılayarak mikrobiyal kompozisyonu değiştirir ve daha patojenik bir yapı oluşmasına yol açar.(Hajishengallis, Darveau, & Curtis, 2012) Bu mikrobiyal değişimler, lokal çevresel faktörlerle de pekişerek, disbiyozisin devamlılığını sağlayan ve hastalığın ilerlemesine katkıda bulunan bir mikrobiyota oluşturur.

Ayrıca, bazı araştırmalar kilit patojenlerin doğrudan hastalığa neden olmaktan ziyade, kommensal mikroorganizmaların metabolik aktivitesini değiştirerek onların patojenitesini artırdığını öne sürmektedir.(Darveau, 2010) Bu patojenik değişim, inflamatuvar mediatörlerin aşırı üretimine neden olur. Bu mediatörler konağa ait hücrelerin çeşitli sitokinler üretmesini tetikler ve bu sitokinlerin belirli bir eşik düzeyin üzerine çıkması, diş ve implant çevresi dokuların yıkımına neden olur.(Lasserre, et al., 2018)

Doğal diş ya da dental implant yüzeyinde oluşan biyofilm, benzer mikrobiyal kolonizasyon düzenine sahiptir.(Dhir, 2013) İmplantın ağız ortamına yerleştirilmesini takip eden ilk 30 dakika içinde yüzey, tükürük kaynaklı bir **pelikül tabakası** ile kaplanır ve bunu takiben sırasıyla **primer kolonizerler** ve **sekonder kolonizerler** ile mikrobiyal kolonizasyon süreci başlar.(Dhir, 2013)

Sekonder kolonizerler arasında yer alan *Porphyromonas gingivalis* ve *Porphyromonas intermedia*, özellikle **peri-implantitis** gelişiminden sorumlu başlıca mikroorganizmalar olarak tanımlanmıştır.(Mombelli & Lang, 1994)

Dental implantlarda, osseointegrasyonu artırmak amacı ile üreticiler tarafından implant yüzeylerinde sıklıkla **yüzey pürüzlendirmesi işlemleri yapılmaktadır**. Ancak bu durum her ne kadar osseointegrasyonu artırsa da aynı zamanda bakterilerin tutunması içinde uygun bir yüzey ve retansiyon alanı oluşturmaktadır.(Dhir, 2013)

Biyofilm oluşumu, ağız ortamında kaçınılmaz bir süreçtir; ancak periodontal ve peri-implant hastalıkların etiyopatogenezinde temel rol oynadığı göz önünde bulundurulduğunda, bu biyofilmin kontrolü ve eliminasyonu büyük önem taşımaktadır.(Shrivastava, Natoli, et al., 2021)

Yönlendirilmiş biyofilm terapi

Yönlendirilmiş biyofilm terapisi (YBT), plak ve diş taşlarının sıralı olarak açığa çıkarıcı bir ajan ile tespit edilerek uzaklaştırıldığı tedavi yöntemidir. Plaklar bir plak boyayıcı ajanı kullanılarak tespit edilir ve ardından aşındırıcı bir toz yardımıyla temizlenir.(Van Winkelhoff et al., 2000) Plak boyayıcı ajanlar bakteriyel plağa bağlanarak onu belirgin bir renge boyayan güvenli bir madde olarak tasarlanmıştır. Bu ajan, sıvı ve tablet formunda bulunabilir.(Van Winkelhoff, et al., 2000) Plakın ve biyofilm kalıntılarının tedavi sonrası tamamen temizlenip temizlenmediğini göstermede önemli bir rol oynar. Plak boyayıcı ajanların diş fırçalama ve periodontal tedavi protokollerinin tamamında tedaviden hemen önce uygulanması, plakın kesin olarak tespit edilmesini sağlar ve biyofilm temizliğini artırarak profesyonel ağız bakımında daha iyi klinik sonuçlar elde edilmesine yardımcı olur.(Lundgren, Rylander, & Laurell, 2008)

Hava püskürtme cihazları ilk olarak 1945 yılında üretildi ve kavite preparasyonu için alüminyum hidroksit $[Al(OH)_3]$ tozu kullanıldı. İlerleyen yıllarda ise periodontal tedavi de dahil olmak üzere farklı tedavilerde kullanılmaya devam edildi ve günümüzde rutin tedavi protokollerinden birisi olarak kabul gördü.(Shrivastava, Natoli, et al., 2021) Genel olarak havayla püskürtme sistemlerinin supragingival ve subgingival olmak üzere iki tip nozul adı verilen uçları vardır. Supragingival nozullar, supragingival plak ve lekeleri çıkarmak için kullanılır. Subgingival nozullar ise supgingival biyofilmi uzaklaştırarak ve yapısını bozarak, peri-implantitisin ve periodontal ceplerin tedavisinde kullanılmaktadır.(Shrivastava, Natoli, et al., 2021)

1970 yılından sonra yapılan klinik çalışmalarda farklı havayla cilalama aşındırıcıları kullanılmıştır. Günümüze kadar; sodyum bikarbonat ($NaHCO_3$), biyoaktif camlar, glisin tozu, eritritol tozu aşındırıcı olarak kullanılmıştır.(de Vries & Huesa, 2019) Sodyum bikarbonat ($NaHCO_3$) sadece supragingival biyofilm uzaklaştırmada kullanılırken, glisin ve eritritol hem supragingival hem de subgingival biyofilm uzaklaştırmada kullanılabilir. (de Vries & Huesa, 2019) Ayrıca Sodyum bikarbonat ($NaHCO_3$), altın, amalgam ve kompozitler gibi

bazı restoratif materyaller için aşındırıcı özelliğe sahipken glisin ve eritritol düşük aşındırıcı özelliğinden dolayı daha yaygın olarak kullanılmaktadır.(de Vries & Huesa, 2019; Shrivastava, Natoli, et al., 2021)

YBT protokolü nasıl uygulanır

1. **Teşhis Aşaması:** Klinisyen tarafından, dişler ve diş etlerinde olan ve oluşabilecek semptomlar tespit edilerek ağız içi muayene yapılır.
2. **Biyofilm açığa çıkarıcı ajan kullanılır:** Oral biyofilm açığa çıkartılarak klinisyenin plakları rahat görmesini ve kolay şekilde biyofilmi uzaklaştırmasını sağlar.
3. **Motivasyon:** Biyofilm uzaklaştırıldıktan sonra, ağız bakımı hakkında hasta motive edilir. Hastaya profesyonel bakımın önemi öğretilir. Hastalar için diş ipi, arayüz fırçaları, ağız duşu gibi bakım gereçlerinin önemi hakkında bilgilendirilir.
4. **Supragingival biyofilmin uzaklaştırılması:** Plak boyayıcı ajanların açığa çıkardığı biyofilm bölgeleri, airflow sistemiyle toz püskürtme yapılarak uzaklaştırılır.
5. **Subgingival biyofilmin uzaklaştırılması:** Perioflow sistemleri sayesinde subgingival bölge için özel olarak üretilen nozullar ile periodontal cebin 9 mm içerisine kadar ulaşarak biyofilm uzaklaştırılması sağlanır.
6. **Diştaşlarının uzaklaştırılması:** Piezoelektrik ultrasonik uçlar kullanılarak diştaşlarının temizlenmesi sağlanır. Ayrıca bazı özel uçlar sayesinde implantların, restorasyonların ve ortodontik apanelerin etrafındaki diş taşlarının temizlenmesi sağlanır.
7. **Kontrol:** Oral biyofilmin ve diştaşlarının tam anlamıyla uzaklaştırılıp uzaklaştırılmadığı kontrol edilir. Gerek görüldüğü takdirde hastaya florürlü jeller uygulanır.
8. **İdame:** Hastaya idame tedavisini uygulamak için tekrar randevu planlaması yapılır.



(Shrivastava, Natoli, et al., 2021)

Şekil 1. Plak birikimi ve lokalize diş taşları olan bir hastada YBT uygulaması (Şekil 1: A-F):

- A. İşlem öncesi görünüm;
- B. Hastanın ağzının sol yarısına boyama ajanı uygulanması;
- C. Hastanın tüm ağzına boyama ajanı uygulanması;
- D. Diş eti üstü biyofilm ve lekelerin aşındırıcı toz kullanan hava püskürtme cihazı ile uzaklaştırılması;
- E. Doğal dişlerden diş taşlarının piezoelektrik ultrasonik uçlar ile temizlenmesi, bu sayede kapsamlı temizlik sağlanması;
- F. YBT protokolünün uygulanmasından hemen sonra hasta ağzının post-operatif görünümü.

YBT’NİN DİŞ HEKİMLİĞİNDE KULLANIM ALANLARI:

1. Supragingival diş yüzeyleri
2. Subgingival diş yüzeyleri
3. Ortodontik braket yüzeyleri
4. Dil ve damak yüzeyleri

5. Pit ve fissür yüzeyleri
6. Süt dişlerinin yüzeyleri
7. Restorasyonların yüzeyleri
8. İmplant yüzeyleri
9. Ekspoze dentin yüzeyleri
10. Kompozit restorasyonlar öncesi
11. Bleaching tedavisi öncesi

YBT protokolünü geleneksel tedavi yöntemine göre avantajları

1. Plak açığa çıkaran ajanların kullanımı, hastanın tam olarak temizlenemeyen alanlarını göstermeye olanak tanır. Ayrıca klinisyenin hastanın uygun ağız hijyeni uygulamalarını yürütmedeki uyumunu belirlemesine olanak tanır.
2. Hava ile cilalama cihazlarının kullanımı, özellikle subgingival plak temizliği sırasında, geleneksel kauçuk kaplamalara göre yumuşak doku hasarına sebebiyet vermeden ortaya çıkan plağı etkili ve güvenli bir şekilde uzaklaştırılmasına olanak sağlar.
3. Ultrasonik uçların kullanımından önce hava ile cilalama yapılarak plağın ortadan kaldırılması ve diştaşlarının daha iyi açığa çıkarılmasını sağlar. Klinisyen, tüm dişler için ultrasonik uçları kullanılması yerine, mineralize birikintilerin olduğu bölgelerde diştaşlarını daha kolay bir şekilde uzaklaştırabilir. Buda, sığ cep bölgelerinde ultrasonik uçlarının sebebiyet verdiği yumuşak doku hasarını en aza indirir. Hastanın açısından, bu durum daha az rahatsızlık ve hassasiyet anlamına gelir. Ayrıca genel anlamda tedavi süresi de azalır.
4. İkinci bir boyama ile plağın açığa çıkarılması hem hasta için hem de klinisyen için etkili tedavi kontrolü ve güvencesi sağlar.

Sonuç

Periodontal hastalıkların tedavisinde başlangıçta, **non-spesifik plak hipotezine** dayalı olarak diş plağının uzaklaştırılması ve bakteri yükünün ortadan kaldırılmasını hedefleniyordu.(Schultz-Haudt, Bruce, & Bibby, 1954) Daha sonraki dönemde tanımlanan **spesifik plak hipotezinde ise** periodontal hastalığa neden olan spesifik bakterilerin uzaklaştırılmasına odaklanıldı.(Loesche, 1979) Bununla birlikte, birçok hipotez ortaya atılmış olsa da diş plağı tüm hipotezlerde periodontal hastalıklar için temel etiyolojik faktör olarak tanımlanmıştır. Bu nedenle, periodontal veya peri-implant hastalıkların önlenmesinde diş plağının eliminasyonu büyük önem taşımaktadır primer tedavi hedeflerindendir. (Shrivastava, Natoli, et al., 2021)

Periodontal hastalıklarının cerrahi olmayan tedavisinde diş hekimlerinin uyguladıkları diş taşı temizliği ve kök yüzeyi düzleştirme işlemleri günümüzde periodontal hastalıkların tedavisinde altın standart olarak tüm dünyada kabul görmektedir.(Shrivastava, Natoli, et al., 2021) **Bu yöntemde supragingival ve subgingival diştaşları ve ultrasonik aletler ve çeşitli spesifik el aletleri ile uzaklaştırılarak aynı zamanda ağız içerisinde dişler ve çeşitli yüzeylerde bulunan biyofilmin yapısının ve bütünlüğünün bozulması da sağlanmış olur.(Lasserre, et al., 2018)** Klasik tedavi yöntemi olarak uygulanan bu yöntemin uzun zaman alması, teknik olarak zorlayıcı olması ve bazen hastalar için rahatsızlık yaratması gibi dezavantajları vardır.(Fleischer, Mellonig, Brayer, Gray, & Barnett, 1989)

Ayrıca, furkasyon bölgeleri gibi retansiyona elverişli bölgelerde biyofilm ve diştaşlarının her zaman yeteri kadar temizlenemediği ve gözden kaçan bölgelerin olduğu gözlemlenmiştir.(Fischer, Wennberg, Fischer, & Attstrom, 1991) Bunun yanı sıra, **destekleyici periodontal tedavi** kapsamında konvansiyonel tedavinin tekrarlanarak uygulanması durumunda diş eti çekilmesi, dişlerde mikroçatlaklar, geri dönüşü olmayan kök yüzeyi hasarı, dentin hassasiyeti gibi çeşitli problemlere yol açabildiği bildirilmektedir.(Greenstein, 1992) Ayrıca tedavinin başarısının tedaviyi uygulayacak hekimin becerilerine de bağlı olduğu gözlemlenmiştir.(Boyd, Mallonee, Wyche, & Halaris, 2020)

Bu dezavantajlar göz önünde bulundurulduğunda, periodontal hastalıkların tedavisinde diş biyofilmini uzaklaştırmak için lazerler ve hava püskürtme yapan cihazlar gibi çeşitli teknoloji ve cihazlar geliştirilmiştir ve geliştirilmeye devam etmektedir.

YBT ile günümüzde hala periodontal hastalıkların tedavisinde altın standart olarak kabul edilen konvansiyonel periodontal tedavinin karşılaştırıldığı çalışmalarda, YBT' nin de tedavi sonrası cep eliminasyonu, gingival indeks, plak indeksi ve sondlamada kanama indeksleri skorlarında konvansiyonel periodontal

tedaviye benzer şekilde başarı gösterdiği raporlanmıştır.(Mensi, Sordillo, Marchetti, Calza, & Scotti, 2025)

YBT'nin konvansiyonel periodontal tedavi ile hastaların işlem sırasında hissettikleri ağrı açısından karşılaştırıldığı bir çalışmada hastalar YBT de istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az ağrı hissettiklerini belirtmişlerdir.(Dubey & Mittal, 2020; Vouros, Antonoglou, Anoixiadou, & Kalfas, 2022)

YBT protokolü sayesinde, el aletleri ve ultrasonik uçlar gibi malzemelerin diş yüzeyine olan teması azaltılır. Bu oluşabilecek kazaların ve diş yüzey yapısında meydana gelebilecek çizilme, çatlak, kaviteler gibi kayıpların da minimize edilmesini sağlar.(Shrivastava, Natoli, et al., 2021) YBT protokolünde diş yüzey temasının daha az olması ve hasta açısından daha az ağrı veren bir uygulama olması da tedavi süresini kısaltmaktadır.(Mensi, et al., 2025; Shrivastava, Natoli, et al., 2021) Böylece tüm bu etkenler göz önüne alındığında YBT hastaların daha kısa sürede daha az ağrılı, daha az travmatik bir şekilde konvansiyonel periodontal tedaviyle eşdeğer bir tedavi almasına olanak sağlamaktadır. Fakat bu tedavi yönteminin uygulanabilmesi için özel cihazlara, ekipmanlara ve sarf malzemelerine (plak boyayıcı ajanlar, tozlar, özel uçlar) gereksinim duyulması tedavi protokolünün temel dezavantajlarındanır.

Anahtar Kelimeler: Biyofilm, plak, diştaşı, yönlendirilmiş biyofilm terapi, subgingival plak, supragingival plak

KAYNAKLAR

- Boyd, L. D., Mallonee, L. F., Wyche, C. J., & Halaris, J. F. (2020). *Wilkins' Clinical practice of the dental hygienist*: Jones & Bartlett Learning.
- Darveau, R. P. (2010). Periodontitis: a polymicrobial disruption of host homeostasis. *Nature reviews microbiology*, 8(7), 481-490.
- de Vries, T. J., & Huesa, C. (2019). The osteocyte as a novel key player in understanding periodontitis through its expression of RANKL and sclerostin: a review. *Current osteoporosis reports*, 17(3), 116-121.
- Dhir, S. (2013). Biofilm and dental implant: The microbial link. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 17(1), 5-11.
- Dubey, P. S., & Mittal, N. (2020). A systematic review on periodontal disease. *J Res Med Dent Sci*, 6, 152-162.
- Eaton, K., Kieser, J., & Davies, R. (1985). The removal of root surface deposits. *Journal of clinical periodontology*, 12(2), 141-152.
- Fischer, C., Wennberg, A., Fischer, R., & Attstrom, R. (1991). Clinical evaluation of pulp and dentine sensitivity after supragingival and subgingival scaling. *Dental Traumatology*, 7(6), 259-265.
- Fleischer, H. C., Mellonig, J. T., Brayer, W. K., Gray, J. L., & Barnett, J. D. (1989). Scaling and root planing efficacy in multirooted teeth. *Journal of periodontology*, 60(7), 402-409.
- Greenstein, G. (1992). Periodontal response to mechanical non-surgical therapy: a review. *Journal of periodontology*, 63(2), 118-130.
- Hajishengallis, G., Darveau, R. P., & Curtis, M. A. (2012). The keystone-pathogen hypothesis. *Nature reviews microbiology*, 10(10), 717-725.
- Hajishengallis, G., & Lamont, R. J. (2012). Beyond the red complex and into more complexity: the polymicrobial synergy and dysbiosis (PSD) model of periodontal disease etiology. *Molecular oral microbiology*, 27(6), 409-419.
- Lasserre, J. F., Brex, M. C., & Toma, S. (2018). Oral microbes, biofilms and their role in periodontal and peri-implant diseases. *Materials*, 11(10), 1802.
- Loesche, W. J. (1979). Clinical and microbiological aspects of chemotherapeutic agents used according to the specific plaque hypothesis. *Journal of dental research*, 58(12), 2404-2412.
- Lundgren, D., Rylander, H., & Laurell, L. (2008). To save or to extract, that is the question. Natural teeth or dental implants in periodontitis-susceptible patients: clinical decision-making and treatment strategies exemplified with patient case presentations. *Periodontology 2000*, 47(1).

- Marsh, P., & Zaura, E. (2017). Dental biofilm: ecological interactions in health and disease. *Journal of clinical periodontology*, 44, S12-S22.
- Mensi, M., Scotti, E., Sordillo, A., Agosti, R., & Calza, S. (2020). Plaque disclosing agent as a guide for professional biofilm removal: A randomized controlled clinical trial. *International journal of dental hygiene*, 18(3), 285-294.
- Mensi, M., Sordillo, A., Marchetti, S., Calza, S., & Scotti, E. (2025). Clinical Comparison of Guided Biofilm Therapy and Scaling and Root Planing in the Active Phase of Periodontitis Management. *European Journal of Dentistry*, 19(02), 482-492.
- Meto, A., Colombari, B., Castagnoli, A., Sarti, M., Denti, L., & Blasi, E. (2019). Efficacy of a copper-calcium-hydroxide solution in reducing microbial plaque on orthodontic clear aligners: A case report. *European Journal of Dentistry*, 13(03), 478-484.
- Mombelli, A., & Lang, N. P. (1994). Microbial aspects of implant dentistry. *Periodontology 2000*, 4(1), 74-80.
- Nimbulkar, G., Garacha, V., Shetty, V., Bhor, K., Srivastava, K. C., Shrivastava, D., & Sghaireen, M. G. (2020). Microbiological and clinical evaluation of neem gel and chlorhexidine gel on dental plaque and gingivitis in 20-30 years old adults: a randomized parallel-armed, double-blinded controlled trial. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 12(Suppl 1), S345-S351.
- Rabbani, G. M., Ash, M. M., & Caffesse, R. G. (1981). The effectiveness of subgingival scaling and root planing in calculus removal. *Journal of periodontology*, 52(3), 119-123.
- Sanz, M., Beighton, D., Curtis, M. A., Cury, J. A., Dige, I., Dommisch, H., . . . Herzberg, M. C. (2017). Role of microbial biofilms in the maintenance of oral health and in the development of dental caries and periodontal diseases. Consensus report of group 1 of the Joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal disease. *Journal of clinical periodontology*, 44, S5-S11.
- Schultz-Hautdt, S., Bruce, M., & Bibby, B. (1954). Bacterial factors in nonspecific gingivitis. *Journal of dental research*, 33(4), 454-458.
- Seneviratne, C. J., Zhang, C. F., & Samaranayake, L. P. (2011). Dental plaque biofilm in oral health and disease. *Chinese Journal of Dental Research*, 14(2), 87.
- Shrivastava, D., Natoli, V., Srivastava, K. C., Alzoubi, I. A., Nagy, A. I., Hamza, M. O., . . . Khurshid, Z. (2021). Novel approach to dental biofilm management through guided biofilm therapy (GBT): A review. *Microorganisms*, 9(9), 1966.

- Shrivastava, D., Srivastava, K. C., Dayakara, J. K., Sghaireen, M. G., Gudipani, R. K., Al-Johani, K., . . . Khurshid, Z. (2020). Bactericidal Activity of Crevicular Polymorphonuclear Neutrophils in Chronic Periodontitis Patients and Healthy Subjects under the Influence of Areca Nut Extract: An In Vitro Study. *Applied Sciences*, 10(14), 5008.
- Shrivastava, D., Srivastava, K. C., Ganji, K. K., Alam, M. K., Al Zoubi, I., & Sghaireen, M. G. (2021). Quantitative assessment of gingival inflammation in patients undergoing nonsurgical periodontal therapy using photometric CIELab analysis. *BioMed Research International*, 2021(1), 6615603.
- Sultan, D., Hill, R., & Gillam, D. (2017). Air-polishing in subgingival root debridement: A critical literature review. *Journal of Dentistry and Oral Biology*.
- Van Winkelhoff, A., Gonzales, D. H., Winkel, E., Delleijm-Kippuw, N., Vandenbroucke-Grauls, C., & Sanz, M. (2000). Antimicrobial resistance in the subgingival microflora in patients with adult periodontitis: a comparison between the Netherlands and Spain. *Journal of clinical periodontology*, 27(2), 79-86.
- Vouros, I., Antonoglou, G. N., Anoixiadou, S., & Kalfas, S. (2022). A novel biofilm removal approach (guided biofilm therapy) utilizing erythritol air-polishing and ultrasonic piezo instrumentation: a randomized controlled trial. *International journal of dental hygiene*, 20(2), 381-390.



BÖLÜM 2

Periodontitis ve Kardiyovasküler Hastalıklar Arasındaki İlişki

Bülent Ulaşan¹ & Ahmet Dağ²

GİRİŞ

Periodontitis bakteriyel biyofilmin birikimi sonucu ortaya çıkan, dişleri destekleyen yapıların ilerleyici yıkımı ile karakterize, kronik ve multifaktöriyel bir inflamatuvar hastalıktır ve önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir (Aoyama, Kure, Minabe, & Izumi, 2019). Periodontitis, aynı zamanda yaygınlığı %45–50 civarında olan kronik bulaşıcı olmayan bir hastalıktır. En şiddetli formu, dünya nüfusunun %11,2'sini etkileyerek periodontitisin insanlarda en sık görülen altıncı hastalık arasında yer almasına neden olmaktadır (Kassebaum et al., 2014).

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) ise, kalp ve kan damarlarını etkileyen bozuklukları tanımlamak için kullanılan genel bir terimdir. Kalp ile ilgili bozukluklar, genellikle ateroskleroz ile başlar ve miyokard enfarktüsü, aritmi, kalp yetmezliği, kardiyomiyopati ve kalp kapak hastalıklarına kadar ilerleyebilir. Damar ile ilgili bozukluklar açısından ise, ateroskleroz koroner kalp hastalığına yol açabilir (Libby, 2021).

Küresel ölçekte en büyük kronik bulaşıcı olmayan hastalık yükü KVH'dan kaynaklanmaktadır; KVH, 17,9 milyon ölüme (toplam ölümlerin üçte biri) ve bulaşıcı olmayan hastalık kaynaklı ölümlerin %45'ine neden olmaktadır (Roth et al., 2017). 2020 yılında güncellenen istatistikler, 20 yaş üzeri yetişkinler arasında koroner kalp hastalığı, kalp yetmezliği, inme ve hipertansiyonu içeren toplam kardiyovasküler hastalık prevalansının %48 olduğunu göstermektedir (Chu et al., 2020).

Hem periodontitis hem de KVH, ortak risk faktörlerini paylaşan hastalıklardır (Naderi & Merchant, 2020). Periodontal hastalıklar için risk faktörleri arasında kötü ağız hijyeni, gebelik ve bazı ilaçların kullanımı yer almaktadır. Hem periodontal hastalıklar hem de kardiyovasküler hastalıklar için ortak risk faktörleri sigara kullanımı, diyabet, ileri yaş, sosyoekonomik durum, kronik inflamasyon, bağışıklık sisteminin baskılanması, aile öyküsü, yetersiz beslenme, obezite ve stres olarak sıralanabilir. Kardiyovasküler hastalıklara özgü risk faktörleri ise hipertansiyon ve fiziksel inaktivitedir (Priyamvara et al., 2020).

¹ Arş. Gör., Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakülte, ORCID: 0009-0004-0459-8318

² Prof. Dr., Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakülte, ORCID: 0000-0001-9850-0780

Periodontal hastalık ve KVV, dünya genelinde yaygın olup küresel ölçekte yüksek bir sağlık yükü oluşturmaktadır. Periodontal hastalıkların farklı popülasyonlarda hem subklinik hem de klinik KVV ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu tutarlı bir şekilde göstermiştir (Roth et al., 2017). Hem periodontitis hem de KVV, dünya genelinde en yaygın görülen ve dejeneratif özellikler taşıyan kronik inflamasyon oluşturan hastalıklar arasında yer almaktadır (Kelly, Avila-Ortiz, Allareddy, Johnson, & Elangovan, 2013).

Periodontitis ile KVV ilişkilendirilmesinin, periodontal bakterilerin kan dolaşımına girerek periodontitis kaynaklı inflamasyonu artırmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (Herrera, Sanz, et al., 2023).

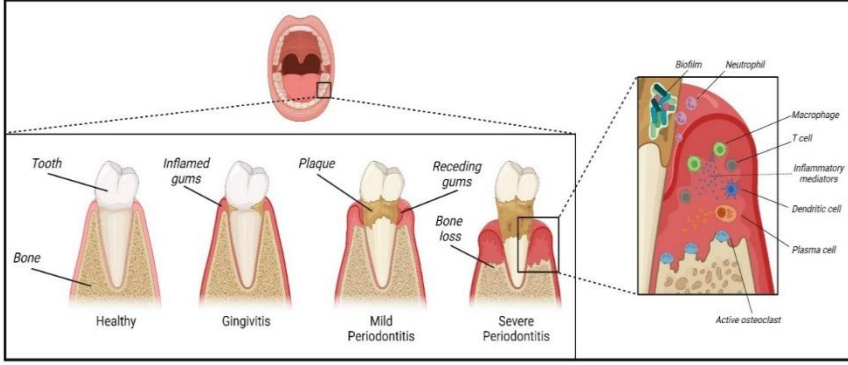
Oral patojenler, subgingival biyofilmden kana geçerek farklı organ ve dokulara ulaşabilir. Bu yayılım, ağız boşluğunun ötesinde inflamasyon ve patojenik süreçlere katkıda bulunarak çeşitli sistemik hastalıkların gelişiminde rol oynayabilir. Bu ilişkilerin altında yatan mekanizmalar, oral patojenler, konak immün yanıtları ve sistemik inflamasyon arasındaki karmaşık etkileşimleri içermektedir (Dhungana et al., 2025).

Çalışmalar, periodontitisin KVV gelişimine katkıda bulunduğunu göstermektedir. Ancak, periodontitis ile KVV arasındaki kesin nedensel ilişki hâlâ net değildir (Wang et al., 2025).

1. Patofizyolojik Mekanizmalar

Periodontitis, dişleri destekleyen dokularda görülen kronik bir hastalıktır; dental plak birikimi ve ağız mikrobiyotasındaki disbiyoz, konak immün yanıtının aşırı aktivasyonu ile inflamasyonun çözülmesini engelleyerek periodontal dokuda hasar ve alveoler kemik kaybına yol açar. Hastalıkta gingival kanama, ataşman kaybı, diş mobilitesi ve ağız kokusu gibi klinik belirtiler görülür. Başlangıçta nötrofiller, T-lenfositler ve makrofajlar gibi immün hücreler inflamasyonu başlatır, ardından B ve plazma hücreleri lezyonda baskın hale gelir. Sitokinler (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-17) ve matriks metalloproteinazlar (MMP-1, MMP-2, MMP-8, MMP-9, MMP-12) dokunun yıkımını tetikler, IL-17 aracılı RANKL ekspresyonu ise osteoklast aktivasyonunu artırarak alveoler kemik rezorpsiyonuna yol açar (Schulze-Späte et al., 2024).

Şekil 1. Periodontitisin Gelişimi ve Patofizyolojisi.



(Schulze-Späte et al., 2024)

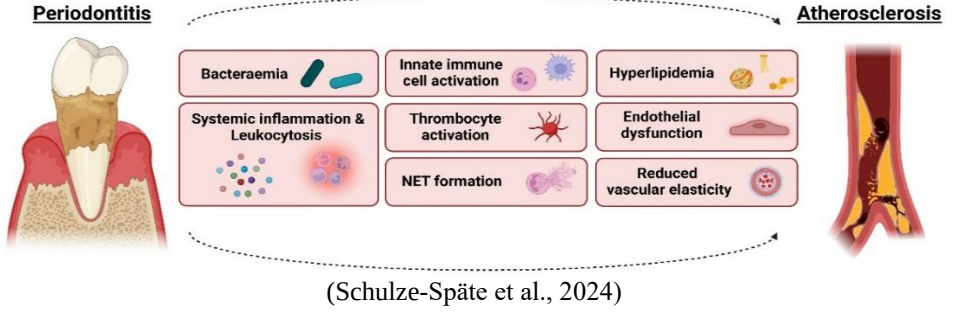
Sonuç olarak periodontitisin doku yıkıcı süreci, plak kaynaklı disbiyozun oluşumu, subgingival mikrobiyal topluluklar ve yanıt veren immün-inflamatuvar infiltratların varlığı ile ilişkilidir (Hajishengallis, Chavakis, & Lambris, 2020).

Periodontitis çoğunlukla gram-negatif bakterilerin yol açtığı bir enfeksiyon olmasına rağmen, periodontal dokunun yıkımında konak immün yanıtının da etkili olduğu gösterilmiştir. Periodontitisin etiyolojisi çok faktörlüdür ve mikrobiyal ve mikrobiyal olmayan faktörleri içerir. *Porphyromonas gingivalis* ve *Tannerella forsythia* gibi patojenler, konak immün yanıtından kaçınarak kronik inflamasyonu tetikleyerek önemli rol oynar. Konak tarafından salınan IL-1 β ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler periodontal dokunun yıkımını şiddetlendirir. Ayrıca genetik yatkınlık, diyabet gibi sistemik durumlar ve sigara gibi yaşam tarzı faktörleri, periodontitisin gelişimi ve progresyonunda önemli belirleyicilerdir (Arbildo-Vega et al., 2024).

Son araştırmalar, ağız boşluğunun insan vücudunda ikinci en kapsamlı mikrobiyotaya ev sahipliği yaptığını ve bugüne kadar yaklaşık 500 farklı bakteri türünün tanımlandığını ortaya koymuştur. Bu bakteriler, insan sağlığının düzenlenmesinde ve çeşitli patolojilerin ortaya çıkmasında önemli bir rol oynamaktadır (Masi, D’Aiuto, & Deanfield, 2019).

Periodontitis, sistemik inflamasyon aracılığıyla kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar, periferik arter hastalığı, obezite, Tip 2 diyabet, insülin direnci, kronik böbrek hastalığı, solunum yolu hastalıkları, romatoid artrit, osteoporoz, gebelik komplikasyonları, nörodejeneratif hastalıklar, malignite, stres, depresyon ve otoimmünite gibi çok çeşitli sistemik durumlarla güçlü şekilde ilişkilidir (Papapanou et al., 2018; Tonetti, Jepsen, Jin, & Otomo-Corgel, 2017).

Şekil 2. Ortak risk faktörlerinden periodontitis kaynaklı patofizyolojik etkilere ve bunların aterosklerotik riske katkısına geçiş.



Periodontitis ve KHV arasındaki ilişkiyi açıklamak için çeşitli mekanizmalar önerilmiştir.

1.1. Bakteriyemi

Periodontal dokular yoğun olarak damarlanmıştır ve inflamasyon durumunda gelişen hiperemi, hem klinik olarak sondalama sırasında görülen kanamaya hem de bakteriyemiye yol açabilir; bu durumda dental biyofilm kaynaklı mikroorganizmalar damar lezyonları aracılığıyla kan dolaşımına geçer. Periodontitis hastalarının yaklaşık yarısında, periodontal tedavi sonrasında bakteriyemi gözlemlenmiştir (Horliana et al., 2014). Bu yolla periodontal bakteriler vücuda yayılabilir ve konak immün gözetim mekanizmalarını bozarak inflamatuvar süreçleri tetikleyebilir (Farrugia et al., 2021).

Örneğin, başlıca periodontal patojenler olan *A. actinomycetemcomitans* ve *P. gingivalis*, aterosklerotik plaklarda tespit edilebilmiş ve canlı örnekleri arterosklerotik dokudan izole edilmiştir (Velsko et al., 2014). Kardiyovasküler hastalığı olan bireylerde, periodontitis eşlik ettiğinde ateromatöz plaklarda daha yaygın ve çeşitlilik gösteren mikrobiyal enfeksiyon gözlenmiştir (Armingohar, Jørgensen, Kristoffersen, Abesha-Belay, & Olsen, 2014).

1.2. Sistemik İnflamasyon

Çalışmalar, periodontitisin C-reaktif protein (CRP), interlekin-6 (IL-6), nötrofiller ve serum amiloid A (SAA) dahil olmak üzere sistemik inflamatuvar belirteçlerin seviyelerini artırdığını ve bu belirteçlerin periodontal sağlığı etkileyebilecek araçlar olarak rol oynayabileceğini göstermiştir (Loos, 2005; Paraskevas, Huizinga, & Loos, 2008).

Bu mediyatörler periferik dokulara geçerek lokal immün aktivasyonu artırabilir, proinflamatuvar sitokin üretimini uyarabilir ve doku onarımını

bozabilir. Bu süreç periodontal inflamasyonu ve doku yıkımını şiddetlendirebilir (Sabine Elisabeth et al., 2025).

SAA insan dişeti fibroblastlarında Toll-like Receptor (TLR) 2 sinyali aracılığıyla proinflamatuvar sitokin üretimini artırır ve nötrofil apoptozunu inhibe eder (Song et al., 2020).

Periodontal inflamasyon, sistemik bir akut faz yanıtını tetikleyerek CRP, IL-6 ve TNF- α düzeylerini artırır (van Holten et al., 2013). Bu inflamatuvar belirteçlerin artmış konsantrasyonları, aterosklerotik lezyonların oluşumunu tetikleyebilir ve potansiyel olarak kardiyovasküler ve serebrovasküler olay riskini artırabilir (Chiu, 1999).

1.3. İmmun yanıt

Periodontal patojenlerden *P. gingivalis* gibi temel türler ve *Streptococcus gordonii* gibi yardımcı patojenler konak bağışıklık sistemini kolonize ederek doğuştan gelen immün yanıtın bozulmasına ve kronik inflamasyonun artmasına yol açmaktadır (Lamont, Koo, & Hajishengallis, 2018). *P. gingivalis* güçlü inflamatuvar yanıtlar uyandırmakta, doğuştan gelen bağışıklığı atlatma ve bozma yeteneğine sahiptir (Mysak et al., 2014).

1.4. Vasküler inflamasyon ve endotel disfonksiyonu

Endotelyal disfonksiyon, özellikle periodontal patojenlerin neden olduğu sistemik inflamasyon durumlarında, damar homeostazını bozarak aterosklerozun ilerlemesinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu durum, lökositlerin damar duvarlarında birikmesi ve ardından subendotelyal alana göç etmesiyle ortaya çıkar. Lökosit birikiminin temel nedeni, reaktif oksijen türlerinin (ROS) artmış üretimi olup oksidatif stres, inflamasyon ve endotelyal hasarı etkilemektedir (Angjelova et al., 2024).

Çalışmalar, periodontal patojenlerin endotelyal yaralanmaya, oksidatif strese ve inflamatuvar mediyatörlerin aşırı ekspresyonuna katkıda bulunarak plak oluşumunu hızlandırabileceğini bildirmiştir (Fernandes et al., 2023). Deneysel periodontitis, damar iltihabını tetiklemiş; IL-6, TNF- α ve endotelyal aktivasyon belirteci VCAM-1'in ekspresyonunu artırmış ve prototipik pro-inflamatuvar transkripsiyon faktörü NF- κ B'nin aktivasyonunu yükseltmiştir (Miyajima et al., 2014).

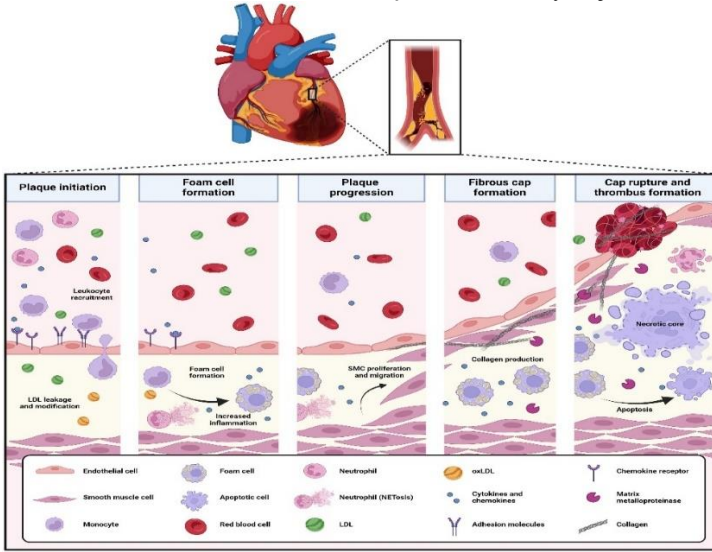
İnsan koroner arter endotel hücrelerinde yapılan çalışmalar, *P. gingivalis* lipopolisakkaritlerine (Pg-LPS) ve canlı bakteriye tek ve tekrarlayan maruziyetlerin farklı hücresel yanıtlar oluşturduğunu göstermiştir. Canlı *P. gingivalis*'e tekrarlayan maruziyet, tek maruziyete kıyasla IL-8, IL-6, MCP-1 ve

GM-CSF gibi proinflamatuvar sitokin ve kemokinlerin salınımını belirgin şekilde artırmış, bu da erken aterogeneizde amplifiye inflamatuvar yanıtın önemini ortaya koymaktadır (Viafara-García et al., 2019).

Artmış IL-8 düzeyleri monositlerin damar duvarına sıkı tutunmasını kolaylaştırırken, IL-6 ve MCP-1 artışı da lökosit adezyonunu ve vasküler inflamasyonu desteklemektedir. Bu mediyatörler endotelial disfonksiyonun anahtar bileşenleri olarak, periodontitis kaynaklı aterosklerozda önemli rol oynar (Kumar, Dhanasekaran, & Venugopal, 2025).

P. gingivalis maruziyetinin endotel hücrelerinde mitokondriyal işlevlerde belirgin değişikliklere yol açtığı da gösterilmiştir. Bu enfeksiyon mitokondriyal fragmentasyonu tetiklemekte, mitokondriyal reaktif oksijen türleri (mtROS) düzeylerini yükseltmekte, mitokondriyal membran potansiyelini (MMP) ve ATP üretimini azaltmaktadır. Artmış mtROS düzeyleri oksidatif stresi şiddetlendirerek endotel fonksiyonunu bozmakta ve aterosklerotik süreci hızlandırmaktadır (Xie et al., 2020).

Şekil 3. Aterosklerozun Gelişimi ve Patofizyolojisi.



(Schulze-Späte et al., 2024)

1.5. Trombosit aktivasyonu

Periodontal enfeksiyonlar aynı zamanda trombosit agregasyonunu artırarak tromboz riskini yükseltir (Lowe, 2001). Karotis ateromlarında saptanan oral bakteriler trombosit agregasyonu ile ilişkilendirilmiş olup, periodontopatogenler ile aterosklerotik komplikasyonlar arasında olası bir mekanik bağlantıyı işaret etmektedir (Haraszthy, Zambon, Trevisan, Zeid, & Genco, 2000).

Trombositlerin yüzeyinde CD40-ligand (CD40L) ifadesi patojenik türler tarafından artırılır; özellikle *P. gingivalis* enfeksiyonu, TLR2 ve TLR4 aracılığıyla CD40L düzeylerinin yükselmesi ile ilişkilidir (Assinger, Laky, Badrnya, Esfandeyari, & Volf, 2012). CD40 ligandı, ateroskleroz gelişimi ve aterosklerotik plakların yıkılmasında önemli bir rol oynar (Lacy et al., 2021). Endotelial hücreler ve makrofajlarda doku faktörünün ekspresyonunu uyararak hemostazı artırır bu da onu akut kardiyovasküler olaylar için potansiyel bir biyobelirteç yapmaktadır (Lowenstern et al., 2017). Buna ek olarak, *P. gingivalis* enfeksiyonu trombosit agregasyonunu artırır, P-selektin ekspresyonunu yükseltir (W. A. Chen et al., 2021).

Periodontitis hastalarında trombosit fonksiyonlarındaki değişiklikler, kardiyovasküler hastalıklarla olan biyolojik bağlantıyı desteklemektedir. Araştırmalar, bu hastaların dişeti oluğu sıvısı ve iltihaplı dişeti dokularında artmış trombosit sayısı, trombosit agregatları ve trombosit-lökosit agregatlarının varlığını ortaya koymuştur. Bu artış, dental biyofilm bileşenlerinin trombosit yüzeyindeki Toll-like reseptörleri aktive ederek trombositlerin pıhtılaşma eğilimini artırmasına ve trombüs oluşum potansiyelini güçlendirmesine bağlanmaktadır. Sonuç olarak, trombosit aktivasyonu aterosklerotik plak rüptürüne katkıda bulunarak kardiyovasküler olay riskini yükseltebilir (Sokos et al., 2025).

2. Epidemiyolojik Kanıtlar

Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen kanıtlar, periodontitis hastalarında endotel disfonksiyonunun belirgin olduğunu göstermektedir; bu, akım aracılı dilatasyon (flow-mediated dilation), arteriyel sertlik, karotis intima-media kalınlığının artışı ve yükselmiş arteriyel kalsifikasyon skorları ile ölçülmüştür. ATHEROREMO-IVUS çalışması gibi bir görüntüleme çalışması, periodontal patojenlere karşı yüksek antikor seviyeleri ile pozitif ateromatöz plak remodellemesinin daha sınırlı olması arasında ilişki olduğunu göstermiştir (de Boer et al., 2014).

Dietrich ve ark. (Dietrich, Sharma, Walter, Weston, & Beck, 2013), tarafından yapılan ve bu çalışma için güncellenen sistematik bir derleme, epidemiyolojik çalışmaların periodontitis ile koroner kalp hastalığı arasında pozitif bir ilişki olduğunu güçlü bir şekilde gösterdiğini ortaya koymaktadır. Derleme, son beş yılda yayımlanan toplam 6 vaka-kontrol ve kohort çalışmasını incelemiş ve klinik olarak periodontitis tanısı konmuş veya daha şiddetli periodontitisi olan hastalarda, periodontitisi olmayan veya daha hafif periodontitisi olan hastalara kıyasla ilk koroner olay ve ilk serebrovasküler olay riskinin arttığını göstermiştir.

Muñoz Aguilera ve ark. (Muñoz Aguilera et al., 2020), tarafından yapılan bir meta-analiz, 2003–2018 yılları arasında yayımlanan 30 prospektif ve retrospektif çalışmayı inceleyerek periodontitis ve hipertansiyon arasındaki ilişkiyi değerlendirmiştir. Analiz edilen çalışmaların büyük çoğunluğunda, periodontitis tanısı konmuş yetişkinlerde hipertansiyon prevalansının, hastalığı olmayanlara kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca, hipertansiyonu olan bireylerde periodontitis prevalansının, hipertansiyonu olmayanlara kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

Chen ve ark. (D.-Y. Chen, Lin, Chen, & Chen, 2016), periodontitis hastalarının, periodontal hastalığı olmayan hastalara kıyasla atriyal fibrilasyon geliştirme riskinin %31 daha yüksek olduğunu ortaya koymuş; bu artmış risk, yaygın komorbiditeler için yapılan düzeltmeler sonrasında da istatistiksel olarak anlamlılığını korumuştur. Ayrıca, diğer bir araştırmada, mevcut atriyal fibrilasyon ile artmış diş plağı seviyeleri, sondalama sırasında kanama ve periodontal inflamasyon yüzeyi arasındaki ilişki gösterilmiştir (Struppek et al., 2021). Tayvan Ulusal Sağlık Sigortası Araştırma Veritabanı'nı kullanan büyük bir Asya çalışmasından elde edilen kanıtlar, periodontal hastalığı olan bireylerde, periodontal hastalığı olmayan bireylere kıyasla atriyal fibrilasyon insidansının anlamlı derecede daha yüksek olduğunu göstermektedir (D.-Y. Chen et al., 2016).

Ford ve ark. (Ford et al., 2005), tarafından yapılan bir immünhistolojik çalışmada, aterosklerotik lezyonlarda periodontopatik bakteri türlerinin daha sık bulunduğu saptanmıştır. Aynı grubun takip çalışmasında, incelenen aterosklerotik plak örneklerinin %75'inde oral bakteriler tespit edilmiştir (Ford et al., 2006). Trombus dokusu içeren kardiyovasküler örneklerin analizinde, periodontitisin yaygın bir patojeni olan *Streptococcus mutans*'ın en sık rastlanan bakteri olduğu (%78) belirlenmiştir (Nakano et al., 2009). Bir çalışma, aterom örneklerini kültürlediğinde, aterotrombotik dokuda canlı *P. gingivalis* ve *A. actinomycetemcomitans* varlığını göstermiştir (Rafferty et al., 2011).

Yang ve ark. (Yang et al., 2018), tarafından yapılan sistematik derleme, periodontal hastalıklar ile periferik arter hastalığı arasında olası bir ilişki olabileceğini ortaya koymaktadır. Çalışmada, sağlıklı bireylere kıyasla periferik arter hastalığı gelişme riskinin 5 kat arttığı belirtilmiştir.

Bir randomize klinik çalışma, periodontal tedavinin hem gingivitis hem de periodontitis hastalarında bakteriyemiye yol açtığını, ancak bu etkinin şiddet ve sıklığının periodontitis hastalarında daha yüksek olduğunu göstermiştir (Balejo et al., 2017).

Periodontal patojenlerin aterom oluşumunu teşvik edebileceğine dair kanıt sağlamak amacıyla farklı hayvan modelleri kullanılmıştır. *P. gingivalis*'in fare modellerinde aterosklerozu hızlandırdığı, tavşanların aortasında yağlı çizgiler oluşturduğu ve normokolesterolemik domuzlarda bakteriyemi sonrası aort ve koroner lezyonlara yol açtığı gösterilmiştir (Schenkein & Loos, 2013). Akamatsu ve ark. (Akamatsu et al., 2011), hayvan modellerinde, periodontal patojenlerin miyokard enfarktüsü (MI) indüklediğini göstermiştir.

3. Periodontal tedavi sonrası KVH belirteçlerindeki değişiklikler

Periodontal tedavi, hastalıkla ilişkili risk faktörlerini hedef alır ve genellikle I, II, III ve IV olmak üzere dört aşamada yapılandırılır. Tüm aşamalarda ortak olan temel tedavi önlemleri şunlardır: hastaların ağız hijyeni konusunda eğitilmesi, her ziyarette doğru ağız hijyeni alışkanlıklarının teşvik edilmesi; diş taşı temizliği ve profesyonel supra- ve subgingival debridman yoluyla biyofilm kontrolü; mevcutsa sigara kullanımı, diyabet gibi davranışsal ve sistemik risk faktörlerinin yönetimi; kemik defektlerinin cerrahi olarak düzeltilmesi ve multidisipliner müdahale terapileri; ikincil oklüzal travmanın ortodontik tedavi ile kontrolü; eksik dişlerin veya dişsizlik alanlarının protez ve implant tedavileri ile rehabilitasyonu. Periodontal tedavi, yaşam boyu yönetim gerektirir; klinisyenler, hastaları düzenli diş hekimi kontrollerine teşvik ederek sürekli izlemeyi sürdürürler (Herrera, Berglundh, et al., 2023; Sanz, Herrera, et al., 2020).

Avrupa Periodontoloji Federasyonu ve Dünya Kalp Federasyonu tarafından yayımlanan güncel konsensus raporu, periodontal tedavinin KVH için önemli belirteçler üzerindeki etkisine ilişkin kanıtları özetlemiştir. Bu raporda, serum CRP ve IL-6 düzeyleriyle değerlendirilen düşük dereceli inflamasyonun azalması ve akım aracılı dilatasyon ile ölçülen endotelial fonksiyon göstergelerinde iyileşme açısından orta düzeyde kanıt bulunduğu bildirilmiştir (Sanz, Marco del Castillo, et al., 2020).

Periodontitis hastalarında serum interlökin (IL)-6 seviyelerinin yükseldiğine, IL-4 ve IL-18 seviyelerinin ise düşük olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Periodontal tedavi uygulanmasının, IL-6, serum amiloid A ve alfa 1 anti-kimotripsin serum seviyelerinde anlamlı düşüşle ilişkili olduğu gösterilmiştir (Ling, Chapple, & Matthews, 2016).

Bir kohort çalışması, periodontal tedaviye kötü yanıt veren periodontitis hastalarında, iyi yanıt verenlere kıyasla KVH insidansının daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu bulgu, başarılı periodontal tedavinin KVH riskini azaltabileceğini düşündürmektedir (Holmlund, Lampa, & Lind, 2017). Günde en

az bir kez diş fırçalama veya yılda en az bir kez profesyonel diş temizliği için düzenli diş hekimi ziyareti, kardiyovasküler riskin sırasıyla %9 ve %14 oranında azaltılmasına katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Park et al., 2019).

Periodontitis hastalarında, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında ve yalnızca KVH veya yalnızca periodontitis hastaları ile karşılaştırıldığında C-reaktif protein (CRP) seviyelerinin anlamlı derecede yüksek olduğu kanıtlanmıştır. Periodontal tedavinin uygulanmasının, CRP seviyelerinde anlamlı bir azalmayla ve kardiyovasküler sağlık göstergelerinde iyileşmelerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (Koppolu et al., 2013; Patil & Desai, 2013).

Periodontitis tedavisi, sistemik ek hastalığı olmayan bireylerde kardiyometabolik risk ve sistemik inflamatuvar belirteçleri azaltabilir. Eşlik eden kronik hastalığı olanlarda, orta düzey kanıtlarla periodontal tedavi, kardiyovasküler risk, metabolik kontrol ve sistemik inflamasyon üzerinde olumlu etki gösterebilir. Ancak eşlik eden ciddi kronik hastalığı olan vakalarında, periodontal tedavinin kardiyovasküler olaylar üzerinde anlamlı bir etkisi olduğuna dair kanıt bulunmamaktadır (Herrera et al., 2022).

KVH ve periodontitis patofizyolojisindeki bağlantılar dikkate alındığında, birinin tedavisinin diğerine de fayda sağlayabileceği öne sürülmektedir. Periodontal tedavinin damar fonksiyonu üzerindeki etkisine dair kanıtlar karışıktır; ancak ST-elevasyonlu miyokart enfarktüsü geçiren hastalarda periodontitis tedavisinin endotel fonksiyonunda iyileşme sağladığı bildirilmiştir (Czesnikiewicz-Guzik et al., 2019).

4. Hasta yönetimi ve önleyici yaklaşımlar

Periodontitis hastalarında, KVH riskinin yüksek olduğunu bilmeli ve sigara, kilo, tansiyon, lipid ve glukoz kontrolü gibi risk faktörlerini aktif şekilde yönetmelidir. Hem KVH hem de periodontitis tanısı olan bireyler, düzenli periodontal bakım ve önleyici tedavi programlarına uymalı, ağız hijyenini iki kez günlük fırçalama ve interdental temizlik ile desteklemeli ve gerektiğinde ek plak kontrol önlemleri kullanmalıdır. Hastaların tıbbi öyküsü dikkatle alınmalı; antikoagülan veya antiplatelet ilaç kullanan hastalarda diş hekimi ve hekim koordinasyonu sağlanmalıdır. Cerrahi veya implant tedavileri, hastanın kardiyovasküler durumu izin verdiği sürece planlanmalı, endokardit riski olanlara uygun profilaksi uygulanmalı ve diş kaybı durumunda mastikasyon ve beslenme açısından rehabilitasyon önerilmelidir. KVH hastalarına periodontitisin komplikasyon riskini artırabileceği ve tedavinin kardiyovasküler sağlık üzerinde olumlu etkisi olabileceği anlatılmalı, yıllık dental kontroller ve düzenli periodontal değerlendirme yapılmalıdır. Hastalar, diş etlerinde kırmızı/şişlik,

kanama, diş mobilitesi veya diş arası boşluk artışı gibi belirtiler gözlemlerlerse derhal diş hekimine başvurmalı ve ağız sağlıklarını korumak için düzenli dental ve tıbbi kontrolleri sürdürmelidir (Sanz, Marco del Castillo, et al., 2020).

5. Gelecekteki araştırma önerileri

Periodontitis ile KVH arasındaki ilişki hâlen tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Bu nedenle, özellikle yüksek risk gruplarında, KVH hastalarında periodontitisin prevalansını ve dağılımını ortaya koyacak çok merkezli ve yüksek nitelikli çalışmalara gereksinim vardır. Ayrıca, periodontitis tedavisinin sol ventrikül hipertrofisi, valvüler kalp hastalıkları ve diğer kardiyovasküler olaylar üzerindeki etkileri hâlâ net değildir; bu konuda standart tanımlar ve randomize klinik araştırmalar önem taşımaktadır. Gelecek çalışmalar, periodontal mikrobiyal dengesizliklerin KVH gelişimindeki rolünü ve oral mikrobiyota ile konakçı arasındaki etkileşim mekanizmalarını daha iyi anlamayı hedeflemelidir. Ayrıca, genişletilmiş periodontal tedavinin sistemik inflamasyon ve endotel fonksiyon belirteçleri üzerindeki etkisi ve bunun kardiyovasküler riskler üzerindeki yansımaları araştırılmalıdır. Yaşlanmanın bu ilişkideki etkisi dikkate alınarak yaşlı popülasyonlara özel çalışmalar yapılmalı ve gelişmiş görüntüleme yöntemleri ile doğrulanmış biyobelirteçler kullanılarak periodontal tedavi sonuçları bağımsız olarak değerlendirilebilmelidir (Wang et al., 2025).

6. Sonuç

Bugüne kadar yapılan farklı çalışma türlerine dayanarak, periodontitis ile KVH arasında potansiyel bir ilişki olduğu görülmektedir.

Periodontal hastalık, insanları etkileyen en yaygın kronik durumlardan biridir ve giderek artan kanıtlar, bu hastalığın çeşitli sistemik hastalıklarla karmaşık ilişkisini desteklemektedir. Ağız ve sistemik sağlık arasındaki karşılıklı bağımlılığı anlamak önemlidir; zira periodontal hastalık, KVH, obezite, solunum yolu bozuklukları, diyabet, sigara ile ilişkili komplikasyonlar, romatoid artrit ve erken doğum dahil olumsuz gebelik sonuçlarıyla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, yeni araştırmalar peri-implantitis ile sistemik durumlar arasında olası bir bağlantı olduğunu öne sürmekte ve hasta bakımında bütüncül bir yaklaşımın gerekliliğini vurgulamaktadır (Hasan et al., 2025).

Kaynaklar

- Akamatsu, Y., Yamamoto, T., Yamamoto, K., Oseko, F., Kanamura, N., Imanishi, J., & Kita, M. (2011). Porphyromonas gingivalis induces myocarditis and/or myocardial infarction in mice and IL-17A is involved in pathogenesis of these diseases. *Archives of Oral Biology*, 56(11), 1290–1298. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2011.05.012>
- Angelova, A., Jovanova, E., Polizzi, A., Laganà, L., Santonocito, S., Ragusa, R., & Isola, G. (2024). Impact of Periodontitis on Endothelial Risk Dysfunction and Oxidative Stress Improvement in Patients with Cardiovascular Disease. *Journal of Clinical Medicine*, 13(13), 3781. <https://doi.org/10.3390/jcm13133781>
- Aoyama, N., Kure, K., Minabe, M., & Izumi, Y. (2019). Increased Heart Failure Prevalence in Patients with a High Antibody Level Against Periodontal Pathogen. *International Heart Journal*, 60(5), 1142–1146. <https://doi.org/10.1536/ihj.19-010>
- Arbildo-Vega, H. I., Cruzado-Oliva, F. H., Coronel-Zubiate, F. T., Meza-Málaga, J. M., Luján-Valencia, S. A., Luján-Urviola, E., ... Aguirre-Ipenza, R. (2024). Periodontal disease and cardiovascular disease: umbrella review. *BMC Oral Health*, 24(1), 1308. <https://doi.org/10.1186/s12903-024-04907-1>
- Armingohar, Z., Jørgensen, J. J., Kristoffersen, A. K., Abesha-Belay, E., & Olsen, I. (2014). Bacteria and bacterial DNA in atherosclerotic plaque and aneurysmal wall biopsies from patients with and without periodontitis. *Journal of Oral Microbiology*, 6(1), 23408. <https://doi.org/10.3402/jom.v6.23408>
- Assinger, A., Laky, M., Badrnya, S., Esfandeyari, A., & Volf, I. (2012). Periodontopathogens induce expression of CD40L on human platelets via TLR2 and TLR4. *Thrombosis Research*, 130(3), e73–e78. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2012.04.017>
- Balejo, R. D. P., Cortelli, J. R., Costa, F. O., Cyrino, R. M., Aquino, D. R., Cogo-Müller, K., ... Cortelli, S. C. (2017). Effects of chlorhexidine preprocedural rinse on bacteremia in periodontal patients: a randomized clinical trial. *Journal of Applied Oral Science*, 25(6), 586–595. <https://doi.org/10.1590/1678-7757-2017-0112>
- Chen, D.-Y., Lin, C.-H., Chen, Y.-M., & Chen, H.-H. (2016). Risk of Atrial Fibrillation or Flutter Associated with Periodontitis: A Nationwide, Population-Based, Cohort Study. *PLOS ONE*, 11(10), e0165601. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165601>
- Chen, W. A., Fletcher, H. M., Payne, K. J., Aka, S., Thornburg, M. B., Gheorghe, J. D., ... Boskovic, D. S. (2021). Platelet and neutrophil responses to

- Porphyromonas gingivalis* in human whole blood. *Molecular Oral Microbiology*, 36(3), 202–213. <https://doi.org/10.1111/omi.12336>
- Chiu, B. (1999). Multiple infections in carotid atherosclerotic plaques. *American Heart Journal*, 138(5), S534–S536. [https://doi.org/10.1016/S0002-8703\(99\)70294-2](https://doi.org/10.1016/S0002-8703(99)70294-2)
- Chu, D. J., Al Rifai, M., Virani, S. S., Brawner, C. A., Nasir, K., & Al-Mallah, M. H. (2020). The relationship between cardiorespiratory fitness, cardiovascular risk factors and atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 304, 44–52. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.04.019>
- Czesnikiewicz-Guzik, M., Osmenda, G., Siedlinski, M., Nosalski, R., Pelka, P., Nowakowski, D., ... Guzik, T. J. (2019). Causal association between periodontitis and hypertension: evidence from Mendelian randomization and a randomized controlled trial of non-surgical periodontal therapy. *European Heart Journal*, 40(42), 3459–3470. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz646>
- de Boer, S. P. M., Cheng, J. M., Rangé, H., Garcia-Garcia, H. M., Heo, J. H., Akkerhuis, K. M., ... Kardys, I. (2014). Antibodies to periodontal pathogens are associated with coronary plaque remodeling but not with vulnerability or burden. *Atherosclerosis*, 237(1), 84–91. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.08.050>
- Dhungana, G., Srisai, D., Sampath, C., Soliman, J., Kelly, R. M., Saleh, H. Y., ... Gangula, P. R. (2025). Unveiling the Molecular Crosstalk Between Periodontal and Cardiovascular Diseases: A Systematic Review. *Dentistry Journal*, 13(3), 98. <https://doi.org/10.3390/dj13030098>
- Dietrich, T., Sharma, P., Walter, C., Weston, P., & Beck, J. (2013). The epidemiological evidence behind the association between periodontitis and incident atherosclerotic cardiovascular disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 40(s14). <https://doi.org/10.1111/jcpe.12062>
- Farrugia, C., Stafford, G. P., Potempa, J., Wilkinson, R. N., Chen, Y., Murdoch, C., & Widziolek, M. (2021). Mechanisms of vascular damage by systemic dissemination of the oral pathogen *Porphyromonas gingivalis*. *The FEBS Journal*, 288(5), 1479–1495. <https://doi.org/10.1111/febs.15486>
- Fernandes, D., Khambata, R. S., Massimo, G., Ruivo, E., Gee, L. C., Foster, J., ... Ahluwalia, A. (2023). Local delivery of nitric oxide prevents endothelial dysfunction in periodontitis. *Pharmacological Research*, 188, 106616. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106616>
- Ford, P. J., Gemmell, E., Chan, A., Carter, C. L., Walker, P. J., Bird, P. S., ... Seymour, G. J. (2006). Inflammation, heat shock proteins and periodontal pathogens in atherosclerosis: an immunohistologic study. *Oral Microbiology*

- and *Immunology*, 21(4), 206–211. <https://doi.org/10.1111/j.1399-302X.2006.00276.x>
- Ford, P. J., Gemmell, E., Hamlet, S. M., Hasan, A., Walker, P. J., West, M. J., ... Seymour, G. J. (2005). Cross-reactivity of GroEL antibodies with human heat shock protein 60 and quantification of pathogens in atherosclerosis. *Oral Microbiology and Immunology*, 20(5), 296–302. <https://doi.org/10.1111/j.1399-302X.2005.00230.x>
- 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. <https://doi.org/10.1111/prd.12331>
- Haraszthy, V. I., Zambon, J. J., Trevisan, M., Zeid, M., & Genco, R. J. (2000). Identification of Periodontal Pathogens in Atheromatous Plaques. *Journal of Periodontology*, 71(10), 1554–1560. <https://doi.org/10.1902/jop.2000.71.10.1554>
- Hasan, F., Tandon, A., AlQallaf, H., John, V., Sinha, M., & Gibson, M. P. (2025). Inflammatory Association between Periodontal Disease and Systemic Health. *Inflammation*. <https://doi.org/10.1007/s10753-025-02317-1>
- Herrera, D., Berglundh, T., Schwarz, F., Chapple, I., Jepsen, S., Sculean, A., ... Sanz, M. (2023). Prevention and treatment of peri-implant diseases—The <scp>EFP S3</scp> level clinical practice guideline. *Journal of Clinical Periodontology*, 50(S26), 4–76. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13823>
- Herrera, D., Sanz, M., Kebschull, M., Jepsen, S., Sculean, A., Berglundh, T., ... Tonetti, M. S. (2022). Treatment of stage <scp>IV</scp> periodontitis: The <scp>EFP S3</scp> level clinical practice guideline. *Journal of Clinical Periodontology*, 49(S24), 4–71. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13639>
- 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 (<scp>EFP</scp>) and the European arm of the World Organization of Family Doctors (<scp>WONCA</scp> Europe). *Journal of Clinical Periodontology*, 50(6), 819–841. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13807>
- Holmlund, A., Lampa, E., & Lind, L. (2017). Poor Response to Periodontal Treatment May Predict Future Cardiovascular Disease. *Journal of Dental Research*, 96(7), 768–773. <https://doi.org/10.1177/0022034517701901>
- Horliana, A. C. R. T., Chambrone, L., Foz, A. M., Artese, H. P. C., Rabelo, M. de S., Pannuti, C. M., & Romito, G. A. (2014). Dissemination of Periodontal Pathogens in the Bloodstream after Periodontal Procedures: A Systematic

- Review. *PLoS ONE*, 9(5), e98271. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098271>
- Kassebaum, N. J., Bernabé, E., Dahiya, M., Bhandari, B., Murray, C. J. L., & Marcenes, W. (2014). Global Burden of Severe Periodontitis in 1990-2010. *Journal of Dental Research*, 93(11), 1045–1053. <https://doi.org/10.1177/0022034514552491>
- Kelly, J. T., Avila-Ortiz, G., Allareddy, V., Johnson, G. K., & Elangovan, S. (2013). The association between periodontitis and coronary heart disease. *The Journal of the American Dental Association*, 144(4), 371–379. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2013.0130>
- Koppolu, P., Durvasula, S., Palaparthi, R., Rao, M., Sagar, V., Reddy, S. K., & Lingam, S. (2013). Estimate of CRP and TNF-alpha level before and after periodontal therapy in cardiovascular disease patients. *Pan African Medical Journal*, 15. <https://doi.org/10.11604/pamj.2013.15.92.2326>
- Kumar, R., Dhanasekaran, A., & Venugopal, P. (2025). A narrative review on bridging the gap between periodontitis and cardiovascular disease: exploring the cellular and molecular mechanisms of periodontitis-driven atherosclerosis. *Molecular Biology Reports*, 52(1), 690. <https://doi.org/10.1007/s11033-025-10806-7>
- Lacy, M., Bürger, C., Shami, A., Ahmadsei, M., Winkels, H., Nitz, K., ... Lutgens, E. (2021). Cell-specific and divergent roles of the CD40L-CD40 axis in atherosclerotic vascular disease. *Nature Communications*, 12(1), 3754. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23909-z>
- Lamont, R. J., Koo, H., & Hajishengallis, G. (2018). The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. *Nature Reviews Microbiology*, 16(12), 745–759. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0089-x>
- Libby, P. (2021). The changing landscape of atherosclerosis. *Nature*, 592(7855), 524–533. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03392-8>
- Ling, M. R., Chapple, I. L. C., & Matthews, J. B. (2016). Neutrophil superoxide release and plasma C-reactive protein levels pre- and post-periodontal therapy. *Journal of Clinical Periodontology*, 43(8), 652–658. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12575>
- Loos, B. G. (2005). Systemic Markers of Inflammation in Periodontitis. *Journal of Periodontology*, 76(11S), 2106–2115. <https://doi.org/10.1902/jop.2005.76.11-S.2106>
- Lowe, G. D. O. (2001). The Relationship Between Infection, Inflammation, and Cardiovascular Disease: An Overview. *Annals of Periodontology*, 6(1), 1–8. <https://doi.org/10.1902/annals.2001.6.1.1>

- Lowenstern, A., Storey, R. F., Neely, M., Sun, J.-L., Angiolillo, D. J., Cannon, C. P., ... Becker, R. C. (2017). Platelet-related biomarkers and their response to inhibition with aspirin and p2y12-receptor antagonists in patients with acute coronary syndrome. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 44(2), 145–153. <https://doi.org/10.1007/s11239-017-1516-y>
- Masi, S., D'Aiuto, F., & Deanfield, J. (2019). Cardiovascular prevention starts from your mouth. *European Heart Journal*, 40(14), 1146–1148. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz060>
- Miyajima, S., Naruse, K., Kobayashi, Y., Nakamura, N., Nishikawa, T., Adachi, K., ... Matsubara, T. (2014). Periodontitis-activated monocytes/macrophages cause aortic inflammation. *Scientific Reports*, 4(1), 5171. <https://doi.org/10.1038/srep05171>
- Muñoz Aguilera, E., Suvan, J., Buti, J., Czesnikiewicz-Guzik, M., Barbosa Ribeiro, A., Orlandi, M., ... D'Aiuto, F. (2020). Periodontitis is associated with hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovascular Research*, 116(1), 28–39. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz201>
- Mysak, J., Podzimek, S., Sommerova, P., Lyuya-Mi, Y., Bartova, J., Janatova, T., ... Duskova, J. (2014). *Porphyromonas gingivalis*: Major Periodontopathogenic Pathogen Overview. *Journal of Immunology Research*, 2014, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2014/476068>
- Naderi, S., & Merchant, A. T. (2020). The Association Between Periodontitis and Cardiovascular Disease: an Update. *Current Atherosclerosis Reports*, 22(10), 52. <https://doi.org/10.1007/s11883-020-00878-0>
- Nakano, K., Nemoto, H., Nomura, R., Inaba, H., Yoshioka, H., Taniguchi, K., ... Ooshima, T. (2009). Detection of oral bacteria in cardiovascular specimens. *Oral Microbiology and Immunology*, 24(1), 64–68. <https://doi.org/10.1111/j.1399-302X.2008.00479.x>
- 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(S20). <https://doi.org/10.1111/jcpe.12946>
- Paraskevas, S., Huizinga, J. D., & Loos, B. G. (2008). A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 35(4), 277–290. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2007.01173.x>
- Park, S.-Y., Kim, S.-H., Kang, S.-H., Yoon, C.-H., Lee, H.-J., Yun, P.-Y., ... Chae, I.-H. (2019). Improved oral hygiene care attenuates the cardiovascular risk

- of oral health disease: a population-based study from Korea. *European Heart Journal*, 40(14), 1138–1145. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy836>
- Patil, V. A., & Desai, M. H. (2013). Effect of Periodontal Therapy on Serum C-Reactive Protein Levels in Patients with Gingivitis and Chronic Periodontitis: A Clinicobiochemical Study. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, 14(2), 233–237. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10024-1305>
- Priyamvara, A., Dey, A. K., Bandyopadhyay, D., Katikineni, V., Zaghlool, R., Basyal, B., ... Lavie, C. J. (2020). Periodontal Inflammation and the Risk of Cardiovascular Disease. *Current Atherosclerosis Reports*, 22(7), 28. <https://doi.org/10.1007/s11883-020-00848-6>
- Rafferty, B., Jönsson, D., Kalachikov, S., Demmer, R. T., Nowygrod, R., Elkind, M. S. V., ... Kozarov, E. (2011). Impact of monocytic cells on recovery of uncultivable bacteria from atherosclerotic lesions. *Journal of Internal Medicine*, 270(3), 273–280. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2011.02373.x>
- Roth, G. A., Johnson, C., Abajobir, A., Abd-Allah, F., Abera, S. F., Abyu, G., ... Murray, C. (2017). Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(1), 1–25. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.04.052>
- Sabine Elisabeth, G., Yuxi, Z., Jiawen, Y., Lei, W., Sabine, R., & Joerg, M. (2025). Systemic, Lifestyle and Environmental Modifying Factors in the Pathogenesis of Periodontitis. *Journal of Periodontal Research*. <https://doi.org/10.1111/jre.70003>
- Sanz, M., Herrera, D., Kebschull, M., Chapple, I., Jepsen, S., Berglundh, T., ... Tonetti, M. S. (2020). Treatment of stage I–III periodontitis—The EFP S3 level clinical practice guideline. *Journal of Clinical Periodontology*, 47(S22), 4–60. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13290>
- Sanz, M., Marco del Castillo, A., 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. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13189>
- Schenkein, H. A., & Loos, B. G. (2013). Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. *Journal of Clinical Periodontology*, 40(s14). <https://doi.org/10.1111/jcpe.12060>
- Schulze-Späte, U., Wurschi, L., van der Vorst, E. P. C., Hölzle, F., Craveiro, R. B., Wolf, M., & Noels, H. (2024). Crosstalk between periodontitis and cardiovascular risk. *Frontiers in Immunology*, 15. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1469077>

- Sokos, D., Laine, M. L., Nicu, E. A., Chung, K. H. L., Sluijk, N. D. Q., Slot, D. E., & Bizzarro, S. (2025). Periodontitis and Platelets Status: A Systematic Review With Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Journal of Periodontal Research*. <https://doi.org/10.1111/jre.13398>
- Song, L., Lai, W., Li, J., Mu, Y., Li, C., & Jiang, S. (2020). The interaction between serum amyloid A and Toll-like receptor 2 pathway regulates inflammatory cytokine secretion in human gingival fibroblasts. *Journal of Periodontology*, 91(1), 129–137. <https://doi.org/10.1002/JPER.19-0050>
- Struppek, J., Schnabel, R. B., Walther, C., Heydecke, G., Seedorf, U., Lamprecht, R., ... Aarabi, G. (2021). Periodontitis, dental plaque, and atrial fibrillation in the Hamburg City Health Study. *PLOS ONE*, 16(11), e0259652. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0259652>
- Tonetti, M. S., Jepsen, S., Jin, L., & Otomo-Corgel, J. (2017). Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: A call for global action. *Journal of Clinical Periodontology*, 44(5), 456–462. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12732>
- van Holten, T. C., Waanders, L. F., de Groot, P. G., Vissers, J., Hoefer, I. E., Pasterkamp, G., ... Roest, M. (2013). Circulating Biomarkers for Predicting Cardiovascular Disease Risk; a Systematic Review and Comprehensive Overview of Meta-Analyses. *PLoS ONE*, 8(4), e62080. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062080>
- Velsko, I. M., Chukkapalli, S. S., Rivera, M. F., Lee, J.-Y., Chen, H., Zheng, D., ... Kesavalu, L. (2014). Active Invasion of Oral and Aortic Tissues by *Porphyromonas gingivalis* in Mice Causally Links Periodontitis and Atherosclerosis. *PLoS ONE*, 9(5), e97811. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097811>
- Viafara-García, S. M., Morantes, S. J., Chacon-Quintero, Y., Castillo, D. M., Lafaurie, G. I., & Buitrago, D. M. (2019). Repeated *Porphyromonas gingivalis* W83 exposure leads to release pro-inflammatory cytokines and angiotensin II in coronary artery endothelial cells. *Scientific Reports*, 9(1), 19379. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54259-y>
- Wang, Z., Bao, J., Yang, Y., Wei, Y., Li, C., Pan, Y., & Chen, L. (2025). The Impact of Periodontitis on Cardiovascular Disease: Mechanisms, Evidence, and Therapeutic Implications. *International Journal of Dentistry*, 2025, 3694736. <https://doi.org/10.1155/ijod/3694736>
- Xie, M., Tang, Q., Nie, J., Zhang, C., Zhou, X., Yu, S., ... Chen, L. (2020). BMAL1-Downregulation Aggravates *Porphyromonas Gingivalis* -Induced Atherosclerosis by Encouraging Oxidative Stress. *Circulation Research*, 126(6). <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.315502>

Yang, S., Zhao, L. S., Cai, C., Shi, Q., Wen, N., & Xu, J. (2018). Association between periodontitis and peripheral artery disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovascular Disorders*, 18(1), 141. <https://doi.org/10.1186/s12872-018-0879-0>



BÖLÜM 3

Periodontal Hastalık ve Orofarengeal Kanser Arasındaki İlişki

Furkan Özgür¹ & Meltem Zihni Korkmaz² &

Semih Alperen Bostan³

Giriş

Periodontal hastalıklar, dünya genelinde yaygın olarak görülen ve dişleri destekleyen dokularda kronik inflamasyona yol açan hastalıklar grubudur. Bu hastalıklar; özellikle periodontitis, yalnızca ağız içi dokuların kaybına ve diş eksikliklerine neden olmakla kalmaz, aynı zamanda bireylerin sistemik sağlıkları üzerinde de önemli etkiler yaratabilir. Son yıllarda, periodontal hastalıkların etkilerinin lokal sınırları aştığı, kardiyovasküler rahatsızlıklar, metabolik bozukluklar ve bazı malignitelerle bağlantılı olabileceği yönündeki bulgular, araştırmacıların dikkatini çekmiştir. Bu bağlamda, periodontitisin orofarengeal kanser ile ilişkisi, giderek daha fazla ilgi gören bir konu haline gelmiştir.

Literatürde son yıllarda artan sayıda yayın, bu iki durum arasında önemli bağlantılar olduğunu göstermektedir. Ancak elde edilen veriler genellikle farklı metodolojilerle elde edildiğinden, mevcut bilginin bütüncül bir bakış açısıyla değerlendirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Bölümde öncelikle periodontal hastalıkların genel özellikleri ve kronik inflamasyonun sistemik etkileri ele alınacak, ardından orofarengeal kanserlerin toplum sağlığı açısından önemi tartışılacaktır. Daha sonra periodontal hastalıkların kansere etkileyen biyolojik mekanizmaları üzerinde durulacak ve özellikle kronik inflamasyon, mikrobiyal disbiyoz, immün yanıt değişiklikleri ve epitel bariyer bütünlüğündeki bozulmaların rolü değerlendirilecektir. Ayrıca, tütün ve alkol kullanımı, yetersiz ağız hijyeni ve viral enfeksiyonlar gibi ortak risk faktörlerinin bu ilişkiye katkısı incelenecektir.

Sonuç olarak, bu kitap bölümü, periodontal hastalık ve orofarengeal kanser arasındaki ilişkiye dair mevcut bilgileri derlemeyi, mekanizmalarını güncel literatür ışığında irdelemeyi ve klinik uygulamalara yönelik olası çıkarımları ortaya koymayı hedeflemektedir.

¹ Uzm. Dt., Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Diş hekimliği Fakültesi Periodontoloji Ana Bilim Dalı, ORCID: 0009-0003-2806-1534

² Doç. Dr., Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Diş hekimliği Fakültesi Periodontoloji Ana Bilim Dalı, ORCID: 0000-0002-2574-0908

³ Dr. Öğr. Üyesi., Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Diş hekimliği Fakültesi Periodontoloji Ana Bilim Dalı, ORCID: 0000-0003-3946-4315

Epidemiyolojik Kanıtlar

Periodontal hastalık ile orofarengeal kanser arasındaki ilişkiyi inceleyen çok sayıda vaka-kontrol ve kohort çalışması bulunmaktadır. Meta-analizlerden elde edilen bulgular, periodontitisin ağız ve orofarengeal kanser riskini anlamlı düzeyde artırdığını göstermektedir.(Corbella et al., 2018) Ayrıca Mendeliyen randomizasyon analizleri, genetik yatkınlığın da bu ilişkiyi desteklediğini ve periodontitisin orofarengeal kanser riskini istatistiksel olarak anlamlı şekilde artırdığını ortaya koymuştur.(Xiong, Liu, Li, Li, & Feng, 2024) Kohort çalışmaları periodontitis tanısı olan bireylerde orofarengeal kanser insidansının belirgin şekilde yüksek olduğunu göstermiştir.(Meyer, Joshipura, Giovannucci, & Michaud, 2008; Wen et al., 2014) Vaka-kontrol çalışmalarında, orofarengeal kanserli bireylerde periodontal ataşman kaybı ve diş kaybının daha fazla olduğu saptanmıştır.(Komlós, Csurgay, Horváth, Pelyhe, & Németh, 2021; Zeng et al., 2013) 2024–2025 meta-analizleri, periodontitisin baş-boyun kanser riskini artırdığını ve bu etkinin en belirgin şekilde orofarengeal bölgede ortaya çıktığını doğrulamaktadır.(Pigossi, Oliveira, de Medeiros, Soares, & D'Silva, 2025) Mendelyen rassallaştırma (MR) analizleri (2024, 2025), genetik düzeyde periodontitis ile özellikle orofarengeal kanser arasında nedensel bir ilişki olabileceğini desteklemiştir.(Xiong et al., 2024) Mikrobiyota araştırmaları da bu bulguları desteklemektedir. Özellikle *Fusobacterium nucleatum* ve *Porphyromonas gingivalis* gibi patojenlerin orofarengeal tümör dokularında daha yüksek oranda bulunduğu ve tümör progresyonunu tetikleyebileceği ortaya konmuştur.(Li et al., 2024)

Biyolojik Mekanizmalar

Periodontitis; kronik inflamasyon, epitel bariyer bütünlüğünde bozulma ve disbiyozla karakterizedir.(Baima et al., 2024) Bu ortam; inflamatuvar sinyalleme (NF- κ B, STAT3)(Liao et al., 2025; Sobocki et al., 2022), epitel-mezenkimal geçiş (EMT), Wnt/ β -katenin (Kanonik/Klasik) aktivasyonu(Reyes, Urra, & Peña-Oyarzún, 2025), immün kaçış(Ren, Ye, Shi, Le, & Wang, 2025), oksidatif stres/DNA hasarı ve epigenetik değişimler(Ren et al., 2025), mikrobiyal toksinler/virülans faktörleri ve alkol-asetaldehit döngüsü gibi kanserle ilişkili yolları tetikleyebilir. Periodontal patojenlerin başlıcaları *Fusobacterium nucleatum* (F.nucleatum) ve *Porphyromonas gingivalis* (P.gingivalis)'tir; bu bakteriler orofarengeal/OSCC (Skumöz hücreli karsinom) dokusunda

tespit edilmiş, proliferasyon, invazyon ve bağışıklık düzeneklerini etkiledikleri deneysel ve translasyonel verilerle gösterilmiştir. 2024–2025 literatürü, özellikle β -katenin/E-kaderin eksenini ve *P.gingivalis*'nin EMT/stemness etkileri üzerinden mekanistik kanıtları güçlendirmiştir.(Li et al., 2024)

1) Mikrobiyal Yapışma ve Proliferasyon

F.nucleatum'un E-kaderin/ β -katenin aktivasyonu ile proliferasyonu arttırdığı; *P.gingivalis*'nin OMV'leri aracılığıyla NF- κ B sinyali ve ferroptoz baskısı yoluyla tümör hücre proliferasyonu ve EMT'yi tetiklediği bildirilmiştir.(Liao et al., 2025)

2) EMT ve İnvazyon

P.gingivalis; Snail, Slug ve ZEB1 gibi EMT düzenleyicilerini artırarak epitel hücre adezyonunu bozar ve migrasyonu kolaylaştırır. Ayrıca kök hücre benzeri fenotipi (CD44/CD133) destekler.(Ma et al., 2024) *P.gingivalis*, EMT düzenleyicilerini artırarak invazyon ve kök hücre benzeri fenotipi güçlendirir. Ayrıca, OMV'ler aracılığıyla NF- κ B aktivasyonu ve ferroptoz baskısıyla EMT'yi destekler

3) İmmün Kaçış

F.nucleatum, TLR2/4 üzerinden inflamasyonu tetiklerken aynı zamanda immün kaçış mekanizmalarını aktive ederek antitümör yanıtı baskılar.(Ren et al., 2025) Periodontitis, immün mikroçevrede inflamasyonu tetiklerken immün kaçış mekanizmalarını kuvvetlendirir.

4) Wnt/ β -katenin ve Oksidatif Stres

Wnt/ β -katenin, NF- κ B/STAT3, oksidatif stres ve epigenetik değişiklikler, kanser gelişiminde ortak yolları oluşturur. Periodontitis, Wnt/ β -katenin, NF- κ B ve STAT3 aktivasyonu ile DNA hasarı ve epigenetik yeniden programlama yaparak malign dönüşümü kolaylaştırabilir.(Reyes et al., 2025) *Fusobacterium nucleatum*, β -katenin/E-kaderin eksenini üzerinden proliferasyonu artırır. *Fusobacterium nucleatum*, β -katenin/E-kaderin eksenini üzerinden proliferasyonu artırır.

5) HPV ile Etkileşim

Periodontitis epitel bariyerini bozarak HPV enfeksiyonunun kalıcılığını kolaylaştırabilir. HPV pozitif bireylerde periodontal inflamasyon, viral persistans için uygun bir mikro-niş sağlar. HPV pozitif olgularda periodontal patojen yükü daha yüksek rapor edilmiştir.(Lim & D'Silva, 2024)

6) Alkol-Asetaldehit Döngüsü

Periodontal disbiyoz, alkolün asetaldehide dönüşümünü artırarak genotoksik etkiyi yükseltir.(Gapstur et al., 2023) Alkol-asetaldehit metabolizması, disbiyozla birleştiğinde orofarengeal kanser riskini artırır.

Biyolojik mekanizmalar, periodontal hastalık ile orofarengeal kanser arasında güçlü bir nedensel bağın olabileceğini göstermektedir. Kronik inflamasyon, mikrobiyota kaynaklı toksinler, immün mikroçevrenin değişimi ve HPV ile etkileşim gibi faktörler bu süreci hızlandırmaktadır. Bu nedenle periodontal sağlığın korunması, yalnızca oral sağlık değil, orofarengeal kanser riskini azaltmak açısından da kritik öneme sahiptir.

Ortak Risk Faktörleri

Periodontitis ve orofarengeal kanserler bazı ortak risk faktörlerini paylaşmaktadır. Sigara ve alkol kullanımı, yetersiz ağız hijyeni, düşük sosyoekonomik durum bu iki hastalık için en önemli ortak faktörler arasında sayılmaktadır. Bu risk faktörleri bir arada bulunduğunda kanser gelişim riski daha da artmaktadır.(Komlós et al., 2021)

Ek olarak, HIV pozitif bireylerde ve HPV enfeksiyonu taşıyan kişilerde periodontitisin kanser riskini artırıcı etkisi daha belirgin bulunmuştur. Bu durum, immün sistemin baskılandığı veya viral onkogenlerin aktif olduğu bireylerde periodontitisin ek bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir.(Serrano-Rodríguez et al., 2025)

Klinik Önemi ve Gelecek Perspektifler

Periodontitis, yalnızca diş ve dişeti sağlığını değil, sistemik sağlık ve özellikle kanser riskini de etkileyebilecek kronik bir inflamatuvar hastalık olarak öne çıkmaktadır. Orofarengeal kanser, baş-boyun bölgesinin en agresif malignitelerinden biri olup mortalite ve morbiditesi yüksektir. Son yıllarda yapılan klinik ve epidemiyolojik araştırmalar, periodontal hastalık ile orofarengeal kanser arasındaki ilişkinin klinik açıdan göz ardı edilmemesi gereken bir halk sağlığı sorunu olduğunu göstermektedir. Periodontitisin varlığı, orofarengeal kanser açısından ek bir risk faktörü oluşturabilir. Klinik muayenelerde periodontal sağlığın değerlendirilmesi, yüksek riskli bireylerin erken dönemde belirlenmesine yardımcı olabilir.

Sonuç

Son yıllarda giderek artan sayıda çalışma, periodontal hastalık ile orofarengeal kanser arasındaki güçlü bağlantıyı ortaya koymaktadır. Kohort, vaka-kontrol ve Mendelyen rassallaştırma analizlerinden elde edilen bulgular, periodontitisin orofarengeal kanser gelişiminde yalnızca epidemiyolojik bir birliktelik değil, aynı zamanda olası bir nedensel rol üstlenebileceğini göstermektedir. 2024 ve 2025 yıllarında yayımlanan sistematik derlemeler, bu ilişkinin özellikle

orofarengeal lokalizasyonlarda daha belirgin olduğunu ve riskin klinik açıdan anlamlı düzeyde arttığını vurgulamıştır. Periodontal sağlığın bozulması, lokal inflamasyonun ötesinde sistemik inflamatuvar yanıtların ve potansiyel onkogenik süreçlerin tetiklenmesine aracılık edebilir. Bu nedenle periodontal muayene ve düzenli bakım, yalnızca ağız sağlığının korunması açısından değil, aynı zamanda baş-boyun bölgesinde gelişebilecek malignitelerin önlenmesi ve erken tanısı açısından da kritik bir öneme sahiptir. Tüm bu veriler, periodontal sağlığın korunmasının genel sağlık stratejilerinin ayrılmaz bir bileşeni olarak ele alınması gerektiğini açıkça göstermektedir.

KAYNAKÇA

- Baima, G., Minoli, M., Michaud, D. S., Aimetti, M., Sanz, M., Loos, B. G., & Romandini, M. (2024). Periodontitis and risk of cancer: Mechanistic evidence. *Periodontol 2000*, 96(1), 83-94. doi:10.1111/prd.12540
- Corbella, S., Veronesi, P., Galimberti, V., Weinstein, R., Del Fabbro, M., & Francetti, L. (2018). Is periodontitis a risk indicator for cancer? A meta-analysis. *PLoS One*, 13(4), e0195683. doi:10.1371/journal.pone.0195683
- Gapstur, S. M., Bouvard, V., Nethan, S. T., Freudenheim, J. L., Abnet, C. C., English, D. R., . . . Lauby-Secretan, B. (2023). The IARC Perspective on Alcohol Reduction or Cessation and Cancer Risk. *N Engl J Med*, 389(26), 2486-2494. doi:10.1056/NEJMSr2306723
- Komlós, G., Csurgay, K., Horváth, F., Pelyhe, L., & Németh, Z. (2021). Periodontitis as a risk for oral cancer: a case-control study. *BMC Oral Health*, 21(1), 640. doi:10.1186/s12903-021-01998-y
- Li, Z., Liu, Y., Huang, X., Wang, Q., Fu, R., Wen, X., . . . Zhang, L. (2024). F. Nucleatum enhances oral squamous cell carcinoma proliferation via E-cadherin/ β -Catenin pathway. *BMC Oral Health*, 24(1), 518. doi:10.1186/s12903-024-04252-3
- Liao, X., Si, H., Lai, Y., Zhang, X., Feng, Y., Zhou, T., . . . Yu, L. (2025). Porphyromonas gingivalis-OMVs promote the epithelial-mesenchymal transition of oral squamous cell carcinoma by inhibiting ferroptosis through the NF- κ B pathway. *J Oral Microbiol*, 17(1), 2482924. doi:10.1080/20002297.2025.2482924
- Lim, Y. X., & D'Silva, N. J. (2024). HPV-associated oropharyngeal cancer: in search of surrogate biomarkers for early lesions. *Oncogene*, 43(8), 543-554. doi:10.1038/s41388-023-02927-9
- Ma, Y., Yu, Y., Yin, Y., Wang, L., Yang, H., Luo, S., . . . Zhang, D. (2024). Potential role of epithelial-mesenchymal transition induced by periodontal pathogens in oral cancer. *J Cell Mol Med*, 28(1), e18064. doi:10.1111/jcmm.18064
- Meyer, M. S., Joshipura, K., Giovannucci, E., & Michaud, D. S. (2008). A review of the relationship between tooth loss, periodontal disease, and cancer. *Cancer Causes Control*, 19(9), 895-907. doi:10.1007/s10552-008-9163-4
- Pigossi, S. C., Oliveira, J. A., de Medeiros, M. C., Soares, L. F. F., & D'Silva, N. J. (2025). Demystifying the link between periodontitis and oral cancer: a systematic review integrating clinical, pre-clinical, and in vitro data. *Cancer Metastasis Rev*, 44(3), 67. doi:10.1007/s10555-025-10285-z
- Ren, Y., Ye, J., Shi, L., Le, K., & Wang, Y. (2025). Fusobacterium nucleatum as an oral bacteria promotes the carcinogenesis of laryngeal cancer via

- upregulating YWHAZ. *J Oral Microbiol*, 17(1), 2442245. doi:10.1080/20002297.2024.2442245
- Reyes, M., Urrea, H., & Peña-Oyarzún, D. (2025). Evaluating the link between periodontitis and oral squamous cell carcinoma through Wnt/ β -catenin pathway: a critical review. *Front Oral Health*, 6, 1575721. doi:10.3389/froh.2025.1575721
- Serrano-Rodríguez, J. M., Torres-Reyes, J., Ortiz-Maldonado, Y. N., Solá-Morlá, C. A., Borges-Vélez, G., Salgado-Montilla, J., . . . Pérez-Santiago, J. (2025). Biological, clinical and epidemiological risk factors for oropharyngeal cancers in people with HIV in Puerto Rico. *Cancer Research*, 85(8_Supplement_1), 7417-7417.
- Sobocki, B. K., Basset, C. A., Bruhn-Olszewska, B., Olszewski, P., Szot, O., Kaźmierczak-Siedlecka, K., . . . Leone, A. (2022). Molecular Mechanisms Leading from Periodontal Disease to Cancer. *Int J Mol Sci*, 23(2). doi:10.3390/ijms23020970
- Wen, B.-W., Tsai, C.-S., Lin, C.-L., Chang, Y.-J., Lee, C.-F., Hsu, C.-H., & Kao, C.-H. (2014). Cancer risk among gingivitis and periodontitis patients: a nationwide cohort study. *QJM: An International Journal of Medicine*, 107(4), 283-290.
- Xiong, J., Liu, H., Li, C., Li, Y., & Feng, J. (2024). Linking periodontitis with 20 cancers, emphasis on oropharyngeal cancer: a Mendelian randomization analysis. *Sci Rep*, 14(1), 12511. doi:10.1038/s41598-024-63447-4
- Zeng, X. T., Deng, A. P., Li, C., Xia, L. Y., Niu, Y. M., & Leng, W. D. (2013). Periodontal disease and risk of head and neck cancer: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One*, 8(10), e79017. doi:10.1371/journal.pone.0079017

