



PERİODONTOLOJİ ALANINDA BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR

Editör: Dr.Öğr.Üyesi Merter GÜÇLÜ

yaz
yayınları

Periodontoloji Alanında Bilimsel Araştırmalar

Editör

Dr.Öğr.Üyesi Merter GÜÇLÜ

yaz
yayınları

2026

**Periodontoloji Alanında Bilimsel
Araştırmalar**

Editör: Dr.Öğr.Üyesi Merter GÜÇLÜ

© YAZ Yayınları

Bu kitabın her türlü yayın hakkı Yaz Yayınları'na aittir, tüm hakları saklıdır. Kitabın tamamı ya da bir kısmı 5846 sayılı Kanun'un hükümlerine göre, kitabı yayınlayan firmanın önceden izni alınmaksızın elektronik, mekanik, fotokopi ya da herhangi bir kayıt sistemiyle çoğaltılamaz, yayınlanamaz, depolanamaz.

E_ISBN 978-625-8574-92-0

Mart 2026 – Afyonkarahisar

Dizgi/Mizanpaj: YAZ Yayınları

Kapak Tasarım: YAZ Yayınları

YAZ Yayınları. Yayıncı Sertifika No: 73086

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar/AFYONKARAHİSAR

www.yazyayinlari.com

yazyayinlari@gmail.com

İÇİNDEKİLER

Dişeti Çekilmelerinin Nedenleri, Klinik Bulguları ve Tedavileri	1
<i>Can AYDIN</i>	
Çocukluk Çağında Periodontal Hastalıklar: Biyolojik Farklılıklar ve Dijital Dönüşüm.....	13
<i>Merter GÜÇLÜ, Hatice Selin GÜÇLÜ</i>	
Dişeti Oluğu Sıvısı MMP-8 ve TNF-α Seviyeleri Üzerinden Periodontal Hastalığın Yıkıcı Aktivitesinin Değerlendirilmesi	34
<i>Özgür ÖZGÖREN</i>	
Periodontal Hastalıklar ve Osteoporoz	61
<i>İpek CENGİZ, Didem ÖZKAL EMİNOĞLU</i>	
Periodontal Hastalıklar ve Sistemik İlaç Etkileşimleri...	72
<i>Kadir YALÇIN</i>	
Kemik İçi Defektlerde Rejeneratif Periodontal Tedavi..	86
<i>Ali Fırat BASUTÇU</i>	
Periodontal Hastalıklar ve Romatoid Artrit.....	110
<i>Zeynep TEKİN, Didem ÖZKAL EMİNOĞLU</i>	

"Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluk da yazarlara aittir."

DİşETİ ÇEKİLMELERİNİN NEDENLERİ, KLİNİK BULGULARI VE TEDAVİLERİ

Can AYDIN¹

1. GİRİş

Sağlıklı bir dişetinde, dişetin marjinal kenarı, mine-sement sınırının 1 veya 2 mm koronalinde yer almaktadır. Dişeti çekilmesi durumunda, bu seviye sement-mine birleşim noktasının apikaline doğru yer değiştirmekte ve kök yüzeyi açığa çıkmaktadır (Amine, Kholti, & Kissa, 2019; Jain, Kaur, & Aggarwal, 2017). Bu durum, özellikle dişeti, periodontal ligament, sement ve kemik dokusu dahil olmak üzere periodontal dokuların kaybına bağlı olarak gelişmektedir (Biswas, 2023).

Dişeti çekilmeleri, dünya genelinde nüfusun yarısından fazlasını etkileyen ve multifaktöriyel etiyoolojiye sahip yaygın bir periodontal durumdur. Buna rağmen, çoğu bireyde dişeti çekilmesine yatkınlık oluşturan faktörler hakkındaki bilgi ve farkındalık sınırlı kalmaktadır. Ayrıca hastalar bu durumu sadece yetersiz ağız hijyeniyle ilişkilendirmektedir (Hudson & Darbar, 2024). Ancak yapılan çalışmaları dişeti çekilmesinin, hem yeterli hem de yetersiz ağız hijyenine sahip bireylerde görülebildiğini bildirilmektedir. Bazı olguların anatomik özelliklerle ilişkili olduğu, bazılarının ise fizyolojik ya da patolojik süreçler sonucunda geliştiği ileri sürülmektedir. Bu durum, dişeti çekilmesinin tek bir nedene bağlı olmayan, multifaktöriyel bir klinik problem olduğunu doğrulamaktadır (Kassab & Cohen, 2003).

¹ Uzman Diş Hekimi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, ORCID: 0009-0001-3424-4404.

Dünya genelinde klinisyenler dişeti çekilmesi problemleri ile sıklıkla karşılaşmaktadırlar. Kök yüzeylerinin açığa çıkması, hastalarda estetik kaygılara ve diş hassasiyetine yol açabilen önemli klinik sonuçlar doğurmaktadır. Bu nedenle klinisyenlerin, kapsamlı bir klinik değerlendirme ile prognozu doğru belirlemesi, etkili ve başarılı bir tedavi planının oluşturulmasında temel rol oynamaktadır (Dashti & Zadeh, 2021).

Dişeti çekilmesinin tedavisine, öncelikle etiyolojik faktörlerin ortadan kaldırılmasıyla başlanmalıdır. Bununla birlikte, zaten meydana gelmiş bir defekt söz konusu olduğunda, sadece bu işlemler ile sorun çözülememektedir. Bu durumda dişeti çekilmesinin ortadan kaldırılmasında altın standart, cerrahi tedavidir. Cerrahi tedavi yönteminin seçimi, defekt sayısı, ağız boşluğundaki anatomik oluşumlar vb. faktörlere bağılı olarak değişmektedir (Tuleutayeva et al., 2025).

Bu bilgiler ışığında bu bölümde dişeti çekilmesinin klinik özellikleri, yaygın etiyolojik faktörleri ve hastalar üzerindeki etkileri ele alınacaktır. Ayrıca korunma stratejileri, erken tanının önemi ve güncel tedavi seçeneklerine genel bir bakış sunularak, hem klinisyenlere hem de okuyuculara pratik bir rehber oluşturulması amaçlanmaktadır.

2. DİşETİ ÇEKİLMESİNE YOL AÇAN PREDİSPOZAN FAKTÖRLER

Dişeti çekilmesinin etiyolojisi, periodontal hastalıklar, alveoler kemik yıkımı, diş malpozisyonu, yetersiz dişeti kalınlığı veya genişliği, oklüzal travmalar, yüksek kas bağlantıları, sigara kullanımı, uygun olmayan ortodontik ve protetik tedaviler gibi diğer iyatrojenik faktörleri içermektedir (Koshak et al., 2021). Ek olarak, önemli risk faktörleri arasında genetik yatkınlıklar ve bağışıklık sistemindeki anomalilikler de yer almaktadır. Ayrıca, yanlış fırçalama teknikleri veya düzenli diş hekimi kontrollerinin

yapılmaması gibi bazı oral hijyen alışkanlıkları da dişeti çekilmesinin meydana gelmesine katkıda bulunabilmektedir.

Epidemiyolojik çalışmalarda bu faktörlerden dişeti çekilmesinin en sık nedeni dental plak ve buna bağılı gelişen periodontal hastalıklar olarak bulunmuştur. Çalışmalarda, uzun süre (>3 dk), sık, yatay ve hızlı fırçalamanın çekilme şiddetini artırdığı gösterilmiştir (Jamil, Riaz, Danish, Rehmat, & Momand, 2019; Mythri et al., 2015; Sarhan, Ahmed, Hussein, & Abou-Bakr, 2025). Diş fırçalama, ağız sağılığını korumak için önerilen günlük bir uygulamadır. Ancak, yanlış yapıldığında dişlerde madde kaybına ve yumuşak dokuların yaralanmasına yol açabilmektedir. Ayrıca hastaların kullandığı beyazlatıcı ve hassasiyet giderici diş macunlarındaki aktif bileşenler de dişlerde aşınmaya neden olabilmektedir. 2020 yılında yapılan bir çalışmanın 3 yıllık takip sürecinin sonuçlarına göre, diş fırçasının türü, diş fırçalama tekniğı ve diş fırçalama sıklığı gibi çeşitli değişkenlerin dişeti çekilmesine yol açmada potansiyel bir rol oynadığı doğrulanmaktadır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre doğru diş fırçalama tekniğı ve iyi bir ağız hijyeni, dişeti çekilmesinin ilerlemesini önlemektedir (Dhaifullah, Pradeep, Kalakonda, & Elkhataat, 2020; Kumar, Gopalkrishna, Syed, & Sathiyabalan, 2025).

Dişeti çekilmesine sebep olan anatomik faktörler arasında ise özellikle ince ve dar keratinize dişeti varlığı, dişeti çekilmesi için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Bu tip dokularda çekilmenin hem görülme sıklığının hem de şiddetinin daha yüksek olduğu bildirilmektedir (Melnik, Zombor, & Melnik, 2022). Çalışmalarda keratinize doku genişliği ve yapışık dişeti miktarı azaldıkça, çekilme riskinin ve çekilme derinliğinin belirgin bir şekilde arttığı gösterilmiştir. Bunun yanı sıra aşırı bukkale konumlanmış, ya da labial yönde eğimli dişlerde daha sık dişeti çekilmesi meydana geldiğı belirtilmektedir (Mascardo et al., 2024). Sığ vestibül derinliği, kısa veya yüksek frenulum

yapıları ise yapışık dişeti genişliğini azaltarak travmalara yol açmakta ve bu durum zamanla alveoler kemik rezorpsiyonu ve dişeti çekilmesi gelişimine zemin hazırlamaktadır (Ksembaev, Busheev, Valieva, Khaliullina, & Khafizova, 2021).

Bunun sonucunda tüm bu faktörlerin rolünü anlamak, bu yaygın durumun etkili tedavisi ve önlenmesi için oldukça önemlidir. Ayrıca, dişeti çekilmesini önlemek için hastalara doğru ağız hijyeni ve düzenli diş kontrolleri konusunda eğitim vermenin önemini de göz önünde bulundurmakta fayda vardır (Niemczyk et al., 2024).

3. DİŞETİ ÇEKİLMELERİNİN KLİNİK SONUÇLARI

Dişeti çekilmesi sonucunda açığa çıkan dentin yüzeyi hastalarda, soğuk, sıcak, tatlı, asitli yiyecek ve içecekler ile mekanik uyarılara karşı hassasiyete neden olmaktadır. Ayrıca kök yüzeyinin açığa çıkmasıyla birlikte kök çürüğü gelişme riski anlamlı ölçüde artmaktadır ve bu durumda genellikle abraziv aşınmalar ve çürüksüz servikal lezyonlar gibi sert doku kayıpları gözlenmektedir (Pradeep, Rajababu, Satyanarayana, & Sagar, 2012).

Özellikle anterior bölgede meydana gelen dişeti çekilmeleri sonucunda dişlerin olduğundan daha uzun görünmesi estetik kaygılara yol açarak bireylerin özgüvenini olumsuz etkileyebilmekte ve bu durum genellikle genç bireylerde tedavi talebinin artmasına neden olmaktadır (Bahal, Malhi, Shah, & Ide, 2019). Bunun yanı sıra çekilme alanlarında plak kontrolünün zorlaşması gingivitis ve periodontitis riskini artırmakta; tedavi edilmemiş dişeti çekilmelerinin, iyi ağız hijyenine rağmen zaman içerisinde ilerleme eğiliminde olduğu bildirilmektedir. İlerlemiş olgularda klinik ataşman kaybının eşlik etmesi ise uzun dönemde

diş kaybı riskinin yükselmesine zemin hazırlamaktadır (Mazur & Suprunovych, 2020).

4. DİşETİ ÇEKİLMELERİNDE TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Dişeti çekilmelerini önlemek için ilk adım, bu duruma neden olan faktörleri belirlemektir. Dişeti çekilmeleri için cerrahi olmayan tedavi seçenekleri arasında optimal plak kontrolünün sağlanması, uyumsuz subgingival restorasyonların uzaklaştırılması, hastaların davranış değişikliği ve hassasiyet giderici ajanların kullanımı yer almaktadır (Imber & Kaşaj, 2020). Dişeti çekilmesinin cerrahi tedavisi için ise çeşitli yöntemler uygulanabilmektedir. Kök yüzeyinin kapatılması için serbest dişeti grefti prosedürleri, subepitelial bağ dokusu grefti, saplı dişeti greftleri, tünel teknikleri ve yönlendirilmiş doku rejenerasyonu gibi farklı cerrahi teknikler önerilmiştir.

Bu tekniklerden serbest dişeti grefti, lokalize dişeti çekilmelerini kapatmak için güvenilir bir mukogingival cerrahi prosedürdür (Muradyan & Seyranyan, 2025). Serbest dişeti grefti, yeterli keratinize doku genişliği ve kalınlığı elde etmek ve dolayısıyla dişeti sağlığını ve stabilitesini artırmak için sıklıkla tercih edilen bir periodontal cerrahi tekniği olarak kabul edilmektedir (Yu, Wang, Wu, & Sun, 2025). Bu tedavi yöntemi kök yüzeylerini kapatmaya ek olarak dişeti dokusunun genişliğini ve kalınlığını artırmak için sıklıkla kullanılmaktadır (Fatani et al., 2024). Diğer tekniklerden koronale pozisyone flep ve bağ dokusu grefti ile birlikte tünel prosedürleri, tekli ve çoklu dişeti çekilmelerinde en öngörülebilir tedavi seçenekleri olarak kabul edilmektedirler (Imber & Kaşaj, 2020). Koronale pozisyone flep ve koronale pozisyone flep ile birlikte uygulanan bağ dokusu grefti, çoklu dişeti çekilmelerinin cerrahi olarak kapatılmasında

oldukça grlebilir bir tedavi yöntemidir (Zucchelli & Mounssif, 2015).

Bu tekniklerde kullanılan baē doku greftinin donör bölgeden elde edilmesi için bir kontrendikasyon varsa veya hasta donör bölge ameliyatından kaçınmak istiyorsa, aselüler dermal matrikslerin, kollajen matrikslerin veya mine matriks türevlerinin kullanımı önemli bir tedavi alternatifi olabilmektedir (Imber & Kaşaj, 2020).

5. TEDAVİ SONRASI DİşETİNİ KORUMANIN YOLLARI

Etkili tedavi ve nüksü önlemenin ilk basamaēı, hastaya uygun plak kontrolü eēitimi ve hasta motivasyonudur (Chambrone et al., 2018). Hastalara yumuşak, küçük başlıklı fırçalar ve fırçalarken travmatik olmayan tekniklerle (r. modifiye Bass) fırçalama, sert ve yatay hareketlerden kaçınması önerilmelidir (Imber & Kaşaj, 2020). Diş ipi, arayüz fırçası gibi arayüz temizlik araçları düzenli olarak kullanılmalıdır (Sözen, Erolu, & nal, 2025). Cerrahi sonrası dönemlerde hekimin nerdiēi süreyle klorheksidin gargaralar fırçalama yapılamayan bölgenin hijyenini desteklemek için dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır (Abdelhaleem, Saleh, & Elmeadawy, 2025). Ayrıca kök yüzeyi aıēa çıkmış yaşlı bireylerde çürük riskine karşı florlu macunlar ve gerekirse profesyonel vernik uygulamaları, hem hassasiyeti hem kök çürüklerini azaltmaktadır (Halim, Soeroso, Hutomo, Harsas, & Sulijaya, 2025). Kök yüzeyi kapatma işlemlerinden sonra sonuçların uzun dönem korunması, düzenli profesyonel bakım ve hastaların oral hijyenine oldukça baēlıdır (Chambrone et al., 2018).

6. SONUÇ

Sonuç olarak dişeti çekilmeleri, yüksek prevalansı ve çok faktörlü etiyo lojisi nedeniyle klinik pratikte sık karşılaşılan önemli bir periodontal problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Anatomik zellikler, ağız hijyeni alışkanlıkları, periodontal hastalıklar ve iyatrojenik faktörler bu sürecin gelişiminde belirleyici rol oynamaktadır. Kök yüzeylerinin açığa çıkmasıyla birlikte ortaya çıkan hassasiyet, estetik sorunlar, kök çürüğü riski ve periodontal doku kaybı, hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Bu nedenle dişeti çekilmesinin erken dönemde teşhis edilmesi, etiyo lojik faktörlerin kontrol altına alınması ve hastalara özgü koruyucu programların uygulanması büyük önem taşımaktadır. Cerrahi olmayan yaklaşımların ve uygun cerrahi tekniklerin seçimi ile başarılı ve öngörülebilir klinik sonuçlar elde edilebilmektedir. Uzun dönem stabilitenin sağlanması ise düzenli profesyonel bakım, etkili plak kontrolü ve hasta motivasyonu temel belirleyiciler olarak öne çıkmaktadır.

KAYNAKÇA

- Abdelhaleem, M., Saleh, W., & Elmeadawy, S. (2025). Treatment of gingival recession with vestibular incision subperiosteal tunnel access and advanced platelet-rich fibrin. *BMC Oral Health*, 25(1), Article 63. doi:10.1186/s12903-024-05398-w
- Amine, K., Kholti, W., & Kissa, J. (2019). Gingival recessions: Definition and classification. In K. Amine, W. Kholti, & J. Kissa (Eds.), *Periodontal root coverage: An evidence-based guide to prognosis and treatment* (pp. 1–12). Springer. doi:10.1007/978-3-030-20091-6_1
- Bahal, P., Malhi, M., Shah, S., & Ide, M. (2019). Managing the consequences of periodontal diseases/treatment: Gingival recession. *Dental Update*, 46(10), 966–977. doi:10.12968/denu.2019.46.10.966
- Biswas, L. (2023). Free gingival and connective tissue graft: Split-mouth case of root coverage. *Journal of Dental Health and Oral Research*, 4(3), 1–5. doi:10.46889/jdhor.2023.4306
- Chambrone, L., Ortega, M. A. S., Sukekava, F., Rotundo, R., Kalemaj, Z., Buti, J., & Prato, P. (2018). Root coverage procedures for treating localised and multiple recession-type defects. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (10), Article CD007161. doi:10.1002/14651858.CD007161.pub3
- Dashti, M., & Zadeh, M. A. (2021). Gingival recession classification and treatment. In *Innovative perspectives in oral and maxillofacial surgery*. doi:10.1007/978-3-030-75750-2_21
- Dhaifullah, E., Pradeep, K., Kalakonda, B., & Elkhatat, E. (2020). A prospective long-term observational clinical study to

- evaluate the significance of manual tooth brushing on gingival recession. *Research Square Preprint*. doi:10.21203/rs.3.rs-21593/v1
- Fatani, B., Alshalawi, H., Fatani, A., Almuqrin, R., Aburaisi, M., & Awartani, F. (2024). Modifications in the free gingival graft technique: A systematic review. *Cureus*, 16, e58932. doi:10.7759/cureus.58932
- Halim, F. C., Soeroso, Y., Hutomo, D., Harsas, N., & Sulijaya, B. (2025). Effectiveness of restorative materials on combined periodontal-restorative treatment of gingival recession with cervical lesion: A systematic review. *Heliyon*, 11, e42656. doi:10.1016/j.heliyon.2025.e42656
- Hudson, J., & Darbar, U. (2024). Gingival recession. Part 1: Prevalence and aetiology. *Dental Update*, 51(3), 177–185. <https://doi.org/10.12968/denu.2024.51.3.177>
- Imber, J., & Kašaj, A. (2020). Treatment of gingival recession: When and how? *International Dental Journal*, 70(1), 20–27. doi:10.1111/idj.12617
- Jain, S., Kaur, H., & Aggarwal, R. (2017). Classification systems of gingival recession: An update. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 21(1), 52–59. doi:10.4103/0976-4003.201632
- Jamil, M., Riaz, M., Danish, Z., Rehmat, S., & Momand, N. (2019). Causes and predisposing factors for gingival recession. *International Journal of Dental Sciences*. (Online).
- Kassab, M., & Cohen, R. (2003). The etiology and prevalence of gingival recession. *Journal of the American Dental Association*, 134(2), 220–225. doi:10.14219/jada.archive.2003.0137

- Koshak, H., Maroof, A., Alshohaib, G. S., Shugair, S. A., Abualhamayel, Z. R., ... Almalki, E. (2021). Gingival recession, types and treatments: A literature review. *International Journal of Dentistry & Oral Health*.
- Ksembaev, S., Busheev, D., Valieva, I., Khaliullina, A., & Khafizova, L. (2021). Mucosal abnormalities as an etiopathogenetic factor in the development of gingival recession. *Actual Problems in Dentistry*, 20(17), 2–14. doi:10.18481/2077-7566-20-17-2-14-18
- Kumar, S., Gopalkrishna, P., Syed, A., & Sathiyabalan, A. (2025). The impact of toothbrushing on oral health, gingival recession, and tooth wear — A narrative review. *Healthcare*, 13, Article 1138. doi:10.3390/healthcare13101138
- Mascardo, K., Tomack, J., Chen, C.-Y., Mancini, L., Kim, D., Friedland, B., ... Tavelli, L. (2024). Risk indicators for gingival recession in the esthetic zone: A cross-sectional clinical, tomographic, and ultrasonographic study. *Journal of Periodontology*, 95(7), 1120–1129. doi:10.1002/JPER.23-0357
- Mazur, P., & Suprunovych, I. (2020). The influence of age on the prevalence of gingival recession in patients with periodontitis. *Ukrainian Dental Almanac*, 4(5), Article 05. doi:10.31718/2409-0255.4.2020.05
- Melnyk, V., Zombor, K., & Melnyk, S. (2022). Periodontological status of patients with dentomaximal anomalies before orthodontic treatment. *Ukrainian Dental Almanac*, 3(4), Article 04. doi:10.31718/2409-0255.3.2022.04
- Muradyan, L., & Seyranyan, A. (2025). Surgical treatment of multiple gingival recessions with tunnel technique using free gingival graft: A clinical case series. *Bulletin of*

Stomatology and Maxillofacial Surgery.
doi:10.58240/1829006x-2025.3-99

- Mythri, S., Arunkumar, S., Hegde, S., Rajesh, S., Munaz, M., & Ashwin, D. (2015). Etiology and occurrence of gingival recession: An epidemiological study. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 19(6), 671–675. doi:10.4103/0972-124X.156881
- Niemczyk, W., Niemczyk, S., Prokurat, M., Grudnik, K., Migas, M., Wągrowka, K., ... Kasperczyk, J. (2024). Etiology of gingival recession — A literature review. *Wiadomości Lekarskie*, 77(5), 1080–1085. doi:10.36740/wlek202405131
- Pradeep, K., Rajababu, P., Satyanarayana, D., & Sagar, V. (2012). Gingival recession: Review and strategies in treatment of recession. *Case Reports in Dentistry*, 2012, 563421. doi:10.1155/2012/563421
- Sarhan, S., Ahmed, E., Hussein, R., & Abou-Bakr, A. (2025). Prevalence, etiology and clinical characteristics of gingival recession in adult Egyptian dental patients: A cross-sectional study. *BMC Oral Health*, 25, Article 020. doi:10.1186/s12903-025-06020-3
- Sözen, Ö., Eroğlu, E. R., & Ünal, B. (2025). Gingival recession due to orthodontic treatment: Prevention and treatment methods. *Journal of Oral Medicine and Dental Research*, 6(1), 83–90. doi:10.52793/jomdr.2025.6(1)-83
- Tuleutayeva, S., Ponamareva, O., Mukhtarova, K., Ashirbekova, Z. Z., Granko, S., Tuleutayev, D., ... Uzhakhova, R. (2025). Gingival recession: Prevalence, classification, risk factors, treatment methods. *Medicine and Ecology*, 115, 2–17. doi:10.59598/me-2305-6053-2025-115-2-17-28

- Yu, M., Wang, X., Wu, Y., & Sun, Y. (2025). The top 100 most cited publications on free gingival graft between 2000 and 2023: A bibliometric and visualized analysis. *BMC Oral Health*, 25(251). doi:10.1186/s12903-025-05622-1
- Zucchelli, G., & Mounssif, I. (2015). Periodontal plastic surgery. *Periodontology* 2000, 68(1), 333–368. doi:10.1111/prd.12059

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA PERİODONTAL HASTALIKLAR: BİYOLOJİK FARKLILIKLAR VE DİJİTAL DÖNÜŞÜM

Merter GÜÇLÜ¹

Hatice Selin GÜÇLÜ²

1. GİRİŞ

Periodontal sağlık, yaşam boyu süreklilik gösteren dinamik bir biyolojik denge durumudur. Bu denge yalnızca erişkin dönemde şekillenmez; aksine temelleri erken çocukluk döneminde başlayan biyolojik ve davranışsal süreçlere dayanmaktadır. Dolayısıyla çocukluk çağı, periodontal dokuların pasif bir gelişim evresi değil; gelecekteki periodontal stabilitenin biyolojik olarak programlandığı kritik bir dönem olarak değerlendirilmelidir (Sağlam & Dağ, 2023).

Erişkin dönemde karşılaşılan birçok periodontal hastalığın etiyopatogenezi, erken yaőlarda oluşan konak-mikrobiyota etkileşimleri ve doku adaptasyon süreçleri ile yakından ilişkilidir. Bu nedenle pediyatrik dönemde periodontal dokuların özelliklerinin doğru anlaşılması, yalnızca o döneme ait klinik sorunların yönetimi açısından değil; yaşam boyu sürecek periodontal sağlığın korunması açısından da temel bir gerekliliktir. Bununla birlikte, pediyatrik ve erişkin bireylerin periodontal dokuları; anatomik, morfolojik, radyografik,

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Yozgat Bozok Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji AD, ORCID: 0000-0003-0408-9199.

² Dr. Öğr. Üyesi, Ankara Medipol Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Ağız ve Diş Sağlığı, ORCID: 0009-0003-1155-1115.

histolojik, mikrobiyolojik ve immünolojik düzeylerde belirgin farklılıklar göstermektedir (Pari vd, 2014).

Farklılıkların ayrıntılı biçimde kavranması klinik uygulamada kritik önem taşır. Çünkü çocukluk çağında gözlenen birçok periodontal değişiklik fizyolojik büyüme ve gelişim sürecinin doğal bir parçası olabilirken, bazı bulgular erken dönem patolojik yıkımın ilk işaretleri olabilir. Fizyolojik mobilité, gelişimsel kemik konturları veya geçici inflamatuvar yanıtlar patoloji olarak yorumlanabileceği gibi; erken agresif yıkımlar da yanlışlıkla gelişimsel değişim olarak kabul edilip gözden kaçırılabilir. Dolayısıyla fizyolojik ile patolojik olanın doğru biçimde ayırt edilmesi, çocuk hastalarda doğru tanı, uygun tedavi planlaması ve uzun dönemli periodontal stabilitenin sağlanması açısından belirleyici bir rol oynamaktadır. Bu ayrımı yapabilmek için periodontal dokuların gelişimsel özelliklerinin sistematik ve bütüncül bir perspektifle değerlendirilmesi gerekmektedir (Pari vd, 2014).

Bu kitap bölümünde, çocuk ve erişkin periodonsiyumu arasındaki temel yapısal ve biyolojik farklılıklar ayrıntılı biçimde ele alınacak; çocukluk çağında görülen periodontal hastalıklar güncel sınıflama sistemi çerçevesinde değerlendirilecektir. Ayrıca dijital dönüşümün diş hekimliğine yansımaları ve yapay zeka temelli yaklaşımların pediyatrik periodontolojide tanı, risk değerlendirmesi ve klinik karar süreçlerine katkıları bütüncül bir perspektifle incelenecektir. Böylece biyolojik temeller ile dijital analitik sistemlerin kesişiminde konumlanan çağdaş bir klinik yaklaşımın çerçevesi ortaya konulacaktır.

1.1. Anatomi, Morfolojik ve Radyografik Farklılıklar

Pediyatrik ve erişkin periodonsiyumu arasındaki farklılıkların en belirgin yansımaları, klinik değerlendirme sırasında gözlenen anatomik ve morfolojik özelliklerde ortaya

ıkmaktadır. Klinik değerlendirmede ilk dikkat çeken unsur, süt dentisyonunu çevreleyen gingival dokuların erişkin gingivasına kıyasla farklı bir morfoloji sergilemesidir. Çocuklarda gingiva genellikle daha soluk pembe renkte olup stippling (portakal kabuğu) görünümünden yoksundur ve daha belirgin bir vasküler yapıya sahiptir. Bu görünüm, yalnızca estetik bir farklılık değil; altta yatan bağ dokusu organizasyonu ve vaskülarizasyon düzeyinin bir yansımasıdır. İnterdental gingiva çocuklarda bukkolingual yönde geniş, ancak meziodistal yönde daha dar bir form gösterir. Buna paralel olarak interproksimal papiller daha yassı bir morfoloji sergilerken, marjinal gingiva kalın ve rulo şeklinde izlenir (Sağlam & Dağ, 2023). Bu morfolojik özellikler hem plak birikim dinamiklerini hem de inflamatuvar yanıtın klinik görünümünü etkileyebilecek niteliktedir.

Sağlıklı bir çocukta periodontal cep derinliği genellikle daimî dişlere kıyasla daha sığdır ve çoğunlukla 1–2 mm civarındadır. Yaş ilerledikçe yapışık diş eti genişliğinde artış gözlenmesi, periodontal dokuların maturasyon sürecinin doğal bir göstergesidir (Sağlam & Dağ, 2023). Bu gelişimsel değişimler değerlendirilirken yaş faktörünün mutlaka dikkate alınması gerekmektedir.

Histolojik düzeyde ise literatürde bazı dikkat çekici bulgular yer almaktadır. Çocuklarda korneal tabakadaki keratin kalınlığının ortalama 27 m olduğu, erişkinlerde ise bu değerin ortalama 13 m civarında seyrettiği bildirilmiştir (Fonseca vd, 2017). Bununla birlikte, genel epitel yapısının çocuklarda daha ince ve daha az kornifiye olduğuna dair bulgular da mevcuttur (Pari vd, 2014). Bu durum, pediyatrik gingivanın yapısal özelliklerinin homojen olmadığını ve farklı histolojik parametrelerin birlikte değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Dişi destekleyen sert ve yumuşak dokular incelendiğinde de belirgin farklılıklar dikkat çekmektedir. Çocuklarda sement tabakası erişkinlere göre daha ince ve daha az kalsifiye yapıdadır (Sağlam & Dağ, 2023; Pari vd, 2014). Periodontal ligament daha geniştir ve birim alana düşen fibril yoğunluğu daha düşüktür. Buna karşılık, lenfatik ve vasküler destek daha belirgindir ve doku hidrasyonu daha yüksektir (Pari vd, 2014). Bu özellikler, travmaya ve inflamasyona verilen yanıtın erişkinlerden farklı seyretmesine katkıda bulunabilir.

Radyografik değerlendirmede ise çocuklarda alveoler kret daha düz bir kontur sergiler. Kemik trabekülleri daha az sayıda olup kemik iliği boşlukları daha geniştir. Ayrıca kemik dokusunun erişkinlere kıyasla daha az inorganik, daha fazla organik içerik taşıdığı bildirilmektedir (Sağlam & Dağ, 2023; Pari vd, 2014). Bu radyografik ve histolojik özellikler, büyüme ve gelişim sürecindeki kemik metabolizmasının dinamik yapısını yansıtmakta ve pediatrik hastalarda radyografik yorumlamanın yaşa özgü kriterlerle yapılması gerektiğini ortaya koymaktadır.

1.2. Histolojik, Mikrobiyolojik ve İmmünolojik Yanıt Farklılıkları

Pediyatrik periodonsiyum, yalnızca anatomik ve morfolojik özellikleriyle değil; histolojik organizasyonu ve immünolojik yanıt paternleriyle de erişkin dokulardan belirgin biçimde ayrılmaktadır. Bu farklılıklar, çocukluk çağındaki periodontal hastalıkların klinik görünümünü ve progresyon özelliklerini doğrudan etkilemektedir. Çocuk periodonsiyumunun en dikkat çekici histolojik özelliklerinden biri, birleşim epitelinin (junctional epithelium) erişkinlere kıyasla daha kalın olmasıdır. Bu durum, bakteriyel toksinlerin ve mikrobiyal ürünlerin alttaki bağ dokusuna geçişine karşı daha güçlü bir fiziksel bariyer işlevi görebilmektedir (Sağlam & Dağ, 2023). Bununla birlikte, bu koruyucu yapı inflamatuvar yanıtın

tamamen baskılandığı anlamına gelmemekte; aksine inflamasyonun hücresel kompozisyonu ve şiddeti erişkinlerden farklı bir karakter sergilemektedir.

İmmünolojik açıdan değerlendirildiğinde, çocuklarda inflamatuvar hücre infiltrasyonunun kompozisyonu erişkinlerden belirgin şekilde ayrılmaktadır. Erişkin periodontitisinde daha baskın görülen B lenfositleri ve plazma hücrelerine kıyasla, pediatrik dokularda T lenfositlerinin daha belirgin olduğu bir hücresel yanıt modeli gözlenmektedir (Al-Ghutaimel vd, 2014). Bu farklı hücresel dağılım, inflamasyonun klinik şiddetinin genellikle daha sınırlı seyretmesi ve hastalığın progresyon hızındaki farklılıkların açıklanmasında önemli bir biyolojik temel oluşturmaktadır.

Mikrobiyolojik açıdan sağlıklı çocuk periodonsiyumu dinamik bir “öbiyozis” (eubiosis) dengesi içerisinde. Subgingival mikrobiyota; Streptococcus, Actinomyces, Veillonella ve Capnocytophaga gibi erken kolonize olan türlerle karakterizedir ve bu bakteriler Socransky’nin sarı, mavi, mor ve yeşil kompleksleri içerisinde yer almaktadır (Di Spirito vd, 2025). Bu erken kolonizatörler, stabil bir mikrobiyal ekosistem oluştururken konak bağışıklık sistemi ile dengeli bir etkileşim içerisinde.

Gelişim süreci boyunca mikrobiyom ile konak bağışıklık sistemi arasında eş zamanlı bir ko-matürasyon gerçekleşir. Bu biyolojik uyum sayesinde Candida albicans ve Herpesviridae ailesi gibi fırsatçı patojenler genellikle baskılanmış, düşük ve inaktif düzeylerde tutulabilmektedir (Di Spirito vd, 2025). Bu durum, çocuk periodonsiyumunun yalnızca yapısal olarak değil; aynı zamanda ekolojik ve immünolojik açıdan da dinamik, adaptif ve gelişime açık bir sistem olduğunu göstermektedir. Söz konusu gelişimsel ve immünolojik özellikler, çocukluk döneminde ortaya çıkan periodontal hastalıkların klinik

paternlerinin ve progresyon dinamiklerinin doğru yorumlanabilmesi açısından belirleyici bir biyolojik zemin oluşturmaktadır.

2. ÇOCUKLUK ÇAĞINDA GÖRÜLEN PERİODONTAL HASTALIKLAR

Çocukluk ve ergenlik dönemi, periodontal dokuların hem gelişimsel değişimlere hem de çevresel faktörlere açık olduğu dinamik bir süreçtir. Bu yaş grubunda görülen periodontal hastalıklar yalnızca dental biyofilme bağlı lokal inflamasyonla sınırlı değildir; immün yanıt özellikleri, hormonal değişiklikler ve bazı sistemik durumlar klinik tabloyu belirgin biçimde etkileyebilmektedir (Al-Abdaly vd, 2019).

Artan çocukluk çağı obezitesi de gingival inflamasyon açısından önemli bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Yüksek vücut kitle indeksine sahip çocuklarda plak indeksi ve sondalamada kanama skorlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Suresh vd, 2023). Bunun yanında bağ dokusu displazisi veya yapısal anomaliler gibi durumlar periodontal dokunun bütünlüğünü etkileyerek yıkıma yatkınlığı artırabilmektedir (Domenyuk vd, 2022). Bu bulgular, çocuk periodontolojisinde sistemik ve yapısal faktörlerin bütüncül biçimde ele alınması gerektiğini göstermektedir.

2.1. Plağa Bağlı Gingival Hastalıklar ve İlacı Bağlı Büyümler

Pediyatrik yaş grubunda en sık karşılaşılan periodontal problem, plağa bağlı gingivitis olup; 2017 sınıflamasında “Dental biofilm-induced gingival diseases” başlığı altında değerlendirilmektedir (Chapple vd, 2018). Dental biyofilm birikimi ile marjinal eritem, ödem ve sondalamada kanama gibi klinik bulgular ortaya çıkabilir. Subgingival bölgede *Prevotella*

intermedia ve *Fusobacterium nucleatum* gibi türlerin artışıyla birlikte inflamasyonun klinik görünümü belirginleşir (Di Spirito vd, 2025).

Bununla birlikte çocuk periodonsiyumunda vasküler yapı ve T-lenfosit ağırlıklı yanıt paterni nedeniyle, plak birikimi belirgin olsa dahi inflamasyonun klinik şiddeti erişkinlere kıyasla daha sınırlı seyredebilir. Ergenlik döneminde ise artan östrojen ve progesteron düzeyleri vasküler permeabilityi artırarak gingival inflamasyonu belirginleştirebilir; bu tablo puberte gingivitisi olarak tanımlanır (Al-Ghutaimel vd, 2014).

Bazı sistemik hastalıkların tedavisinde kullanılan fenitoin, siklosporin ve kalsiyum kanal blokerleri; fibroblast aktivitesini ve kollajen sentezini artırarak ilaç ilişkili gingival büyümeye yol açabilmektedir (Sağlam & Dağ, 2023). İleri vakalarda bu büyümeler plak retansiyonunu artırarak estetik ve fonksiyonel sorunlara neden olabileceğinden, çocuk hastalarda ilaç öyküsü klinik değerlendirme sırasında mutlaka dikkate alınmalıdır.

2.2. Periodontitis: 2017 Sınıflaması Çerçevesinde Değerlendirme

2017 Dünya Çalıştay ile birlikte “kronik” ve “agresif” periodontitis ayrımı kaldırılmış; tüm formlar “Periodontitis” başlığı altında toplanmıştır. Hastalık; Evre (Stage I–IV) ile şiddet ve tedavi kompleksitesine göre, Derece (Grade A–C) ile ise progresyon hızına göre sınıflandırılmaktadır. Bu yaklaşım, özellikle hızlı seyirli pediyatrik olguların daha objektif biçimde değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Çocukluk çağında erişkinlerde sık görülen yavaş ilerleyen formlar nadir olmakla birlikte, hızlı progresyon gösteren tablolar klinik açıdan önem taşır. Bu olgular çoğunlukla Stage III–IV, Grade C periodontitis kapsamında değerlendirilir (Chapple vd, 2018).

2.2.1.Molar–Kesici Paterni ile Seyreden Hızlı Progresyonlu Periodontitis

Bu form genellikle puberte döneminde ortaya çıkar ve özellikle birinci daimî molarlar ile kesici dişlerde belirgin alveolar kemik kaybı ile karakterizedir. Güncel sınıflamada sıklıkla Stage III, Grade C (molar–incisor pattern) olarak değerlendirilir. Klinik olarak dikkat çeken özellik, kemik yıkımının şiddeti ile plak birikiminin görece az olması arasındaki uyumsuzluktur. Mikrobiyolojik olarak sıklıkla *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* baskın olup, nötrofil kemotaksis ve fagositoz fonksiyonlarındaki bozukluklar hastalığın hızlı progresyonunda rol oynayabilir (Sağlam & Dağ, 2023).

2.2.2. Yaygın Hızlı Progresyonlu Periodontitis

Bu tabloda tutulum molar ve kesicilerle sınırlı kalmaz; en az üç ek daimî diş daha kapsayacak şekilde yayılım gösterir. Genellikle Stage III–IV, Grade C periodontitis olarak sınıflandırılır. Subgingival mikrobiyotada *Porphyromonas gingivalis* ve *Treponema denticola* gibi patojenlerin artışı görülebilir. Lokalize paterne kıyasla plak birikimi ve klinik inflamasyon daha belirgindir. Konak immün yanıtındaki disregülasyon hastalığın patogeneğinde önemli bir bileşendir (Chapple vd, 2018).

2.3. Sistemik Hastalıklarla İlişkili Periodontitis

2017 sınıflamasında bazı periodontal yıkımlar, “Systemic diseases and conditions affecting the periodontal supporting tissues” başlığı altında ele alınmaktadır. Çocuk hastalarda erken diş kaybı veya açıklanamayan kemik yıkımı görüldüğünde sistemik patolojiler mutlaka değerlendirilmelidir (Pari vd, 2014). Bu kapsamda Papillon–Lefèvre sendromu, katepsin C gen mutasyonuna bağlı olarak erken başlangıçlı ve şiddetli periodontitis ile seyreden; Lökosit Adezyon Eksikliği (LAD), nötrofillerin inflamasyon bölgesine göç edememesi sonucu hızlı

periodontal yıkıma yol açan; hipofosfatazya ise mineralizasyon bozukluğu nedeniyle sement defektleri ve erken diş kaybı ile karakterize önemli sistemik durumlardır. Bu tablolar, periodontal yıkımın yalnızca lokal enfeksiyöz süreçlerle açıklanamayacağını ve sistemik biyolojik zeminin dikkatle değeriendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

2.4. Nekrotizan Periodontal Hastalıklar

Nekrotizan gingivitis, nekrotizan periodontitis ve nekrotizan stomatit; 2017 sınıflamasında ayrı bir başlık altında korunmuştur. Bu tablolar özellikle malnütrisyon, stres veya immün yetmezlik durumlarında ortaya çıkabilir. Klinik olarak interdental papillerde “punched-out” krater görünümü, pseudomembran ve belirgin ağrı ile karakterizedir. İmmün baskılanma durumlarında viral ko-enfeksiyonlar tabloyu ağırlaştırabilir (Di Spirito vd, 2025).

Çocukluk ağında periodontal hastalıkların klinik spektrumu; lokal biyofilm ilişkili inflamasyondan sistemik hastalıklarla ilişkili yıkımlara kadar uzanan geniş bir yelpazeyi kapsamaktadır. Güncel sınıflama sistemi bu tabloların şiddet ve progresyon hızının daha nesnel biçimde değeriendirilmesine olanak tanımaktadır. Bu çok boyutlu yapının daha tutarlı analiz edilebilmesi için dijital sistemler ve yapay zeka temelli yaklaşımlar klinik tanı ve risk değeriendirme süreçlerinde giderek daha fazla yer almaktadır.

3. Dİş HEKİMLİĞİNDE YAPAY ZEKA VE DİJİTAL DÖNÜşÜM

Tıp ve diş hekimliği pratiğinde tanı ve tedavi planlaması uzun yıllar boyunca büyük ölçüde hekimin klinik deneyimine, gözlem yeteneğine ve bireysel yorumuna dayalı olarak yürütölmüştür. Ancak son yıllarda dijital teknolojilerde yaşanan

hızlı gelişmeler, bu geleneksel yaklaşımı önemli ölçüde dönüştürmüştür. İnsan zekasının öğrenme, akıl yürütme ve örüntü tanıma gibi bilişsel süreçlerini taklit etmeyi amaçlayan yapay zeka (YZ) sistemleri; klinik verilerin analizinde daha sistematik, ölçülebilir ve tekrarlanabilir modeller sunarak karar süreçlerini desteklemektedir (Akram, 2025; Ghaffari vd, 2024).

Bu dönüşüm yalnızca teknik bir yeniliği değil, klinik pratiğin epistemolojik çerçevesinde yaşanan bir değişimi ifade etmektedir. Subjektif değerlendirmelerin giderek veri temelli analizlerle desteklendiği bu yeni paradigmada dijital sistemler, hekimin yerini alan yapılar değil; klinik akıl yürütmeyi güçlendiren analitik araçlar olarak konumlanmaktadır. Böylece tanısal varyasyonların azaltılması, erken bulguların daha hassas biçimde tespit edilmesi ve klinik süreçlerin standardizasyonu mümkün hale gelmektedir.

3.1. Makine Öğrenimi ve Derin Öğrenme Temelli Yaklaşımlar

Dijital dönüşümün merkezinde Makine Öğrenimi (Machine Learning – ML) ve onun daha gelişmiş bir alt alanı olan Derin Öğrenme (Deep Learning – DL) yer almaktadır. Makine öğrenimi algoritmaları; hasta kayıtları, genetik veriler ve klinik parametreler gibi geniş veri setleri içerisindeki örüntüleri analiz ederek istatistiksel modeller oluşturmakta ve bu modeller aracılığıyla öngörüye dayalı değerlendirmeler yapabilmektedir (Alharbi & Alharbi, 2024).

Derin öğrenme ise çok katmanlı yapay sinir ağları üzerinden çalışmakta ve özellikle görüntü analizi alanında yüksek performans göstermektedir. Evrişimli Sinir Ağları (Convolutional Neural Networks – CNN) ve Yapay Sinir Ağları (Artificial Neural Networks – ANN) gibi mimariler, radyografik ve optik görüntüleri piksel düzeyinde analiz ederek insan gözünün ayırt etmekte zorlanabileceği minimal yapısal

değişiklikleri tespit edebilmektedir (Deepika Lakshmi R vd, 2023; Mallineni vd, 2024).

3.2. Radyografik Görüntüleme ve Tanıda Yapay Zeka Uygulamaları

Diş hekimliğinde YZ'nin en yaygın ve etkili kullanım alanlarından biri radyografik görüntü analizidir. Erken dönem periodontal kemik kayıpları, başlangıç kaviteleri veya sınırları belirsiz patolojik lezyonlar klinik yorum farklılıklarına açık olabilmektedir. CNN tabanlı modeller (örneğin U-Net ve YOLO) kullanılarak panoramik, periapikal ve konik ışınlı bilgisayarlı tomografi (CBCT) görüntülerinin piksel bazında segmentasyonu mümkün hale gelmiştir (Ghaffari vd, 2024; Patil vd, 2022).

Bu yaklaşımlar sayesinde kemik seviyesindeki minimal değişimler veya erken demineralizasyon alanları yüksek doğruluk oranlarıyla belirlenebilmektedir. Özellikle panoramik radyografiler üzerinde çok aşamalı lezyon analizlerinde YOLOv5 ve Attention U-Net gibi modellerin kullanımı, tanısal sürecin hem hızını hem de tutarlılığını artırmaktadır (Pornprasertsuk-Damrongsri vd, 2025; Sharma vd, 2024). Bu entegrasyon klinisyenin yerini almak yerine, değerlendirme sürecini destekleyen bir “ikinci göz” işlevi görmektedir. Tanısal varyasyonu azaltmakta, standardizasyonu artırmakta ve yoğun klinik pratikte zaman yönetimine katkı sağlamaktadır (Deepika Lakshmi R vd, 2023).

3.3. Klinik Karar Destek Sistemleri

YZ algoritmalarının klinik verilerle entegre edilmesi sonucunda ortaya çıkan Klinik Karar Destek Sistemleri (Clinical Decision Support Systems – CDSS), yalnızca görüntü analizi yapmakla kalmaz; hastanın medikal öyküsü, risk faktörleri ve mevcut klinik parametreleri ile elde edilen verileri bütüncül biçimde değerlendirir. Bu sistemler, hekime gerçek zamanlı

öneriler sunarak karar sürecini daha yapılandırılmış hale getirmektedir (Akram, 2025).

Burada vurgulanması gereken temel nokta, YZ'nin bağımsız bir karar verici olmadığıdır. Aksine, klinik uzmanlığı destekleyen analitik bir araçtır. Veriye dayalı ve objektif analizler sunabilmesi; klinik hataların azaltılması, erken teşhis oranlarının artırılması ve hasta yönetiminde tutarlılığın sağlanması açısından önemli avantajlar sağlamaktadır. Nihai sorumluluk ve karar yetkisi her zaman klinisyene aittir (Mallineni vd, 2024).

Yapay zeka temelli uygulamaların diş hekimliğinde sunduğu bu genel çerçeve, pediyatrik hastalarda daha özgün bir anlam kazanmaktadır. Büyüme ve gelişimin devam ettiği çocuk periodonsiyumunda fizyolojik değişimlerin doğru izlenmesi ve patolojik süreçlerin erken ayırt edilmesi, veri temelli ve standardize yaklaşımlara olan ihtiyacı daha da artırmaktadır.

4. ÇOCUK PERİODONTOLOJİSİNDE YAPAY ZEKA: MEVCUT DURUM VE GELECEK PERSPEKTİFİ

Önceki bölümlerde vurgulandığı gibi çocuk periodonsiyumu, erişkinlerden farklı olarak sürekli büyüme, gelişim ve hücresel olgunlaşma süreci içerisindedir. Bu dinamik yapı, fizyolojik değişim ile patolojik sürecin ayrımını daha karmaşık hale getirmekte ve klinik değerlendirmeyi hassas bir sürece dönüştürmektedir.

Günümüzde yapay zeka (YZ) temelli algoritmalar; kemik olgunlaşması, dental yaş tayini ve kraniyofasiyal büyüme paternlerini radyografik veriler üzerinden analiz ederek dentofasiyal gelişim ile periodontal destek dokuların eş zamanlı değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır (Mallineni vd, 2024; Rajinikanth vd, 2024). Bu yaklaşım, yalnızca mevcut durumun

analizini değil, gelişimsel sürecin objektif biçimde izlenmesini de mümkün kılmaktadır.

Plağa bağlı gingivitisin çocukluk çağında yüksek prevalansa sahip olması, erken teşhisin önemini artırmaktadır. Geleneksel olarak dental plağın belirlenmesinde kullanılan boyayıcı ajanlar, çocuk hastalarda tat rahatsızlığı ve estetik kaygılara yol açabilmektedir. Güncel derin öğrenme mimarileri (örneğin DeepLabV3+ ve U-Net Transformer), standart ağız içi fotoğraflar üzerinden kimyasal ajan gerektirmeksizin dental plağı ve gingival inflamasyonu otomatik olarak tanımlayabilmekte ve segmente edebilmektedir (Tez vd, 2025; You vd, 2020). Bu non-invaziv yaklaşım, özellikle kooperasyon güçlüğü yaşanan pediyatrik hastalarda klinik süreci kolaylaştırmaktadır.

Üretken yapay zeka (Generative AI) araçlarının hasta ve ebeveyn iletişiminde destekleyici rolü de dikkat çekmektedir. Çocukların büyüme evreleri, dental anomalileri veya sistemik durumlarının periodontal tedaviye etkileri konusunda ebeveyn sorularının yanıtlanmasında ChatGPT, Microsoft Copilot ve Gemini gibi araçlar rehberlik amacıyla kullanılabilir (Kusaka vd, 2024). Ancak bu araçların yalnızca bilgilendirici destek niteliğinde olduğu ve nihai klinik kararın her zaman uzman hekim tarafından verilmesi gerektiği vurgulanmalıdır.

Çocukluk çağına özgü hızlı progresyonlu periodontitis formlarının veya sistemik hastalıklarla ilişkili periodontal yıkımların öngörülmesinde de YZ tabanlı modeller öne çıkmaktadır. Makine öğrenimi algoritmaları (örneğin Random Forest); tükürük biyobelirteçleri, bakteriyel profiller, genetik yatkınlık göstergeleri ve sosyodemografik verileri birlikte analiz ederek bireysel risk profili oluşturabilmektedir (Akram, 2025; Rajinikanth vd, 2024). Bu yaklaşım, periodontal hastalıkların reaktif tedavisinden erken risk belirleme ve önleyici stratejilere geçişi temsil etmektedir.

4.1. Gelecek Perspektifi ve Kişiselleştirilmiş Yaklaşımlar

Çocuk periodontolojisinin geleceği, Öngörücü, Önleyici ve Kişiselleştirilmiş Tıp (Predictive, Preventive, and Personalized Medicine – PPPM) modeli doğrultusunda şekillenmektedir. YZ tabanlı sistemler; mikrobiyolojik, genetik ve klinik verileri entegre ederek her çocuğa özğü bakım ve tedavi protokollerinin oluşturulmasına olanak sağlayabilir (Azevedo vd, 2026; Akram, 2025).

Nesnelerin İnterneti (IoT) ile entegre çalışan akıllı diş fırçaları ve giyilebilir sensörler aracılığıyla elde edilen ağız hijyeni verilerinin dijital sistemlere aktarılması, periodontal durumun uzaktan ve sürekli izlenmesini mümkün kılabilir (Alharbi & Alharbi, 2024; Deepika Lakshmi R vd, 2023). Bu sayede inflamatuvar süreçler henüz klinik belirti vermeden risk uyarıları oluşturulabilir ve koruyucu müdahaleler planlanabilir. Böyle bir yaklaşım, periodontal hastalık yönetiminin reaktif modelden proaktif ve önleyici modele evrilmesini temsil etmektedir.

4.2. Pediatrik Periodontolojide Yapay Zekanın Etik ve Yasal Boyutları

YZ teknolojileri önemli klinik avantajlar sunmakla birlikte, pediatrik hastalarda kullanımı etik ve hukuki açıdan özel bir hassasiyet gerektirir (Deepika Lakshmi R vd, 2023). Çocuklara ait klinik, radyografik ve genetik verilerin toplanması ve işlenmesi; veri mahremiyeti ve güvenliği açısından titizlikle ele alınmalıdır. Aydınlatılmış onamın ebeveyn veya yasal vasilerden alınması ve çocuğun haklarının korunması temel etik zorunluluklardandır (Mohajeri vd, 2024).

Veri güvenliği kapsamında HIPAA ve GDPR gibi düzenlemelere uygunluk sağlanmalı; veriler anonimleştirilmeli ve uygun şifreleme yöntemleriyle korunmalıdır (Ghaffari vd,

2024). Bunun yanı sıra algoritmik önyargı riski de göz ardı edilmemelidir. Eğitilen veri setlerinin sınırlı popölasyonları temsil etmesi, belirli gruplar için yanlı sonuçlara yol açabilir ve sağık eşitsizliklerini derinleştirebilir (Akram, 2025). Ayrıca birçok YZ modelinin “kara kutu” yapısı, karar süreçlerinin tam olarak açıklanmasını zorlaştırmaktadır. Bu nedenle YZ sistemleri bağımsız karar vericiler olarak değil, klinik süreci destekleyen analitik araçlar olarak değerlendirilmelidir. Nihai sorumluluk ve etik karar yetkisi her zaman dış hekimine aittir (Alharbi & Alharbi, 2024; Mallineni vd, 2024).

5. SONUÇ

Çocuk ve erişkin periodonsiyumu arasındaki yapısal, histolojik ve immünolojik farklılıkların doğru biçimde anlaşılması, pediyatrik periodontal patolojilerin sağıklı değerlendirilmesi açısından temel bir gerekliliktir (Pari vd, 2014; Sağlam & Dağ, 2023). Çocukluk dönemi, periodontal sağığın yalnızca geçici bir evresi değil; yaşam boyu sürececek biyolojik dengenin şekillendiğı kritik bir dönemdir. Bu nedenle fizyolojik gelişim ile patolojik sürecin ayrımının doğru yapılması, erken tanı ve uzun dönemli stabilite açısından belirleyici rol oynamaktadır.

Geleneksel klinik yaklaşımlar büyük ölçüde hekimin deneyimine ve gözlemsel değerlendirmesine dayansa da yapay zeka teknolojilerinin entegrasyonu tanı ve takip süreçlerini daha sistematik, standardize ve veri temelli bir yapıya dönüştürmektedir (Akram, 2025; Ghaffari vd, 2024). Makine öğrenimi ve derin öğrenme uygulamaları; plak ve inflamasyonun erken tespiti, radyografik analizlerin objektifleştirilmesi ve bireysel risk profiline dayalı tedavi planlaması açısından önemli olanaklar sunmaktadır (Alharbi & Alharbi, 2024; Rajinikanth vd, 2024). Bununla birlikte, yapay zeka sistemleri klinik uzmanlığın yerine geçen bağımsız karar vericiler değil; hekimin analitik

kapasitesini güçlendiren destek araçlarıdır (Deepika Lakshmi R vd, 2023). Nihai sorumluluk, etik değerlendirme ve klinik karar her zaman diş hekimine aittir (Akram, 2025).

Gelecekte pediyatrik periodontolojide biyolojik prensipler ile dijital analitik sistemlerin entegrasyonu, reaktif tedavi modelinden öngörücü ve koruyucu bir ağız sağlığı yaklaşımına geçişi hızlandıracaktır. Bu bütüncül yaklaşım, çocuk hastalarda yalnızca hastalığın tedavisini değil; periodontal sağlığın sürdürülebilirliğini merkeze alan yeni bir klinik paradigmanın temelini oluşturacaktır.

KAYNAKÇA

- Akram, H. M. (2025). Artificial intelligence in dentistry: Advancements in periodontology and other specialties, diagnosis, treatment planning, and ethical considerations. *Dentistry Review*, 5, 100157. <https://doi.org/10.1016/j.dentre.2025.100157>
- Al-Abdaly, M. M. A. A., AlQahtani, H. S. H., & Al-Qahtani, S. S. H. (2019). The impact of age and gender on severity and types of periodontal diseases among patients from two regions in Saudi Arabia. *Open Journal of Stomatology*, 9, 39–50. <https://doi.org/10.4236/ojst.2019.93005>
- Al-Ghutaimel, H., Riba, H., Al-Kahtani, S., & Al-Duhaimi, S. (2014). Common periodontal diseases of children and adolescents. *International Journal of Dentistry*, 2014, 850674. <https://doi.org/10.1155/2014/850674>
- Alharbi, N., & Alharbi, A. S. (2024). AI-driven innovations in pediatric dentistry: Enhancing care and improving outcome. *Cureus*, 16(9), e69250. <https://doi.org/10.7759/cureus.69250>
- American Academy of Periodontology. (2003). Periodontal diseases of children and adolescents. *Journal of Periodontology*, 74(11), 1696–1704.
- Azevedo, C. L., Banks, R., Thengane, V., Carvalho, T. C. A. S. G., Mendes, F. M., Li, Y., & Crosato, E. M. (2026). AI-enabled predictive, preventive and personalised oral health management: A lightweight patient-centred model for automated assessment of dental plaque and gingival inflammation. *EPMA Journal*. <https://doi.org/10.1007/s13167-026-00432-5>
- Caton, J. G., Armitage, G., Berglundh, T., Chapple, I. L. C., Jepsen, S., Kornman, K. S., & Tonetti, M. S. (2018). A

- new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification. *Journal of Periodontology*, 89(Suppl. 1), S1–S8.
<https://doi.org/10.1111/jcpe.12935>
- Chapple, I. L. C., Mealey, B. L., Van Dyke, T. E., Bartold, P. M., Dommisch, H., Eickholz, P., & Yoshie, H. (2018). Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of Workgroup 1 of the 2017 World Workshop. *British Dental Journal*, 224(1), 13–18.
<https://doi.org/10.1002/JPER.17-0719>
- Deepika Lakshmi, R., Brindha, S., Dakshitha, S., Deepak, N., Moses, J., & Ranj, E. (2023). Artificial intelligence in pediatric dentistry: A review. *International Journal for Multidisciplinary Research*, 5(6).
<https://doi.org/10.36948/ijfmr.2023.v05i06.9060>
- Di Spirito, F., Di Palo, M. P., De Benedetto, G., Piedepalumbo, F., Galdi, M., Cannatà, D., & Contaldo, M. (2025). Periodontal microbial profiles across periodontal conditions in pediatric subjects: A narrative review. *Microorganisms*, 13, 1813.
<https://doi.org/10.3390/microorganisms13081813>
- Domenyuk, D., Kochkonyan, T., Dmitrienko, S., & Domenyuk, S. (2022). Periodontal tissue morphology in children with abnormal occlusion and connective tissue dysplasia syndrome. *Archiv EuroMedica*, 12(5), e1.
<https://doi.org/10.35630/2199-885X/2022/12/5.18>
- Fonseca, C. M. B., Silva, A. B. S., Oliveira, I. M., Cavalcante, M. M. A. S., Viana, F. J. C., Rizzo, M. S., & Conde Júnior, A. M. (2017). Comparative histology aspects of the

gingiva of children and adults in the University Dental Clinics. *IOSR Journal of Pharmacy*, 7(7), 47–52.

- Ghaffari, M., Zhu, Y., & Shrestha, A. (2024). A review of advancements of artificial intelligence in dentistry. *Dentistry Review*, 4, 100081. <https://doi.org/10.1016/j.dentre.2024.100081>
- Kashyap, N., Rani, S., Singh, N., & Patel, S. (2022). Gingival and periodontal diseases seen in children and adolescents: A review of literature. *Journal of Dental Health and Oral Research*, 3(2), 1–9. <https://doi.org/10.4103/2277-4696.159114>
- Kusaka, S., Akitomo, T., Hamada, M., Asao, Y., Iwamoto, Y., Tachikake, M., & Nomura, R. (2024). Usefulness of generative artificial intelligence (AI) tools in pediatric dentistry. *Diagnostics*, 14(24), 2818. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14242818>
- Mallineni, S. K., Sethi, M., Punugoti, D., Kotha, S. B., Alkhayal, Z., Mubarak, S., & Sakhamuri, S. (2024). Artificial intelligence in dentistry: A descriptive review. *Bioengineering*, 11, 1267. <https://doi.org/10.3390/bioengineering11121267>
- Mohajeri, A., Schlaud, S., Spector, S., & Hung, M. (2024). Machine learning for child oral health: A scoping review. *Applied Sciences*, 14, 11073. <https://doi.org/10.3390/app142311073>
- Pari, A., Ilango, P., Subbareddy, V., Katamreddy, V., & Parthasarthy, H. (2014). Gingival diseases in childhood – A review. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 8(10), ZE01–ZE04. <https://doi.org/10.7869/JCDR/2014/9004.4957>

- Patil, S., Albogami, S., Hosmani, J., Mujoo, S., Kamil, M. A., Mansour, M. A., & Ahmed, S. S. S. J. (2022). Artificial intelligence in the diagnosis of oral diseases: Applications and pitfalls. *Diagnostics*, 12, 1029. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12051029>
- Pornprasertsuk-Damrongsri, S., Vachmanus, S., Papasratom, D., Kitisubkanchana, J., Chaikantha, S., Arayasantiparb, R., & Mongkolwat, P. (2025). Clinical application of deep learning for enhanced multistage caries detection in panoramic radiographs. *Scientific Reports*, 15, 3349. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-16591-4>
- Rajinikanth, S. B., Rajkumar, D. S. R., Rajinikanth, A., Anandhapandian, P. A., & J. B. (2024). An overview of artificial intelligence based automated diagnosis in paediatric dentistry. *Frontiers in Oral Health*, 5, 1482334. <https://doi.org/10.3389/forh.2024.1482334>
- Sağlam, G., & Dağ, A. (2023). Gingival and periodontal diseases in children. *Journal of Dental Sciences and Education*, 1(2), 55–60. <https://doi.org/10.51271/JDSE-0011>
- Sharma, S., Kumari, P., Sabira, K., Parihar, A. S., Divya Rani, P., Roy, A., & Surana, P. (2024). Revolutionizing dentistry: The applications of artificial intelligence in dental health care. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 16(Suppl. 3), S1910–S1912. https://doi.org/10.4103/jpbs.jpbs_1290_23
- Suresh, S., Anand, A., Singh, P., Shahi, N., Sharma, S., & Jethlia, A. (2023). Comparative assessment of the periodontal findings in child subjects with a normal body mass index and in obese subjects. *Cureus*, 15(10), e47897. <https://doi.org/10.7759/cureus.47897>

- Tez, B. ., Gzel, Y., Kızıltan Eliaık, B. B., & Aydın, Z. (2025). Deep-learning-based AI model for predicting dental plaque in the young permanent teeth of children aged 8–13 years. *Children*, 12, 475. <https://doi.org/10.3390/children12040475>
- You, W., Hao, A., Li, S., Wang, Y., & Xia, B. (2020). Deep learning-based dental plaque detection on primary teeth: A comparison with clinical assessments. *BMC Oral Health*, 20(1), 141. <https://doi.org/10.1186/s12903-020-01114-6>

DİşETİ OLUğU SIVISI MMP-8 VE TNF- α SEVİYELERİ ÜZERİNDEN PERİODONTAL HASTALIğIN YIKICI AKTİVİTESİNİN DEęERLENDİRİLMESİ¹

Özgür ÖZGÖREN²

1. GİRİş

Periodontitis, bakterilerin etkisi sonucu dişetinde başlayan inflamatuvar olayın, dişi destekleyen dokulara yayılması sonucu; periodontal bağ dokusunun yıkımı, ataşman kaybı, alveoler kemik rezorpsiyonu ve sonuçta diş kaybı ile sonuğlanabilen, aktif ve pasif dönemlerle devirsel seyreden enfeksiyöz bir hastalıktır (Carranza, F. A., 1996).

Mikrobiyal dental plak, periodontal hastalık etyolojisinde birincil etken olarak gösterilmektedir (Harper ve ark.,1989). Ancak sadece bakteri plağının varlığının hastalığın patogeneziyi açıklamada yetersiz kaldığı, hastalığın gelişebilmesi ve ilerleyebilmesi için bakteriler ve konak savunma mekanizmaları arasında bazı etkileşimlerin olduğu belirtilmektedir. Konak savunma sistemi hücreleri mikrobiyal dental plak ile karşılaştığında hem doku yıkıcı hem de koruyucu mekanizmalar aynı zamanda aktive olmaktadır. İmmün yanıtın şekli,

¹ Bu kitap bölümü, Cumhuriyet Üni. Diş Hekimliği fakóltesinde 2010 yılında sunularak kabul almış, yazara ait: “Kronik Periodontitisli Hastalarda Başlangığ Tedavisi ile Birlikte Kullanılan Non-Steroid Anti-Enflamatuvar İlacın(Tenoxicam) Dişeti Oluğu Sıvısı MMP-8 ve TNF- α Düzeylerin Etkisi” isimli tezden derlenmiştir.

² Dr. Öğr. Üyesi, Karamanoęlu Mehmetbey Üniversitesi, Ahmet Keleşoğlu Diş hekimliği Fakóltesi, Periodontoloji A.D. ORCID: 0009-0008-2175-1790.

inflamatuvar prosesin koruyucu ya da yıkıcı olup olmayacağını belirler (Polson ve ark., 1985).

Klinik parametrelerin sınırlı yararı nedeniyle, periodontal hastalığın tespitinde değişik laboratuvar esaslı tanısal metotlar kullanılmaktadır. Bu tanısal metotlar çoğunlukla salya, bakteri plağı, dişeti oluğu sıvısı (DOS), periferel kan PMNL'leri ve kan serumunun incelenmesi temeline dayanmaktadır. Bunların arasında en fazla ilgi çeken ve incelenen serum orijinli bir eksüda kabul edilen DOS'un içeriğidir. Oluşumu ve salınımı ile ilgili çeşitli değerlendirmeler vardır. DOS, gerek farklı hastalık tiplerindeki salınımı ve gerekse de içeriği bileşenlerle, periodontal hastalık gelişimi ile ilgili önemli bilgiler saptayan bir sıvı olup, aynı zamanda konak savunma mekanizmasının önemli bir basamağını oluşturmaktadır (Genco, 1992).

DOS'a ait çeşitli çalışmalar ile varlığı belirlenen 40'ın üzerindeki komponentin periodontal hastalıkla olan ilişkileri izah edilmeye çalışılmıştır. Bu bakımdan dişeti oluğu sıvısının analizi, hastalık aktivitesinin tespiti ağısından daha güvenilir bir marker olarak görölmektedir.

Gerek sağlıklı periodonsiyumda gerekse periodontal hastalıkta, DOS'ta bulunan çeşitli komponentlerin incelenmesinin dokuların savunma sistemlerinin daha iyi anlaşılmasına ışık tutacağı ve hastalık için ayırıcı bir indikatör olabileceği birçok araştırıcı tarafından vurgulanmıştır (Smith ve ark, 1992).

Matriks metalloproteinazlar, patolojik olaylar esnasında bağ doku yıkımı ve remodelasyonunda rol oynayan, önemli bir enzim grubudur. Aktif MMP'ler ve onların endojen inhibitörleri arasındaki dengesizlik, periodontitiste ekstraselüler matriks yıkımına yol açar (Ingman ve ark, 1994). Periodontal enflamasyonun vasküler aşamasında, bakteriyel patojen ve onların ürünlerinin polimorfonükleer lökositler (PMNL) ve

makrofajlar üzerinde yaptığı stimölasyon sonucu, matrix yıkıcı proteinazlar olan MMP'ler sentezlenir (Woolley ve ark., 1981). MMP'ler aynı zamanda fibroblastlar (Seltzer ve ark., 1981), keratinositler (Salo ve ark., 1991) ve endotelial hücreler (Kalebic ve ark., 1983) tarafından da salgılanır. MMP'lerin dişeti ve dişeti oluğu sıvısındaki (DOS) artmış düzeyleri, kollajen lif ve bağdoku yıkımının bir göstergesidir. MMP-8 (nötrofil kollajenaz veya kollajenaz-2) periodontal hastalıkta doku yıkımında rol alan PMNL-tip bir kollajenazdır (Sorsa ve ark., 2004). PMNL-tip kollajenaz, PMNL'lerin özel granüllerinde depolanır ve bu hücreler uyarıldığında hızla salınırlar. MMP-8, periodontitisli bölgelerden toplanan DOS örneklerinde tespit edilmiş, ve araştırmacılar, MMP-8'in kronik periodontal hastalıklarda görülen destek doku yıkımında anahtar bir rolü olduğunu bulmuşlardır. MMP-8'in DOS'taki düzeyinin periodontal hastalığın şiddeti ve ataşman kaybı ile ilişkisi gösterilmiştir (Eley ve ark., 1996). Golub ve ark., kronik periodontitisli hastalardan toplanan DOS örneklerindeki kollajenazın %94-96'sının MMP-8 olduğunu bildirmiştir (Golub ve ark., 1997).

Tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), makrofaj ve monositlerce, bakteriyel lipopolisakkaritlere cevap olarak salgılanan 'kaşektin' olarak da bilinen bir sitokindir. TNF- α , temel olarak monosit ve makrofajlardan, fakat aynı zamanda B hücreleri, T hücreleri ve fibroblastlardan da salınır (Choy ve ark., 2001). Sitokinler, hücrelerarası mesaj iletimini sağlayan kimyasal maddelerdir. İnflamatuvar hastalıklarda görev alan en önemli sitokinlerden biri olan TNF- α , oldukça geniş bir biyolojik aktivite spektrumuna sahiptir. Tümör hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisi, tümör nekroz faktör adını almasına neden olan ve ilk keşfedilen görevidir. Bunun dışında, IL-1, 6, 8 ve granülosit-monosit koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) gibi diğer sitokinler için stimölator görevi üstlenir (Butler ve ark., 1995). Ayrıca intraselüler adezyon molekül-1 (ICAM-1) gibi adezyon

molek  lleri salınması için fibroblastları tetikler (Tilders ve ark., 1994). Yine fibroblastlardan kollajenaz salınımını (Dayer ve ark., 1985) ve kemik rezorpsiyonunu ind  kleyerek periodontal doku yıkımında rol alır (Meikle ve ark., 1986). Periferel kan monositlerinin, Gram negatif bakterilerin lipopolisakkaritleriyle karşılaşması sonucu TNF- 'nın salgılanmasından sonra, ind  klenen dişeti fibroblastlarında yoğun bir şekilde kollajenaz sentezlenir. TNF- 'nın fibroblastları stim  le ederek, kollajen yıkımına neden olduğu daha önce in-vitro olarak gösterilmiştir (Meikle ve ark., 1989). Ayrıca, periodontal hastalıkların tespitinde muhtemel bir indikatör olabileceği de daha önce yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (Offenbacher ve ark., 1988).

2. KRONİK PERİODONTİTİS

Kronik periodontitis, gingivitis ile başlayıp, tedavi edilmediği takdirde ataşman ve kemik kaybıyla seyreden, ilerleyen dönemlerde de diş kaybıyla sonuçlanan kronik inflamatuvar bir hastalıktır (Newman ve ark., 2002). Her kronik periodontitisin öncesinde bir gingivitis hikayesi zorunlu olmakla beraber, her gingivitis olgusu uzun yıllar tedavi edilmemiş olsa bile kronik periodontitis ile sonuçlanmak zorunda değildir.

Kronik periodontitis, klinik olarak; dişetinde renk değişikliği, p rt kl l ğ n kaybolması, dişeti kenarında bıçak sırtı görüntüsünün kaybolması gibi bulgularla dikkati çeker. Bununla beraber; spontan veya kolayca başlatılabilen dişeti kanaması sıklıkla g r l r (Newman ve ark., 2002). Ayrıca dişeti büyümesi ve/veya çekilmesi, furkasyon bölgelerinde açılma, diş mobilitesinde artış, dişlerde yer değiştirme ve son safhada gerçekleşen diş kaybı da belirtileri arasındadır. Periodontal cep varlığı ve dişeti kenarında kronik inflamatuvar değişiklikler gözlenir. Çeşitli derinliklerde ceplere, ataşman ve kemik kayıplarına rastlanabilir. Kemik kayıpları hem yatay hem de

dikey yönde gözlenebilir. Kemik kaybının aşırı olduğu, ilerlemiş durumlarda sıklıkla mobilite vardır. Bu klinik bulgular kemik kaybının boyutları ile orantılı şekilde radyografik olarak da tespit edilebilir (Newman ve ark., 2002). Kronik periodontitis genellikle ağrısızdır. Bu durum rutin dental kontrollerin yapılamadığı ülkemizde, hastaların tedavi ihtiyacı duymaları ve hastalığın erken dönemde teşhis ve tedavisinin yapılabilmesi konusunda büyük sorun teşkil etmektedir.

Kronik periodontitis, ağızda etkilediği alanın genişliğine göre lokalize ve generalize olmak üzere iki grupta tanımlanır. Etkilenmiş dişlerin sayısı, tüm diş sayısının %30’undan az ise ‘lokalize’, fazla ise ‘generalize’ olarak nitelendirilir. Hastalık genellikle generalize seyirlidir. Bazı bölgeler diğer bölgelere oranla daha fazla etkilenebilir. Örneğin; plak kontrolünün gç olduğu bölgelerde hastalığın şiddeti artar (Flemming, 1999). Lokalize ve generalize tipler, ataşman kaybı miktarına bağlı olarak, yıkımın şiddetini değerlendirme açısından üç alt gruba ayrılmıştır: klinik ataşman kaybı 1-3 mm arasında ise hafif, 3-5 mm arasında ise orta, 5 mm’den fazla ise şiddetli olarak değerlendirilir.

Kronik periodontitisin ana etkeninin mikrobiyal dental plak olduğu bilinmektedir (Flemming, 1999). Mikrobiyal dental plağın kalitatif ve kantitatif yapısı kötü ağız hijyeni ile yakından ilişkilidir. Periodontal hastalıklarda supragingival ve subgingival alanlardaki plak kompozisyonunun farklı olduğu, lezyonun ilerlemesi ile gram negatif anaerob bakterilerin artış gösterdiği bilinmektedir. Mombelli ve ark. periodontitis hastalarında cep derinliği arttıkça siyah pigmente gram negatif bakteri olan *Porphyromonas gingivalis* ve *Prevotella intermedia*’nın sayısında da artış olduğunu tespit etmiştir (Mombelli ve ark., 1991). Gram negatif bakterilerin, endotoksinleri ve enzimleri vasıtasıyla doğrudan yıkım yapabildikleri gibi, dolaylı yollarla da, çeşitli immün sistem mekanizmalarını tetikleyerek dokularda

yıkıma yol açtıkları bildirilmiştir (Schenkein ve ark., 1993). Bugüne kadar yapılan çalışmalarda *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Campylobacter rectus*, *Fusobacterium nucleatum* ve spiroketler gibi mikroorganizmalar, periodontal hastalıklı bölgelerden çok sık izole edilmiş ve periodontopatojen oldukları ileri sürülmüştür (Moore ve ark., 1993). Ancak yapılan çalışmalarda, periodontal hastalık oluşumunu açıklamada, sadece bakteriler ve ürünlerinin varlığının yetersiz olduğu, hastalığın gelişebilmesi ve ilerleyebilmesi için, bakteri ve konak savunma sistemi arasındaki etkileşimin ve bireysel duyarlılığın da önemli olduğu vurgulanmıştır (Socransky ve ark., 1992). Çoğu kronik inflamatuvar hastalık gibi, bu hastalığın da başlaması ve ilerlemesinde lokal nedenler, sistemik nedenler, çevresel nedenler ve genetik nedenler olmak üzere 4 ana faktör rol oynar. Lokal faktör olarak bakteri plağı en önemli etken iken; restorasyonlar, dişin anatomik yapısı gibi plak retansiyonuna neden olan lokal etkenler de önemli grlmektedir. Sistemik faktörlerden diyabet üzerinde önemle durulurken, çevresel faktörlerden sigara kullanımına dikkat çekilmiştir. Ayrıca genetik faktörlerin önemi üzerinde de durulmuştur (Newman ve ark., 2002).

Kronik periodontitis her yaşta görülebilir ancak; ilk bulguları sıklıkla adolesan çağda gözlenir. Kronik periodontitisin ilerleme hızı oldukça değişkenlik göstermesine rağmen hastalık genellikle yavaş seyirlidir (Newman ve ark., 2002). Hastalığın ilerleme hızı ağzın farklı bölgelerinde farklı oranlarda görülebilir. Bazı bölgelerde uzun süre pasif kalırken bazı bölgelerde hızlı bir aktivite gösterebilir. Periodontal hastalığın aktif olarak tespit edildiği bölgelerde; plak birikiminin fazla olduğu ve biriken plağın uzaklaştırılmasının g olduğu rapor edilmiştir. Konak savunma faktörleri de hastalığın şiddetinde önemli bir rol oynar. Dişeti dokusundaki mikroorganizmalar ile konak savunma mekanizması arasında her zaman bir denge mevcuttur. Bu denge

mikroorganizmalar lehine bozulacak olursa, yavaş seyirli olan hastalık şiddetlenerek daha fazla kemik yıkımına ve nihayetinde diş kaybına sebep olur (Newman ve ark., 2002). Konak cevabının bir parçası olarak üretilen ve doku yıkımına katkıda bulunan medyatörler; proteinazlar, sitokinler ve prostaglandinlerdir.

Konak immün sistemi sayısız patojene iki esas spesifik mekanizma yoluyla cevap verir. Periodontitisin erken safhalarında oluşan birincil immün cevap; kompleman sistem, trombosit bağlı beta-lysin, akut faz proteinleri ve lizozimden oluşan serum faktörleri tarafından verilir. Eğer serum elemanları mikroorganizmaları kontrol etmede başarılı olamaz veya yetersiz kalırlarsa, konak savunması, damar geçirgenliğinin artması ve inflamatuvar hücreleri doku içine hareket ettiren kemotaktik uyarının gelişmesi şeklinde devam eder. Bu devrede periodontal enfeksiyon bölgesine polimorfonükleer lökositler (PMNL) göç ederek hücresel savunma hattını oluştururlar (Zeren ve ark., 1999). Nötrofiller bakterileri fagosite eder, kollajenaz, elastaz ve myeloperoksidaz gibi yıkıcı enzimlerin ve ayrıca serbest radikallerin salınımına yol açarlar (Armitage ve ark, 1994). Nötrofiller etken mikroorganizma ve ürünlerini fagositoz ve hücre içi öldürme mekanizmaları yoluyla uygun sürede ortadan kaldırıp anaerobik bir çevrede nötralize ederler. Başarısız olduklarında bağ dokusunu infiltre eden monositler bölgeye gelir, doku makrofajlarına dönüşür, antijeni ya tümüyle sindirir ve transforming growth factor- β (TGF- β) gibi sitokinlerle onarım işleminin sinyalini verir ya da kısmen sindirilmiş antijeni lenfositlere sunarlar. Bu noktada kronik periodontal enflamasyon yani periodontal hastalık meydana gelir. Aynı dönemde kollajenaz, antikor, prostaglandin E₂ (PGE₂), kompleman faktörleri ve sitokin gibi maddelerin salgılanması bir veya daha fazla doku yıkım mekanizmalarının aktive olmasına neden olarak ataşman ve alveol kemiği kaybına yol açar. Bu karmaşık

basamaklar periodontal hastalık patogeneğinde birbirleriyle ilişkili ve devamlı olarak gerçekleşmektedir.

Periodontal hastalıkların takibinde, hastalığın mevcut durumunun aktif dönemde mi pasif dönemde mi olduğunun tespit edilebilmesi, hastalığın yıkıcı etkilerinin kontrol altında tutulabilmesi için klinik yöntemler yetersiz kalmaktadır. Klinik yöntemler; dem, renk değişikliği, sondlamada kanama, süpürasyon gibi enflamasyonun klinik bulguları ile sondlama cep derinliği, ataşman kaybı, diş mobilitesi ve radyografik değerlendirme gibi periodontal yıkımın tespitine yönelik incelemeleri içermektedir. Bu yöntemler hastalığın klinik durumu ve geçmişte yarattığı yıkım ile ilgili belli düzeyde bilgi vermekte, ancak hastalığın mevcut aktivitesi ve geleceği ile ilgili bilgi verememektedir. Bu nedenle çeşitli tetkik yöntemleri üzerinde durulmuştur. Bunlar mikrobiyolojik, immünolojik, genetik ve biyokimyasal yöntemlerdir. Bu yöntemlerin uygulanmasında serum, tükürük ve DOS gibi vücut sıvılarının içeriği önemli bir kaynak teşkil etmektedir. Periodontal hastalık esnasında özellikle DOS ve tkrğn miktarı veya içeriğinde önemli değişiklikler meydana geldiği ortaya konmuştur (William ve ark., 2003). Bu nedenle mevcut periodontal durumun tespit edilmesinde DOS'un analizi faydalı olabileceği düşünülmüştür.

3. DİşETİ OLUğU SIVISI (DOS)

DOS; seruma benzer, dişetinin ekstraselüler sıvısı olup, dişetinin epitel tabakasını geçerek dişeti oluğundan ağız içine akar. Oldukça zengin bir içeriğe sahiptir. Dişeti oluğu bölgesindeki bakteri ve konak hücrelerinin metabolik elementlerini içerir (William ve ark., 2003). Bunlar arasında; çoğunluğu nötrofiller olmak üzere, inflamatuvar hücreler, deskuame epitel hücreleri, serum proteinleri, karbonhidratlar, Na, K, Ca, Mg gibi elektrolitleri ihtiva eder (Delima ve ark., 2003).

DOS'la ilgili yapılan ilk çalışmalar 1950'lerin başlarına dayanmaktadır. Bu yıllarda Waerhaug gingival sulkusun anatomisi ve periodontitis esnasında nasıl periodontal cebe dönüştüğünü incelemiştir (Waerhaug, 1966). Daha sonra 50'lerin sonu 60'ların başında Brill ve ark. DOS'un oluşumu ve içeriği ile ilgili çalışmalar yapmışlardır (Brill, 1962). Egelberg ise çalışmalarında dentogingival damar geçirgenliği ile DOS akışı arasındaki ilişkiye odaklanmıştır (Cimasoni, 1983). Proteinlerin ve özellikle enzimlerin DOS'ta varoldukları ve fonksiyon gördükleri ise ilk olarak Sueda, Bang ve Cimasoni tarafından keşfedilmiştir (Bang ve ark, 1971). Bu keşif, hasar gören periodontal dokulardan salınan bu enzimlerin, periodontal durumun teşhis edilmesinde büyük bir potansiyel taşıdığı fikrini doğurmuştur. Ohlsson, Golub ve Uitto, DOS'taki kollajenaz ve elastazın primer olarak konak hücrelerinden, özellikle de nötrofillerden salındığını ve bu enzimlerin gingival enflamasyon ve cep derinliği ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir (Uitto ve ark., 1978). DOS'un ne olduğu konusunda birçok hipotez ortaya atılmıştır. Brill ve Krasse, sıvının damar geçirgenliği artışıyla oluştuğu, dolayısıyla patolojik bir fenomen olduğu hipotezini ortaya atmıştır . Bu permeabilite artışının sebebini dişeti oluğu ve bağlantı epitelinin altındaki bağ dokusunda oluşan iltihabi değişikliklerle ilişkilendirmişlerdir (Brill ve ark., 1959). Ayrıca bu erken dönem çalışmalarda, parenteral sirkülasyona katılan maddelerin DOS'ta yer aldığını gstermişlerdirler. Daha sonra köpeklerde yapılan deneyler, DOS akışının çiğneme veya diş fırçalama ile uyarıldığını, ayrıca intravenöz histamin enjeksiyonunu ve enflamasyon gelişimini takiben belirgin derecede arttığını göstermiştir (Brill ve ark., 1959). Bu veriler, kimyasal ve mekanik bazı irritasyonların DOS retimi için gerekli olduğu ve bu nedenle DOS'un patolojik bir fenomen olarak değerlendirilmesi gerektiği sonucunu doğurmuştur. Ancak günümüzde kabul gören hipotez, Alfano'nun (Alfano, 1974) ne sürdüğü ve Pashley tarafından da onaylanan görüştür (Pashley,

1976). Buna göre; DOS'un ozmotik meylin bir sonucu olarak dişeti oluğuna aktığı kabul edilmektedir. DOS'un sağlık durumunda gingival dokulardaki interstisyel sıvının bir trans dası olduğu, gingivitis ve periodontitis gibi hastalık hallerinde inflamatuvar eks daya dönüştüğü d ş n lmektedir. Sağlıklı dişeti oluğundan toplanan küçük sıvı hacimlerinin sağlıklı ekstrasellüler sıvıya benzer bir içeriğe sahip olması bu hipotezi desteklemektedir.

DOS, içerisinde bulundurduğu plazma proteinleri ile dişetinin dişi daha sıkı kavramasına yardımcı olur, dişeti oluğunu yıkayarak temizler ve antibakteriyel bir etkiye sahiptir. Ayrıca DOS, antibiyotikler gibi sirkülasyonda bulunan maddeleri ve konak kaynaklı antibakteriyel maddeleri dişeti oluğu bölgesine taşır. Bahsedilen işlevleri içerisinde en önemli olanı, DOS'un yıkama fonksiyonudur.

DOS, saatte birkaç mikrolitre gibi küçük bir akış hızına sahiptir. Ağız boşluğuna günde 0,5-2.4 ml akış olur.  nce epitelyal hücreler arası boşluğa oradan da dişeti oluğuna geçiş yapar. DOS hacminin ve akış oranının ölçümü, kanama ve renk değişimi gibi subjektif ölçümlerden ziyade enflamasyonun iyi bir erken belirteci olabilir. Sağlıklı bir periodonsiyumda DOS ya hiç yoktur ya da çok azdır. Cimasoni'nin (Cimasoni, 1983) 1983, Borden ve ark.'nın 1977 yılında yaptıkları  alışmalar, DOS akış oranının enflamasyonun şiddeti ile doğru orantılı olduğunu göstermiştir (Borden ve ark., 1977). DOS akış oranı, gingivitis ve periodontitis gibi inflamatuvar periodontal hastalıklarda, sert gıdaların çiğnenmesi, dişeti masajı, oral kontraseptif ajanların kullanımı, ovülasyon, menstruasyon, hamilelik ve periodontal tedaviler esnasında oluşan travma durumlarında artar.

DOS'taki bakteriyel ürünler ve konak doku kaynaklı ürünler periodontal hastalıkların teşhis ve patogenezinde belirleyici olarak çeşitli çalışmalarda ölçülmüştür. DOS'ta konak

doku cevabının göstergesi olan moleküllerin önemli bir kısmı nötrofiller ve monosit / makrofajlardan kaynağını alırlar. DOS'ta saptanan nötrofil medyatörleri, lökotrien B4 (LTB4), platelet aktive edici faktör (PAF), tromboksan B2, elastaz, kollojenaz ve bir grup antioksidan enzimlerdir. Ayrıca monosit / makrofajlar, PGE₂, IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF gibi inflamatuvar medyatörleri salgırlar (Jin ve ark., 2000). Periodontal bağ dokusunun yıkımının bir göstergesi olarak DOS'ta hidroksiprolin ve pridinolin gibi kollajen yıkım ürünleri de bulunur (Ozmeric, 2004). DOS'ta konak doku cevabından kaynaklanan moleküllerin bir kısmının miktarının artışı bir kısmının ise miktarında azalma olması periodontal hastalık göstergesi olarak değerlendirilmiştir (Akalin ve ark., 2005). DOS'ta saptanabilen moleküller:

Enzimler: Lizozim, MMP-8, MMP-2, MMP-9, MMP-13, Nötral proteinaz, Dipeptidilpeptidaz, Alkalın fosfataz, Aspartat aminotransferaz, Miyeloperoksidaz, Kreatin kinaz, Laktat dehidrojenaz, Elastaz, β -Glukuronidaz, Katepsin G, D, B , Plazminojen, Gingipain , Süperoksit dismutaz, Glutasyon peroksidaz.

Proteinler: Laktoferrin, Sistatinler, Neopterin, β -NAH, TIMP, osteopontin, kalprotektin, hyaluronik asit, kondroitin sülfat, endotelin, proteoglikan, trombomodulin, transferrin, C reaktif protein, α -2 makroglobülin, α -1 antitripsin, osteokalsin, osteonektin, hyolüronan, fibronektin, ICTP, α -1-EPI, NTx, E-selektin, nörokinin_A, MRP-8, kalsitonin, albümin

İmmünglobülinler: IgA, IgG, IgM, IgE

Sitokinler: VEGF, IL-1 β , TNF- α , IL-2, INF- α , IL-10, RANTES, IL- 8, IL-1ra, IL-4, IL-6, TGF- β , HGF, EGF

Diğerleri: PAF, Lökotrien B4, Tromboksan B2, Hidroksiprolin, Lipoksin A, Keratin, Substans P, PGE₂, Glukoz, ICAM-1, Metilglioksal, Laktik asit, Propiyonik asit, Butirik asit,

Filloguinin, Volatil sülfür bileşikleri, Glutasyon, Hidroksisilpridinolin

4. TNF- α

TNF, periodontal hastalık esnasında meydana gelen olayların bir kısmına aracılık eden bir sitokindir. TNF moleküler ağırlığı yaklaşık 17,000 kDa/monomer olan trimerik bir proteindir. Carswell ve ark. tümör inhibisyonu yapan ve endotoksinlerin uygulanmasından sonra nekroza yol açan maddeyi tanımlamak için tümör nekroz faktör adını vermiştir (Carswel ve ark., 1975). Aynı yıllarda diğerk araştırmacılar tarafından bulunan, parazitik ve diğerk enfeksiyonlar sırasında lipoprotein sentezini sağılayan ve glikozu yağ asidine çeviren enzimleri inhibe ederek kaşeksiye neden olan faktör ‘kaşektin’ ve lenfositlerce üretilen anti-tümör özellikteki lenfotoksin molekülleri bulunmuş, sonradan bu üç molekülün aynı molekül olduğı tespit edilmiştir (Graves ve ark., 2003).

TNF’nin kaşektin olarak bilinen TNF- α ve lenfotoksin-alfa olarak da bilinen TNF- β olmak üzere iki farklı tipi vardır. Hücre yüzeyi yapısı açısından birbirine benzeyen iki farklı TNF reseptörü vardır: TNF reseptör-1 ve TNF reseptör-2. Bu reseptörler farklı sitoplazmik kısımlara sahiptirler ve bunun sonucu olarak farklı uyarılarla aktif hale gelirler.

TNF- α , makrofajlar ve monositler tarafından üretilen ve kaşektin olarak da bilinen bir polipeptid sitokindir. TNF- α , çeşitli hücre populasyonları üzerinde bir grup inflamatuvar ve immün düzenleyici etki gösterir (Erdemir ve ark., 2004). Periodonsiyumda; monositler, makrofajlar, polimorfonükleer lökositler, fibroblastlar (gingival ve periodontal ligament), epitelyal hücreler, endotelyal hücreler, osteoblastlar gibi birçok kaynaktan üretilabilen TNF- α , dişeti fibroblastlarını da içerecek şekilde fibroblastları uyarak periodontal hastalıklarda doku

yıkımından sorumlu bir enzim olan kollajenaz üretimini ve osteoklastları aktive ederek kemik rezorbsiyonunu stimüle eder (Baqui ve ark., 2000). TNF- α monositleri aktif hale getirir, platelet aktive edici faktörün, IL-1 β 'nın ve prostaglandin üretiminin artırılmasını tetikler (Sheikhi ve ark., 2000).

TNF indüksiyonu, kemotaktik sitokinler olarak rol oynayan kemokinler ve prostaglandinleri üreten siklooksijenazlar gibi sekonder medyatörlerin üretimini uyarır. İmmün cevapta multipotent bir düzenleyici olarak rol oynar ve ayrıca potent bir pirojen olarak işlev görür. TNF- α , inflamatuvar ajanlar ve doku yaralanmaları gibi uyarılara cevap vererek, nötrofilleri aktive ederek, vasküler endotelial hücrelerin özelliklerini değiştirerek ve lokal kan pıhtılaşması oluşturarak tümörisidal aktiviteyi artırdığı gibi, diğer hücrelerin metabolik aktivitelerini de düzenleyerek tüm vücutta dolaşır. İmmün sistemdeki çeşitli işlevlerinden dolayı TNF- α 'nın kaşeksi, otoimmün hastalıklar, organ transplantının reddi, ateroskleroz gibi pek çok hastalığın patogeneğinde rol alabileceği öne sürülmüştür (Bruunsgaard ve ark., 2000). TNF- α , eklemlerin ve diğer dokuların inflamatuvar hastalıklarının patogeneğinde de önemli roller oynayabilir (Takashiba ve ark., 2003).

TNF- α ve IL-1 β gibi sitokinlere iltihaplı dişeti dokularında ve periodontitisli hastaların DOS'larında yüksek miktarda rastlanması; bu sitokinlerin periodontal doku hasarından sorumlu olabileceğini ortaya koymuştur. Bu sitokinleri inhibe eden çözünebilir reseptörlerin etkilerini değerlendiren bir çalışmada osteoklast formasyonunda %67, kemik rezorpsiyonunda da %60 azalma olduğu tespit edilmiştir (Assuma ve ark., 1998). Yine başka bir çalışmada IL-1 ve TNF- α antagonistlerinin papiller enjeksiyonu ile kemik kaybında kontrol grubuna oranla %50 azalma gözlenmiştir (Oates ve ark., 2002).

5. MATRİKS METALLOPROTEİNAZLAR (MMP) VE PATOGENEZDEKİ ÖNEMİ

Periodontal hastalıklar sırasında meydana gelen doku yıkımları çoğunlukla ekstraselüler matriks (ESM) yapı komponentlerini kapsar. Periodontal dokular başlıca hücreler ve ESM'den oluşmaktadır. Periodonsiyumu oluşturan hücreler; epitel hücreleri, fibroblastlar, farklılaşmamış mezenkimal hücreler, Malassez epitel artıkları, savunma hücreleri, mast hücreleri, sementoblastlar, sementoklastlar, osteoblastlar, osteoklastlar, endotel hücreleri, plazma hücreleri ve sinir hücreleridir. ESM esas olarak; kollajen, kollajen olmayan proteinler ve proteoglikanlardan oluşmaktadır. Hücrelerin migrasyonunun kolaylaştırılması, kollajen fibrillerinin stabilitesi ve diziliminin düzenlenmesi, hücrelerin ve fibrillerin doku bütünlüğü içinde tutulması, mineralizasyonun başlatılması ve sonlandırılması ve sinyal iletimi gibi pek çok işlevi ile periodontal dokulardaki patolojik değişimlerin başlaması ve ilerlemesinde, yara iyileşmesinde, organizasyon ve tamir dinamiğinde önemli rol oynar. ESM, periodontal hastalıklar sırasında proteinazlar tarafından yıkıma uğratılır. İçeriği MMP'lere ve plazminojenlere bağlı yıkım reaksiyonları sonucu ortadan kaldırılır. Büyük parçalar lizozomal proteinazlar yardımıyla fagositik yol aracılığıyla yıkılırken, mineralize kısımlar osteoklastlar tarafından yönlendirilen ekstraselüler işlemlerle yıkıma uğrarlar. ESM'yi yıkan konak proteinazları içerisinde MMP'ler, periodontal hastalıklar sırasındaki kollajen doku yıkımı ve remodelling olayları ile en fazla ilişkili olduğu düşünülen ve üzerinde yoğunlaşlan proteinaz grubudur (Tschesche ve ark., 1998).

MMP'ler, eksternal bir uyarana cevap olarak fibroblastlar, nötrofiller, makrofajlar, kemik hücreleri, keratinositler ve endotelyal hücreler tarafından sentezlenen, üretimleri büyüme faktörleri ve sitokinler tarafından düzenlenen, çinko ve kalsiyuma

bağımlı endopeptidazlardır. Fizyolojik koşullarda proteinlerin remodelinginden, patolojik koşullarda ise yıkımından sorumludurlar. İnterstisyel ve bazal membran kollajenlerini, fibronektin, elastin ve laminin gibi ESM makromoleküllerini yıkan yaklaşık 20 farklı üyesi tespit edilmiştir (Reynolds ve ark., 1994).

Doğal olarak ESM içinde bulunurlar. Latent formda (inaktif, proenzim/zimojen) salgılanırlar ve daha sonra fiziksel, kimyasal veya enzimatik etkilerle aktive olurlar. Embriyolojik gelişim, tükürük bezleri morfogenezi, diş sürmesi ve ESM remodellingi gibi birçok fizyolojik olaydaki etkilerinin yanında, periodontal hastalıklar, yara iyileşmesi, artrit, kanser, tümör metastazları, ateroskleroz, pulmoner amfizem ve osteoporoz gibi birçok patolojik olayda rol alırlar. Fibroblastlar, epitel hücreleri, kemik hücreleri gibi konağa ait çeşitli doku hücreleri ve nötrofiller, makrofajlar, plazma hücreleri gibi periodonsiyuma infiltre olan savunma hücreleri tarafından sentezlenip salgılanırlar (Reynolds ve ark., 1994).

Periodontal dokularda dişeti ve periodontal ligament fibroblastları tarafından salgılananlar normal doku turnoverında rol oynarlar. Nötrofil, makrofaj ve plazma hücreleri gibi inflamatuvar hücrelerce salgılananlar bağlantı epitelinin apikale migrasyonuna ve laterale doğru genişlemesine neden olurlar. Epitel hücrelerinden salgılananlar da bağlantı epitelinin apikale migrasyonuna ve laterale doğru genişlemesine yol açarlar (Reynolds ve ark., 1994).

MMP'lerin periodontal yıkımdaki rolleri, 30 yılı aşkın süredir pek çok in vitro / in vivo hayvan ve insan çalışmalarında araştırılmıştır. Ryan ve Golub yaptıkları öncü çalışmada iltihaplı dişeti hücrelerini kültüre etmiş ve kollajenaz seviyelerinin arttığını tespit etmişlerdir (Ryan ve ark., 2000). Heath ve ark.'nın iltihaplı dişeti hücrelerini kültüre ederek yaptıkları araştırmada da

kollajenaz aktivitesinin arttığı belirlenmiştir (Heath ve ark., 1982). Daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda, DOS ve iltihaplı dişeti dokusunda yapılan incelemelerde kollajenaz aktivitesinin patolojik olarak yükseldiği rapor edilmiş, ayrıca MMP inhibitörlerinin periodontal hastalıktaki rollerine ait bulgular da elde edilmiştir (Golub ve ark., 2001). Bu çalışmalarda yine MMP aktif formlarının varlığı periodontitisin aktif fazıyla ilişkilendirilmiş (Mantyla ve ark., 2006) ve DOS örneklerinin incelendiği çalışmalarda tedavi sonrasında kollajenaz aktivitesinin düştüğü veya latent formların baskın hale geçtiği bulunmuştur (Chen ve ark., 2000).

MMP'ler ve endojen inhibitörlerine ait farklı gereç ve yöntemlerin kullanıldığı çalışmalarda, periodontal ataşman ve kemik kaybı ile karakterize periodontal hastalıklarda MMP'lerin yıkıcı rolleri ortaya konmuş, dişetindeki ve kök yüzeyine yapışık haldeki kollajen fibrillerin parçalanması ve epitelin apikal ve lateral proliferasyonu ile başlayan periodontal lezyonların, mikroorganizma-konak etkileşimi sırasında konak hücreleri tarafından salgılanan interstisyel kollajenaz aktivitesiyle başlayıp ilerlediği kabul edilmiştir (Birkedal-Hansen, 1993).

6. MMP-8

Dişeti ve periodontal ligament fibroblastları tarafından salgılanan MMP'lerin normal doku turnover'ında rol oynadığı kabul edilirken, özellikle inflamatuvar hücreler, periodontitis gibi inflamatuvar hastalıklarda doku yıkımı yapan proteinazların esas kaynakları olarak görölmektedir (Birkedal-Hansen, 1993). Günümüze dek yapılan çalışmalarda periodontitiste bu enzimlerden özellikle MMP-8'in doku yıkıcı özellikleriyle vurgulanması dikkate değerdir. IL-1, IL-8 ve TNF- α gibi esitli sitokinler; nötrofillerden MMP-8 salınımını uyarır ve periodontal hastalıklardaki gibi ESM'de yıkımı başlatır. Ortamda MMP-3,

MMP-7, MMP-13 ve MMP-14 varlığı da MMP-8'in aktivasyonunu tetikler (Tervahartiala ve ark., 2000).

MMP-8 iltihaplı dişeti, DOS ve tükürükte en fazla bulunan ve periodontal yıkımla direkt ilişkilendirilen ana kollajenazdır. Enzimin aktif formu aktif bağ dokusu yıkımı ile ilişkilendirilir ve klinik teşhiste periodontal hastalık aktivitesini belirler (Tervahartiala ve ark., 2000).

Sorsa ve ark. yaptıkları çalışma sonucunda; KP'li hastalar ve sağlıklı bireylerde DOS ve dişeti örneklerini incelemiş ve enflamasyon esnasında ortaya çıkan kollajenazların n6trofil kaynaklı olduğunu ve dolayısıyla MMP-8 seviyesini yansıttığını bildirmiştir (Sorsa ve ark., 1996). Ingman ve ark. yaptıkları çalışma sonunda KP'li hastalarda DOS ve tükürük örneklerinde MMP-8'in dominant olduğu ve bu kollajenazın periodontal sağlık ile periodontal hastalıkların monit6rize edilmesinde kullanılabileceğini 6ne s6rmüştür (Ingman ve ark., 1996). Tervahartiala ve ark. alışmalarında; KP, lokalize agresif periodontitis ve sağlıklı bireylerden oluşan gruplardan aldıkları dişeti örneklerinde hibridizasyon ve immüno-histokimyasal metodla MMP-7, MMP-8 ve MMP-13 tespiti yapmışlardır. Tüm gruplarda MMP-7 bulunmuş, KP'li hastalarda ise MMP-8 yoğun olarak tespit edilmiştir. MMP-13 ise KP'li ve lokalize agresif periodontitisli hastalarda sağlıklı olanlara göre daha fazla bulunmuştur. Araştırmacılar MMP-8 ve MMP-13 varlığının teşhiste kullanılabilecek 6nemli bir marker olabileceğini belirtmişlerdir (Tervahartiala ve ark., 2000). Mantyla ve ark. alışmalarında; sigara içen ve sigara içmeyen KP'li hastaların DOS örneklerinde 'ELISA' y6ntemiyle MMP-8 seviyelerini incelemişlerdir. Bu çalışmada artmış MMP-8 seviyelerinin hastalık riskini artırdığı ortaya konmuş ve MMP-8'in teşhiste ve idame tedavisinde 6nemli bir marker olabileceği g6rüşünü ortaya koymuştur (Mantyla ve ark., 2006).

Yapılan alışmalarda, MMP-8'in iltihaplı dişeti, DOS ve tükürük örneklerinde yüksek miktarda bulunması, aktif kollajen yıkımıyla ilişkilendirilmektedir ve teşhiste bir marker olarak kabul edilebileceğini göstermektedir (Mantyla ve ark., 2006) (Tervahartiala ve ark., 2000).

KAYNAKÇA

- Akalın, F. A., Toklu, E., & Renda, N. (2005). Analysis of superoxide dismutase activity levels in gingiva and gingival crevicular fluid in patients with chronic periodontitis and periodontally healthy controls. *Journal of Clinical Periodontology*, 32(3), 238–243.
- Alfano, M. C. (1974). The origin of gingival fluid. *Journal of Theoretical Biology*, 47(1), 127–136.
- Armitage, G. C., Jeffcoat, M. K., Chadwick, D. E., Taggart, E. J., Numabe, Y., & Landis, J. R. (1994). Longitudinal evaluation of elastase as a marker for the progression of periodontitis. *Journal of Periodontology*, 65(2), 120–128.
- Assuma, R., Oates, T., Cochran, D., Amar, S., & Graves, D. T. (1998). IL-1 and TNF antagonists inhibit the inflammatory response and bone loss in experimental periodontitis. *Journal of Immunology*, 160(1), 403–409.
- Bang, J. S., & Cimasoni, G. (1971). Total protein in human crevicular fluid. *Journal of Dental Research*, 50(6), 1683.
- Baqui, A. A. M. A., Meiller, T. F., Jabra-Rizk, M. A., Zhang, M., Kelley, J. I., & Falkler, W. A., Jr. (2000). Enhanced interleukin-1 β , interleukin-6 and tumor necrosis factor- α in gingival crevicular fluid from periodontal pockets of patients infected with human immunodeficiency virus 1. *Oral Microbiology and Immunology*, 15(2), 67–73.
- Beutler, B., & Cerami, A. (1986). Cachectin and tumor necrosis factor as two sides of the same biological coin. *Nature*, 320(6063), 584–588.
- Birkedal-Hansen, H. (1993). Role of cytokines and inflammatory mediators in tissue destruction. *Journal of Periodontal Research*, 28(6), 500–510.

- Borden, S. M., Golub, L. M., & Kleinberg, I. (1977). The effect of age and sex on the relationship between crevicular fluid flow and gingival inflammation in humans. *Journal of Periodontal Research*, 12(2), 160–165.
- Brill, N. (1962). The gingival pocket fluid. Studies of its occurrence, composition, and effect. *Acta Odontologica Scandinavica*, 20(Suppl. 32), 1–48.
- Brill, N., & Krasse, B. (1959). Effect of mechanical stimulation on flow of tissue fluid through gingival pocket epithelium. *Acta Odontologica Scandinavica*, 17(1), 115–130.
- Bruunsgaard, H., Skinhøj, P., Pedersen, A. N., Schroll, M., & Pedersen, B. K. (2000). Ageing, tumour necrosis factor- α (TNF- α) and atherosclerosis. *Clinical and Experimental Immunology*, 121(2), 255–260.
- Butler, D. M., Maini, R. N., Feldmann, M., & Brennan, F. M. (1995). Modulation of proinflammatory cytokine release in rheumatoid synovial membrane cell cultures: Comparison of monoclonal anti-TNF- α antibody with interleukin-1 receptor antagonist. *European Cytokine Network*, 6(4), 225–230.
- Carranza, F. A. (1996). *Clinical periodontology* (8th ed.). W.B. Saunders Company.
- Carswell, E. A., Old, L. J., Kassel, R. L., Green, S., Fiore, N., & Williamson, B. (1975). An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 72(9), 3666–3670.
- Chen, H. Y., Cox, S. W., Eley, B. M., Mäntylä, P., Rönkä, H., & Sorsa, T. (2000). Matrix metalloproteinase-8 levels and elastase activities in gingival crevicular fluid from chronic adult periodontitis patients. *Journal of Clinical Periodontology*, 27(5), 366–369.

- Choy, E. H. S., & Panayi, G. S. (2001). Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *The New England Journal of Medicine*, 344(12), 907–916.
- Cimasoni, G. (1983). Crevicular fluid updated. In *Monographs in Oral Science* (Vol. 3, pp. 111–117). Basel: Karger.
- Dayer, J. M., Beutler, B., & Cerami, A. (1985). Cachectin/tumor necrosis factor stimulates collagenase and prostaglandin E₂ production by human synovial and dermal fibroblasts. *The Journal of Experimental Medicine*, 162(6), 2163–2168.
- Delima, A. J., & Van Dyke, T. E. (2003). Origin and functions of the cellular components in gingival crevice fluid. *Periodontology 2000*, 31(1), 55–76.
- Eley, B. M., & Cox, S. W. (1996). A 2-year longitudinal study of elastase in human gingival crevicular fluid and periodontal attachment loss. *Journal of Clinical Periodontology*, 23(7), 681–692.
- Erdemir, E. O., Duran, I., & Haliloğlu, S. (2004). Effects of smoking on clinical parameters and the gingival crevicular fluid levels of IL-6 and TNF- α in patients with chronic periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 31(2), 99–104.
- Flemmig, T. F. (1999). Periodontitis. *Annals of Periodontology*, 4(1), 32–37.
- Genco, R. J. (1992). Host responses in periodontal diseases: Current concepts. *Journal of Periodontology*, 63(4), 338–355.
- Golub, L., Lee, H., & Greenwald, R. (1997). A matrix metalloproteinase inhibitor reduces bone-type collagen degradation fragments and specific collagenases in

- gingival crevicular fluid during adult periodontitis. *Inflammation Research*, 46(8), 310–319.
- Golub, L. M., McNamara, T. F., & Ryan, M. E. (2001). Adjunctive treatment with subantimicrobial doses of doxycycline: Effects on gingival fluid collagenase activity and attachment loss in adult periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 28(2), 146–156.
- Graves, D. T., & Cochran, D. (2003). The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *Journal of Periodontology*, 74(3), 391–401.
- Harper, D. S., Lamster, I. B., & Celenti, R. S. (1989). Relationship of subgingival plaque flora to lysosomal and cytoplasmic enzyme activity in gingival crevicular fluid. *Journal of Clinical Periodontology*, 16(3), 164–169.
- Heath, J. K., Gowen, M., Meikle, M. C., & Reynolds, J. J. (1982). Human gingival tissues in culture synthesize three metalloproteinases and a metalloproteinase inhibitor. *Journal of Periodontal Research*, 19(2), 183–190.
- Ingman, T., Sorsa, T., Michaelis, J., & Konttinen, Y. T. (1994). Immunohistochemical study of neutrophil and fibroblast-type collagenases and stromelysin-1 in adult periodontitis. *Scandinavian Journal of Dental Research*, 102(6), 342–349.
- Ingman, T., Tervahartiala, T., Ding, Y., Tschesche, H., Haerian, A., Kinane, D. F., Konttinen, Y. T., & Sorsa, T. (1996). Matrix metalloproteinases and their inhibitors in gingival crevicular fluid and saliva of periodontitis patients. *Journal of Clinical Periodontology*, 23(12), 1127–1132.
- Jin, L., Söder, B., & Corbet, E. F. (2000). Interleukin-8 and granulocyte elastase in gingival crevicular fluid in relation

- to periodontopathogens in untreated adult periodontitis. *Journal of Periodontology*, 71(6), 929–939.
- Kalebic, T., Garbisa, S., Glaser, B., & Liotta, L. A. (1983). Basement membrane collagen: Degradation by migrating endothelial cells. *Science*, 221(4610), 281–283.
- Mantyla, P., Stenman, M., Kinane, D., Salo, T., Suomalainen, K., Tikanoja, S., & Sorsa, T. (2006). Monitoring periodontal disease status in smokers and nonsmokers using a gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8-specific chair-side test. *Journal of Periodontal Research*, 41(6), 503–512.
- Meikle, M. C., Heath, J. K., & Reynolds, J. J. (1986). Advances in understanding cell interactions in tissue resorption: Relevance to the pathogenesis of periodontal diseases and a new hypothesis. *Journal of Oral Pathology*, 15(5), 239–250.
- Meikle, M. C., Atkinson, S. J., Ward, R. V., Murphy, G., & Reynolds, J. J. (1989). Gingival fibroblasts degrade type I collagen films when stimulated with tumor necrosis factor and interleukin. *Journal of Periodontal Research*, 24(3), 207–213.
- Mombelli, A., McNabb, H., & Lang, N. P. (1991). Black-pigmenting gram-negative bacteria in periodontal disease. I. Topographic distribution in the human dentition. *Journal of Periodontal Research*, 26(4), 301–307.
- Moore, L. V. H., Moore, W. E. C., Riley, C., Brooks, C. N., Burmeister, J. A., & Smibert, R. M. (1993). Periodontal microflora of HIV-positive subjects with gingivitis or adult periodontitis. *Journal of Periodontology*, 64(1), 48–56.

- Newman, M. G., Takei, H. H., & Carranza, F. A. (2002). *Carranza's clinical periodontology* (9th ed., pp. 398–402). W. B. Saunders Company.
- Oates, T. W., Graves, D. T., & Cochran, D. L. (2002). Clinical, radiographic and biochemical assessment of IL-1/TNF-alpha antagonist inhibition of bone loss in experimental periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 29(2), 137–143.
- Offenbacher, S., Pinnix, K., & Odle, B. (1988). Measurement of tumor necrosis factor in inflamed periodontal tissues. *Journal of Dental Research*, 67(2), 156.
- Ozmeric, N. (2004). Advances in periodontal disease markers. *Clinica chimica acta*, 343(1-2), 1-16.
- Pashley, D. H. (1976). A mechanistic analysis of gingival fluid production. *Journal of Periodontal Research*, 11(3), 121–134.
- Polson, A. M., & Goodson, J. M. (1985). Periodontal diagnosis: Current status and future needs. *Journal of Periodontology*, 56(1), 25–34.
- Reynolds, J. J., Hembry, R., & Meikle, M. (1994). Connective tissue degradation in health and periodontal disease and the roles of matrix metalloproteinases and their natural inhibitors. *Advances in Dental Research*, 8(2), 312–319.
- Ryan, M. E., & Golub, L. M. (2000). Modulation of matrix metalloproteinase activities in periodontitis as a treatment strategy. *Periodontology 2000*, 24(1), 226–238.
- Salo, T., Lyons, J. G., Rahemtulla, F., Birkedal-Hansen, H., & Larjava, H. (1991). Transforming growth factor- β 1 upregulates type IV collagenase expression in cultured human keratinocytes. *Journal of Biological Chemistry*, 266(17), 11436–11441.

- Schenkein, H. A., Burmeister, J. A., Koertge, T. E., Brooks, C. N., Best, A. M., Moore, L. V. H., & Moore, W. E. C. (1993). The influence of race and gender on periodontal microflora. *Journal of Periodontology*, 64(4), 292–296.
- Seltzer, J. L., Adams, S. A., Grant, G. A., & Eisen, A. Z. (1981). Purification and properties of a gelatin-specific neutral protease from human skin. *Journal of Biological Chemistry*, 256(9), 4662–4668.
- Sheikhi, M., Gustafson, A., & Järstrand, C. (2000). Cytokine, elastase and oxygen radical release by *Fusobacterium nucleatum*-activated leukocytes: A possible pathogenic factor in periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 27(10), 758–
- Smith, Q. T., Au, G. S., Freese, P. L., Osborn, J. B., & Stoltenberg, J. L. (1992). Five parameters of gingival crevicular fluid from eight surfaces in periodontal health and disease. *Journal of Periodontal Research*, 27(5), 466–475.
- Socransky, S. S., & Haffajee, A. D. (1992). The bacterial etiology of destructive periodontal disease: Current concepts. *Journal of Periodontology*, 63(4s), 322–331.
- Sorsa, T., Tjaderhane, L., & Salo, T. (2004). Matrix metalloproteinases (MMPs) in oral diseases. *Oral Diseases*, 10(6), 311–318.
- Sorsa, T., Lukinmaa, P. L., Westerlund, U., Ingman, T., Ding, Y., Tschesche, H., Kontinen, Y. T., Helaakoski, T., & Salo, T. (1996). The expression, activation, and chemotherapeutic inhibition of matrix metalloproteinase-8 (neutrophil collagenase/collagenase-2) in inflammation. In Z. Davidovitch & L. A. Norton (Eds.), *Biological mechanisms of tooth movement and craniofacial*

adaptation (pp. 317–323). Harvard Society for the Advancement of Orthodontics.

Takashiba, S., Naruishi, K., & Murayama, Y. (2003). Perspective of cytokine regulation for periodontal treatment: Fibroblast biology. *Journal of Periodontology*, 74(1), 103–110.

Tervahartiala, T., Pirilä, E., Ceponis, A., Maisi, P., Salo, T., Tüter, G., Kallio, P., Törnwall, J., Srinivas, R., Kontinen, Y. T., & Sorsa, T. (2000). The in vivo expression of the collagenolytic matrix metalloproteinases (MMP-2, -8, -13, and -14) and matrilysin (MMP-7) in adult and localized juvenile periodontitis. *Journal of Dental Research*, 79(8), 1969–1977.

Tilders, F. J., DeRijk, R. H., Van Dam, A. M., Vincent, V. A., Schotanus, K., & Persoons, J. H. (1994). Activation of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis by bacterial endotoxins: Routes and intermediate signals. *Progress in Neuroendocrinology*, 19, 209–232.

Tschesche, H., & Pieper, M. (1998). *Handbook of proteolytic enzymes* (pp. 1162–1167). Academic Press.

Uitto, V. J., & Raeste, A. M. (1978). Activation of latent collagenase of human leukocytes and gingival fluid by bacterial plaque. *Journal of Dental Research*, 57(6–7), 844–851.

Waerhaug, J. (1966). Anatomy, physiology, and pathology of the gingival pocket. *Revue Belge de Médecine Dentaire*, 21(1), 9–15.

William, V. G., Khalaf, F. A. S., & David, P. S. (2003). Matrix molecules and growth factors as indicators of periodontal disease activity. *Periodontology 2000*, 31(1), 125–134.

- Woolley, D. E., & Davies, R. M. (1981). Immunolocalization of collagenase in periodontal tissues. *Journal of Periodontal Research*, 16(3), 292–297.
- Zeren, H. H., Nicholas, F. C., & Miyasaki, K. T. (1999). The role of cell-mediated immune response to *A. actinomycetemcomitans* and *P. gingivalis* in periodontics. *Periodontology 2000*, 20(1), 239–288.

PERİODONTAL HASTALIKLAR VE OSTEOPOROZ

İpek CENGİZ¹

Didem ÖZKAL EMİNOĞLU²

1. GİRİŞ

Milyonlarca insanı global ölçekte etkileyen osteoporoz ve periodontal rahatsızlıklar, kemik dokusundaki yıkım süreciyle tanımlanan iki temel kronik tablodur (World Health Organization [WHO], 1994; Consensus Development Conference, 1993; Yılmaz & Yaşar, 2001; Karaaslan, Bağış, & Fentoğlu, 2024). Periodontitis süreci, dişleri çevreleyen destekleyici yapıların iltihabi yıkımına bağlı olarak alveolar kemik harabiyeti ve nihayetinde diş kaybıyla sonuçlanan bir durumdur (Karaaslan et al., 2024). Buna karşılık osteoporoz, kemiklerdeki mineral yoğunluğunun azalması ve mikro-mimari örüntünün bozulmasıyla karakterize sistemik bir iskelet sorunudur (Consensus Development Conference, 1993; Kanis et al., 1994; Karaaslan et al., 2024). Her iki patoloji de benzer risk faktörlerine sahip olup yaşı n ilerlemesiyle beraber görülme sıklıkları belirgin bir artış trendine girmektedir (Riggs & Melton, 1983; Burt, 1994; Karaaslan et al., 2024). Güncel epidemiyolojik ve mekanistik araştırmalar, ağız sağı lığı ile sistemik kemik bütünlüğü arasında karşılıklı bir etkileşim ağı bulunduğunu göstermektedir (Wactawski-Wende, 2001; Hildebolt, 1997; Penoni et al., 2016).

¹ DDS, Araştırma Görevlisi, Periodontoloji Ana Bilim Dalı, Diş Hekimliği Fakültesi, Atatürk Üniversitesi, Erzurum, TÜRKİYE, ORCID: 0009-0001-0727-0412.

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

Alveolar kemik, organizmadaki diğerk kemik kısımlarına kıyasla çok daha yüksek bir yenilenme (turnover) hızına sahip olduğu için sistemik kayıpların ilk izlendiğı kritik bölgelerden biri kabul edilmektedir (Yılmaz & Yaşar, 2001; White et al., 1999; Taguchi et al., 1995). Özellikle menopoz sonrası süreçteki kadınlarda östrojen yetersizliğıne bağılı artan inflamatuvar sitokinler, hem osteoporozu tetiklemekte hem de periodontal dokulardaki harabiyeti şiddetlendirmektedir (Wactawski-Wende, 2001; Fitzpatrick, 2002; Güncü, 2009). Bu çalışmanın temel gayesi; osteoporozun patofizyolojik zeminini anlamak (WHO, 1994; Riggs & Melton, 1983), sistemik kayıpların alveolar kemik üzerindeki moleküler yansımalarını incelemek (Wang & McCauley, 2016; Xu et al., 2021; Hofbauer et al., 2000) ve modern tedavi yöntemlerinin periodontal dokulara etkisini güncel literatür verileriyle irdelemektir (Marx, 2007; Bashutski et al., 2010; Taut et al., 2013).

2. OSTEOPOROZUN PATOFİZYOLOJİSİ

2.1. Tanım ve Tanı Kriterleri

Kemik kütleindeki azalma ve doku mimarisindeki bozulma ile seyreden osteoporoz, kemik kırılğanlığının artmasına yol açan sistemik bir hastalıktır (WHO, 1994; Consensus Development Conference, 1993; Yılmaz & Yaşar, 2001; Karaaslan et al., 2024). Çoğunlukla hafif travmalar sonrası oluşan kırıklarla fark edilen bu metabolik tablo, yüksek mortalite oranları ve tedavi maliyetleri sebebiyle ciddi bir halk sağlığı problemidir (WHO, 1994; Consensus Development Conference, 1993; Yılmaz & Yaşar, 2001; Karaaslan et al., 2024). WHO, hastalığın tanılanmasında kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümlerinden elde edilen T-skoru değerlerini referans almaktadır (WHO, 1994; Kanis et al., 1994). Bu sınıflandırmaya göre; T-skoru ≥ -1.0 SD ise normal, -1.0 ile -2.5 SD arası ise

osteopeni ve ≤ -2.5 SD ise osteoporoz teşhisi konulmaktadır (WHO, 1994; Kanis et al., 1994). şiddetli osteoporoz durumu ise dūřuk T-skoruna ek olarak bir veya daha fazla frajilite kırığıının varlığıyla tanımlanır (WHO, 1994; Kanis et al., 1994).

2.2. Osteoporozun Sınıflandırılması

Primer osteoporoz kendi içinde iki alt gruba ayrılmaktadır (WHO, 1994; Riggs & Melton, 1983; Wactawski-Wende, 2001). Tip 1 (Postmenopozal) osteoporoz genellikle 50-70 yař arası kadınlarda, östrojen seviyesinin ani dūřuřuıyla seyreden trabeküler kemik kaybıyla gürölür (WHO, 1994; Riggs & Melton, 1983; Wactawski-Wende, 2001). Tip 2 (Senil) osteoporoz ise 70 yař üstünde yaşlanmaya bağlı kalsiyum emiliminin azalmasıyla ortaya çıkar (WHO, 1994; Riggs & Melton, 1983; Wactawski-Wende, 2001). Sekonder osteoporoz ise hipertiroidizm veya diyabet gibi hastalıklar ya da glukokortikoid kullanımı gibi dış etkenler sonucu gelişir (WHO, 1994; Riggs & Melton, 1983; Fitzpatrick, 2002).

2.3. Risk Faktörleri

Hastalıkla ilişkili risk faktörleri değiştirilemeyen ve değiştirilebilen unsurlar olarak gruplandırılır (WHO, 1994; Karaaslan et al., 2024). Genetik yatkınlık, yaş, cinsiyet ve aile geçmişi değiştirilemeyen riskler arasındadır (WHO, 1994; Karaaslan et al., 2024). Beslenme alışkanlıkları, yetersiz vitamin alımı, tütün ve alkol tüketimi ile inaktif yaşam tarzı ise değiştirilebilir faktörleri oluşturur (WHO, 1994; Karaaslan et al., 2024; Burt, 1994; Kelly et al., 1993; Heaney, 2000; Krall et al., 1991; Wolff et al., 1999; Penoni et al., 2016).

3. ALVEOLAR KEMİK VE SİSTEMİK KEMİK İLİŞKİSİ

3.1. Yüksek Kemik Döngüsü ve Erken Belirtiler:

Çene kemiklerindeki kemik yenilenme hızı, uzun kemiklerle kıyaslandığında oldukça yüksektir (Yılmaz & Yaşar, 2001; White et al., 1999; Taguchi et al., 1995). Fonksiyonel yükler sebebiyle sürekli bir remodelizasyon içinde olan alveolar kemik, ekstremita kemiklerinden 3 ile 5 kat daha hızlı döngüye girer (Yılmaz & Yaşar, 2001; White et al., 1999; Taguchi et al., 1995). Bu dinamik yapı, vücuttaki metabolik değişimlerin çene kemiklerinde çok daha erken fark edilmesini sağlar (Yılmaz & Yaşar, 2001; White et al., 1999; Taguchi et al., 1995).

3.2. Kortikal ve Trabeküler Kemik Dağılımının Etkisi:

Maksilla ve omurga kemikleri %90 oranında trabeküler yapı barındırırken, mandibula yaklaşık %80 kortikal yapıdadır (Riggs & Melton, 1983; Yılmaz & Yaşar, 2001; Mert et al., 2024; Jeffcoat et al., 1993) . Trabeküler yapının geniş yüzeyi, onu sistemik değişimlere daha duyarlı kılarken; mandibuladaki osteoporotik etkiler genellikle kortikal tabakanın incelmesiyle radyograflara yansır (Riggs & Melton, 1983; Yılmaz & Yaşar, 2001; Mert et al., 2024; Jeffcoat et al., 1993).

3.3. Kemik Döngüsündeki Bozulmanın Mekanizması:

Osteoporoz sürecinde RANKL seviyelerinin artması ve OPG seviyelerinin azalması, osteoklast aktivitesini artırarak kemik yıkımını hızlandırmaktadır (Güncü, 2009; Wang & McCauley, 2016; Xu et al., 2021).

4. KLİNİK BULGULAR

4.1. Klinik Parametreler ve KMY Korelasyonu

Düşük KMY değerleri ile klinik ataşman kaybı ve sondalama derinliği arasında doğrudan bir korelasyon bulunmaktadır (Mert et al., 2024; Wang & McCauley, 2016; Xu et al., 2021; Tezal et al., 2000). KMY düşüklüğü olan kadınların ataşman kaybı geliştirme olasılığının normal bireylerden 2.5 kat fazla olduğu bildirilmiştir (Mert et al., 2024; Wang & McCauley, 2016; Xu et al., 2021; Tezal et al., 2000) .

4.2. Radyolojik Bulgular

Panoramik radyograflarda mandibular alt kortikal genişliğin 3 mm'nin altında ölçülmesi, osteoporoz riski için yüksek tanısal değere sahiptir (Yılmaz & Yaşar, 2001; White et al., 1999; Taguchi et al., 1995; Klemetti et al., 1994) .

4.3. Diş Kaybı

Diş kaybı parametresi; sosyo-ekonomik durum, ağız hijyeni ve hasta tercihleri gibi çok sayıda faktöre bağlı olduğu için "tartışmalı" bir gösterge kabul edilir (Burt, 1994; Penoni et al., 2016; Krall et al., 1999; von Wöhrn et al., 1994) .

5. OSTEOPOROZ TEDAVİSİNİN PERİODONTİUMA ETKİSİ

5.1. Hormon Replasman Tedavisi (HRT)

HRT alan kadınlarda diş eti sağlığının iyileştiği ve diş mobilitesinin azaldığı gözlenmiştir (Consensus Development Conference, 1993; Wactawski-Wende, 2001; Mert et al., 2024).

5.2. Bifosfonatlar ve MRONJ Riski

Bu ilaçlar kemik kaybını frenleyebilir; fakat çene kemiğinde nekroz (MRONJ) riskini artırdıkları için dikkatli

kullanılmalıdır (Mert et al., 2024; Marx, 2007; Ruggiero et al., 2009) .

5.3. Anabolik Ajanlar: Teriparatid ve Romosozumab

Teriparatid ve Romosozumab gibi ajanlar, kemik üretimini ve periodontal rejenerasyonu stimüle edici etkiye sahiptir (Karaaslan et al., 2024; Bashutski et al., 2010; Taut et al., 2013).

6. GÜNCEL KANITLAR VE MEKANİSTİK BAĞLANTILAR

6.1. Moleküler Köprüler: NF- κ B ve SASP Fenotipi

IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi sitokinler, NF- κ B yolunu aktive ederek yıkım sürecini tetiklerken; yaşlanan hücrelerin salgıladığı SASP fenotipi de süreci hızlandırmaktadır (Karaaslan et al., 2024; Hofbauer et al., 2000; Farr et al., 2017).

6.2. Meta-Analiz Sonuçları

Modern veri analizlerine göre osteoporoz, periodontitis riskini yaklaşık 1.96 ile 2.15 kat artırmaktadır (Karaaslan et al., 2024; Xu et al., 2021).

7. SONUÇ

Osteoporoz ve periodontal hastalıklar arasındaki ilişki, yalnızca bir doku kaybı benzerliği değil; genetik yatkınlık, çevresel faktörler ve immün-enflamatuvar mekanizmaların kesiştiğı karmaşık bir biyolojik etkileşim ağıdır. Mevcut literatür, sistemik kemik mineral yoğunluğundaki (KMY) düşüşün, periodontal hastalık riskini ve yıkım şiddetini yaklaşık iki kat artırdığını net bir şekilde ortaya koymaktadır. Bu süreçte osteoporoz, konakçı inflamatuvar yanıtını alveolar kemik aleyhine

modifiye ederek, diş destek dokularını yıkıcı etkilere karşı daha savunmasız hale getirmektedir.

Klinik perspektiften bakıldığında bu çift yönlü ilişki, diş hekimlerine ve tıp doktorlarına kritik bir tanısal sorumluluk yüklemektedir. Özellikle rutin dental muayenelerde kullanılan panoramik radyograflar üzerinden gerçekleştirilen mandibular kortikal ölçümler, sistemik kemik kaybının henüz başlangıç aşamasında saptanmasında "hayat kurtarıcı" bir ön tarama aracı potansiyeline sahiptir. Diğerk taraftan, tedavi protokollerinin yönetimi de aynı derecede hassasiyet gerektirmektedir. Osteoporoz tedavisinde yaygın olarak başvurulan bifosfonat grubu antirezortif ajanların yol açtığı ilaçla ilişkili çene kemiğı osteonekrozu (MRONJ) riski ile teriparatid gibi anabolik ajanların periodontal rejenerasyon süreçlerindeki iyileştirici potansiyeli, vaka yönetiminde multidisipliner bir yaklaşımı zorunlu kılmaktadır.

Sonuç olarak; osteoporozun kontrol altına alınması periodontal dokuların korunmasına hizmet ederken, periodontal inflamasyonun eliminasyonu da sistemik inflamatuvar yükü azaltarak genel kemik sağılığının sürdürülebilirliğine katkı sağlamaktadır. Gelecekteki araştırmaların, özellikle moleküler köprüler ve hücresel yaşlanma mekanizmalarını temsil eden SASP (Senescence-Associated Secretory Phenotype) fenotipi üzerine yoğunlaşması, her iki patolojinin eş zamanlı ve daha etkin yönetimi için yenilikçi terapötik hedeflerin geliştirilmesine öncülük edecektir.

KAYNAKÇA

- Bashutski, J. D., Eber, R. M., Heller, J. S., Giannobile, W. V., & McCauley, L. K. (2010). Teriparatide and osseous regeneration in the jaws. *New England Journal of Medicine*, 363(25), 2396-2405.
- Burt, B. A. (1994). Periodontitis and aging: Reviewing the evidence. *The Journal of the American Dental Association*, 125(3), 273-279.
- Consensus Development Conference. (1993). Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *The American Journal of Medicine*, 94(6), 646-650.
- Farr, J. N., Xu, M., Weivoda, M. M., Monroe, D. G., Fraser, D. G., Onken, J. L., ... Pirtskhalava, T. (2017). Targeting cellular senescence prevents age-related bone loss in mice. *Nature Medicine*, 23(9), 1072-1079.
- Fitzpatrick, L. A. (2002). Secondary causes of osteoporosis. *Mayo Clinic Proceedings*, 77(5), 453-468.
- Güncü, G. N. (2009). Osteoporoz ve periodontitis. *Hacettepe Diş Hekimliği Fakóltesi Dergisi*, 33(2), 331-337.
- Heaney, R. P. (2000). Calcium, dairy products and bone health. *Journal of the American College of Nutrition*, 19(2), 83S-90S.
- Hildebolt, C. F. (1997). Osteoporosis and oral bone loss. *Dentomaxillofacial Radiology*, 26(1), 3-15.
- Hofbauer, L. C., Khosla, S., Dunstan, C. R., Lacey, D. L., Boyle, W. J., & Riggs, B. L. (2000). The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85(7), 2355-2363.

- Jeffcoat, M. K., & Chesnut, C. H., 3rd. (1993). Systemic osteoporosis and oral bone loss: Evidence shows a strong relationship. *The Journal of the American Dental Association*, 124(7), 49-56.
- Kanis, J. A., Melton, L. J., Christiansen, C., Johnston, C. C., & Khaltayev, N. (1994). The diagnosis of osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research*, 9(8), 1137-1141.
- Karaaslan, R., Bağış, N., & Fentoğlu, Ö. (2024). Periodontal hastalıklar ve osteoporoz arasındaki ilişkinin güncel kanıtlar ışığında değerlendirilmesi. *SDÜ Sağlık Bilimleri Dergisi*, 15(1), 141-163.
- Kelly, P. J., Hopper, J. L., Maclichlan, G. T., Pocock, N. A., Sambrook, P. N., & Eisman, J. A. (1993). Interaction of genetic and environmental determinants of peak bone mass. *Osteoporosis International*, 3(2), 218-221.
- Klemetti, E., Kolmakov, S., & Kröger, H. (1994). Pantomography in assessment of the osteoporosis risk group. *Journal of Clinical Periodontology*, 21(2), 184-188.
- Krall, E. A., Sahyoun, N., Tannenbaum, S., Dallal, G. E., & Dawson-Hughes, B. (1991). Effect of vitamin D intake on seasonal variations in parathyroid hormone secretion in postmenopausal women. *Journal of Bone and Mineral Research*, 6(4), 331-338.
- Krall, E. A., Garcia, R. I., & Dawson-Hughes, B. (1999). Increased risk of tooth loss is related to bone loss at the whole body, hip, and spine. *Age and Ageing*, 28(3), 315-320.
- Marx, R. E. (2007). Oral and maxillofacial pathology: A rationale for diagnosis and treatment. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 65(12), 2397-2410.

- Mert, M., et al. (2024). *Osteoporoz ve alveolar kemik ilişkisi*. İstanbul, Türkiye: Yenyüzyıl Üniversitesi Diş Hekimliği Fakóltesi Yayınları.
- Penoni, D. C., Farias, M. L., Fernandes, G. V., Torres, S. R., & Lourenço, E. J. (2016). Relationship between osteoporosis and periodontal disease in postmenopausal women: A cross-sectional study. *Journal of Periodontology*, 87(10), 1149-1157.
- Riggs, B. L., & Melton, L. J., 3rd. (1983). Evidence for two distinct syndromes of involutional osteoporosis. *The American Journal of Medicine*, 75(6), 899-901.
- Ruggiero, S. L., Dodson, T. B., Assael, L. A., Landesberg, R., Marx, R. E., & Mehrotra, B. (2009). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws—2009 update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 67(5), 2-12.
- Taguchi, A., Tanimoto, K., Akagawa, Y., Suei, Y., Wada, T., & Rohlin, M. (1995). Trabecular bone pattern of the mandible. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 80(5), 612-616.
- Taut, A. D., Jin, A., Zhao, M., Giannobile, W. V., & McCauley, L. K. (2013). Sclerostin antibody stimulates bone regeneration in periodontal defects. *Journal of Bone and Mineral Research*, 28(11), 2347-2356.
- Tezal, M., Wactawski-Wende, J., Grossi, S. G., Ho, A. W., Dunford, R., & Genco, R. J. (2000). The relationship between bone mineral density and periodontitis in postmenopausal women. *Journal of Periodontology*, 71(9), 1492-1498.

- von Wowern, N., Klausen, B., & Kollerup, G. (1994). Osteoporosis: A risk factor in periodontal disease. *Journal of Periodontology*, 65(12), 1134-1138.
- Wactawski-Wende, J. (2001). Periodontal diseases and osteoporosis: Association and mechanisms. *Annals of Periodontology*, 6(1), 197-208.
- Wang, C. W., & McCauley, L. K. (2016). Osteoporosis and periodontitis. *Current Osteoporosis Reports*, 14(6), 284-291.
- White, S. C., & Taguchi, A. (1999). Relationship between sign of bone loss on dental panoramic radiographs and bone mineral density. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 88(5), 628-635.
- Wolff, I., van Croonenborg, J. J., Kemper, H. C., Kostense, P. J., & Twisk, J. W. (1999). The effect of exercise training programs on bone mass: A meta-analysis. *Osteoporosis International*, 9(1), 1-12.
- World Health Organization [WHO]. (1994). *Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis* (Technical Report Series No. 843). Geneva, Switzerland: Author.
- Xu, S., Zhang, G., Guo, J. H., & Tan, Y. H. (2021). Associations between osteoporosis and periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *Oral Diseases*, 27(3), 357-369.
- Yılmaz, H. H., & Yaşar, F. (2001). Osteoporoz ve dental radyoloji. *Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakóltesi Dergisi*, 3(1), 44-48.

PERİODONTAL HASTALIKLAR VE SİSTEMİK İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Kadir YALÇIN¹

Didem Özkal EMİNOĞLU²

1. GİRİŞ

Günümüzde tanı yöntemlerindeki ilerlemeler ve hastalık kontrol mekanizmalarının gelişmesiyle birlikte insan ömrü uzamış, bu durum bireylerin yaşlılık döneminde de dişlerini muhafaza etme oranını artırmıştır. Modern tıpta yaşam beklentisindeki bu artış büyük ölçüde sistemik ilaç tedavileriyle sağlandığından, diş hekimleri klinik pratikte periodonsiyumu etkileyebilecek karmaşık ilaç kombinasyonları kullanan hastalarla her geçen gün daha fazla karşılaşmaktadır. Sağlıklı bir periodonsiyum; fibroblastlar, makrofajlar ve zengin bir mikrovasküler yapıdan oluşan dinamik bir anatomik kompartıman olup, sistemik farmakolojik ajanların etkilerine oldukça açıktır. Plak kaynaklı periodontal hastalıkların patogenezinde inflamasyon merkezi bir rol oynamaktadır. Hastalık süreci, mikrobiyal biyofilm meydana okumasına karşı konak yanıtı olarak gelişen pro-enflamatuar sitokin ağları ve eikozanoidlerin (prostaglandinler ve lökotrienler) üretimi ile karakterizedir. Bu bağlamda sistemik ilaçlar, bu karmaşık inflamatuvar kaskadı çözmek için değerli birer farmakolojik "araç" (tool) olarak hizmet ederler.

¹ Araştırma Görevlisi, Atatürk Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Ana Bilim Dalı, ORCID: 0009-0004-5553-0997.

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

2. KORTİKOSTEROİDLER

Kortikosteroidler, endojen bir hormon olan kortizol ile yapısal ve farmakolojik olarak ilişkili bir grup ilaçtır. Tıbbi uygulamalarda hidrokortizon, prednizolon ve deksametazon gibi farklı potens ve endikasyonlara sahip çeşitli kortikosteroidler yaygın olarak reçete edilmektedir.

2.1. İnflamasyonun Baskılanması ve Etki Mekanizmaları

Kortikosteroidlerin temel anti-enflamatuar etkisi, lipokortin-1 (anneksin A1) adı verilen bir proteinin üretimini uyarma yetenekleri aracılığıyla gerçekleşir.

- Lipokortin, hücre membranlarında çeşitli eikozanoidlerin üretilmesini sağlayan fosfolipaz A2 enzimini baskılar.
- Bu stimülasyon yoluyla kortikosteroidler, hem prostaglandinlerin hem de lökotrienlerin üretimini bloke eder.
- Ayrıca bu ajanlar, eikozanoid sentezini daha da azaltmak amacıyla siklooksijenaz-1 (COX-1) ve siklooksijenaz-2 (COX-2) enzimlerini de doğrudan suprese ederler.
- İmmünsüpresif etkileri kapsamında interlökin-1'den 6'ya kadar olan sitokinleri, interlökin-8'i ve interferon- γ 'yı kodlayan genleri inhibe ederek T-hücre proliferasyonunu azaltırlar.

2.2. Alveolar Kemik, Plak Yanıtı ve HPA Ekseni İlişkisi

Kortikosteroidlerin periodontal dokular üzerindeki etkileri hayvan ve insan çalışmaları arasında farklılıklar göstermektedir:

- Hayvan Çalışmaları: Sistemik kortizon enjeksiyonlarının alveolar kemik kaybını indüklediği, osteoblast ve fibroblast sayılarında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Diğer taraftan, sistemik kortizonun

periodontal dokulardaki plak kaynaklı enflamatuvar yanıtları hafifletebildiği de gözlemlenmiştir.

- HPA Eksenini ve Stres: Stresin hipotalamik-pituiter-adrenal (HPA) eksenini üzerindeki doğrudan etkisi kortizol üretimini ile medize edilir. Farelerde yapılan çalışmalar, yüksek stres yanıtı veren deneklerde daha fazla periodontal yıkım geliştiğini; glukokortikoid reseptör antagonistlerinin ise bu yıkımı azalttığını ortaya koymuştur.
- İnsan Çalışmaları: Uzun süreli steroid tedavisi gören hastalardan elde edilen veriler, kortikosteroidlerin dişeti dokuları üzerinde bazı anti-enflamatuvar etkiler gösterdiğini ancak periodontal yıkım oranını mutlaka azaltmadığını kanıtlamıştır. Bu ilaçların periodontal hastalık progresyonuna karşı koruma sağlayıp sağlamadığı konusu belirsizdir (ekivokal).

2.3.Osteoporoz Riski ve Adrenal Kriz Yönetimi

Kortikosteroid kullanımının sistemik yan etkileri periodontal bakım aısından kritik öneme sahiptir:

- Steroid Kaynaklı Osteoporoz: Kortikosteroidler kemik rezorpsiyonunu artırırken kemik yapımını inhibe eder ve kalsiyum emilimini azaltır. Uzun süreli tedavi gören hastaların %20-30'unda gelişen bu durum, periodontal hastalık ve diş kaybı için bir risk faktörü olarak kabul edilir.
- Adrenal Supresyon ve Kriz Yanılgıları: Uzun süreli eksojen steroid kullanımı negatif geri bildirim mekanizmasını aktive ederek adrenal kortekste atrofiye yol aabilir; bu durum hastanın strese yanıt verme yeteneğini bozarak adrenal krize (tansiyon düşüşü ve kardiyovasküler kollaps) neden olabilir.

- Klinik Yönetim: Geleneksel olarak dental tedavi öncesi ek steroid desteği önerilse de, güncel kanıtlar bu riskin dental ortamda abartıldığını göstermektedir. Organ nakli ve ortopedi hastalarında yapılan çalışmalar, cerrahi müdahaleler öncesinde rutin steroid takviyesine ihtiyaç duyulmadığını kanıtlamıştır.
- Öneri: Uzun süreli steroid tedavisi alan tüm hastaların kan basıncı cerrahi sırasında ve sonrasında monitörize edilmelidir. Şiddetli hipotansiyon (diyastolik basıncın 60 mm'nin altına düşmesi veya bazalden %25'ten fazla azalma) durumunda 100 mg intravenöz hidrokortizon uygulanmalıdır.

Kortikosteroidler güçlü anti-enflamatuar etkilerine rağmen, yan etki profilleri nedeniyle periodontal hastalığın yönetiminde rutin bir yer tutmazlar; daha çok patogenezi anlamak için farmakolojik bir araç olarak kullanılırlar.

3. COX-1 ve COX-2 İnhibitörleri

Sistemik non-steroidal anti-enflamatuar ilaçlar (NSAİİ), periodontal hastalıkların patogenezinde kritik rol oynayan inflamasyon kaskadının belirli basamaklarını bloke ederek doku yıkımını modüle edebilirler.

Araşidonik Asit Metabolizması ve İnhibisyon Mekanizması

NSAİİ'ler, hücre membranındaki fosfolipidlerden salınan araşidonik asit üzerinde etki gösteren siklooksijenaz (COX) enzimlerini inhibe ederek çalışırlar. Bu süreçte iki ana enzim tanımlanmıştır:

- COX-1: Gastrointestinal mukozada koruyucu mukus salgılanmasından sorumlu olan konstitütif (yapısal) bir enzimdir.

- COX-2: Doku hasarı ile aktive olan ve sadece yaralanma veya enflamasyon sırasında ortaya çıkan indüklenabilir bir enzimdir.
- Bu enzimlerin inhibisyonu; vazodilatasyon ve ödem oluşumuna neden olan, aynı zamanda serbest sinir uçlarını bradikinin ve histamin gibi mediyatörlere karşı duyarlı hale getiren prostaglandin E2 (PE_2) ve prostasiklin sentezini azaltır.

Hayvan alışmaları: Ligatür İndüklü Periodontitis modelleri

Hayvan modelleri, NSAİİ'lerin kemik kaybını önlemedeki potansiyelini ortaya koymuştur:

- İndometasin: Beagle köpekleri ve sincap maymunlarında ligatür ile indüklenen periodontitis modelinde alveolar kemik kaybını inhibe ettiği gösterilmiştir.
- Flurbiprofen: Hem sistemik hem de topikal jel formlarının hayvan çalışmalarında periodontal hastalık yönetiminde etkili olduğu değerlendirilmiştir.
- COX-1 vs COX-2 Karşılaştırması: Sıçan modellerinde, spesifik COX-2 inhibitörlerinin hem lif ataşman kaybını hem de alveolar kemik kaybını anlamlı derecede azalttığı; COX-1 inhibitörlerinin ise lif kaybını etkilemesine rağmen kemik kaybını önleyemediği saptanmıştır.

İnsan alışmaları: Kronik ve Agresif Periodontitis

Klinik alışmalar, bu ilaçların farklı periodontal durumlar üzerindeki etkilerini řu şekilde özetlemektedir:

- Flurbiprofen: Kronik periodontitiste 50 mg (günde iki kez) sistemik kullanımı, 12-18 ay sonunda alveolar kemik kaybını plaseboya göre anlamlı düzeyde azaltmıştır. Ancak 24. ayda hasta uyumundaki (compliance) düşüş nedeniyle gruplar arasındaki fark ortadan kalkmıştır.

- Loksofen: Kronik periodontitiste diş taşı temizliği ve kök düzeltmesi (SRP) sonrası 28 gün boyunca adjunktif kullanımı incelenmiştir. Özellikle 7 mm'den derin ceplere sahip bölgelerde anlamlı ek fayda sağladığı grlmştir.
- Etorikoksib: Agresif periodontitiste SRP'ye ek olarak kısa süreli (7 gün, 120 mg/gün) kullanımı, GCF içindeki \$PGE_{2}\$ seviyelerini düşürmesine rağmen klinik parametrelerde ek bir fayda sağlamamıştır.

Adjunktif Faydalar ve Kısıtlılıklar

COX-2 inhibitörlerinin periodontal tedaviye eklenmesi teorik olarak umut verici olsa da önemli kısıtlılıklar barındırır:

- Faydalar: Spesifik COX-2 inhibitörleri, klasik NSAİİ'lerin etkinliğini korurken gastrointestinal yan etkileri minimize etme potansiyeline sahiptir.
- Kısıtlılıklar: Sistemik kullanımda görülen ciddi yan etki profili (zellikle uzun vadeli kullanımda kardiyovasküler riskler) rutin klinik kullanımı engellemektedir.
- Sre ve Uyum: Etorikoksib gibi ajanların kısa süreli kullanımları kalıcı klinik iyileşme için yetersiz kalabilmektedir. Ayrıca, flurbiprofen çalışmalarında görüldüğü gibi, uzun süreli protokollerde hasta uyumu (compliance) ciddi bir problemdir

4. İMMÜNSÜPRESANLAR VE TNF-ALFA MODLATRLERİ

Periodontal hastalıkların seyrini ve konak yanıtını anlamada önemli bir diğer ilaç grubu ise bağışıklık sistemini modüle eden immünsüpresanlar ve biyolojik ajanlardır (Alani & Seymour 2014).

4.1. Azatiyoprin ve Mikofenolat Mofetil

Azatiyoprin ve mikofenolat mofetil, özellikle organ nakli sonrası doku reddini önlemek veya otoimmün hastalıkları tedavi etmek amacıyla kullanılan pürin sentezi inhibitörleridir.

- **Dental Önem ve Yan Etkiler:** Her iki ilaç da kemik iliği süpresyonuna (miyelosüpresyon) yol açabilir; bu durum lökopeni, trombositopeni ve anemi ile sonuçlanabilir.
- **Klinik Yansıma:** Periodontal cerrahi planlanan hastalarda, bu ilaçların neden olabileceği nötropeni enfeksiyon riskini artırırken, trombositopeni ise cerrahi sonrası kanama kontrolünü zorlaştırabilir.

4.2. Siklosporin: Mekanizma ve Dişeti Büyümesi

Siklosporin, T-hücre aktivasyonunu spesifik olarak engelleyen bir kalsinörin inhibitörüdür.

- **İnterlökin-2 (IL-2) İnhibisyonu:** Siklosporin, T-lenfositlerinde interlökin-2 gen transkripsiyonunu inhibe ederek immün yanıtı baskılar. Bu mekanizma, periodontal enflamasyonun hücresel bileşenlerini doğrudan etkiler .
- **Dişeti Büyümesi (Gingival Overgrowth):** Siklosporin kullanan hastaların yaklaşık %25-30'unda ilaç kaynaklı dişeti büyümesi gözlemlenir (Heasman & Hughes 2014). Brown ve Arany'nin (2015) "Birleştirici Hipotezi"ne göre bu büyüme, ilacın katyon kanallarını inhibe etmesi sonucu azalan folat alımı ve buna bağlı olarak kollajenaz aktivitesinin düşmesiyle ilişkilidir.

5. TNF-ALFA MODÜLATÖRLERİ (ANTI-TNF-ALFA)

Romatoid artrit gibi kronik enflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılan Adalimumab, İnfliksimab ve Etanersept

gibi biyolojik ajanlar, periodontal dokuların konak yanıtını önemli ölçüde değiştirir .

- Paradoksal Klinik Bulgular: Anti-TNF-alpha tedavisi gören romatoid artrit hastalarında periodontal durumla ilgili ilginç bulgular rapor edilmiştir .
- Ataşman Kaybı ve İnflamasyon: Bu ilaçlar, kemik rezorpsiyonunda kilit rol oynayan TNF-alfa sitokinini bloke ederek alveolar kemik kaybını ve klinik ataşman kaybını azaltma eğilimindedir . Ancak paradoksal olarak, bazı çalışmalarda bu hastaların dişeti dokularında ödem ve kızarıklık gibi yüzeysel inflamasyon belirtilerinin arttığı rapor edilmiştir . Bu durum, ilacın derin doku yıkımını (kemik kaybı) önlemesine rağmen, yüzeysel dokuların plağa verdiği yanıtı modifiye etmesiyle açıklanmaktadır.

6. KEMİK METABOLİZMASI: BİSFOSFONATLAR VE STATİNLER

Kemik metabolizmasını doğrudan etkileyen sistemik ilaçlar, periodontal dokuların yıkım ve onarım süreçlerini modüle etme potansiyeline sahiptir. Bu grupta özellikle bisfosfonatlar ve statinler, hem kemik rezorpsiyonu üzerindeki etkileri hem de yeni kemik oluşumunu uyarıcı potansiyelleriyle periodontoloji pratiğinde dikkat çeken ajanlardır.

6.1. Bisfosfonatlar

Bisfosfonatlar, osteoklastik aktiviteyi inhibe ederek güçlü bir anti-rezorptif etki yaratan pirofosfat analoglarıdır. Tıbbi kullanımda osteoporoz, Paget hastalığı ve kemik metastazlarının yönetiminde yaygın olarak tercih edilirler.

- Etki Mekanizması ve Osteoklast Apoptozu: Nitrojen içeren bisfosfonatlar, osteoklastların içindeki HMG-CoA redüktaz yolundaki farnesil difosfat sentetaz enzimini

bağlayıp bloke ederek protein prenilasyonunu engeller. Bu süreç, osteoklastların apoptoza (hücre ölümü) gitmesine yol açarak kemik yıkımının genel olarak azalmasıyla sonuçlanır.

- Periodontal Etkiler ve Sınırlılıklar: Bisfosfonatların kemik rezorpsiyonunu önleyici etkisi teorik olarak periodontitis tedavisinde büyük bir potansiyel vaat etse de klinik sonuçlar hayal kırıklığı yaratmıştır. Yapılan sistematik incelemeler, bisfosfonat tedavisinin alveolar kemik seviyelerinde anlamlı bir kazanç sağlamadığı ve periodontal hastalık yönetiminde rutin bir faydasının bulunmadığı sonucuna varmıştır. İnsan çalışmalarında, 2 yıllık alendronat kullanımının alveolar kemik seviyelerinde plaseboya göre bir fark yaratmadığı gösterilmiştir.
- Çene Osteonekrozu (ONJ) Riski: Bisfosfonat kullanımının en ciddi dental yan etkisi, çene kemiklerinde iyileşmeyen açık yaralar ve nekroz ile karakterize olan osteonekrozdur. Bu risk, özellikle intravenöz uygulamalarda ve çekim gibi cerrahi müdahaleler sonrasında daha yüksektir. Bu nedenle bisfosfonat tedavisine başlanmadan önce periodontal enfeksiyonların elimine edilmesi ve invaziv işlemlerden kaçınılması kritik öneme sahiptir.

6.2. Statinler

Statinler (HMG-CoA redüktaz inhibitörleri), primer olarak kolesterol düzeylerini düşürmek amacıyla kullanılırlar da, lipid düşürücü etkilerinin ötesinde "pleiotropik" olarak adlandırılan güçlü anti-enflamatuar ve kemik yapımını uyarıcı özelliklere sahiptirler.

- BMP-2 Stimülasyonu ve Osteoblastik Farklılaşma: Statinler, kemik morfogenetik protein-2 (BMP-2)

ekspresyonunu doğrudan uyararak osteoblast farklılaşmasını artırır ve kemik oluşumunu (anabolik etki) teşvik eder. Ayrıca osteoklast aktivitesini ve osteoblast apoptozunu inhibe ettiklerine dair kanıtlar mevcuttur.

- Periodontal İyileşme Potansiyeli (Hayvan ve İnsan Çalışmaları):
 - o Hayvan Çalışmaları: Rodent modellerinde topikal simvastatin uygulamasının, ligatürle indüklenen alveolar kemik kaybını geri döndürebildiği ve yüksek düzeyde osteoblastik aktivite ile kemik onarımını desteklediği gösterilmiştir.
 - o İnsan Çalışmaları: Retrospektif analizler, statin kullanan hastalarda derin periodontal ceplerin ve diş kaybı oranının daha düşük olma eğiliminde olduğunu saptamıştır. Atorvastatin (günlük 20 mg) ile yapılan bir pilot çalışma, mekanik tedaviye ek olarak statin kullanımının kemik seviyelerinde iyileşme sağlayabileceğini düşündürmüştür.
- Sonuç: Statinlerin anti-enflamatuar etkileri periodontal enflamasyonu azaltırken, anabolik kemik etkileri doku rejenerasyonu için yeni ufuklar açmaktadır. Ancak rutin adjunktif tedavi olarak önerilmeleri için daha geniş ölçekli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. OMEGA-3 YAĞ ASİTLERİ VE KONAK YANITININ MODÜLASYONU

Periodontal hastalıkların yönetiminde konak yanıtını modifiye etmeye yönelik yaklaşımlar arasında, diyetle alınan omega-3 yağ asitleri önemli bir yer tutmaktadır. Balık yağı, temel çoklu doymamış yağ asidi bileşenleri olan eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokoheksaenoik asit (DHA) için ana kaynaktır.

Araşıdonik Asit ile Rekabet Mekanizması

Omega-3 yağ asitlerinin anti-enflamatuar, antitrombotik ve vazodilatör etkileri, araşıdonik asit metabolizması üzerindeki biyokimyasal etkileşimlerine dayanır:

- EPA ve DHA, siklooksijenaz (COX) ve lipoksijenaz yolakları için araşıdonik asit ile rekabete girerler.
- Bu rekabet sonucunda, yüksek düzeyde aktif olan araşıdonik asit metabolitlerinin sentezi azalır.
- Rat çalışmalarında omega-3 zengin diyetin, dişeti dokularındaki araşıdonik asit, prostaglandin SE_2 ($SPGE_2$) ve lökotrien seviyelerini düşürdüğü kanıtlanmıştır.
- Benzer şekilde, deneysel jinjivitli insanlarda ve *P. gingivalis* ile enfekte edilen sıçan modellerinde omega-3'n pro-enflamatuar mediyatörleri azalttığı ve alveolar kemik kaybını baskıladığı rapor edilmiştir.

Dual Ajan Yaklaşımı: Düşük Doz Aspirin ve Omega-3 Kombinasyonu

Konak yanıtını modifiye etmek amacıyla iki farklı ajanın birlikte kullanılması periodontolojide yeni perspektifler açmıştır:

- Klinik Sonuçlar: Kronik periodontitisli hastalarda, konvansiyonel mekanik tedaviye (SRP) ek olarak günlük omega-3 ve düşük doz aspirin kombinasyonu uygulanmıştır.
- Başarı Verileri: Tedaviden 3 ve 6 ay sonra yapılan değerlendirmelerde, dual ajan kullanan hastalarda cep derinliklerinde (PD) anlamlı azalma ve klinik ataşman seviyelerinde (CAL) belirgin kazanaptanmıştır.
- Rejeneratif Uygulamalar: Sınıf II furkasyon defektlerinde greft uygulamasına ek olarak kullanılan bu kombinasyon,

pro-enflamatuar mediyatörleri düşürerek klinik parametreleri plasebo grubuna göre daha fazla iyileştirmiştir.

8. SONUÇ

- Sistemik ilaçların periodontal hastalıkların patogenezindeki ve ilerlemesindeki rolü açıktır; bazı ilaç grupları periodontal yıkıma karşı bir miktar "koruma" sağlama potansiyeline sahiptir. Ancak, bu bölümde tartışılan ajanların birçoğu (özellikle kortikosteroidler, sitokin modölatörleri ve immünsüpresanlar) ciddi istenmeyen yan etki profilleri nedeniyle rutin periodontal yönetimde sistemik olarak kullanılamazlar. Mevcut sistemik tedavilerde potansiyel klinik fayda ile advers etki profili arasındaki denge, kullanım alanını oldukça kısıtlamaktadır.
- Gelecekteki gelişmeler için periodontal yıkımın kendine has anatomik yapısı önemli bir fırsat sunmaktadır. Günümüzde daha çok antimikrobiyal ajanların egemenliğinde olan lokal veya kontrollü ilaç salınım sistemleri (local drug delivery), konak yanıtını modüle eden bu güçlü ajanların periodontal cep içine doğrudan uygulanmasına olanak tanıyabilir. Bu ajanların lokal bir modelde kullanılması, sistemik yan etki risklerini ortadan kaldırırken terapötik etkiyi maksimize ederek periodontal hastalıkların gelecekteki yönetimi için heyecan verici ve stratejik bir potansiyel yaratmaktadır.

KAYNAKÇA

- Alani, A., & Seymour, R. (2014). Systemic medication and the inflammatory cascade. *Periodontology 2000*, 64(1), 198-210.
- Brown, R. S., & Arany, P. R. (2015). Mechanism of drug-induced gingival overgrowth revisited: a unifying hypothesis. *Oral Diseases*, 21(1), e51-e61.
- El-Sharkawy, H., Abou-Raya, N., & El-Sharkawy, M. (2010). Adjunctive treatment of chronic periodontitis with daily dietary supplementation with omega-3 fatty acids and low-dose aspirin. *Journal of Periodontology*, 81(11), 1635-1643.
- Fajardo, M. E., Rocha, M. L., Sánchez-Marín, F. J., & Espinosa-Chávez, E. J. (2010). Effect of atorvastatin on chronic periodontitis: a randomized pilot study. *Journal of Clinical Periodontology*, 37(11), 1016-1022.
- Goulding, N. J., Pan, L., Ward, M. P., & Hall, R. (2002). Annexins and the regulation of inflammation. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, 4(14), 1-15.
- Heasman, P. A., & Hughes, F. J. (2014). Drugs, medications and periodontal disease. *British Dental Journal*, 217(10), 411-419.
- Jeffcoat MK, et al. Efficacy of bisphosphonates for the control of alveolar bone loss in periodontitis. *J Int Acad Periodontol* 2007.
- Jeffcoat, M. K., Cizza, G., & Rosen, C. J. (2007). Efficacy of bisphosphonates for the control of alveolar bone loss in periodontitis. *Journal of the International Academy of Periodontology*, 9(3), 70-76.

- Ortiz-Santamaria, V., de Dios Jiménez-Guerra, J., & López-López, J. (2010). Periodontal disease in patients with rheumatoid arthritis receiving anti-TNF therapy. *Journal of Clinical Periodontology*, 37(12), 1065-1070.
- Pers JO, et al. Anti-TNF-alpha immunotherapy is associated with increased gingival inflammation without clinical attachment loss in subjects with rheumatoid arthritis. *J Periodontol* 2008.
- Pinho Mde N, et al. Short-term effect of COX-2 selective inhibitor as an adjunct for the treatment of periodontal disease: a clinical double-blind study in humans. *Braz Dent J* 2008.
- Vardar S, et al. Therapeutic versus prophylactic plus therapeutic administration of omega-3 fatty acid on endotoxin-induced periodontitis in rats. *J Periodontol* 2004.
- Vardar, S., Buduneli, E., Baylas, H., Berdeli, A., & Buduneli, N. (2004). Therapeutic versus prophylactic plus therapeutic administration of omega-3 fatty acid on endotoxin-induced periodontitis in rats. *Journal of Periodontology*, 75(12), 1640-1646.

KEMİK İÇİ DEFECTLERDE REJENERATİF PERİODONTAL TEDAVİ

Ali Fırat BASUTÇU¹

1. GİRİŞ

Periodontitis; sement, periodontal ligament ve alveoler kemiği içeren periodontal dokuların yıkıma neden olan, sonuçta klinik ataşman kaybı ve alveoler kemik kaybı ile seyreden kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Bu yıkımın klinikte en kritik sonuçlarından biri, rezidüel derin ceplerle ilişkili kemik içi defektler ve bazı olgularda furkasyon defektleridir. Bu tip lezyonlar yalnızca mevcut doku kaybını yansıtmaz; aynı zamanda hastalığın uzun dönem kontrolünü, dişin korunabilirliğini ve idame fazındaki stabiliteyi de belirler (Kao ve ark., 2015; Sanz ve ark., 2020).

Rejeneratif periodontal tedavinin amacı yalnızca sondalama derinliğini azaltmak değildir. Asıl hedef, yeni sement oluşumu, fonksiyonel olarak yerleşen yeni periodontal ligament lifleri ve yeni alveoler kemik oluşumuyla periodontal ataşmanın mümkün olduğunca yeniden kurulmasıdır. Bu nedenle rejeneratif tedaviler, tamir edici cerrahiden biyolojik hedefleri bakımından ayrılır ve özellikle uygun morfolojiye sahip kemik içi defektlerde açık flep debridmanına göre ek klinik yarar sağlayabilir (Reynolds ve ark., 2015; Nibali ve ark., 2020).

Güncel kanıt, intrabony defektlerde mine matriks türevi (MMT) veya yönlendirilmiş doku rejenerasyonu (YDR) temelli yaklaşımların, uygun flep tasarımı ve iyi yara stabilitesi ile

¹ Arş. Gör., Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, ORCID: 0009-0001-4692-4087.

birlikte kullanıldığında anlamlı klinik ataşman kazancı ve cep azalması sağlayabildiğini göstermektedir. Bununla birlikte, tedavi başarısı tek başına kullanılan materyalin özelliğiyle açıklanamaz; hasta uyumu, başlangıç tedavisi sonrası inflamasyon kontrolü, sigara kullanımı, defekt morfolojisi ve cerrahi beceri en az materyal seçimi kadar belirleyicidir (Cortellini ve Tonetti, 2015; Nibali ve ark., 2021; Jepsen ve ark., 2023).

Bu bölümde, periodontal rejenerasyonun biyolojik temeli, kemik içi ve furkasyon defektlerinde endikasyonlar, materyal ve cerrahi yaklaşım seçimi, yara stabilitesi, komplikasyonlar ve uzun dönem sonuçlar birlikte ele alınacaktır. Metin, intrabony defektler eksenini korumakla birlikte başlığın gerektirdiği ölçüde daha geniş bir rejeneratif periodontal tedavi çerçevesi sunmayı amaçlamaktadır.

2. PERİODONTAL REJENERASYONUN BİYOLOJİK TEMELİ

2.1. Rejenerasyon ve Tamir

Periodontal cerrahi sonrasında elde edilen iyileşme histolojik olarak iki farklı biyolojik sonuç doğurabilir: tamir ve rejenerasyon. Tamirde kök yüzeyine uzun bağlantı epiteli veya organizasyonu sınırlı bağ dokusu ile iyileşme gelişebilir; buna karşılık gerçek periodontal rejenerasyonda yeni sement, yeni periodontal ligament ve yeni alveoler kemik birlikte oluşur. Klinik olarak sondalama derinliğinin azalması ve klinik ataşman düzeyi kazanımı büyük önem taşımakla birlikte, bu değişiklikler tek başına histolojik düzeyde tam bir rejenerasyon kanıtı değildir (Sculean ve ark., 2015; Reynolds ve ark., 2015).

2.2. Periodontal Yara İyileşmesi ve Seçici Hücresel Göç

Rejeneratif cerrahinin başarısı, erken dönemde stabil bir kan pıhtısının oluşması ve korunması ile başlar. Pıhtı; hücre göçü, anjiyogeneze ve yeni bağ dokusu matriksinin organizasyonu için biyolojik bir iskelet görevi görür. Cerrahi sahada mikromobilité, flep kenarlarında gerilim, erken dönemde dehisens veya biyomateryal ekspozisyonu oluşursa pıhtı organizasyonu bozulur ve rejeneratif potansiyel belirgin şekilde azalır. Bu nedenle primer kapanma, pasif ve stabil sütürler ile uygun flep desteği rejeneratif cerrahinin temel biyolojik koşulları arasında yer alır (Cortellini ve Tonetti, 2015; Jepsen ve ark., 2023).

Yönlendirilmiş doku rejenerasyonu kavramı, periodontal yara alanının hangi hücre popölasyonları tarafından yeniden kolonize edildiğinin sonucu belirlediği anlayışına dayanır. Bariyer membranlar, epitelyal ve gingival bağ dokusu hücrelerinin kök yüzeyine hızla ilerlemesini sınırlayarak, periodontal ligament ve kemik kökenli hücrelerin bölgeye daha avantajlı şekilde yerleşmesini amaçlar. Bununla birlikte güncel klinik yaklaşım, yalnızca hücre dışlama mantığına değil; aynı zamanda yara stabilitesi, kanlanma, defektin korunumu ve uygun biyolojik ajan seçiminin birlikte optimize edilmesine dayanır (Kao ve ark., 2015; Cortellini ve Tonetti, 2015).

Periodontal yara iyileşmesinde hücresel davranışı yönlendiren başlıca büyüme faktörleri arasında trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), transforme edici büyüme faktörü beta (TGF- β) ve kemik morfogenetik proteinler (BMP-2, BMP-7) yer almaktadır. PDGF, periodontal ligament hücrelerinin kemotaksisini ve proliferasyonunu uyararak erken yara iyileşmesini desteklemektedir. TGF- β hem kollajen sentezini hem de hücresel farklılaşmayı düzenlerken, BMP'ler periodontal ligament progenitör hücrelerini osteojenik ve sementojenik yönde

farklılaştırma potansiyeline sahiptir. Bununla birlikte, bu sinyal yollarının etkinliği yara alanındaki oksijen basıncı, vaskülarizasyon düzeyi ve biyomateryal yüzey özelliklerine bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir. Rejeneratif materyallerin bu biyolojik süreci destekleme kapasitesi, büyük ölçüde söz konusu sinyal ortamını ne ölçüde koruyabildikleriyle ilişkilidir (Boyan ve ark., 1994; Chen ve ark., 2024; Khehra ve ark., 2024; Sant'Ana ve ark., 2007).

2.3. Histolojik Rejenerasyon ile Klinik Başarının İlişkisi

İnsan çalışmalarında histolojik değerlendirme sınırlı olduğundan, rejeneratif tedavilerin başarısı çoğunlukla klinik ve radyografik parametrelerle raporlanmaktadır. Bu nedenle klinik ataşman kazancı, sondalama derinliğinde azalma, kanamasız ve temizlenebilir sığ cepler, radyografik kemik dolumu ve dişin uzun dönem korunumu pratik açıdan başlıca başarı ölçütleridir. Ancak bu sonuçlar yorumlanırken, klinik iyileşmenin her zaman aynı derecede histolojik rejenerasyon anlamına gelmeyebileceği akılda tutulmalıdır (Sculean ve ark., 2015; Nibali ve ark., 2020).

3. KEMİK İÇİ DEFEKTLER: TANIM, MORFOLOJİ VE KLİNİK ÖNEMİ

Kemik içi defekt, alveoler kemik içinde yer alan ve kök yüzeyi boyunca apikal yönde uzanan periodontal defekt olarak tanımlanır. Literatürde "intrabony" veya "infrabony" defekt terimleri kullanılsa da, Türkçe yazımda "kemik içi defekt" ifadesinin tercih edilmesi terminolojik açıdan daha uygundur. Bu defektler klasik olarak kalan kemik duvarı sayısına göre bir, iki, üç duvarlı veya kombine morfolojiler şeklinde tanımlanır; ancak klinikte tek başına duvar sayısı değil, defektin derinliği, açısı, bukkolingual genişliği ve korunmuş interproksimal yumuşak doku miktarı da belirleyicidir (Lang, 2000; Nibali ve ark., 2021).

Üç duvarlı ve daha dar açılı defektler, kan pıhtısının korunması ve greft stabilitesinin sağlanması bakımından en elverişli morfolojiyi sunar. Buna karşılık bir duvarlı veya belirgin ölçüde iyi sınırlanmamış defektlerde, pıhtının korunması, greftin stabilizasyonu ve gerilimsiz primer kapanmanın sağlanması daha güçtür. İki duvarlı morfoloji klinikte sık görülür; interdental krater bunun klasik örneklerinden biridir ve burada genellikle bukkal ve oral kemik duvarları korunurken interproksimal kemik komponenti kaybedilmiştir. Bu nedenle yalnızca duvar sayısı değil, defektin üç boyutlu davranışı cerrahi planın temelini oluşturur (Lang, 2000; Nibali ve ark., 2021).

Geniş kapsamlı sistematik derleme verileri, daha derin, daha dar açılı ve daha fazla kemik duvarı içeren defektlerin hem klinik ataşman kazancı hem de radyografik kemik kazanımı açısından daha iyi sonuç verdiğini göstermektedir. Dikkat çekici nokta, bu ilişkinin kimi analizlerde kullanılan biyomateryalden bağımsız biçimde izlenebilmesidir. Dolayısıyla morfoloji yalnızca prognozu öngören bir değişken değil, aynı zamanda hangi cerrahi girişimin ve hangi materyal kombinasyonunun daha mantıklı olacağını belirleyen ana klinik parametredir (Nibali ve ark., 2021).

4. REJENERATİF TEDAVİDE ENDİKASYON VE VAKA SEÇİMİ

4.1. Hastaya Bağlı Faktörler

Rejeneratif cerrahi için ilk koşul, nedene yönelik periodontal tedavinin tamamlanmış ve inflamasyonun kabul edilebilir düzeyde kontrol altına alınmış olmasıdır. Avrupa Periodontoloji Federasyonu'nun S3 düzeyindeki klinik uygulama kılavuzu, cerrahi kararın basamaklı periodontal tedavinin üçüncü aşamasında, başlangıç tedavisi sonrasında rezidüel cep varlığının yeniden değerlendirilmesiyle verilmesini önermektedir. Bu

aşamada etkili plak kontrolü, düzenli destekleyici periodontal tedaviye katılım ve modifiye edilebilir risk faktörlerinin yönetimi temel önkoşuldur (Sanz ve ark., 2020).

Sigara kullanımı, rejeneratif tedavinin öngörülebilirliğini azaltan en iyi belgelenmiş olumsuz faktörlerden biridir. Sistematik derleme ve meta-analiz verileri, sigara içenlerde kemik rejenerasyonu ve klinik kazanımların daha düşük olabildiğini göstermektedir. Benzer şekilde kontrolsüz diyabet, zayıf oral hijyen, aktif inflamasyon ve düşük hasta uyumu; dehisens, enfeksiyon ve uzun dönem nüks riskini artırır. Bu nedenle hasta seçimi yalnızca defektin morfolojisine değil, biyolojik risk profilinin yönetilebilir olup olmadığına göre yapılmalıdır (Patel ve ark., 2012; Sanz ve ark., 2020; Jepsen ve ark., 2023).

4.2. Diş ve Defekte Bağlı Faktörler

Diş düzeyinde mobilite, endodontik durum, kök morfolojisi, restoratif planlama ve dişin genel uzun dönem prognozu mutlaka dikkate alınmalıdır. Defekt düzeyinde ise rezidüel derin cep, kemik içi defektin derinliği, açısı, bukkolingual genişlik, papilin korunabilirliği ve furkasyon eşlik edip etmediği tedavi kararını belirler. Rejeneratif cerrahi, özellikle derin rezidüel cepler ve en az yaklaşık 3 mm kemik içi komponent gösteren alanlarda anlamlı klinik fayda sağlayabilir; ancak bunun gerçekteşebilmesi için sahada primer kapanmanın ve stabil yara iyileşmesinin mümkün olması gerekir (Nibali ve ark., 2020; Cortellini ve Tonetti, 2015).

4.3. Klinik Hedefler ve Karar Mantiğı

Güncel yaklaşım, yalnızca kemik dolumu elde etmeye değil; rezidüel derin cebin azaltılmasına, kanamasız ve bakımı yapılabilir bir periodontal ortam oluşturulmasına odaklanır. Bu nedenle başarılı bir rejeneratif tedavi; klinik ataşman düzeyi kazanımı, sondalama derinliği azalması, mümkün olduğunca az

marjinal yumuşak doku kaybı ve uzun dönem stabilite ile tanımlanmalıdır. Uygun olguda rejeneratif tedavi, debridman flebine göre ek yarar sağlar; uygun olmayan olguda ise biyomateryal eklenmesi tek başına sonucu iyileştirmez (Nibali ve ark., 2020; Cortellini ve ark., 2017).

5. REJENERATİF MATERYALLER VE BİYOLOJİK AJANLAR

5.1. Kemik Greftleri ve Kemik Yerine Geçen Materyaller

Kemik greftleri ve kemik yerine geçen materyaller; pıhtı stabilitesi ve hücresel migrasyona uygun bir iskelet oluşturma amacıyla kullanılır. Otojen greftler osteojenik potansiyele sahip olmakla birlikte ek donör saha gereksinimi ve hacim sınırlamaları nedeniyle periodontal rejenerasyonda sınırlı kullanılır. Allogreftler, ksenogreftler ve alloplastik materyaller ise daha sık kullanılan seçeneklerdir. Klinik pratikte bu materyaller çoğu zaman osteokonduktif ajanlar olarak değerlendirilir (Sculean ve ark., 2015; Cortellini ve Tonetti, 2015).

Allogreftler, aynı türden farklı bir bireyden elde edilen ve doku bankası işlemlerine tabi tutulmuş kemik materyalleridir. Dondurularak kurutma ve demineralizasyon gibi işleme yöntemleri, hem antijenik potansiyelin azaltılması hem de materyalin klinik kullanıma hazır h le getirilmesi amacıyla uygulanmaktadır. Klinik pratikte osteokonduktif iskelet işlevi gören allogreftler, otojen greft gerektiren ikinci bir cerrahi sahaya olan ihtiya ı ortadan kaldırması bakımından avantaj sağlamaktadır. Buna karşın, bağış kaynağına ve uygulanan işleme protokolüne bağlı biyolojik değişkenlik, bu materyallerin temel sınırlılıkları arasında yer almaktadır (Timothius ve ark., 2023; Vlasa ve ark., 2025).

Ksenogreftler ise farklı bir türden elde edilen ve yoğun işlem protokolleriyle organik bileşenlerinden arındırılmış kemik materyalleridir. Klinik uygulamada en yaygın kullanılan form, demineralize sığır kansellöz kemiğidir. Bu materyalin yavaş rezorpsiyon kinetiğı, uzun dönemde defekt içi hacim korunumuna katkı sağlamaktadır. Bununla birlikte, yavaş rezorpsiyonun yeni kemik oluşumunu sınırlayıp sınırlamadığı konusu literatürde hâlen tartışmalıdır (Richardson ve ark., 1999; Zhao ve ark., 2020).

İnorganik kalsifiye greftler ya da alloplastik materyaller arasında en sık kullanılanlar beta-trikalsiyum fosfat (β -TCP), hidroksiapatit ve bu iki materyalin kombine formlarıdır. β -TCP, osteokonduktif yapısı ve kontrollü rezorpsiyon hızı sayesinde periodontal uygulamalarda en fazla araştırılan alloplastik materyallerden biri olmayı sürdürmektedir. Ayrıca büyüme faktörü kombinasyonlarında, özellikle rhPDGF-BB ile birlikte, taşıyıcı matriks olarak da kullanılmaktadır. Hidroksiapatit ise daha yavaş rezorbe olmakta ve uzun dönemde dolgu maddesi işlevi görebilmektedir; ancak periodontal rejenerasyondaki histolojik etkinliğine ilişkin kanıt düzeyi diğer materyallere kıyasla daha sınırlıdır (Horváth ve ark., 2013; Jasser ve ark., 2021).

Bununla birlikte materyal seçiminin biyolojik hedefi doğru tanımlanmalıdır. Kullanılan greftin varlığı tek başına gerçek periodontal rejenerasyon garantisi vermez; esas hedef pıhtının korunması, hücrel kolonizasyon için uygun bir mikro-çevre oluşturulması ve kök yüzeyinde yeni ataşman oluşumunu desteklemektir. Histolojik derlemeler, kombinasyon yaklaşımlarının genel olarak daha elverişli olduğunu; buna karşılık alloplastik materyallerin tek başına kullanımında periodontal rejenerasyonun sınırlı veya değişken olabildiğini göstermektedir (Sculean ve ark., 2015).

5.2. Bariyer Membranlar ve Yönlendirilmiş Doku Rejenerasyonu

Yönlendirilmiş doku rejenerasyonu, seçici hücrel repopülasyon ilkesine dayanan ve periodontal rejenerasyonun en güçlü biyolojik kavramlarından birini temsil eden yaklaşımdır. Bariyer membranlar rezorbe olabilen veya rezorbe olmayan tiplerde olabilir. Klinik avantajları defekt korunumu ve epitel migrasyonunun sınırlandırılması iken, dezavantajları arasında özellikle ekspozisyon halinde enfeksiyon ve iyileşmenin bozulması riski yer alır. Bu nedenle membran kullanımında flep tasarımı ve primer kapanma başarısı, çoğu zaman membranın kendisi kadar önemlidir (Kao ve ark., 2015; Jepsen ve ark., 2023).

5.3. Mine Matriks Türevi (MMT) ve Diğer Biyolojik Ajanlar

Mine matriks türevi, enamel organ epitelinden salgılanan ve büyük ölçüde amelogenin proteinlerinden oluşan ekstraselüler matriks kökenli bir biyolojik ajandır. Kök yüzeyine uygulandığında sementoblast farklılaşmasını uyarak aselüler ekstrinsik lif sementinin oluşumunu desteklemektedir. Bu biyolojik yanıtın, embriyonik kök gelişimi sırasında görülen matriks sinyalizasyonunu taklit ettiği düşünülmektedir. Ayrıca MMT'nin antiinflamatuvar etkiler gösterdiği ve periodontal ligament hücrelerinin proliferasyonunu desteklediği bildirilmiştir. Klinik uygulamada kök yüzeyinin EDTA ile hazırlanması, smear tabakasının uzaklaştırılması ve materyalin kan ile temastan önce yerleştirilmesi, bu mekanizmanın etkinliği açısından önem taşımaktadır (Hammarström, 1997; Nokhbehsaim ve ark., 2012; Rathva, 2011).

Mine matriks türevi (MMT), intrabony defektlerde kanıtlanmış en iyi biyolojik ajanlardan biridir ve çok sayıda randomize çalışma ile sistematik derleme tarafından desteklenmiştir. Klinik veriler, MMT'nin uygun cerrahi ortamda

linik ataşman kazancı ve cep derinliği azalması sağlayabildiğini göstermektedir. APA rejenerasyon alıştayı ayrıca rhPDGF-BB + ̢-TCP gibi büyüme faktörü temelli kombinasyonlar için de destekleyici kanıt bulunduğunu bildirmiştir; ancak bu ajanlara ilişkin kanıt hacmi ve klinik yaygınlık MMT kadar homojen değildir (Kao ve ark., 2015; Reynolds ve ark., 2015).

5.4. Hyalüronik Asit

Hyalüronik asit (HA) son yıllarda periodontal rejeneratif tedavilerde yardımcı ajan olarak dikkat çekmiştir. Güncel meta-analitik veriler, HA'nın açık flep debridmanına kıyasla kısa vadede klinik ataşman düzeyi kazanımı ve sondalama derinliği azalmasına katkı sağlayabildiğini göstermektedir. Hyalüronik asidin rejeneratif etkisini açıklayan birden fazla biyolojik mekanizma tanımlanmıştır. HA, yara alanında yüksek su tutma kapasitesi sayesinde nemli ve hacim koruyucu bir mikroçevre oluştırmaktadır. Ayrıca proinflatuvar sitokinlerin ekspresyonunu düzenleyerek erken dönem inflamasyonu azaltmakta, fibroblast ve keratinosit migrasyonunu desteklemektedir. Anjiyogenezi uyarıcı etkileri de bildirilmiş olmakla birlikte, bu etkinin periodontal yara iyileşmesindeki klinik karşılığı henüz tam olarak netleşmemiştir. Biyolojik ajan olarak HA'nın önemli avantajlarından biri, etkilerini spesifik bir reseptör-ligand etkileşimine bağımlı olmaksızın matriks düzeyinde gösterebilmesidir (Bertl ve ark., 2015; Ostos-Aguilar ve ark., 2023).

Bununla birlikte HA'nın kemik yerine geçen materyallerle kombine kullanımında 12 aylık sonuçlarda ek yararın daha tutarsız olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle HA, umut verici bir tamamlayıcı seçenek olarak değerlendirilebilir; ancak mevcut kanıtlar HA'yı MMT veya klasik YDR yaklaşımlarının yerine geçen standart bir birincil tedavi seçeneği haline getirmemektedir (Ostos-Aguilar ve ark., 2023).

5.5. Materyal Seçimi

Materyal seçimi hiçbir zaman defekt morfolojisinden ve cerrahi erişim biçiminden bağımsız yapılmamalıdır. İzole, daha iyi sınırlı ve papil korunabilir defektlerde minimal invaziv yaklaşımlar ile sınırlı veya hiç materyal kullanılmadan da başarılı sonuçlar elde edilebilir. Buna karşılık geniş, kötü sınırlandırılmış ve boşluk korunumu güç defektlerde hacim desteği sağlayan greftler ile seçilmiş olgularda membran veya biyolojik ajan kombinasyonları daha rasyonel olabilir. Bu nedenle klinik kararın merkezinde "hangi materyal?" sorusundan çok, "bu morfolojide hangi biyolojik ve cerrahi ortam en öngörülebilir sonucu verir?" sorusu yer almalıdır (Cortellini ve Tonetti, 2015; Aslan ve ark., 2020; Cortellini ve ark., 2022).

6. CERRAHİ PRENSİPLER: FLEP TASARIMI, MİNİMAL İNVAZİV YAKLAŞIMLAR VE YARA STABİLİTESİ

6.1. Papil Koruyucu Flepler

İnterdental bölgede primer kapanmanın sağlanması, rejeneratif periodontal cerrahinin en kritik teknik hedeflerinden biridir. Bu nedenle papil koruyucu flep teknikleri, özellikle interproksimal kemik içi defektlerde, klasik erişim fleplerine kıyasla belirgin avantajlar sağlamaktadır. Modifiye Papil Koruma Tekniğı, rejeneratif girişimlerde interdental yumuşak dokunun korunmasına ve membran ya da greft materyali üzerinde stabil bir yara kapanmasının elde edilmesine olanak tanıyan önemli bir cerrahi yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Daha sonra tanımlanan papil koruyucu tekniğın farklı modifikasyonları ile tam papil koruma yaklaşımı, aynı biyolojik ilkeye hizmet etmekte; daha sınırlı cerrahi travma, daha iyi pıhtı stabilitesi ve daha öngörülebilir yara iyileşmesi sağlamayı amaçlamaktadır (Cortellini ve ark., 1995; Aslan ve ark., 2020).

6.2. Minimal İnvaziv ve Modifiye Minimal İnvaziv Cerrahi

Minimal invaziv cerrahi teknikler (MIST) flep uzanımını ve refleksiyon genişliğini azaltarak cerrahi travmayı, postoperatif morbiditeyi ve pıhtı destabilizasyonunu sınırlamayı hedefler. Bu yaklaşım özellikle izole derin intrabony defektlerde uygundur. Modifiye MIST (M-MIST), daha da kısıtlı erişimle yalnızca gerekli alanı açmayı ve interdental dokuyu mümkün olduğunca yerinde bırakmayı amaçlar. Bu tekniklerin temel avantajı, daha iyi yara stabilitesi ve daha düşük rezilyon artışı ile birlikte tatmin edici klinik atışman kazanımı elde edebilmesidir (Cortellini ve Tonetti, 2007; Cortellini ve Tonetti, 2009).

Uzun dönem veriler, uygun seçilmiş intrabony defektlerde M-MIST'in tek başına veya biyolojik ajanlarla birlikte dişin uzun dönem korunumu açısından başarılı olabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte bu sonuçlar, cerrahi tekniğin titiz uygulanması ve güçlü destekleyici periodontal tedavi programı ile yakından ilişkilidir. Başka bir ifadeyle minimal invaziv yaklaşım, yalnızca insizyonun küçültülmesi değil; biyolojiye saygılı doku yönetimi, dikkatli debridman ve pasif sutureasyondur (Cortellini ve ark., 2022; Jepsen ve ark., 2023).

6.3. Debridman, Kök Yüzeyi Hazırlığı ve Suture Stratejisi

Rejeneratif cerrahide granülasyon dokusunun tam ve kontrollü şekilde uzaklaştırılması, kök yüzeyinin biyofilm ve kalkülsten arındırılması ve defekt içi anatominin net olarak değerlendirilmesi esastır. Cerrahın bu aşamada amacı gereksiz doku travmasından kaçınırken, biyomateryal uygulanacaksa onun yerleşeceği stabil bir alan oluşturmaktır. Kök yüzeyi biyomodifikasyonu, mekanik debridmana ek olarak çeşitli kimyasal ajanların kök yüzeyine uygulanmasını kapsayan bir yaklaşımdır. Bu amaçla en sık kullanılan ajan, %24'lük EDTA

(etilendiamintetraasetik asit) çözeltisidir. EDTA, smear tabakasını uzaklaştırarak kollajen liflerini açığa çıkarmakta ve böylece kök yüzeyine hücrel ataşmanı kolaylaştırabilmektedir. Özellikle mine matriks türevi uygulaması öncesinde EDTA kullanımı, amelogenin proteinlerinin kök yüzeyine bağlanmasını optimize etmek amacıyla klinik protokollere dahil edilmiştir. Buna karşılık sitrik asit ve tetrasiklin gibi diğerk biyomodifikasyon ajanlarının rejeneratif sonuçlara ek katkısı sistematik derlemelerde tutarsız bulunmuştur. Bu nedenle söz konusu ajanlar, güncel kılavuzlarda rutin kullanım açısından öncelikli seçenekler arasında değerkendirilmemektedir (Blomlöf ve ark., 1997; Cortellini ve Tonetti, 2009; Saleh ve ark., 2024).

Sütürler yalnızca flep kenarlarını yaklaştırmak için değerk; pıhtıyı ve papili hareketsiz tutmak, interproksimal konturu korumak ve erken dönemde mikromobilityi azaltmak için kullanılır. Gerilimli, papili iskemik bırakan veya flep kenarlarını açık kapatan sütürler rejeneratif başarıyı tehlikeye atabilir (Cortellini ve Tonetti, 2015; Jepsen ve ark., 2023).

7. FURKASYON DEFEKTLERİNDE REJENERATİF TEDAVİLER

Rejeneratif periodontal tedaviler yalnızca kemik içi defektlerle sınırlı değerkdir; bazı furkasyon defektlerinde de klinik olarak anlamlı yarar sağlayabilir. Bununla birlikte furkasyon bölgesinde başarı, kök gövde uzunluğuk, kök diverjansı, furkasyonun bukkal/lingual veya interproksimal yerleşimi ve hastanın plak kontrolüne de bağlıdır. APA çalıştay verileri, periodontal rejenerasyonun histolojik ve klinik olarak en başarılı olan grubun özellikle sınıf II furkasyonlar olduğunu; sınıf III furkasyonlarda ise kanıtların çok daha sınırlı kaldığını göstermektedir (Avila-Ortiz ve ark., 2015).

Yapılan alışmalar sınıf II furkasyonlarda rejeneratif cerrahinin açık flep debridmanına göre daha üstün olduğunu ve kemik yerine geçen materyal içeren yaklaşımların daha yüksek başarı gösterebildiğini bildirmiştir. Buna karşın tüm furkasyon defektleri rejeneratif tedavi adayı değildir. Özellikle sınıf III furkasyonlarda erişim, hijyen ve anatomik kısıtlılıklar nedeniyle sonuçlar daha öngörülemezdir. Bu nedenle furkasyon rejenerasyonunda endikasyon daha seçici olmalı; rejeneratif yaklaşım dişin genel prognozu ve hastanın idame başarısı ile birlikte değerlendirilmelidir (Jepsen ve ark., 2020; Jepsen ve ark., 2023).

8. POSTOPERATİF BAKIM, KOMPLİKASYONLAR VE UZUN DÖNEM STABİLİTE

Rejeneratif cerrahi sonrası erken dönem hedef, cerrahi alanın travmadan korunması ve yara stabilitesinin sürdürülmesidir. Bu süreçte hekimin önerdiği modifiye oral hijyen protokolüne uyum, erken dönemde mekanik travmadan kaçınma ve düzenli kontrol seanslarına katılım kritik önemdedir. Membran ekspozisyonu, pürülan enfeksiyon, belirgin dem, artmış enflamasyon veya biyomateryal kaybı gibi bulgular rejeneratif iyileşmeyi olumsuz etkileyebilir ve zamanında müdahale gerektirir (Jepsen ve ark., 2023).

Rejeneratif periodontal cerrahi sonrası komplikasyonlar erken ve geç dönem komplikasyonlar olarak sınıflandırılabilir. Erken dönemde en sık karşılaşılan komplikasyon membran ekspozisyonudur. Bu durum, epitelizasyonun bariyer membran üzerinde ilerlemesi sonucunda ortaya çıkmakta ve özellikle rezorbe olmayan membranlarda enfeksiyon riskini artırmaktadır. Flep dehisensi ise yetersiz primer kapanma, gerilimli sütürler veya erken dönemde oluşan travmaya bağlı olarak gelişebilmekte

ve biyomateryal kaybına yol açabilmektedir. Geç dönemde ise kök rezorpsiyonu ve ankiloz nadir görölmekle birlikte tanımlanmış komplikasyonlar arasında yer almaktadır. Bu risklerin özellikle kök yüzeyi hazırlığının aşırı agresif yapıldığı durumlarda artabileceğı düşünölmektedir. Komplikasyon riskini azaltmak için gerilimsiz primer kapanmanın sağlanması, uygun flep kalınlığının korunması, yeterli kan akışının sürdürölmesi ve erken postoperatif dönemde mekanik travmadan kaçınılması temel önleyici stratejiler arasında yer almaktadır.

Uzun dönem stabilitenin belirleyicisi destekleyici periodontal tedavidir. Uzun dönem takipli çalışmalar rejeneratif tedavi ile elde edilen kazanımların düzenli destekleyici bakım altında daha iyi korunduğunu; rezidüel derin cep ve yetersiz idame durumunda ise nüks, yeniden müdahale ve maliyetin arttığını göstermektedir. Bu nedenle rejeneratif cerrahinin başarısı, operasyon günüyle değıl; operasyon sonrası yıllar boyunca sürdürölün bakım programı ile birlikte değılendirilmelidir (Cortellini ve ark., 2017; Cortellini ve ark., 2022).

9. KLİNİK VE RADYOGRAFİK SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Rejeneratif periodontal tedavilerin klinik değılendirilmesinde temel parametreler; sondalama derinliğinde azalma, klinik ataşman düzeyinde kazanım, sondalamada kanamanın ortadan kalkması ya da belirgin biçimde azalması, diş eti çekilmesi miktarındaki değışim ve rezidüel cebin hastanın idame bakımını sürdürebileceğı sınırlara indirgenmesidir. Özellikle cep kapanması ve düşük sondalamada kanama düzeyi, hastalığın yeniden progresyon riskini azaltan ve günlük klinik uygulamada önem taşıyan tedavi hedefleri arasında yer almaktadır. Sistematik derlemeler, rejeneratif yaklaşımların açık

flep debridmanına kıyasla bu klinik parametrelerde ilave yarar sağlayabildiğini göstermektedir (Nibali ve ark., 2020; Reynolds ve ark., 2015).

Radyografik kemik dolumu, tedavi sonrası izlemde yararlı bir değerlendirme ölçütü olmakla birlikte, tek başına histolojik rejenerasyonun kanıtı olarak kabul edilmemelidir. Radyografik iyileşmenin derecesi; kullanılan görüntüleme yönteminden, projeksiyonun standardizasyonundan ve defekt morfolojisinden etkilenebilmektedir. Bu nedenle radyografik bulgular, klinik parametreler ve hastanın uzun dönem fonksiyonel durumu ile birlikte değerlendirilmelidir. Esas başarı ölçütü yalnızca milimetrik klinik kazanımlar değil; ilgili dişin semptomsuz, fonksiyonel, bakımı sürdürülebilir ve tekrarlayan cerrahi girişime gereksinim duyulmaksızın ağızda korunabilmesidir (Sculean ve ark., 2015; Cortellini ve ark., 2017).

10. SONUÇ

Rejeneratif periodontal tedaviler, doğru endikasyonda uygulandığında derin periodontal cepler ve kemik kaybı ile ilişkili seçilmiş lezyonlarda öngörülebilir klinik yarar sağlayan, biyolojik temeli güçlü tedavilerdir. Başarı; hasta uyumu ve risk kontrolü, defekt morfolojisi, flep tasarımı, yara stabilitesi ve uygun materyal seçiminin birlikte optimize edilmesine bağlıdır. Bu nedenle rejenerasyon, yalnızca "biyomateryal yerleştirme" işlemi olarak değil; dikkatli vaka seçimi ve hassas doku yönetimi gerektiren kapsamlı bir tedavi stratejisi olarak değerlendirilmelidir (Kao ve ark., 2015; Cortellini ve Tonetti, 2015; Jepsen ve ark., 2023).

İntrabony defektlerde papil koruyucu ve minimal invaziv yaklaşımlar ile MMT veya YDR temelli tedaviler bugün için en iyi belgelenmiş seçenekler arasında yer almaktadır. Furkasyon defektlerinde ise en güçlü kanıt sınıf II lezyonlar içindir; sınıf III

olgularda beklenti daha temkinli kurulmalıdır. Sonuç olarak periodontal rejenerasyonda belirleyici olan, materyalin tek başına kendisi değil; o materyalin doğru biyolojik ve cerrahi bağlam içinde kullanılmasıdır.

KAYNAKÇA

- Aslan, S., Buduneli, N., & Cortellini, P. (2020). Clinical outcomes of the entire papilla preservation technique with and without biomaterials in the treatment of isolated intrabony defects: a randomized controlled clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 47(4), 470-478. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13255>
- Avila-Ortiz, G., De Buitrago, J. G., & Reddy, M. S. (2015). Periodontal regeneration—furcation defects: a systematic review from the APA Regeneration Workshop. *Journal of Periodontology*, 86(Suppl 2), S108-S130. <https://doi.org/10.1902/jop.2015.130677>
- Bertl, K., Bruckmann, C., Isberg, P. E., Klinge, B., Gotfredsen, K., & Stavropoulos, A. (2015). Hyaluronan in non-surgical and surgical periodontal therapy: a systematic review. *Journal of Clinical Periodontology*, 42(3), 236-246. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12371>
- Blomlöf, J., Blomlöf, L., & Lindskog, S. (1997). Effect of different concentrations of EDTA on smear removal and collagen exposure in periodontitis-affected root surfaces. *Journal of Clinical Periodontology*, 24(8), 534-537. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1997.tb00225.x>
- Boyan, L., Bhargava, G., Nishimura, F., Orman, R., Price, R., & Terranova, V. (1994). Mitogenic and chemotactic responses of human periodontal ligament cells to the different isoforms of platelet-derived growth factor. *Journal of Dental Research*, 73(10), 1593-1600. <https://doi.org/10.1177/00220345940730100801>
- Chen, H., Song, G., Xu, T., Meng, C., Zhang, Y., Xin, T., & Han, B. (2024). Biomaterial scaffolds for periodontal tissue

engineering. Journal of Functional Biomaterials, 15(8), 233. <https://doi.org/10.3390/jfb15080233>

Cortellini, P., & Tonetti, M. S. (2007). A minimally invasive surgical technique with an enamel matrix derivative in the regenerative treatment of intra-bony defects: a novel approach to limit morbidity. Journal of Clinical Periodontology, 34(1), 87-93. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2006.01020.x>

Cortellini, P., & Tonetti, M. S. (2009). Improved wound stability with a modified minimally invasive surgical technique in the regenerative treatment of isolated interdental intrabony defects. Journal of Clinical Periodontology, 36(2), 157-163. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2008.01352.x>

Cortellini, P., & Tonetti, M. S. (2015). Clinical concepts for regenerative therapy in intrabony defects. Periodontology 2000, 68(1), 282-307. <https://doi.org/10.1111/prd.12048>

Cortellini, P., Buti, J., Pini Prato, G., & Tonetti, M. S. (2017). Periodontal regeneration compared with access flap surgery in human intra-bony defects: 20-year follow-up of a randomized clinical trial: tooth retention, periodontitis recurrence and costs. Journal of Clinical Periodontology, 44(1), 58-66. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12638>

Cortellini, P., Cortellini, S., Bonaccini, D., & Tonetti, M. S. (2022). Modified minimally invasive surgical technique in human intrabony defects with or without regenerative materials: 10-year follow-up of a randomized clinical trial: tooth retention, periodontitis recurrence, and costs. Journal of Clinical Periodontology, 49(6), 528-536. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13627>

- Cortellini, P., Prato, G. P., & Tonetti, M. S. (1995). The modified papilla preservation technique. A new surgical approach for interproximal regenerative procedures. *Journal of Periodontology*, 66(4), 261-266. <https://doi.org/10.1902/jop.1995.66.4.261>
- Hammarström, L. (1997). Enamel matrix, cementum development and regeneration. *Journal of Clinical Periodontology*, 24(9), 658-668. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1997.tb00248.x>
- Horváth, A., Stavropoulos, A., Windisch, P., Lukács, L., Gera, I., & Sculean, A. (2013). Histological evaluation of human intrabony periodontal defects treated with an unsintered nanocrystalline hydroxyapatite paste. *Clinical Oral Investigations*, 17(2), 423-430. <https://doi.org/10.1007/s00784-012-0710-8>
- Jasser, R. A., AlSubaie, A., & AlShehri, F. (2021). Effectiveness of beta-tricalcium phosphate in comparison with other materials in treating periodontal infra-bony defects around natural teeth: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*, 21(1), 219. <https://doi.org/10.1186/s12903-021-01572-4>
- Jepsen, K., Sculean, A., & Jepsen, S. (2023). Complications and treatment errors related to regenerative periodontal surgery. *Periodontology 2000*, 92(1), 120-134. <https://doi.org/10.1111/prd.12504>
- Jepsen, S., Gennai, S., Hirschfeld, J., Kalemaj, Z., Buti, J., & Graziani, F. (2020). Regenerative surgical treatment of furcation defects: a systematic review and Bayesian network meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of Clinical Periodontology*, 47(Suppl 22), 352-374. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13238>

- Kao, R. T., Nares, S., & Reynolds, M. A. (2015). Periodontal regeneration—intrabony defects: a systematic review from the APA Regeneration Workshop. *Journal of Periodontology*, 86(Suppl 2), S77-S104. <https://doi.org/10.1902/jop.2015.130685>
- Khehra, A., Shiba, T., Chen, C. Y., & Kim, D. M. (2024). Latest update on the use of recombinant growth factors for periodontal regeneration: existing evidence and clinical applications. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, 15, 20406223241302707. <https://doi.org/10.1177/20406223241302707>
- Lang, N. P. (2000). Focus on intrabony defects—conservative therapy. *Periodontology* 2000, 22(1), 51-58. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0757.2000.2220105.x>
- Nibali, L., Koidou, V. P., Nieri, M., Barbato, L., Pagliaro, U., & Cairo, F. (2020). Regenerative surgery versus access flap for the treatment of intra-bony periodontal defects: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, 47(Suppl 22), 320-351. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13237>
- Nibali, L., Sultan, D., Arena, C., Pelekos, G., Lin, G. H., & Tonetti, M. (2021). Periodontal infrabony defects: systematic review of healing by defect morphology following regenerative surgery. *Journal of Clinical Periodontology*, 48(1), 100-113. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13381>
- Nokhbehsaim, M., Deschner, B., Winter, J., Bourauel, C., Jäger, A., Jepsen, S., & Deschner, J. (2012). Anti-inflammatory effects of EMD in the presence of biomechanical loading and interleukin-1 β in vitro. *Clinical Oral Investigations*, 16(1), 275-283. <https://doi.org/10.1007/s00784-010-0505-8>

- Ostos-Aguilar, B. I., Pinheiro Furquim, C., Muniz, F. W. M. G., Faveri, M., & Meza-Mauricio, J. (2023). Clinical efficacy of hyaluronic acid in the treatment of periodontal intrabony defect: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Investigations*, 27(5), 1923-1935. <https://doi.org/10.1007/s00784-022-04855-6>
- Patel, R. A., Wilson, R. F., & Palmer, R. M. (2012). The effect of smoking on periodontal bone regeneration: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Periodontology*, 83(2), 143-155. <https://doi.org/10.1902/jop.2011.110130>
- Rathva, V. J. (2011). Enamel matrix protein derivatives: role in periodontal regeneration. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry*, 3, 79-92. <https://doi.org/10.2147/CCIDEN.S25347>
- Reynolds, M. A., Kao, R. T., Camargo, P. M., Caton, J. G., Clem, D. S., Fiorellini, J. P., Geisinger, M. L., Mills, M. P., Nares, S., & Nevins, M. L. (2015). Periodontal regeneration—intrabony defects: a consensus report from the APA Regeneration Workshop. *Journal of Periodontology*, 86(Suppl 2), S105-S107. <https://doi.org/10.1902/jop.2015.140378>
- Richardson, C., Mellonig, J., Brunsvold, M., McDonnell, H., & Cochran, D. (1999). Clinical evaluation of Bio-Oss: a bovine-derived xenograft for the treatment of periodontal osseous defects in humans. *Journal of Clinical Periodontology*, 26(7), 421-428. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051X.1999.260701.x>
- Saleh, M. H., Dias, D. R., Ravida, A., & Wang, H. L. (2024). Root surface biomodification in periodontal therapy: Biological rationale and clinical applications. *Periodontology 2000*. <https://doi.org/10.1111/prd.12576>

- Sant'Ana, A. C., Marques, M. M., Barroso, E. C., Passanezi, E., & de Rezende, M. L. R. (2007). Effects of TGF- β 1, PDGF-BB, and IGF-1 on the rate of proliferation and adhesion of a periodontal ligament cell lineage in vitro. *Journal of Periodontology*, 78(10), 2007-2017. <https://doi.org/10.1902/jop.2007.060437>
- Sanz, M., Herrera, D., Kebschull, M., Chapple, I., Jepsen, S., Berglundh, T., Sculean, A., & Tonetti, M. S. (2020). Treatment of stage I-III periodontitis—The EFP S3 level clinical practice guideline. *Journal of Clinical Periodontology*, 47(Suppl 22), 4-60. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13290>
- Sculean, A., Nikolidakis, D., Nikou, G., Ivanovic, A., Chapple, I. L. C., & Stavropoulos, A. (2015). Biomaterials for promoting periodontal regeneration in human intrabony defects: a systematic review. *Periodontology 2000*, 68(1), 182-216. <https://doi.org/10.1111/prd.12086>
- Timothius, C. J. C., Kilic, H. N., Gandhi, K. K., Kakar, A., & John, V. (2023). Particulate bone graft materials for periodontal and implant surgery: A narrative review and case series. *Dentistry Review*, 3(2), 100068. <https://doi.org/10.1016/j.dentre.2023.100068>
- Vlasa, A., Bud, E., Lazăr, L., Ilies, S., Stoica, A. M., Lazăr, A. P., & Bud, A. (2025). Systematic review regarding the clinical implications of allograft and alloplastic bone substituents used for periodontal regenerative therapy. *Journal of Clinical Medicine*, 14(3), 894. <https://doi.org/10.3390/jcm14030894>
- Zhao, H., Hu, J., & Zhao, L. (2020). Histological analysis of socket preservation using DBBM: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Stomatology, Oral and*

Maxillofacial Surgery, 121(6), 729-735.
<https://doi.org/10.1016/j.jormas.2020.05.007>

PERİODONTAL HASTALIKLAR VE ROMATOİD ARTRİT

Zeynep TEKİN¹

Didem ÖZKAL EMİNOĞLU²

1. GİRİŞ

Romatoid artrit (RA) ve periodontal hastalıklar (PH), etiyolojileri farklı olsa da patojenik mekanizmaları ve immünolojik profilleri açısından çarpıcı benzerlikler gösteren iki kronik enflamatuvar hastalıktır. RA, temel olarak sinovyal zarları etkileyen, kıkırdak ve kemik yıkımına yol açan sistemik otoimmün bir bozukluk iken; periodontitis, diş destek dokularının yıkımıyla karakterize, mikrobiyal disbiozis kaynaklı lokalize bir enfeksiyondur. Son yıllarda yapılan epidemiyolojik, klinik ve deneysel çalışmalar, bu iki hastalık arasında çift yönlü ve nedensel olabilecek güçlü bir ilişki bulunduğunu ortaya koymuştur. Her iki hastalık da genetik yatkınlık zemininde çevresel faktörlerin tetiklemesiyle ortaya çıkmakta ve kronik enflamasyon, pro-enflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimi ve bağ dokusu yıkımı gibi ortak patofizyolojik süreçleri paylaşmaktadır.

Bu kitap bölümünün amacı, periodontitis ve romatoid artrit ortak immün mekanizmalarını derinlemesine incelemek ve bu iki hastalık arasındaki karmaşık ilişkiyi güncel literatür

¹ DDS, Araştırma Görevlisi Zeynep Tekin, Atatürk Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Ana Bilim Dalı, ORCID: 0009-0009-4341-3343.

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

ışığında ortaya koymaktır. Bölüm kapsamında, öncelikle romatoid artritın immün temeli ve genetik yatkınlık faktörleri ele alınacak, ardından her iki hastalığın patogenezinde rol oynayan ortak enflamatuvar yollar detaylandırılacaktır. Özellikle periodontal bir patojen olan *Porphyromonas gingivalis*'in ürettiği peptidil arjinin deiminaz (PAD) enziminin, protein sitrülinsiyonundaki rolü ve RA'ya özgü otoantikorların (anti-CCP) gelişimindeki kritik işlevi üzerinde durulacaktır. Ayrıca, bu iki hastalık arasındaki ilişkiyi destekleyen klinik çalışmaların bulguları sunulacak ve son olarak, periodontal tedavinin RA'nın klinik seyri üzerindeki etkilerini değerlendiren tedavi yaklaşımları tartışılacaktır. Bu kapsamlı derleme, diş hekimliği ve romatoloji alanlarındaki profesyoneller için iki hastalık arasındaki sistemik bağlantıyı anlamada önemli bir kaynak teşkil etmeyi hedeflemektedir.

2. ROMATOİD ARTRİTİN İMMÜN TEMELİ

Romatoid artrit (RA), sinovyumun enflamasyonu ve eklem kıkırdadı ile kemiğinin yıkımı ile karakterize sistemik otoimmün bir hastalıktır (Li vd., 2018). RA, sinovyal membranda bir enflamatuvar infiltratın birikmesi ve kalıcılığı ile karakterize edilen, sinovite ve eklem mimarisinin yıkımına yol açan kronik yıkıcı enflamatuvar bir hastalıktır (Mercado ve Bartold, 2003). Diğer birçok otoimmün hastalık gibi RA'nın da, uygun çevresel tetikleyicilere maruz kalan duyarlı bir genetik altyapıya sahip bireylerde ortaya çıktığı düşünülmektedir (Li vd., 2018). Her iki hastalıkta da (RA ve periodontal hastalık), adaptif ve doğuştan gelen immün hücreler, pro-enflamatuvar sitokinlerin (IL-1 β , IL-6 ve tümör nekroz faktörü [TNF]- α) ve matriks metalloproteinazlar (MMP) ile reaktif oksijen türleri gibi doku hasarına yol açan maddelerin salgılanmasını teşvik eder (McInnes, 2007; Choy, 2012).

2.1. Genetik Yatkınlık ve HLA İlişkisi

İnsan lökosit antijeni (HLA) lokusunun RA için en önemli genetik risk faktörü olduğu evrensel olarak kabul edilmektedir (Li vd., 2018). HLA-DR-B1*0401, *0404, *0405 ve *0408 alellerinin şiddetli periodontal hastalık (PH) ve hızlı ilerleyen PH vakalarında daha sık görüldüğu bulunmuştur; bu HLA-DR-B1 alelleri aynı zamanda RA ile de ilişkilendirilmiştir (Firatli ve Cebeci I et al, 1996; Weyand ve Goronzy, 1995). İnsanlarda, monositik sitokin yanıtlarını düzenleyen genlerin çoğu, TNF- β genleri bölgesindeki kromozom 5'in HLA-DR bölgesine haritalanmıştır (Bendtsen ve Fomsgaard A et al, 1988; Pociot ve Jongeneel CV et al, 1993). Hem RA hem de ilerleyici periodontitis, HLA-DR antijenleri ile ilişkilidir (Mercado ve Bartold, 2003). Monositik hipersekretuar durum kavramı RA hastaları için tanımlanmıştır ve periodontal hastalığa duyarlı hastalar için de önerilmiştir (Johnson vd., 1988; Shapira vd., 1994). Bu durum, multipl skleroz ve insüline bağımlı diabetes mellitus gibi organa özgü çeşitli enflamatuvar hastalıklara duyarlılığu etkileyen ortak patojenik bağlantı gibi görünmektedir (Chofflon vd., 1992; Cavallo vd., 1991). İnsanlarda, monositik sitokin yanıtını düzenleyen genlerin çoğu, TNF- β genleri bölgesindeki kromozom 5'in HLA-DR bölgesine haritalanmıştır (Bendtsen vd., 1988; Pociot vd., 1993). Hem RA hem de ilerleyici periodontitis bu HLA kompleksi ile ilişkilidir (Shapira vd., 1994; Katz ve Benoliel, 1987).

2.2. Otoimmünite ve Sitrülinasyon

Romatoid artrit, sitrülinlenmiş protein antijenlerine karşı hastalığa özgü otoantikörlerin gelişimi ile kendini gösteren otoimmün bir hastalık olabileceğinin kabul edilmesi önemli bir gelişme olmuştur (Klareskog ve Paget, 2009). Yapısal proteinler, bağışıklık sistemimiz tarafından kendi olarak tanınan terminal argininler içerir (González-Febles, 2021). Ancak romatoid artrit

hastalarında, deaminazların, özellikle peptidil arginin deiminazın yüksek aktivitesi, arginini bağışıklık sistemimiz tarafından tanınmayan sitriline dönüştürebilir ve bu da anti-sitrülinlenmiş protein antikorlarının oluşumuna yol aar (González-Febles, 2021). Bu spesifik otoantikorlar, romatoid artrit hastalarında ilk eklem semptomlarından yıllar önce bile tespit edilebilir (Nielen vd., 2004; Rantapaa-Dahlqvist vd., 2003). İnsan lökosit antijeni (HLA) sınıf II proteininin HLA-DRβ1 bölgesinde yer alan spesifik bir beş amino asit dizisi olan paylaşılan epitop motifi, romatoid artrite genetik yatkınlıkta rol oynayan en güçlü gendir (Koziel, 2022; Gregersen ve Winchester, 1987). Spesifik HLA-DRβ1 polimorfizmlerinin ekspresyonu, romatoid artrit geliştirme riskinin artmasıyla ilişkilidir ve bir veya daha fazla duyarlılık aleline sahip bireyler, artan hastalık şiddeti ile ilişkilidir (Koziel, 2022; Gregersen ve Winchester, 1987). İnsan paylaşılan epitop motifi kodlayan DRB1*04:01 alelini taşıyan transgenik farelerin, spontan periodontal enflamasyona ve kemik yıkımına karşı artan duyarlılığa sahip olduğu belgelenmiştir (Gehlot vd., 2020). HLA-DR1 insanlaştırılmış C57BL/6 farelerinin diş etinin *Porphyromonas gingivalis*'e maruz bırakılmasının, yüksek sitokin seviyeleri, T yardımcı 17 hücrelerinin farklılaşması, femoral kemik yoğunluğunun azalması ve anti-sitrülinlenmiş protein antikorlarının üretimi ile sistemik enflamasyonla sonuğlandığı gösterilmiştir (Sandal vd., 2016). PTPN22 (rs2476601), PADI4 (rs2240340) ve CTLA4 (rs3087243) genlerindeki genetik varyantların romatoid artrit ve periodontal hastalıklar üzerindeki etkisi incelendiğinde, rs2476601'in (PTPN22) T alelinin romatoid artrit grubu içinde periodontal hastalıklara daha yüksek duyarlılıkla ilişkili olduğu ve romatoid artrit ile periodontal hastalık komorbiditesinin önemli bir biyobelirteci olduğu gösterilmiştir (Schulz vd., 2019). Yakın zamanda yapılan bir vaka-kontrol çalışması, KCNQ1 rs2237892 alelinin romatoid artrit ve periodontal hastalıkların komorbiditesi ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (Han vd.,

2020). İnsan tümör nekroz faktörü-alfa geni TNF- α 'nın rs1800629 gibi tek nükleotid polimorfizmleri, enflamatuvar sitokin tümör nekroz faktörü-alfa'nın ekspresyonunun artmasına yol açar ve romatoid artrit dahil olmak üzere otoimmün hastalıklarla bağlantılıdır; yakın zamanda TNF- α rs1800629 polimorfizminin periodontal hastalıklarla da anlamlı şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur (Ding vd., 2014).

3. ORTAK ENFLAMATUAR YOLAKLAR

3.1. Sitokin Profilleri ve Enflamasyon

Hem PH hem de RA, osteoklaziye ve artmış enflamatuvar sitokin seviyelerine sahiptir (Li vd., 2018). Her iki hastalık da pro-enflamatuvar medyatörlerin artmış salgılanması ile karakterizedir ve/veya sigara kullanımı ile kötü ağız hijyeni ile ilişkilidir (Kaur ve Bartold, 2013). Periodontal dokuların enflamasyonu, IL-1 β , IL-6, prostaglandin E2 ve TNF- α dahil olmak üzere önemli miktarlarda pro-enflamatuvar sitokin üretebilir (Graves, 2003). RA sinovyal sıvısında diğerk pro-enflamatuvar sitokinler (IL-1 β , IL-8, IL-15, IL-17 gibi) ve ayrıca aktif B hücrelerinin nükleer faktör kappa-hafif zincir hızlandırıcısı (NF- κ B) ligandı (RANKL) yüksek seviyelerde bulunur; bu durum PH'deki enflamasyonla ilişkili sitokinlere benzerlik gösterir (Bartold ve Haynes, 2005). TNF- α , erken dönem PH hastalarında tespit edilen temel enflamatuvar sitokinlerden biridir (Gokturk ve Pehlivan, 2015). Pro-enflamatuvar sitokinler, yerleşik ve göç eden hücreleri, özellikle prostaglandin E2 (PGE2) olmak üzere bol miktarda prostaglandin üretmeleri için uyarabilir (Mercado ve Bartold, 2003). Bunlar güçlü vazodilatörler ve çeşitli hücreler tarafından sitokin üretiminin indükleyicileridir ve RA'da görülen kemik rezorpsiyonu ve kırıkta yıkımının bir kısmından sorumlu olabilirler (Dayer ve Cerami, 1986). PGE2'nin fibroblastlar ve osteoklastlar üzerinde etki ederek matriks metalloproteinazların

(MMP'ler), IL-1 β ve diğerk sitokinlerin sentezini indüklemek yeteneği, periodontitiste doku döngüsü ve yıkımı için çok önemli kabul edilmiştir (Mercado ve Bartold, 2003). Her iki hastalıkta da ilerleme, yüksek seviyelerde pro-enflamatuvar sitokinlerin sürekli varlığından oluşur (Mercado ve Klestov, 2001). Ayrıca, düşük seviyelerde doku metalloproteinaz inhibitörleri (TIMP) ve makrofajlar, fibroblastlar ve diğerk yerleşik ve göç eden enflamatuvar hücreler tarafından salgılanan yüksek seviyelerde matriks metalloproteinazlar (MMP) ve PGE2, her iki hastalığın aktif aşamasını karakterize eder (Mercado ve Klestov, 2001). Sitrülinleşme romatoid artritte özgü olmasa da, romatoid artritteki anti-sitrülinlenmiş protein antikorları, alfa-enolaz, vimentin ve fibrinojen dahil olmak üzere belirli sitrülinlenmiş proteinlere özgüdür (González-Febles, 2021). Bilinen beş memeli peptidil arginin deiminazından, peptidil arginin deiminaz-2 ve peptidil arginin deiminaz-4, romatoid artritte protein sitrülinleşmesi ile ilişkilidir (Chang vd., 2005). Sinovyum içinde fibrin gibi proteinlerin birikmesi ve bunların uzun süreli yıkımı, sinovyum içindeki immünokompetan hücelere yeni epitopların maruz kalmasına yol açar (Sanchez-Pernaute vd., 2013).

3.2. Hücresel Yanıt ve Doku Yıkımı

Sinovyal kompartımda veya diş eti ceplerinde lokal kronik enflamasyon, sırasıyla romatoid artrit ve periodontal hastalıkların tipik bir klinik özelliğidir (Koziel, 2022). Her iki durumda da kronik enflamasyon, hastalığın çeşitli aşamalarında doğuştan gelen ve kazanılmış bağışıklık sistemlerinin uygunsuz tepkisinin bir sonucudur (Koziel, 2022). Her iki bozukluk da tümör nekroz faktörü-alfa, interlökin-1beta (IL-1 β), interlökin-6 (IL-6) ve monosit kemoatraktan protein-1 gibi sitokinlerin, reaktif oksijen türlerinin, nitrik oksidin ve prostaglandin gibi lipid medyatörlerinin lokal birikimi ile karakterizedir (McInnes, 2011). Kontrolsüz enflamatuvar reaksiyonlar, lokal olarak salınan kemokinlere yanıt olarak etkilenen bölgelere sürekli göç eden

nötrofillerin, makrofajların ve T ve B lenfositlerinin artan infiltrasyonu ile sonuçlanır (Koziel, 2022). Nötrofiller, romatoid artrit hastalarında sinovyal sıvı hücrelerinin %80-90'ını ve periodontitis vakalarının diş eti oluğu sıvısında bulunan lökositlerin %80-95'ini oluşturarak periodontal hastalıkların ve romatoid artrit patogeneğinde önemli bir rol oynar (Wright ve Bucknall, 2010). Nötrofillerin masif akışı, uzun yaşam süresi veya bozulmuş eliminasyon ile birleştiğinde, nekrozlarına, degranülasyonlarına veya nötrofil hücre dışı tuzaklarının oluşumuna yol açar (Koziel, 2022). Periodontitis hastalarından alınan cep epitelinin biyopsilerinde, pürülan oluk eksüdalarında ve diş eti oluğu sıvısında bol miktarda bulunan bu nötrofil hücre dışı tuzakları (Vitkov ve Hannig, 2009), reaktif oksijen türlerinin aşırı üretiminin yanı sıra nötrofillerin ikincil granüllerinden salınan enzimlerin (elastaz, katepsinler ve proteinaz 3 gibi) artmasına ve kontrolsüz aktivitesine yol açar (Koziel, 2022). Birlikte bunlar, periodontal hastalıkları olan hastalarda diş eti, periodontal bağ ve alveolar kemiğin, romatoid artritli hastalarda ise subkondral kemik ve kırıkdağın yıkımını artırır (Koziel, 2022). Bu süreç, kollajenolitik matriks metalloproteinazların aktivitesi ile güçlendirilir (Sorsa vd., 2006). Fibroblastlar ve lenfositler tarafından nükleer faktör-κB ligandının (RANKL) reseptör aktivatörünün ekspresyonunun yukarı regülasyonu, hem iltihaplı periodonsiyumda hem de eklemlerde makrofajlar tarafından osteoklast oluşumuna yol açar (Crotti vd., 2003; Gravallesse vd., 1998). T ve B hücrelerinin her ikisinin de hastalıklı sinovyum ve periodonsiyumda önemli bir RANKL kaynağı olduğu gösterilmiştir (Koziel, 2022). Hem romatoid artrit hem de periodontal hastalıklar enflamatuvar ve T yardımcı hücre kaynaklı hastalıklardır (Koziel, 2022). Son kanıtlar, iki tip T yardımcı hücrenin, T yardımcı 1 ve T yardımcı 17'nin, romatoid artrit ve periodontal hastalıkların patogeneğinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir (Miossec ve Schett, 2009). T yardımcı 17 hücreleri tarafından interlökin-17A (IL-17A) sitokinlerinin

salgılanması, fibroblast benzeri sinoviyositler, osteoklastların olgunlaşması ve işlevi ile nötrofillerin, makrofajların ve B hücrelerinin aktivasyonu gibi bir dizi yolu aktive eder (Gaffen vd., 2009). Periodontal hastalıkları veya romatoid artriti olan bireylerin, serumda tespit edilen yüksek tümör nekroz faktörü-alfa ve IL-6 seviyeleri ile kendini gösteren, enflamatuvar yanıtın altında yatan sistemik disregölasyondan muzdarip olduğu bildirilmiştir (Loos vd., 2005).

4. PORPHYROMONAS GİNGİVALİS ve PAD ENZİMİ

4.1. *P. gingivalis*'in Patogenezdaki Rolü

Porphyromonas gingivalis, PH'nin başlıca patojenik Gram-negatif anaerobik bakterilerinden biridir ve RA hastalarındaki periodontitisten sorumludur (Li vd., 2018). Peptidil arjininin sitrölünasyonu, enflamasyon da dahil olmak üzere farklı koşullar altında meydana gelen fizyolojik bir süreçtir (van Venrooij ve Pruijn, 2008). *P. gingivalis*, arjininin sitrölüne post-translasyonel dönüşümüne aracılık eden (aynı zamanda katlanmamış, siklik ve sitrölünlenmiş peptitlerin oluşumuna yol ačan bir süreç) mikrobiyal enzim olan peptidil arjinin deiminazı (PAD) salgılayabilir (Gerlag ve van Baarsen LG et al, 2012; Vossenaar ve van Venrooij, 2003). Hem bakteriyel hem de konakçı kökenli anti- α -enolaz (anti-ENO1) ve ayrıca fibrinojen, *P. gingivalis* PAD (PPAD) tarafından sitrölünlenebilir (Li vd., 2018). PPAD, hem peptidil arjinini hem de serbest L-arjinini sitrölünleyebilir (McGraw ve Farley, 1999). Serumdaki anti-siklik sitrölünlenmiş peptit (anti-CCP) IgG ve anti-PPAD IgG seviyeleri, RA hastalarında RA olmayan kontrollere göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (Shimada ve Ito S et al, 2016). Bu nedenle, PPAD sitrölünlenmiş proteinlerin üretimi ile ilişkilidir (Foulquier ve Clavel C et al, 2007). Periodontal patojenler diğer bakteri gruplarıyla birlikte bir biyofilm içinde

organize olurlar ve kronik sürekli bir enfeksiyonu teşvik edebilirler (Mercado ve Bartold, 2003). Periodontitisteki biyofilm, bol miktarda LPS kaynağı olarak hizmet eder ve böylece kronik LPS maruziyeti gereksinimini kolayca karşılar (Mercado ve Bartold, 2003). *P. gingivalis*, duyarlı kemirgenlerde romatoid artrit benzeri bir durumu indükleyebilir ve şiddetlendirebilir (Bartold ve Haynes, 2005; Cantley ve Marino, 2011).

4.2. Bakteriyel PAD Enzimi ve İmmün Toleransın Kırılması

Sitrülinlenmiş proteinlere ve peptitlere karşı antikorlar genellikle romatoid artrit hastalarının kanında tespit edilir ve benzer sitrülinlenmiş proteinler iltihaplı insan diş etinde bulunabilir (Wegner vd., 2010; Harvey vd., 2013). *P. gingivalis*, hem konakçı hem de bakteriyel peptitleri sitrülinleme yeteneğine sahip bir peptidilarginin deiminaz ekspresyonu için benzersiz karakteristiği nedeniyle romatoid artrit ile ilişkili olarak en çok çalışılan periodontal bakterilerden biri olmuştur (McGraw vd., 1999). İnsan peptidilarginin deiminaz-2 ve peptidilarginin deiminaz-4 homologlarının aksine, peptidilarginin deiminaz sadece C-terminal arginini sitrülinleyebildiğinden ve iç arginini sitrülinleyemediğinden, insan peptidilarginin deiminazı iç arginin substratlarını hedeflediği için *P. gingivalis* yokluğunda normalde oluşmayacak sitrülinlenmiş peptitler oluşturabilir (Bartold, 2020). *P. gingivalis*'in, peptitleri parçalamak ve peptidilarginin deiminazın daha sonra sitrülinleyeceği arginin kalıntıları oluşturmak için gingipain enzimini kullandığı öne sürülmüştür (Wegner vd., 2010). Ayrıca, insan peptidilarginin deiminazının aksine, *P. gingivalis* peptidilarginin deiminazı kalsiyuma bağımlı değildir ve bu enzim kendi kendini sitrülinleme yeteneğine sahiptir ve kendisi de sitrülinlenmiş bir bakteriyel protein haline gelir (Konig vd., 2015). Bu süreç, in vivo olarak gerçekleştiği kanıtlanmamış olsa da, *P. gingivalis*'in (insan lökosit antijeni

(HLA)-DRB1 taşıyıcıları gibi duyarlı bireylerde) bağışıklık sistemine neoepitoplar sunarak sitrülinlenmiş proteinlere karşı toleransı kırabileceği ve romatoid artrit hastalarında karakteristik olan antijen yanıtına yol açabileceği makul bir yol sağlar (Quirke vd., 2014). Daha da ilgi çekici olanı, *P. gingivalis*'in aynı zamanda hücre yüzeyi enolazı eksprese etmesidir; bu enolaz sitr linlendiğinde, bazı romatoid artrit hastalarında bulunan alfa-enolaza karşı antikorlarla çapraz reaksiyona giren antikorlarla sonuçlanır (Lundberg vd., 2008). *P. gingivalis* peptidil-arginin deiminaz, bakteriyel bir oto-sitrülinlenmiş protein olarak, anti-siklik sitrülinlenmiş peptit (Sandal vd., 2016) ve anti-siklik sitrülinlenmiş peptit-1 otoantikorlarının (Kinloch vd., 2005; Lundberg ve Yucel-Lindberg, 2010)salınımını artırarak konağın immün toleransını kırabilen güçlü bir antijen oluşturabilir ve böylece romatoid artrit klinik semptomlarının başlamasını tetikleyebilir. Bazı raporlar, diğer periopatojenlere (*Prevotella intermedia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ve *Eikenella corrodens*) değil, *P. gingivalis*'e karşı bağışıklığın, romatoid artrit riski taşıyan bireylerde romatoid artrit ile ilişkili otoantikorların varlığıyla anlamlı şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir; bu da *P. gingivalis* enfeksiyonunun, romatoid artrit patogenezinde meydana gelen kendi antijenlerine karşı toleransın erken kaybında merkezi bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Mikuls vd., 2012; Johansson vd., 2016). *P. gingivalis* antikor negatif hastalarla karşılaştırıldığında, pozitif *P. gingivalis* yanıtları olan erken romatoid artrit belirtileri olan hastalar daha fazla anti-siklik sitrülinlenmiş peptit (anti-CCP) antikor reaktivitesine ve anlamlı derecede daha yüksek anti-siklik sitrülinlenmiş peptit seviyelerine sahipti ve anti-*P. gingivalis* antikorlarının seviyeleri doğrudan anti-siklik sitrülinlenmiş peptit seviyeleri ile ilişkiliydi (Arvikar vd., 2013). Johansson ve arkadaşları tarafından yapılan bir vaka-kontrol çalışması, anti-*P. gingivalis* antikor konsantrasyonlarının romatoid artrit hastalarında kontrollere göre anlamlı derecede daha yüksek

olduğunu ve romatoid artrit semptomlarının başlamasından yıllar önce tespit edilebildiğini göstermiştir (Johansson vd., 2016).

5. KLİNİK ALIşMALAR

5.1. Prevalans ve İnsidans alışmaları

PH, RA hastalarında oldukça sık grlmektedir; sadece pre-RA ve erken-RA (e-RA) dönemlerinde değil, aynı zamanda uzun süredir devam eden RA'da da ortaya çıkmaktadır (Kasser vd., 1997; Marotte vd., 2006). Ağız Durumu ve Romatoid Artrit (OSARA) alışması, RA hastalarının %94'nde ayakta tedavi gören RA hastalarında ağız sağlığı muayenesi ile doğrulan PH bulunduğunu ortaya koymuştur (Monsarrat ve Blaizot A et al, 2014). Bir alışma, RA'da PH insidansının sağlıklı kontrollere göre 8.07 kat daha yüksek olduğunu göstermiştir (Pischon ve Kroeger J et al, 2008). Daha şiddetli PH'ye sahip RA hastalarında *P. gingivalis* antikor titreleri ve DAS28 skorları daha yüksektir (Bawadekar ve Gariglio, 2015). Serumdaki *P. gingivalis* antikoru, RA'da daha yüksek hastalık aktivitesi ve daha fazla fonksiyonel bozukluk ile ilişkilidir (Arvikar ve Fisher MC et al, 2013). Bir rapor, periodontitis hastalarında RA insidansının %3.95 olduğunu, genel popülasyondaki %1'lik prevalansa kıyasla daha yüksek olduğunu göstermektedir (Mercado ve Klestov, 2000). Yakın zamanda, periodontitisli bireylerin kendi bildirdikleri romatoid artrit öyküsüne sahip olma olasılığının 4 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (Mercado ve Klestov, 2000). Bu RA hasta popülasyonunda, %62.5'inde periodontal hastalığın ileri formları vardı (Mercado ve Klestov, 2000). RA hastalarının romatoid olmayan deneklere göre orta ila şiddetli periodontitis formlarına sahip olma olasılığı daha yüksektir (OR 2.27) (Mercado ve Klestov, 2001). RA'ya bağlı fonksiyonel zayıflama derecesi ile periodontal hastalığın şiddeti arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Mercado ve Klestov, 2001). Orta ila şiddetli periodontitisi olan RA hastaları, hiç periodontitisi olmayan veya

hafif periodontitisi olan RA hastalarına göre daha yüksek serum CRP seviyelerine sahipti (Mercado ve Klestov, 2001).

5.2. Meta-Analizler ve Kohort  alışmaları

Sekiz vaka-kontrol çalışmasından elde edilen epidemiyolojik kanıtları değerlendiren en son meta-analizli sistematik derleme, romatoid artrit ile periodontal hastalık arasında güçlü ve anlamlı bir ilişki olduğu sonucuna varmıştır (Fuggle vd., 2016). 19 çalışmayı içeren meta-analizli yeni bir sistematik derlemede, romatoid artrit ile klinik ataşman kaybı (odds oranı 1.17, %95 güven aralığı 0.43-1.90) ve diş kaybı (odds oranı 2.38, %95 güven aralığı 1.48-3.29) gibi periodontitisin yedek değişkenleri arasında anlamlı bir ilişki bildirilmiştir (Kaur ve Bartold, 2013). Tayvan Ulusal Sağlık Sigortası Veritabanından 1.000.000 denegiın geriye dönük popülasyona dayalı bir kohort çalışmasında, yeni tedavi edilen diabetes mellitus ve periodontitisli bireylerde romatoid artrit riskinin arttığı bulunmuştur (Chen vd., 2013). Daha sonra aynı yazar grubu, periodontitis hastalarını, periodontal olarak tedavi edilen hastaları ve sağlıklı kontrolleri karşılaştırdıkları başka bir kohort çalışması yürütmüş ve sağlıklı kontrollere kıyasla periodontitis hastalarında ve periodontal olarak tedavi edilen hastalarda romatoid artrit gelişme riskinin arttığını bildirmiştir (Chou vd., 2015). Romatoid artrit hastalarında periodontal durumun değerlendirilmesi, periodontal hastalık prevalansının romatoid artrit hastalarında en az iki kat daha yüksek olduğunu ve sağlıklı kontrollere göre daha kötü bir periodontal duruma sahip olduklarını ortaya koymuştur (Schmickler vd., 2017; Eriksson vd., 2016). Eriksson ve arkadaşları tarafından sunulan veriler, test edilen romatoid artrit hastalarının çoğunluğunun (%75) orta veya şiddetli periodontitise sahip olduğunu ve geri kalanının hiç periodontitisi olmadığını veya hafif periodontitisi olduğunu ortaya koymuştur (Eriksson vd., 2016). Pre-romatoid artritli 119 bireyi inceleyen bir rapor, plak indeksi, sondalamada kanama ve periodontal hastalık

şiddetinin anlamlı derecede daha yüksek seviyelerde olduğunu göstermiştir (Bello-Gualtero vd., 2016). Romatoid artrit hastalarının birinci derece akrabalarını araştıran bir çalışma, bu grupta sağlıklı deneklere göre daha yüksek periodontitis prevalansı (%79'a karşı %56) göstermiştir (Munoz-Atienza vd., 2020). Toplam 706.611 periodontitis hastası ve 349.983 kontrol denegini içeren yayınlanmış 13 çalışmanın meta-analizinden elde edilen veriler, periodontitis süresi >5 yıl olan hastaların romatoid artrit geliştirme olasılığının daha yüksek olduğunu ve kontrol grubundaki kişilere göre romatoid artrit için %69 daha fazla riske sahip olduğunu göstermiştir (Qiao vd., 2020).

6. TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

6.1. Periodontal Tedavinin RA Üzerindeki Etkileri

PH tedavisinin RA üzerinde bir etkisi vardır (Li vd., 2018). Supragingival diş taşı temizliğini içeren lokal tedavi, RA hastalarında DAS28-CRP'yi ve *P. gingivalis* ile sitrülünlenmiş peptitlere karşı immünoglobulin G (IgG) serum seviyelerini azaltabilir (Okada ve Ito S et al, 2013). RA hastalarında eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), PH tedavisi ile düşürülebilir (Li vd., 2018). Sülfasalazin, tetrasiklin, minosiklin ve levofloksasin gibi bazı ilaçlar periodontal patojenlere karşı en etkili olanlardır ve bu ilaçlar PH tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Tilley ve Heyse SP et al, 1995; Hoult, 1986). Bu antibiyotiklerin, birden fazla hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçtan (DMARD) fayda görmeyen RA hastalarının tedavisinde etkili olduğu çeşitli çalışmalarla kanıtlanmıştır (Kharlamova ve Sherina N et al, 2016).

6.2. Farmakolojik Ajanların Çift Yönlü Etkileri

Buna karşılık, DMARD tedavisi ile RA tedavisi sadece PH'nin ilerlemesini engellemekle kalmaz, aynı zamanda RA hastalarında iyileşmesini artırabilir, *P. gingivalis* titrelerini

azaltabilir, RA aktivitesini dūřürebilir ve serum romatoid faktör (RF) ile anti-sitrülinlenmiş peptit antikorlarının (ACPA) seviyelerini azaltabilir (Arvikar ve Fisher MC et al, 2013). Steroid olmayan anti-enflamatuvar ilaçların (NSAID) uzun süreli alındığında periodontal kemik kaybını sınırladığı iyi belgelenmiştir (Howell, 1993). Ribeiro ve arkadaşları, tam ağız diř taşı temizliğı ve kök yüzeyi düzleştirmesi uygulanan romatoid artrit hastalarında romatoid faktör seviyesinde hiçbir değışiklik olmaksızın eritrosit sedimantasyon hızının azaldığını ortaya koymuştur (Ribeiro ve Novaes, 2005). Bařka bir çalışma, diř taşı temizliğı ve kök yüzeyi düzleştirmesinin, romatoid arriti olan ve olmayan hastalarda periodontal hastalıklarda periodontal koşulları iyileştirdiğini göstermiştir (Ortiz vd., 2009). Ayrıca, bu çalışmanın yazarları, romatoid artritli hastalarda, yüksek düzeyde ağız hijyeni ile birlikte *P. gingivalis*'in ortadan kaldırılmasının romatoid arritin hastalık aktivitesini geçici olarak azaltabileceğini öne sürmüşlerdir (Ortiz vd., 2009). Yakın zamandaki veriler, tosilizumab (bir anti-IL-6 reseptör antikoru) ile tedavinin sadece klinik ve biyokimyasal romatoid artrit ile ilişkili parametreleri iyileştirmekle kalmayıp aynı zamanda periodontal hastalıkları da iyileştirebileceğini göstermiştir (Kobayashi vd., 2014). Yazarlar, tosilizumab tedavisinin sadece 3 ay sonra diř eti indeksi skorlarını önemli ölçüde iyileştirdiğini ve sondalamada kanama olan bölgelerin sayısını azalttığını ve sondalama cep derinliğinin 6 ay sonra önemli ölçüde azaldığını gözlemlemişlerdir (Kobayashi vd., 2014).

7. SONUÇ

Romatoid artrit ve periodontal hastalıklar arasındaki ilişki, sadece tesadüfi bir birliktelikten öte, ortak immünolojik ve enflamatuvar mekanizmalara dayanan karmaşık ve çift yönlü bir etkileşimdir. Mevcut literatür ve klinik kanıtlar, her iki hastalığın da genetik yatkınlık zemininde, özellikle HLA-DR alellerinin

varlığında, çevresel tetikleyicilerle ortaya çıktığını göstermektedir. Bu ortak genetik altyapı, bireyleri her iki hastalığa karşı da duyarlı hale getirmekte ve sistemik enflamatuvar yanıtın şiddetini artırmaktadır. İki hastalık arasındaki en belirgin patojenik bağlantı, *Porphyromonas gingivalis* gibi spesifik periodontal patojenlerin varlığı ve bu bakterilerin ürettiği peptidil arjinin deiminaz (PAD) enzimidir. Bu enzimin proteinleri sitrülinleme yeteneği, romatoid artrit karakteristik bir özelliği olan anti-sitrülinlenmiş protein antikorlarının (ACPA) retimine yol açarak immün toleransın kırılmasında kritik bir rol oynamaktadır.

Ortak enflamatuvar yolaklar incelendiğinde, her iki hastalığın da pro-enflamatuvar sitokinlerin (TNF-, IL-1, IL-6) aşırı üretimi, matriks metalloproteinazların aktivasyonu ve osteoklastik kemik yıkımı ile karakterize olduğu grlmektedir. Lokal olarak başlayan periodontal enflamasyonun, sistemik dolaşıma katılan sitokinler ve bakteriyel ürünler aracılığıyla eklem enflamasyonunu şiddetlendirebileceği, aynı şekilde romatoid artritteki sistemik enflamatuvar yükün de periodontal doku yıkımını hızlandırabileceği anlaşılmaktadır. Epidemiyolojik alışmalar, romatoid artrit hastalarında periodontitis prevalansının ve şiddetinin arttığını, periodontitis hastalarında ise romatoid artrit geleişme riskinin daha yüksek olduğunu tutarlı bir şekilde ortaya koymaktadır.

Klinik açıdan bu ilişkinin en önemli yansıması, tedavi yaklaşımlarındaki çift yönlü faydadır. Cerrahi olmayan periodontal tedavinin, romatoid artrit hastalarında hastalık aktivite skorlarını (DAS28), eritrosit sedimentasyon hızını ve sistemik enflamasyon belirteçlerini anlamlı ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Benzer şekilde, romatoid artrit tedavisinde kullanılan hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar (DMARD) ve biyolojik ajanların (anti-TNF ve anti-IL-6 tedavileri), periodontal dokulardaki enflamasyonu baskılayarak

linik ataşman kaybını ve cep derinliğini iyileştirdiği saptanmıştır.

Sonuç olarak, periodontitis ve romatoid artrit arasındaki bu gl patofizyolojik bağlantı, tıp ve diş hekimliği disiplinleri arasında daha yakın bir işbirliğini zorunlu kılmaktadır. Romatoid artrit hastalarının rutin klinik değerlendirmelerine kapsamlı periodontal muayenelerin dahil edilmesi ve periodontitis hastalarında erken dönem eklem semptomlarının sorgulanması, her iki hastalığın da yönetiminde bütüncül bir yaklaşım sağlayacaktır. Gelecekte yapılacak prospektif ve geniş çaplı klinik çalışmalar, bu iki hastalık arasındaki nedensel ilişkinin kesin mekanizmalarını aydınlatacak ve ortak hedeflere yönelik yeni terapötik stratejilerin geliştirilmesine öncülük edecektir.

KAYNAKÇA

- Arvikar SL, Collier DS, Fisher MC et al. (2013). Clinical correlations with Porphyromonas gingivalis antibody responses in patients with early rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther 15 (5), R109.
- Bartold PM, Lopez-Oliva I. (2020). Periodontitis and rheumatoid arthritis: An update 2012-2017. Periodontology 2000 83:189-212.
- Bartold PM, Marshall RI, Haynes DR. (2005). Periodontitis and rheumatoid arthritis: a review. J Periodontol 76 (11 Suppl), 2066–74
- Bawadekar M, De Andrea M, Gariglio M, Landolfo S. (2015). Mislocalization of the interferon inducible protein IFI16 by environmental insults: implications in autoimmunity. Cytokine Growth Factor Rev 26 (2), 213–9.
- Bello-Gualtero JM, Lafaurie GI, Hoyos L, et al. Periodontal disease in individuals with a genetic risk of developing rheumatoid arthritis and patients with early rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. J Periodontol. (2016). 87:346-356. .
- Bendtzen K, Morling N, Fomsgaard A et al. (1988). Association between alloantigens and production of in vitro TNF-alpha and interleukin-1 by mononuclear cells. Scandinavian Journal of Immunology 28, 599–606.
- Cantley MD, Haynes DR, Marino V, Bartold PM. Pre-existing periodontitis exacerbates experimental arthritis in a mouse model. J Clin Periodontol. (2011). 38:532-541. .
- Cavallo MG, Pozzilli P, Bird C, et al. Cytokines in sera from insulin-dependent diabetes mellitus patients at diagnosis. Clin Exp Immunol. (1991). 86:256-259. .

- Chang X, Yamada R, Suzuki A, Sawada T, Yoshino S, Tokuhira S, et al. Localization of peptidylarginine deiminase 4 (PADI4) and citrullinated protein in synovial tissue of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. (2005). 44:40-50. .
- Chen HH, Huang N, Chen YM, et al. Association between a history of periodontitis and the risk of rheumatoid arthritis: a nationwide, population-based, case-control study. *Ann Rheum Dis*. (2013). 72:1206-1211. .
- Chofflon M, Juillard C, Juillard P, Gauthier G, Grau GE. Tumor necrosis factor alpha production as a possible predictor of relapse in patients with multiple sclerosis. *Eur Cytokine Netw*. (1992). 3:523-531. .
- Chou YY, Lai KL, Chen DY, et al. Rheumatoid arthritis risk associated with periodontitis exposure: a nationwide, population-based cohort study. *PLoS One*. (2015). 10:e0139693. .
- Choy E. (2012). Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 51 (Suppl 5), v3–11.
- Crotti TN, Smith MD, Hirsch R, et al. Receptor activator NF kappaB ligand (RANKL) and osteoprotegerin (OPG) protein expression in periodontitis. *J Periodontal Res*. (2003). 38:380-387. .
- Dayer JM, Beutler B, Cerami A. (1986). Cachectin/tumor necrosis factor stimulates collagenase and prostaglandin E2 production by human synovial cells and dermal fibroblasts. *Journal of Experimental Medicine* 162, 2163–2168.
- Ding C, Ji X, Chen X, Xu Y, Zhong L. TNF-alpha gene promoter polymorphisms contribute to periodontitis susceptibility:

- evidence from 46 studies. *J Clin Periodontol.* (2014). 41:748-759. .
- Eriksson K, Nise L, Kats A, et al. Prevalence of periodontitis in patients with established rheumatoid arthritis: a Swedish population based case-control study. *PLoS One.* (2016). 11:e0155956. .
- Firatli E, Kantarci A, Cebeci I et al. (1996). Association between HLA antigens and early onset periodontitis. *J Clin Periodontol* 23 (6), 563–6.
- Foulquier C, Sebbag M, Clavel C et al. (2007). Peptidyl arginine deiminase type 2 (PAD-2) and PAD-4 but not PAD-1, PAD-3, and PAD-6 are expressed in rheumatoid arthritis synovium in close association with tissue inflammation. *Arthritis Rheum* 56 (11), 3541–53.
- Fuggle NR, Smith TO, Kaul A, et al. Hand to mouth: a systematic review and meta-analysis of the association between rheumatoid arthritis and periodontitis. *Front Immunol.* (2016). 7:80. .
- Gaffen SL. The role of interleukin-17 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* (2009). 11:365-370. .
- Gehlot P, Vashishta A, Taneja V, et al. The rheumatoid arthritis susceptibility polymorphism HLA-DRB1*04:01 increases spontaneous periodontal bone loss in transgenic mice. *J Periodontol.* (2020). 91:1359-1368. .
- Gerlag DM, Raza K, van Baarsen LG et al. (2012). EULAR recommendations for terminology and research in individuals at risk of rheumatoid arthritis: report from the Study Group for Risk Factors for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* 71 (5), 638–41.

- Gokturk O, Baltacioglu E, Pehlivan Y, Akalın FA. (2015). Resistin levels in gingival crevicular fluid and serum of patients with rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Periodontol* 86 (10), 1166–73.
- González-Febles J, Sanz M. (2021). Periodontitis and rheumatoid arthritis: What have we learned about their connection and their treatment? *Periodontology* 2000 87:181-203.
- Gravallese EM, Harada Y, Wang JT, Gorn AH, Thornhill TS, Goldring SR. Identification of cell types responsible for bone resorption in rheumatoid arthritis and juvenile rheumatoid arthritis. *Am J Pathol.* (1998). 152:943-951. .
- Graves DT, Cochran D. (2003). The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *J Periodontol* 74 (3), 391–401.
- Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the marker association of HLA class II genes with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* (1987). 30:1205-1213. .
- Han Y, Liu Y, Li Y, et al. Association of KCNQ1 rs2237892 with rheumatoid arthritis and periodontitis comorbidity. *J Periodontol.* (2020). 91:1475-1483. .
- Harvey CE, Fitzsimmons TR, Dhamoon M, et al. Expression of peptidylarginine deiminase-2 and -4, citrullinated proteins and anti-citrullinated protein antibodies in human gingiva. *J Periodontal Res.* (2013). 48:252-261. .
- Hoult JR,. (1986). Pharmacological and biochemical actions of sulphasalazine. *Drugs.* 32 (Suppl 1), 18–26.
- Howell TH, Williams RC. Nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of periodontal disease progression. *Crit Rev Oral Biol Med.* (1993). 4:177-196. .

- Johansson L, Sherina N, Kharlamova N, et al. Concentration of antibodies against *Porphyromonas gingivalis* is increased before the onset of symptoms of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* (2016). 18:201. .
- Johnson WJ, DiGiovine FS, Frater-Schroder M, Costa DP, Duff GW. Macrophage-derived arachidonic acid metabolites and cytokines in the control of osteoclast bone resorption. In: Davidovitch A, ed. *The Biological Mechanisms of Tooth Eruption and Root Resorption*. Birmingham, AL: EBSCO Media; (1988). 241-250. .
- Kasser UR, Gleissner C, Dehne F, Michel A, Willershausen-Zonnchen B, Bolten WW. (1997). Risk for periodontal disease in patients with longstanding rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 40 (12), 2248–51.
- Katz J, Goultschin J, Benoliel PS, Brautbar C. Human leukocyte antigen (HLA) DR4. Positive association with rapidly progressing periodontitis. *J Periodontol.* (1987). 58:607-610. .
- Kaur S, White S, Bartold PM. (2013). Periodontal disease and rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Dent Res* 92 (5), 399–408.
- Kharlamova N, Jiang X, Sherina N et al. (2016). Antibodies to *Porphyromonas gingivalis* Indicate Interaction between oral infection, smoking, and risk genes in rheumatoid arthritis etiology. *Arthritis Rheumatol* 68 (3), 604–13.
- Kinloch A, Tatzer V, Wait R, et al. Identification of citrullinated alpha-enolase as a candidate autoantigen in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* (2005). 7:R1421-R1429. .
- Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* (2009). 373:659-672. .

- Kobayashi T, Yokoyama T, Ito S, et al. Periodontal and serum protein profiles in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitor adalimumab. *J Periodontol.* (2014). 85:1480-1488. .
- Konig MF, Blanco LP, Willis VC, et al. Auto-citrullination of *Porphyromonas gingivalis* peptidylarginine deiminase (PPAD) is required for its full activity. *J Biol Chem.* (2015). 290:29216-29233. .
- Kozziel J, Potempa J. (2022). Pros and cons of causative association between periodontitis and rheumatoid arthritis. *Periodontology* 2000 89:83-98.
- Li, R., Tian, C., Postlethwaite, A., Jiao, Y., Garcia-Godoy, F., Pattanaik, D., Wei, D., Gu, W., & Li, J. (2018). Rheumatoid arthritis and periodontal disease: What are the similarities and differences? *International Journal of Rheumatic Diseases*, 20, 1887–1901.
- Loos BG. Systemic markers of inflammation in periodontitis. *J Periodontol.* (2005). 76:2106-2115. .
- Lundberg K, Kinloch A, Fisher BA, et al. Antibodies to citrullinated alpha-enolase peptide 1 are specific for rheumatoid arthritis and cross-react with bacterial enolase. *Arthritis Rheum.* (2008). 58:3009-3019.
- Lundberg K, Wegner N, Yucel-Lindberg T, Venables PJ. Periodontitis in RA-the citrullinated enolase connection. *Nat Rev Rheumatol.* (2010). 6:727-730. .
- Marotte H, Farge P, Gaudin P, Alexandre C, Mouglin B, Miossec P. (2006). The association between periodontal disease and joint destruction in rheumatoid arthritis extends the link between the HLA-DR shared epitope and severity of bone destruction. *Ann Rheum Dis* 65 (7), 905–9.

- McGraw WT, Potempa J, Farley D, Travis J. Purification, characterization, and sequence analysis of a potential virulence factor from *Porphyromonas gingivalis*, peptidylarginine deiminase. *Infect Immun.* (1999). 67:3248-3256. .
- McInnes IB, Schett G. (2007). Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol* 7 (6), 429–42.
- McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* (2011). 365:2205-2219. .
- Mercado F, Marshall R, Klestov A, Bartold PM. Is there a relationship between rheumatoid arthritis and periodontal disease? *J Clin Periodontol.* (2000). 27:267-272. .
- Mercado FB, Marshall RI, Bartold PM. (2003). Inter-relationships between rheumatoid arthritis and periodontal disease. *J Clin Periodontol* 30: 761–772.
- Mercado FB, Marshall RI, Klestov AC, Bartold PM. (2001). Relationship Between Rheumatoid Arthritis and Periodontitis. *J Periodontol* 72:779-787.
- Mikuls TR, Thiele GM, Deane KD, et al. *Porphyromonas gingivalis* and disease-related autoantibodies in individuals at increased risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* (2012). 64:3522-3530. .
- Miossec P, Korn T, Schett G. Pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* (2009). 361:2599-2601. .
- Monsarrat P, Vergnes JN, Blaizot A et al. (2014). Oral health status in outpatients with rheumatoid arthritis: the OSARA study. *Oral Health Dent Manag* 13 (1), 113–9.
- Munoz-Atienza V, Gomez-Ramirez F, Balsa A, et al. Association between periodontitis and anti-citrullinated protein

- antibodies in first-degree relatives of patients with rheumatoid arthritis. *J Periodontol.* (2020). 91:1484-1492.
- Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum.* (2004). 50:380-386. .
- Okada M, Kobayashi T, Ito S et al. (2013). Periodontal treatment decreases levels of antibodies to *Porphyromonas gingivalis* and citrulline in patients with rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Periodontol* 84 (12), e74–84.
- Ortiz P, Bissada NF, Palomo L, et al. Periodontal therapy reduces the severity of active rheumatoid arthritis in patients treated with or without tumor necrosis factor inhibitors. *J Periodontol.* (2009). 80:535-540. .
- Pischon N, Pischon T, Kroeger J et al. (2008). Association among rheumatoid arthritis, oral hygiene, and periodontitis. *J Periodontol* 79 (6), 979–86.
- Pociot F, Briant L, Jongeneel CV et al. (1993). Association of tumor necrosis factor (TNF) and class II major histocompatibility complex alleles with the secretion of TNF-alpha and TNF-beta by human mononuclear cells: a possible link to insulin-dependent diabetes mellitus. *European Journal of Immunology* 33, 224–231.
- Qiao Y, Wang Z, Li Y, et al. Rheumatoid arthritis risk in periodontitis patients: a systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine.* (2020). 87:556-564. .
- Quirke AM, Lugli EB, Wegner N, et al. Heightened immune response to autocitrullinated *Porphyromonas gingivalis* peptidylarginine deiminase: a potential mechanism for breaching immunologic tolerance in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* (2014). 73:263-269. .

- Rantapaa-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* (2003). 48:2741-2749. .
- Ribeiro J, Leao A, Novaes AB. Periodontal infection as a possible severity factor for rheumatoid arthritis. *J Clin Periodontol.* (2005). 32:412-416. .
- Sanchez-Pernaute O, Filkova M, Gabuzda D, et al. Citrullination enhances the pro-inflammatory response to fibrin in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Ann Rheum Dis.* (2013). 72:1400-1406. .
- Sandal I, Karydis A, Luo J, et al. Bone loss and anti-citrullinated protein antibodies in mice induced by *Porphyromonas gingivalis* infection. *PLoS One.* (2016). 11:e0168276. .
- Schmickler J, Rupprecht A, Patschan S, et al. Cross-sectional evaluation of periodontal status and microbiologic and rheumatoid parameters in a large cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Periodontol.* (2017). 88:368-379. .
- Schulz S, Pischon N, Hannig C, et al. Rheumatoid arthritis susceptibility genes PTPN22, PADI4, and CTLA4 and periodontal disease. *J Periodontol.* (2019). 90:1320-1328. .
- Shapira L, Soskolne WA, Sela MN, Offenbacher S, Barak V. The secretion of PGE2, IL-1 beta, IL-6, and TNF alpha by adherent mononuclear cells from early onset periodontitis patients. *J Periodontol.* (1994). 65:139-146. .
- Shimada A, Kobayashi T, Ito S et al. (2016). Expression of anti-*Porphyromonas gingivalis* peptidylarginine deiminase immunoglobulin G and peptidylarginine deiminase-4 in patients with rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Periodontal Res* 51 (1), 103–11.

- Sorsa T, Tjaderhane L, Konttinen YT, et al. Matrix metalloproteinases: contribution to pathogenesis, diagnosis and treatment of periodontal inflammation. *Ann Med*. (2006). 38:306-321. .
- Tilley BC, Alarcon GS, Heyse SP et al. (1995). Minocycline in rheumatoid arthritis. A 48-week, double-blind, placebo-controlled trial. MIRA Trial Group. *Ann Intern Med* 122 (2), 81–9.
- van Venrooij WJ, van Beers JJ, Pruijn GJ. (2008). Anti-CCP antibody, a marker for the early detection of rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 1143, 268–85.
- Vitkov L, Klappacher M, Hannig M, Krautgartner WD. Extracellular neutrophil traps in periodontitis. *J Periodontal Res*. (2009). 44:664-672. .
- Vossenaar ER, Zendman AJ, van Venrooij WJ, Pruijn GJ. (2003). PAD, a growing family of citrullinating enzymes: genes, features and involvement in disease. *BioEssays* 25 (11), 1106–18.
- Wegner N, Lundberg K, Kinloch A, et al. Autoimmunity to specific citrullinated proteins gives the first clues to the etiology of rheumatoid arthritis. *Immunol Rev*. (2010). 233:34-54. .
- Wegner N, Wait R, Sroka A, et al. Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and alpha-enolase: implications for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. (2010). 62:2662-2672. .
- Weyand CM, McCarthy TG, Goronzy JJ. (1995). Correlation between disease phenotype and genetic heterogeneity in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 95 (5), 2120–6.

Wright HL, Moots RJ, Bucknall RC, Edwards SW. Neutrophil function in inflammation and inflammatory diseases. Rheumatology (Oxford). (2010). 49:1618-1631.

**PERİODONTOLOJİ ALANINDA BİLİMSEL
ARAŞTIRMALAR**

yaz
yayınları

YAZ Yayınları
M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar / AFYONKARAHİSAR
Tel : (0 531) 880 92 99
yazyayinlari@gmail.com • www.yazyayinlari.com