
AKADEMİK PERSPEKTİFTEN PERİODONTOLOJİ

Editör: Doç.Dr. Mustafa Özay USLU



yaz
yayınları

Akademik Perspektiften Periodontoloji

Editör

Doç.Dr. Mustafa Özay USLU

yaz
yayınları

2025

Akademik Perspektiften Periodontoloji

Editör: Doç.Dr. Mustafa Özay USLU

© 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 978-625-5838-16-2

Haziran 2025 – 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

info@yazyayinlari.com

İÇİNDEKİLER

Psikoaktif Maddelerin Oral Sağlığa Etkisi	1
<i>Mustafa Özay USLU, Kevser DOĞAN</i>	
Eksozomların Periodontal Tedavide Yeri.....	28
<i>Sevilay YEĞİNOĞLU, Hasan SOLMAZ, Tahir KAHRAMAN</i>	
Dental İmplant Yüzey Modifikasyonları.....	50
<i>Helin ÇİÇEK, Halil İbrahim ŞIK</i>	
Periodontal Ligament Kök Hücreler: İzolasyon ve Karakterizasyon	69
<i>Elif Mercan TOPCU, Sema Nur SEVİNÇ GÜL</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."

PSİKOAKTİF MADDELERİN ORAL SAĞLIĞA ETKİSİ

Mustafa Özay USLU¹

Kevser DOĞAN²

1. GİRİŞ

İnsanlar, ilk çağlardan beri uyarılmak veya rahatlamak, uyumak veya uykuyu önlemek, olağan algılamaları güçlendirmek veya halüsinasyonlar üretmek amacıyla maddelere başvurmuşlardır. Meditasyon ve hipnoza ek olarak, maddeler de bir insanın bilinç durumunda değişiklik yaratmak amacıyla kullanılabilir. *Madde*" kelimesi, bir organizmada kimyasal değişikliklere neden olan her türlü maddeyi (yiyecekler hariç) tanımlamak için kullanılmaktadır. **Psikoaktif maddeler** ise davranışı, bilinci ve/veya duygu durumunu etkileyen maddeleri ifade eder.

Psikoaktif maddeler yalnızca esrar, eroin ve amfetaminler gibi yasa dışı uyuşturucular ile sınırlı değildir, aynı zamanda sakinleştiriciler ve uyarıcılar gibi yasal ilaçlar da bunlara dahildir. Aşına olduğumuz, yaygın olarak kullanılan alkol, sigara ve kafein de bu kategoriye dâhildir.

Bir maddenin yasal olup olmaması, onun taşıdığı riskleri ve tehlikeleri tam olarak göstermemektedir. Ruhsal bozuklukların

¹ Doç. Dr., Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, ozay.uslu@alanya.edu.tr Antalya, Türkiye, ORCID: 0000-0002-9707-1379.

² Arş Gör, Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, kevser.dogan@alanya.edu.tr, ORCID: 0009-0003-9418-7258.

tedavisinde yararlanılan ilaçlar da, duygu durumunu ve davranışı etkilediğinden psikoaktif olarak değerlendirilebilir.

2. PSİKOAKTİF MADDELER

Merkezi Sinir Sistemini baskılayanlar

Alkol

Barbitüratlar

Benzodiazepinler (diazem, xanax, vb)

Akineton

Uçucu maddeler (İnhalanlar)

Tiner

Uçucu yağlar

Obiyatlar(Narkotik Maddeler)

Opium ve türevleri

Morfin

Kodein

Eroin

Metadon

Madde bağımlılığı üç temel özellikle tanımlanır:

Tolerans – Kişi, maddeyi kullanmaya devam ettikçe aynı etkiyi elde edebilmek için giderek daha yüksek dozlarda almak zorunda kalır.

Yoksunluk – Madde kullanımının kesilmesi durumunda birey, fiziksel ve psikolojik olarak rahatsız edici yoksunluk belirtileri yaşar.

Zorlanımlı (Kompulsif) Kullanım – Kişi, maddeyi başlangıçta planladığından daha fazla tüketir, kullanımını kontrol etmeye çalışsa da başaramaz ve zamanının büyük bir kısmını maddeyi elde etmeye, kullanmaya veya etkilerinden kurtulmaya harcar.

2.1. Merkezi Sinir Sistemini baskılayanlar

2.1.1. Alkol

Merkezi sinir sistemini baskılayarak sedasyon, koordinasyon bozukluğu ve bilinç bulanıklığına neden olur.

Alkol ve diğer uyuşturucular (AOD) dahil olmak üzere psikoaktif maddelerin zararlı veya tehlikeli kullanımı çeşitli hastalıklara, üretken yılların kaybına ve erken ölüme katkıda bulunur (1).

Alkol, birçok kişi tarafından daha sosyal olarak kabul edilebilir bir uyuşturucu olarak görülüyor ve yüzyıllardır birçok kültürde yaygın olarak kullanılıyor. Ancak alkolün toplumlar üzerinde sosyal ve ekonomik yükler yaratmasının yanı sıra çok çeşitli hastalıklara neden olduğu da biliniyor (1). Tıpkı alkolün sistemik sağlık üzerindeki zararlı etkisini destekleyen güçlü kanıtlar gibi, son birkaç on yılda alkol tüketiminin veya bağımlılığının ağız boşluğu ve periodontal dokular üzerindeki olası olumsuz etkileri de bildirilmiştir (2). Alkol ve uyuşturucu bağımlısı olan kişiler, diş bakımına sınırlı erişim, kötü beslenme, kötü ağız hijyeni alışkanlıkları, ağız sağlığı ve genel sağlık bakımının eksikliği gibi çeşitli nedenlerle ağız sağlığının tehlikeye girme riski altındadır. Dahası, maddelerin kendilerinin dişler ve ağız mukozası üzerinde bruksizm, diş kaybı, periodontal hastalık, ağız kokusu, stomatit ve ağız kanserine yol açan etkileri vardır (3).

Yapılan bir çalışmada Alkol kullananlarda periodontitisin daha şiddetli olduğu, hastalığın ortaya çıkma olasılığının alkol

tüketim sıklığıyla orantılı olarak arttığı (4) periodontal tedaviye daha fazla ihtiyaç duyulduğu bildirilmiştir (5).

Alkol bağımlılarında klinik ataşman kaybı riski artmıştır. Ataşman kaybı, alkol bağımlılarında alkol kullanmayanlara kıyasla önemli ölçüde yüksekti. Tezal M ve ark., alkol içme sıklığı ile klinik ataşman kaybı (CAL) arasında önemli bir ilişki olduğunu bildirmiştir (6).

Khocht A (7) ve ark., alkoliklerde toplum kontrollerine kıyasla benzer bir ileri klinik periodontal ataşman kaybı (≥ 5 mm) bildirmiştir.

Yüksek kan gama glutamiltranspeptidaz (GGTP) seviyeleri ile gösterildiği gibi, kalıcı alkol kötüye kullanımının ataşman kaybı ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Ek olarak, alkoliklerde daha fazla ataşman kaybı, sitokin üretimindeki anormalliklerin bir sonucu olabilir. Bu sitokin çeşitli hücreler için toksiktir ve apoptozise ve hücre ölümüne yol açabilir (8).

Lages ve ark. (9) Tarafından yapılan çalışmada alkol bağımlılığı olan bireylerin daha yüksek Plak indeksine ve daha yüksek periodontitis şiddetine sahip olduğu vurgulanmıştır. ABD, Wyoming'de hastaneye kaldırılan alkolik hastalar arasında yapılan bir ankette bildirildiği üzere, alkoliklerin ilgili yaşlara göre ulusal ortalamadan üç kat daha fazla kalıcı diş kaybı vardı (10).

Alkol bağımlıları geceleri ağız kuruluğu yaşarlar ve hem kişisel hem de profesyonel sağlık bakımlarını ihmal ederler ve yüksek miktarda rafine karbonhidrat tüketirler; bu, bu kişilerde gözlenen yüksek çürük deneyiminin olası nedeni olabilir (11).

Szabo'ya (12) göre alkol alımı birincil savunma mekanizmalarını azaltarak vücudu daha fazla bakteri büyümesine yatkın hale getirir. Ancak Lages ve ark (9) yaptığı çalışmada

gruplar arasında *Aa* ve *Pg* sayıları farklı değildi. Bu bakteri sayımları periodontitis durumlarıyla uyumlu olarak kabul edilebilse de alkol bağımlılığından etkilenmemiş gibi görünmektedirler (13, 14).

Aşırı ve sürekli alkol kullanımı, bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlara karşı konak yanıtını etkileyebilir ve böylece konak hassasiyetini artırabilir (15)

Birçok çalışma, bakteriyel kökenli metabolik ürünlerin proinflatuar sitokinlerin üretimini artırdığını ve bu artışın periodontitisin şiddetiyle ilişkili olduğunu göstermiştir (4) (16)

Aktif içme ve yoksunluk evresinde artan sitokin konsantrasyonu, AUD'de yükseldiği gösterilen dolaşımdaki LPS seviyelerinin artmasıyla kısmen açıklanabilir (17)

K.Irie ve ark. yaptığı çalışmada kronik alkol tüketiminin periodontal inflamasyonu, oksidatif hasarı ve TNF- α üretimini artırdığını ve polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu ve dişeti oksidatif hasarı üzerinde ek bir etkiye sahip olduğunu, ligatür modelinde periodontal inflamasyonun şiddetini artırdığını göstermektedir (18).

Kronik ağır alkol tüketenlerde, alkolsüz kişilere göre genel olarak daha yüksek miktarda kırmızı (yani, *P. gingivalis*) ve turuncu kompleks (yani, *F. nucleatum*) patojen bulunur (19). *P. gingivalis* ve *F. nucleatum*, tekrar tekrar diş kaybıyla birlikte şiddetli periodontite neden olur (20, 21).

Ağız sağlığı açısından alkol, ağız kanseri için en önemli risk faktörleri arasındadır (22, 23). Alkol, ağız ortamından gelen maddelerin mukozaya nüfuz etme oranında değişikliğe neden olur ve mukozal geçirgenliğin bu şekilde değişmesi karsinogenezde rol oynayabilir (24). Kanıtlar, özellikle genç insanlarda ağız kanserinin artan görülme sıklığının tütün

kullanımından ziyade artan alkol alımıyla ilişkili olduğunu göstermektedir (25).

Artan alkol tüketiminin oral premalign lezyon riskini de artırdığı belirtilirken, alkol kötüye kullanımı öyküsü olan kişilerde oral mukozal lezyonların yaygınlığıyla ilgili veri yetersizliği bulunmaktadır (24). Ağız kanserlerinin çoğu sigara ve alkol tüketen kişilerde ortaya çıksa da alkolün tek başına ağız prekanser lezyonları riskini artırmadığına dair kanıtlar vardır (26) sigara içmenin azaldığı bir dönemde ağız kanseri vakalarının artması(25, 27) dikkati önemli bir faktör olarak alkole geri çekmiştir.

Ağır düzenli alkol tüketimi doğrudan kemik anabolizmasını etkiler (28) (29). Alkol, osteoblastik çaba ve çoğalma üzerindeki toksik sonuçları nedeniyle kemik dokusu oluşumunun baskılanmasını teşvik eder (30).

Son araştırmalar, aşırı alkol tüketimi ve kronik alkol maruziyeti altında, proinflamatuvar sitokinlerin osteoklastogenezi ve yağ hücresi farklılaşmasını önemli ölçüde düzenleyebileceğine dair kanıtlar sağlamıştır (31, 32). IL-6 gen-aktif edilmiş farelere 4 ay boyunca kronik olarak alkol verilmesiyle yapılan bir araştırma, alkolün vahşi tip farelerde serum IL-6 seviyelerini indükleyebileceğini ancak osteoblast fonksiyonu ve kemik oluşumunun histomorfometrik indeksinin IL-6 gen-aktif edilmiş farelerde azaldığını göstermiştir. Daha ileri araştırmalar, RANKL (Nükleer Faktör κ B ligandı Reseptör Aktivatörü) mRNA'sının yalnızca vahşi tip farelerin kemik iliği kültürlerinde ifade edildiğini, diğer gruplarda ifade edilmediğini göstermiştir (32). Bu nedenle, IL-6 üretimi ve RANKL ekspresyonu osteoblast fonksiyonunu ve osteoklastogenezi düzenler ve bu da kemik döngüsünün azalmasına neden olabilir.

2.1.2. Benzodiazepinler

Psikotropik ilaçlar, Merkezi Sinir Sistemi üzerinde etkileri olan çeşitli etki mekanizmaları sunan terapötik ajanlardır (33). Bunlara antidepresanlar, opioidler, sedatif-anksiyolitikler ve antipsikotikler dahildir ve bir dizi ruhsal hastalık ve durumun tedavisinde kullanılır. Sedatif-anksiyolitiklerin yararlı etkilerinin yanı sıra birkaç ortak yan etkileri de vardır. Beklenebileceği gibi, herhangi bir MSS depresanının yüksek dozları solunumu ve kardiyovasküler tonusu baskılayabilir. Kronik kullanım toleransa ve bağımlılığa yol açar ve ani kesilmenin ardından yoksunluk sendromu ortaya çıkar.

Diş hekimliği düşünüldüğünde, psikotropik ilaçların önerisi biraz daha sınırlıdır; bu nedenle kronik orofasiyal ağrı, diş korkusu veya kaygısı, bruksizm ve temporomandibular bozuklukları yönetmek için terapötik bir seçenek olarak düşünülebilirler (34, 35).

Benzodiazepinlerin potansiyel olumsuz MSS depresan etkileri, bu popülasyondaki ilaçların değişen farmakokinetiği göz önüne alındığında yaşlı kişilerde daha da belirginleşebilir. Son olarak, ensefalopatiyi hızlandırabilecekleri için ciddi karaciğer yetmezliğinde de kullanımlarından kaçınılmalıdır (36).

Diş hekimi için endişe verici olan benzodiazepinlerle tek ilaç etkileşimi, makrolid antibiyotiklerin kullanımıdır, örneğin eritromisin. Bu antibiyotikler, çoğu benzodiazepinleri etkisiz hale getiren ve böylece serum seviyelerini yükselten ve yarı ömürlerini uzatan oksidatif reaksiyonları katalize eden CYP3A4 enzimleri için rekabet eder. Lorazepam (Ativan), oksidasyon yerine konjugasyon yoluyla metabolize edildiği için dikkate değer bir istisnadır (37).

Benzodiazepinlerin hepatik metabolizması, CYP 3A4 izoenziminin indükleyicileri tarafından artırılabilir (38). Bu yolla, karbamazepin ve sarı kantaron, benzodiazepinlerin plazma

konsantrasyonunun azalmasına ve dolayısıyla sedasyonun azalmasına neden olur (38-40)

Seçilen diş tedavisi, sadece depresif hastaya karşı daha yüksek derecede özen ve ilgiyi değil, aynı zamanda ilaçlar arasında istenmeyen etkileşimleri önlemek için uygulanan terapötik ajanların ustaca seçilmesini de gerektirir (40)

Diazepam

Diazepam, anksiyete bozukluklarının tedavisinde yaygın olarak kullanılan ve anksiyolitik, sedatif, antikonvülsan ve kas gevşetici özelliklere sahip klasik bir gama-aminobütirik asit-benzodiazepindir (41).

Yakın zamana kadar stresli hayvanlarda diazepamın periodontal hastalıktaki rolünü araştırmak amacıyla bir çalışma yürütülmemiştir. Bunun üzerine Gomes ve ark. psikososyal faktörler ve periodontal hastalık arasındaki sıkı ilişki göz önüne alındığında, şartlandırılmış korku stresine (CFS) tabi tutulan sıçanlarda diazepamın deneysel periodontal hastalık ilerlemesi üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçlayan bir çalışma yapmıştır (42).

Takada ve ark. ligatür kaynaklı periodontitise maruz bırakılan ve kısıtlama stresi altındaki sıçanların artmış alveoler kemik kaybı gösterdiğini doğruladılar. Proinflamatuvar sitokinlerin, özellikle IL-1'in, immünolojik ve psikolojik zorluklara maruz kaldıktan sonra üretildiği bilinmektedir (43).

Psikolojik stresten kaynaklanan immünolojik aktivitedeki azalma (44) periodontal hastalığın gelişiminde de rol oynayabilir çünkü bu faktörler patojenik bakterilerle artan kolonizasyonu ve periodontal ataşmanın parçalanmasını kolaylaştırır.

Sonuç olarak, Gomes ve ark. yaptığı çalışma diazepam tedavisinin CFS'ye tabi tutulan sıçanlarda kemik kaybını azalttığını göstermektedir. Bu etki kısmen diazepam tedavisini

takiben hipokampüste gözlenen IL-1 β veya IL-6 seviyelerinin azalmasının bir sonucu olabilir (42).

Benzodiazepinlerin, özellikle oral yoldan, bilinen kötüye kullanımına rağmen, inhalasyon ergenler arasında yaygın bir kötüye kullanım yöntemi olmaya devam etmektedir. İnhalan uyuşturucu madde kötüye kullanımı, burun boşluğu ve üst aerodigestif yol nekrozu dahil olmak üzere sinonazal ve pulmoner komplikasyonlara neden olabilir. Bu olgu sunumu, burun tıkanıklığı ile gelen ve daha sonra alprazolam (Xanax®) inhalasyonu ile ilişkili endonazal nekroz teşhisi konulan 26 yaşında bir erkeğe odaklanmaktadır (45).

26 yaşında sağlıklı bir erkek hasta 4 haftadır devam eden burun tıkanıklığı şikayetiyle başvurdu. Başlangıçta uyuşturucu kullanımını inkar etti. Nazal endoskopide, sol burun boşluğunun beyazımsı ve koyu nekrotik görünümlü dokularla dolu olduğu, ayrıca tamamen nekrotik alt konka ve kısmen nekrotik orta konka ile birlikte şiddetli bir septum sağa doğru sapması görüldü. Debridman yapıldı ve tuzlu su gargaralarıyla birlikte amoksisilin reçete edildi. Ancak 2 hafta sonra bulgulara herhangi bir iyileşme gözlenmedi. Paranasal sinüslerin bilgisayarlı tomografi taramasında, esas olarak sol tarafta mukozal doku kalınlaşması ve maksiller sinüsün hafif bazal mukozal kalınlaşması görüldü.



Resim 1 (45).

Detaylı sorgulamada hasta kronik olarak burun yoluyla alprazolam (Xanax®) dumanı soluduğunu itiraf etti. Biyopside nekrotik doku parçaları ve nekroinflamatuvar artıklar, granülasyon dokusu ve belirsiz yapıda polarize edilebilir yabancı madde parçaları ortaya çıktı.

6 ay boyunca inhalan kullanımından tamamen uzak durulduktan sonra bulgular tamamen çözüldü ve daha önce gözlenen nekroz devam etti. Bu olgu sunumunda, hasta alprazolamı inhalant olarak kullanmış ve haftalarca kullandıktan sonra lateral nazal duvar ve konkalarda şiddetli nekrozla başvurmuştur. Reaksiyonun esas olarak alprazolam kullanımından veya inaktif bileşiklerden birinden kaynaklandığı varsayılmaktadır. BZD'lerin etkisini artıran gama-aminobütirik asit tipi A, uyarılabilir nöronal membranların hiperpolarizasyonu ile bağlantılıdır (45).

Reissig ve diğerleri tarafından yapılan bir farmakolojik çalışma, subjektif etkinin başlamasına kadar geçen sürenin kısalması nedeniyle inhalasyon yoluyla alınan alprazolamın oral yoldan alınana göre daha fazla bağımlılık yaratabileceğini göstermiştir (46).

2.2. Uçucu maddeler

2.2.1. Tiner

Tiner, boya inceltici ve temizleyici olarak yaygın kullanılan güçlü bir kimyasal çözücüdür. Genel olarak, tinerin insan sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri iyi belgelenmiş olsa da, spesifik olarak diş eti üzerindeki etkileri hakkında doğrudan bilimsel makaleler sınırlıdır. Ancak, tinerin genel toksik etkileri göz önüne alındığında, ağız ve diş eti sağlığı üzerindeki potansiyel zararları şu şekilde özetlenebilir:

Kimyasal Yanıklar ve Tahriş: Tinerin doğrudan ağız mukozası veya diş etleriyle teması, kimyasal yanıklara, tahrişe ve

ülserasyonlara neden olabilir. Bu tür lezyonlar, enfeksiyon riskini artırır ve iyileşme süreci ağırlı olabilir.

Sistemik Toksisite: Tinerin yutulması veya solunması, merkezi sinir sistemi depresyonu, solunum yetmezliği ve hatta ölüm gibi ciddi sistemik toksik etkilere yol açabilir. Bu nedenlerle, tiner gibi kimyasal maddelerle çalışırken koruyucu ekipman kullanmak, iyi havalandırılan ortamlarda bulunmak ve ağız ile temasından kaçınmak hayati önem taşır. Eğer tiner ağızla temas ederse, derhal bol su ile durulmalı ve bir sağlık kuruluşuna başvurulmalıdır.

2.2.2. Uçucu yağlar

Uçucu madde kullanımı, özellikle gençler arasında yaygın bir sorundur ve genel sağlık üzerinde ciddi olumsuz etkilere yol açabilir. Ancak, uçucu madde kullanımının ağız sağlığı üzerindeki spesifik etkileri hakkında sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Mevcut literatürde, uçucu madde bağımlılığı ile ilgili kardiyak komplikasyonlara odaklanan bir olgu sunumu bulunmaktadır. Bu çalışmada, yapıştırıcı madde inhalasyonuna bağlı olarak atriyal flutter gelişen 16 yaşındaki bir genç hasta incelenmiştir. Bu olgu, uçucu madde kullanımının ciddi kardiyak aritmilere yol açabileceğini göstermektedir (47).

Ayrıca, bazı uçucu yağların ağız patojenlerine karşı antimikrobiyal etkilerini değerlendiren çalışmalar da mevcuttur. Bu çalışmalarda, *Salvia officinalis* L., *Pimpinella anisum* L., *Eucalyptus globulus* L., *Matricaria recutita* L. ve *Achillea millefolium* L. gibi bitkilerden elde edilen uçucu yağların, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguinis*, *Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium striatum*, *Candida albicans* ve *Candida krusei* gibi ağız patojenlerine karşı orta düzeyde antimikrobiyal aktivite gösterdiği bulunmuştur. Bu yağların minimum inhibisyon konsantrasyonları 0.625 ile 20 mg/mL arasında değişmektedir. Ayrıca, *Matricaria recutita* uçucu yağının

tetrasiklin ile kombinasyonunda *Staphylococcus aureus*'a karşı sinerjik etki gösterdiği tespit edilmiştir

Sonuç olarak, uçucu madde kullanımının ağız sağlığı üzerindeki etkileri hakkında daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Mevcut veriler, uçucu madde kullanımının ciddi kardiyak komplikasyonlara yol açabileceğini ve bazı uçucu yağların ağız patojenlerine karşı antimikrobiyal etkilerinin olduğunu göstermektedir (48)

2.3. Opiyatlar

"Opiyat" terimi, *Papaver somniferum* haşhaş çiçeğinin tabanından elde edilen afyon, morfin, diasetilmorfin (eroin) ve kodein gibi doğal bileşikleri ifade eder. Buna karşılık, opioidler kimyasal işlemlerle sentezlenir ve metadon, oksikodon ve fentanil içerir. Opiyatlar, antik çağlardan beri ağrıyı hafifletmek ve öforiyi tetiklemek için kullanılmıştır (49).

Dünya çapında en yaygın kullanılan yasadışı uyuşturucular esrar, opioidler ve uyarıcılardır (50). Geniş bir terim olan opioid, metadon gibi bu ailenin sentetik türevlerini de içerir. Afyon ilacı kullanıcılarında diş kaybı, diş çekimi (51) ve özellikle düz ve servikal yüzeylerde yaygın diş çürümesi yaygındır (52). Dahası, bu hastalarda tükürük hipofonksiyonu kserostomiye, ağız yanmasına, tat bozukluğuna, yeme zorluklarına, mukozal enfeksiyonlara ve periodontal hastalıklara yol açar (53). Periodontal hastalıklar genellikle yetişkin periodontitisi şeklinde görülür, ancak nekrotizan gingivitis raporları da vardır (54).

Önceki çalışmalar, bunları kullanan kişiler için bazı uyuşturucuların olumsuz sağlık sonuçlarını vurgulamıştır (50). Özellikle ağız sağlığı ile ilgili olarak, uyuşturucu kullanan kişilerin (PWUD) yüksek şeker alımına sahip olduğuna dair kanıtlar vardır (55). Birkaç çalışma, uzun süreli uyuşturucu kullanımına maruz kalanların yüksek şeker alımına daha duyarlı

olduğunu göstermektedir . Bu çalışmalara göre, opioid gibi ilaçları kronik olarak kullanan kişilerde şekerli gıda tüketimi daha yüksek ve kompleks karbonhidratlar, meyveler, sebzeler ve balıktan elde edilen yağlar daha az tüketilmektedir

İnsanlar tarafından opioid uyuşturucu kullanımının uzun tarihi boyunca, opioidlerin güçlü analjezikler olduğu, ancak bağımlılığa neden olabileceği bilinmektedir. Ayrıca, şiddetli ve kısa süreli ağrının opioid tedavisi sırasında bağımlılığın yalnızca nadiren ortaya çıktığı gözlemlenmiş ve artık çok sayıda rapor ve çalışma ile desteklenmiştir (56). Ancak, opioidler kronik ağrısı olan hastalara genişletildiğinde ve terapötik opioid kullanımı şiddetli ve kısa süreli ağrısı olan hastalarla sınırlı olmadığında, ağrının opioid tedavisinden doğrudan kaynaklanan kompulsif opioid arayışı ve bağımlılık daha görünür hale gelir (56).

Diş hekimleri, acil ve birincil basamak hekimleri, hekim yardımcıları ve reçete yazma yetkisine sahip hemşire uygulayıcıları tarafından hem akut hem de kronik ağrı yönetimi için reçete edilen opioid analjezikler, son zamanlarda politika yapıcılar, klinisyenler ve hasta bakım savunucuları tarafından ilgi görmeye devam etmektedir. Bunun nedeni, artan kullanımları ve ilişkili kötüye kullanım, suistimal ve bağımlılık potansiyelleridir (56).

ABD'de dağıtılan opioidlerin yaklaşık %11'i, akut ağrının belirgin inflamatuvar mekanizmalarına rağmen, diş hekimleri tarafından orofasiyal ağrı için reçete edilmektedir (57). NSAID'ler genellikle akut orofasiyal ağrı için daha etkilidir ve yan etki potansiyeli daha düşüktür (58) ve akut ağrı için uygulandığında nadiren ciddi morbidite veya mortaliteye neden olurlar (59). Önceki araştırmalar, kötüye kullananların çoğunluğunun reçeteli opioidleri kendi başlarına veya kendilerine opioid reçete edilmiş arkadaşlarından ve akrabalarından aldıklarını bildirdiğini göstermektedir (60).

Diş hekimliğinde opioidlere güvenilmesi yetersiz kanıtlara dayanmaktadır. Klinik deneyler, steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçların (NSAID'ler) ve parasetamolün birleştirilmesinin, kötüye kullanım ve olumsuz sonuçlar gibi ek riskler olmaksızın diş çekimleri için opioidlere benzer bir analjezi sağladığını bulmuştur (61).

2.3.1. Heroin

Heroin bağımlılığı kardiyovasküler, solunum, merkezi sinir sistemi, gastrointestinal ve genitoüriner sistemler dahil olmak üzere çeşitli vücut sistemleri üzerinde olumsuz etkilerle ilişkilidir. Ayrıca, intravenöz (IV) heroin bağımlılarının yaklaşık %40'ı ve %17'si sırasıyla bir tür hepatit ve insan immün yetmezlik virüsüne maruz kalmıştır (62).

Eroin kullanıcılarında kötü ağız sağlığı çeşitli nedenlere bağlanabilir. Eroine duygusal ve fiziksel bağımlılıkla ilişkili kişisel ihmal, diş bakımı konusunda olumsuz tutumlara, kötü ağız hijyeni alışkanlıklarına ve ağız sağlığı hakkında genel farkındalığın düşük olmasına yol açar (62).

Eroin kullanıcıları çürük ve periodontal hastalıklar açısından zayıf ağız sağlığı göstermektedir (63). Eroin enjektörleri üzerinde yapılan bir çalışmada, bu hastaların ağız hijyenlerinden bağımsız olarak ilerleyici diş çürüklerinden muzdarip olduğu bildirilmiştir (64). Tipik servikal lezyonlardan daha geniş bir alanı kaplayan bu hastalardaki çürükler daha koyu renklidir ve genellikle bukkal ve labial yüzeylerle sınırlıdır. Bu model, eroin kötüye kullanımı için patognomonik olabilir (65).

Eroin bağımlıları genellikle kişisel ihmal, diş kaygısı ve eroinin analjezik ve zihinsel kopma etkileri nedeniyle diş ağrısının maskelenmesi nedeniyle ileri düzeyde diş hastalığıyla başvururlar (62).

2.3.2. Kodein

Kodein, haşhaş bitkisinden elde edilen afyonda bulunması nedeniyle doğal bir opioid olarak sınıflandırılan bir analjeziktir. Kodein, Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) temel yetişkin ilaçları listesinde yer almaktadır ancak 2011 yılında çocuklar için listeden çıkarılmıştır. Kodein, dünya çapında kullanıldığı ülke sayısına bakılırsa en sık alınan opioid ilaçtır (66). Hastalar genellikle kodeini zararlı olarak algılamazlar (67). "Purple drank", gençler arasında yaygın olarak kullanılan ve Amerikan rapçiler ve sosyal ağlar tarafından popüler hale getirilen tehlikeli bir halüsinojenik kokteyldir (68). Kodein ayrıca desomorfının (krokodil) yasadışı sentezi için bir substrat görevi görebilir. Kodein bazlı öksürük şurubu, prometazin gibi antihistaminikler ve sodayı birleştirir (66).

Kodein, öksürüğü tedavi etmek için kullanılır. Hafif ila orta şiddette ağrı için kodein genellikle parasetamol veya ibuprofen gibi bir NSAID ile kombine ilaç olarak kullanılır. İlaç genellikle öksürük ve soğuk algınlığı için prometazin veya salisilik asit gibi bir NSAID ile kombine ürün olarak mevcuttur (69). Kodein bağımlılığı, genel sağlık üzerinde çeşitli olumsuz etkilere yol açabilir ve ağız sağlığı da bu etkilerden biridir. Kodein, bir opioid olarak, ağız kuruluğuna (xerostomia) neden olabilir. Ağız kuruluğu, tükürük üretiminin azalmasıyla karakterizedir ve tükürük, ağız içindeki bakterileri kontrol etmek, yiyecek artıklarını temizlemek ve diş minesini korumak için önemlidir. Tükürük eksikliği, diş çürükleri ve diş eti hastalıkları riskini artırır.

2.3.3. Metadon

Opioid bağımlılığının tedavisi için reçete edilen sentetik ve güçlü bir opioid agonisti ilaç olan metadon, oral yoldan verilir ve uzun yarı ömrü yoksunluk semptomlarını önler (53). Metadon idame döneminden sonra tamamen uyuşturucudan uzak durmak

ana hedeftir, ancak hastalarda tekrarlamalar alışılmadık bir durum değildir (70).

Ömür boyu metadon kullanımının bir diğer önemli hedefi, olası tedavi ihtiyaçları ve sosyal yeniden entegrasyon konusunda farkındalığın artırılması ve yasadışı uyuşturucu suçlarıyla ilişkili maliyetlerin azaltılmasıdır (70).

Opioid bağımlılığının yönetimi için metadon idame tedavisi, klinik personeli tarafından yakın gözetim altında metadon solüsyonu ile günlük dozlama gerektiren bir ikame terapisi (63).

Metadon tedavisi görmüş veya görmekte olan eski eroin kullanıcıları arasında çürük ve periodontal hastalık görülme sıklığı genel nüfusa göre daha yüksektir (70). Bunun birçok nedeni vardır; bunlar arasında hastaların değişen zihinsel durumları nedeniyle ağız sağlığı konusunda endişe duymamaları, yasadışı uyuşturucular veya metadon nedeniyle oluşan hasar veya diğer nedenlerle (örneğin yoksulluk veya diyet sorunları) farklı ağız sağlığı bakım ihtiyaçları yer alır (63). Bu bireyler arasında ağız sağlığı sorunlarının izlenmesi, önlenmesi ve tedavisi için etkili yaklaşımlara acil ihtiyaç vardır (63).

Opioid ilaçlar doğrudan immünolojik eksikliğe neden olmaktan sorumludur: çeşitli lökositlerde yüzey opioid reseptörleri tanımlanmıştır, ancak bu değişikliklerden sorumlu mekanizmalar henüz tanımlanmamıştır (53). Bu nedenle, zayıflamış bir bağışıklık sistemi ağız boşluğundaki asit direncini etkileyebilir (71). Uzun süreli eroin kullanımı endokrin sistem bozukluklarına ve periodontal yıkıma neden olur, humoral ve hücrel bağışıklığa zarar verir ve periodontal hastalığı kötüleştirir (72).

Uyuşturucu bağımlılığı tedavisi sırasında kullanılan diğer bazı ilaçlar arasında antidepresanlar (trisiklik, seçici serotonin geri alım inhibitörleri), şizofreni tedavisinde kullanılan

fenotiyazinler gibi antipsikotikler ve diazepam gibi anti-anksiyete ilaçları bulunur. Tükürük bezi hipofonksiyonu ve buna bağlı olarak ağız kuruluğu gibi yan etkileri vardır ve bu da ağız sağlığı üzerinde olumsuz etkilere neden olur (73). Ek olarak, enjekte eden uyuşturucu kullanıcıları arasında HIV'in daha yaygın olması (74) göz önüne alındığında , dideoksiinozin ve proteaz inhibitörleri gibi anti-HIV ilaçları da ağız kuruluğu yan etkisine sahip olabilir (75). Kserojenik hastalar genellikle çiğneme, yutma, tat alma veya konuşma ile ilgili sorunlar yaşarlar. Çatlamış dudaklar, eritemli mukoza ve yaralar, diş çürümesi ve periodontitis geliştirebilirler. Ağız kokusu da bu hastalarda yaygın bir bulgudur (76).

KAYNAKÇA

1. Marques TC, Sarracini KL, Cortellazzi KL, Mialhe FL, de Castro Meneghim M, Pereira AC, et al. The impact of oral health conditions, socioeconomic status and use of specific substances on quality of life of addicted persons. BMC Oral Health. 2015;15:38.
2. Amaral Cda S, Vettore MV, Leão A. The relationship of alcohol dependence and alcohol consumption with periodontitis: a systematic review. J Dent. 2009;37(9):643-51.
3. Gupta T, Shah N, Mathur V, Dhawan A. Oral health status of a group of illicit drug users in Delhi, India. Community dental health. 2012;29(1):49.
4. Lages EJ, Costa FO, Lages EM, Cota LO, Cortelli SC, Nobre-Franco GC, et al. Risk variables in the association between frequency of alcohol consumption and periodontitis. J Clin Periodontol. 2012;39(2):115-22.
5. Park JB, Han K, Park YG, Ko Y. Association between alcohol consumption and periodontal disease: the 2008 to 2010 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. J Periodontol. 2014;85(11):1521-8.
6. Tezal M, Grossi SG, Ho AW, Genco RJ. The effect of alcohol consumption on periodontal disease. Journal of Periodontology. 2001;72(2):183-9.
7. Khocht A, Janal M, Schleifer S, Keller S. The influence of gingival margin recession on loss of clinical attachment in alcohol-dependent patients without medical disorders. Journal of periodontology. 2003;74(4):485-93.
8. Felver ME, Mezey E, McGuire M, Mitchell MC, Herlong HF, Veech GA, et al. Plasma tumor necrosis factor α predicts decreased long-term survival in severe alcoholic hepatitis.

- Alcoholism: Clinical and Experimental Research. 1990;14(2):255-9.
9. Lages EJ, Costa FO, Cortelli SC, Cortelli JR, Cota LO, Cyrino RM, et al. Alcohol Consumption and Periodontitis: Quantification of Periodontal Pathogens and Cytokines. J Periodontol. 2015;86(9):1058-68.
 10. Dunkley RP, Carson RM. Dental requirements of the hospitalized alcoholic patient. The Journal of the American Dental Association. 1968;76(4):800-3.
 11. Dasanayake AP WS, Harris CK, Cooper DJ, Peters TJ, Gelbier S. Tooth decay in alcohol abusers compared to alcohol and drug abusers. 2012.
 12. Szabo G. Consequences of alcohol consumption on host defence. Alcohol and alcoholism. 1999;34(6):830-41.
 13. Nonnenmacher C, Dalpke A, Rochon J, Flores-de-Jacoby L, Mutters R, Heeg K. Real-time polymerase chain reaction for detection and quantification of bacteria in periodontal patients. J Periodontol. 2005;76(9):1542-9.
 14. Kuboniwa M, Amano A, Kimura KR, Sekine S, Kato S, Yamamoto Y, et al. Quantitative detection of periodontal pathogens using real-time polymerase chain reaction with TaqMan probes. Oral Microbiol Immunol. 2004;19(3):168-76.
 15. Amaral Cda S, Luiz RR, Leão AT. The relationship between alcohol dependence and periodontal disease. J Periodontol. 2008;79(6):993-8.
 16. Tanaka S, Fakher M, Barbour S, Schenkein H, Tew J. Influence of proinflammatory cytokines on Actinobacillus actinomycetemcomitans specific IgG responses. Journal of periodontal research. 2006;41(1):1-9.

17. Adams C, Conigrave JH, Lewohl J, Haber P, Morley KC. Alcohol use disorder and circulating cytokines: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun.* 2020;89:501-12.
18. Irie K, Tomofuji T, Tamaki N, Sanbe T, Ekuni D, Azuma T, et al. Effects of ethanol consumption on periodontal inflammation in rats. *J Dent Res.* 2008;87(5):456-60.
19. Oliveira LM, Antoniazzi RP, Demarco FF, Zanatta FB. Differences in the subgingival microbial composition associated with alcohol intake: A systematic review. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research.* 2023;13(2):259-66.
20. Groeger S, Zhou Y, Ruf S, Meyle J. Pathogenic mechanisms of *Fusobacterium nucleatum* on oral epithelial cells. *Frontiers in Oral Health.* 2022;3:831607.
21. Noor S, Gasmi A. *Porphyromonas gingivalis* in the Development of Periodontitis: Impact on Dysbiosis and Inflammation. *Archives of Razi Institute.* 2022;77(5):1539.
22. Campisi G, Margiotta V. Oral mucosal lesions and risk habits among men in an Italian study population. *Journal of oral pathology & medicine.* 2001;30(1):22-8.
23. Harris C, Warnakulasuriya K, Cooper D, Peters T, Gelbier S. Prevalence of oral mucosal lesions in alcohol misusers in south London. *Journal of oral pathology & medicine.* 2004;33(5):253-9.
24. O'Sullivan E. Prevalence of oral mucosal abnormalities in addiction treatment centre residents in Southern Ireland. *Oral oncology.* 2011;47(5):395-9.

25. Hindle I, Downer M, Moles D, Speight P. Is alcohol responsible for more intra-oral cancer? Oral oncology. 2000;36(4):328-33.
26. Jaber M, Porter S, Scully C, Gilthorpe M, Bedi R. The role of alcohol in non-smokers and tobacco in non-drinkers in the aetiology of oral epithelial dysplasia. International journal of cancer. 1998;77(3):333-6.
27. Tarvainen L, Suuronen R, Lindqvist C, Malila N. Is the incidence of oral and pharyngeal cancer increasing in Finland? An epidemiological study of 17 383 cases in 1953–1999. Oral diseases. 2004;10(3):167-72.
28. Santonocito S, Polizzi A, Palazzo G, Indelicato F, Isola G. Dietary Factors Affecting the Prevalence and Impact of Periodontal Disease. Clin Cosmet Investig Dent. 2021;13:283-92.
29. Cheng M, Tan B, Wu X, Liao F, Wang F, Huang Z. Gut microbiota is involved in alcohol-induced osteoporosis in young and old rats through immune regulation. Frontiers in cellular and infection microbiology. 2021;11:636231.
30. Cardoso de Sousa M, Vegian M, Biserra MA, Costa BCA, Camargo SEA, Rode SM, et al. Influence of Chronic Alcohol Use on Osteoblastic Differentiation of Bone Marrow Cells, Bone Properties, and Hepatic and Renal Morphology of Rats. ScientificWorldJournal. 2018;2018:2494918.
31. Dai J, Lin D, Zhang J, Habib P, Smith P, Murtha J, et al. Chronic alcohol ingestion induces osteoclastogenesis and bone loss through IL-6 in mice. The Journal of clinical investigation. 2000;106(7):887-95.

32. Yao Z, Zhang J, Dai J, Keller E. Ethanol activates NFκB DNA binding and p56lck protein tyrosine kinase in human osteoblast-like cells. *Bone*. 2001;28(2):167-73.
33. Becker DE. Psychotropic drugs: implications for dental practice. *Anesthesia progress*. 2008;55(3):89.
34. Cruz AJS, Martins MAP, de Aguiar DR, Santos JS, Sohn W, de Castilho LS, et al. High prevalence of potential psychotropic drugs interactions among Brazilian dental patients. *Oral Diseases*. 2024;30(3):1606-13.
35. Bendtsen L, Zakrzewska JM, Heinskou TB, Hodaie M, Leal PRL, Nurmikko T, et al. Advances in diagnosis, classification, pathophysiology, and management of trigeminal neuralgia. *Lancet Neurol*. 2020;19(9):784-96.
36. Bénard-Larivière A, Noize P, Pambrun E, Bazin F, Verdoux H, Tournier M, et al. Comorbidities and concurrent medications increasing the risk of adverse drug reactions: prevalence in French benzodiazepine users. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(7):869-76.
37. Becker DE. Psychotropic drugs: implications for dental practice. *Anesth Prog*. 2008;55(3):89-99.
38. Hersh EV, Moore PA. Adverse drug interactions in dentistry. *Periodontology 2000*. 2008;46(1).
39. Meechan JG. Polypharmacy and dentistry: I. Introduction and interactions with local anaesthetics and sedative drugs. *Dent Update*. 2002;29(7):325-30.
40. Lambrecht JT, Greuter C, Surber C. Antidepressants relevant to oral and maxillofacial surgical practice. *Ann Maxillofac Surg*. 2013;3(2):160-6.

41. Wei M, Li L, Meng R, Fan Y, Liu Y, Tao L, et al. Suppressive effect of diazepam on IFN-gamma production by human T cells. *Int Immunopharmacol.* 2010;10(3):267-71.
42. Gomes EP, Aguiar JC, Fonseca-Silva T, Dias LC, Moura-Boas KP, Roy A, et al. Diazepam reverses the alveolar bone loss and hippocampal interleukin-1beta and interleukin-6 enhanced by conditioned fear stress in ligature-induced periodontal disease in rats. *J Periodontal Res.* 2013;48(2):151-8.
43. Takada T, Yoshinari N, Sugiishi S, Kawase H, Yamane T, Noguchi T. Effect of restraint stress on the progression of experimental periodontitis in rats. *J Periodontol.* 2004;75(2):306-15.
44. Goshen I, Yirmiya R. Interleukin-1 (IL-1): a central regulator of stress responses. *Front Neuroendocrinol.* 2009;30(1):30-45.
45. Aldahlawi MMS, Marasini A. Alprazolam (Xanax®) Inhalant Misuse: Associated Nasal Necrosis in a Young Healthy Patient. *Saudi Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery.* 2023;25(3):135-7.
46. Reissig CJ, Harrison JA, Carter LP, Griffiths RR. Inhaled vs. oral alprazolam: subjective, behavioral and cognitive effects, and modestly increased abuse potential. *Psychopharmacology.* 2015;232:871-83.
47. Bozabalı S, Ülger Z, Levent E, Özyürek AR. Uçucu madde bağımlısı bir gençte görülen atrial flutter. *Ege Tıp Dergisi.* 2017;56(3):145-7.
48. Öztürk G. Ağız patojenlerine etkili olabilecek bazı uçucu yağların kimyasal bileşimlerinin ve antimikrobiyal aktivitelerinin değerlendirilmesi: Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2017.

49. Regina AC, Goyal A, Mechanic OJ. Opioid Toxicity. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
50. Yazdanian M, Armoon B, Noroozi A, Mohammadi R, Bayat AH, Ahounbar E, et al. Dental caries and periodontal disease among people who use drugs: a systematic review and meta-analysis. BMC Oral Health. 2020;20(1):44.
51. Reece AS. Dentition of addiction in Queensland: poor dental status and major contributing drugs. Aust Dent J. 2007;52(2):144-9.
52. Rees TD. Oral effects of drug abuse. Critical Reviews in Oral Biology & Medicine. 1992;3(3):163-84.
53. Titsas A, Ferguson MM. Impact of opioid use on dentistry. Aust Dent J. 2002;47(2):94-8.
54. Davis RK, Baer PN. Necrotizing ulcerative gingivitis in drug addict patients being withdrawn from drugs. Report of two cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1971;31(2):200-4.
55. Noroozi M, Marshall BDL, Noroozi A, Armoon B, Sharifi H, Farhoudian A, et al. Do needle and syringe programs reduce risky behaviours among people who inject drugs in Kermanshah City, Iran? A coarsened exact matching approach. Drug Alcohol Rev. 2018;37 Suppl 1:S303-s8.
56. Ballantyne JC, LaForge KS. Opioid dependence and addiction during opioid treatment of chronic pain. Pain. 2007;129(3):235-55.
57. Hargreaves K, Abbott P. Drugs for pain management in dentistry. Australian dental journal. 2005;50:S14-S22.
58. Dionne R, Kim H, Gordon S. Acute and chronic dental and orofacial pain. In book: McMahon SB, Koltzenburg M

- (eds). Wall and Melzacks Textbook of pain. Longman group UK limited; 2006.
59. Okunseri C, Dionne RA, Gordon SM, Okunseri E, Szabo A. Prescription of opioid analgesics for nontraumatic dental conditions in emergency departments. *Drug Alcohol Depend.* 2015;156:261-6.
 60. Wright ER, Kooreman HE, Greene MS, Chambers RA, Banerjee A, Wilson J. The iatrogenic epidemic of prescription drug abuse: county-level determinants of opioid availability and abuse. *Drug Alcohol Depend.* 2014;138:209-15.
 61. Moore PA, Hersh EV. Combining ibuprofen and acetaminophen for acute pain management after third-molar extractions: translating clinical research to dental practice. *The Journal of the American Dental Association.* 2013;144(8):898-908.
 62. Abed H, Hassona Y. Oral healthcare management in heroin and methadone users. *Br Dent J.* 2019;226(8):563-7.
 63. Ma H, Shi XC, Hu DY, Li X. The poor oral health status of former heroin users treated with methadone in a Chinese city. *Med Sci Monit.* 2012;18(4):Ph51-5.
 64. Madinier I, Harrosch J, Dugourd M, Giraud-Morin C, Fosse T. [The buccal-dental health of drug addicts treated in the University hospital centre in Nice]. *Presse Med.* 2003;32(20):919-23.
 65. Shekarchizadeh H, Khami MR, Mohebbi SZ, Ekhtiari H, Virtanen JI. Oral Health of Drug Abusers: A Review of Health Effects and Care. *Iran J Public Health.* 2013;42(9):929-40.

66. Garcin L, Le Roch M, Agbessi CA, Lobut JB, Lecoœur A, Benoist G. [Purple drank: A dangerous cocktail]. *Arch Pediatr*. 2016;23(11):1165-8.
67. Singu B, Verbeeck RK. Should Codeine Still be Considered a WHO Essential Medicine? *J Pharm Pharm Sci*. 2021;24:329-35.
68. Miuli A, Stigliano G, Lalli A, Coladonato M, D'Angelo L, Esposito F, et al. "Purple Drank" (Codeine and Promethazine Cough Syrup): A Systematic Review of a Social Phenomenon with Medical Implications. *J Psychoactive Drugs*. 2020;52(5):453-62.
69. Sobczak Ł, Goryński K. Pharmacological Aspects of Over-the-Counter Opioid Drugs Misuse. *Molecules*. 2020;25(17).
70. Lombardo G, Lugoboni F, Signoriello A, Liboni P, Fiorino A, Nocini PF. Assessment of Oral Conditions in Individuals Treated with Methadone: A Research Report. *Oral Health Prev Dent*. 2020;18(1):19-26.
71. Koga-Ito CY, Martins CA, Balducci I, Jorge AO. Correlation among mutans streptococci counts, dental caries, and IgA to *Streptococcus mutans* in saliva. *Braz Oral Res*. 2004;18(4):350-5.
72. Du M, Bedi R, Guo L, Champion J, Fan M, Holt R. Oral health status of heroin users in a rehabilitation centre in Hubei province, China. *Community dental health*. 2001;18(2):94-8.
73. Edgar WM, O'Mullane D, Dawes C. *Saliva and oral health: British Dental Association London*; 2004.
74. Arasteh K, Des Jarlais DC, Perlis TE. Alcohol and HIV sexual risk behaviors among injection drug users. *Drug and alcohol dependence*. 2008;95(1-2):54-61.

75. Scully Cbe C. Drug effects on salivary glands: dry mouth. Oral diseases. 2003;9(4):165-76.
76. Cassolato SF, Turnbull RS. Xerostomia: clinical aspects and treatment. Gerodontology. 2003;20(2):64-77.

EKSOZOMLARIN PERİODONTAL TEDAVİDE YERİ

Sevilay YEĞİNOĞLU¹

Hasan SOLMAZ²

Tahir KAHRAMAN³

1. GİRİŞ

Periodontal hastalıklar, dişleri çevreleyen destek dokuların (dişeti, periodontal ligament, sement ve alveoler kemik) inflamasyon ve yıkımı ile karakterize, başlıca bakteriyel etkenlerle başlayan ancak konak yanıtına göre ilerleyici kronik enfeksiyonlardır. Gingivitis, sadece dişetiyle sınırlı inflamasyonu ifade ederken; periodontitis alveoler kemik ve bağ dokusu yıkımı ile seyreden ilerleyici bir formdur (Kinane, Stathopoulou ve Papapanou, 2017). Periodontitis hala küresel, yaygın bir hastalık olarak kabul edilmektedir (Kassebaum ve ark., 2017). Periodontopatojenler tarafından başlatılan enfeksiyon süreci, konak savunmasının aktivasyonu ile birleşerek sitokinler, prostaglandinler ve matriks metalloproteinazlar gibi medyatörlerin salınımına neden olur. Bu süreç, hem inflamasyonu hem de dokuların yıkımını tetikleyen döngüsel bir mekanizmadır (Hajishengallis, 2014). Periodontitis, yerel mikrobiyal topluluğun disbiyozu ile başlatılan bir inflamatuvar hastalıktır ve mikrobiyal türlerin göreceli bolluğu veya etki

¹ Dr Öğr Üyesi, Karabük Üniversitesi Diş hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, sevilayyeginoglu@karabuk.edu.tr, ORCID: 0000-0002-3585-9291.

² Prof Dr, Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, hsolmaz@karabuk.edu.tr, ORCID: 0000-0002-6225-7579.

³ Prof Dr, Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, tahirkahraman@karabuk.edu.tr, ORCID: 0000-0003-4238-8528.

dengeşizliği ile karakterize edilir (Hajishengallis, 2015). Ancak, konak bağışıklık tepkisinin aşırı aktivasyonu, osteoklast aktivitesinin ve alveoler kemik kaybının doğrudan aktivasyonunun ana nedenidir (Lamont, Koo ve Hajishengallis, 2018).

Konağın disbiyotik mikroplara karşı patolojik bağışıklığı ilk olarak mikrobiyom ile periodontal doku hücreleri ve mononükleer fagositler, antijen sunan hücreler ve spesifik T hücresi alt grupları gibi diğer bağışıklık hücrelerini içeren konak hücreleri arasında meydana gelir. Olgunlaşmamış T hücreleri ve B hücreleri yalnızca olgun T hücrelerine veya plazma hücrelerine farklılaşmakla kalmaz, aynı zamanda proinflamatuvar veya antiinflamatuvar bir rol oynamaları için osteoklastları ve nötrofilleri aktive eder veya teşvik eder (Pan, Wang ve Chen, 2019).

Periodontal tedavinin temel amacı, enfeksiyonun kontrol altına alınması ve destek dokuların korunmasıdır. Cerrahi olmayan tedaviler, plak ve tartarın uzaklaştırılmasına yönelik mekanik girişimlerle başlar ve bazı durumlarda lokal veya sistemik antibiyotik desteğiyle sürdürölür. Ancak bu yöntemler, özellikle ileri olgularda yetersiz kalabilir ve kalıcı rejenerasyon sağlamakta sınırlı başarı gösterir (Slots, 2002; Cobb, 2005). Cerrahi yöntemler ise yönlendirilmiş doku rejenerasyonu (YDR), greft materyalleri ve biyoaktif ajanlar ile desteklenmektedir. Bununla birlikte, mevcut tedaviler genellikle doku kaybını durdurmayı hedefler; kaybedilen dokuların tam rejenerasyonu çoğu zaman sınırlı kalmaktadır (Pihlstrom, Michalowicz ve Johnson, 2005). Bu nedenle, periodontal rejenerasyonu iyileştirmek için daha dayanıklı ve etkili tedaviler ve malzemeler aramak kritik öneme sahiptir.

Geleneksel tedavi yöntemlerinin sınırlılıkları, araştırmacıları daha etkili ve biyolojik olarak aktif terapötik

stratejilere yönlendirmiştir. Son yıllarda hücre bazlı tedaviler, doku mühendisliği ve rejeneratif tıp yaklaşımları periodontal hastalıkların tedavisinde dikkat çeken alanlar hâline gelmiştir.

Özellikle mezenkimal kök hücreler (MSC) ve bu hücrelerden türeyen ürünler, immün modülasyon, inflamasyon kontrolü ve rejenerasyon süreçlerinde potansiyel sunmaktadır (Gholami ve ark., 2021). Ancak hücre bazlı uygulamaların etik, lojistik ve immünolojik zorlukları, hücre dışı veziküller (ekstrasellüler veziküller (EV) gibi yeni nesil biyoterapötik araçlara olan ilgiyi artırmıştır. EV'ler insanlar, bitkiler, hayvanlar ve mikrobiyal çeşitli hücre türlerinden salgılanan çift katmanlı lipit zar yapılı veziküller grubudur (Schuh, Cuenca, Alcayaga-Miranda ve Khoury, 2019). DNA, RNA, lipitler ve proteinler gibi ana hücrelerden çeşitli maddeler taşırlar (Han, Bartold ve Ivanovski, 2022; van Niel, D'Angelo ve Raposo, 2018). EV'ler, immünolojik düzenleme, inflamatuvar yanıt ve doku iyileşmesi ve rejenerasyonu dahil olmak üzere çeşitli patolojik ve fizyolojik süreçlerde rol oynar (Schuh ve ark., 2019). Genel olarak, EV'ler salgılama süreçlerine ve özelliklerine göre üç belirgin tipe sınıflandırılabilir: 1) lizozom ve plazma membranında üretilen ekzosomlar (30–150 nm) 2) doğrudan plazma membranından kaynaklanan mikroveziküller (0,1–1 µm) ve 3) ölen hücreler tarafından oluşturulan apoptotik cisimler (1–5 µm) (Wang ve ark., 2024).

2. EKSOZOMLARA GENEL BİR BAKIŞ

Eksozomlar, çapı yaklaşık 30–150 nanometre arasında değişen, endosomal kökenli, çift fosfolipid tabaka ile çevrili, en küçük hücre dışı veziküllerdir. Bu yapılar, çok veziküllü cisimciklerin (multivesiküler cisimcikler – MVB) plazma zarıyla kaynaşması sonucu hücre dışına salınır (Şekil 1) (Bozkurt, 2018). Vücutta bulunan hemen hemen tüm hücreler tarafından salınan

eksozomlar, kanda, idrarda, amniyotik sıvıda, anne sütünde, serum, plazma gibi bütün vücut sıvılarında bulunurlar (Tkach ve Théry, 2016; Xu, Yang ve Lu, 2016). Diğer EV'lerden ayıran en önemli özellikleri, kendilerine özgü biyogenez yolları, lipid kompozisyonları ve taşıdıkları kargo içerikleridir (Ersöz, Can ve Uzunoğlu, 2016). RNA içerikleri sayesinde hücre-hücre etkileşiminde rol oynayan eksozomlar, alıcı hücreye transfer olduğunda taşıdıkları RNA kargoları ile hücrenin fonksiyonunu değiştirebilirler (Minciacchi, Freeman ve Di Vizio, 2015).

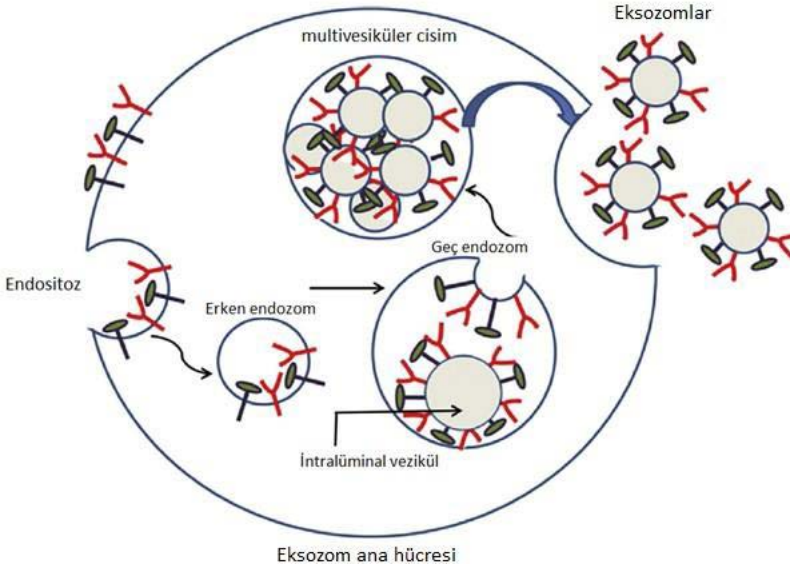
Eksozomlar ortama salındıktan sonra hedef hücre tarafından başlıca 3 farklı şekilde hücre içine alınabilmektedir;

1. Ligandlar aracılığı ile; reseptör etkileşimi sayesinde eksozomlar üzerinde bulunan ligandlar, hedef hücre reseptörüne bağlanarak hücre içine alınabilmektedir.
2. Füzyon yolu ile; eksozom membranının hedef hücrenin zarı ile doğrudan füzyonu sonucunda eksozomlar taşıdıkları kargoyu hedef hücrenin sitoplazmasına aktarırlar.
3. Fagositoz ile; hedef hücre zarında oluşan yalancı ayaklar eksozomların etrafını sarak hücre içine alınmasını sağlayabilmektedir (İnanır ve Ekici, 2020; Kahlert ve Kalluri, 2013).

Başlangıçta hücrel atıkların taşınmasında görevli olduğu düşünülen eksozomların, günümüzde hücreler arası iletişimde aktif rol oynadığı anlaşılmıştır. Hücre kaynaklı içerik taşıyan bu veziküller; mikroRNA (miRNA), mRNA, DNA fragmanları, proteinler, lipitler ve çeşitli sinyal iletiler gibi biyomoleküller içererek hedef hücrelerin fizyolojik yanıtını düzenleyebilir (Théry, Ostrowski ve Segura, 2019; Wang ve ark., 2017).

Eksozomların hücreler arası iletişimdeki rolleri, immün yanıtın modülasyonu, inflamasyonun kontrolü, hücre

proliferasyonu ve doku onarımı gibi pek çok biyolojik süreçte önemli bir işlev görmelerini sağlar (Xu ve ark., 2016; Wang ve ark., 2017). Bu özellikleri, onları geleneksel hücre temelli tedavilere alternatif, güvenli ve hücresiz biyoterapötik araçlar hâline getirmiştir (Pegtel ve Gould, 2019).



Şekil 1. Eksozom biyogenezi ve salınımı

Eksozomlar hücredeki gereksiz molekülleri atma işlevinin yanı sıra hücreler arası iletişim ve taşıma ile vücut dengesinin korunmasında önemli görevler üstlenmektedir. Ayrıca, eksozomların bakteri, parazit ve viral enfeksiyonlarda kritik bir rol oynadığı bulunmuştur (Wang ve ark., 2017). Eksozomlar bunun yanı sıra bağışıklık sisteminde önemli görevler üstlenmekte ve immün homeostazın sağlanmasında aracılık etmektedir. Eksozomların bağışıklık sistemi içindeki iletişime katkıda bulunarak hem bağışıklığı uyaran hem de baskılayan etkilerle modülasyonu sağladığı bilinmektedir (Beach, Zhang, Ratajczak ve Kakar, 2014; Isola ve Chen, 2017).

Eksozomların elde edilmesi için farklı yöntemler kullanılmaktadır; bunlar arasında diferansiyel santrifüj,

immünoaffinite, ultrafiltrasyon ve polimer bazlı çökelme yer alır (Vaswani ve ark., 2019; Yang, Sun, Wangve Guo, 2019; Chen ve ark., 2019). Genel olarak, eksozomların izolasyonu, boyutlarına, morfolojik özelliklerine, yüzdürme yoğunluklarına ve Alix, TSG101, HSP70 ve CD9 gibi belirteç proteinlerinin varlığına dayanarak yapılmaktadır (Tauro ve ark., 2012). Eksozom izolasyonu için en yaygın kullanılan teknik, diferansiyel santrifüjleme yöntemidir. Bu yöntemde, kültür ortamındaki büyük partiküller ve hücre kalıntıları, 200-100.000 g arasında değişen santrifüj kuvvetleriyle kademeli olarak ayrılmaktadır (Ha, Yang ve Nadithe, 2016).

3. EKSOZOMLARIN PERİODONTAL HASTALIKLAR PATOGENEZİNDEKİ ROLÜ

Periodontal dokularda birçok farklı hücre tipi eksozom salgılayabilmektedir. Özellikle mezenkimal kök hücreler (MSC), periodontal ligament fibroblastları ve epitel hücreleri bu açıdan önemli kaynaklardır. Gingiva veya dental pulpa kaynaklı MSC'lerden türeyen eksozomlar, osteojenik farklılaşmayı destekleme, inflamatuvar yanıtı baskılama ve doku rejenerasyonunu teşvik etme gibi olumlu biyolojik etkiler göstermektedir (Gholami ve ark., 2021). Bu bağlamda, periodontal dokularda görev yapan hücrelerden salınan eksozomlar, periodontal hastalıkların hem patogenezinde hem de tedavisinde önemli bir rol üstlenebilecek potansiyele sahiptir.

Eksozomlar, taşıdıkları biyoaktif moleküller aracılığıyla periodontal hastalıkların patogenezinde yer alan inflamatuvar süreçleri düzenleyebilme potansiyeline sahiptir. Periodontal ligament fibroblastlarından türetilen eksozomlar, lipopolisakkarit (LPS) varlığında osteoblastlarda IL-6 ve TNF- α ekspresyonunu artırırken, kolajen-I ve osteoprotegerin gibi osteogenezle ilişkili elementlerin ekspresyonunu inhibe eder. Zhao ve arkadaşları,

periodontal inflamasyonun osteoblastlarda inflamasyona neden olduğu ve osteogenik aktiviteyi azalttığı sonucuna varmıştır (Zhao ve ark., 2019). Chew ve arkadaşları, periodontitis gibi kronik inflamasyonlarda veya strese hücrelerin kısa bir yarı ömre sahip adenosin trifosfat (ATP) ekspresyonu yaptığını bildirmiştir. Bu, hücreler için bir tehdittir ve bazı durumlarda apoptozis için bir sinyaldir. Hücrelerin periodontitiste yoğun bir şekilde ATP salgıladığı bilinmektedir. Ekzosomlar, ATP'leri adenosin difosfata (ADP), sonra adenosin monofosfata (AMP) ve son olarak da CD39 ve CD73'ü serbest bırakarak adenezine indirger. Bu, hücre apoptozunun büyük ölçüde engellenmesini sağlar (Chew ve ark., 2019). Birçok çalışma, mezenkimal kök hücrelerden salınan ekzosomların terapötik aktivitesinde CD73'ün önemli bir rol oynadığını bildirmiştir (Zhang ve ark., 2018).

LPS ile tedavi edilen makrofajlardan izole edilen ekzosomlar sitokin üretimi ve nötrofil göçünü indükleyebilir (Murao, Tan, Jha, Wang ve Aziz, 2021). Eksozomun makrofajlar üzerindeki etkilerinde mezenşimal kaynaklı eksozomun miR-182'yi taşıyarak proinflamatuvar fenotipin (M1 makrofajlar) antiinflamatuvar fenotipe (M2 makrofajlar) polarizasyonunu değiştirebildiği bildirilmiştir (Zhao ve ark., 2019b). Periodontal ligament kök hücre kaynaklı eksozomlar, inflamatuvar mikroçevreyi hafifletir ve Th17/Treg/miR-155-5p/SIRT1 düzenleyici ağı aracılığıyla Th17/Treg dengesini korur (Zheng ve ark., 2019). CD137 modifiye edilmiş endotel hücre kaynaklı eksozomlar, IL-6 ekspresyonunu düzenleyerek NF-KB yoluyla Th17 hücre farklılaşmasını teşvik eder (Xu ve ark., 2020). Bu antiinflamatuvar etkiler, doku yıkımının önlenmesine ve iyileşme sürecinin hızlanmasına katkı sağlar.

4. EKSOZOMLAR VE PERİODONTAL REJENERASYON

Periodontal tedavi, diş taşı temizliği, kök yüzeyi düzleştirme gibi bir mekanik tedavi ve antiseptikler ve antibiyotikler gibi yardımcı maddelerden oluşan çok faktörlü ve karmaşık bir tedavidir (Sanz ve ark., 2020). Periodontal tedavinin amacı, periodontitis tarafından tahrip edilen periodontal dokuların yani sement, periodontal ligament ve alveolar kemiğin uzun bağlantı epiteli şeklinde oluşmasından ziyade işlevsel oluşumunu da içeren periodontal rejenerasyondur (Liu ve ark., 2019). Kemik defektinin türüne ve ilgili duvar sayısına bağlı olarak, mine matris proteinleri, kemik greftleri ve membranlar periodontal rejenerasyonda (yönlendirilmiş doku rejenerasyonu) kullanılabilir (Gegout ve ark., 2021). Yönlendirilmiş doku rejenerasyonu (YDR) tekniğinin biyolojik temeli, periodontal cep çevresindeki alveolar kemik ile kök yüzeyi arasındaki boşluğa epitel hücrelerinin göçünü, periodontal ligament hücrelerinin proliferasyonunu kolaylaştıran bir bariyer membran kullanarak engellemektir. Yapılan çok sayıda klinik ve histolojik çalışmaya göre YDR tekniği periodontal cep eliminasyonunda ve klinik ataşman ve alveolar kemik yüksekliğinde kazanımda başarılı olduğu kanıtlanmıştır (Citterio, Gualini, Fierravanti ve Aimetti, 2020). Ancak, bu stratejilerin klinik performansı, biyoaktif moleküllerin hızlı salınımı ve periodontitiste sınırlı doğal kemik rejenerasyon kapasitesi nedeniyle zayıftır (Hu ve ark., 2021).

Ekzosomlar, iskele, membran ve ilaçlar ve hidrojeller gibi biyomalzemeler olarak periodontal defekt bölgelerine uygulanabilir. Periodontal rejenerasyonda, iskele ve ilacın kontrollü dağıtımı olmak üzere iki temel unsur bulunur (Liang, Luan ve Liu, 2020). Periodonsiyumda kök hücre potansiyeline sahip pek çok hücre bulunmakla birlikte periodontal ligamentin rejeneratif kapasitesinin yüksek olduğu sonucuna varan birçok çalışma vardır. Periodontal ligamentten izole edilebilen

progenitor hücreler osteoblastik, sementoblastik ve fibroblastik özellikler gösterebilir (Chen ve ark., 2016). Ancak, mezenkimal kök hücreler, çoklu farklılaşma potansiyellerine sahip oldukları için periodontal rejenerasyon için en uygun olanlardır (Liang ve ark., 2020). Ekzosomlar, GTR ile aynı mekanizma göz önünde bulundurularak periodontal enfeksiyon kaynaklı alveoler kemik rezorpsiyonunda kullanılabilir. Bir çalışmada, beta-trikalsiyum fosfat ve mezenkimal kök hücrelerinden elde edilen ekzosomlar birleştirilerek kemik defektlerine greftlenmiş ve kemik apoptozunun yalnızca beta-trikalsiyum fosfat bölgelerine kıyasla arttığı bildirilmiştir (Zhang ve ark., 2016).

Chew ve arkadaşları, periodontal fleplere yerleştirilen mezenkimal kök hücrelerden elde edilen ekzosomların, periodontal rejenerasyonu artırdığını ve kolajen süngerler kullanarak 4 hafta süresince etkili olduğunu göstermiştir (Chew ve ark., 2019). Ekzosomlar, bağışıklık sisteminden kaçabilme yetenekleri, yapı ve bileşim olarak hücre zarlarına benzerlikleri nedeniyle yüksek toleranslı oldukları için ilaç iletim araçları olarak kullanılabilir (Farooqi ve ark., 2018). Ekzosomlar, stabilite, biyoyumlulukları, düşük toksisite ve yüzey spesifik proteinleri ve ligandları nedeniyle dokulara terapötik maddelerin hedefli iletimi için uygun nano taşıyıcılardır. Bu nedenle, ekzosomlar terapötik ajanların hedeflenen dokuya yüksek konsantrasyonda iletimi için kullanılabilir (Hu ve ark., 2020).

5. EKSOZOMLAR VE KEMİK İYİLEŞMESİ

Eksozomların kemik metabolizmasında önemli rolleri olduğu bilinmektedir. Anjiyogenez, kemik rejenerasyonu mikro çevresinde önemli bir rol oynar. Endotel hücrelerinden türetilen ekzosomlar osteositleri hedef alabilir ve kemik rejenerasyonunu uyarabilir (Vig ve Fernandes, 2022). Erken vaskülarizasyonda

osteoprogenitör hücrelerin proliferasyonu ve göçü kolaylaştırılır (Delfi ve ark., 2020). Mezenkimal kök hücreden türetilen ekzosomlar, özellikle endotel hücrelerinin göçünü ve proliferasyonunu destekleyerek anjiyogenezi artırır (Lin ve ark., 2021).

Çalışmalar, endotel progenitör hücrelerinden türetilen ekzosomların Raf/ERK sinyal yolu aracılığıyla anjiyogenezi teşvik edebileceğini ve böylece kemik oluşumunu hızlandırabileceğini göstermiştir (Jia, Zhu, Qiu, Xu ve Chai, 2019). Olgun osteoklastlardan türetilen EV'ler, nükleer faktör kappa-B (NF- κ B) reseptör aktivatörünün rekabetçi inhibitörlerini içerir ve bu da aynı ortamda osteoklast oluşumunu engeller (Huynh ve ark., 2016). Osteoblast türevi ekzosomlar ayrıca osteoklast farklılaşmasını RANKL-RANK sinyal yolu aracılığıyla uyarabilen ve aktif T hücrelerinin nükleer faktörü olan sitoplazmik 1'in (NFATc1) nükleer translokasyonuna yol açabilen RANKL proteini açısından da zengindir; bu, osteoklast farklılaşmasının başlıca transkripsiyonel düzenleyicisidir (Deng ve ark., 2015).

Osteoblastlardan türetilen ekzosomlar, miR-503-3p/Hpse eksenı yoluyla osteoklast farklılaşmasını inhibe edebilir (Wang, Shen, Chen, Chen ve Li, 2021). Endotelyal progenitör hücrelerden (EPC-Exos) elde edilen ekzoslar, osteoklast öncüllerinin LncRNA-MALAT1 yoluyla işe alınmasını ve farklılaşmasını artırarak kemik onarımını destekleyebilir (Cui ve ark., 2019). Bu yönüyle eksozomlar, periodontitis ile ilişkili alveolar kemik kaybına karşı koruyucu bir etki sunabilir.

6. EKSOZOMLARIN KLİNİK UYGULAMA YÖNLERİ

EV'ler artık kemik defektlerinin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Kırık iyileşmesini, kemik defekti iyileşmesini

ve osteoporoz ve osteoartrit tedavisini destekleyen uygulamalara ek olarak, EV'ler periodontal doku kaybının tedavisinde de kullanılabilir. Ekstrasellüler veziküller periodontitisi tedavi etmek ve alveolar kemik rezorpsiyonunu iyileştirmek için umut verici yeni bir yol sunmaktadır (Lin ve ark., 2021).

Sağlıklı periodontal ligament kök hücrelerinden salgılanan ekzosomlar, periodontitis dokusundan türetilen periodontitis ligament kök hücrelerinin osteogenik farklılaşmasını teşvik etmiş ve periodontitisli sıçan modellerinde alveolar kemik defektlerinde hızlandırılmış kemik oluşumuyla sonuçlanmıştır. Wei ve ark. tarafından yapılan çalışmada, insan dökülmüş süt dişlerinden türetilen ekzosomların, fare periodontitis modelinde kemik kaybını geri kazandırdığı ve kemik iliği stromal hücrelerinin osteogenezisini, farklılaşmasını ve kemik oluşumunu desteklediği görüldü (Wei ve ark., 2020). TNF- α ile ön koşullandırılmış dişeti mezenkimal kök hücrelerinden türetilen ekzosomlar, inflamasyonu ve osteoklastogenezini önemli ölçüde düzenleyebilir ve bu da periodontitis için terapötik bir yaklaşım sağlayabilir (Nakao ve ark., 2021). Yağ dokusundan elde edilen kök hücrelerden türetilen ekzos (ADSC-Exos), sıçanlarda SRP'ye umut verici bir ek tedaviyi temsil eder (Mohammed, Khalil ve Sabry, 2018). Ek olarak, bazı çalışmalarda eksozomların dolaylı yoldan antimikrobiyal etkilere sahip olabileceği öne sürülmektedir. Özellikle immün hücrelerden türeyen eksozomların, bakteriyel komponentlere karşı bağışıklık hücrelerini uyarıcı etkiler gösterdiği ve periodontopatogenlerin neden olduğu inflamasyonu sınırlayabildiği bildirilmiştir (Choi, Park, Lee ve Hwang, 2020). Bu bulgular, eksozomların sadece rejeneratif değil, aynı zamanda savunma yanıtlarını modüle eden geniş spektrumlu terapötik potansiyele sahip olduğunu göstermektedir.

7. YENİ NESİL BİYOTERAPİNİN KARŞILAŞTIĞI ZORLUKLAR

Eksozom izolasyonu ve karakterizasyon yöntemleri laboratuvarlar arasında büyük farklılıklar göstermektedir; bu, biyolojik aktivitenin tutarlılığını ve tekrarlanabilirliğini sınırlamaktadır (Vaswani ve ark., 2019). Etkin konsantrasyon, enjeksiyon sıklığı ve taşıyıcı sistem optimizasyonu hakkında net veriler eksiktir; farklı çalışmalar arasında doz-yanıt ilişkileri henüz standardize edilmemiştir (Chew ve ark., 2019). Aljinat/GelMA gibi hidrojel matrisler kontrollü salınım sağlasa da, mekanik dayanıklılık ve doku uyumu açısından uzun dönem stabiliteyi üzerine ek prelinik veriye ihtiyaç vardır (Vaswani ve ark., 2019). Eksozom temelli tedaviler düşük immünojeniteye sahip olsa da, özellikle tekrarlayan uygulamalarda olası immun yanıt ve toksisite riskleri hâlâ tam olarak aydınlatılmamıştır (Mohammed ve ark., 2018). Klinik uygulamalara yönelik yeterli miktarda ve kalite kontrolden geçmiş eksozom üretimi için GMP uyumlu süreçler geliştirilmesi gerekmektedir; bu, maliyet ve altyapı yatırımlarını artırmaktadır (Liu ve ark., 2019).

8. EKSOZOMLARIN GELECEKTEKİ KLİNİK POTANSİYELLERİ

Eksozomların fokal ve minimal invaziv uygulamaları kapsamında lokal enjeksiyon veya jel formülasyonlarıyla hedef dokuya özgü, tekrarlanabilir rejenerasyon protokolleri geliştirilebilir (Chew ve ark., 2019). Eksozom yüklü biyoseramik veya nanokompozit matrisler, hem mekanik destek hem de biyolojik aktivite sunarak kapsamlı rejenerasyon sağlayabilir (Mohammed ve ark., 2018). Kişiyi özel terapi planlanarak hastanın genetik ve immün profiline göre özelleştirilmiş eksozom dozajı, rejeneratif etkinliği maksimize edebilir (Liu ve ark., 2019). İleri faz klinik denemeleri için Planlanan Faz I/II

alışmaları, eksozom bazlı protokollerin güvenlik profili ve etkinlik parametrelerini netleştirerek, uygulama rehberleri oluşturacaktır (Vaswani ve ark., 2019).

9. SONUÇ

Eksozomlar, sahip oldukları immün modülatör, rejeneratif ve antiinflamatuvar özellikler sayesinde periodontal tedavilerde yenilikçi bir biyoterapötik ajan olarak öne çıkmaktadır. Mezenkimal kök hücre kaynaklı eksozomların, periodontal dokularda inflamasyonu baskıladığı, kemik ve bağ dokusunun yeniden oluşumunu desteklediği preklinik verilerle ortaya konmuştur. Hücre içermeyen, taşınabilirliği kolay ve immünojenitesi düşük olması, onları geleneksel hücre bazlı tedavilere göre daha uygulanabilir hale getirmektedir. Ancak bu alanda üretim, standardizasyon ve klinik test süreçlerine yönelik çeşitli zorluklar hlen devam etmektedir. Gelecekte, eksozomların kontrollü salım sistemleriyle birlikte kullanılması ve klinik araştırmaların genişletilmesi ile periodontal rejenerasyonda güvenli, etkili ve sürdürülebilir bir tedavi seçeneği oluşturulabileceği öngörülmektedir.

KAYNAKÇA

- Beach, A., Zhang, H. G., Ratajczak, M. Z., & Kakar, S. S. (2014). Exosomes: an overview of biogenesis, composition and role in ovarian cancer. *Journal of ovarian research*, 7, 1-11.
- Bozkurt, S. (2018). Eksozomlar ve kanserdeki rolleri. *Dicle Tıp Dergisi*, 45(2), 209-217.
- Chen, F. M., Gao, L. N., Tian, B. M., Zhang, X. Y., Zhang, Y. J., Dong, G. Y., ... & Jin, Y. (2016). Treatment of periodontal intrabony defects using autologous periodontal ligament stem cells: a randomized clinical trial. *Stem cell research & therapy*, 7, 1-11.
- Chen, B. Y., Sung, C. W. H., Chen, C., Cheng, C. M., Lin, D. P. C., Huang, C. T., & Hsu, M. Y. (2019). Advances in exosomes technology. *Clinica chimica acta*, 493, 14-19.
- Chew, J. R. J., Chuah, S. J., Teo, K. Y. W., Zhang, S., Lai, R. C., Fu, J. H., ... & Toh, W. S. (2019). Mesenchymal stem cell exosomes enhance periodontal ligament cell functions and promote periodontal regeneration. *Acta biomaterialia*, 89, 252-264.
- Choi, J. U., Park, I. K., Lee, Y. K., & Hwang, S. R. (2020). The biological function and therapeutic potential of exosomes in cancer: exosomes as efficient nanocommunicators for cancer therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(19), 7363.
- Citterio, F., Gualini, G., Fierravanti, L., & Aimetti, M. (2020). Stem cells and periodontal regeneration: present and future. *Plastic and Aesthetic Research*, 7, N-A.
- Cobb, C. M. (2002). Clinical significance of non-surgical periodontal therapy: an evidence-based perspective of

- scaling and root planing. *Journal of clinical periodontology*, 29, 22-32.
- Cui, Y., Fu, S., Sun, D., Xing, J., Hou, T., & Wu, X. (2019). EPC-derived exosomes promote osteoclastogenesis through Lnc RNA-MALAT 1. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 23(6), 3843-3854.
- Delfi, I. R. A., Wood, C. R., Johnson, L. D., Snow, M. D., Innes, J. F., Myint, P., & Johnson, W. E. (2020). An in vitro comparison of the neurotrophic and angiogenic activity of human and canine adipose-derived mesenchymal stem cells (MSCs): translating MSC-based therapies for spinal cord injury. *Biomolecules*, 10(9), 1301.
- Deng, L., Wang, Y., Peng, Y., Wu, Y., Ding, Y., Jiang, Y., ... & Fu, Q. (2015). Osteoblast-derived microvesicles: a novel mechanism for communication between osteoblasts and osteoclasts. *Bone*, 79, 37-42.
- Ersöz, E., Can, O. B., & Uzunoğlu, S. (2016). Eksozomların kanserdeki rolü. *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 3(1), 144-152.
- Farooqi, A. A., Desai, N. N., Qureshi, M. Z., Librelotto, D. R. N., Gasparri, M. L., Bishayee, A., ... & Daglia, M. (2018). Exosome biogenesis, bioactivities and functions as new delivery systems of natural compounds. *Biotechnology advances*, 36(1), 328-334.
- Gegout, P. Y., Stutz, C., Olson, J., Batool, F., Petit, C., Tenenbaum, H., ... & Huck, O. (2020). Interests of exosomes in bone and periodontal regeneration: a systematic review. *Cell Biology and Translational Medicine, Volume 13: Stem Cells in Development and Disease*, 67-87.

- Gholami, L., Nooshabadi, V. T., Shahabi, S., Jazayeri, M., Tarzemandy, R., Afsartala, Z., & Khorsandi, K. (2021). Extracellular vesicles in bone and periodontal regeneration: current and potential therapeutic applications. *Cell & Bioscience*, 11, 1-21.
- Ha, D., Yang, N., & Nadithe, V. (2016). Exosomes as therapeutic drug carriers and delivery vehicles across biological membranes: current perspectives and future challenges. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 6(4), 287-296.
- Han, P., Bartold, P. M., & Ivanovski, S. (2022). The emerging role of small extracellular vesicles in saliva and gingival crevicular fluid as diagnostics for periodontitis. *Journal of periodontal research*, 57(1), 219-231.
- Hajishengallis, G. (2014). Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: keystones, pathobionts, and host response. *Trends in immunology*, 35(1), 3-11.
- Hajishengallis, G. (2015). Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nature reviews immunology*, 15(1), 30-44.
- Hu, Q., Su, H., Li, J., Lyon, C., Tang, W., Wan, M., & Hu, T. Y. (2020). Clinical applications of exosome membrane proteins. *Precision Clinical Medicine*, 3(1), 54-66.
- Hu, C., Chu, C., Liu, L., Wang, C., Jin, S., Yang, R., ... & Man, Y. (2021). Dissecting the microenvironment around biosynthetic scaffolds in murine skin wound healing. *Science advances*, 7(22), eabf0787.
- Huynh, N., VonMoss, L., Smith, D., Rahman, I., Felemban, M. F., Zuo, J., ... & Holliday, L. S. (2016). Characterization of regulatory extracellular vesicles from osteoclasts. *Journal of dental research*, 95(6), 673-679.

- Isola, A., & Chen, S. (2017). Exosomes: the messengers of health and disease. *Current neuropharmacology*, 15(1), 157-165.
- İnanır, C., & Ekici, L. (2020). Eksozomlar: Kompozisyonları, Biyolojik Fonksiyonları ve Biyoaktif Bileşiklerin Taşınmasındaki Potansiyelleri. *Akademik Gıda*, 18(4), 421-432.
- Jia, Y., Zhu, Y., Qiu, S., Xu, J., & Chai, Y. (2019). Exosomes secreted by endothelial progenitor cells accelerate bone regeneration during distraction osteogenesis by stimulating angiogenesis. *Stem cell research & therapy*, 10, 1-13.
- Kahlert, C., & Kalluri, R. (2013). Exosomes in tumor microenvironment influence cancer progression and metastasis. *Journal of molecular medicine*, 91, 431-437.
- Kassebaum, N. J., Smith, A. G., Bernabé, E., Fleming, T. D., Reynolds, A. E., Vos, T., ... & GBD 2015 Oral Health Collaborators. (2017). Global, regional, and national prevalence, incidence, and disability-adjusted life years for oral conditions for 195 countries, 1990–2015: a systematic analysis for the global burden of diseases, injuries, and risk factors. *Journal of dental research*, 96(4), 380-387.
- Kinane, D. F., Stathopoulou, P. G., & Papapanou, P. N. (2017). Periodontal diseases. *Nature reviews Disease primers*, 3(1), 1-14.
- Lamont, R. J., Koo, H., & Hajishengallis, G. (2018). The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. *Nature reviews microbiology*, 16(12), 745-759.

- Liang, Y., Luan, X., & Liu, X. (2020). Recent advances in periodontal regeneration: A biomaterial perspective. *Bioactive materials*, 5(2), 297-308.
- Lin, H., Chen, H., Zhao, X., Chen, Z., Zhang, P., Tian, Y., ... & Shen, Y. (2021). Advances in mesenchymal stem cell conditioned medium-mediated periodontal tissue regeneration. *Journal of translational medicine*, 19, 1-13.
- Liu, J., Ruan, J., Weir, M. D., Ren, K., Schneider, A., Wang, P., ... & Xu, H. H. (2019). Periodontal bone-ligament-cementum regeneration via scaffolds and stem cells. *Cells*, 8(6), 537.
- Minciaccchi, V. R., Freeman, M. R., & Di Vizio, D. (2015, April). Extracellular vesicles in cancer: exosomes, microvesicles and the emerging role of large oncosomes. In *Seminars in cell & developmental biology* (Vol. 40, pp. 41-51). Academic Press.
- Mohammed, E., Khalil, E., & Sabry, D. (2018). Effect of adipose-derived stem cells and their exo as adjunctive therapy to nonsurgical periodontal treatment: a histologic and histomorphometric study in rats. *Biomolecules*, 8(4), 167.
- Murao, A., Tan, C., Jha, A., Wang, P., & Aziz, M. (2021). Exosome-mediated eCIRP release from macrophages to induce inflammation in sepsis. *Frontiers in pharmacology*, 12, 791648.
- Nakao, Y., Fukuda, T., Zhang, Q., Sanui, T., Shinjo, T., Kou, X., ... & Nishimura, F. (2021). Exosomes from TNF- α -treated human gingiva-derived MSCs enhance M2 macrophage polarization and inhibit periodontal bone loss. *Acta biomaterialia*, 122, 306-324.
- Pan, W., Wang, Q., & Chen, Q. (2019). The cytokine network involved in the host immune response to

- periodontitis. *International journal of oral science*, 11(3), 30.
- Pegtel, D. M., & Gould, S. J. (2019). Exosomes. *Annual review of biochemistry*, 88, 487-514.
- Pihlstrom, B. L., Michalowicz, B. S., & Johnson, N. W. (2005). Periodontal diseases. *The lancet*, 366(9499), 1809-1820.
- Sanz, M., Herrera, D., Kebschull, M., Chapple, I., Jepsen, S., Berglundh, T., ... & Wennström, J. (2020). Treatment of stage I–III periodontitis—The EFP S3 level clinical practice guideline. *Journal of clinical periodontology*, 47, 4-60.
- Schuh, C. M., Cuenca, J., Alcayaga-Miranda, F., & Khoury, M. (2019). Exosomes on the border of species and kingdom intercommunication. *Translational Research*, 210, 80-98.
- Slots, J. (2002). Selection of antimicrobial agents in periodontal therapy. *Journal of periodontal research*, 37(5), 389-398.
- Tauro, B. J., Greening, D. W., Mathias, R. A., Ji, H., Mathivanan, S., Scott, A. M., & Simpson, R. J. (2012). Comparison of ultracentrifugation, density gradient separation, and immunoaffinity capture methods for isolating human colon cancer cell line LIM1863-derived exosomes. *Methods*, 56(2), 293-304.
- Théry, C., Ostrowski, M., & Segura, E. (2009). Membrane vesicles as conveyors of immune responses. *Nature reviews immunology*, 9(8), 581-593.
- Tkach, M., & Théry, C. (2016). Communication by extracellular vesicles: where we are and where we need to go. *Cell*, 164(6), 1226-1232.

- Van Niel, G., d'Angelo, G., & Raposo, G. (2018). Shedding light on the cell biology of extracellular vesicles. *Nature reviews Molecular cell biology*, 19(4), 213-228.
- Vaswani, K., Mitchell, M. D., Holland, O. J., Qin Koh, Y., Hill, R. J., Harb, T., ... & Peiris, H. (2019). A method for the isolation of exosomes from human and bovine milk. *Journal of nutrition and metabolism*, 2019(1), 5764740.
- Vig S, Fernandes MH. Bone Cell Exosomes and Emerging Strategies in Bone Engineering. *Biomedicines*. 2022 Mar 24;10(4):767.
- Wang, J., Sun, X., Zhao, J., Yang, Y., Cai, X., Xu, J., & Cao, P. (2017). Exosomes: a novel strategy for treatment and prevention of diseases. *Frontiers in pharmacology*, 8, 300.
- Wang, Q., Shen, X., Chen, Y., Chen, J., & Li, Y. (2021). Osteoblasts-derived exosomes regulate osteoclast differentiation through miR-503-3p/Hpse axis. *Acta Histochemica*, 123(7), 151790.
- Wang, T., Zhou, Y., Zhang, W., Xue, Y., Xiao, Z., Zhou, Y., & Peng, X. (2024). Exosomes and exosome composite scaffolds in periodontal tissue engineering. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 11, 1287714.
- Wei, J., Song, Y., Du, Z., Yu, F., Zhang, Y., Jiang, N., & Ge, X. (2020). Exosomes derived from human exfoliated deciduous teeth ameliorate adult bone loss in mice through promoting osteogenesis. *Journal of molecular histology*, 51, 455-466.
- Xu, W., Yang, Z., & Lu, N. (2016). From pathogenesis to clinical application: insights into exosomes as transfer vectors in

- cancer. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 35, 1-12.
- Xu, L., Geng, T., Zang, G., Bo, L., Liang, Y., Zhou, H., & Yan, J. (2020). Exosome derived from CD137-modified endothelial cells regulates the Th17 responses in atherosclerosis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 24(8), 4659-4667.
- Yang, X. X., Sun, C., Wang, L., & Guo, X. L. (2019). New insight into isolation, identification techniques and medical applications of exosomes. *Journal of controlled release*, 308, 119-129.
- Zhang, J., Liu, X., Li, H., Chen, C., Hu, B., Niu, X., ... & Wang, Y. (2016). Exosomes/tricalcium phosphate combination scaffolds can enhance bone regeneration by activating the PI3K/Akt signaling pathway. *Stem cell research & therapy*, 7, 1-14.
- Zhang, S., Chuah, S. J., Lai, R. C., Hui, J. H. P., Lim, S. K., & Toh, W. S. (2018). MSC exosomes mediate cartilage repair by enhancing proliferation, attenuating apoptosis and modulating immune reactivity. *Biomaterials*, 156, 16-27.
- Zhao, M., Dai, W., Wang, H., Xue, C., Feng, J., He, Y., ... & Shu, R. (2019). Periodontal ligament fibroblasts regulate osteoblasts by exosome secretion induced by inflammatory stimuli. *Archives of oral biology*, 105, 27-34.
- Zhao, J., Li, X., Hu, J., Chen, F., Qiao, S., Sun, X., ... & Xu, B. (2019). Mesenchymal stromal cell-derived exosomes attenuate myocardial ischaemia-reperfusion injury through miR-182-regulated macrophage polarization. *Cardiovascular research*, 115(7), 1205-1216.

Zheng, Y., Dong, C., Yang, J., Jin, Y., Zheng, W., Zhou, Q., ... & Gu, Z. (2019). Exosomal microRNA-155-5p from PDLSCs regulated Th17/Treg balance by targeting sirtuin-1 in chronic periodontitis. *Journal of Cellular Physiology*, 234(11), 20662-20674.

DENTAL İMPLANT YÜZEY MODİFİKASYONLARI

Helin ÇİÇEK¹

Halil İbrahim ŞIK²

1. GİRİŞ

Dental implantlar eksik dişlerin yerini doldurmak için çene kemiğine yerleştirilen, protezlere desteklik sağlayan özel yapılardır.(Orhan & Dallı, 2024)

Dental implantlar çiğneme ve estetik açıdan diş benzer sonuçlar sunabilen, biyouyumlu materyallerdir. Literatüre bakıldığında 10-15 yıl içerisinde yaklaşık %90 başarı bildirilmiştir.(Accioni, Vázquez, Merinero, Begines, & Alcudia, 2022)

Osseointegrasyon; yük taşıyan bir implant ile kemik arasındaki yapısal ve fonksiyonel bağlantının oluşmasıdır. İmplantın stabilitesi ve başarısı açısından kritik bir öneme sahiptir.(Shayeb et al., 2024)

İmplantın başarılı kabul edilebilmesi için implantın immobil olması, işlevi sırasında ilk yıl 1'mm den az marginal kemik kaybı ve sonrasında yıllık 0.2'mm den az kemik kaybı olması gerekir. Ek olarak periimplant radyölüensi olmaması, ağrı, enfeksiyon, parestezi benzeri nöropatilerin bulunmaması ve

¹ Arş. Görevlisi, Mustafa Kemal Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Ana Bilim Dalı. hlnck13@gmail.com ORCID: 0009-0004-7054-4932.

² Dr. Öğr. Üyesi, Mustafa Kemal Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Ana Bilim Dalı. drhibrahimsk@yahoo.com ORCID: 0000-0002-1966-577X.

işlemin komplikasyon olmadan gerçekleşmesi gerekmektedir.(Kligman et al., 2021)

Diş hekimleri, farklı alveol kemik koşullarında farklı şekil, boyut ve yüzey özelliklerine sahip implantlar tercih edebilmektedirler. İmplantların yüzey özellikleri osseointegrasyonun sağlanması ve devamı için son derece önemlidir. (Dong et al., 2020)

Modern implantolojiyle beraber osseointegrasyonu iyileştiren yüzey modifikasyonları geliştirilmiştir.(Tleshev, Nysanova, Onaibekova, Kulmanbetov, & Altynbekov, 2025) Yüzey modifikasyonlarıyla osseointegrasyon başarısını arttırmak, yumuşak dokuya adezyonu sağlamak, biofilm oluşumunu engellemek, implantın aşınma direncini arttırmak hedeflenmektedir.(Kurup, Dhattrak, & Khasnis, 2021)

2. YÜZEY MODİFİKASYON TEKNİKLERİ

Yüzey modifikasyon teknikleri, yüzey pürüzlülüğünü arttırmak, kemik yapısını taklit etmek ve implantların biyouyumluluğunu güçlendirmek amacıyla sürekli geliştirilmiştir. Fiziksel, kimyasal ve biyolojik olarak üç kategoriye ayrılmaktadır. Bu teknikler bireysel ya da kombinasyon halinde kullanılabilir.(Y. Liu, Rath, Tingart, & Eschweiler, 2020)

2.1. Fiziksel Modifikasyon

İmplant yüzeyinin morfolojisini ve topografisini, kuru dönüşüm teknolojisi kullanarak fiziksel veya mekanik olarak osseointegrasyon için daha uygun bir duruma getirmeye çalışmaktadır.(Y. Liu et al., 2020)

2.1.1. Plazma Püskürtme Yüzey Modifikasyonu

Yüksek enerjili bir ısı kaynağı kullanılarak toz halindeki malzemeleri eritip önceden hazırlanmış bir yüzeye püskürtme işlemidir. Bu yöntemle kaplamalar ısı yalıtımı sağlamakta, aşınma ve yıpranmayı önlemekte, korozyona karşı koruma sağlamaktadır. Bu yöntemle en sık kullanılan malzemeler; titanyum(Ti), titanyum alaşımları ve hidroksiapatit(HA)tır.(Han, Fang, Zhong, & Qi, 2022) Uzun vadede HA–Ti bağının zayıflayabilmesi ve kaplamanın yapışma gücünün azalabilmesi ise tekniğin dezavantajlarıdır.

Hem in vitro hem de in vivo çalışmalarda bu teknikle elde edilen implantların yüzeyindeki osteoblast yoğunluğunun arttığı gösterilmiştir.(Bressan et al., 2013)

ITI-TPS® (Straumann Institute, Almanya) gibi ticari implantlar bu yöntemle üretilmektedir. (Accioni et al., 2022)

2.1.1.1. Titanyum Plazma Püskürtme Yüzeyi (TPS)

Eritilen titanyum oksit tozlarının implant yüzeyine püskürtülmesiyle oluşturulmaktadır. Bu şekilde titanyum yüzey alanını arttırarak osseointegrasyon hızlandırılmaktadır. Ancak aşınmış titanyum parçalarının periimplant bölgede yayıldığı gözlenmiştir. Bu nedenle kullanımı sınırlıdır.(Sivaswamy & Bahl, 2023)

2.1.1.2. Hidroksiapatit Kaplama

Yüzeyin kalsiyum fosfat (CaP) tabakası ile kaplanmasıdır. Kalsiyum fosfat, periimplant bölgesine salınmakta ve implant yüzeyinde biyolojik apatit oluşturmaktadır. Bu apatit, osteojenik hücrelerin tutunması için iskelet görevi görerek biyouyumluluğu ve osseointegrasyonu artırmaktadır.(Sivaswamy & Bahl, 2023) Erken dönemde osseointegrasyonun çok hızlı gerçekleştirdiği gösterilmiştir. Ancak kalın HA kaplamanın; implantlarda uzun vadede stabilitenin kaybolmasına ve implant ile HA kaplama

arasındaki bağın parçalanmasına sebep olabileceği gösterilmiştir.(Łosiewicz, Osak, Nowińska, & Maszybrocka, 2025)

2.1.2. Kumlama (Grit Blasting) Yüzey Modifikasyonu

Aşındırıcı partiküllerin basınçlı hava kullanılarak implant yüzeyine püskürtülmesi ile gözenekli bir tabaka oluşturulması işlemidir. Basit ve düşük maliyetlidir. Pürüzlü yüzey hücre adezyonunu kolaylaştırarak osseointegrasyonu desteklemektedir. Bu pürüzlü yüzeyler adezyonu güçlendirir ancak bakteri tutulumuna da sebep olabilmektedir ve bu durumda implantın uzun vadede başarısı etkilenebilmektedir.(Y. Liu et al., 2020)

Alümina, kumlama için en sık kullanılan malzemelerden biridir. İyileşme sürecinde parçacıkların yüzeyden ayrılması osseointegrasyonu olumsuz etkilemektedir. Titanyum dioksit de kumlama malzemesi olarak kullanılmaktadır. Kemik ile implant temas yüzeyini anlamlı derece arttırmaktadır.(Bressan et al., 2013)

2.1.3. Katmanlı Üretim (AM)

Bilgisayar destekli tasarım (CAD) ile nesnenin modellenmesiyle başlamaktadır. Dilimleme algoritmasıyla üretim platformuna paralel 2D katmanlar oluşturulmaktadır.(Y. Liu et al., 2020) Malzemenin katman katman eklenmesiyle 3D yapı oluşturulmaktadır. Kalıplara ihtiyaç duymadan karmaşık geometrilerde implantlar üretilmektedir. Mikroskobik ölçekte çözünürlüğe sahip kişiye özel implantlar üretilmesi sağlanmaktadır.(Oliveira & Reis, 2019) Zor işlenebilen malzemelerle çalışma imkanı, karmaşık şekillerin üretimi, enerji ve malzeme tasarrufu sağlamaktadır.(Y. Liu et al., 2020)

2.1.4. Lazer Ablasyon

Lazer ablasyon yüzey hazırlamada daha basit ve daha az işlem gerektirdiği için pek çok endüstriyel alanda potansiyel

avantaj sağlamaktadır.(Kolarovszki et al., 2024) Yüzeyde mikro yapılar oluşturarak implantın sertliğini, korozyon direncini ve biyouyumluluğunu arttırmaktadır. Yüzeyi saf ve standart pürüzlülüğe sahip hale getirmektedir. Bu durumda osseointegrasyonu arttırmaktadır. (Faeda, Tavares, Sartori, Guastaldi, & Marcantonio Jr, 2009)

Nd: YAG ve CO₂ lazerleri, yüzeylerde doku oluşturmak için kullanılmaktadır ve genellikle zirkon yüzeylerinin standartlaştırılması için tercih edilmektedir. Nd: YAG lazer ile işlenmiş zirkonya yüzeylerinin, işlenmemiş yüzeylere kıyasla üstün hücre davranışı sergilediği görülmektedir.(Cruz et al., 2022) Lazerle işlenmiş dental implantlarda krestal kemik kaybının azaldığı ve epitelin apikale migrasyonunun sınırlandığı, diş eti dokusunun güçlü bir şekilde tutunmasının sağlandığı gösterilmektedir.(Cruz et al., 2022)

2.1.5. Fiziksel Buhar Biriktirme (PVD)

Fiziksel Buhar Biriktirme (PVD) yöntemi, katı fazdaki malzemelerin buhar fazına dönüştürülmesini ve ardından hedef yüzeyde tekrar katı fazda yoğunlaştırılarak ince bir kaplama tabakası oluşturulmasını esas alan bir yüzey modifikasyon tekniğidir.(Y. Liu et al., 2020) İmplantların ara yüzünü değiştirerek osseointegrasyonu arttırmada etkili bir yöntemdir. PVD yüzeyi aşındırıcı koşullara karşı korumak için kaplamalar kullanılmaktadır. PVD kaplamalar genellikle homojen ve kalın olmakla birlikte uygulama süresi uzundur. Kalsiyum/fosfat (Ca/P) bazlı biyoseramikler, özellikle hidroksiapatit (HA) ve onun modifiye edilmiş versiyonları olan silisyum katkılı hidroksiapatit (Si-HA), karbonat katkılı hidroksiapatit (C-HA) ve magnezyum katkılı hidroksiapatit (Mg-HA), implant yüzeyi kaplamalarında ve kemik rejenerasyon uygulamalarında yaygın olarak tercih edilmektedir. Ancak çözünme hızı biyolojik uygulamalar için yetersizdir.(Thakur et al., 2022)

2.1.6. Kumlama + Asitleme Kombinasyonu (SLA)

SLA (Sandblasted, Large grit, Acid-etched) yüzeyler implant yüzeyinin önce alüminyum oksit (Al_2O_3) veya titanyum oksit (TiO_2) partikülleriyle kumlanması ve ardından bu yüzeyin hidroklorik asit veya sülfürik asit ile pürüzlendirilmesi yoluyla oluşturulmaktadır. Bu iki aşamayla implant hem makro hem mikro pürüzlülüğe sahip olmaktadır. (Demetoğlu, Ocak, Songür, & Çolpak, 2021) Bu karma yapı sayesinde osteoblast hücrelerinin çoğalması için ideal ortam oluşmaktadır. (Łosiewicz et al., 2025)

Düz yüzeyli implantlara göre, protetik yükleme için bekleme süresini 12 haftadan 6 haftaya kısalttığı rapor edilmiştir. Straumann firmasının klasik yüzeyidir. SLActive yüzey de topografik olarak SLA yüzeyle aynıdır ek olarak hidrofilik yapıya sahiptir. (Hao, Cao, Zhu, & Wang, 2021)

2.2. Kimyasal Modifikasyon

Kemik ile implant arasında kimyasal reaksiyonlarla, kimyasal benzerlik oluşturularak osseointegrasyon sağlanmaya çalışılmaktadır. (Y. Liu et al., 2020)

2.2.1. Anodizasyon

Metal bir altyapının anot yüzeyinde bir oksit tabakası biriktirmek için kullanılan elektrokimyasal bir yöntemdir. Bu işlemde elektrik alanı kullanılarak sulu elektrolit içindeki elementlerin iyonizasyonu ve metal yüzeye difüzyonu sağlanarak anot yüzeyinde oksit tabakası birikmektedir. (X. Liu, Chu, & Ding, 2004)

Anodizasyon genellikle ön hazırlık adımlarıyla birleştirilir. Bu adımlar arasında asit aktivasyonu, parlatma, alkali temizlik, elektrolit formülasyonu ve örnek kurutma yer alır. Bu amaçla genellikle nitrik asit, hidroflorik asit ve aseton kullanılır. Bu işlemlerin temel amacı, titanyum yüzey oda sıcaklığında havaya maruz kaldığında oluşan doğal oksit tabakasını ve

kirleticileri gidermektedir.(Alipal, Lee, Koshy, Abdullah, & Idris, 2021)

Anodik oksidasyon işleminin implant boynuna uygulanmasıyla yumuşak doku ile sıkı bir adezyon oluşturulmaktadır. Anodik oksidasyonla elde edilen nanoyapılı titanyum yüzeylerinin, insan gingival fibroblastlarının adezyonunu, proliferasyonunu ve hücre dışı matris birikimini teşvik ettiği görülmektedir. (Smeets et al., 2016)

2.2.2. Sol-Gel

Düşük maliyetli ve uygulaması kolay bir yüzey modifikasyon tekniğidir. Homojen kimyasal bileşimlerin yüzeye başarılı bir şekilde uygulanmasını sağlamaktadır. Bu yöntemin en büyük avantajı kimyasal homojenlik sağlamasıdır. Yapılan çalışmalarda kemik dokusunda olumsuz bir etki görülmemiş ve osseointegrasyonu desteklediği görülmektedir. [17]

Sol-jel tekniğinde düşük sıcaklık kullanılmaktadır ve bir diğer önemli özelliği ise kaplamalar ilaç içerebilecek şekilde tasarlanabilmektedir. Bu sayede ilaçlar kontrollü bir hızla salınabilmektedir.(Y. Liu et al., 2020)

2.2.3. Kimyasal buhar biriktirme (CVD)

CVD sürecinde, kimyasal gazlar ısıtılarak reaktif türlere dönüştürülmekte ve bu reaktif türler, katmanların yüzeyinde reaksiyona girerek katı ürünler oluşturmaktadır. CVD, titanyum (Ti) implantların yüzey özelliklerini artırmak, biyouyumluluklarını ve işlevselliklerini iyileştirmek için kullanılmaktadır. (Long et al., 2023)

CVD yöntemi, implantların tüm yüzeylerine birbirine eşit kalınlıkta kaplama yapılmasına olanak tanımaktadır. Yüksek saflıkta gaz hammaddeleri kullanılmakta, çok saf kaplamalar üretilabilmektedir. Ayrıca biriktirme koşulları değiştirilerek

kaplamanın şekli ve yüzey alanı istenen şekilde ayarlanabilmektedir.(Saba, Saad, & Rashid, 2024)

2.2.4. Asit Aşındırma

Dental implantların yüzeyine uygulanan geleneksel bir işlemdir. Bu yöntemde implantlar, sülfürik, nitrik veya hidroflorik asit gibi farklı asitlerin kombinasyonunu içeren asidik çözeltilere daldırılmaktadır. Elde edilen yüzey özellikleri; asit türüne, konsantrasyonuna, temas süresine ve sıcaklığa bağlıdır. Bu işlem sonucunda yüzeyde tepe ve çukur oluşumlarıyla karakterize edilen bir erozyon meydana gelmektedir. Farklı asit konsantrasyonlarıyla işlenerek yüzey pürüzlülüğünde artış görülmektedir.(Ban, Iwaya, Kono, & Sato, 2006) Hidroklorik asit ile yapılan asit aşındırmanın, 3.7 mm'ye kadar pürüzlülük değerine sahip çok pürüzlü yüzeyler üretebildiği ve bunun da osteoblast hücrelerinin yapışması ve çoğalmasında büyük bir etkisi olduğu gösterilmektedir.(Li, Zhou, Attarilar, & Shi, 2021) Asitle aşındırılmış yüzey osteojenik hücrelerin çoğalmasını, tutunmasını ve farklılaşmasını sağlamaktadır. Osseointegrasyon üzerinde kritik bir öneme sahiptir.(Velasco-Ortega et al., 2020)

2.2.5. Alkali İşlem

Alkali ısıl işlem (AH), yüksek sıcaklık altında güçlü bir alkalin çözelti kullanılarak titanyum yüzeyinde pürüzlü bir yapı oluşturulması işlemidir. Bu işlem implant yüzeyinin aktivitesini arttırmaktadır.(Han et al., 2022)

Asit-alkali işlemi, implant yüzeyini iki aşamalı bir yöntemle modifiye etmektedir. Asit işlemi, titanyum yüzeyinde mikro yapılu çukurlar ve oluklar oluştururken, alkali işlem, nanoskobik çukurlar meydana getirmektedir. Bu ikili yapının osseointegrasyonu arttırdığı görülmektedir.(Han et al., 2022)

2.2.6. Florür İle İşlem (OsseoSpeed)

Astra Tech tarafından geliştirilen OsseoSpeed implantlar, 4. derece ticari saf titanyumdan üretilmektedir. Bu implantlar, yüzeylerine uygulanan titanyum oksit (TiO₂) kumlama işlemi sonrasında hidroflorik asit (HF) ile işlenmektedir. Hidroflorik asit ile işlenen yüzeyler nanoyapılar oluşturarak osseointegrasyonu etkilemektedir.(Komatsu et al., 2024) Florür iyonları asitleme sırasında yüzeye tutunarak titanyum oksit tabakasına girmekte ve yüzey kimyasını değiştirmektedir.(Łosiewicz et al., 2025) Literatürde florür içeren yüzeylerin, kontrol yüzeylere kıyasla kısa sürede daha yüksek kemik-implant temas yüzeyi elde edildiği görülmektedir. (Komatsu et al., 2024)

2.3. Biyolojik Modifikasyon

Doğrudan osteoblast hücrelerinin implanta tutunmasını, çoğalmasını ve farklılaşmasını sağlayarak osseointegrasyon sağlanmaya çalışılmaktadır. Genellikle fiziksel ve kimyasal tekniklere destekleyici bir yöntemdir. Biyolojik tekniklerin heyecan verici etkinliğine rağmen, hala çözülmesi gereken bazı problemler bulunmaktadır. Ayrılan hücreler ve proteinler, çevre dokulara geçebilmektedir, Bu da beklenmedik yan etkilere ve osseointegrasyonu engelleyebilecek fibröz bir doku oluşumuna yol açabilmektedir.(Y. Liu et al., 2020)

2.3.1. Büyüme Faktörleri

Büyüme faktörleri belirgin osteojenik özelliklere sahip biyolojik aktif maddelerdir. Kemik morfojenetik proteinler (BMP'ler), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), dönüşüm büyüme faktörü (TGF), insüline benzer büyüme faktörü (IGF), hepatosit büyüme faktörü (HGF) ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) gibi büyüme faktörleri; hücre farklılaşması, apoptoz (programlanmış hücre ölümü), morfolojik gelişim, embriyo gelişimi, kan damarı oluşumu, yara iyileşmesi, hematopoetik (kan hücresi üretimi)

düzenleme ve inflamasyon gibi çeşitli hücresel süreçlerin kontrolünde önemli rol oynamaktadırlar.(Che et al., 2024) Kemik-implant temasına bir veya daha fazla büyüme faktörü eklenmesi, osteoblast aktivitesini artırabilmekte, osteojenik süreci hızlandırabilmekte ve kemik oluşumunu teşvik edebilmektedir.(Sarvaiya et al., 2025)

Kemik morfojenetik proteinleri (BMP), yeni kemik oluşumunu teşvik edebilen büyüme faktörüdür. BMP'ler, yumuşak dokulardan türeyen hücrelerin kemik oluşturan hücrelere dönüşümünü sağlamaktadır. BMP-2, peri-implant defektlerinin yeniden osseointegrasyonunu teşvik edebilmektedir. (El-Gammal, El-Gammal, Fadhil, & Maria, 2016) BMP7 nin, mezenkimal kök hücrelerinin osteoblastlara farklılaşmasını uyarmasıyla kemik üretim süreci başlamaktadır Bu sayede BMP7 ile kaplı dental implantların, alveol kretinde dikey augmentasyonu (yükseklik artışı) sağladığı gösterilmektedir.(Smeets et al., 2016)

TGF- β , implant çevresindeki kemik hacmini ve implant-kemik temasını anlamlı şekilde arttırmaktadır. Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), implantlar etrafında birleştirilerek kullanılmıştır. Bu kombinasyonun, 7 gün içinde 2-3 kat daha fazla yeni kemik üretilmesini sağladığı gösterilmiştir. Ancak 21 gün sonra büyüme faktörleriyle modifiye edilen dental implantlar etrafında büyük miktarda yeni kemik oluşmasına rağmen büyüme faktörü ile modifiye edilen implant alanları ile kontrol alanları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu nedenle PDGF/IGF kullanımının yalnızca kemik oluşumunu hızlandırabildiği söylenebilmektedir. (Smeets et al., 2016)

2.3.2. Kök Hücreler

Kemik iliği kaynaklı kök hücreler (BMSCs), mezenkimal adipöz kök hücreler (AMSCs), mezenkimal kök hücreler (MSCs)

ve embriyonik kök hücreler gibi hücreler implant yüzeyine yerleştirilebilmektedir. Bu hücreler osteojenik yapışma, büyüme ve diferansiasyon süreçlerini iyileştirerek kemik oluşumunu ve osseointegrasyonu desteklemektedir. (Jambhulkar, Jaju, & Raut, 2022) Araştırmalar, kök hücrelerin, iskeleler ve büyüme faktörleriyle birleştğinde doku yenilenmesine yardımcı olabileceğini göstermektedir. Ancak umut verici hayvan çalışmaları olsa da bu uygulamalar henüz klinik aşamaya geçmemiştir.(Sayed et al., 2021).

2.3.3. Platelet-Rich Plasma (PRP):

PRP, kanın hücresel olmayan ve platelet (trombosit) açısından zengin kısmıdır. PRP, iyileşmeyi hızlandırıp erken dönemde kemik oluşumunu teşvik edebilmektedir. PRP, özellikle zoledronik asit ile kombinlendiğinde, osteoblastların implant yüzeyine yapışmasını iyileştirdiği görülmüştür. Özellikle bifosfonat tedavisi gören hastalarda osseointegrasyonun erken aşamalarını güçlendirebilmektedir. (Jambhulkar et al., 2022)

2.3.4. Ekstrasellüler Matriks (ECM):

ECM; kolajen, vitronektin ve fibronektin gibi proteinlerden oluşur ve fibroblastlar tarafından salgılanarak osteoprogenitör hücrelerin yeni kemik büyümesi gereken alanlara yönlendirilmesini sağlamaktadır. ECM'nin hücrelerle etkileşimi, kemik iyileşmesini destekleyen sinyalleri aktive edebilmektedir. İmplant yüzeyi, kolajen sülfat veya hiyalüronan kolajen gibi ECM molekülleri ile kaplandığında, kemik oluşumu ve olgunlaşması artabilmektedir. ECM'nin implant yüzeyine uygulanması, osseointegrasyon süreci için olumlu sonuçlar sağlamaktadır.(Jambhulkar et al., 2022)

2.4. Nanoteknolojik Yaklaşımlar ve Akıllı Yüzeyler

Geleneksel yüzey modifikasyonlarında mikro ve makro özelliklere bakılırken, nanoteknolojik yaklaşımlarla nanometre

boyutunda yapı ve pürüzler hücrelerin ve proteinlerin yüzey ile etkileşimini doğrudan etkileyebilmektedir. Yüzeyde <100 nm boyutlu çıkıntı, çukur veya lifsi yapılar oluşturmak, osteoblastların ve kök hücrelerin davranışını değiştirebilmektedir. Bu nedenle araştırmalar, nanoteknolojik yaklaşımların osseointegrasyonu büyük ölçüde etkileyebileceğini göstermektedir.(Łosiewicz et al., 2025)

2.4.1. TiO₂ Nanotüpler (Titan Dioksit Nanotubuler Yapılar)

Bu yüzeyler, anodik oksidasyon ile oluşturulmaktadır. Titanyum implant belirli bir voltaj altında elektrolitik ortamda anodize edilmektedir. Yüzeyde 30–100 nm çapında, paralel dizilmiş, içi boş borucuklar (nanotüpler) oluşmaktadır. Bu sayede yüzey alanı artmakta, osteoblastların yayılımı ve farklılaşması artmakta ve bakteriyel retansiyon azalmaktadır.(Bansal, 2019)

2.4.2. Nanopartikül Kaplamalar (Nano-HA, Bioaktif Cam, ZnO vb.)

İmplant yüzeyine hidroksiapatit (HA), bioaktif cam, ZnO gibi nanopartiküller kaplanarak kemik benzeri kimyasal yapı kazandırılmaktadır. Sol-gel kaplama, elektrosprey ve daldırma ile kaplama gibi uygulama yöntemleri vardır. (X. Liu et al., 2004)

2.4.3. Nano-topografi ve Hücre Mekanobiyolojisi

Nanometre ölçekli desenler (ör. nano-sütun, nano-kanal, nano-çukur) hücrelerin yüzeye bağlanma şeklini değiştirmektedir. Hücre iskeleti reorganize olur ve gen ekspresyonu değişebilmektedir.(Dalby et al., 2007)

2.4.4. Akıllı Nanokaplamalar

Bu tür yüzeylerde genellikle polimer kaplamalar ve nano-gözenekli taşıyıcılar kullanılarak, dış ortam uyarılarına (örneğin pH, sıcaklık, enzim aktivitesi) duyarlı şekilde biyomolekül salımı sağlanmaktadır. Böylece enfeksiyon durumlarında pH düşüşüyle

antibiyotik salımı tetiklenebilirken, aynı zamanda osteojenik sinyaller taşıyan BMP-2 veya deksametazon gibi moleküller hedefli olarak salınabilmektedir.(Zhang, Gulati, Li, Di, & Liu, 2021)

2.4.5. Karbon Bazlı Nanomateryaller (Grafen, Karbon Nanotüp)

Grafen oksit kaplamalar hem osteojenik hem de antibakteriyel özelliktedirler. Osteoblastik aktiviteyi artırırken Staphylococcus aureus oluşumunu baskılamaktadır. Karbon nanotüplerin, implant yüzeyine uygulandığında hücre iskeletine bağlandığı ve osteojenik etkileri arttırdığı gösterilmektedir.(Nayak et al., 2011)

3. SONUÇ

Dental implant yüzey modifikasyonlarıyla osseointegrasyon hızlanmakta ve implantın biyouyumluluğu artmaktadır. Bu da implantın uzun vadede başarısını etkilemektedir.

Farklı yüzey modifikasyonları implantın fiziksel, kimyasal ve biyolojik özelliklerini değiştirmektedir. Fiziksel tekniklerin üretiminin kolay ve maliyetinin düşük olması, hücre temasını arttırması ve mekanik dayanıklılığı güçlendirmesi avantajlarıdır. Bakteri riski ve yüzey homojenliğinin zor sağlanması dezavantajlarıdır. Kimyasal tekniğin biyolojik aktiviteyi arttırması ve kemikle direkt kimyasal bağ oluşturmaları avantajlarıdır. Maliyetinin yüksek olması ve kaplamanın zamanla bozulması dezavantajıdır. Biyolojik tekniğin hızlı kemik oluşumunu sağlaması ve rejeneratif süreci hızlandırması avantajlarıdır. Üretiminin karmaşık olması ve klinik güvenlik sorunları dezavantajıdır.

Bu tekniklerin etkinliği implant materyali, kullanılan yöntemin türü ve klinik uygulama koşullarına bağlı olarak değişir. Ayrıca implant yüzey pürüzlüğünün standart değeri henüz belirlenememiştir. Daha fazla araştırma yapılmalı ve kapsamlı bir şekilde standartlaştırılmalıdır.(Łosiewicz et al., 2025)

KAYNAKÇA

- Accioni, F., Vázquez, J., Merinero, M., Begines, B., & Alcudia, A. (2022). Latest trends in surface modification for dental implantology: Innovative developments and analytical applications. *Pharmaceutics*, 14(2), 455.
- Alipal, J., Lee, T., Koshy, P., Abdullah, H., & Idris, M. (2021). Evolution of anodised titanium for implant applications. *Heliyon*, 7(7).
- Ban, S., Iwaya, Y., Kono, H., & Sato, H. (2006). Surface modification of titanium by etching in concentrated sulfuric acid. *Dental materials*, 22(12), 1115-1120.
- Bansal, R. (2019). *Probing the binding mechanism of a solid-binding peptide*. Macquarie University.
- Bressan, E., Sbricoli, L., Guazzo, R., Tocco, I., Roman, M., Vindigni, V., . . . Zavan, B. (2013). Nanostructured Surfaces of Dental Implants. *International Journal of Molecular Sciences*, 14(1), 1918-1931.
- Che, Z., Sun, Q., Zhao, Z., Wu, Y., Xing, H., Song, K., . . . Cai, M. (2024). Growth factor-functionalized titanium implants for enhanced bone regeneration: A review. *International Journal of Biological Macromolecules*, 133153.
- Cruz, M. B., Silva, N., Marques, J. F., Mata, A., Silva, F. S., & Caramês, J. (2022). Biomimetic implant surfaces and their role in biological integration—a concise review. *Biomimetics*, 7(2), 74.
- Dalby, M. J., Gadegaard, N., Tare, R., Andar, A., Riehle, M. O., Herzyk, P., . . . Oreffo, R. O. (2007). The control of human mesenchymal cell differentiation using nanoscale symmetry and disorder. *Nature materials*, 6(12), 997-1003.

- Demetoğlu, U., Ocak, H., Songür, T., & Çolpak, H. A. (2021). Which dental implant surface is more effective in osseointegration: RBM surface versus SLA surface.
- Dong, H., Liu, H., Zhou, N., Li, Q., Yang, G., Chen, L., & Mou, Y. (2020). Surface modified techniques and emerging functional coating of dental implants. *Coatings*, 10(11), 1012.
- El-Gammal, M. Y., El-Gammal, N. Y., Fadhil, O. N., & Maria, O. M. (2016). Biological reactions to different dental implant surface treatments. *International Journal of Contemporary Dental & Medical Reviews*, 2016.
- Faeda, R. S., Tavares, H. S., Sartori, R., Guastaldi, A. C., & Marcantonio Jr, E. (2009). Evaluation of titanium implants with surface modification by laser beam: biomechanical study in rabbit tibias. *Brazilian oral research*, 23, 137-143.
- Han, W., Fang, S., Zhong, Q., & Qi, S. (2022). Influence of dental implant surface modifications on osseointegration and biofilm attachment. *Coatings*, 12(11), 1654.
- Hao, C. P., Cao, N. J., Zhu, Y. H., & Wang, W. (2021). The osseointegration and stability of dental implants with different surface treatments in animal models: a network meta-analysis. *Sci Rep*, 11(1), 13849. doi: 10.1038/s41598-021-93307-4
- Jambhulkar, N., Jaju, S., & Raut, A. (2022). Surface modification techniques for different materials used in dental implants review. *Materials Today: Proceedings*, 60, 2266-2269.
- Kligman, S., Ren, Z., Chung, C.-H., Perillo, M. A., Chang, Y.-C., Koo, H., . . . Li, C. (2021). The impact of dental implant surface modifications on osseointegration and biofilm formation. *Journal of clinical medicine*, 10(8), 1641.

- Kolarovszki, B., Ficsor, S., Frank, D., Katona, K., Soos, B., & Turzo, K. (2024). Unlocking the potential: Laser surface modifications for titanium dental implants. *Lasers in Medical Science*, 39(1), 162.
- Komatsu, K., Matsuura, T., Cheng, J., Kido, D., Park, W., & Ogawa, T. (2024). Nanofeatured surfaces in dental implants: contemporary insights and impending challenges. *International Journal of Implant Dentistry*, 10(1), 34.
- Kurup, A., Dhattrak, P., & Khasnis, N. (2021). Surface modification techniques of titanium and titanium alloys for biomedical dental applications: A review. *Materials Today: Proceedings*, 39, 84-90.
- Li, J., Zhou, P., Attarilar, S., & Shi, H. (2021). Innovative surface modification procedures to achieve micro/nano-graded Ti-based biomedical alloys and implants. *Coatings*, 11(6), 647.
- Liu, X., Chu, P. K., & Ding, C. (2004). Surface modification of titanium, titanium alloys, and related materials for biomedical applications. *Materials Science and Engineering: R: Reports*, 47(3-4), 49-121.
- Liu, Y., Rath, B., Tingart, M., & Eschweiler, J. (2020). Role of implants surface modification in osseointegration: A systematic review. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 108(3), 470-484.
- Long, S., Zhu, J., Jing, Y., He, S., Cheng, L., & Shi, Z. (2023). A comprehensive review of surface modification techniques for enhancing the biocompatibility of 3D-printed titanium implants. *Coatings*, 13(11), 1917.

- Łosiewicz, B., Osak, P., Nowińska, D., & Maszybrocka, J. (2025). Developments in Dental Implant Surface Modification. *Coatings*, 15(1), 109.
- Nayak, T. R., Andersen, H., Makam, V. S., Khaw, C., Bae, S., Xu, X., . . . Pastorin, G. (2011). Graphene for controlled and accelerated osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. *ACS nano*, 5(6), 4670-4678.
- Oliveira, T. T., & Reis, A. C. (2019). Fabrication of dental implants by the additive manufacturing method: A systematic review. *The Journal of prosthetic dentistry*, 122(3), 270-274.
- Orhan, Z. D., & Dallı, G. (2024). DENTAL İMPLANT KOMPLİKASYONLARI. *Van Diş Hekimliği Dergisi*, 5(2), 29-37.
- Saba, T., Saad, K. S. K., & Rashid, A. B. (2024). Precise surface engineering: Leveraging chemical vapor deposition for enhanced biocompatibility and durability in biomedical implants. *Heliyon*, 10(18).
- Sarvaiya, B. B., Kumar, S., Pathan, M. S. H., Patel, S., Gupta, V., Haque, M., & Gupta Sr, V. (2025). The Impact of Implant Surface Modifications on the Osseointegration Process: An Overview. *Cureus*, 17(4).
- Sayed, M. E., Mugri, M. H., Almasri, M. A., Al-Ahmari, M. M., Bhandi, S., Madapusi, T. B., . . . Testarelli, L. (2021). Role of stem cells in augmenting dental implant osseointegration: a systematic review. *Coatings*, 11(9), 1035.
- Shayeb, M. A., Elfadil, S., Abutayyem, H., Shqaidef, A., Marrapodi, M. M., Cicciù, M., & Minervini, G. (2024). Bioactive surface modifications on dental implants: a

- systematic review and meta-analysis of osseointegration and longevity. *Clinical oral investigations*, 28(11), 592.
- Sivaswamy, V., & Bahl, V. (2023). Surface modifications of commercial dental implant systems: an overview. *Journal of Long-Term Effects of Medical Implants*, 33(2).
- Smeets, R., Stadlinger, B., Schwarz, F., Beck-Broichsitter, B., Jung, O., Precht, C., . . . Ebker, T. (2016). Impact of dental implant surface modifications on osseointegration. *BioMed research international*, 2016(1), 6285620.
- Thakur, A., Kumar, A., Kaya, S., Marzouki, R., Zhang, F., & Guo, L. (2022). Recent advancements in surface modification, characterization and functionalization for enhancing the biocompatibility and corrosion resistance of biomedical implants. *Coatings*, 12(10), 1459.
- Tleshev, M., Nysanova, B., Onaibekova, N., Kulmanbetov, R., & Altynbekov, K. (2025). Surface modification of dental implants in dentistry. *Fluoride*, 58(2).
- Velasco-Ortega, E., Jimenez-Guerra, A., Monsalve-Guil, L., Ortiz-Garcia, I., Nicolas-Silvente, A. I., Segura-Egea, J. J., & Lopez-Lopez, J. (2020). Long-term clinical outcomes of treatment with dental implants with acid etched surface. *Materials*, 13(7), 1553.
- Zhang, Y., Gulati, K., Li, Z., Di, P., & Liu, Y. (2021). Dental implant nano-engineering: advances, limitations and future directions. *Nanomaterials*, 11(10), 2489.

PERİODONTAL LİGAMENT KÖK HÜCRELERİ: İZOLASYON VE KARAKTERİZASYONU

Elif Mercan TOPCU¹

Sema Nur SEVİNÇ GÜL²

1. GİRİŞ

Periodontal ligament, dişin sement tabakasını alveol kemiğe bağlayan özelleşmiş bir bağ dokusudur. Bu doku, periodontal dokuların homeostazı ve rejenerasyonunda görev alırken aynı zamanda çiğneme kuvvetlerinin dağıtımında amortisör görevi üstlenebilir. (Kaku & Yamauchi, 2014; Nakashima & Hayashi, 2019). Periodontal ligament, içerisinde çeşitli hücre popülasyonları ve ekstrasellüler matris barındıran heterojenik bir yapıdır. (Nohutcu et al., 1997) Periodontal ligament kök hücreler (PDLSC'ler) bu yapının yaklaşık %1 oranında bulunur. Bu oran CFU-F (Colony forming unit-fibroblast) analizi ile belirlenmiş, ileri yüzey belirteç analizleri ile de doğrulanmıştır. (Seo, B. M., et al., 2004). Modern rejeneratif tıp yaklaşımları, hasar görmüş veya hastalıklı dokuların iyileşmesini veya yeniden oluşumunu sağlamak amacıyla çeşitli kök hücrelerin eşsiz potansiyelini araştırmaktadır. Bu arayışlar sonucunda, 2004 yılında Seo ve arkadaşları periodontal ligament kök hücrelerini keşfetmiş, dişin destekleyici dokularının

¹ Periodontoloji Ana Bilim Dalı, Diş Hekimliği Fakültesi, Atatürk Üniversitesi Erzurum/TÜRKİYE, etopcumercan@hotmail.com, ORCID: 0009-0003-8730-7389.

² Periodontoloji Ana Bilim Dalı, Diş Hekimliği Fakültesi, Atatürk Üniversitesi Erzurum/TÜRKİYE, sema.sevinc@atauni.edu.tr, ORCID: 0000-0003-0699-917X.

rejenerasyonunda umut vadeden bir çözüm olarak düşünülmüşlerdir. PDLSC'ler, kendi kendini yenileyebilen ve çoklu farklılaşma yeteneğine sahip olan mezenkimal kök hücre (MKH) özelliklerine sahiptir.(Huang et al., 2009). Uygun fizyolojik uyarılar altında, bu hücreler osteoblastlara (kemik oluşturan hücreler), sementoblastlara (sement oluşturan hücreler), fibroblastlara (bağ dokusu hücreleri) ve hatta adipositlere (yağ hücreleri) dönüşebilirler. (Kim et al., 2012). Bu çok yönlü farklılaşma kapasitesi, periodontal hastalıkların neden olduğu alveol kemiği, sement ve PDL gibi diş destek dokularının kaybını telafi etmeye yönelik yenilikçi tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak tanımaktadır. (Wang et al., 2011) Bu kitap bölümü, periodontal ligament kök hücrelerinin laboratuvar ortamında nasıl izole edildiği, temel karakterizasyon yöntemleriyle nasıl kimliklere ayrıldıklarını ve klinik uygulamalar için gerekli kalite kontrol süreçlerinin önemi hakkında kapsamlı bir bakış sunmayı amaçlamaktadır.

2. PDLSC İZOLASYONU: LABORATUVAR PROSEDÜRLERİ

Periodontal ligament kök hücrelerinin laboratuvarında başarılı bir şekilde izole edilmesi, hücre canlılığı ve sterilitenin güvence altına alınabilmesi için titiz ve aşamalı bir yaklaşıma sahip olunmalıdır. Herhangi bir insan dokusunun kullanımından önce, ilgili etik kurul onayının alınması ve hastalardan aydınlatılmış onam formu ile yazılı iznin temin edilmiş olması gerekir. (Borovecki et al., 2018). Yapılacak işlemler için alınan kök hücrelerin kalitesi de bir o kadar önem taşımaktadır. Özellikle öngörülebilir ve tekrarlanabilir sonuçların temel alındığı rejeneratif tıpta, kök hücre kalitesinde görülen değişkenlik tedavi standardizasyonunu zora sokar. (Stacey, 2015). Kök hücre kalitesini dokunun kökeni, donörün

yaşı, inflamatuvar durum, kültür yöntemi ve büyüme faktörleri etkileyebilir. Hangi donörün seçileceği bu faktörlere göre değerlendirilmelidir. Zhang ve arkadaşlarının 2012 de yaptığı bir çalışma, farklı yaşlardaki donörlerden elde edilen PDLSC'leri karşılaştırmış, donör yaşı arttıkça kök hücrelerin çoğalma ve farklılaşma potansiyelinin azaldığını ortaya koymuştur. Ayrıca, ileri yaş gruplarındaki (41 yaş üstü) PDLSC'lerin daha az Stro-1 ve CD146 eksprese ettiği ve in vivo sement-pdl benzeri yapı oluşturmada başarısız olduğu gözlenmiştir. Bu bulgular, kök hücre sayısının ve rejeneratif yeteneğinin donör yaşı arttıkça azaldığını göstermektedir. Bundan ötürü donör olarak genellikle genç yaş bireylerden (12-30 yaş) ortodontik amaçla çekilen sağlıklı üçüncü molar veya premolar dişlerin orta üçlük kısmından toplanan kök hücreler tercih edilmiştir. (Seo et al., 2004).

Laboratuvara transfer ve sonraki izolasyon adımları dişlerin canlılığının korunması ve kontaminasyon riskinin en aza indirilmesi açısından kritik öneme sahiptir. Dişler en kısa sürede, steril koşullarda transfer edilmelidir. Tercihen antibiyotik içeren fosfat tamponlu salin (PBS) veya uygun hücre kültürü besiyeri (örn. Alfa-MEM) içerisinde 4°C'de muhafaza edilmelidir. (Seo et al., 2004; Gronthos et al., 2000). Tüm prosedürler biyogüvenlik kabini (laminer akış kabini) içerisinde, katı steril kurallarıyla gerçekleştirilmesi zorunludur. Çalışma yüzeyleri %70 etanol ile dezenfekte edilmeli ve gerekli steril malzemeler (petri kapları, santrifüj tüpleri, bistüri, penset, hücre süzgeçleri) ile solüsyonlar (enzimatik solüsyonlar, besiyerleri, PBS) hazırda bulundurulmalıdır (Gay et al., 2007).

PDLSC izolasyonunda en yaygın kullanılan yöntem enzimatik izolasyondur. Bu yöntemde, dişin kök yüzeyinden bistüri ile dikkatlice ayrılan periodontal ligament dokusu, yaklaşık 1-2 mm³'lük küçük parçalara bölünür; bu boyuttaki parçalar, enzimlerin doku nüfuzuna kolaylık sağlar (Seo et al.,

2004). Doku parçaları, uygun konsantrasyonda (%0.1 kollajenaz Tip I ve/veya %0.2 dispaz II) içeren bir besiyeri ile santrifüj tüpüne alınır ve 37°C'de 1 veya 2 saat boyunca çalkalamalı inkübatörde inkübe edilir.(Gronthos et al., 2000; Seo et al., 2004). Enzimler, ekstrasellüler matriksi parçalayarak hücrelerin dokudan serbest kalmasını sağlar. Enzimatik sindirim sonrası elde edilen süspansiyon, hücre topaklarını ayırmak için 70 µm veya 100 µm hücre süzgecinden geçirilir ve ardından 1200 rpm'de 5-7 dakika santrifüjlenir. Santrifüj sonrası oluşan süpernatant atılarak, tüpün dibindeki hücre peleti nazikçe toplanır (Gay et al., 2007). Hücreler, enzim kalıntılarının uzaklaştırılması ve hücresel debrisin temizlenmesi amacıyla steril PBS ile birkaç kez yıkanır.

Alternatif bir yöntem olan eksplant (doku parçasından büyüme) yöntemi ise, küçük doku parçaların kültür kabına yerleştirilip hücrelerin doku parçasından dışarıya doğru çoğalarak kabın yüzeyine yapışmasıyla gerçekleştirilir. (Seo et al., 2004). Bu yöntem mekanik stresi azaltır ancak hücrelerin çoğalması daha fazla zaman alır ve başlangıç verimi düşük olur.

İzole edilen primer periodontal ligament kök hücrelerinin (PDLSC) sağlıklı bir şekilde çoğaltılması ve canlılıklarının sürdürülmesi, başarılı hücre kültürü tekniklerine bağlıdır. Hücreler, genellikle %10-20 fetal sığır serumu (FBS) (hücre çoğalması için gerekli faktörlerin içerir), %1 antibiyotik-antimikotik solüsyon (kontaminasyonu önlemek için) ve L-glutamin ile zenginleştirilmiş bir temel besiyeri içeren steril kültür kaplarına ekilirler. (Seo et al., 2004; Gay et al., 2007). Bu zenginleştirilmiş besiyeri, hücrelerin optimum büyümesi ve hayatta kalması için gerekli besinleri ve korumayı sağlar. Kültüre alınan hücreler, %5 CO₂ içeren, 37°C sıcaklıkta ve %95 nemli bir inkübatörde tutulur (Gronthos et al., 2000). Bu kontrollü koşullar, besiyerinin pH dengesini, sıcaklığı ve nem seviyesini optimal düzeyde tutarak fizyolojik ortamı taklit eder.

Genellikle 24-48 saat içinde, PDLSC'ler kültür kabının yüzeyine tutunmaya başlar ve mikroskop altında iğsi, fibroblast benzeri morfoloji izlenir (Seo et al., 2004). Besiyeri, hücrelerin besin ihtiyaçlarını karşılamak ve metabolik atık ürünleri uzaklaştırmak amacıyla her 2-3 günde bir değiştirilir (Gay et al., 2007). Hücreler kültür kabında yaklaşık %80-90 konfluense ulaştığında, yoğunlaşmayı, büyüme inhibisyonunu önlemek için pasajlama işlemi uygulanır. Bu işlemde, hücreler tripsin-EDTA solüsyonu ile kültür kabı yüzeyinden ayrılır ve flasklara veya normal kaplara daha düşük yoğunlukta ekilir (Gronthos et al., 2000). Pasajlama, hücre sayısını artırmak ve hücreleri genç, yüksek çoğalma potansiyeline sahip tutmak için tekrarladığımız bir prosedürdür.

3. PDLSC KARAKTERİZASYONU: KİMLİK DOĞRULAMA VE FONKSİYONEL POTANSİYEL

İzole edilen hücrelerin gerçekten de periodontal ligament kök hücreleri olduğunu kesin olarak doğrulamak gereklidir. Bu doğrulama süreci, bir dizi karakterizasyon testi ile gerçekleştirilir. İlk olarak, hücrelerin morfolojik değişimleri izlenir. Kültürdeki hücreler, invers mikroskop altında incelendiğinde, uzun, ince, iğsi (spindle-shaped) veya fibroblast benzeri karakteristik bir morfoloji sergilemelidir (Seo et al., 2004). Bu gözlem, bir ön fikir verse de, tek başına hücre kimliğini doğrulamak için yeterli değildir (Gay et al., 2007). Daha kesin bir doğrulama, yüzey belirteçlerinin tespiti aracılığıyla akış sitometrisi kullanılarak gerçekleştirilir. Akış sitometrisi, hücre yüzeyindeki spesifik proteinlerin (belirteçlerin) varlığını veya yokluğunu tespit edebilen yüksek çözünürlüklü bir tekniktir (Dominici et al., 2006). PDLSC'lerin, Uluslararası Hücresel Tedavi Derneği (ISCT) tarafından belirlenen mezenkimal kök

hücre (MKH) kriterlerine göre belirli yüzey belirteçlerini eksprese etmesi beklenir (Dominici et al., 2006). Pozitif belirteçler arasında CD146 (Melanoma Cell Adhesion Molecule)(Akizuki ve ark., 2012), Stro-1 (Stromal Cell Antigen-1) (Gronthos et al., 2000), CD90 (Thy-1), CD73 (ecto-5'-nükleotidaz) ve CD105 (Endoglin) gibi proteinler bulunur (Dominici et al., 2006). Bu belirteçlerin yüksek oranda pozitif olması, hücrelerin MKH özelliklerini taşıdığını gösterir. Negatif belirteçler (eksprese edilmeyen) ise CD45 (hematopoetik kökenli hücre belirteci) ve CD34 (hematopoetik ve endotelial progenitör belirteci) gibi kan hücrelerine ve endotel hücrelerine özgü belirteçlerdir. (Dominici et al., 2006). Akış sitometrisi, hücrelerin floresan ile işaretli antikolarla inkübe edilmesi ve ardından lazer ışınından geçirilerek yayılan floresan ışık miktarının ölçülmesi prensibine dayanır (Ormerod, 2008).

Mezenkimal kök hücrelerin (MKH) en kritik özelliklerinden biri olan çoklu soylara farklılaşma potansiyeli, PDLSC'lerin karakterizasyonunda vazgeçilmez bir adımdır (Dominici et al., 2006). Bu testler, izole edilen hücrelerin laboratuvar koşullarında uygun indükleyici besiyerleri ile uyarıldığında çeşitli hücre tiplerine dönüşebildiğini gösterir. Kapsamlı farklılaşma testleri, izole edilen hücrelerin MKH'lerin çoklu potansiyel özelliğini taşıdığını ve bu nedenle rejeneratif amaçlar için uygun olduğunu kesin olarak kanıtlar (Dominici et al., 2006).

Osteojenik farklılaşma potansiyeli, hücrelerin dekzametazon, askorbik asit ve beta-gliserofosfat gibi maddeler içeren osteojenik indükleyici besiyeri ile inkübe edilmesiyle değerlendirilir (Gronthos et al., 2000; Seo et al., 2004). Farklılaşma sonrasında, hücrelerin kalsiyum birikimi yapıp yapmadığı Alizarin Red S boyaması ile tespit edilir; koyu kırmızı boyanma, kemik matriksi oluşumunu gösterir (Gay et al., 2007).

Adipojenik farklılaşma potansiyeli için hücreler, insülin, indometasin, dekzametazon ve izobutilmetilksantin (IBMX) içeren adipojenik indükleyici besiyeri ile inkübe edilir (Gronthos et al., 2000; Seo et al., 2004). Farklılaşma sonrasında, hücrelerin lipid damlacıkları oluşturup oluşturmadığı Oil Red O boyaması ile tespit edilir; kırmızı-turuncu damlacıkların varlığı, yağ hücrelerine farklılaşmayı işaret eder (Gay et al., 2007).

İsteğe bağlı olarak, kondrojenik farklılaşma potansiyeli de incelenebilir. Bu durumda hücreler, TGF- β 3, dekzametazon ve askorbik asit içeren kondrojenik indükleyici besiyeri ile pelet kültürleri halinde inkübe edilir (Pittenger et al., 1999). Kıkırdak matriksinin oluşumu ise Alcian Blue boyaması ile proteoglikanların varlığı incelenerek doğrulanır (Gay et al., 2007).

4. KALİTE KONTROL VE GÜVENLİK: HÜCRESEL ÜRÜNLERİN GÜVENİLİRLİĞİ

Klinik uygulamalar için kullanılacak kök hücrelerin etkin olduğundan emin olmak için sıkı kalite kontrol ve güvenlik protokollerinin uygulanması esastır. İlk olarak, sterilite kontrolleri yapılmalıdır. Hücre kültürleri, düzenli olarak bakteriyel ve fungal kontaminasyon açısından görsel olarak kontrol edilmelidir; besiyerinde gözle görülür bulanıklık, pH değişiklikleri veya mikroskop altında bakteri/mantar varlığı önemli uyarı işaretleridir (Freshney, 2010). Ayrıca, besiyerinden alınan örnekler, uygun kültür ortamlarında (agar plakları veya sıvı besiyerleri) inkübe edilerek bakteri ve mantar üremesi olup olmadığı laboratuvar testleriyle doğrulanır (Stacey & Doyle, 2007). Hücre kültürlerinin en sinsi ve yaygın kontaminantlarından biri olan mikoplazma, hücre morfolojisini veya çoğlmasını gözle görülür şekilde etkilemeden hücre metabolizmasını değiştirebilir; bu nedenle, düzenli PCR tabanlı

testler veya floresan DNA boyamaları ile mikoplazma kontaminasyonu açısından tarama yapılması hayati önem taşır (Ryan et al., 1999).

Hücrelerin canlılığı ve sayısının doğru bir şekilde belirlenmesi de kalite kontrolün vazgeçilmez bir parçasıdır. Hücre pasajları öncesinde veya hücreleri dondurup çözdükten sonra, Tripan Mavisi (Trypan Blue) dışlama testi gibi yöntemler kullanılarak hücre süspansiyonundaki canlı hücre oranı ve toplam hücre sayısı belirlenir (Freshney, 2010). Bu, hücrelerin yeterli canlılığa sahip olduğunu ve istenen hücre sayısına ulaştığını doğrular.

Uzun süreli in vitro kültürler sırasında kök hücrelerin genetik yapısında değişiklikler meydana gelebilir. Özellikle klinik uygulamalar için, hücrelerin genetik stabilitesinin korunması esastır. Bu nedenle, hücrelerin karyotip analizleri yapılarak kromozomal anomalilerin olup olmadığı kontrol edilmelidir (Shi & Gronthos, 2003). Genetik stabilite, hücrelerin güvenli ve öngörülebilir şekilde davranmasını sağlar.

Son olarak, eğer PDLSC'ler insanlara nakledilecekse, virüs taramaları (HIV, Hepatit B/C gibi kan yoluyla bulaşan patojenler), endotoksin testleri ve steriliteye yönelik diğer farmakope standartları gibi daha sıkı biyogüvenlik testleri uygulanmalıdır. (International Conference on Harmonisation (ICH) Guidelines; FDA Guidance for Industry, 2007). Bu kapsamlı testler, hücre ürününün hasta için güvenli olduğunu garanti eder ve klinik kullanıma uygunluğunu belirler.

5. SONUÇ

Periodontal ligament kök hücreleri., kolay erişilebilirlikleri, güçlü çoğalma kapasiteleri ve osteojenik, sementojenik ve adipojenik gibi farklılaşma yetenekleriyle

periodontal doku rejenerasyonu alanında büyük umutlar vaat etmektedir. Bu hücrelerin başarılı bir şekilde izole edilmesi, akış sitometrisi ile yüzey belirteçlerinin ve in vitro farklılaşma deneyleri ile çoklu farklılaşma potansiyelinin belirlenmesi gibi temel karakterizasyon süreçleri, hücrelerin kimliğini ve fonksiyonel kapasitesini doğrulamak için vazgeçilmezdir. Ayrıca, bu hücrelerin güvenli ve etkin bir şekilde kullanılabilmesi için sterilite, canlılık ve genetik stabilite gibi sıkı kalite kontrol süreçlerinden geçirilmesi mutlak suretle gereklidir. PDLSC'ler üzerine yapılan bilimsel araştırmalar hızla ilerlemekte olup, bu hücrelerin klinik ortama entegrasyonu için daha verimli izolasyon yöntemleri, daha spesifik karakterizasyon süreçleri ve optimize edilmiş klinik protokoller sürekli olarak geliştirilmektedir. Standartlaştırılmış ve güvenilir PDLSC ürünlerinin geliştirilmesi, periodontal hastalıkların tedavisinde ve kaybedilen diş destek dokularının yenilenmesinde çığır açan yeni yaklaşımların kapısını aralayacak ve rejeneratif diş hekimliği alanında önemli ilerlemeler sağlayacaktır.

KAYNAKÇA

- Akizuki, T., Oda, S., Komaki, M., Tsuchiya, S., Kawakami, K., Hayashi, H., ... & Fukuhara, T. (2012). Application of human periodontal ligament-derived cells for periodontal regeneration. *Journal of Periodontal Research*, 47(2), 241-247.
- Borovecki A, Mlinaric A, Horvat M, Supak Smolcic V. Informed consent and ethics committee approval in laboratory medicine. *Biochem Med (Zagreb)*. 2018 Oct 15;28(3):030201. doi: 10.11613/BM.2018.030201. PMID: 30429665; PMCID: PMC6214688.
- Dominici, M., Le Blanc, F. K., Muoz, J. L., Betancourt, D., Marini, F., Krause, D., ... & Horwitz, E. (2006). Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*, 8(4), 315-317.
- FDA Guidance for Industry, 2007 - Guidance for Industry: Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing—Current Good Manufacturing Practice. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration.
- Freshney, R. I. (2010). *Culture of animal cells: a manual of basic technique and specialized applications*. John Wiley & Sons
- Gay, I., Chen, S., Liu, Y., Su, A., Gu, Z., & Shi, S. (2007). Isolation and characterization of multipotent human periodontal ligament stem cells. *Methods in molecular biology*, 381, 319-328.
- Gronthos, S., Mankani, M., Brahimi, J., Robey, P. G., & Shi, S. (2000). Postnatal human dental pulp stem cells

- (DPSCs) in vitro and in vivo. Proceedings of the National Academy of Sciences, 97(25), 13625-13630.
- Huang GT, Gronthos S, Shi S. Mesenchymal stem cells derived from dental tissues vs. those from other sources: their biology and role in regenerative medicine. J Dent Res. 2009 Sep;88(9):792-806. doi: 10.1177/0022034509340867. PMID: 19767575; PMCID: PMC2830488.
- International Conference on Harmonisation (ICH) Guidelines - “Quality of Biotechnological Products: Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products (Q5D)”& “Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin (Q5A)”
- Kaku, M., & Yamauchi, M. (2014). Mechano-regulation of collagen biosynthesis in periodontal ligament. Journal of Prosthodontic Research, 58(4), 193–207.
- Kim B-C, Bae H, Kwon I-K, et al. Osteoblastic/cementoblastic and neural differentiation of dental stem cells and their applications to tissue engineering and regenerative medicine. Tissue Eng B Rev 2012;18:235e44.
- Nakashima, M., & Hayashi, Y. (2019). Volume 1. In Encyclopedia of biomedical engineering (Vol. 1). Elsevier.
- Nohutcu, R. M., McCauley, L. K., Koh, A. J., & Somerman, M. J. (1997). Expression of extracellular matrix proteins in human periodontal ligament cells during mineralization in vitro. Journal of Periodontology, 68(4), 320–331.
- Pittenger, M. F., Mackay, A. M., Beck, S. C., Jaiswal, R. K., Douglas, R., Mosca, J. D., ... & Marshak, D. R. (1999).

- Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*, 284(5411), 143-147
- Ryan, J., Wessman, S., & Van Brunt, J. (1999). Mycoplasma contamination: Effects on cell culture and assays. *Nature Biotechnology*, 17(7), 624-625.
- Seo BM, Miura M, Gronthos S, Bartold PM, Batouli S, Brahimi J, Young M, Robey PG, Wang CY, Shi S. Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament. *Lancet*. 2004 Jul 10-16;364(9429):149-55. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16627-0. PMID: 15246727.
- Shi, S., & Gronthos, S. (2003). Perivascular niche of postnatal stem cells in human bone marrow and dental pulp. *Journal of Bone and Mineral Research*, 18(9), 1640-1648.
- Stacey, G. N., & Doyle, A. (2007). Control of microbial contamination in cell culture. *Methods in molecular biology*, 381, 223-239.
- Stacey, Glyn. (2014). The Challenge of Standardization in Stem Cell Research and Development. 10.1007/978-1-4939-0585-0_2.
- Wang L, Shen H, Zheng W, et al. Characterization of stem cells from alveolar periodontal ligament. *Tissue Eng Part A* 2011;17: 1015e26.
- Zhang J., An Y., Gao L.-N., Zhang Y.-J., Jin Y., Chen F.-M. The effect of aging on the pluripotential capacity and regenerative potential of human periodontal ligament stem cells. *Biomaterials*. 2012;33(29):6974–6986. doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.06.032.

AKADEMİK PERSPEKTİFTEN PERİODONTOLOJİ

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