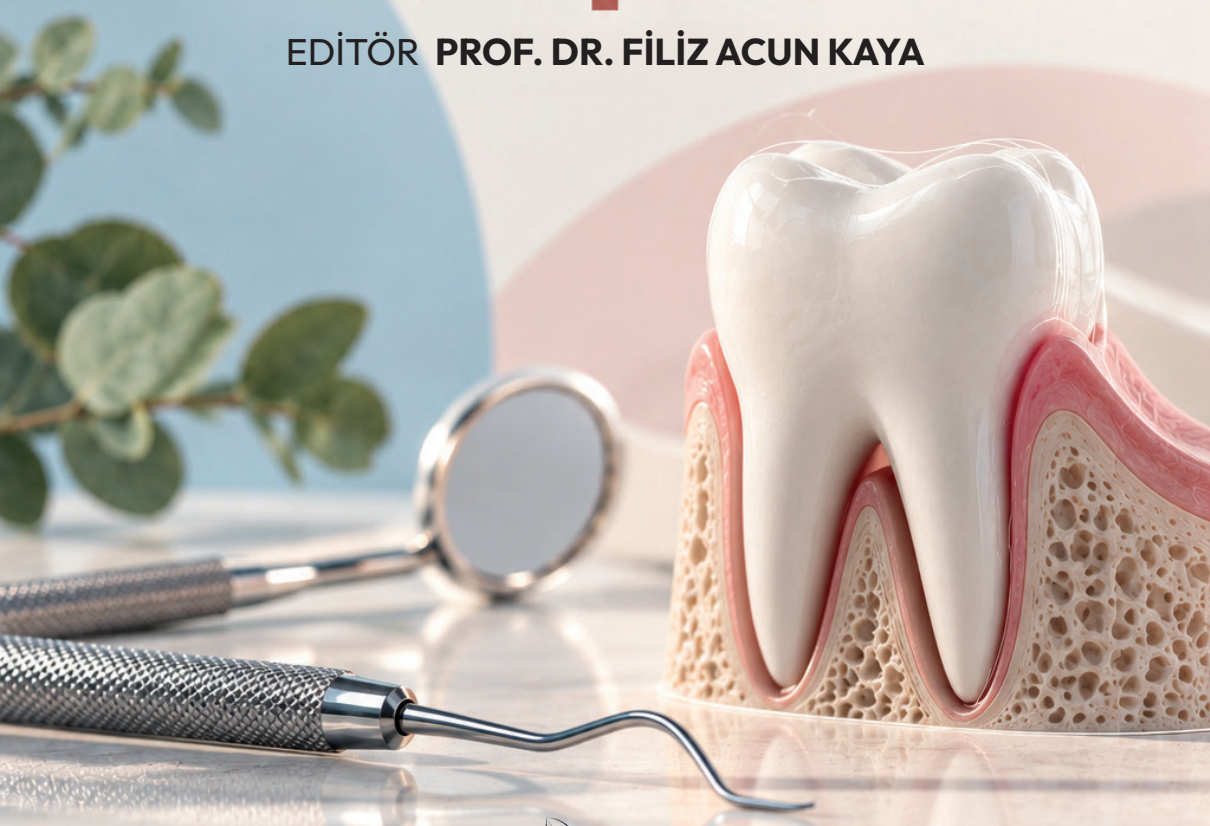
EKİM 2026

Periodontoloji Alanında

Uluslararası Teori, Araştırma ve Derlemeler

EDİTÖR **PROF. DR. FİLİZ ACUN KAYA**



SERÜVEN YAYINEVİ

Genel Yayın Yönetmeni / Editor in Chief • C. Cansın Selin Temana

Kapak & İç Tasarım / Cover & Interior Design • Serüven Yayınevi

Birinci Basım / First Edition • © Ekim 2026

ISBN • 978-625-5054-06-7

© copyright
Bu kitabın yayın hakkı Serüven Yayınevi'ne aittir.
Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin almadan hiçbir yolla çoğaltılamaz. The right to publish this book belongs to Serüven Publishing. Citation can not be shown without the source, reproduced in any way without permission.

Serüven Yayınevi / Serüven Publishing
Türkiye Adres / Turkey Address: Kızılay Mah. Fevzi Çakmak 1. Sokak
Ümit Apt No: 22/A Çankaya/ANKARA
Telefon / Phone: 05437675765
web: www.seruvenyayinevi.com
e-mail: seruvenyayinevi@gmail.com

Baskı & Cilt / Printing & Volume
Sertifika / Certificate No: 47083

PERİODONTOLOJİ ALANINDA ULUSLARARASI TEORİ, ARAŞTIRMA VE DERLEMELER

EKİM 2026

EDİTÖR **PROF. DR. FİLİZ ACUN KAYA**

SERÜVEN YAYINEVİ

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1
PERİODONTAL VE PERİ-İMPLANT REJENERASYONDA GÜNCEL YAKLAŞIMLAR: KİŞİSELLEŞTİRİLMİŞ VE MİNİMAL İNVAZİV TEDAVİLER

Aysan LEKTEMÜR ALPAN / 1

BÖLÜM 2
PERİODONTOLOJİDE ER-YAG VE ND-YAG LAZER KULLANIMI

Fatma Sena AKÇA, Bilge KARCI / 17

BÖLÜM 3
GİNGİVAL HASTALIKLARA NEDEN OLABİLEN VİRAL ENFEKSİYONLAR VE GENEL ÖZELLİKLERİ

Hasan HATİPOĞLU, M.Meriç ERSÖZ / 41

BÖLÜM 4
DİŞ ETİ VE FUNGAL HASTALIKLAR:GÜNCEL BİR BAKIŞ

M.Meriç ERSÖZ, Hasan HATİPOĞLU / 61

BÖLÜM 5
PERİODONTAL VE PERİ-İMPLANT HASTALIKLARIN YÖNETİMİNDE FARMAKOLOJİK RİSK FAKTÖRLERİ VE GÜNCEL KLİNİK YÖNETİM

Şükran ACIPINAR / 77

BÖLÜM 6
PERİODONTOLOJİDE HYALURONİK ASIT: BİYOLOJİK ETKİLER VE KLİNİK KULLANIM ALANLARI

Ümit TOMBUL / 101

BÖLÜM 7
KONAK MODÜLASYONU VE OSTEOIMMÜNOLOJIK YAKLAŞIMLAR: PERIODONTAL TEDAVIDE YENI PERSPEKTIFLER

Ümit TOMBUL / 119



PERİODONTAL VE PERİ-İMPLANT REJENERASYONDA GÜNCEL YAKLAŞIMLAR: KİŞİSELLEŞTİRİLMİŞ VE MİNİMAL İNVAZİV TEDAVİLER

Aysan LEKTEMÜR ALPAN[1]

1 Doç.Dr. Pamukkale Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi,Periodontoloji Anabilim Dalı
E-mail: ysnlpn@gmail.com ORCID: 0000-0002-5939-4783

1. GİRİŞ

Rejeneratif tedaviler modern periodontolojide ve implant diş hekimliğinde merkezi bir rol oynamakta; sert ve yumuşak doku yetersizliklerinde kaybedilmiş yapıların restore edilmesini ve hem fonksiyonun hem de estetiğin yeniden sağlanmasını amaçlamaktadır. Kapsamlı biçimde araştırılmış olmalarına rağmen, rejeneratif tedavilerin uzun dönem sonuçları değişkenliğini korumakta ve hasta özelindeki faktörler ile klinik tablonun karmaşıklığının birleşiminden etkilenmektedir. Sonuç olarak, bireysel değişkenlik dikkate alınmaksızın geniş bir olgu yelpazesine uygulandığında standart tedavi protokolleri sıklıkla yetersiz kalmaktadır. Buna ek olarak, rejenerasyon alanında, gelişmekte olan teknolojilerin desteğiyle tedavilerin her hastanın özgün anatomik ve biyolojik özelliklerine göre uyarlanmasıyla kişiselleştirilmiş rejeneratif yaklaşımlara doğru bir dönüşüm yaşanmaktadır. Dijital tanı yöntemleri, ultrasonografik doku görüntüleme, yapay zekâ destekli tedavi planlaması ve yeni iskele tasarımları rejenerasyona yaklaşımı yeniden şekillendirmekte; daha öngörülebilir, biyolojik temeli güçlü ve daha az invaziv işlemlere olanak sağlamaktadır.

Bu kitap bölümü, doğal dişler ve dental implantlar çevresindeki yumuşak ve sert doku tedavilerinin klinik sonuçları iyileştirmedeki rollerine odaklanarak gelişmekte olan teknolojiler ile kişiselleştirilmiş rejeneratif stratejilerin kesişimini incelemeyi amaçlamaktadır.

2. Kök yüzeyi örtülmesine yönelik cerrahi tekniklerin evrimi

Yumuşak doku greftleme tekniklerinin klinik performansı, flep tasarımı ve cerrahi erişimdeki iyileştirmelere paralel olarak gelişmiştir. İlk koronale pozisyone flep (CAF) protokolleri %60–75 aralığında ortalama kök yüzeyi örtülmesi değerleri göstermişken (Bernimoulin, Lüscher, & Mühlemann, 1975; Restrepo, 1973), gerilimsiz flep ilerletilmesi, split–full-split elevasyon ve mine-sement sınırı (CEJ)'nın ötesinde koronal konumlandırma gibi daha sonraki iyileştirmeler, uygun fenotiplerde tam kök yüzeyi örtülmesi oranlarını tutarlı biçimde %90'ın üzerine çıkarmıştır (Allen & Miller, 1989; Zucchelli & De Sanctis, 2000, 2007).

Tünel yaklaşımlarının geliştirilmesi bir başka önemli ilerlemeyi temsil etmiştir. Modifiye koronale pozisyone tünel (MCAT) ve mikrocerrahi tünel teknikleri, kök yüzeyi örtülmesinde yüksek öngörülebilirlik düzeylerini korurken, trapezoidal CAF'lerle karşılaştırıldığında daha üstün estetik ve hasta tarafından bildirilen olumlu sonuçlar göstermiştir (Aroca et al., 2010; Zabalegui, Sicilia, Cambra, Gil, & Sanz, 1999; Zuhr, Fickl, Wachtel, Bolz, & Hürzeler, 2007).

Daha yakın zamanda, tünellenmiş koronale pozisyone flep (TCAF), bölgeye özgü anatomiye ve papiller bütünlüğe bağlı olarak CAF benzeri erişim ile tünellenmiş flep korumasını seçici biçimde birleştiren, uyarlanabilir hibrit bir yaklaşım olarak tanımlanmıştır (Barootchi & Tavelli, 2022).

3. İskele-temelli kemik rejenerasyonu

3.1 Yalnızca iskele kullanılan ve aselüler stratejiler

Yönlendirilmiş kemik rejenerasyonunun (GBR) temeli, alanın korunmasına, hücrelerin dışlanmasına ve tercih edilen hücrelerin iskele içine göçü ve yerleşimine dayanır; anorganik sığır kaynaklı kemik minerali (ABBM), beta-trikalsiyum fosfat (β-TCP), hidroksiapatit (HA) ve alloplastik kompozitler gibi iskeleler bu noktada temel bir rol oynar.

Lavareda Corrêa ve ark., kemik iliği aspirat konsantresi (BMAC) ile birlikte veya BMAC olmaksızın allogreftler kullanılarak gerçekleştirilen apozisyonel rekonstrüksiyonları incelemiş ve kemik dolumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamamışlardır; ancak BMAC grupları daha iyi histomorfometrik sonuçlar sağlama eğilimi göstermiştir (Lavareda Corrêa et al., 2017).

Bir diğer aselüler strateji, sert doku rejenerasyonu için kök hücrelerden elde edilen sekretomun ve/veya eksozomların kullanılmasıdır. Bu yaklaşım, olumsuz bir immün yanıt oluşturabilecek hücresel bileşenleri içermeden kök hücrelerin parakrin özelliklerinden yararlanır. Oral kaynaklı kök hücrelerin sekretomu, diğer hücreler üzerinde doğrudan etkili olarak bu hücrelerin migrasyonunu, proliferasyonunu ve farklılaşmasını destekleyebilen çok sayıda sitokin içerir.

3.2 Kök hücre ile güçlendirilmiş yapılar

Kemik rejenerasyonundaki en umut verici eğilimlerden biri mezenkimal kök hücre (MSC) temelli tedavilerdir. Kaigler ve ark. (Kaigler et al., 2015; Kaigler et al., 2013) farklı boyut ve etiyolojideki alveoler defektlerin tedavisinde otojen, kemik iliği kaynaklı kök hücreleri (doku onarım hücreleri-TRC'ler) kullanarak Faz I/II çalışmalar gerçekleştirmiştir. Tedavi edilen defektler diş çekimi, maksiller sinüs pnömatizasyonu, travma ve konjenital alveoler yarık sonucunda oluşmuş ve jelatin süngerler ile β-TCP dahil olmak üzere farklı hücre taşıyıcıları kullanılmıştır. Gjerde ve ark., şiddetli mandibular kret rezorpsiyonunda β-TCP ile kombine otojen kemik iliği mezenkimal stromal hücrelerinin kullanıldığı prospektif bir klinik çalışma bildirmiştir. On ikinci ayda hastalarda yüksek implant sağkalımı ile birlikte stabil kemik oluşumu elde edilmiştir (Gjerde et al., 2018).

Asahina ve ark., ciddi derecede atrofik mandibulalarda kemik iliği kaynaklı mezenkimal stromal hücreler (BMSC)-trombositten zengin plazma (PRP)–β-TCP yapılarının 8 yıllık stabilitesini doğrulayarak bu yaklaşımların uzun ömürlülüğünü ve güvenliliğini göstermiştir (Asahina et al., 2021). Gupta ve ark., split-mouth bir çalışmada sinüs lift işlemlerinde MSC'leri kan pıhtısı ile karşılaştırmıştır. Her iki grupta da implant stabilitesi elde edilmiştir; ancak istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte MSC'ler 6. ayda biraz daha hızlı maturasyon ve daha iyi kemik yoğunluğu göstermiştir (Gupta et

al., 2021). Khojasteh ve ark., mandibular defektler için bukkal yağ yastığından elde edilen MSC'leri ABBM ile kombine etmiş ve yalnızca ABBM kullanımına kıyasla daha iyi kemik oluşumu göstermiştir (Khojasteh, Hosseinpour, Rezai Rad, Alikhasi, & Zadeh, 2019).

3.3 Alternatif kök hücre kaynakları

Feng ve ark., periferik kandan elde edilen küçük kan kök hücrelerinin dental implant tedavisindeki güvenliliğini ve tolerabilitesini dokuz hastanın yer aldığı bir faz I klinik çalışmada değerlendirmiştir. Bulgular, bu yaklaşımın kemik rejenerasyonu ve osseointegrasyonu destekleme potansiyeline işaret etmekle birlikte, klinik etkinliğinin daha ileri faz çalışmalarla doğrulanması gerektiğini göstermektedir (Feng et al., 2021). Chen ve ark., periodontal kemik içi defektlerin tedavisinde otojen periodontal ligament kök hücre (PDLSC) tabakalarını sığır kaynaklı kemik minerali ve yönlendirilmiş doku rejenerasyonu ile birlikte kullanmıştır. Aimetti ve ark. tarafından kronik periodontitisli hastalarda bu defektlerin tedavisi amacıyla otojen dental pulpa kaynaklı kök hücrelerin (DPSC'ler) kullanılmasıyla değerlendirilmiştir (Aimetti, Ferrarotti, Gamba, Giraudi, & Romano, 2018).

3.4 Klinik sonuçlar ve kontrollü çalışmalar

Baba ve ark. (Baba et al., 2016), kemik içi defektler nedeniyle cerrahi işlem gerektiren periodontitis hastalarında, biyobozunur 3B dokuma kumaş kompozit iskele ve PRP ile birlikte otojen kültüre edilmiş MSC'leri kullanan bir faz I/II klinik çalışma yürütmüştür. MSC'ler her bir periodontal kemik içi defekte implante edilmiş ve hastalar 36 ay boyunca izlenmiştir. Çalışmada, tüm klinik parametrelerde (klinik ataşman seviyesi, sondlama derinliği, lineer kemik büyümesi) anlamlı iyileşmeler saptanmıştır.

Fatale ve ark. tarafından yürütülen randomize kontrollü bir çalışmada, lateral ve krestal sinüs liftlerinde periosteal MSC'ler β-TCP iskeleleri ile birlikte karşılaştırılmış ve 4. ayda lateral yaklaşım grubunda daha iyi histomorfometrik parametreler bulunmuştur (Fatale et al., 2022). Sanz ve ark., alveoler kret ogmentasyonu için sentetik bir iskele ile birlikte kemik kaynaklı mezenkimal hücrelerin kullanıldığı çok merkezli randomize bir klinik çalışma yürütmüştür. Çalışmada, yalnızca iskele kullanılan gruba kıyasla anlamlı volümetrik kemik kazanımı ve olumlu histomorfometrik sonuçlar gösterilmiş; bu bulgular MSC'lerin iskele aracılı rejenerasyonu artırmadaki yardımcı rolünü daha da desteklemiştir (Sanz et al., 2025).

3.5 Kişiselleştirilmiş yapılar ve dijital stratejiler

Rejeneratif kemik tedavisine kişiselleştirmenin dahil edilmesi; kök hücrelerin taşınması için kişiselleştirilmiş, hassas uyumlu iskeleler üretmek amacıyla CAD-CAM teknolojisi, geliştirilmiş biyomateryaller ve 3B biyobaskı kullanımından yararlanan gelişmekte olan bir teknolojidir. Schulz ve

ark. (Schulz et al., 2023), implant yerleştirilmesinden önce kişiselleştirilmiş alveoler rekonstrüksiyon amacıyla defekte özgü, üç boyutlu olarak basılmış kalsiyum-fosfat iskeleler uygulamış ve kemik rejenerasyonu ile azalmış postoperatif morbidite göstermiştir.

İskele yapısındaki gelişmeler, daha yeni polimerik kompozitlerde görüldüğü üzere akıllı biyomateryalleri de ortaya çıkarmıştır. Bu materyaller implant osseointegrasyonunu iyileştirmede erken dönem etkinlik göstermiştir; ayrıca trombosit konsantreleri gibi biyolojik ajanların taşınmasında kullanılabilir ve bu biyolojik ajanların tanımlanmış, zamana bağlı salım profillerini mümkün kılacak şekilde uyarlanabilir.

4. Dişler çevresinde yumuşak doku ogmentasyonu

Yumuşak doku rejenerasyonu açısından değerlendirilen materyaller arasında otojen bağ dokusu greftleri (CTG) en iyi sonuçları vermiş, bunu hacim stabilitesini koruyan kollajen matriksler (VCMX) izlemiştir (Barootchi, Tavelli, Sabri, Giannobile, & Kaigler, 2026). Bununla birlikte, CTG ile hADM, pADM, CMX ve VCMX dahil diğer yumuşak doku greft ikameleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir (Barootchi, Tavelli, et al., 2026); bu durum, özellikle minimal invaziv veya hasta merkezli değerlendirmelerin öncelik kazandığı durumlarda bu materyallerin klinik uygulamada daha geniş kullanılabilirliğini desteklemektedir.

5.Yumuşak doku rejenerasyonunda iskeleler ve biyomateryaller

Oral rejenerasyonda doku mühendisliği, yeterli vasküler destekle birlikte üç temel bileşenin sinerjik kullanımına dayanır: hücreler, sinyal molekülleri ve iskeleler (Larsson et al., 2016; Tavelli, Barootchi, Rasperini, & Giannobile, 2023). Bu unsurlar birlikte doğal yara iyileşmesi kaskadını taklit etmeyi veya güçlendirmeyi amaçlar. Özellikle iskeleler, doku entegrasyonunu yönlendiren, hücre migrasyonunu kolaylaştıran ve biyolojik olarak aktif sinyalleri taşıyabilen yapısal çerçeveler olarak görev yapar (Pilipchuk et al., 2018). Yumuşak doku rejenerasyonu alanında iskeleler doğal matrikslerden (örneğin aselüler dermal matriksler, domuz kaynaklı kollajen) veya sentetik polimerlerden elde edilebilir. Aselüler dermal matriksler gibi doğal iskeleler, fibroblast kolonizasyonunu ve anjiyogenezi destekleyen doğal ekstraselüler matriks bileşenlerini korur. Genellikle hacim stabilitesi için çapraz bağlanan ksenojenik kollajen matriksler, işleme yöntemine ve kökenine bağlı bazı değişkenlikler bulunmakla birlikte, olumlu klinik ve hasta tarafından bildirilen sonuçlar göstermiştir (Tavelli et al., 2020b).

Rasperini ve ark., periodontal rejenerasyonda biyorezorbe olabilen 3B baskılı bir iskelenin ilk klinik uygulamasını göstererek kişiselleştirilmiş rejeneratif çözümlerin önünü açmıştır (Rasperini et al., 2015). McGuire ve ark. ayrıca kök yüzeyi örtülmesi dışındaki keratinize doku ogmentasyonu için

hücre-temelli bir doku mühendisliği stratejisini başarıyla kullanmıştır (McGuire et al., 2011). Bununla birlikte, bu tür yenilikler büyük ölçüde olgu sunumları ve erken faz çalışmalarla sınırlı kalmaktadır.

hADM, revaskülarizasyonu ve konak hücre migrasyonunu destekleyen biyouyumlu bir iskele olarak işlev görür; ancak nekrozu önlemek için submerged iyileşme gerektirir (Boháč, Danišovič, Koller, Dragúňová, & Varga, 2018; Hutton, Johnson, Barwacz, Allareddy, & Avila-Ortiz, 2018; Scarano, Barros, Iezzi, Piattelli, & Novaes, 2009).

Benzer şekilde, domuz kaynaklı aselüler dermal matriksler (pADM), fibroblast ve endotelyal hücre proliferasyonunu destekleyen, hızlı vaskülarizasyon ve entegrasyona katkıda bulunan üç boyutlu kollajenöz iskeleler olarak işlev görür (Pabst et al., 2014). Ksenojenik kollajen matriksler ek alternatifler sunar. Birinci nesil iki tabakalı CMX, stabilite sağlayan kompakt ve oklüziv bir tabaka ile pıhtı stabilizasyonunu, anjiyogenezi ve hücresel içe büyümeyi destekleyen poröz bir tabakadan oluşur (Ghanaati et al., 2011). CMX sekonder iyileşmeye izin verir ve keratinize doku ogmentasyonu ile kret koruma dahil olmak üzere hem diş hem de implantla ilişkili uygulamalarda başarıyla kullanılmıştır (Cairo et al., 2017; Sanz, Lorenzo, Aranda, Martin, & Orsini, 2009; Tonetti et al., 2018). İkinci nesil bir iskele olan VCMX, erken degradasyona direnç gösterirken hücre migrasyonunu ve anjiyogenezi destekleyen poröz, trabeküler bir yapı içinde çapraz bağlı kollajen içerir (Agis et al., 2014; Thoma et al., 2015; Thoma et al., 2016). Preklinik çalışmalar VCMX'in erken iyileşme sırasında volümetrik bütünlüğünü koruduğunu ve hızlı hücresel infiltrasyon ile neovaskülarizasyonu kolaylaştırdığını göstermiştir.

6. Peri-implant yumuşak doku fenotipinin modifikasyonu

Çalışmalar, yalnızca flep işlemleriyle tedavi edilen bölgelerin resesyon nüksüne daha yatkın olduğunu (Barootchi et al., 2019; G. Pini Prato et al., 2011; G. P. Pini Prato, Magnani, & Chambrone, 2018; Tavelli, Barootchi, Cairo, et al., 2019), buna karşılık ikame materyali kullanılsın ya da kullanılmasın bilaminar tekniklerin muhtemelen daha kalıcı bir yumuşak doku fenotipi nedeniyle daha iyi stabiliteyle ilişkili olduğunu göstermiştir (Barootchi et al., 2019; Cairo et al., 2023; G. P. Pini Prato, Franceschi, Cortellini, & Chambrone, 2018; G. P. Pini Prato, Magnani, et al., 2018; Rasperini et al., 2018).

7. Sert doku rejenerasyonunda gelişmekte olan stratejiler

Periodontal ve alveoler kemik rejenerasyonuna yönelik gelişmekte olan yaklaşımlar bağlamında, kök hücre tedavisi, 3 boyutlu biyobaskı ve "akıllı" materyalleri içeren bu yaklaşımlara ilişkin kontrollü, prospektif klinik araştırmalar sınırlıdır. CAD-CAM teknolojileri uzun yıllardır diş hekimliğinde kullanılmasına rağmen, yakın zamana kadar esas olarak diş hekimliğinin laboratuvar ve protetik alanlarında kullanılmıştır. Sert doku rejenerasyonuna

yönelik cerrahi rekonstrüksiyondaki potansiyellerine ilişkin artan farkındalık ve yeni araştırmalar giderek daha fazla ilgi görmektedir.

8. Rejenerasyonda yapay zekâ

Hastaya özgü faktörler (örn. yaş, cinsiyet, tıbbi durum), bölgeye özgü faktörler (örn. defekt etiyolojisi, defekt boyutu), tedavi yöntemleri ve sonuçlarla ilişkili geniş bir çalışma yelpazesinden elde edilen büyük veri setlerinin sentezi yoluyla, belirli bir klinik senaryonun tedavisinde hangi rejeneratif yaklaşımın en etkili olacağını öngörmek üzere yapay zekâ algoritmaları geliştirilebilir. Kişiselleştirilmiş sert ve yumuşak doku rejeneratif uygulamalarında kök hücre tedavileri ve iskele teknolojileri bağlamında yapay zekâ, hücrelerin en iyi kaynağını ve kültür koşullarını belirleyebilir, optimum dozu saptayabilir ve iskeleler için optimum tasarım parametrelerini belirleyebilir (Garmany & Terzic, 2024; Nosrati & Nosrati, 2023).

9. Sonuç

Periodontal ve peri-implant sert ve yumuşak doku tedavilerinde biyomateryaller, doku mühendisliği, dijital teknolojiler ve minimal invaziv cerrahi yaklaşımlardaki gelişmeler, hastaya özgü tedavi stratejilerinin oluşturulmasına katkı sağlamaktadır. Tedavi seçimi; defektin anatomik özellikleri, hastanın biyolojik profili, beklenen klinik kazanımlar ve hasta tarafından bildirilen sonuçlar birlikte değerlendirilerek yapılmalıdır. Kök hücre temelli uygulamalar, eksozomlar, kişiselleştirilmiş iskeleler ve yapay zekâ destekli yaklaşımlar umut verici olmakla birlikte, rutin klinik kullanımları için uzun dönem güvenliliklerini ve etkinliklerini ortaya koyan, yeterli örneklem büyüklüğüne sahip kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu nedenle, gelişmekte olan teknolojilerin klinik uygulamaya aktarılması mevcut kanıtların eleştirel değerlendirilmesine ve hastanın gereksinimlerini gözeten bireyselleştirilmiş karar süreçlerine dayanmalıdır.

KAYNAKLAR

Agis, H., Collins, A., Taut, A. D., Jin, Q., Kruger, L., Görlach, C., & Giannobile, W. V. (2014). Cell population kinetics of collagen scaffolds in ex vivo oral wound repair. *PLoS One, 9*(11), e112680. doi:10.1371/journal.pone.0112680

Aimetti, M., Ferrarotti, F., Gamba, M. N., Giraudi, M., & Romano, F. (2018). Regenerative Treatment of Periodontal Intrabony Defects Using Autologous Dental Pulp Stem Cells: A 1-Year Follow-Up Case Series. *Int J Periodontics Restorative Dent, 38*(1), 51-58. doi:10.11607/prd.3425

Allen, E. P., & Miller, P. D., Jr. (1989). Coronal positioning of existing gingiva: short term results in the treatment of shallow marginal tissue recession. *J Periodontol, 60*(6), 316-319. doi:10.1902/jop.1989.60.6.316

Aroca, S., Keglevich, T., Nikolidakis, D., Gera, I., Nagy, K., Azzi, R., & Etienne, D. (2010). Treatment of class III multiple gingival recessions: a randomized-clinical trial. *J Clin Periodontol, 37*(1), 88-97. doi:10.1111/j.1600-051X.2009.01492.x

Asahina, I., Kagami, H., Agata, H., Honda, M. J., Sumita, Y., Inoue, M., . . . Tojo, A. (2021). Clinical Outcome and 8-Year Follow-Up of Alveolar Bone Tissue Engineering for Severely Atrophic Alveolar Bone Using Autologous Bone Marrow Stromal Cells with Platelet-Rich Plasma and β-Tricalcium Phosphate Granules. *J Clin Med, 10*(22). doi:10.3390/jcm10225231

Baba, S., Yamada, Y., Komuro, A., Yotsui, Y., Umeda, M., Shimuzutani, K., & Nakamura, S. (2016). Phase I/II Trial of Autologous Bone Marrow Stem Cell Transplantation with a Three-Dimensional Woven-Fabric Scaffold for Periodontitis. *Stem Cells Int, 2016*, 6205910. doi:10.1155/2016/6205910

Barootchi, S., Chan, H. L., Namazi, S. S., Wang, H. L., & Kripfgans, O. D. (2020). Ultrasonographic characterization of lingual structures pertinent to oral, periodontal, and implant surgery. *Clin Oral Implants Res, 31*(4), 352-359. doi:10.1111/clr.13573

Barootchi, S., Giannobile, W. V., & Tavelli, L. (2022). PDGF-BB-enriched collagen matrix to treat multiple gingival recessions with the tunneled coronally advanced flap. *Clin Adv Periodontics, 12*(4), 224-232. doi:10.1002/cap.10211

Barootchi, S., Mancini, L., Sabri, H., Wang, H. L., Tavelli, C., & Tavelli, L. (2024). Root Coverage and Volumetric Outcomes of a Novel Porcine-Derived Acellular Dermal Matrix with the Tunneled Coronally Advanced Flap (TCAF) for Treatment of Multiple Adjacent Gingival Recessions: A Clinical Prospective Study. *Int J Periodontics Restorative Dent, 44*(4), 376-387. doi:10.11607/prd.6721

Barootchi, S., Rodriguez, M. V., Sabri, H., Manouchehri, N., Barootchi, E., Wang, H. L., & Tavelli, L. (2026). Coronally Advanced Flap with a Xenogeneic Collagen Matrix or an rhPDGF-BB Regenerative Approach for Bilateral Multiple Gingival Recessions: A Split-Mouth Clinical Feasibility Study. *Int J Periodontics Restorative Dent, 46*(3), 282-297. doi:10.11607/prd.7503

Barootchi, S., & Tavelli, L. (2022). Tunneled coronally advanced flap for the treatment of isolated gingival recessions with deficient papilla. *Int J Esthet Dent, 17*(1), 14-26.

Barootchi, S., Tavelli, L., Di Gianfilippo, R., Byun, H. Y., Oh, T. J., Barbato, L., . . . Wang, H. L. (2019). Long term assessment of root coverage stability using connective tissue graft with or without an epithelial collar for gingival recession treatment. A 12-year follow-up from a randomized clinical trial. *J Clin Periodontol, 46*(11), 1124-1133. doi:10.1111/jcpe.13187

Barootchi, S., Tavelli, L., Di Gianfilippo, R., Shedden, K., Oh, T. J., Rasperini, G., . . . Wang, H. L. (2022). Soft tissue phenotype modification predicts gingival margin long-term (10-year) stability: Longitudinal analysis of six randomized clinical trials. *J Clin Periodontol, 49*(7), 672-683. doi:10.1111/jcpe.13641

Barootchi, S., Tavelli, L., Di Gianfilippo, R., Stefanini, M., Zucchelli, G., Rasperini, G., & Wang, H. L. (2021). Gingival Phenotype Modification as a Result of Root Coverage Procedure with Two Human Dermal Matrices: Long-Term Assessment of a Randomized Clinical Trial. *Int J Periodontics Restorative Dent, 41*(5), 719-726. doi:10.11607/prd.5283

Barootchi, S., Tavelli, L., Gianfilippo, R. D., Eber, R., Stefanini, M., Zucchelli, G., & Wang, H. L. (2021). Acellular dermal matrix for root coverage procedures: 9-year assessment of treated isolated gingival recessions and their adjacent untreated sites. *J Periodontol, 92*(2), 254-262. doi:10.1002/jper.20-0310

Barootchi, S., Tavelli, L., Majzoub, J., Chan, H. L., Wang, H. L., & Kripfgans, O. D. (2022). Ultrasonographic Tissue Perfusion in Peri-implant Health and Disease. *J Dent Res, 101*(3), 278-285. doi:10.1177/00220345211035684

Barootchi, S., Tavelli, L., Sabri, H., Giannobile, W. V., & Kaigler, D. (2026). Emerging, personalized, and minimally invasive technologies for periodontal and peri-implant soft and hard tissue regenerative therapy. *J Periodontol, 97 Suppl 1*(Suppl 1), S103-S139. doi:10.1002/jper.70108

Barootchi, S., Tavelli, L., Vinueza, M. E. G., Sabri, H., Andrade, C., Pinto, N., . . . Wang, H. L. (2025). Autologous platelet concentrates in root coverage procedures. *Periodontol 2000, 97*(1), 215-235. doi:10.1111/prd.12614

Bernimoulin, J. P., Lüscher, B., & Mühlemann, H. R. (1975). Coronally repositioned periodontal flap. Clinical evaluation after one year. *J Clin Periodontol, 2*(1), 1-13. doi:10.1111/j.1600-051x.1975.tb01721.x

Boháč, M., Danišovič, Ľ., Koller, J., Dragúňová, J., & Varga, I. (2018). What happens to an acellular dermal matrix after implantation in the human body? A histological and electron microscopic study. *Eur J Histochem, 62*(1), 2873. doi:10.4081/ejh.2018.2873

Bonino, F., Steffensen, B., Natto, Z., Hur, Y., Holtzman, L. P., & Weber, H. P. (2018). Prospective study of the impact of peri-implant soft tissue properties on patient-reported and clinically assessed outcomes. *J Periodontol, 89*(9), 1025-1032. doi:10.1002/jper.18-0031

Burkhardt, R., Hämmerle, C. H., & Lang, N. P. (2015). Self-reported pain perception of patients after mucosal graft harvesting in the palatal area. *J Clin Periodontol, 42*(3), 281-287. doi:10.1111/jcpe.12357

Caballé-Serrano, J., Zhang, S., Ferrantino, L., Simion, M., Chappuis, V., & Bosshardt, D. D. (2019). Tissue Response to a Porous Collagen Matrix Used for Soft Tissue Augmentation. *Materials (Basel), 12*(22). doi:10.3390/ma12223721

Cairo, F., Barbato, L., Tonelli, P., Batalocco, G., Pagavino, G., & Nieri, M. (2017). Xenogeneic collagen matrix versus connective tissue graft for buccal soft tissue augmentation at implant site. A randomized, controlled clinical trial. *J Clin Periodontol, 44*(7), 769-776. doi:10.1111/jcpe.12750

Cairo, F., Cortellini, P., Barbato, L., Masseti, L., Mervelt, J., Nieri, M., . . . Tonetti, M. S. (2023). Long-term comparison of root coverage procedures at single RT2 maxillary gingival recessions: Ten-year extension results from a randomized, controlled clinical trial. *J Clin Periodontol, 50*(4), 511-519. doi:10.1111/jcpe.13778

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 Res Ther, 7*, 33. doi:10.1186/s13287-016-0288-1

Daghrery, A., Araújo, I. J. S., Marques, J. F., Alipour, M., Ünsal, R. B. K., Chathoth, B. M., . . . Chaurasia, A. (2025). Role of exosomes in dental and craniofacial regeneration - A review. *Tissue Cell, 93*, 102684. doi:10.1016/j.tice.2024.102684

Fatale, V., Pagnoni, S., Pagnoni, A. E., Passarelli, P. C., Netti, A., Lajolo, C., . . . D'Addona, A. (2022). Histomorphometric Comparison of New Bone Formed After Maxillary Sinus Lift With Lateral and Crestal Approaches Using Periostal Mesenchymal Stem Cells and Beta-Tricalcium Phosphate: A Controlled Clinical Trial. *J Craniofac Surg, 33*(5), 1607-1613. doi:10.1097/scs.0000000000008319

Feher, B., Tussie, C., & Giannobile, W. V. (2024). Applied artificial intelligence in dentistry: emerging data modalities and modeling approaches. *Front Artif Intell, 7*, 1427517. doi:10.3389/frai.2024.1427517

Feng, S. W., Su, Y. H., Lin, Y. K., Wu, Y. C., Huang, Y. H., Yang, F. H., . . . Wang, P. D. (2021). Small blood stem cells for enhancing early osseointegration formation on dental implants: a human phase I safety study. *Stem Cell Res Ther, 12*(1), 380. doi:10.1186/s13287-021-02461-z

Ferrarotti, F., Romano, F., Gamba, M. N., Quirico, A., Giraudi, M., Audagna, M., & Aimetti, M. (2018). Human intrabony defect regeneration with micrografts containing dental pulp stem cells: A randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol, 45*(7), 841-850. doi:10.1111/jcpe.12931

Garmany, A., & Terzic, A. (2024). Artificial intelligence powers regenerative medicine into predictive realm. *Regen Med, 19*(12), 611-616. doi:10.1080/17460751.2024.2437281

Gegout, P. Y., Stutz, C., Olson, J., Batool, F., Petit, C., Tenenbaum, H., . . . Huck, O. (2021). Interests of Exosomes in Bone and Periodontal Regeneration: A Systematic Review. *Adv Exp Med Biol, 1341*, 67-87. doi:10.1007/5584_2020_593

Ghanaati, S., Schlee, M., Webber, M. J., Willershausen, I., Barbeck, M., Balic, E., . . . Kirkpatrick, C. J. (2011). Evaluation of the tissue reaction to a new bilayered collagen matrix in vivo and its translation to the clinic. *Biomed Mater, 6*(1), 015010. doi:10.1088/1748-6041/6/1/015010

Giannobile, W. V., Kornman, K. S., & Williams, R. C. (2013). Personalized medicine enters dentistry: what might this mean for clinical practice? *J Am Dent Assoc, 144*(8), 874-876. doi:10.14219/jada.archive.2013.0200

Gjerde, C., Mustafa, K., Hellem, S., Rojewski, M., Gjengedal, H., Yassin, M. A., . . . Layrolle, P. (2018). Cell therapy induced regeneration of severely atrophied mandibular bone in a clinical trial. *Stem Cell Res Ther, 9*(1), 213. doi:10.1186/s13287-018-0951-9

Gupta, A. S., Aurora, J. K., Dubey, K. N., Chauhan, H., Saxena, M., & Ganvir, S. R. (2021). A comparative evaluation of bone regeneration using mesenchymal stem cells versus blood coagulum in sinus augmentation procedures. *Natl J Maxillofac Surg, 12*(3), 349-356. doi:10.4103/njms.njms_358_21

Herrera, D., Tonetti, M. S., Chapple, I., Kebschull, M., Papapanou, P. N., Sculean, A., . . . Sanz, M. (2025). Consensus Report of the 20th European Workshop on Periodontology: Contemporary and Emerging Technologies in Periodontal Diagnosis. *J Clin Periodontol, 52 Suppl 29*(Suppl 29), 4-33. doi:10.1111/jcpe.14152

Hutton, C. G., Johnson, G. K., Barwacz, C. A., Allareddy, V., & Avila-Ortiz, G. (2018). Comparison of two different surgical approaches to increase peri-implant mucosal thickness: A randomized controlled clinical trial. *Journal of Periodontology, 89*(7), 807-814. doi:https://doi.org/10.1002/JPER.17-0597

Ivanov, A. A., Kuznetsova, A. V., Popova, O. P., Danilova, T. I., & Yanushevich, O. O. (2021). Modern Approaches to Acellular Therapy in Bone and Dental Regeneration. *Int J Mol Sci, 22*(24). doi:10.3390/ijms222413454

Jung, R. E., Hürzeler, M. B., Thoma, D. S., Khraisat, A., & Hämmerle, C. H. (2011). Local tolerance and efficiency of two prototype collagen matrices to increase the width of keratinized tissue. *J Clin Periodontol, 38*(2), 173-179. doi:10.1111/j.1600-051X.2010.01640.x

Kaigler, D., Avila-Ortiz, G., Travan, S., Taut, A. D., Padial-Molina, M., Rudek, I., . . . Giannobile, W. V. (2015). Bone Engineering of Maxillary Sinus Bone Deficiencies Using Enriched CD90+ Stem Cell Therapy: A Randomized Clinical Trial. *J Bone Miner Res, 30*(7), 1206-1216. doi:10.1002/jbmr.2464

Kaigler, D., Pagni, G., Park, C. H., Braun, T. M., Holman, L. A., Yi, E., . . . Giannobile, W. V. (2013). Stem cell therapy for craniofacial bone regeneration: a randomized, controlled feasibility trial. *Cell Transplant, 22*(5), 767-777. doi:10.3727/096368912x652968

Khojasteh, A., Hosseinpour, S., Rezai Rad, M., Alikhasi, M., & Zadeh, H. H. (2019). Buccal fat pad-derived stem cells with anorganic bovine bone mineral scaffold for augmentation of atrophic posterior mandible: An exploratory prospective clinical study. *Clin Implant Dent Relat Res, 21*(2), 292-300. doi:10.1111/

cid.12729

Larsson, L., Decker, A. M., Nibali, L., Pilipchuk, S. P., Berglundh, T., & Giannobile, W. V. (2016). Regenerative Medicine for Periodontal and Peri-implant Diseases. *J Dent Res, 95*(3), 255-266. doi:10.1177/0022034515618887

Lavareda Corrêa, S. C., Elias de Sousa, J., Pasquali, P. J., Scavone de Macedo, L. G., Aloise, A. C., Teixeira, M. L., & Pelegrine, A. A. (2017). Use of Bone Allograft With or Without Bone Marrow Aspirate Concentrate in Appositional Reconstructions: A Tomographic and Histomorphometric Study. *Implant Dent, 26*(6), 915-921. doi:10.1097/id.0000000000000669

Li, Y., Wu, X., Liu, M., Deng, K., Tullini, A., Zhang, X., . . . Tonetti, M. S. (2024). Enhanced control of periodontitis by an artificial intelligence-enabled multimodal-sensing toothbrush and targeted mHealth micromessages: A randomized trial. *J Clin Periodontol, 51*(12), 1632-1643. doi:10.1111/jcpe.13987

McGuire, M. K., Scheyer, E. T., & Gwaltney, C. (2014). Commentary: incorporating patient-reported outcomes in periodontal clinical trials. *J Periodontol, 85*(10), 1313-1319. doi:10.1902/jop.2014.130693

McGuire, M. K., Scheyer, E. T., Nevins, M. L., Neiva, R., Cochran, D. L., Mellonig, J. T., . . . Bates, D. (2011). Living cellular construct for increasing the width of keratinized gingiva: results from a randomized, within-patient, controlled trial. *J Periodontol, 82*(10), 1414-1423. doi:10.1902/jop.2011.100671

McGuire, M. K., Tavelli, L., Feinberg, S. E., Rasperini, G., Zucchelli, G., Wang, H. L., & Giannobile, W. V. (2020). Living cell-based regenerative medicine technologies for periodontal soft tissue augmentation. *J Periodontol, 91*(2), 155-164. doi:10.1002/jper.19-0353

Musaie, F. (2025). Artificial intelligence in cancer genomics: transforming diagnosis, treatment, and precision medicine. Kindle.

Nosrati, H., & Nosrati, M. (2023). Artificial Intelligence in Regenerative Medicine: Applications and Implications. *Biomimetics, 8*(5), 442.

Pabst, A. M., Happe, A., Callaway, A., Ziebart, T., Stratul, S. I., Ackermann, M., . . . Kasaj, A. (2014). In vitro and in vivo characterization of porcine acellular dermal matrix for gingival augmentation procedures. *J Periodontal Res, 49*(3), 371-381. doi:10.1111/jre.12115

Payer, M., Lohberger, B., Strunk, D., Reich, K. M., Acham, S., & Jakse, N. (2014). Effects of directly autotransplanted tibial bone marrow aspirates on bone regeneration and osseointegration of dental implants. *Clin Oral Implants Res, 25*(4), 468-474. doi:10.1111/clr.12172

Pilipchuk, S. P., Fretwurst, T., Yu, N., Larsson, L., Kavanagh, N. M., Asa'ad, F., . . . Giannobile, W. V. (2018). Micropatterned Scaffolds with Immobilized Growth Factor Genes Regenerate Bone and Periodontal Ligament-Like Tissues. *Adv Healthc Mater, 7*(22), e1800750. doi:10.1002/adhm.201800750

Pini Prato, G., Rotundo, R., Franceschi, D., Cairo, F., Cortellini, P., & Nieri, M. (2011). Fourteen-year outcomes of coronally advanced flap for root coverage: follow-up from a randomized trial. *J Clin Periodontol, 38*(8), 715-720. doi:10.1111/j.1600-051X.2011.01744.x

Pini Prato, G. P., Franceschi, D., Cortellini, P., & Chambrone, L. (2018). Long-term evaluation (20 years) of the outcomes of subepithelial connective tissue graft plus coronally advanced flap in the treatment of maxillary single recession-type defects. *J Periodontol, 89*(11), 1290-1299. doi:10.1002/jper.17-0619

Pini Prato, G. P., Magnani, C., & Chambrone, L. (2018). Long-term evaluation (20 years) of the outcomes of coronally advanced flap in the treatment of single recession-type defects. *J Periodontol, 89*(3), 265-274. doi:10.1002/jper.17-0379

Rasperini, G., Acunzo, R., Pellegrini, G., Pagni, G., Tonetti, M., Pini Prato, G. P., & Cortellini, P. (2018). Predictor factors for long-term outcomes stability of coronally advanced flap with or without connective tissue graft in the treatment of single maxillary gingival recessions: 9 years results of a randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol, 45*(9), 1107-1117. doi:10.1111/jcpe.12932

Rasperini, G., Pilipchuk, S. P., Flanagan, C. L., Park, C. H., Pagni, G., Hollister, S. J., & Giannobile, W. V. (2015). 3D-printed Bioresorbable Scaffold for Periodontal Repair. *J Dent Res, 94*(9 Suppl), 153s-157s. doi:10.1177/0022034515588303

Restrepo, O. J. (1973). Coronally repositioned flap: report of four cases. *J Periodontol, 44*(9), 564-567. doi:10.1902/jop.1973.44.9.564

Sabri, H., Saleh, M. H. A., Hazrati, P., Merchant, K., Misch, J., Kumar, P. S., . . . Barootchi, S. (2025). Performance of three artificial intelligence (AI)-based large language models in standardized testing; implications for AI-assisted dental education. *J Periodontal Res, 60*(2), 121-133. doi:10.1111/jre.13323

Sanchez, N., Fierravanti, L., Nunez, J., Vignoletti, F., Gonzalez-Zamora, M., Santamaria, S., . . . Sanz, M. (2020). Periodontal regeneration using a xenogeneic bone substitute seeded with autologous periodontal ligament-derived mesenchymal stem cells: A 12-month quasi-randomized controlled pilot clinical trial. *J Clin Periodontol, 47*(11), 1391-1402. doi:10.1111/jcpe.13368

Sandor, M., Xu, H., Connor, J., Lombardi, J., Harper, J. R., Silverman, R. P., & McQuillan, D. J. (2008). Host response to implanted porcine-derived biologic materials in a primate model of abdominal wall repair. *Tissue Eng Part A, 14*(12), 2021-2031. doi:10.1089/ten.tea.2007.0317

Santamaria, M. P., Neves, F., Silveira, C. A., Mathias, I. F., Fernandes-Dias, S. B., Jardini, M. A. N., & Tatakis, D. N. (2017). Connective tissue graft and tunnel or trapezoidal flap for the treatment of single maxillary gingival recessions: a randomized clinical trial. *J Clin Periodontol, 44*(5), 540-547. doi:10.1111/jcpe.12714

Sanz, M., Gjerde, C., Gjertsen, B. T., Ortiz-Vigón, A., Sanchez, N., Hoornaert, A., . . . Mustafa, K. (2025). Bone Augmentation of Atrophic Alveolar Ridges Using a Synthetic Bone Substitute With Mesenchymal Stem Cells: A Randomized, Controlled Clinical Trial. *Clin Oral Implants Res, 36*(11), 1498-1514.

doi:10.1111/clr.70025

Sanz, M., Lorenzo, R., Aranda, J. J., Martin, C., & Orsini, M. (2009). Clinical evaluation of a new collagen matrix (Mucograft prototype) to enhance the width of keratinized tissue in patients with fixed prosthetic restorations: a randomized prospective clinical trial. *J Clin Periodontol, 36*(10), 868-876. doi:10.1111/j.1600-051X.2009.01460.x

Scarano, A., Barros, R. R., Iezzi, G., Piattelli, A., & Novaes, A. B., Jr. (2009). Acellular dermal matrix graft for gingival augmentation: a preliminary clinical, histologic, and ultrastructural evaluation. *J Periodontol, 80*(2), 253-259. doi:10.1902/jop.2009.080326

Schulz, M. C., Holtzhausen, S., Nies, B., Heinemann, S., Muallah, D., Kroschwald, L., . . . Sembdner, P. (2023). Three-Dimensional Plotted Calcium Phosphate Scaffolds for Bone Defect Augmentation—A New Method for Regeneration. *Journal of Personalized Medicine, 13*(3), 464.

Shen, K. L., Huang, C. L., Lin, Y. C., Du, J. K., Chen, F. L., Kabasawa, Y., . . . Huang, H. L. (2022). Effects of artificial intelligence-assisted dental monitoring intervention in patients with periodontitis: A randomized controlled trial. *J Clin Periodontol, 49*(10), 988-998. doi:10.1111/jcpe.13675

Stefanini, M., Mounssif, I., Barootchi, S., Tavelli, L., Wang, H. L., & Zucchelli, G. (2020). An exploratory clinical study evaluating safety and performance of a volume-stable collagen matrix with coronally advanced flap for single gingival recession treatment. *Clin Oral Investig, 24*(9), 3181-3191. doi:10.1007/s00784-019-03192-5

Stefanini, M., Tavelli, L., Barootchi, S., Sangiorgi, M., & Zucchelli, G. (2021). Patient-reported outcome measures following soft-tissue grafting at implant sites: A systematic review. *Clin Oral Implants Res, 32 Suppl 21*, 157-173. doi:10.1111/clr.13767

Tavelli, L., & Barootchi, S. (2022). A Minimally Invasive Approach for the Treatment of Multiple Adjacent Gingival Recessions with a Volume-Stable Collagen Matrix: A Case Series. *Int J Periodontics Restorative Dent, 42*(2), 155-162. doi:10.11607/prd.5747

Tavelli, L., & Barootchi, S. (2024). Soft tissue elasticity at teeth and implant sites. A novel outcome measure of the soft tissue phenotype. *J Periodontal Res, 59*(6), 1130-1142. doi:10.1111/jre.13296

Tavelli, L., Barootchi, S., Cairo, F., Rasperini, G., Shedden, K., & Wang, H. L. (2019). The Effect of Time on Root Coverage Outcomes: A Network Meta-analysis. *J Dent Res, 98*(11), 1195-1203. doi:10.1177/0022034519867071

Tavelli, L., Barootchi, S., Di Gianfilippo, R., Kneifati, A., Majzoub, J., Stefanini, M., . . . Wang, H. L. (2021). Patient experience of autogenous soft tissue grafting has an implication for future treatment: A 10- to 15-year cross-sectional study. *J Periodontol, 92*(5), 637-647. doi:10.1002/jper.20-0350

Tavelli, L., Barootchi, S., Di Gianfilippo, R., Modarressi, M., Cairo, F., Rasperini, G., & Wang, H. L. (2019). Acellular dermal matrix and coronally advanced flap or tunnel technique in the treatment of multiple adjacent gingival recessions. A 12-year follow-up from a randomized clinical trial. *J Clin Periodontol, 46*(9), 937-948. doi:10.1111/jcpe.13163

Tavelli, L., Barootchi, S., Majzoub, J., Siqueira, R., Mendonça, G., & Wang, H. L. (2021). Volumetric changes at implant sites: A systematic appraisal of traditional methods and optical scanning-based digital technologies. *J Clin Periodontol, 48*(2), 315-334. doi:10.1111/jcpe.13401

Tavelli, L., Barootchi, S., Rasperini, G., & Giannobile, W. V. (2023). Clinical and patient-reported outcomes of tissue engineering strategies for periodontal and peri-implant reconstruction. *Periodontol 2000, 91*(1), 217-269. doi:10.1111/prd.12446

Tavelli, L., Barootchi, S., Rodriguez, M. V., Mancini, L., Majzoub, J., Travan, S., . . . Giannobile, W. V. (2022). Recombinant human platelet-derived growth factor improves root coverage of a collagen matrix for multiple adjacent gingival recessions: A triple-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Periodontol, 49*(11), 1169-1184. doi:10.1111/jcpe.13706

Tavelli, L., Barootchi, S., Rodriguez, M. V., Sugai, J., Wu, D. T., Yu, N., & Giannobile, W. V. (2025). Characterization of oral biomarkers during early healing at augmented dental implant sites. *J Periodontal Res, 60*(3), 206-214. doi:10.1111/jre.13328

Tavelli, L., Barootchi, S., Stefanini, M., Zucchelli, G., Giannobile, W. V., & Wang, H. L. (2023). Wound healing dynamics, morbidity, and complications of palatal soft-tissue harvesting. *Periodontol 2000, 92*(1), 90-119. doi:10.1111/prd.12466

Tavelli, L., McGuire, M. K., Zucchelli, G., Rasperini, G., Feinberg, S. E., Wang, H. L., & Giannobile, W. V. (2020a). Biologics-based regenerative technologies for periodontal soft tissue engineering. *J Periodontol, 91*(2), 147-154. doi:10.1002/jper.19-0352

Tavelli, L., McGuire, M. K., Zucchelli, G., Rasperini, G., Feinberg, S. E., Wang, H. L., & Giannobile, W. V. (2020b). Extracellular matrix-based scaffolding technologies for periodontal and peri-implant soft tissue regeneration. *J Periodontol, 91*(1), 17-25. doi:10.1002/jper.19-0351

Thoma, D. S., Nänni, N., Benic, G. I., Weber, F. E., Hämmerle, C. H., & Jung, R. E. (2015). Effect of platelet-derived growth factor-BB on tissue integration of cross-linked and non-cross-linked collagen matrices in a rat ectopic model. *Clin Oral Implants Res, 26*(3), 263-270. doi:10.1111/clr.12496

Thoma, D. S., Zeltner, M., Hilbe, M., Hämmerle, C. H., Hüsler, J., & Jung, R. E. (2016). Randomized controlled clinical study evaluating effectiveness and safety of a volume-stable collagen matrix compared to autogenous connective tissue grafts for soft tissue augmentation at implant sites. *J Clin Periodontol, 43*(10), 874-885. doi:10.1111/jcpe.12588

Tonetti, M. S., Cortellini, P., Pellegrini, G., Nieri, M., Bonaccini, D., Allegri, M., . . . Zuhr, O. (2018). Xenogenic collagen matrix or autologous connective tissue graft as adjunct to coronally advanced flaps for coverage of multiple adjacent gingival recession: Randomized trial assessing non-inferiority in root coverage and superiority in oral health-related quality of life. *J Clin Periodontol, 45*(1), 78-88. doi:10.1111/jcpe.12834

Whitt, J., Al-Sabbagh, M., Dawson, D., Shehata, E., Housley-Smith, M., Tezanos, A., & Kutkut, A. (2020). Efficacy of stem cell allograft in maxillary sinus bone regeneration: a randomized controlled clinical and blinded histomorphometric study. *Int J Implant Dent, 6*(1), 25. doi:10.1186/s40729-020-00222-w

Xia, E. J., Zou, S., Zhao, X., Liu, W., Zhang, Y., & Zhao, I. S. (2024). Extracellular vesicles as therapeutic tools in regenerative dentistry. *Stem Cell Res Ther, 15*(1), 365. doi:10.1186/s13287-024-03936-5

Xu, H., Wan, H., Sandor, M., Qi, S., Ervin, F., Harper, J. R., . . . McQuillan, D. J. (2008). Host response to human acellular dermal matrix transplantation in a primate model of abdominal wall repair. *Tissue Eng Part A, 14*(12), 2009-2019. doi:10.1089/ten.tea.2007.0316

Yu, N., Nguyen, T., Cho, Y. D., Kavanagh, N. M., Ghassib, I., & Giannobile, W. V. (2019). Personalized scaffolding technologies for alveolar bone regenerative medicine. *Orthod Craniofac Res, 22 Suppl 1*(Suppl 1), 69-75. doi:10.1111/ocr.12275

Zabalegui, I., Sicilia, A., Cambra, J., Gil, J., & Sanz, M. (1999). Treatment of multiple adjacent gingival recessions with the tunnel subepithelial connective tissue graft: a clinical report. *Int J Periodontics Restorative Dent, 19*(2), 199-206.

Zucchelli, G., & De Sanctis, M. (2000). Treatment of multiple recession-type defects in patients with esthetic demands. *J Periodontol, 71*(9), 1506-1514. doi:10.1902/jop.2000.71.9.1506

Zucchelli, G., & De Sanctis, M. (2007). The coronally advanced flap for the treatment of multiple recession defects: a modified surgical approach for the upper anterior teeth. *J Int Acad Periodontol, 9*(3), 96-103.

Zucchelli, G., Mele, M., Stefanini, M., Mazzotti, C., Marzadori, M., Montebugnoli, L., & de Sanctis, M. (2010). Patient morbidity and root coverage outcome after subepithelial connective tissue and de-epithelialized grafts: a comparative randomized-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol, 37*(8), 728-738. doi:10.1111/j.1600-051X.2010.01550.x

Zucchelli, G., Tavelli, L., Stefanini, M., Barootchi, S., & Wang, H. L. (2021). The coronally advanced flap technique revisited: Treatment of peri-implant soft tissue dehiscences. *Int J Oral Implantol (Berl), 14*(4), 351-365.

Zuhr, O., Fickl, S., Wachtel, H., Bolz, W., & Hürzeler, M. B. (2007). Covering of gingival recessions with a modified microsurgical tunnel technique: case report. *Int J Periodontics Restorative Dent, 27*(5), 457-463.

Bölüm 2

PERİODONTOLOJİDE ER-YAG VE ND-YAG LAZER KULLANIMI

Fatma Sena AKÇA[1]
Bilge KARCI [2]

1 Arş. Gör., Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Klinik Bilimler Bölümü, Periodontoloji AD. sena.akca@alanya.edu.tr https://orcid.org/0009-0007-9602-1445

2 Doç. Dr., Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Klinik Bilimler Bölümü, Periodontoloji AD. bilge.karci@alanya.edu.tr https://orcid.org/0000-0003-0351-4894

1.Giriş

Periodontitis, diş plağının birikmesiyle ilişkili kronik, çok faktörlü bir inflamatuar hastalıktır ve periodontal ligament ile alveoler kemik de dahil olmak üzere dişleri destekleyen dokuların ilerleyici yıkımıyla karakterize edilir. Hastalık, spesifik bakteriyel patojenler, yıkıcı konak bağışıklık yanıtları ve sigara içme gibi çevresel faktörler arasında karmaşık dinamik etkileşimleri içerir. Periodontitisin ortak özellikleri arasında diş eti iltihabı, klinik ataçman kaybı, radyografik olarak alveoler kemik kaybı, sondalamada derin cepler, mobilite, sondalama sırasında kanama ve patolojik migrasyon bulunur (1).

Periodontal hastalığın ilerlemesi öncelikle ağız hijyeni, mikrobiyal faktörler ve diğer katkıda bulunan veya yatkınlaştırıcı faktörlerden etkilenir (2). Gelişimini etkileyen temel faktörler arasında diş plağı birikimi, diş çürüğü, diş yer değiştirmesi, eksik dişler, oklüzal travma, dentofasiyal anormallikler, parafonksiyonel alışkanlıklar, zararlı davranışlar, lokal iyatrojenik nedenler ve sistemik ve çevresel risk faktörleri yer almaktadır (3).

2013 yılında ABD'de 30 yaş ve üzeri nüfusta periodontitis prevalansının %47,2 olduğu bildirilmiştir. Öte yandan, 2010 yılında Almanya'da 35-44 yaş arası kişilerde klinik ataşman kaybının ≥ 3 mm prevalansı %95,0 idi. Çin'in 2018 yılındaki dördüncü ulusal ağız sağlığı araştırmasına göre, 35-44 yaş grubunda klinik ataşman kaybının ≥ 3 mm prevalansı %33,2 idi. El aletleriyle yapılan ölçekleme ve kök düzeltme (SRP), kronik periodontal tedavinin altın standardı olmaya devam etmektedir ve klinik uygulama kılavuzlarında kronik periodontitis için birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir; Ancak teknolojinin gelişmesiyle birlikte, ultrasonik cihazlar ve lazerler de dahil olmak üzere SRP'de çeşitli teknikler uygulanmaya başlandı (4).

Son yıllarda SRP'de kullanılan lazerler arasında Er:YAG lazer, Er,Cr:YSGG lazer, Nd:YAG lazer ve diyot lazer bulunmaktadır. SRP'de lazer uygulamasının geleneksel SRP'ye göre daha iyi bakteriyostatik yeteneğe, bakteri sayısında azalmaya ve dekontaminasyona sahip olduğu ve erbiyum ailesi lazerlerinin özellikle geleneksel periodontal aletlerin ulaşamadığı bölgelerdeki subgingival kalkülüsleri de giderebildiği bildirilmiştir (5). Dahası, çalışmalar lazer destekli tedavi ile rejeneratif onarımın daha fazla mümkün olabileceğini göstermiştir, ancak tutarlılık ve kapsam henüz belirlenmemiştir (4).

Mevcut kanıtlar, geleneksel periodontal tedaviye ek olarak uygun lazer tedavisinin, orta ila şiddetli kronik ve agresif periodontitis formlarının tedavisinde geleneksel periodontal tedavi yöntemlerine kıyasla, sondalama derinliği ve klinik ataşman seviyesinde (CAL) klinik iyileşmede mütevazı bir ek fayda (< 1 mm) sağlayabileceğini göstermektedir. Kesin olmamakla birlikte, bazı kanıtlar, Er:YAG veya Nd:YAG lazerlerinin ek kullanımının, sondalama derinliği ≥7 mm olan derin periodontal ceplerde tek başına geleneksel periodontal tedaviye göre daha üstün olduğunu göstermektedir.

Aynı zamanda, mevcut kanıtlar, orta ila şiddetli kronik ve agresif periodontitis türlerinin tedavisinde lazer tedavisinin tek başına, sondalama derinliği ve klinik ataşman kaybı (CAL) açısından klinik iyileşme sağlama konusunda geleneksel periodontal tedaviye üstün veya eşdeğer olduğu sonucuna varmak için yetersizdir.En az bir yıl boyunca geleneksel aktif periodontitis tedavisi ve düzenli periodontal bakım sonrasında 5 mm veya daha fazla kalıntı sondalama derinliği için, lazer tedavisinin yardımcı bir yöntem olarak veya tek başına, geleneksel periodontal tedaviye kıyasla sondalama derinliğinde veya klinik ataşman düzeyinde ek bir iyileşme sağladığı sonucuna varmak için mevcut kanıtlar yetersizdir (6).

2. Lazerlerin Temel Özellikleri ve Periodontal Dokularla Etkileşimi

2.1. Lazer Tanımı ve Tarihçesi

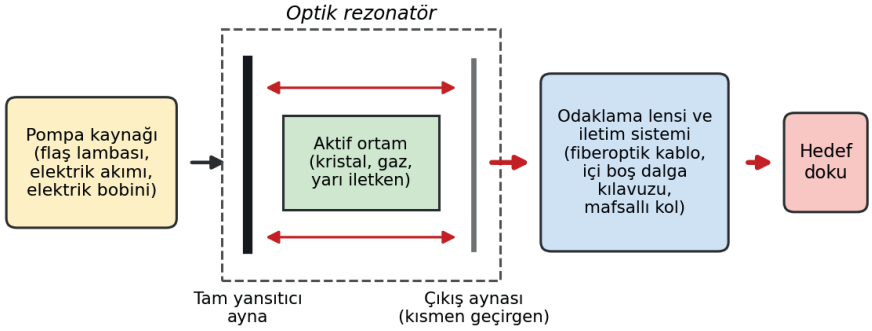
Lazer sistemlerinin diş hekimliğine entegrasyonu, Theodore Maiman'ın 1960'ta ilk fonksiyonel lazeri icat etmesinden kısa bir süre sonra başladı. On yıl içinde araştırmacılar, lazer enerjisinin hassas ve minimal invaziv diş prosedürlerini mümkün kılma potansiyelini fark ettiler. İlk araştırmalar öncelikle kavite hazırlığı ve çürük giderme üzerine odaklandı; ancak, kararsız enerji iletimi, aşırı ısı üretimi ve yüksek maliyetler gibi teknolojik sınırlamalar, bunların yaygın klinik kullanımını kısıtladı (7).

2.2. Lazer Işığının Özellikleri ve Cihazın Bileşenleri

Lazer ışığı, tek bir dalga boyunda yayılan monokromatik bir ışık demetidir. Bir lazer sistemi temelde üç birimden oluşur: enerji sağlayan bir pompa kaynağı, ışığın üretildiği ve güçlendirildiği aktif ortam ve bu ortamı çevreleyen, karşılıklı yerleştirilmiş en az iki aynadan meydana gelen optik rezonatör. Pompa kaynağı olarak flaş lambası, elektrik akımı veya elektrik bobini kullanılabilir.

Işık üretim süreci, pompa enerjisinin aktif ortama aktarılmasıyla başlar. Enerji alan atomlar uyarılır ve kendiliğinden foton yayar (spontan emisyon). Bu fotonlar iki ayna arasında ileri geri yansıyarak ortamdan tekrar tekrar geçer; her geçişte yeni fotonların uyarılmış emisyonuyla yayılmasını tetikler ve ışık şiddeti giderek artar. Güçlenen ışık, aynalardan biri olan çıkış aynası aracılığıyla rezonatörden dışarı çıkar.

Klinik kullanımda lazer ışığı hedef dokuya fiberoptik kablo, içi boş dalga kılavuzu veya mafsallı (eklemli) kol ile iletilir. Odaklama lensleri, soğutma sistemi ve kontrol üniteleri cihazı tamamlayan öğelerdir. Lazerin dalga boyu ve diğer temel özellikleri ise büyük ölçüde aktif ortamın yapısına bağlıdır. Aktif ortam gaz, kristal veya katı hâl yarı iletkeni olabilir. Er:YAG ve Nd:YAG lazerler, kristal yapıdaki aktif ortamlara sahip katı hâl lazerlerine örnektir (8).



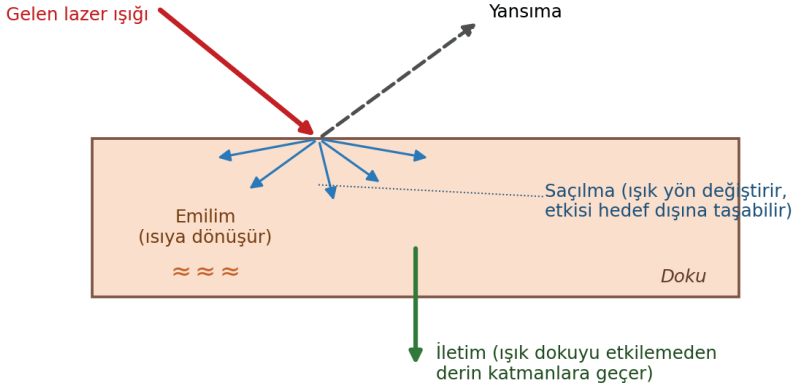
Şekil 1. *Lazer sisteminin temel bileşenlerinin şematik gösterimi (8).*

Kullanım süresi, darbe genişliği, frekans, güç ayarları ve diğer değişkenler lazer-doku etkileşimlerini etkilerken, lazerin seçimi ve tanımlanması öncelikle lazerin dalga boyuna dayanmaktadır. Lazer ışığının dalga boyu, lazer cihazındaki aktif ortamın kaynağına bağlıdır. "Katı hal" lazerleri olarak da bilinen kristal lazerler, aktif ortam için yaygın bir kaynaktır ve en yaygın olarak itriyum-alüminyum-garnet (YAG) kristalini içerir (9).

2.3. Lazer-doku etkileşimi

Lazer ışığı hedef dokuya ulaştığında dört şekilde davranabilir: yansıyabilir, doku içinden geçerek iletilebilir, saçılabilir veya doku tarafından emilebilir (8,10). Yansıyan ışık dokuya etki etmeden yüzeyden döner; iletilen ışık dokuyu etkilemeden derin katmanlara geçer; saçılan ışık ise yön değiştirerek dokuda yayılır ve etkisini istenen bölgenin dışına taşıyabilir.

Klinik etkiyi doğuran yalnızca emilen ışıktır. Her dalga boyu, dokudaki farklı bir bileşen (su, hemoglobin, melanin, hidroksiapatit) tarafından farklı oranda emildiği için bu dört etkileşimin dengesi lazerin türüne göre değişir (10) .



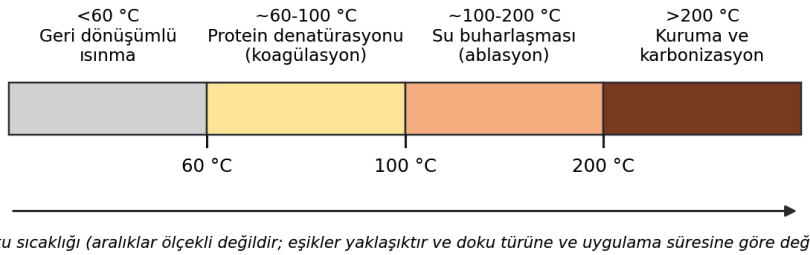
Şekil 2. *Lazer ışığının hedef dokuyla etkileşimleri (yansıma, saçılma, emilim ve iletim) (8,10).*

Işığın doku tarafından emilebilmesi için, belirli dalga boylarına özgül bir yakınlığı olan ve kromofor adı verilen ışık soğurucu moleküllerin bulunması gerekir . Ağız içi yumuşak dokularda başlıca kromoforlar melanin, hemoglobin ve sudur; sert dişsel dokularda ise su ve hidroksiapatittir . Her lazer dalga boyunun bu kromoforlara karşı emilim katsayısı farklı olduğundan, kullanılacak lazer yapılacak işleme göre seçilmelidir (8).

Örneğin Nd:YAG lazerin 1064 nm'lik dalga boyu melanin ve hemoglobin gibi pigmentli yapılar tarafından belirgin biçimde emilirken suyda zayıf emilir; Er:YAG lazerin 2940 nm'lik dalga boyu ise su ve hidroksiapatit tarafından çok güçlü emilir.

Emilen ışık enerjisi ısıya dönüşür ve dokunun sıcaklığı yükselir. Ortaya çıkan etki ulaşılan sıcaklığa bağlıdır. Yaklaşık 60°C'nin üzerinde ancak 100°C'nin altında, alttaki dokuda buharlaşma olmadan proteinler denatüre olmaya başlar. Sıcaklık 100°C'ye ulaştığında dokudaki su buharlaşır ve doku uzaklaştırılır; bu işleme ablasyon denir. Sıcaklık 200°C'nin üzerine çıkarsa doku kurur ve yanar; karbonizasyon adı verilen bu durum istenmeyen bir sonuçtur (8).

Karbonizasyon çevre dokuda termal hasara ve iyileşmenin gecikmesine yol açabilir (10).Bu nedenle klinik uygulamada amaç, hedef dokuda yeterli etkiyi sağlarken sıcaklığı karbonizasyon eşiğinin altında tutmaktır; bunun için dalga boyu, güç, uygulama süresi ve soğutma gibi parametreler doku tipine göre ayarlanmalıdır.



Şekil 3. *Doku sıcaklığına bağlı etkilerin şematik gösterimi (8).*

2.4. Fototermal, fotomekanik, fotoelektriksel ve fotokimyasal etkiler

Lazer ışığının dokuda oluşturduğu etkiler, etkileşimin doğasına göre dört grupta ele alınabilir (11).

Fotokimyasal etkileşimde ışık enerjisi, doku içinde kimyasal tepkimeleri tetikler. Bu grubun periodontoloji açısından en önemli örneği biyostimülasyondur; düşük enerjili lazer ışığı, iyileşme ve onarım gibi dokuda zaten gerçekleşen biyokimyasal ve moleküler süreçleri uyarır (11).

Fototermal etkileşimde emilen enerji ısıya dönüşür. Doku sıvılarının buharlaşması ve aşırı ısınması sonucu dokunun uzaklaştırılması (fotoablasyon), proteinlerin pıhtılaşması (koagülasyon) ve kanamanın durması (hemostaz) bu gruba girer (11). Yumuşak doku uygulamalarının çoğunda baskın olan mekanizma fototermal etkidir (12).

Fotomekanik etkileşimde ise yapılar ısıdan çok mekanik kuvvetle parçalanır. Fotodisrüpsiyon olarak da adlandırılan bu süreçte, yüksek yoğunluklu lazer ışığı doku yapısını parçalara ayırır (11).

Fotoelektrik etkileşimde (fotoplazmoliz) doku, yüklü iyonlar ve parçacıklardan oluşan, yarı gaz hâlindeki yüksek enerjili bir plazma durumunun oluşması yoluyla uzaklaştırılır(11).

2.5. Klinik parametreler

Lazer uygulamasının sonucu yalnızca dalga boyuna bağlı değildir. Dalga boyu, enerjinin hangi doku bileşeni tarafından emileceğini belirler; ancak klinik etkiyi ortaya çıkaran, güç, pulse başına enerji, ışınım yoğunluğu, nokta boyutu, pulse süresi, tekrarlama hızı, temas modu, uygulama süresi, soğutma ve operatörün ucu hareket ettirme biçimi gibi parametrelerin bileşkesidir (13). Bu nedenle aynı dalga boyunu kullanan iki protokol, diğer parametreler farklıysa farklı sonuçlar doğurabilir. Cihaz ekranında seçilen güç değeri, fiber ucunda veya el aletinin ucunda doku ulaşan gerçek güçten farklı olabilir; dolayısıyla yalnızca ortalama güç bilgisi bir tedaviyi yeniden üretmek için yeterli değildir (13,14).

Bu durum literatürdeki çelişkili bulguların bir nedenini de açıklar. Çalışmalarda hedef doku, dalga boyu, uçta ölçülen çıkış gücü, pulse yapısı, ışınlanan alan, uygulama süresi, temas durumu, uç hareketi, soğutma ve seans sayısı eksiksiz bildirilmediğinde, bulguların lazerin kendi sınırlılığından mı yoksa uygulama farklılıklarından mı kaynaklandığı anlaşılamaz (13,14).

3. Nd:YAG Lazer

3.1. Fiziksel ve biyolojik özellikleri

1064 nm dalga boyunda çalışmasıyla karakterize edilen Nd: YAG lazerler, pigmentli dokular ve bakteriler tarafından yüksek oranda emilimleri nedeniyle periodontal tedavide özellikle etkilidir (15). Bu emilim, etkili doku ablasyonuna ve önemli bakteri azalmasına olanak tanır (16). Ayrıca lazerin 1064 nm dalga boyu, hemoglobin ve melanin gibi pigmentli kromoforlarla güçlü bir şekilde etkileşime girerek vasküler ve iltihaplı dokuların seçici olarak hedeflenmesini sağlar (17). Nd:YAG lazer, serbest çalışan pulse (free-running pulsed) modda yayın yapar. Çok kısa süreli pulse'lardan oluşan bu emisyonda, lazerin açık kaldığı sürenin toplam uygulama süresine oranı (görev döngüsü) %1'in altındadır; bu nedenle pulse başına tepe güç, yaklaşık 100-1000 W düzeyinde, ortalama güce kıyasla çok yüksektir (18). Pulse'lar

arasındaki uzun kapalı süre, dokunun ısıyı yayabilmesi için zaman tanır; bu özellik, yüksek enerjinin kısa sürede iletilmesine karşın ortalama termal yükün düşük tutulabilmesini sağlar.

3.2. Periodontolojide endikasyonlar

3.2.1. Subgingival kürtaj ve cep dezenfeksiyonu

Nd:YAG lazer, periodontal cep içinde bakteri yükünü azaltmak ve cep epitelini uzaklaştırmak amacıyla yaygın olarak kullanılmıştır (3). İnce fiberin cep içine yerleştirilebilmesi, el aletleriyle ulaşılması zor, anatomik olarak karmaşık bölgelere erişim açısından bir avantaj sağlayabilir (19).Lazer ayrıca uygulama bölgesinde bir koagülasyon zonu oluşturarak hemostaz sağlar (3). Bununla birlikte bu etkilerin klinik sonuçlara yansıması çalışmalar arasında tutarlı değildir.

3.2.2. LANAP protokolü

Nd: YAG teknolojisini içeren en bilinen yumuşak doku protokollerinden biri, geleneksel flep cerrahisi olmadan periodontal rejenerasyon için tasarlanmış Lazer Destekli Yeni Bağlantı Prosedürü (LANAP)'dir (17).

LANAP (laser-assisted new attachment procedure) protokolünde yaklaşık 300-400 µm çapında ince bir fiber, cebin derinliklerine kadar yerleştirilebilir; böylece cerrahi erişim sağlanmadan cep epitelinin ve enfekte granülasyon dokusunun uzaklaştırılması hedeflenir (20). Geliştiricilere göre, lazer enerjisinin pigmentli dokular ve pigment içeren bakteriler tarafından emilmesi, patojen bakterilerin yok edilmesini ve çevredeki sağlıklı bağ dokusunun göreceli olarak korunmasını sağlar; bu etkiye "seçici fototermoliz" adı verilmektedir (20).Uygulamanın ardından lazer ayarları değiştirilerek kök yüzeyindeki debridman tamamlanır ve cep ağzında fibrin pıhtısı oluşturularak hemostaz sağlanır; yara kapanışı sütür veya doku yapıştırıcısı olmaksızın, bu pıhtı ve doku kompresyonuyla gerçekleştirilir (20).

Protokolün rejeneratif potansiyeline ilişkin öne sürülen mekanizmalar şunlardır: Epitelin uzaklaştırılması ve cep ağzının fibrin pıhtısıyla mühürlenmesinin, bir bariyer membran gibi davranarak epitelin apikale doğru ilerlemesini engellediği; iyileşmenin koronalden apikale değil, apikalden koronale doğru gerçekleşmesinin periodontal ligament ve alveol kemiğinden pluripotent hücrelerin salınımını uyardığı düşünülmektedir (20). Bu mekanizmaların klinik olarak kanıtlanmış olmadığı ve bulgular büyük ölçüde sınırlı histolojik çalışmalara dayandığı unutulmamalıdır (21).

3.2.3. Yumuşak doku cerrahisi

Frenektomi

Frenektomi, frenulumun kas lifleri dahil olmak üzere cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Geleneksel olarak bistüriyle yapılan bu girişimde Miller tekniği, Z-plasti ve V-Y plasti gibi farklı yöntemler kullanılmıştır (22,23). Lazerlerin

gelişmesiyle birlikte CO2, Er:YAG ve Nd:YAG lazerlerin frenektomide kullanımı bildirilmiş; hasta kabulünün daha yüksek olması, kanamanın az olması ve işlemin güvenli ve etkili olması gibi avantajlar öne sürülmüştür (24). Yumuşak dokunun kesilme biçimi dalga boyuna göre farklılaştığından, her lazerin kendine özgü avantajları vardır.

Randomize kontrollü bir çalışmada, üst dudak frenulumunda bistüri tekniği ile Er:YAG ve Nd:YAG lazerlerin birlikte kullanıldığı bir protokol karşılaştırılmış; cerrahi süre, elektrokoagülasyon veya sütur gereksinimi, işlem sırası ağrı, üçüncü saatte ağrı ile birinci ve yedinci günde konuşma ve çiğneme rahatsızlığı değerlendirilmiş, bir ay sonra da klinik fotoğraflarla gruplar karşılaştırılmıştır (25). Çalışmanın özetine göre Nd:YAG içeren lazer protokolü, üst dudak frenektomisinde bisturiye göre daha etkili ve daha konforlu bir alternatif olarak değerlendirilmiştir (25).

Gingivektomi

Gingivektomi yapmak için kullanılan başlıca yöntemler arasında cerrahi neşterler, elektrocerrahi ve lazerler yer almaktadır (26). Kapsamlı klinik kanıtlar, yumuşak doku işlemlerinde lazer kullanımının geleneksel neşter cerrahisine değerli bir alternatif sunduğunu göstermektedir.

Gingivektomide lazerlerin bistüriye göre kanıtlanmış avantajları daha iyi hemostaz, sütür gerektirmemesi ve daha az infiltrasyon anestezisi ihtiyacıdır; bunların ötesinde üstünlük gösterilememiştir (27). Nd:YAG ile yapılan sınırlı sayıdaki çalışmada (28) erken postoperatif dönemde bistüriye göre daha fazla ağrı bildirilmiş, iyileşme süresi ise elektrikli bistüriye benzer, Er:YAG'dan ise daha uzun bulunmuştur (27). Derin penetrasyon nedeniyle termal kollateral hasar riskini azaltmak için düşük güç ayarlarıyla başlanması önerilmektedir; ancak Nd:YAG ile ilgili kanıt üç küçük çalışmaya dayandığından kesin bir parametre önerisi yapılamaz (27).

Depigmentasyon

Gingival melanin hiperpigmentasyonu, diş eti dokusunda melanin pigmentinin birikimine bağlı olarak ortaya çıkan ve özellikle anterior bölgede estetik kaygılara neden olabilen bir durumdur. Fizyolojik melanin pigmentasyonu genellikle herhangi bir patolojik durumla ilişkili olmamakla birlikte, hastaların estetik beklentileri doğrultusunda depigmentasyon tedavisi tercih edilebilmektedir. Geleneksel tedavi yöntemlerinden biri olan bistüri tekniğinde, pigment içeren gingival epitel ve altındaki bağ dokusunun yüzeyel bir tabakası cerrahi olarak uzaklaştırılır. Ancak bu yöntemde kanama, postoperatif ağrı ve rahatsızlık görülebilmekte; sekonder iyileşme süreci hastanın günlük yaşam konforunu olumsuz etkileyebilmektedir(29).

Lazer teknolojilerinin gelişmesiyle birlikte, gingival depigmentasyon amacıyla farklı lazer sistemleri kullanılmaya başlanmıştır. Bu sistemler ara-

sında yer alan neodimyum katkılı itriyum-alüminyum-garnet (Nd:YAG) lazer, 1064 nm dalga boyunda ışın üretir. Enerjinin su tarafından görece düşük düzeyde absorbe edilmesi ve hemoglobin ile melanin gibi kromoforlara yönelik etkileşimi, Nd:YAG lazerin yumuşak doku uygulamalarındaki klinik özelliklerini belirleyen temel faktörlerdir (10).Melanin içeren dokularla etkileşimi sayesinde pigmentli gingival dokunun uzaklaştırılmasında kullanılabilen bu lazer sistemi, aynı zamanda koagülasyon etkisiyle işlem sırasında ve sonrasında kanamanın azaltılmasına katkı sağlayabilir.

Nd:YAG lazerle depigmentasyonun temel amacı, melanin içeren hücrelerin ve pigmentli epitel dokusunun kontrollü biçimde uzaklaştırılmasıdır. Geleneksel bistüri yöntemine kıyasla lazer uygulamasının daha az kanama, daha iyi cerrahi görüş alanı ve daha konforlu bir postoperatif dönem sağlayabileceği bildirilmiştir. Bununla birlikte, klinik sonuçlar kullanılan lazerin enerji parametrelerine, uygulama tekniğine, doku özelliklerine ve operatörün deneyimine bağlı olarak değişebilir. Özellikle güç, atım süresi, atım sıklığı ve uygulama süresinin uygun biçimde belirlenmesi, istenmeyen termal hasarın sınırlandırılması açısından önem taşır (30,31).

Gingival depigmentasyon tedavisinin başarısı yalnızca pigmentasyonun azaltılmasıyla değerlendirilmemelidir. Hastanın postoperatif ağrı, kanama ve rahatsızlık düzeyi ile elde edilen estetik görünümden duyduğu memnuniyet de tedavi başarısının önemli bileşenleridir. Bu nedenle Nd:YAG lazer uygulamaları, geleneksel cerrahi yöntemlerle karşılaştırılırken hem klinisyen değerlendirmeleri hem de hasta bildirimli sonuçlar dikkate alınmalıdır. Nd:YAG lazerin gingival melanin hiperpigmentasyonunun estetik tedavisindeki kullanımını bildirmiştir (32). Bununla birlikte, lazerin her hastada bistüri tekniğinden üstün olduğu sonucuna varmak için klinik sonuçların, iyileşme sürecinin ve uzun dönem pigmentasyon nüksünün birlikte değerlendirilmesi gerekir.

Sonuç olarak Nd:YAG lazer, gingival melanin hiperpigmentasyonunun tedavisinde değerlendirilebilecek alternatif yöntemlerden biridir. Kanama kontrolü ve postoperatif konfor açısından sağlayabileceği avantajlar, bu yöntemi estetik periodontal uygulamalarda önemli kılmaktadır. Bununla birlikte, uygun hasta seçimi, doğru enerji parametrelerinin kullanılması ve dokuya kontrollü enerji aktarımı, başarılı ve güvenli bir tedavi için temel unsurlardır.

3.3. Klinik uygulama ve parametreler

Nd:YAG lazer enerjisi, periodontal uygulamalarda çoğunlukla 300-400 µm çapında ince bir optik fiber aracılığıyla cep içine veya cerrahi alana iletilir (20). Aynı dalga boyu kullanılsa bile güç, pulse enerjisi, tekrarlama hızı, pulse süresi, ışınlama süresi ve fiber hareketi doku yanıtını değiştirdiğinden, farklı çalışmalarda bildirilen protokoller birbiriyle doğrudan karşılaştırılamaz (13,14). Yumuşak doku cerrahisinde pulse Nd:YAG ile bistürinin karşılaştırıldığı bir çalışmada kontakt modda yaklaşık 320 µm çaplı fiber ve 1,25-3 W

gibi düşük ile orta güç ayarları kullanılmıştır (27,28). LANAP'ta ise debridmanın tamamlanması ve fibrin pıhtısı oluşumu, lazer ayarlarının protokolün aşamalarına göre değiştirilmesiyle sağlanır (20).

Ayarlar cihaza, hedef dokuya, doku pigmentasyonuna ve kanama durumuna göre değiştiğinden bu bölümde sabit değerler yerine genel ilkeler verilmiştir. Nd:YAG ışığı derine ilerlediği için termal kolateral hasarı sınırlamak amacıyla en düşük etkili güçle başlanması önerilmektedir (27). Doku ısınması güç, ışınlama süresi ve fiber hareketine bağlı olarak değiştiğinden bu üç değişken birlikte izlenmeli (13), kullanılan tüm ayarlar eksiksiz kaydedilmelidir (33).

3.4. Klinik sonuçlar ve kanıt düzeyi

Nd:YAG lazerin SRP'ye adjunktif kullanımını değerlendiren randomize çalışmalardan elde edilen kanıt tutarsızdır. Erken tarihli bir sistematik derleme çalışmaların çoğunda geleneksel tedaviye göre ek bir yarar saptamamıştır (34); yakın tarihli bir meta-analiz ise sondalama derinliğinde yaklaşık yarım milimetrelik küçük bir ek azalma bildirmiştir (3). Lazerlerin genel olarak orta ile ileri periodontitiste geleneksel tedaviye ek olarak 1 mm'nin altında bir klinik katkı sağlayabildiği, tek başına kullanımının üstünlüğüne ilişkin kanıtın ise yetersiz olduğu belirtilmektedir (4,6).

LANAP'ın rejeneratif etkisine ilişkin bilgiler ağırlıklı olarak insanlarda yapılmış az sayıda histolojik çalışmaya dayanır; bu çalışmalarda yeni sement ve bağ dokusu ataşmanı oluşumu bildirilmiştir (21,35). Ancak örneklemler küçüktür ve bu bulguların klinik karşılığını gösteren geniş, uzun izlemli çalışmalara gereksinim vardır. Bu nedenle mevcut kanıt, Nd:YAG'ı bağımsız bir alternatiften çok, seçili endikasyonlarda ve eksiksiz raporlanmış protokollerle kullanılabilecek adjunktif bir araç olarak konumlandırmaktadır (6,13).

3.5. Avantajlar, sınırlılıklar ve komplikasyonlar

Nd:YAG'ın başlıca avantajları, pigmentli ve vasküler dokulara afinitesi sayesinde bakteri yükünü azaltması ve kanama kontrolü sağlaması (16,27) ile ince fiber sayesinde flep kaldırmadan çalışmaya olanak vermesidir (20). Sınırlılıkları arasında ise 1064 nm ışığın suda ve mineralize dokuda zayıf emilmesi nedeniyle enerjinin derine ilerlemesi sayılabilir; bu durum kök yüzeyi ve alttaki dokularda termal hasar riski doğurur (10). Dental işlemlerde oluşan ısının intrapulpal sıcaklığı etkileyebildiği de bilinmektedir (36). Gingivektomi derlemesinin yazarları, termal kolateral hasar eğilimi nedeniyle Nd:YAG'ı yumuşak doku cerrahisinde en az tercih edilebilir lazer olarak değerlendirmiştir; ancak bu görüş üç küçük çalışmaya dayanmaktadır (27).

Bildirilen komplikasyonlar arasında erken postoperatif ağrı ve geçici kök duyarlılığı yer alır (27). Termal yaralanma yüzeyde görünür hasar olmadan da gelişebileceğinden göz koruması, uç ve fiber kontrolü ve soğutma gibi önlemler esastır (13). Cihaz maliyeti, eğitim gereksinimi ve bakım da klinik benimsemeyi etkileyen faktörlerdir (13).

4. Er:YAG Lazer

4.1. Fiziksel ve biyolojik özellikleri

Er:YAG lazer, 2940 nm dalga boyunda yayın yapan bir katı hâl lazeridir ve bu dalga boyu suyun ve hidroksiapatitin güçlü emilim bölgesine denk gelir (8,13). Güçlü emilen dalga boyları enerjiyi dokunun yüzeyel tabakasında topladığından Er:YAG'ın penetrasyonu Nd:YAG'a göre çok sınırlıdır (13). Etkileşim fototermal ve fotomekanik/fotoakustik niteliktedir; dokudaki suyun hızla ısınıp buharlaşması, su soğutması eşliğinde sert ve yumuşak dokunun düşük termal hasarla uzaklaştırılmasını sağlar (13,19). Er:YAG ışığının periodontopatojenlere karşı in vitro bakterisidal etkisi de bildirilmiştir (37). Isı birikiminin denetiminde etkin su soğutması önemlidir (13,38).

4.2. Periodontolojide endikasyonlar

4.2.1. Kalkülüs ve biyofilm uzaklaştırma, kök yüzeyi enstrümantasyonu

Er:YAG lazerin subgingival kalkülüsü uzaklaştırabildiği in vitro olarak gösterilmiştir (39); erbiyum ailesi lazerler geleneksel aletlerin ulaşamadığı bölgelerdeki kalkülüsü de giderebilir (5). Klinik çalışmalarda Er:YAG ile yapılan debridman, el aletleri veya ultrasonik aletlerle karşılaştırılabilir klinik iyileşme sağlamıştır (40,41,42). Bölünmüş ağız tasarımlı yakın tarihli bir randomize çalışmada Er:YAG, SRP ile genel olarak benzer sonuç vermiş; postoperatif duyarlılık daha az, tedavi süresi daha kısa olmuş, ancak sondalama derinliği ve ataşman kazancında üstünlük gösterilememiştir (43). Kalkülüs uzaklaştırma etkinliği enerji, uç açısı ve soğutmaya da bağlıdır (13).

4.2.2. Kemik cerrahisi ve rejeneratif girişimler

Er:YAG lazerle kemik kesisinde, su soğutması altında ışınlanan kemik dokusunda belirgin termal hasarın ve karbonizasyonun sınırlı kaldığı ultrastrüktürel olarak gösterilmiştir (44). Ağız cerrahisinde gömülü alt üçüncü molar vakalarını inceleyen bir meta-analiz, Er:YAG osteotomisinin daha az ödem ve komplikasyonla ilişkili olduğunu, rotatif aletlerden daha yavaş olduğunu ve kanıtın heterojenlik ile yanlılık riski nedeniyle sınırlı kaldığını bildirmiştir (45). Periodontal rejeneratif cerrahide erbiyum ailesi lazerler defekt debridmanı için kullanılmıştır; çok merkezli bir randomize çalışmada Er,Cr:YSGG ile yapılan cerrahi protokol, intraosseöz defektlerde minimal invaziv cerrahiye göre 12. ayda kötü olmayan sonuç vermiş, ancak bu çalışma tek başına lazerin değil, tüm tedavi stratejisinin etkisini değerlendirmiştir (46). Lazerlerin periodontal ve periimplant yara iyileşmesi üzerindeki etkileri ayrıca derlenmiştir (47,48).

4.2.3. Yumuşak doku uygulamaları

Er:YAG ışığı suda güçlü emildiğinden yumuşak dokuda koagülasyon tabakası ince kalır; bu durum hemostazı sınırlasa da çevre dokudaki termal

etkiyi azaltır (27). Eksizyonel biyopsilerin karşılaştırıldığı randomize bir çalışmada CO2 lazer daha güçlü hemostaz sağlamış, Er:YAG ise örnek kenarlarında daha az termal değişiklik oluşturmuştur (49). Tüm lazer gruplarının histolojik termal değişiklik oluşturabildiği, bunun da patolojik değerlendirmeyi güçleştirebileceği unutulmamalıdır (50). Gingivektomide Er:YAG ile iyileşmenin Nd:YAG'a göre daha hızlı olduğu bildirilmiştir (27).

4.3. Klinik uygulama, su soğutması ve parametreler

Er:YAG uygulamalarında lazer ışığı, su spreyi eşliğinde el aleti ucu aracılığıyla iletilir. Su soğutması hem ısı birikimini sınırlar hem de ablasyon sürecinin bir parçasıdır; dental sert doku ablasyonunda su soğutmasının etkisini inceleyen klasik çalışma, soğutmanın ısıl hasarı azaltmadaki önemini vurgulamıştır (38). Ablasyon verimi ve güvenlik; pulse enerjisi, pulse süresi, tekrarlama hızı, uç geometrisi ve konumu, ışınlama süresi ve soğutma gibi birçok değişkene bağlıdır (13,33). Cihazlar arasında ayar tanımları farklılık gösterebildiğinden, burada da sabit değerler yerine tüm parametrelerin eksiksiz belirtilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (14,33).

4.4. Klinik sonuçlar ve kanıt düzeyi

Er:YAG'ın SRP ile karşılaştırıldığı sistematik derlemelerde, klinik parametreler açısından iki yaklaşım arasında genel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (51,52). EFP S3 kılavuzunun dayandığı sistematik derleme, lazer veya antimikrobiyal fotodinamik tedavinin SRP'ye eklenmesinin seçili sonuçlarda kısa vadeli iyileşme sağlayabildiğini, ancak etkinin dalga boyuna ve tedavi şemasına göre tutarsız olduğunu göstermiştir (53). Bu bulgular AAP kanıt uzlaşısıyla uyumludur (6). Er:YAG ile elde edilen avantajlar daha çok hasta konforu ve tedavi süresi gibi sonlanımlarda görülmekte, klinik ataşman kazancına yansımamaktadır (43). Dolayısıyla Er:YAG'ın etkinliği SRP'ye eşdeğer, katkısı ise seçili sonuçlarla sınırlıdır.

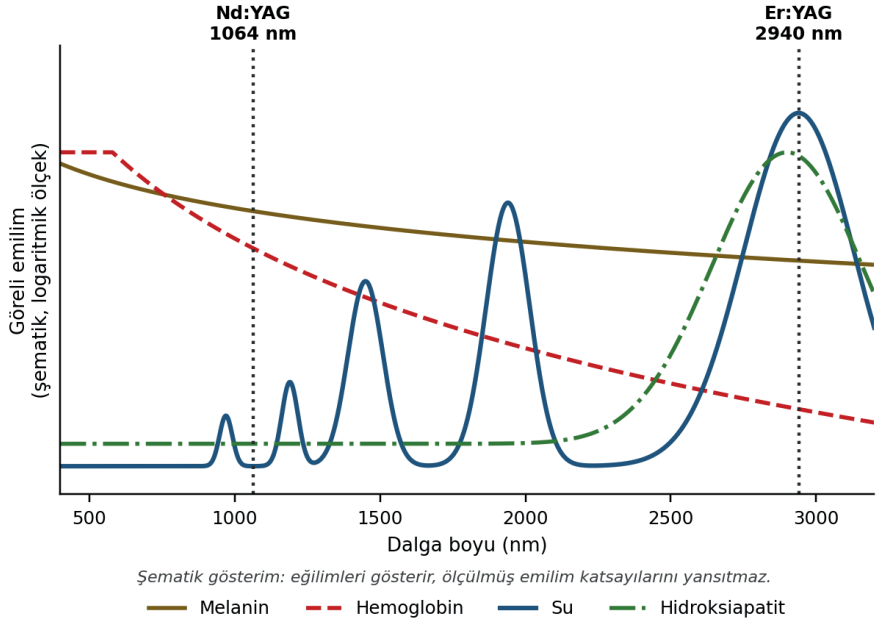
4.5. Avantajlar, sınırlılıklar ve komplikasyonlar

Er:YAG'ın avantajları; kalkülüs ve sert dokuyu su soğutması altında düşük termal hasarla işleyebilmesi (13,19), postoperatif duyarlılığın ve tedavi süresinin azalması (43) ve ağız cerrahisinde düşük morbidite potansiyelidir (45). Sınırlılıkları arasında yumuşak dokuda zayıf hemostaz (27), soğutma yetersiz olduğunda ısı birikimi riski ile cihaz maliyeti ve eğitim gereksinimi yer alır (13). Bir karar modelinde periimplantitis tedavisinde Er:YAG monoterapisi bazı mekanik stratejilere göre daha az maliyet-etkili bulunmuştur; ancak temeldeki kanıt belirsizdir (54). Lazer ablasyonu aerosol da oluşturur: Er:YAG ile çürük uzaklaştırmada yüksek hacimli emiş kullanıldığında türbine göre yaklaşık %42 daha az aerosol partikülü ve %79 daha az havadaki aerobik bakteri saptanmış, ancak değerler başlangıç düzeyinin üzerine çıkmıştır (55).

5. Er:YAG ve Nd:YAG Lazerlerin Karşılaştırması

5.1. Karşılaştırmalı tablo

İki lazer, doku ile etkileşim biçimleri bakımından birbirini tamamlar. Nd:YAG (1064 nm) pigmentli ve vasküler dokulara afinite gösterir, derine ilerler ve koagülasyon sağlar; Er:YAG (2940 nm) ise su ve hidroksiapatit tarafından güçlü emilir, enerjisini yüzeyel olarak bırakır ve su soğutması altında sert dokuyu işleyebilir (8,13) (Şekil 4). Bu fark endikasyon seçimini belirler: Nd:YAG daha çok cep dezenfeksiyonu, LANAP ve pigmentli yumuşak doku girişimlerinde, Er:YAG ise kalkülüs uzaklaştırma, kemik işleme ve minimal termal artefakt istenen yumuşak doku işlemlerinde öne çıkar. Nd:YAG'ın derin penetrasyonu kolateral hasar riskini artırırken, Er:YAG'da bu risk su soğutmasıyla sınırlandırılabilir (10,13). Nd:YAG'ın koagülasyon zonu genellikle daha belirgin kabul edilir (3,27). Gingivektomide iki lazerin karşılaştırıldığı randomize bir çalışmada Er:YAG daha iyi epitelizasyon hızı ve daha az ağrı ile avantajlı bulunmuştur (27). Maliyet, eğitim gereksinimi ve bakım iki sistem için de klinik benimsemede dikkate alınmalıdır (13). Bununla birlikte hiçbir karşılaştırma, bir lazerin diğerine ya da mekanik debridmana kesin üstünlüğünü göstermemektedir (4,6).



Şekil 4. *Nd:YAG (1064 nm) ve Er:YAG (2940 nm) dalga boylarının, başlıca kromoforların emilim eğilimleri üzerindeki konumu (8,13,56,57).*

5.2. Kombine kullanım yaklaşımları

Kombinasyonun temel mantığı, Nd:YAG'ın dezenfeksiyon ve hemostaz özelliklerini Er:YAG'ın kalkülüs ve sert doku işleme yeteneğiyle birleştirmektir. Non-cerrahi periodontal tedavide iki lazerin birlikte kullanıldığı dört randomize çalışmayı kapsayan sistematik derlemede, kombinasyonun SRP'ye göre sondalama derinliğinde yaklaşık 1,0 mm ve klinik ataşman düzeyinde yaklaşık 0,8 mm ek iyileşme sağladığı bildirilmiştir; çalışma sayısı az olduğundan sonuçlar temkinle yorumlanmalıdır (9). Üst dudak frenektomisinde iki lazerin birlikte kullanıldığı randomize bir çalışmada kombine protokol, bistüriye göre daha konforlu bir seçenek olarak değerlendirilmiştir (25). Etkinin hangi lazerden kaynaklandığı ayrıştırılamadığından, kombinasyonun her bir lazere üstünlüğü kanıtlanmış değildir.

6. Periimplant Hastalıklarda Kullanım

6.1. Periimplant mukozit ve periimplantitis

Periimplant mukozit, implant çevresi yumuşak dokuda destek kemik kaybı olmaksızın görülen inflamasyondur; periimplantitis ise inflamasyona ek olarak ilerleyici destek kemik kaybıyla karakterize, plak ilişkili patolojik bir durumdur (58). Tedavinin temelinde implant yüzeyindeki biyofilmin uzaklaştırılması yer alır; lazerler bu amaçla özellikle yüzey dekontaminasyonunda adjunktif araç olarak denenmiştir (59).

6.2. İmplant yüzeyi dekontaminasyonu ve yüzey hasarı riski

İmplant yüzeyinin lazerle dekontaminasyonunda temel sorun, bakteriyel yükü azaltırken yüzeyi ve çevre dokuyu ısıl hasardan korumaktır. Uç geometrisi, ışınlama süresi, soğutma ve implant yüzey özellikleri hem dekontaminasyonu hem de yüzey veya termal hasar riskini etkiler (13). Titanyum disklerde yapılan taramalı elektron mikroskobu çalışmaları, diyot ve Nd:YAG lazer ışınlamasının uygulanan enerjiye bağlı olarak yüzey değişikliklerine yol açabildiğini (60), farklı dalga boylarının endosseöz implant yüzeyine etkisinin ise dalga boyuna ve enerji düzeyine göre değiştiğini göstermiştir (61). Bu nedenle Nd:YAG'ın implant yüzeyinde kullanımı parametrelerin dikkatle seçilmesini gerektirir; bu in vitro bulgular klinik sonuca doğrudan aktarılamaz.

6.3. Güncel rehber önerileri ve kanıt düzeyi

On beş randomize çalışmayı kapsayan yakın tarihli bir meta-analizde cerrahi olmayan lazer tedavisi başlangıca göre kanama ve sondalama derinliğini azaltabilmiş, ancak geleneksel tedaviden tutarlı biçimde üstün bulunmamış ve marjinal kemik kaybını önlememiştir (59). İleri vakalarda tekrarlanan diyot lazer destekli cerrahi olmayan tedavi yerine cerrahinin tercih edildiği bir randomize çalışma da lazer protokollerinin cerrahi erişimin yerini alamayacağını düşündürmektedir (62). EFP S3 kılavuzu, cerrahi periimplantitis

tedavisinde yüzey dekontaminasyonu için lazer kullanımına yönelik güçlü bir öneri sunmamaktadır (63). Ekonomik açıdan da bir karar modelinde bazı mekanik periimplantitis stratejileri Er:YAG monoterapisinden daha maliyet-etkili bulunmuştur (54). Dolayısıyla periimplant uygulamalarda lazerler, etkili debridman ve idame içinde seçici bir yardımcı olarak ele alınmalıdır.

7. Güvenlik ve Klinik Öneriler

7.1. Göz ve çevre güvenliği

Lazer güvenliği; hasta, asistan ve operatör için dalga boyuna özgü göz koruması, tedavi alanına erişimin kontrolü, fiber ve uçların doğru kullanımı, ekipman kontrolü ile yanıcı maddelere ve yansıyan ışınıma dikkat edilmesini gerektirir (64). Doku düzeyindeki başlıca tehlike termal hasardır; bu hasar nominal güçten çok pulse yapısı, bekleme süresi, uç hareketi, soğutma ve çevre doku özelliklerine bağlıdır (64,65). Lazer ablasyonu duman ve aerosol oluşturduğundan etkili emiş, havalandırma ve kişisel koruyucu ekipman da gereklidir (55).

7.2. Hasta seçimi ve kontrendikasyonlar

Hasta seçiminde tedavi amacı (biyofilm, kalkülüs, yumuşak doku veya kemik), sistemik durum ve kanama eğilimi, ağızda implant ya da restorasyon bulunması ve lezyonun pigmentasyonu birlikte değerlendirilmelidir. Kanama bozukluğu olan veya lokal anesteziye uygun olmayan hastalarda lazer, kanama kontrolü ve anestezi gereksinimini azaltma açısından belirleyici bir seçenek olabilir (27). Lazerin yeterli mekanik debridman ve plak kontrolünün yerini almadığı akılda tutulmalıdır (13). Histopatolojik inceleme gerektiren dokularda termal artefakt riski nedeniyle temkinli olunmalı, gerekirse bistüri tercih edilmelidir (13,50). Kontrendikasyonlar cihaz üreticisinin yönergeleri ve klinik değerlendirme ile belirlenmelidir.

7.3. Klinik protokol önerileri

Klinik uygulamada şu ilkeler öne çıkmaktadır: lazer mekanik debridmanın yerine değil, onu tamamlayıcı olarak kullanılmalı (13,53); dalga boyu hedef dokuya göre seçilmeli (pigmentli yumuşak doku için Nd:YAG, sert doku ve kalkülüs için Er:YAG); en düşük etkili enerjiyle başlanıp doku yanıtına göre ayarlanmalı, fiber veya uç sürekli hareket ettirilmeli ve soğutma ihmal edilmemeli (13,27); cihaz ayarları, çıkış gücü, uç tipi ve ışınlama süresi dahil eksiksiz kaydedilmeli (33); güvenlik önlemleri uygulanmalı (64); hasta tedavinin adjunktif doğası hakkında bilgilendirilmeli, düzenli kontrol ve idame tedavisi planlanmalıdır (6).

8. Güncel Kanıtlar ve Eleştirel Değerlendirme

8.1. Sistematik derleme ve meta-analiz sonuçlarının özeti

Sistematik derlemeler ve meta-analizler birlikte değerlendirildiğinde, lazerlerin periodontitis tedavisinde SRP'ye adjunktif etkisinin küçük, değişken

ve çoğunlukla kısa vadeli olduğu görülmektedir (4,6,53). Nd:YAG için sonuçlar çelişkilidir: erken derlemede ek yarar saptanmazken (34), yakın tarihli bir meta-analizde yaklaşık 0,5 mm'lik küçük bir sondalama derinliği azalması bildirilmiştir (3). Er:YAG SRP ile benzer etkinlik göstermiştir (51,52). İki lazerin birlikte kullanımı umut verici olmakla birlikte az sayıda çalışmaya dayanır (9). Periimplant hastalıklarda cerrahi olmayan lazer tedavisi başlangıca göre iyileşme sağlayabilmiş, ancak geleneksel yöntemlerden tutarlı biçimde üstün bulunmamıştır (59). Yumuşak doku cerrahisinde lazerlerin kanıtlanmış avantajları hemostaz, sütür gerektirmemesi ve daha az anestezi gereksinimidir (27).

8.2. Kanıt boşlukları ve literatürdeki çelişkiler

Literatürdeki çelişkilerin önemli bir kısmı yöntemsel heterojenlikten kaynaklanır. Dalga boyu, çıkış gücü, pulse yapısı, ışınlanan alan, uygulama süresi ve soğutma gibi parametreler eksik veya tutarsız bildirildiğinde, sonuçların lazerin kendisinden mi yoksa uygulama farklılıklarından mı kaynaklandığı anlaşılamaz (13,14,33). Bu sorun yeni değildir: lazerlerin periodontolojideki rolünü değerlendiren AAP derlemesi de parametrelerin yetersiz raporlanması nedeniyle enerji yoğunluğunun hesaplanamadığını belirtmiştir (10). Diğer sınırlılıklar küçük örneklem, kısa izlem süresi, farklı karşılaştırma grupları ve bakteri azalması gibi yedek sonlanımlara dayanan sonuçlardır (13). LANAP'ın rejeneratif etkisine ilişkin kanıt ağırlıklı olarak histolojik verilere dayandığından (21,35), bu bulguların bağımsız araştırma gruplarınca ve geniş klinik çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.

8.3. Gelecek perspektifleri

Gelecekteki çalışmalarda lazerin alternatif mi yoksa adjunkt mı olarak amaçlandığı açıkça tanımlanmalı, uygun karşılaştırma grubu kullanılmalı, hasta açısından önemli sonlanımlar ve yan etkiler önceden belirlenmeli ve nüks ile iyileşmeyi değerlendirecek kadar uzun izlem yapılmalıdır (13). Raporlamada güncel standartlara uyulmalı (66) ve tüm lazer parametreleri eksiksiz bildirilmelidir (33). Çok merkezli çalışmalar ve ekonomik değerlendirmeler, teknik olarak umut verici protokollerin rutin kullanıma girmesinden önce önem taşır (13,54). Antimikrobiyal fotodinamik tedavi ve fotobiyomodülasyon gibi, farklı biyolojik hedefleri ve doz tanımlayıcıları olan düşük yoğunluklu ışık uygulamaları ise Er:YAG ve Nd:YAG'dan ayrı değerlendirilmelidir (67,68).

9. Sonuç

Er:YAG ve Nd:YAG lazerler, dalga boylarındaki fark nedeniyle periodontolojide birbirini tamamlayan etkiler gösterir: Nd:YAG pigmentli ve vasküler yumuşak dokularda, Er:YAG ise su içeren ve mineralize dokularda öne çıkar. Mevcut kanıtlar, her iki lazerin de mekanik debridmanın yerini almaktan çok, seçilmiş endikasyonlarda adjunktif bir araç olarak değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir; SRP'ye ek katkı küçük, değişken ve çoğunlukla

kısa vadelidir. Klinik etkinlik ve güvenlik, dalga boyunun yanı sıra tüm parametrelerin doğru seçilmesine ve eksiksiz raporlanmasına bağlıdır. Özellikle Nd:YAG'da ve implant yüzeylerinde termal hasar dikkat gerektiren başlıca risktir. Standart protokoller, uzun izlemli çalışmalar ve ekonomik değerlendirmeler, lazerin periodontolojideki yerini gelecekte netleştirecektir.

KAYNAKÇA

Kwon T, Lamster IB, Levin L. Current Concepts in the Management of Periodontitis. Int Dent J. 19 Şubat 2021;71(6):462-76. doi:10.1111/idj.12630 PubMed PMID: 34839889; PubMed Central PMCID: PMC9275292.

Sedghi LM, Bacino M, Kapila YL. Periodontal Disease: The Good, The Bad, and The Unknown. Front Cell Infect Microbiol. 07 Aralık 2021;11:766944. doi:10.3389/fcimb.2021.766944 PubMed PMID: 34950607; PubMed Central PMCID: PMC8688827.

Atya A, Tawfik A, Waly R, Abdelazim K, El Aziz Elsandoby AIA, Wadan AHS, vd. Efficacy of adjunct Nd-YAG laser (1064 nm) to non-surgical periodontal therapy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Photochem Photobiol Sci. 01 Ekim 2026;25(10):1997-2015. doi:10.1007/s43630-026-00962-5

Jia L, Jia J, Xie M, Zhang X, Li T, Shi L, vd. Clinical attachment level gain of lasers in scaling and root planing of chronic periodontitis: a network meta-analysis of randomized controlled clinical trials. Lasers Med Sci. 01 Mart 2020;35(2):473-85. doi:10.1007/s10103-019-02875-5

Sgolastra F, Severino M, Petrucci A, Gatto R, Monaco A. Nd:YAG laser as an adjunctive treatment to nonsurgical periodontal therapy. Lasers Med Sci. 01 Mayıs 2014;29(3):887-95. doi:10.1007/s10103-013-1293-6

Mills MP, Rosen PS, Chambrone L, Greenwell H, Kao RT, Klokkevold PR, vd. American Academy of Periodontology best evidence consensus statement on the efficacy of laser therapy used alone or as an adjunct to non-surgical and surgical treatment of periodontitis and peri-implant diseases. J Periodontol. 01 Temmuz 2018;89(7):737-42. doi:10.1002/JPER.17-0356

Sunar A, Sır E, Taş Ç, Tekin E. Meta-analysis of laser-assisted periodontal therapy (2015–2025). Lasers Med Sci. 2026;41(1):72. doi:10.1007/s10103-026-04866-9 PubMed PMID: 41984346; PubMed Central PMCID: PMC13083426.

Verma SK, Maheshwari S, Singh RK, Chaudhari PK. Laser in dentistry: An innovative tool in modern dental practice. Natl J Maxillofac Surg. 2012;3(2):124-32. doi:10.4103/0975-5950.111342 PubMed PMID: 23833485; PubMed Central PMCID: PMC3700144.

Estrin NE, Moraschini V, Zhang Y, Romanos GE, Sculean A, Miron RJ. Combination of Nd:YAG and Er:YAG lasers in non-surgical periodontal therapy: a systematic review of randomized clinical studies. Lasers Med Sci. 01 Ağustos 2022;37(6):2737-43. doi:10.1007/s10103-022-03548-6

Cobb CM. Lasers in Periodontics: A Review of the Literature. J Periodontol. 2006;77(4):545-64. doi:10.1902/jop.2006.050417

Ramesh A, Bhandary R, Thomas B, Dsouza SR. LASER - A RAY OF HOPE IN PERIODONTICS - A REVIEW ARTICLE. J Health Allied Sci NU. Eylül 2014;04(3):138-42. doi:10.1055/s-0040-1703822

dentalcare.com/en-us/ce-courses/ce394/tissue-interactions-and-biological-effects [İnternet]. [a.yer 08 Ekim 2026]. Erişim adresi: https://www.dentalcare.com/en-us/ce-courses/ce394/tissue-interactions-and-biological-effects

(PDF) Toward evidence-based laser dentistry: wavelength selection, parameter standardization and clinical outcomes. ResearchGate [İnternet]. 30 Eylül 2026 [a.yer 08 Ekim 2026]. Erişim adresi: https://www.researchgate.net/publication/413828556_Toward_evidence-based_laser_dentistry_wavelength_selection_parameter_standardization_and_clinical_outcomes

Parker S, Cronshaw M, Grootveld M, George R, Anagnostaki E, Mylona V, vd. The influence of delivery power losses and full operating parametry on the effectiveness of diode visible-near infra-red (445-1064 nm) laser therapy in dentistry-a multi-centre investigation. Lasers Med Sci. Haziran 2022;37(4):2249-57. doi:10.1007/s10103-021-03491-y PubMed PMID: 35028767.

Pirnat S, Lukac M, Ihan A. Study of the direct bactericidal effect of Nd:YAG and diode laser parameters used in endodontics on pigmented and nonpigmented bacteria. Lasers Med Sci. 01 Kasım 2011;26(6):755-61. doi:10.1007/s10103-010-0808-7

Al Asmari D, Alenezi A. Laser Technology in Periodontal Treatment: Benefits, Risks, and Future Directions—A Mini Review. J Clin Med. Mart 2025;14(6):1962. doi:10.3390/jcm14061962

Manandhar S, Rafiei L, Kaviandost P, Linn MT, Yeruva N, Kaur H. Nd: YAG laser in modern dentistry: Advances in periodontal, endodontic, and soft tissue therapeutics. Bioinformation. 31 Ocak 2026;22(1):379-84. doi:10.6026/973206300220379 PubMed PMID: 41960491; PubMed Central PMCID: PMC13058297.

Mizutani K, Aoki A, Coluzzi D, Yukna R, Wang CY, Pavlic V, vd. Lasers in minimally invasive periodontal and peri-implant therapy. Periodontol 2000. 01 Haziran 2016;71(1):185-212. doi:10.1111/prd.12123

Aoki A, Sasaki KM, Watanabe H, Ishikawa I. Lasers in nonsurgical periodontal therapy. Periodontol 2000. 2004;36(1):59-97. doi:10.1111/j.1600-0757.2004.03679.x

Brown IS. Current Advances in the Use of Lasers in Periodontal Therapy: A Laser-Assisted New Attachment Procedure Case Series. Clin Adv Periodontics. 2013;3(2):96-104. doi:10.1902/cap.2013.120087

Yukna RA, Carr RL, Evans GH. Histologic evaluation of an Nd:YAG laser-assisted new attachment procedure in humans. Int J Periodontics Restorative Dent. Aralık 2007;27(6):577-87. PubMed PMID: 18092452.

Miller PD. A classification of marginal tissue recession. Int J Periodontics Restorative Dent. 1985;5(2):8-13. PubMed PMID: 3858267.

Devishree, Gujjari SK, Shubhashini PV. Frenectomy: A Review with the Reports of Surgical Techniques. J Clin Diagn Res JCDR. Kasım 2012;6(9):1587-92. doi:10.7860/JCDR/2012/4089.2572 PubMed PMID: 23285469; PubMed Central PMCID: PMC3527809.

Lasers in Periodontics. J Periodontol. 2002;73(10):1231-9. doi:10.1902/jop.2002.73.10.1231

Xie L, Wang P, Ding Y, Zhang L. Comparative frenectomy with conventional scalpel and dual-waved laser in labial frenulum. World J Pediatr Surg. 11 Ocak 2022;5(1):e000363. doi:10.1136/wjps-2021-000363 PubMed PMID: 36474628; PubMed Central PMCID: PMC9716829.

Xu D, Wang P, Liu H, Gu M. Efficacy of three surgical methods for gingivectomy of permanent anterior teeth with delayed tooth eruption in children. Head Face Med. 07 Temmuz 2022;18(1):23. doi:10.1186/s13005-022-00328-z

Hamadah O, Almahayni S, Ghazzawi R, Mounajjed R, Altayeb W, Khalil M. Effectiveness of laser-assisted gingivectomy compared to surgical methods: a systematic review. Explor Med. 26 Mayıs 2025;6:1001325. doi:10.37349/emed.2025.1001325

White JM, Goodis HE, Rose CL. Use of the pulsed Nd:YAG laser for intraoral soft tissue surgery. Lasers Surg Med. 01 Ocak 1991;11(5):455-61. doi:10.1002/lsm.1900110511

Roshna T, Nandakumar K. Anterior esthetic gingival depigmentation and crown lengthening: report of a case. J Contemp Dent Pract. 15 Ağustos 2005;6(3):139-47. PubMed PMID: 16127483.

Cercadillo-Ibarguren I, España-Tost A, Arnabat-Domínguez J, Valmaseda-Castellón E, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. Histologic evaluation of thermal damage produced on soft tissues by CO2, Er,Cr:YSGG and diode lasers. Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal. 01 Kasım 2010;15(6):e912-918. doi:10.4317/medoral.15.e912 PubMed PMID: 20526250.

Romeo U, Libotte F, Palaia G, Del Vecchio A, Tenore G, Visca P, vd. Histological in vitro evaluation of the effects of Er:YAG laser on oral soft tissues. Lasers Med Sci. 01 Temmuz 2012;27(4):749-53. doi:10.1007/s10103-011-0969-z

Atsawasuwan P, Greethong K, Nimmanon V. Treatment of Gingival Hyperpigmentation for Esthetic Purposes by Nd:YAG Laser: Report of 4 Cases. J Periodontol. 01 Şubat 2000;71(2):315-21. doi:10.1902/jop.2000.71.2.315

Parker S, Grzech-Leśniak K, Cronshaw M, Matys J, Brugnera AJ, Nammour S. Full operating parameter recording as an essential component of the reproducibility of laser-tissue interaction and treatments. Adv Clin Exp Med. 2024;33(6):653-6.

Slot DE, Kranendonk AA, Paraskevas S, Van der Weijden F. The effect of a pulsed Nd:-YAG laser in non-surgical periodontal therapy. J Periodontol. 2009;80(7):1041-56.

Nevins ML, Camelo M, Schupbach P, Kim SW, Kim DM, Nevins M. Human clinical and histologic evaluation of laser-assisted new attachment procedure. Int J Periodontics Restorative Dent. 2012;32(5):497-507.

Lau XE, Liu X, Chua H, Wang WJ, Dias M, Choi JJE. Heat generated during dental treatments affecting intrapulpal temperature: a review. Clin Oral Investig. 2023;27(5):2277-97.

Ando Y, Aoki A, Watanabe H, Ishikawa I. Bactericidal effect of erbium YAG laser on periodontopathic bacteria. Lasers Surg Med. 1996;19(2):190-200.

Visuri SR, Walsh JT Jr, Wigdor HA. Erbium laser ablation of dental hard tissue: effect of water cooling. Lasers Surg Med. 1996;18(3):294-300.

Aoki A, Ando Y, Watanabe H, Ishikawa I. In vitro studies on laser scaling of subgingival calculus with an erbium:YAG laser. J Periodontol. 1994;65(12):1097-106.

Schwarz F, Sculean A, Georg T, Reich E. Periodontal treatment with an Er:YAG laser compared to scaling and root planing. A controlled clinical study. J Periodontol. 2001;72(3):361-7.

Sculean A, Schwarz F, Berakdar M, Romanos GE, Brecx M, Willershausen B, vd. Periodontal treatment with an Er:YAG laser compared to ultrasonic instrumentation: a pilot study. J Periodontol. 2004;75(7):966-73.

Crespi R, Capparè P, Toscanelli I, Gherlone E, Romanos GE. Effects of Er:YAG laser compared to ultrasonic scaler in periodontal treatment: a 2-year follow-up split-mouth clinical study. J Periodontol. 2007;78(7):1195-200.

Gurpegui Abud D, Shariff JA, Linden E, Kang PY. Erbium-doped: yttrium-aluminum-garnet (Er:YAG) versus scaling and root planing for the treatment of periodontal disease: a single-blinded split-mouth randomized clinical trial. J Periodontol. 2022;93(4):493-503.

Sasaki KM, Aoki A, Ichinose S, Ishikawa I. Ultrastructural analysis of bone tissue irradiated by Er:YAG laser. Lasers Surg Med. 2002;31(5):322-32.

da Hora Sales PH, Pessôa Barros AW, de Barros Silva PG, Vescovi P, Leão JC. Is the Er:YAG laser effective in reducing pain, edema, and trismus after removal of impacted mandibular third molars? A meta-analysis. J Oral Maxillofac Surg. 2022;80(3):501-16.

Clem DS, Heard R, McGuire M, Scheyer ET, Richardson C, Toback G, vd. A comparison of Er,Cr:YSGG laser to minimally invasive surgical technique in the treatment of intrabony defects: twelve-month results of a multicenter, randomized, controlled study. J Periodontol. 2024;95(7):621-31.

Schwarz F, Aoki A, Sculean A, Becker J. The impact of laser application on periodontal and peri-implant wound healing. Periodontol 2000. 2009;51:79-108.

Aoki A, Mizutani K, Schwarz F, Sculean A, Yukna RA, Takasaki AA, vd. Periodontal and peri-implant wound healing following laser therapy. Periodontol 2000. 2015;68(1):217-69.

Suter VGA, Altermatt HJ, Bornstein MM. A randomized controlled clinical and histopathological trial comparing excisional biopsies of oral fibrous hyperplasias using CO2 and Er:YAG laser. Lasers Med Sci. 2017;32(3):573-81.

Tenore G, Mohsen A, Nuvoli A, Palaia G, Rocchetti F, Di Gioia C, vd. The impact of laser thermal effect on histological evaluation of oral soft tissue biopsy: systematic review. Dent J (Basel). 2023;11(2):28.

Schwarz F, Aoki A, Becker J, Sculean A. Laser application in non-surgical periodontal therapy: a systematic review. J Clin Periodontol. 2008;35(8 Suppl):29-44.

Zhao Y, Yin Y, Tao L, Nie P, Tang Y, Zhu M. Er:YAG laser versus scaling and root planing as alternative or adjuvant for chronic periodontitis treatment: a systematic review. J Clin Periodontol. 2014;41(11):1069-79.

Salvi GE, Stähli A, Schmidt JC, Ramseier CA, Sculean A, Walter C. Adjunctive laser or antimicrobial photodynamic therapy to non-surgical mechanical instrumentation in patients with untreated periodontitis: a systematic review and meta-analysis. J Clin Periodontol. 2020;47(Suppl 22):176-98.

Listl S, Frühauf N, Dannewitz B, Weis C, Tu YK, Chang HJ, vd. Cost-effectiveness of non-surgical peri-implantitis treatments. J Clin Periodontol. 2015;42(5):470-7.

Matys J, Gedrange T, Dominiak M, Grzech-Leśniak K. Analysis of aerosol generation during Er:YAG laser-assisted caries treatment: a randomized clinical trial. Adv Clin Exp Med. 2024;33(10):1087-95.

Parker S, Cronshaw M, Anagnostaki E, Mylona V, Lynch E, Grootveld M. Current concepts of laser–oral tissue interaction. Dent J (Basel). 2020;8(3):61.

Ismail M, Michel T, Heysselaer D, Houeis S, Peremans A, Vanheusden A, vd. Absorption, thermal relaxation time, and beam penetration depth of laser wavelengths in ex vivo porcine gingival tissues. Dent J (Basel). 2025;13(9):397.

Berglundh T, Armitage G, Araujo MG, Avila-Ortiz G, Blanco J, Camargo PM, vd. Peri-implant diseases and conditions: consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. J Periodontol. 2018;89(Suppl 1):S313-8.

Srinivasan M, Kamnoedboon P, Papi P, Romeo U. Efficacy of non-surgical laser therapy for the management of peri-implantitis: a systematic review and meta-analysis. J Dent. 2025;154:105562.

Romanos GE, Everts H, Nentwig GH. Effects of diode and Nd:YAG laser irradiation on titanium discs: a scanning electron microscope examination. J Periodontol. 2000;71(5):810-5.

Kreisler M, Götz H, Duschner H. Effect of Nd:YAG, Ho:YAG, Er:YAG, CO2, and GaAIAs laser irradiation on surface properties of endosseous dental implants. Int J Oral Maxillofac Implants. 2002;17(2):202-11.

Hashim D, Courvoisier D, Cionca N. A randomised clinical trial comparing a surgical approach for treatment of peri-implantitis to non-surgical debridement with adjunctive diode laser therapy. Clin Oral Investig. 2025;29(2):142.

Herrera D, Berglundh T, Schwarz F, Chapple I, Jepsen S, Sculean A, vd. Prevention and treatment of peri-implant diseases—The EFP S3 level clinical practice guideline. J Clin Periodontol. 2023;50(Suppl 26):4-76.

Parker S, Cronshaw M. Laser safety in dental practice in the United Kingdom. Br Dent J. 2025;238(11):879-88.

Malcangi G, Patano A, Trilli I, Piras F, Ciocia AM, Inchingolo AD, vd. Therapeutic and adverse effects of lasers in dentistry: a systematic review. Photonics (Basel). 2023;10(6):650.

Hopewell S, Chan AW, Collins GS, Hróbjartsson A, Moher D, Schulz KF, vd. CONSORT 2025 statement: updated guideline for reporting randomised trials. BMJ. 2025;389:e081123.

Cieplik F, Deng D, Crielaard W, Buchalla W, Hellwig E, Al-Ahmad A, vd. Antimicrobial photodynamic therapy—what we know and what we don't. Crit Rev Microbiol. 2018;44(5):571-89.

Hamblin MR. Mechanisms and mitochondrial redox signaling in photobiomodulation. Photochem Photobiol. 2018;94(2):199-212.

Bölüm 3

GİNGİVAL HASTALIKLARA NEDEN OLABİLEN VİRAL ENFEKSİYONLAR VE GENEL ÖZELLİKLERİ

Hasan HATİPOĞLU[1]
M. Meriç ERSÖZ[2]

1 Prof.Dr., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji A.D., Kütahya, Türkiye. ORCID No: 0000-0002-1709-554X
2 Dr. Öğr.Üyesi, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji A.D., Kütahya, Türkiye. ORCID No:0000-0002-7283-3613

GİRİŞ

Hastalığın etiyolojik faktörlerine ve patogenezindeki mekanizmalara ilişkin daha iyi anlaşılma sayesinde, zaman zaman periodontal hastalıkların sınıflandırılmasında değişikliklere gidilmektedir. Son olarak, geniş kabul gören 2017 Dünya Periodontal ve Peri-İmplant Hastalıkları ve Durumlarının Sınıflandırılması Çalıştayı Konsensüs Raporu'nda sınıflandırma yeniden ele alınmıştır. Gingival ve periodontal hastalıkların ana etiyolojik faktörü mikrobiyal dental plaktır. Genel olarak bakıldığında, periodontal-gingival hastalıklar "Dental Plak Biyofilm Kaynaklı Olanlar" ve "Dental Plak Biyofilm Kaynaklı Olmayanlar" olarak iki ana başlıkta incelenir. Son sınıflandırmada plak kaynaklı olmayan gingival hastalıklar başlığı altında farklı klinik durumlara da yer verilmiştir. Bu konu başlığı altında genetik/gelişimsel bozukluklar, spesifik enfeksiyonlar, iltihaplı ve bağışıklık sistemi rahatsızlıkları, reaktif süreçler, neoplazmalar, endokrin, beslenme/metabolik hastalıklar, travmatik lezyonlar ve diş eti pigmentasyonları alt başlıkları irdelenmiştir. Spesifik enfeksiyon alt başlığı altında bakteriyel, viral ve fungal kökenli lezyonlar incelenmiştir (Chapple et al., 2018; Holmstrup, Plemons, & Meyle, 2018).

Oral kavite, vücutta savunma ve mikrobiyal yapısı açısından son derece özgün, dinamik ve karmaşık bir ekosistem özelliği ortaya koymaktadır. Bu yapıyı diğer vücut kısımlarından farklı kılan temel farklılıklar: sürekli değişen fizikokimyasal koşullar, diş ve yumuşak dokuların bir arada bulunmasıdır. Öte yandan tükürük aracılı savunma-etki (lubrikasyon vb.) bu anatomik kavitenin taşlarından birini oluşturmaktadır (Takahashi, 2005).

Doğası gereği paraziter bir yapıda olan virüsler, mikroskobik bir genetik bilgi bütünü olarak tanımlanabilir (Taylor, 2014; Thakkar, Banks, Rahat, Brandini, & Naqvi, 2022). Morfolojik olarak, bakterilerden çok daha küçük olan virüsler, kendi kendilerine çoğalmazlar; çoğalmak için daha büyük bir konak hücrede bulunan moleküler ve hücresel mekanizmalara bağımlı olarak yaşamlarını sürdürürler (Koonin, Senkevich, & Dolja, 2006).

Viral enfeksiyon, viral hastalıkla aynı değildir. Birçok viral enfeksiyon subklinik olarak seyredebilir, diğerleri ise etkilenen farklı konakta klinik şiddet ve belirtilerle hastalığa neden olur. Virüslerin hastalık oluşturması için önce konakçıyı enfekte etmeleri, konakçı içinde yayılmaları ve hedef dokulara zarar vermeleri gerekir. Bu kısımda virüs virülansı, konak doku direnci ve hassasiyeti önemli basamaktır (MacLachlan & Dubovi, 2017).

Virüsler, genel olarak aerosol yoluyla havada taşınan parçacıklar, dışkı-ağız yoluyla temas, kan ve kan ürünleri, cinsel yolla, giysiler, böcekler ve diğer hayvanlarla temas (zoonoz) dahil olmak üzere yayılım gösterir (Taylor, 2014; Thakkar et al., 2022).

Viral hastalıkların halk sağlığı (özellikle çocuklarda yayılım gibi) açısından önemi büyüktür. Komplikasyonlarının ciddi olma potansiyeli (kalp ve diğer organlara hasar verme vb.), tanı ve tedavilerinde zorluklar barındırması ve beraberinde getirdiği sosyoekonomik yük bu konunun güncelliğini her zaman canlı tutmaktadır.

Daha önce de değinildiği üzere, 2017 Dünya Periodontal ve Peri-İmplant Hastalıkları ve Durumlarının Sınıflandırılması Çalıştayı Konsensüs Raporu'nda spesifik enfeksiyon alt başlığı altında viral kökenli gingival hastalıklara değinilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1: *2017 Dünya Periodontal ve Peri-İmplant Hastalıkları ve Durumlarının Sınıflandırılması Çalıştayı Konsensüs Raporu'nda irdelenen plak kaynaklı olmayan gingival hastalıkların spesifik enfeksiyonlar alt başlığı altında yer alan başlıca viral kökenli gingival hastalıklar (Chapple et al., 2018; Holmstrup et al., 2018)*

Viral Orjinli Gingival Hastalıklar		**Not**
(a)	Coxsackie virüsü (El-Ayak-Ağız Hastalığı)	*
(b)	Herpes simpleks I ve II (birincil veya tekrarlayan)	*
(c)	Varicella zoster [suçiçeği ve zona (V.sinir)]	*
(d)	Molluscum contagiosum	*
(e)	İnsan papilloma virüsü [(Human papilloma Virüs) skuamöz hücreli papilloma; kondiloma akuminatum; verruca vulgaris; fokal epitelyal hiperplazi]	

***Sistemik tutulum gösteren veya sistemik durumların ağız içi belirtileri olan rahatsızlıklar. Tanı ve tedavide diğer sağlık branşı uzmanları da yer alabilir.**

Bu gibi durumlar, çalıştay raporuyla uyumlu ana başlıklar altında incelenecektir. Gingival-periodontal ilişkiler incelenecektir. Buna ek olarak, bazı virüslerle ilişkili literatür bilgileri ayrı bir başlık altında ele alınacaktır.

VİRAL KÖKENLİ GİNGİVAL HASTALIKLAR

COXSACKİE VİRÜSÜ (EL-AYAK-AĞIZ HASTALIĞI)

El-Ayak-Ağız Hastalığı (EAAH), bulaşıcı bir hastalıktır. EAAH, ateş, el (avuç içlerinde) ve ayak (ayak tabanında) kabarcıklı görüntü ortaya koyan, döküntülerin olduğu ve ağız mukozasında aftöz ülserasyonlarla karakterize bir hastalıktır (Stanimirov & Gateva, 2016). Genital bölgede ve kalçalarda da belirti verebilmektedir (Guerra, Orille, & Waseem, 2023; Matsuzawa, Ishii, Demitsu, & Sugawara, 2014). Ülsere olan veziküller; dil, damak ve yanak mukozasını ciddi anlamda etkileyebilmektedir (Repass, Palmer, & Stancampiano, 2014).

Hastalığın klinik tablosu daha ayrıntılı olarak ele alındığında, EAAH genel olarak, ateş (38-39 derece), iştahsızlık, belli belirsiz bir kırıklık hali ve boğaz ağrısı ile başlar. Karın ağrısı ve öksürük eşlik eden bulgulardır. Ateşin başlamasından 1-2 gün sonra, ağızda ağrılı, içi su dolu döküntüler oluşturur. Su dolu kabarcıklar patlayarak ülserleşmeyi ortaya koyar. Deri döküntüleri genelde hastalık başlangıcından 1-2 gün sonra gelişir. El ve ayaklardaki döküntüler genellikle 5-7 gün içerisinde kendiliğinden iyileşir (T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, t.y.).

EAAH'a neden olan virüslerin taşıyıcısı insandır. Bulaşı, dışkı-ağız, ağız-ağız ve solunum yolu damlacık temasıyla meydana gelmektedir (Saguil, Kane, Lauters, & Mercado, 2019).

Bu hastalıkta etken genelde Coxsackie virüsü A tipi 16 olup, Coxsackie ve enterovirüslerin (örn. enterovirus 71 gibi) başka türlerinin de bu enfeksiyona neden olabileceği bildirilmiştir (Di Prinzio, Bastard, Torre, & Mazzuoccolo, 2022; Guerra et al., 2023; Lott et al., 2013; Matsuzawa et al., 2014). Daha sıklıkla izlenen etken olan Coxsackie virüsü, zarfsız tek sarmallı RNA virüslerini içeren Picornaviridae ailesinin bir üyesidir (Guerra et al., 2023).

Bu viral enfeksiyon dünya çapında görülmektedir. Özellikle 10 yaşından küçük çocuklarda ve temasta olunan yetişkinlerde etkilenme söz konusu olabilir. Hastalık mevsimsel olarak daha çok ilkbahar ve yaz başlarında izlenmektedir (Repass et al., 2014).

EAAH'nın kuluçka süresinin 3-6 gün olduğu tahmin edilmektedir. İlk hafta hastalığın en bulaşıcı olduğu zaman dilimidir. Aktif virüs dışkıda dört ila sekiz haftaya kadar izlenebilir. Dolayısıyla bu hususlara hastalık geçişi açısından dikkat edilmelidir (Saguil et al., 2019).

Tedavi, EAAH'nın doğası nedeniyle ağrının hafifletilmesine, ateşin düşürülmesine ve yeterli ağız yoluyla sıvı alımına yönelik destekleyici nitelikte bir tedavi yaklaşımı mevcuttur. Hastalığı geçiren az sayıda kişide nadiren ölümcül komplikasyonlar ortaya çıkar (Ventarola, Bordone, & Silverberg, 2015). Hastalığın aşısı yoktur (T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, t.y.).

EAAH'nda oral kavite dışında izlenen komplikasyonlar ve sekeller genel olarak: göz (konjuktivit), kardiyak (miyokardit, perikardit), karaciğer (hepatit), pankreas (pankreatit), üriner (mesane iltihapları, epididimitis), tırnak (onikomadezis), santral sinir sistemi (beyin sapı ensefaliti, meningoensefalit, ensefalomiyelit, aseptik menenjit, akut gevşek felç, ensefalit), akciğer (nörojenik akciğer ödemi, akciğer ödemiyle birlikte otonomik disfonksiyon, akciğer kanaması, akciğer ödemi, akciğer enfeksiyonu), mide (gastrit), bağırsak (enterit) ve deride (makülopapüler döküntü, veziküler döküntü, vaskülit benzeri döküntü) şeklinde sıralanabilir (Zhu et al., 2023).

Ayırıcı tanıda, aftöz ülser, Behçet sendromu, herpangina, herpetik gingivostomatit, pemfigus vulgaris gibi oral semptom veren hastalıklar, atopik dermatitis, bullous impetigo (genelde Staphylococcus aureus kaynaklı bir cilt enfeksiyonu), eritema multiforme, herpes, kızamık, uyuz, Stevens-Johnson sendromu, su çiçeği gibi makülopapüler veya veziküler döküntü ortaya koyan klinik tablolar göz önünde bulundurulmalıdır (Saguil et al., 2019).

Ülkemizde gerçekleştirilen EAAH'ı bulunan pediatrik bireylerin klinik ve demografik özelliklerini ortaya koyan bir çalışmada, hastalığın cinsiyet farkı gözetmediği ve ortalama çocuklarda görülme yaşının 5,38 yıl olduğu tespit edilmiştir. Yapılan değerlendirmede, hastaların dokularda izlenen döküntülerin %90,5'inin oral mukozada olduğu tespit edilmiştir. Bu rakam diş hekimliği açısından önemli bir veridir ve dikkatle irdelenmelidir (Topkarcı, Erdoğan, & Yazıcı, 2013).

HERPES SİMPLEKS VİRÜSÜ I VE II (HSV 1-2)

Herpes virüsleri, belirgin morfolojik özelliklere sahip çift sarmallı DNA virüsleridir. Yapıları karmaşık virüsler arasında yer almaktadır. Bu virüs, üç aileye göre sınıflandırılmaktadır. Orthoherpesviridae (Alfaherpesvirinae, Betaherpesvirinae ve Gammaherpesvirinae alt familyaları); Malacoherpesviridae ve Alloherpesviridae (Dotto-Maurel, Arzul, Morga, & Chevignon, 2025).

Herpes virüsleri karmaşık bir genomik mimariye sahiptir. Sahip olduğu benzersiz bölgeler genomik izomerlerin oluşumu ile yaşam döngüsü için önemlidir.

Genel olarak değerlendirme yapıldığında, "Herpes Simpleks Virüs" (HSV) enfeksiyonları iki tip başlığı altında incelenebilmektedir. Bunlar HSV-1 ve HSV-2 olup, DNA virüslerinin Herpesviridae ailesinin üyeleridir ve alfaherpesvirüs alt ailesinde gruplandırılırlar (James, Sheffield, & Kimberlin, 2014).

HSV-1 daha çok oral bölgede görülürken, HSV-2 ise daha çok genital bölgedeki lezyonlardan sorumludur. HSV enfeksiyonlarının birçoğu asemptomatiktir. Klinik bulgu verenler ağrılı kabarcıklar veya ülserlerle karakterizedir (World Health Organization, t.y.). HSV enfeksiyonları tedavi edilebilir, ancak tam anlamıyla iyileştirilemez ve vücutta latent olarak kalır ve zaman zaman reaktivasyonlar görülür (World Health Organization, t.y.). Reaktivasyonda güneş ışığı, stres, soğuk ve menstrüasyon (hormonal) gibi faktörler etkili olabilmektedir (Koray, 2013). Beslenmenin de reaktivasyonda olası bir faktör olduğu düşünülmektedir (Fetriani & Nur'aeny, 2025).

HSV'nin *litik* ve *latent* olmak üzere iki çoğalma döngüsü vardır. *Litik* döngüde, HSV hücreleri ve organizmaları enfekte etmek için bulaşıcı viral parçacıklar üretir, *latent* dönemde ise bu parçacıklar bulunmaz (Zhu & Viejo-Borbolla, 2021).

Klinik olarak sağlıklı diş etine sahip bireylerin yaklaşık %60'ının sulküler epitelinde herpes virüsü antijenleri tespit edilmiştir. Bu veriler, ağız boşluğunun latent HSV için tercih edilen bir bölge olabileceğini öne sürüyor. Dolayısıyla, travmatik diş tedavisi ve doku hasarı gibi stresli olaylar herpetik reaktivasyonu tetikleyebilir. Öte yandan, bu bölge de çalışan diş hekimliği personelinin sağlığını riske atabilir (Hochman, Ehrlich, & Zakay-Rones, 1989).

HSV-1 ve HSV-2 ayrıca herpes stromal keratit, menenjit ve ensefalit gibi çeşitli hastalıklara neden olabilmektedir (Zhu & Viejo-Borbolla, 2021). HSV, hematolojik malignitesi bulunan bireylerde kemoterapiye bağlı oral mukoza ülserlerinin gelişiminde rol oynayabilmektedir (Shibuya et al., 1989).

Mevcut projeksiyonlara göre oral herpesin ana etmeni olan HSV-1 virüsünün dünya toplumunun 50 yaş altı bireylerde görülme oranı %64; genital herpesin etkeni olduğu bilinen HSV-2 virüsünün dünya toplumunun 15-49 yaş arası bireylerde görülme oranının %13 olduğu tahmin edilmektedir (World Health Organization, t.y.).

Oral perspektifle HSV lezyonlarına bakıldığında, "Primer Herpetik Gingivostomatit" veya klinikte kullanılan diğer ismiyle "Akut Herpetik Gingivostomatit" (AHG), primer HSV enfeksiyonunun neden olduğu, sık görülen akut klinik tablo göze çarpar. Daha önce de belirtildiği üzere, orofasiyal alandaki lezyonlarda etken HSV-1'dir. Ancak HSV-2'nin de AHG oluşumunda yer alabileceği bilinmektedir (George & Anil, 2014). Sıklıkla bu rahatsızlık 10 yaş altındaki çocuklarda virüsle ilk karşılaşma sonrası gözlenir (Çoğulu, Aşık, & Pınar, 2023). AHG genel olarak ilk bulgu ağız-ağız çevresi mukozasında hiperemidir. Bu tabloyu diş eti, damak, yanak ve dudak mukozasında hızlı seyreden veziküller lezyonlar takip eder. Bu veziküller rüptüre olabilir ve ülserleşme (genelde 2-5 mm çapında) görülebilir. Bu lezyonlar genelde 2 ila 3 hafta içinde iz bırakmadan iyileşir. Vakaların 1/3'ünde tekrarlayan herpes lezyonları yaygın olarak gelişir. Bazı vakalar sistemik olarak asemptomatik seyredebilir. Ancak kişilerde ateş, iştahsızlık, sinirlilik ve ağrılı ağız lezyonlarının gelişmesi, halsizlik ve servikal/submandibular lenfadenopatinin izlenmesi mümkündür (Aslanova, Ali, & Zito, 2023). Genel olarak semptomlar tipik olduğu için direkt klinik olarak tanı konulabilir. Tanı koymada Tzanck testi, direkt immün floresan ve viral kültürlerden de yararlanabilir (Çoğulu et al., 2023). Akut nekrotizan ülseratif gingivitis, streptokokal farenjit, rekürrent aftöz stomatit, eritema multiforme ve Stevens-Johnson sendromu ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır (Yıldırım, Haştar, Yılmaz, & Aydın, 2011). Dilde izlenen tekrarlayan herpetik enfeksiyonlarda, küçük dairesel erozyonların birleştiğini gösteren düzensiz erozyon kenarlarının izlendiği, bunun da klinik tanı açısından yardımcı bir entite olabileceği belirtilmiştir (Kobayashi, Kusukawa, Terasaki, & Kameyama, 1996).

AHG bulaşıcıdır. Otoinokülasyon izlenebilir. Parmak ve tırnak çevresindeki derinin enfekte olması, bilinen adıyla "Herpes Digitalis" (diğer adlarıyla herpetik dolama / herpetik whitlow) buna bir örnektir. Semptomatik tedavi (topikal anestezik, analjezik kullanımı), dinlenme, bol sıvı alımı, irrite edici gıdalardan kaçınma, oral hijyenin optimumda tutulması, direkt-indirekt temastan kaçınma bu hastaların tedavisinde temel noktaları oluşturur (George & Anil, 2014; Yıldırım et al., 2011). Antiviral ilaçlar (asiklovir) tedavide kullanılabilir. Bu kullanım genelde şiddetli ağrı veya dehidratasyon mevcutsa (semptomların başlangıcından sonraki ilk 72 saat içinde) başlatılmaktadır (Goldman, 2016). Yine başka bir tedavi stratejisi açısından düşünüldüğünde, düşük seviyeli lazer tedavisinin primer herpetik gingivostomatit hastalarında etkili sonuç verebileceği anımsanmalıdır (Navarro, Marquezan, Cerqueira, Silveira, & Corrêa, 2007).

"Herpes Labialis" (HL) yine klinikte sık karşılaşılan bir diğer viral klinik durumdur. Genel pratikte HL tanısında öykü ve fizik muayene önemli bir yer tutar. HSV-1 ile primer enfeksiyon genellikle asemptomatiktir. Semptomatik veya asemptomatik olabilen bu tabloda, ağız çevresinde yanma hissi veren deri döküntüleri (papüller, veziküller) izlenebilir. Nüks vakalarının yaklaşık %25'inde enfeksiyon blister oluşmaksızın iyileşebilir. Virüsün tekrar HL'ye neden olması için bazı hazırlayıcı durumlar mevcuttur. Bunlar ana başlık olarak ele alındığında, soğuk algınlığı, güneşe maruziyet, emosyonel durumlar, menstrüasyon ve oral kaviteye gelen travma olarak sayılabilir. Ancak bazen etki eden faktör tespit edilemez (Spruance, 1984). Tedavi stratejisi ana viral tedavi stratejisi ile benzerdir. Ancak HL'de antiviral ilaç (topikal-oral) tetikleyici faktöre (güneş ışığı gibi) maruz kalmadan önce başlanırsa, bir miktar koruma sağlaması olasıdır (Goldman, 2016; Opstelten, Neven, & Eekhof, 2008).

Periodontal açıdan bakıldığında, tedavi gören hastaların diş eti oluğu epitel hücrelerinde HSV-1'e özgü antijenlerin bulunduğu gösterilmiştir. Muhtemelen HSV-1'in antijenlerinin *stratum granulosum* ve *spinosum*'da lokalize olduğu ileri sürülmüştür (Ehrlich, Cohen, & Hochman, 1983).

Agresif periodontitis hastalarında insan sitomegalovirüsü (*Human Cytomegalovirus-HCMV*) ile HSV-1 ve *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. forsythia* ve *C. rectus* arasında; ayrıca *Epstein-Barr* virüsü (EBV-1) ile *P. gingivalis* arasında anlamlı ilişkiler bulunmuştur. Ancak HSV-2 ele alındığında, test edilen bakterilerle hiç etkileşim göstermemiştir. Bu ilginç bir veri, olası virüs-bakteri ilişkileri ve periodontal hastalık patogenezi arasındaki bir ilişkiyi ortaya koyma potansiyeline sahiptir (Saygun, Kubar, Ozdemir, Yapar, & Slots, 2004). Öte yandan, bu güncel tartışmada yapılan bir araştırmada periodontal lezyonlarda subgingival herpes virüslerinin görülme sıklığının çok düşük olduğu gösterilmiştir (Nibali et al., 2009). Bu hipotez hâlen tartışmaya açıktır.

HSV-1 ile yapılan değerlendirmeler, iltihaplı diş etinde virüsün varlığının fazla olduğunu ve virüsün hem in vitro hem de *in vivo* olarak insan periodontal ligament kök hücrelerini enfekte ettiğini göstermektedir (Valverde et al., 2025). HSV-1'in insan diş eti fibroblastlarında inflamatuar sitokinlerin hücresel bileşenlerinin (proteinler, RNA veya reseptörler) miktarını veya aktivitesini artırmasına neden olduğu ve bu da periodontitis'teki inflamatuar süreçleri tetikleyebileceği önerilmiştir (Zhang et al., 2024).

Son dönemde yapılan bir çalışmanın sonucuna göre, HSV-1 enfeksiyonunu takiben periodontitis ile ilişkili çeşitli insan diş eti fibroblast proteinlerini ortaya koyarak, konakçı organizmanın periodontal dokulardaki HSV-1 enfeksiyonuna karşı antiviral savunma yanıtını belirlemek için kavramsal bir çerçeve sağlanabileceği ileri sürülmüştür (Zhang et al., 2026).

Periodontitis gelişimini irdeleyen bir organotipik çalışma modelinde, *P. gingivalis* ve HSV-1 varlığı ve bağışıklık yanıtı değerlendirildiğinde, HSV-1'in periodontitis gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir (Golda et al., 2023).

Aktif tükürük faktörlerinin bazı bireylerin oral HSV-1 enfeksiyonu edinme riskini artırabileceği, daha şiddetli semptomatik reaktivasyona neden olabileceği mümkün görünmektedir. Ancak bu durumun HSV enfeksiyonunu artırıcı aktivite belirteci olmayabileceği önerilmiştir (Zuo et al., 2019).

Herpes virüsü-bakteri enfeksiyon birlikteliğinin Down Sendromu (Trizomi 21) hastalarındaki yıkıcı periodontal hastalığın patogenezinde önemli roller oynayabileceği ileri sürülmüştür (Hanookai, Nowzari, Contreras, Morrison, & Slots, 2000).

Prato, Rotundo, Magnani ve Ficarra (2002) diş eti çekilmelerinin etiyolojisinde HSV-1 enfeksiyonunun da neden olabileceği bildirilmiştir. Klinik özellikler, periodontitis veya travma (örn. diş fırçası travması) sonucu oluşanlardan farklı izlenmektedir. Diş eti çekilme tablosunda ağrı, ateş ve lenfadenopati ile seyreden ani başlangıç, hızlı ilerleme ve diş eti dokularında görülen ciddi yıkım, bu durumun başlıca karakteristik özellikleridir.

Ağız bakım ürünlerinde kullanılan antiseptik ve katyonik bir madde olan setilpiridinyum klorür, insan epitel hücrelerinde ve diş eti fibroblastlarında HSV'ye karşı antiviral etki gösterdiğinden, bunun muhtemelen nükleer faktör kappa B (NF-κB) yolu aktivasyonunu engelleyerek sağladığı ve HSV'nin viral replikasyon döngüsünü bloke ettiği speküle edilmiştir (Alvarez, Duarte, Corrales, Smith, & González, 2020).

VARICELLA ZOSTER VİRÜSÜ (VZV)

"Varicella Zoster Virüsü" (VZV), yaşam boyu latent kalabilen ve aktifleştiğinde "Herpes Zoster" (HZ-yaygın adıyla Zona) rahatsızlığına zemin hazırlayan yaygın bir insan herpes virüsüdür (Peng et al., 2026). VZV, HSV-1 ve HSV-2 ile aynı alt familyada yer alan bir alfaherpesvirüstür (Cohen, 2010).

Sadece insanlarda hastalık yapan bir patojen olan VZV, damlacıkların solunması veya vezikül sıvısıyla temas yoluyla yayılma gösterir (Peng et al., 2026).

Bu virüsün neden olduğu birincil enfeksiyon niteliğindeki Varicella (yaygın bilinen adıyla suçiçeği) hastalığıdır. Sıklıkla çocuklarda görülür. Suçiçeği son derece bulaşıcı olmakla birlikte, çoğunlukla vücuda yayılmış döküntüler (ekzantem) ile seyreden, iyi seyirli bir hastalıktır. Bu tablo klinik olarak kendini küçük, kaşıntılı kabarcıklarla birlikte kabuk bağlayan bir deri döküntüsü şeklinde gösterir (Saleh, Ayoade, & Kumar, 2025; T.C. Sağlık Bakanlığı, Aşı Portalı, t.y.; Tyler, 2026). VZV nedeniyle oral lezyonların izlenmesi de mümkündür. Hastalığın akut evresinde, eritemli maküller üzerinde veziküller şeklinde lezyonlar oluşur ve bunlar yaklaşık 10 gün içinde ülserleşip kabuk bağlamaktadır. VZV enfeksiyonlarında oral enantem (mukozada meydana gelen döküntü-leke) bulgusu dikkat çekicidir. Bu bulgunun hastalığın şiddeti nedeniyle hastaneye yatırılan bireylerde daha sık gözlemlendiği gösterilmiştir (Stoeva, Kondeva, & Stoyanova, 2026). Öte yandan çocuk popülasyonunda yapılan bir değerlendirme de oral bulguların görülme sıklığının hastalığın şiddetiyle ilişkili olduğunu göstermiştir (Kolokotronis, Louloudiadis, Fotiou, & Matiais, 2001).

Suçiçeği öncelikle çocukları etkilese de, ergenler, yetişkinler, hamile kadınlar, bağışıklık sistemi zayıf olan kişiler ve yenidoğanlar için daha büyük risk oluşturur. Tanı genellikle klinik olarak konulur, ancak laboratuvar testleri vakaları doğrulayabilir veya komplikasyonları belirleyebilir (Saleh et al., 2025; T.C. Sağlık Bakanlığı, Aşı Portalı, t.y.; Tyler, 2026).

Genellikle antiviral tedavi veya Varicella Zoster immünoglobulini gibi destekleyici tedaviler gerektirir (Saleh et al., 2025).

Aşılama oldukça başarılı sonuçlar verir (T.C. Sağlık Bakanlığı, Aşı Portalı, t.y.).

Oral kavite açısından bakıldığında, mukozal lezyonlar hariç tespit edilen bazı klinik belirtilere rastlanmıştır. VZV'nin lokalize pulpa nekrozuna ve apikal periodontitise neden olabileceği bildirilmiştir. Buna bağlı olarak çoklu apikal radyolusensiler ve eksternal servikal rezorpsiyonlar izlenebilmektedir (Patel, Schirru, Niazi, Mitchell, & Mannocci, 2016). İdiyopatik olarak sınıflandırılan bazı internal kök rezorpsiyonu vakaları viral kökenli olabilir. Bu nedenle, hastaların VZV öyküsünün değerlendirilmesi mutlaka önerilmektedir (Talebzadeh, Rahimi, Abdollahi, Nouroloyuni, & Asghari, 2015). Yine yapılan bir sistemik derlemede, düşük kanıt düzeyine rağmen periapikal patolojilerin ve kök rezorpsiyonunun patogenezinde VZV'nin rolünün bulunabileceği bildirilmiştir (Jakovljevic et al., 2017).

İkinci durum ise enfeksiyonun yeniden ortaya çıkmasıyla gelişen HZ olarak bilinen lokalize döküntülerdir. HZ, duyusal sinirlerin dorsal ganglion

hücrelerinde latent halde kalan VZV'nin aktive olması sonucu ortaya çıkar (Lamichhane, Humagain, Subba, Neupane, & Dawadi, 2020). HZ genellikle vücudun tek bir tarafında görülen ağrılı, veziküller bir döküntü ortaya koymakta ve sıklıkla yaşlı ve bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde ortaya çıkmaktadır (Tyler, 2026).

Özellikle yaşlı bireylerde HZ diş etinde ağrılı deskuamatif veziküler lezyonlar, pulpal sorunlar veya diğer ağrılı nevraljik durumlar şeklinde kendini gösterebilir (Chopra, Sivaraman, & Thomas, 2017).

Bunun ötesinde genel olarak bakıldığında, HZ gelişimi için başlıca risk faktörleri şu şekildedir: stres, HIV, maligniteler, kronik-otoimmün hastalıklar, diyabet ve travmadır. Hastalığın şiddetini ve klinik süresini azaltmak amacıyla, tercihen HZ başlangıcından sonraki 72 saat içinde antiviral tedaviye (asiklovir, valasiklovir ve famsiklovir) başlanmalıdır (Lim et al., 2024).

HZ enfeksiyonunun önde gelen başlıca komplikasyonları HZ oftalmikus ve Ramsay-Hunt sendromudur. Ayrıca akut retinal nekroz, keratit ve üveit, aseptik menenjit, ensefalit ve transvers miyelit; idrar retansiyonu ve hematüri, diyafram tutulumları da izlenebilir (Lim et al., 2024).

Diş hekimliği açısından bakıldığında, HZ prodromal evresinde (öncü evre) diş ağrısı şeklinde bir bulgu ortaya koyabilir. HZ ile ilgili, oral bölgeyi de içine alabilen can sıkıcı bir komplikasyon da yüz ve ağız içi belirtilerin iyileşmesini takiben postherpetik nevraljinin (döküntü iyileştikten sonra 3 aydan uzun süre devam eden yanma tarzında ağrı) görülmesidir (Paquin et al., 2017). Diş hekimleri, trigeminal sinir tutulumu gösteren HZ'in prodromal belirtilerini dental işlem öncesi ve sonrası mutlaka gözetmeli; belirtileri hatalı değerlendirme veya geri dönüşü olmayan bir tedavi yapmamak adına, gerekirse başka disiplinlerle tartışmalıdır (Guttiganur, Devanoorkar, Aspalli, & Shetty, 2013).

HZ geçirmiş hastalarda ikincil olarak gelişebilen aktinomikotik enfeksiyonlar hastaların tekrarlayan veya kronik oral patolojilerinin nedeni olabilir. Bu konuyla ilgili literatürde maksiller osteomiyelit vakaları mevcuttur (Warrier et al., 2023).

Trigeminal sinirin HZ enfeksiyonu ile sekel bırakabilen ciddi kemik nekrozu ve spontan diş kaybı bildirilmiştir (Lambade, Lambade, Saha, Dolas, & Pandilwar, 2012; Mendieta, Miranda, Brunet, Gargallo, & Berini, 2005).

HZ öyküsü olan bireylerde de pulpa nekrozu ve hatta ilerlemeye bağlı olarak apikal periodontitise neden olabileceği bildirilmiştir (Heithersay & Chew, 2022).

MOLLUSCUM CONTAGİOSUM VİRÜSÜ (MCV)

"Molluscum Contagiosum Virüsü"nün (MCV) neden olduğu klinik tablo iyi huylu epidermal bir döküntü olarak tanımlanmaktadır. MCV, Poxviridae ailesinden çift sarmallı bir DNA virüsü yapısı göstermektedir (Kumar, Stern, & Daley, 2025). MCV lezyonları pediatrik popülasyonda, cinsel açıdan aktif yetişkinlerde ve bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde (ör.AIDS) sıklıkla izlenmektedir (Meza-Romero, Navarrete-Dechent, & Downey, 2019). Bulaşma: cilt teması, otoinokülasyon ve ortak havlu, giysi, tıraş bıçağı, spor ekipmanı ve havuz veya banyo oyuncakları gibi kontamine olmuş nesnelerle temas yoluyla gerçekleşir (Kumar et al., 2025).

Çocuklarda MCV'nin neden olduğu lezyonlar yüzde, gövdede, koltuk altlarında ve ekstremitelerde daha fazla iken, yetişkinlerde ise kasık-genital bölgelerde daha fazladır (Ramdass, Mullick, & Farber, 2015).

MCV epidermise genellikle mikro sıyrıklar veya bütünlüğü bozulmuş bir cilt bariyeri yoluyla nüfuz eder. Kuluçka süresi 2 ila 7 hafta arasında değişmektedir. Ancak bu süre 1 haftadan 6 aya kadar değişebilir. Klinik görünüm olarak, 2 ila 5 mm çapında, deri renginde, kubbe şeklinde ve merkezinde çöküklük bulunan papüller şeklindedir (Kumar et al., 2025). MCV papülleri genellikle asemptomatiktir (Fornatora, Reich, Gray, & Freedman, 2001).

Bu klinik tablonun oral kavitede bukkal mukozaya yerleşmiş, yüzeyi hemorajik, mukozada pürulan akıntı izlenen ve 1,5 mm çapında sert kıvamda nodüler lezyonlar şeklinde olabileceği rapor edilmiştir (Schiff, 1958).

Yine dudakta yerleşim alan MCV, vermilyon sınırında çok sayıda sarımsı papül varlığı şeklinde izlenebilir (Miranda et al., 2023). Ayırıcı tanıda patolojik değerlendirme önemli bir yer tutabilmektedir (Miranda et al., 2023; Schiff, 1958).

Bağışıklık sistemi sağlam bireylerde enfeksiyon kendiliğinden iyileşir. Birey lezyonun ortaya çıkmasından 2 ila 4 hafta sonra tekrar muayene edilmesi uygun bir yaklaşımdır. Tedavide hızlı ve klinik açıdan belirgin yanıt nedeniyle kriyoterapi, küretaj, podofilotoksin veya kantaridin gibi topikal ajanlar kullanılabilir (Ramdass et al., 2015).

Oral bölgede nadirdir. Rapor edilmiş az sayıda olgu sunumu mevcuttur (Fornatora et al., 2001; Miranda et al., 2023; Schiff, 1958).

İNSAN PAPİLLOMA VİRÜSÜ (HUMAN PAPİLLOMA VIRUS-HPV)

Papillomaviridae ailesinin bir üyesi olan "İnsan Papilloma Virüsü" (genel kullanım olarak "Human Papilloma Virüs"-HPV); zarfsız, çift sarmallı bir DNA virüsüdür (Burd & Dean, 2016).

HPV'ler filogenetik olarak 5 cinse ayrılır*: alfa, beta, gamma*, *nu* ve *mu'dur. Alfa ve beta, onkojenik* (kanseri tetikleyen) oldukları bilinmektedir**.** *Gama*, baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomu için sorumlu olabileceği öne sürülmüştür. *Nu* ve *mu* alt tipler için henüz bir tespit yapılamamıştır (Kohli, Bunker, & Kravvas, 2026).

Birçok alt tipi bulunan HPV'nin güncel klinik sınıflandırmalarından biri şu şekildedir (Luria & Cardoza-Favarato, 2023):

- Genital olmayan (kutanöz-deri ile ilgili)
- Mukozal veya anojenital (anüs ve genital)
- Epidermodisplazi verruciformis

Burada siğillerden bahsetmek gerekir. Kutanöz siğillerin klinik görünümü, vücuttaki yerleşim yerine göre farklılık gösterir. "Verruca vulgaris", özellikle parmaklar, eller, dizler, dirsekler veya travmaya maruz kalan diğer bölgelerde izlenen, hiperkeratotik, ekzofitik ve kubbe şeklinde papül-nodüllerdir. "Verruca plana" (düz siğiller), hafif pullanma gösteren, çok az kabarık, düz tepeli ve 2–4 mm çapında papüllerdir. "Myrmecia" tipi siğiller; büyük, derin ve doku içine gömülerek ilerleyen siğillerdir. "Plantar" siğiller; nasırlaşmış, derinlere uzanan eğimli kenarlara ve merkezi bir çöküntüye sahip endofitik papüllerden oluşur ve ağrılı,gri-kahverengi renge sahip, yüzeyi pürüzlü, hiperkeratotik yüzeyli papüller veya plaklar olarak izlenir. Klinik olarak bakıldığında, kütanöz siğiller (verruca vulgaris, verruca plantaris), anogenital siğiller (condyloma acuminatum) ve servikal displazi (skuamöz ve glandüler) mutlaka varlıkları fiziksel muayenede değerlendirilmelidir. Kötü kozmetik görünüm depresyon (özsaygı kaybı nedeniyle), üretral tıkanlığa neden olan genital siğiller, ülserleşebilen ve enfekte olabilen kondilomlar, malignite ve başka bireylere bulaştırma, HPV lezyonlarının komplikasyonları arasında sayılabilir (Luria & Cardoza-Favarato, 2023).

Oral olarak değerlendirme yapıldığında, HPV ile ilişkili olabilecek başlıca oral klinik tablolar şu şekildedir: Fokal epitelyal hiperplazi (FEH diğer ismiyle "Heck" hastalığı), oral skuamöz papillom (yetişkinlerde laringotrakeobronşiyal kompleks ile yumuşak damak, dil, frenulum, alt dudak ve uvula üzerindeki oral mukozada yaygın olarak görülür), oral kondiloma akuminata (dil, dudaklar, damak ve ağız tabanında çoğalan; saplı veya sapsız olabilen, küçük pembemsi veya beyazımsı nodüllerle karakterizedir; yüzey konturu genellikle karnabahar görünümünde), yaygın siğiller-Verruca vulgaris (genellikle dudaklar, sert damak, diş eti ve dilin dorsal yüzeyinde), oral liken planus, oral verrüköz karsinom, oral lökoplaki, oral skuamöz hücreli karsinom, tekrarlayan solunum yolu papillomatozisi (iyi huylu skuamöz papillomaların çoğalmasıyla karakterizedir) ve WHIM (**Warts**-siğiller, **Hypogammaglobulinemia**-hipogamaglobulinemi, **Infections**-enfeksiyonlar ve **Myelokathexis**-miyelokatheksis) sendromu (Bharti, Chotaliya, & Marfatia, 2013).

HPV lezyonları genelde cilt-mukoza bariyeri bozulmuş ve kontamine yüzeylerle doğrudan temas, doğum yolu ve en sık cinsel ilişki nedeniyle bulaşmaktadır. Özellikle adölesan dönemdeki HPV enfeksiyonlarının malign lezyona dönüşme potansiyeli olduğu bildirilmiştir (Böyük & Çıtak Bilgin, 2023). HPV enfeksiyonlarında gözetilmesi gereken risk faktörleri arasında cinsel aktivite (ilk cinsel ilişki yaşı ve cinsel partner sayısı), sigara kullanımı, oral kontraseptif kullanımı (5 yıldan uzun süre), betel çiğneme, radyasyona-UV ışınlarına maruz kalma yer alır (Luria & Cardoza-Favarato, 2023). Ayrıca sosyoekonomik durum (düşük!), yaş (genelde 18-30 yaş aralığı) ve immün sistem bozuklukları da risk faktörleri olarak akla gelmelidir (Böyük & Çıtak Bilgin, 2023). Bir olgu sunumunda, gebe ergen bireyde rahim ağzını ve oral bölgeyi etkileyen farklı HPV enfeksiyonu alt tipleri mevcut olduğu görülmüştür. Ağızda HPV enfeksiyonu kesin risk faktörlerini belirlemek amacıyla, bireysel özelliklerin ve davranışların irdelenmesi gerektiğinin altı çizilmiştir (Cavalcanti et al., 2016).

HPV lezyonlarının ayırıcı tanısında akrokordon (et beni), kondiloma latum (sifiliz siğili), keratoakantom (bir çeşit deri tümörü), psöriazis (sedef hastalığı), sebore (en yaygın seboreik dermatit) ve şankroid (Haemophilus ducreyi etkenli enfeksiyon) göz önünde bulundurulmalıdır (Luria & Cardoza-Favarato, 2023).

HPV lezyonlarının malignite geliştirme riski taşıması nedeniyle bu lezyonların takibi önemlidir. Rahim ağzı, orofaringeal (boğaz, bademcik ve dil kökünü içine alan), anal, vajinal ve penis maligniteleri HPV ile ilişkilendirilmiştir. Aşının geliştirilmesi ile HPV kaynaklı bu tarz tabloların görülmesinin önüne geçilmeye başlanmıştır (Jensen, Becker, Jackson, & Rysavy, 2024). Bir meta-analiz, potansiyel olan malign oral bozuklukların beşte birinden fazlasının HPV barındırdığını göstermiştir. En yaygın genotipin HPV-16 olduğu görülmüştür (de la Cour, Sperling, Belmonte, Syrjänen, & Kjaer, 2021).

HPV enfeksiyonunun tedavisinde genelde bireysel bir tedavi planı uygulanmaktadır.

Genel olarak bakıldığında, ana başlıklar olarak topikal tedavi (podofilotoksin, imikimod ve sinekatekin krem), kriyoterapi-triklorasetik asit tedavisi ve cerrahi tedavi (elektrocerrahi, küretaj, eksizyon ve CO2 lazer uygulamaları) yer almaktadır (Böyük & Çıtak Bilgin, 2023).

Periodontitis ile HPV enfeksiyonu arasında bir ilişki olduğuna dair düşük düzeyde ve kesin olmayan kanıtların bulunduğu önerilmiştir (Ali, Lassi, Kapellas, Jamieson, & Rumbold, 2021).

Normal oral mukozada HPV-16 varlığı tespit edilmiş olsa da bu virüsün kronik periodontitis patogenezine katkıda bulunmadığı ve diş eti dokusunun bir virüs rezervuarı olarak işlev görmediği sonucuna varılmıştır (Horewicz, Feres, Rapp, Yasuda, & Cury, 2010).

Arjantin'de jinekolojik enfeksiyonu olan kadınlar arasında gerçekleştirilen bir araştırmada, incelenen popülasyonda yüksek oranda HPV (özellikle genotip 16) saptandığı, HPV ile periodontal lezyonlar arasında pozitif bir korelasyon (şiddet ve insidans açısından) bulunmadığı rapor edilmiştir (Fuster-Rossello, Ribotta, Cuffini, & Fuster-Juan, 2014).

Öte yandan, başka bir araştırma periodonsiyumun yüksek riskli HPV için bir rezervuar görevi görebileceğini belirtmiştir. HPV E6/E7 mRNA'sının varlığının anlamlılık eşiğinin üzerinde bulunması; baş-boyun karsinomu, periodontitis ve HPV arasında bir sinerji oluşturabileceği hipotezini destekleyebilir.

Klinik açıdan özellikle dikkat çeken bir tablo da FEH olup, kendini oral mukoza, diş eti, dil ve dudaklarda çok sayıda belirti vermeyen ve zaman zaman ağrılı olabilen ekzofitik papül veya nodüller şeklinde ortaya çıkmaktadır. Oral mukozanın nadir görülen ve semptomsuz bir proliferasyonudur. HPV enfeksiyonundan kaynaklanan bu lezyonların çoğunda HPV 11, HPV 13 veya HPV 32 alt tipleri saptanır (Bennett & Hinshaw, 2009; Gültekin, Tokman Yildirim, & Sarisoy, 2011). Oral FEH bulunan genç hastalarda ayırıcı tanıda, florid oral papillomatozis, verruca vulgaris, papillom ve kondilomlar mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır (Gültekin et al., 2011).

SONUÇ

Viral etiyoloji ile ilişkili periodontal dokuları içine alan tablolar diş hekimleri tarafından iyi irdelenmelidir. Bu klinik tabloların ortaya çıkması diğer tıp branşlarıyla iletişimde olunmasını gerektirir. Diş hekimlerinin bu tarz hastaların teşhis basamağında ve tedavisinde yer alması kaçınılmazdır. Genel olarak virütik hastalıkların bulaşma yolları, klinik görünümleri ve tedavi seçenekleri oldukça iyi bilinmelidir. Son yıllarda periodontal hastalıkların etiyolojisinde viral hastalıkların tartışılması da bu konuda bilgi birikiminin güncel tutulmasını gerektirmektedir.

KAYNAKÇA

Ali, A., Lassi, Z. S., Kapellas, K., Jamieson, L., & Rumbold, A. R. (2021). A systematic review and meta-analysis of the association between periodontitis and oral high-risk human papillomavirus infection. *Journal of Public Health*, *43*(4), e610-e619.

Alvarez, D. M., Duarte, L. F., Corrales, N., Smith, P. C., & González, P. A. (2020). Cetylpyridinium chloride blocks Herpes simplex virus replication in gingival fibroblasts. *Antiviral Research*, *179*, 104818.

Aslanova, M., Ali, R., & Zito, P. M. (2023). Herpetic gingivostomatitis. In *StatPearls*. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing. Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526068/

Bennett, L. K., & Hinshaw, M. (2009). Heck's disease: diagnosis and susceptibility. *Pediatric Dermatology*, *26*(1), 87-89.

Bharti, A. H., Chotaliya, K., & Marfatia, Y. S. (2013). An update on oral human papillomavirus infection. *Indian Journal of Sexually Transmitted Diseases and AIDS*, *34*(2), 77-82.

Böyük, M., & Çıtak Bilgin, N. (2023). HPV enfeksiyonuna güncel bir bakış: Nedenleri, etkileri ve korunma. *Abant Journal of Health Sciences and Technologies*, *3*(1), 40-47.

Burd, E. M., & Dean, C. L. (2016). Human papillomavirus. *Microbiology Spectrum*, *4*(4). doi:10.1128/microbiolspec.DMIH2-0001-2015

Cavalcanti, É. F., Silva, C. R., Ferreira, D. C., Ferreira, M. V., Vanderborght, P. R., Torres, M. C., & Torres, S. R. (2016). Detection of human papillomavirus in dental biofilm and the uterine cervix of a pregnant adolescent. *São Paulo Medical Journal*, *134*(1), 88-91.

Chapple, I. L. C., Mealey, B. L., Van Dyke, T. E., Bartold, P. M., Dommisch, H., Eickholz, P., . . . Yoshie, H. (2018). Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the classification of periodontal and peri-implant diseases and conditions. *Journal of Periodontology*, *89*(Suppl. 1), S74-S84. doi:10.1002/JPER.17-0719

Chopra, A., Sivaraman, K., & Thomas, B. S. (2017). Herpes zoster of gingiva in an older woman: a rare case report. *Gerodontology*, *34*(2), 280-283.

Çoğulu, D., Aşık, A., & Pınar, S. (2023). Çocuklarda primer herpetik gingivostomatit: Literatür derlemesi ve bir olgu sunumu. *İZDO Bilimsel Dergisi*, *2*(2), 30-33.

Cohen, J. I. (2010). The Varicella-zoster virus genome. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, *342*, 1-14.

de la Cour, C. D., Sperling, C. D., Belmonte, F., Syrjänen, S., & Kjaer, S. K. (2021). Human papillomavirus prevalence in oral potentially malignant disorders: systematic review and meta-analysis. *Oral Diseases*, *27*(3), 431-438.

Di Prinzio, A., Bastard, D. P., Torre, A. C., & Mazzuoccolo, L. D. (2022). Hand, foot, and mouth disease in adults caused by Coxsackievirus B1-B6. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, *97*(3), 321-325.

Dotto-Maurel, A., Arzul, I., Morga, B., & Chevignon, G. (2025). Herpesviruses: overview of systematics, genomic complexity and life cycle. *Virology Journal*, *22*(1), 155.

Ehrlich, J., Cohen, G. H., & Hochman, N. (1983). Specific Herpes simplex virus antigen in human gingiva. *Journal of Periodontology*, *54*(6), 357-360.

Fetriani, U., & Nur'aeny, N. (2025). Identifying the multifactorial triggers of monthly recurrent HSV-1 reactivation: a case report. *International Medical Case Reports Journal*, *18*, 915-923.

Fornatora, M. L., Reich, R. F., Gray, R. G., & Freedman, P. D. (2001). Intraoral molluscum contagiosum: a report of a case and a review of the literature. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, *92*(3), 318-320.

Fuster-Rossello, L., Ribotta, E., Cuffini, C., & Fuster-Juan, M. (2014). Human papilloma virus in oral mucosa and its association with periodontal status of gynecologically infected women. *Acta Odontológica Latinoamericana*, *27*(2), 82-88.

George, A. K., & Anil, S. (2014). Acute herpetic gingivostomatitis associated with Herpes simplex virus 2: report of a case. *Journal of International Oral Health*, *6*(3), 99-102.

Golda, A., Gasiorek, A., Dobosz, E., Oruba, Z., Lamont, R. J., Potempa, J., & Koziel, J. (2023). Organotypic model of the gingiva for studying bacterial and viral pathogens implicated in periodontitis. *Journal of Oral Microbiology*, *16*(1), 2292382.

Goldman, R. D. (2016). Child health update acyclovir for herpetic gingivostomatitis in children. *Canadian Family Physician*, *62*(5), 403-404.

Guerra, A. M., Orille, E., & Waseem, M. (2023). Hand, foot, and mouth disease. In *StatPearls*. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing. Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431082/

Gültekin, S. E., Tokman Yildirim, B., & Sarisoy, S. (2011). Oral focal epithelial hyperplasia: report of 3 cases with human papillomavirus DNA sequencing analysis. *Pediatric Dentistry*, *33*(7), 522-524.

Guttiganur, N., Devanoorkar, A., Aspalli, S., & Shetty, S. (2013). Herpes zoster of trigeminal nerve after dental extraction. *Indian Journal of Dental Research*, *24*(3), 396.

Hanookai, D., Nowzari, H., Contreras, A., Morrison, J. L., & Slots, J. (2000). Herpesviruses and periodontopathic bacteria in Trisomy 21 periodontitis. *Journal of Periodontology*, *71*(3), 376-384.

Heithersay, G. S., & Chew, T. (2022). Herpes zoster and association with pulp necrosis and development of apical periodontitis - a review and presentation of two case reports. *Australian Endodontic Journal*, *48*(3), 522-534.

Hochman, N., Ehrlich, J., & Zakay-Rones, Z. (1989). Oral cavity Herpes simplex virus--a risk factor to dental personnel and patients: an overview. *Israel Journal of Dental Sciences*, *2*(3), 158-161.

Holmstrup, P., Plemons, J., & Meyle, J. (2018). Non-plaque-induced gingival diseases. *Journal of Periodontology*, *89*(Suppl. 1), S28-S45.

Horewicz, V. V., Feres, M., Rapp, G. E., Yasuda, V., & Cury, P. R. (2010). Human papillomavirus-16 prevalence in gingival tissue and its association with periodontal destruction: a case-control study. *Journal of Periodontology*, *81*(4), 562-568.

Jakovljevic, A., Kuzmanovic Pficer, J., Dragan, I. F., Knezevic, A., Miletic, M., Beljic-Ivanovic, K., . . . Andric, M. (2017). The role of Varicella zoster virus in the development of periapical pathoses and root resorption: a systematic review. *Journal of Endodontics*, *43*(8), 1230-1236.

James, S. H., Sheffield, J. S., & Kimberlin, D. W. (2014). Mother-to-child transmission of Herpes simplex virus. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, *3*(Suppl. 1), S19-23.

Jensen, J. E., Becker, G. L., Jackson, J. B., & Rysavy, M. B. (2024). Human papillomavirus and associated cancers: a review. *Viruses*, *16*(5), 680.

Kobayashi, Y., Kusukawa, J., Terasaki, S., & Kameyama, T. (1996). Two cases of recurrent herpetic infection of the tongue. *Kurume Medical Journal*, *43*(3), 237-241.

Kohli, M., Bunker, C. B., & Kravvas, G. (2026). Human papillomavirus: an update. *Clinics in Dermatology*, *44*(1), 54-66.

Kolokotronis, A., Louloudiadis, K., Fotiou, G., & Matiais, A. (2001). Oral manifestations of infections of infections due to Varicella zoster virus in otherwise healthy children. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, *25*(2), 107-112.

Koonin, E. V., Senkevich, T. G., & Dolja, V. V. (2006). The ancient virus world and evolution of cells. *Biology Direct*, *1*, 29. doi:10.1186/1745-6150-1-29

Koray, M. (2013). Herpes Virüs İnfeksiyonlarının Klinik, Laboratuar Teşhisi ve Tedavisi. *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry*, *38*(1-2), 1-8.

Kumar, G., Stern, J. M., & Daley, S. F. (2025). Molluscum contagiosum. In *StatPearls*. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing. Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441898/

Lambade, P., Lambade, D., Saha, T. K., Dolas, R. S., & Pandilwar, P. K. (2012). Maxillary osteonecrosis and spontaneous teeth exfoliation following Herpes zoster. *Oral and Maxillofacial Surgery*, *16*(4), 369-372.

Lamichhane, S., Humagain, M., Subba, M., Neupane, M., & Dawadi, A. (2020). Necrotizing stomatitis in Varicella zoster infection. *Kathmandu University Medical Journal*, *18*(70), 210-213.

Lim, D. Z. J., Tey, H. L., Salada, B. M. A., Oon, J. E. L., Seah, E. D., Chandran, N. S., & Pan, J. Y. (2024). Herpes zoster and post-herpetic neuralgia-diagnosis, treatment, and vaccination strategies. *Pathogens*, *13*(7), 596.

Lott, J. P., Liu, K., Landry, M. L., Nix, W. A., Oberste, M. S., Bolognia, J., & King, B. (2013). Atypical hand-foot-and-mouth disease associated with Coxsackievirus A6 infection. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *69*(5), 736-741.

Luria, L., & Cardoza-Favarato, G. (2023). Human papillomavirus. In *StatPearls*. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing. Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448132/

Matsuzawa, M., Ishii, A., Demitsu, T., & Sugawara, H. (2014). Coxsackie A16 virus-associated atypical hand-foot-and-mouth disease. *Internal Medicine*, *53*(6), 643-644.

MacLahlan & E.J Dubovi. Pathogenesis of viral infections and diseases. (2017). In N. J. MacLachlan & E. J. Dubovi (Eds.), *Fenner's veterinary virology* (5th ed., pp. 47-78). London, England: Elsevier. doi:10.1016/B978-0-12-800946-8.00003-9

Mendieta, C., Miranda, J., Brunet, L. I., Gargallo, J., & Berini, L. (2005). Alveolar bone necrosis and tooth exfoliation following Herpes zoster infection: a review of the literature and case report. *Journal of Periodontology*, *76*(1), 148-153.

Meza-Romero, R., Navarrete-Dechent, C., & Downey, C. (2019). Molluscum contagiosum: an update and review of new perspectives in etiology, diagnosis, and treatment. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, *12*, 373-381.

Miranda, A. M. M. A., de Souza, G., da Silva Monteiro, M., Camargo, M., Rodrigues Catarino, K., Borges de Araujo, E., & Pires, F. (2023). Molluscum contagiosum affecting the lips. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, *136*(1), e23-e24.

Navarro, R., Marquezan, M., Cerqueira, D. F., Silveira, B. L., & Corrêa, M. S. (2007). Low-level-laser therapy as an alternative treatment for primary Herpes simplex infection: a case report. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, *31*(4), 225-228.

Nibali, L., Atkinson, C., Griffiths, P., Darbar, U., Rakmanee, T., Suvan, J., & Donos, N. (2009). Low prevalence of subgingival viruses in periodontitis patients. *Journal of Clinical Periodontology*, *36*(11), 928-932.

Opstelten, W., Neven, A. K., & Eekhof, J. (2008). Treatment and prevention of Herpes labialis. *Canadian Family Physician*, *54*(12), 1683-1687.

Paquin, R., Susin, L. F., Welch, G., Barnes, J. B., Stevens, M. R., & Tay, F. R. (2017). Herpes zoster involving the second division of the trigeminal nerve: case report and literature review. *Journal of Endodontics*, *43*(9), 1569-1573.

Patel, K., Schirru, E., Niazi, S., Mitchell, P., & Mannocci, F. (2016). Multiple apical radiolucencies and external cervical resorption associated with Varicella zoster virus: a case report. *Journal of Endodontics*, *42*(6), 978-983.

Peng, L., Song, H., Li, T., Ma, Y., Yan, C., Cao, Y., . . . Yuan, H. (2026). Varicella zoster virus infection: clinical features, molecular pathogenesis, treatment, and prevention. *MedComm*, *7*(3), e70661.

Prato, G. P., Rotundo, R., Magnani, C., & Ficarra, G. (2002). Viral etiology of gingival recession: a case report. *Journal of Periodontology*, *73*(1), 110-114.

Ramdass, P., Mullick, S., & Farber, H. F. (2015). Viral skin diseases. *Primary Care*, *42*(4), 517-567.

Repass, G. L., Palmer, W. C., & Stancampiano, F. F. (2014). Hand, foot, and mouth disease: identifying and managing an acute viral syndrome. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, *81*(9), 537-543.

Saguil, A., Kane, S. F., Lauters, R., & Mercado, M. G. (2019). Hand-foot-and-mouth disease: rapid evidence review. *American Family Physician*, *100*(7), 408-414.

Saleh, H. M., Ayoade, F., & Kumar, S. (2025). Varicella-zoster virus (chickenpox). In *StatPearls*. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing. Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448191/

Saygun, I., Kubar, A., Ozdemir, A., Yapar, M., & Slots, J. (2004). Herpesviral-bacterial interrelationships in aggressive periodontitis. *Journal of Periodontal Research*, *39*(4), 207-212.

Schiff, B. L. (1958). Molluscum contagiosum of the buccal mucosa. *A.M.A. Archives of Dermatology*, *78*(1), 90.

Shibuya, T., Moriyama, K., Harada, M., Okamura, T., Taniguchi, S., Akashi, K., . . . Niho, Y. (1989). Herpes simplex virus in oral mucosal ulcers in patients with hematological malignancy. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, *19*(4), 348-352.

Spruance, S. L. (1984). Pathogenesis of Herpes simplex labialis: excretion of virus in the oral cavity. *Journal of Clinical Microbiology*, *19*(5), 675-679.

Stanimirov, P., & Gateva, N. (2016). Hand foot mouth disease: A literature review and a clinical case. *International Journal of Science and Research*, *5*(3), NOV162390.

Stoeva, V., Kondeva, V., & Stoyanova, R. (2026). Oral manifestations of Varicella and their contribution to clinical assessment in hospitalized and outpatient patients. *Life*, *16*(4), 673.

T.C. Sağlık Bakanlığı, Aşı Portalı. (t.y.). *Suçiçeği hastalığı*. Erişim adresi: https://asi.saglik.gov.tr/asi-ile-oenlenebilir-hastaliklar/sucicegi-hastaligi.html (Erişim tarihi 07.09.2026.)

T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. (t.y.). *El ayak ağız hastalığı*. Erişim adresi: https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/hastaliklar/el-ayak-agiz.html (Erişim tarihi 18.06.2026.)

Takahashi, N. (2005). Microbial ecosystem in the oral cavity: metabolic diversity in an ecological niche and its relationship with oral diseases. *International Congress Series*, *1284*, 103-112.

Talebzadeh, B., Rahimi, S., Abdollahi, A. A., Nouroloyuni, A., & Asghari, V. (2015). Varicella zoster virus and internal root resorption: a case report. *Journal of Endodontics*, *41*(8), 1375-1381.

Taylor, M. W. (2014). What is a virus? In *Viruses and man: A history of interactions* (pp. 23-40). Cham, Switzerland: Springer. doi:10.1007/978-3-319-07758-1_2

Thakkar, P., Banks, J. M., Rahat, R., Brandini, D. A., & Naqvi, A. R. (2022). Viruses of the oral cavity: prevalence, pathobiology and association with oral diseases. *Reviews in Medical Virology*, *32*(4), e2311. doi:10.1002/rmv.2311

Topkarcı, Z., Erdoğan, B., & Yazıcı, Z. (2013). El-Ayak-Ağız Hastalığının Klinik ve Demografik Özellikleri. *Bakırköy Tıp Dergisi*, *9*(1), 12-15.

Tyler, S. K. (2026). Varicella-zoster virus. In P. H. Chandrasekar (Ed.), *Medscape*. Erişim adresi: https://emedicine.medscape.com/article/231927-overview

Valverde, A., Naqvi, R. A., Chen, Y., Moshaverinia, A., George, A., Shukla, D., . . . Naqvi, A. R. (2025). Herpesvirus simplex virus-1 exploits inflammation to infect periodontal stem cells and disrupt lineage commitment. *Journal of Periodontal Research*, *60*(12), 1265-1279.

Ventarola, D., Bordone, L., & Silverberg, N. (2015). Update on hand-foot-and-mouth disease. *Clinics in Dermatology*, *33*(3), 340-346.

Warrier, S. A., Ganesh, S., Harikrishnan, T., Balaji, B., Venugopal, D. C., & S, S. (2023). Herpes zoster: a case report of a rare ramification leading to secondary infection. *Cureus*, *15*(3), e36732. doi:10.7759/cureus.36732

World Health Organization. (2025). *Herpes simplex virus*. Erişim adresi: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus (Erişim tarihi: 4.8.2026)

Yıldırım, D., Haştar, E., Yılmaz, H. H., & Aydın, Ü. (2011). Primer Herpetik Gingivostomatit. *ADO Klinik Bilimler Dergisi*, *5*(2), 903-907.

Zhang, Y., Lo, K., Wang, C., Zhou, G., Feng, X., Ni, J., & Chen, X. (2024). Herpes simplex virus-induced upregulation of inflammatory cytokines in human gingival fibroblasts. *Virology Journal*, *21*(1), 323.

Zhang, Y., Lo, K. L., Wang, C. M., Feng, X. P., Ni, J., & Chen, X. (2026). Inflammatory cytokine changes in Herpes simplex virus infected periodontium: an in vitro proteomic study. *Oral Diseases*, *32*(5), 1399-1411.

Zhu, P., Ji, W., Li, D., Li, Z., Chen, Y., Dai, B., . . . Duan, G. (2023). Current status of hand-foot-and-mouth disease. *Journal of Biomedical Science*, *30*(1), 15.

Zhu, S., & Viejo-Borbolla, A. (2021). Pathogenesis and virulence of Herpes simplex virus. *Virulence*, *12*(1), 2670-2702.

Zuo, Y., Whitbeck, J. C., Haila, G. J., Hakim, A. A., Rothlauf, P. W., Eisenberg, R. J., . . . Krummenacher, C. (2019). Saliva enhances infection of gingival fibroblasts by Herpes simplex virus 1. *PLOS ONE*, *14*(10), e0223299.

Bölüm 4

DİŞ ETİ VE FUNGAL HASTALIKLAR: GÜNCEL BİR BAKIŞ

M. Meriç ERSÖZ [1]
Hasan HATİPOĞLU[2]

1 Dr. Öğr.Üyesi, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji A.D., Kütahya, Türkiye. ORCID No:0000-0002-7283-3613
2 Prof.Dr., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji A.D., Kütahya, Türkiye. ORCID No: 0000-0002-1709-554X

GİRİŞ

Oral flora kendine has dinamikleri ve özellikleri bulunan bir ortamdır. Bu ortamda bakteriler, virüsler, funguslar (mantarlar), arkeler [tek hücreli, belirgin bir çekirdeği olmayan (prokaryot) canlılar] ve protozoalar [tek hücreli ancak gelişmiş (ökaryotik) mikroorganizmalar] dahil olmak üzere ağız içi mikroorganizmalar eşsiz bir ekosistemde yer alırlar.

Kişinin yaşamı boyunca, konakçı ve bu ekosistem arasında çeşitli çift yönlü iletişim-mekanizmalar aracılığıyla homeostatik bir denge mevcuttur. Ancak özellikle oral enfeksiyöz hastalıklar oral mikrobiyotadaki disbiyoz sonucunda ortaya çıkabilir. Bu husus önemlidir. Değişen oral mikrobiyotanın birçok sistemik hastalık (Alzheimer, bazı kanser türleri vb.) ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (Li, Liu, Yang, Li, & Song, 2022).

Funguslar, yukarıda da bahsi geçen ekosistemin doğal birer parçası (kommensal) olarak oral kavitede bulunurlar. Fırsatçı enfeksiyonlarda konak bağışıklığının baskılanması, biyolojik dengeyi hastalık lehine bozmaktadır. Bu özellikle bağışıklığı baskılanmış bir konak söz konusu olduğunda, tamamen zararsız-patojenik olmayan bir fungustan bahsetmek mümkün değildir. Dolayısıyla bu tarz enfeksiyonun görülmesi sistemik ve oral kavite patolojileri açısından daha geniş bir yelpazede düşünmeyi gerekli kılmaktadır.

Mikozlar (fungal enfeksiyonlar), değişen klinik varyasyonlar sergileyebilmektedir.

Yerleşim alanlarına göre mikozlar: süperfisiyal, kütanöz, subkütanöz ve sistemik şeklinde kategorize edilebilir. Hastalığın edinilme ve vücuda giriş yolları esas alındığında ise ekzojen ve endojen olmak üzere ikili bir sınıflandırma karşımıza çıkar. Ekzojen mikozlar, hava yolu ya da kütanöz-perkütanöz temas gibi dış kaynaklı faktörlerle gelişirken, endojen mikozlar normal mukoza florasındaki fırsatçı patojenlerin veya latent enfeksiyonların aktifleşmesi sonucunda ortaya çıkar (Walsh & Dixon, 1996).

Oral mikozların teşhisi lezyonun klinik ve histopatolojik bulgularına dayanır. Bu durumdan etkilenen kişilerin kliniğinde, ağızda yanma hissi, tat bozukluğu, beyaz plaklar, ülserasyonlar, eritem ve ağrı yer alır (Kader & Daley, 2026).

Periodontoloji açısından temel bir değerlendirme yapıldığında, fungal lezyonlar 1999 yılı Periodontal Hastalık Sınıflandırması'nda "plak kaynaklı olmayan diş eti lezyonları" ana maddesinde ele alınmaktaydı. Bu sınıflandırmada yaygın diş eti kandidiyazisi, lineer gingival eritem, histoplazmozis ve diğerleri gibi alt başlıklar fungal kaynaklı diş eti hastalıkları bölümü altında irdelenmiştir (Armitage, 1999).

Ancak güncel bilgi birikiminin artmasıyla birlikte bu tabloya bakış açısı değişmiş olup, fungal durumlar 2017 sınıflandırmasında yine aynı ana mad-

denin altındaki "Spesifik Enfeksiyonlar" bölümüne dahil edilmiştir. Yeni sınıflandırmada kandidiyazis ve diğer mikozlar (örn. histoplazmozis, aspergillozis gibi) şeklinde alt başlıklar içeren diş etini etkileyen fungal kökenli diş eti hastalıkları olarak çok daha net bir biçimde tanımlanmıştır. Bu durum, klinik açıdan tanı ve tedavide (özellikle kullanılan farmakolojik ajanlar ve altında yatan sistemik immün tablo açısından) yeni bir bakış açısı sunmuştur (Chapple et al., 2018). Örneğin, eskiden ayrı bir entite olarak kabul edilen lineer gingival eritem tablosu günümüzde daha çok diş eti kandidiyazisi olarak kabul edilmekte; bu nedenle eski sınıflandırmada ayrı olan bu alt başlık çıkarılmıştır (Holmstrup, Plemons, & Meyle, 2018).

Fungal enfeksiyonlar, oral-dental tedavilere yanıt vermeyen tablolarda, klinisyenin tedavi-teşhislerde hata yapmamak adına üzerinde durması gereken bir başlıktır. Mikrobiyolojik açıdan funguslar yalnızca bağımsız enfeksiyonlar oluşturmakla kalmayıp, *Porphyromonas gingivalis* gibi periodontal patojenlerle bir sinerji de kurmaktadır. Bu da periodontal hastalıkta kemik kaybının oluşmasında dolaylı bir faktördür. Öte yandan, kontrolsüz diyabet, HIV/AIDS veya kemoterapi gibi bağışıklığı baskılanmış bireylerde diş etindeki fungal kolonizasyon sistemik mikozlara (fungemi) neden olma potansiyeline sahiptir (Karkowska-Kuleta, Satala, Smolarz, Zawrotniak, & Rapala-Kozik, 2022).

Genel olarak bakıldığında, fungusları diğer mikroorganizmalardan bir türün baskın hale gelmesi ve klinik direnç gelişimi açısından ayırt etmemek gerekir. Literatür, non-albicans Kandida türlerinin giderek daha yaygın hale geldiğini; *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* ve *Candida auris* gibi klinik açıdan önem taşıyan türlerde antifungal direncin arttığını belirtmektedir. Özellikle *Candida auris* sağlık hizmetleri açısından ciddi bir tehdit haline gelmektedir (Mohiddin, Nagasrilatha, Sowmya, Mounika, & Mythili, 2026).

Güncel periodontal sınıflandırmada bu patolojilerin "Spesifik Enfeksiyonlar" altında, kökenlerine göre konumlandırılması, sistemik-oral disiplinler arasında iletişimi, bilgi paylaşımını, önlemleri ve tedavileri birey için önemli kılmaktadır. Bu kitap bölümünde diş eti hastalıkları ve fungal kökenli patolojiler incelenecektir.

DİŞ ETİ HASTALIKLARINA NEDEN OLABİLEN FUNGAL LEZYONLAR

-KANDİDA *(CANDİDA)*

Kandida, tüm dünyada yaygın olarak bulunan, gelişmiş hücre yapısına sahip (*ökaryotik*) ve fırsatçı olan bir fungal maya türüdür. Kandida, yalnızca organik maddelerin varlığında gelişebilen heterotrof bir mikroorganizmadır. Uygun koşullarda hastalık yapıcı potansiyellerini ortaya koyan, endojen veya ekzojen kökenli kommensal patojenlerdir (Bouopda Tamo, 2020). Dünyadaki tüm mantar enfeksiyonlarının yaklaşık %80'ini kandida cinsinden kaynaklanan enfeksiyonlar (kandidiyazis) oluşturmaktadır (Bouopda Tamo, 2020).

Günümüzde tespit edilebilen yaklaşık 150 kandida türünden 15'i insanlar için potansiyel bir risk taşımaktadır. Özellikle bu fungal türde ciddi klinik tablolara neden olabilen *invaziv* (sistemik mikozlar kategorisinde değerlendirilebilir) enfeksiyonların çoğu şu birkaç türe atfedilmektedir: *Candida albicans*, *Nakaseomyces glabratus* (eski adı *Candida glabrata*), *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* ve *Pichia kudriavzevii* (eski adı *Candida krusei*). Son dönemde *Candidozyma auris* (eski adı *Candida auris*), agresif yayılma yeteneği nedeniyle dikkat çekmektedir (Smadu et al., 2026; Thambugala et al., 2024; Yapar, 2014).

Kandidiyazis gelişimine zemin hazırlayan faktörler lokal ve sistemik olarak incelenebilir. Kötü ağız hijyeni, ağız kuruluğu, mukoza hasarları, hatalı protez kullanımı ve florayı etkileyen gargaralar lokal riskleri oluşturmaktadır. Antibiyotik veya steroid kullanımı, kanser ve HIV gibi immünite üzerine etkili olan hastalıklar, nötropeni, demir eksikliği anemisi ve hormonal düzensizlikler sistemik faktörler arasında sayılabilir (Laskaris, 2006).

Bu başlık altında ayrıca bir de kandidemi (*candidemia*) teriminden bahsetmek gerekir. Bu kelime, kandida türlerinin doğrudan kan dolaşımına penetre olması durumunu tarif edebilir.

Oral kavite kaynaklı kandidiyazislerin büyük çoğunluğu *Candida albicans*, daha seyrek olarak ise *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida tropicalis* ve *Candida parapsilosis* türleri tarafından meydana getirilmektedir (Laskaris, 2006).

Oral kandidiyazis için bazı tanı kriterlerinden yararlanılabilir. Diş etinde beyaz plaklar -eritemli alanlar, tükürükte *Candida albicans* kültürünün yapılması, lezyondan alınan yaymanın incelenmesinde *miselyum* varlığı (pamuksu bir iplik yumağına benzeyen yapı), karakteristik histolojik değişiklikler, *Candida albicans*'a karşı serum tükürükte yapılan antikor testinin pozitif sonuç vermesi tanı konulmasında oldukça değerlidir (Bascones-Martínez, Criado-Cámara, Bascones-Ilundáin, Arias Herrera, & Bascones-Ilundáin, 2011; Lehner, 1965).

Terminolojik olarak dikkat edilmesi gereken bir diğer husus, oral kandidiyazis tablosunda *primer* ve *sekonder* enfeksiyon ayrımıdır. Bu sınıflandırmaya göre primer oral kandidiyazis, lezyonların sadece ağız içi ve dudak çevresi bölgesi ile sınırlı kalmasını ifade ederken, sekonder oral kandidiyazis ise sistemik bir hastalığın parçası olarak ağız boşluğunda gelişen kandidal enfeksiyonları tanımlamaktadır.

Axéll, Samaranayake, Reichart ve Olsen (1997) bu klinik terminolojiyi göz önünde tutarak sıklıkla kullanılan bir sınıflandırma önermiştir. Primer oral kandidiyazis te, *akut* formlar psödomembranöz ve eritematöz tipler olarak irdelenirken*; kronik formlar* [hiperplastik (nodüler, plak benzeri), eritematöz, psödomembranöz], *kandida ile ilişkili bazı lezyonlar* (protez stomatiti,

angular cheilitis, median rhomboid glossitis) ve *kandida süperenfeksiyonu olarak gelişen keratinize primer lezyonlar* (lökoplaki, liken planus, lupus eritematozus) olmak üzere 4 alt başlıkta ele alınmaktadır. Sekonder oral kandidiyazis ise, sistemik mukokutanöz kandidiyazisin ağız içi belirtileri ("Kandidiyazis-Endokrinopati Sendromu", "Timik Aplazi") olarak tanımlanmıştır.

Lu (2021) klinik patolojik özelliklere ve yerleşim yerlerine göre yeni bir sınıflandırma önermiştir. Bu sınıflandırmaya göre farklı klinik durumlar şu alt başlıklar altında irdelenmiştir. Akut/Kronik Kandidiyazis, kandida ile ilişkili lezyonlar, orofaringeal kandidiyazis, süpüratif oral kandidiyazis, hiperplastik kandidiyazis, kandida süperenfeksiyonu gelişmiş keratinize primer lezyonlar ve kronik mukokutanöz kandidiyazis.

Bu kitap bölümünde, Axéll ve ark. (1997) tarafından geliştirilen sınıflandırma esas alındığında; *Primer Oral Kandidiyazis*

Akut formlar:

Akut Psödomembranöz Kandidiyazis; halk arasında "pamukçuk" olarak da bilinen bu form oral kandidiyazisin en klasik ve yaygın görülen şeklidir (Taylor, Brizuela, & Raja, 2023). . Klinik görünüm olarak, dil, yumuşak damak, bukkal mukoza ve dudaklara yerleşen krem tarzında beyaz plaklarla karakterize olup, gazlı bez ile uzaklaştırılabilir ve lezyonların altında eritemli, bazen de eroziv yapıdaki görünüm ortaya çıkar (Jerez, Ambrosio, Fernandes, & Mima, 2026). Vakalar asemptomatik olabilir. Bu klinik varyant, yenidoğanlarda, immünitesi baskılanmış olan bireylerde, kserostomisi bulunan, kortikosteroid preparatları (genelde inhaler veya vezikülo-ülseratif ya da otoimmün hastalıklar nedeniyle topikal oral kullanım), gargara, jel ve merhem kullanan bireylerde sık izlenebilir (Hellstein & Marek, 2019).

Akut Eritematöz Kandidiyazis; dil sırtında (genellikle orta-arka bölgede), damakta veya bukkal mukozada eritematöz bir lezyon şeklinde kendini gösterir. Genelde semptomatiktir. Mukozada hassasiyetin yanı sıra uyaranlara (gıdalar vb.) karşı duyarlılık izlenebilir (Hellstein & Marek, 2019; Talapko et al., 2021). Hasta tabloya bağlı olarak tat alma bozukluğu veya ağız kuruluğu şikâyeti nedeniyle muayene talebinde bulunabilir (European Association of Oral Medicine, t.y.). Görünümü nedeniyle literatürde "atrofik kandidiyazis" olarak da adlandırılan bu klinik tablo, geçmiş dönemlerde "antibiyotik kaynaklı ağız yarası" olarak bilinmekteydi. Bu lezyon, özellikle geniş spektrumlu antibiyotiklerin uzun süreli kullanımı sonucu ortaya çıkabilmektedir. Antibiyotiklerin normal bakteri florasını baskılamasının akabinde, kandida türlerinin hızla çoğalması bu tablonun gelişmesine yol açabilir (European Association of Oral Medicine, t.y.; Gümrü Tarçın, 2011; Hellstein & Marek, 2019).

Kronik formlar:

Kronik Hiperplastik Kandidiyazis; kandida hifleri (*hyphae*-fungusların çoğalırken ve dokulara yayılırken oluşturduğu ipliksi yapılar) ile infiltre olmuş beyaz plak şeklinde kendini gösteren bir kandidiyazis formudur (European Association of Oral Medicine, t.y.).

Klinik olarak plak (homojen) ve nodüler form olmak üzere ikiye ayrılır (Jerez et al., 2026; Mortazavi et al., 2019) Zaman zaman "kandidal lökoplaki" olarak da adlandırılır (Gümrü Tarçın, 2011; Hellstein & Marek, 2019). Lezyon, kendini küçük ve yarı saydam, beyazımsı alanlardan büyük ve opak plaklara kadar değişen, sınırları belirgin, elle hissedilebilir ve kabarık lezyonlar şeklinde gösterir. Bu beyaz lezyonlar kazınarak giderilemez. En sık dilin yan kısımlarında ve bukkal mukozada görülür. Bilateral olabilir. Malignansi ve displazi açısından mutlaka takip edilmesi önerilir. Ayırıcı tanıda lökoplaki, liken planus, angular cheilitis ve skuamöz hücreli karsinom gözetilmelidir. (Mortazavi et al., 2019; Patil, Rao, Majumdar, & Anil, 2015; Talapko et al., 2021).

Kronik Eritematöz ve *Kronik Psödomembranöz Kandidiyazis; akut* formlara kıyasla aylar ya da yıllar boyu süren, konağın bağışıklık direncinin veya lokal faktörlerin uzun vadede etkisiyle oluşan inatçı tablolardır. Kronik eritematöz kandidiyazis (kronik atrofik kandidiyazis- "protez stomatiti" terimi yerine de kullanılır, bu yüzden sınıflandırmadan farklı olarak konu burada ele alınacaktır) sınırlı, kalıcı ve genellikle asemptomatik veya hafif semptomlu, yaygın pürüzsüz-parlak kırmızı alanlar şeklinde seyreder (Williams & Lewis, 2011). Genelde protez kaidesinin altındaki mukozada görülen kızarıklıkla karakterizedir. Özellikle maksillada damak bölgesinde daha sık rastlanan bir durumdur. Söz konusu değişiklik, her türlü akrilik protez veya ağız içi aparey kullanıcısında (kötü ağız hijyeni, uzun süreli kullanım, yetersiz uyum gibi nedenlerle) ortaya çıkabilir (Jerez et al., 2026). Bu durum genellikle şiddetli bir belirti vermez. Ancak hastalar hafif bir ağrı veya yanma hissinden bahsedebilirler (Gümrü Tarçın, 2011; Hellstein & Marek, 2019).

Kronik psödomembranöz kandidiyazis ise, mevcut akut formun tekrarlayıcı ve kalıcı bir hal almasıyla karakterize, kendini HIV/AIDS gibi sistemik immün yetmezlik neticesinde, mukoza katmanlarına daha derin yerleşen, yutma güçlüğüne yol açabilen, farenkse kadar yayılım gösterebilen, bazen inatçı olabilen zar benzeri beyaz plaklar halinde kendini gösteren klinik formudur (Williams & Lewis, 2011).

Kandida ile ilişkili lezyonlar;

Angular Cheilitis (Perleş); görünüm olarak, ağız köşelerinde, kuru kabuklu kırmızı çatlaklar şeklinde izlenebilir. Soyulma ve çatlaklar vermilyon hattına kadar uzanabilir. Ayırt edici tanıda özellikle "eksfoliyatif cheilitis" (aşırı keratin üretimi ile karakterize, kronik bir inflamatuar dudak hastalığı)

ile benzer bir görünüm ortaya koyabilir. Genel olarak bilateral (çift taraflı) gelişebilir (European Association of Oral Medicine, t.y.).

En sık protez kullanımı (vertikal boyut yetersizliği!), dudakları sık yalama, ağız köşelerini ısırma, bölgenin kronik olarak nemli kalması (*maserasyon*) bu tablonun gelişmesine yol açabilir (Taylor et al., 2023). .

Atopik dermatit, immün yetmezlikler, sistemik hastalıkların (Sjögren sendromu, Crohn hastalığı ve pernisiyöz anemi vb.) belirtileri, beslenme bozuklukları, enfeksiyon, spesifik enfeksiyon etkenleri (örn. *Staphylococcus aureus*), tekrarlayan mekanik, kimyasal veya termal yaralanma etiyolojik etkenler arasında sayılabilir (Brizuela & Daley, 2025).

Diğer faktörler arasında demir, folik asit, tiamin, riboflavin ve B_{12} vitamini gibi element ve vitamin eksiklikleri yer alır (Taylor et al., 2023).

Median Rhomboid Glossitis; genelde yetişkinlerde görülmesine rağmen, eski dönemlerde gelişimsel bir oluşum olarak kabul edilirdi. Günümüzde ise bu durum bir kandidal enfeksiyonun son evresini yansıttığı düşünülmektedir. Lezyonun kliniği: genelde asemptomatik, dil sırtında, orta hatta ve sirkumvallat papillaların ön kısmında yer alan, pürüzsüz, kırmızımsı veya pembemsi ve bazen lobüllü bir alandan meydana gelmektedir (McNally & Langlais, 1996).

Bu klinik görünümün etiyolojisi henüz tam olarak ortaya konulamamıştır. Durumun eskiden

Tuberculum impar'ın (dil oluşumunda etkili konjenital bir yapısal kabarıklık) varlığını sürdürmesinden kaynaklandığı düşünülmekteydi (Rogers & Bruce, 2004). Ancak güncel veriler, median rhomboid glossitis ile kandida enfeksiyonu ve diabetes mellitus arasında anlamlı bir ilişki bulunduğunu ortaya koyarken, sigara kullanımı ve protez varlığı gibi potansiyel risk faktörlerinin rolünün ise hâlâ tartışmalı olduğunu göstermektedir (Goregen, Miloglu, Buyukkurt, Caglayan, & Aktas, 2011).

Genelde kozmetik bir sorundan ileriye gitmediği için tedavi gerektirmez (Hellstein & Marek, 2019). Ayırıcı tanıda lenfanjiyom, coğrafik dil, sifiliz, hemanjiyom, non-Hodgkin lenfoma gözetilmelidir (Laskaris, 2006). Ancak atipik karakter sergileyen lezyonlarda, skuamöz hücreli karsinom patolojisini dışlamak ve kesin histopatolojik tanıya ulaşmak adına biyopsi endikasyonu mevcuttur (Rogers & Bruce, 2004).

Dildeki lezyonun tam karşısında, damakta "kissing" (temas-öpüşen) lezyon olarak tarif edilen, sıklıkla immünsüpresyona da işaret edebilen eritemli bir lezyon gelişimi olasıdır. Bu lezyonlar, kandida ile enfekte olmuş dilin sert damak ile uzun süreli temas sonucunda oluşabileceği gibi (Goregen et al., 2011), potansiyel bir HIV göstergesi de olabilir ve buna yönelik mutlaka ileri tetkikler yapılmalıdır (McNally & Langlais, 1996).

Kandida Süperenfeksiyonu olarak Gelişen Keratinize Primer Lezyonlar; oral mukozanın lökoplaki, oral liken planus veya lupus eritematozus gibi hiperkeratozu ile seyreden mevcut patolojilerinin üzerine, fırsatçı kandidanın sekonder olarak yerleşmesiyle karakterize klinik durumlardır. Bu lezyonlar klinik takibi zorlaştırır. Özellikle lökoplaki gibi zeminlerde malignite riskini ve epitelyal displazi derecesini artırabileceğinden ötürü, ayırıcı tanıda biyopsiye ve antifungal tedavi protokollerine hızla başlanması zorunlu kılar (Sankari, Gayathri, Balachander, & Malathi, 2015).

Geleneksel olarak eski dönemlerde HIV/AIDS enfeksiyonu ile ilişkilendirilen (HIV-gingivitisi olarak da adlandırılan) (Ryder, Nittayananta, Coogan, Greenspan, & Greenspan, 2012) lineer gingival eritem, günümüzün periodontal hastalıklar klasifikasyonunda farklı bir sekmede incelenmektedir. Lineer gingival eritem tablosunun mikrobiyolojik etiyolojisinde yer alan yoğun kandida varlığı, bu tablonun primer olarak plağa karşı gelişmeyebileceğini; aksine, fungal invazyonun azımsanamayacak derecede etkili olduğu gösterilmiştir. Günümüzde bu lezyon ayrı bir alt başlık olmaktan çıkarılarak, yukarıdaki metinde de belirtildiği üzere "Plak Kaynaklı Olmayan Diş Eti Hastalıkları" (Non-plaque-induced gingival diseases) ana kategorisi altındaki "Fungal Enfeksiyonlar / Diş Eti Kandidiyazisi" başlığına entegre edilmiştir (Holmstrup et al., 2018).

Klinik görünüm olarak, marjinal diş etinde 2–3 mm'lik eritemli bir bant ve buna ek olarak yapışık diş etinde peteşi veya eritem benzeri lezyonlar şeklinde kendini göstermektedir (Patil et al., 2015).

Lezyon plak kontrolüne yanıt vermemektedir. Ayırıcı tanıda, plak kaynaklı gingivitis, herpetik gingivitis, deskuamatif gingivitis, granülomatöz gingivitis, plazma hücreli gingivitis ve lösemi gözetilmelidir (Laskaris, 2006).

Sekonder Oral Kandidiyazis;

Axéll ve ark. (1997) tarafından önerilen sınıflandırmaya göre, sistemik mukokutanöz kandidiyazis tablosunun bir parçasıdır. Bu heterojen grup, "Timik Aplazi" (timus bezinin doğuştan olmaması-gelişmemesi) ve tekrarlayan fungal enfeksiyonlar ve çoklu endokrin yetmezliklerle seyreden "Kandidiyazis-Endokrinopati Sendromu" gibi sistemik bozukluklar zemininde gelişerek ağız, deri ve tırnaklarda tekrarlayan yüzeysel lezyonlara yol açar. Olguların %90'ından fazlasında oral tutulum izlenir. Enfeksiyon farenks, larinks veya özofagusa yayılsa da ileri sistemik tutulum nadirdir (Patil et al., 2015).

Oral Kandida Hastalarında Genel Tedavi Yaklaşımı

Oral kandidiyazisli hastaların tedavisi, yatkınlık yaratan faktör ortadan kaldırılamaz veya tedavi edilemezse kandidiyazisin tekrar nüksetmesi her zaman olasılık dahilindedir.

Enfeksiyonun şekline ve yaygınlığına, izole edilen türe ve konakçının genel sistemik durumuna göre topikal-sistemik kullanıma uygun antifungal ajanlar mevcuttur.

İlk akla gelen antifungal nistatindir. Bu ajan gastrointestinal sistemden emilmez. İçeriğindeki sükroz nedeniyle, kserostomi ve çürük insidansı yüksek kişilerde kullanımı önerilmez.

Amfoterisin B, klotrimazol ve mikonazol de topikal tedavide oldukça yararlı etki gösterir.

Ketokonazol ilk basamak tedavi seçeneğinde oluşturabileceği karaciğer toksisitesi nedeniyle tercih edilmez. Flukonazol ve itrakonazol hem topikal hem de sistemik kullanıma uygun triazol grubu ajanlardır.

Diğer kullanım alanı olan antifungal ajanlar ise vorikonazol, posakonazol ve kaspofungindir (European Association of Oral Medicine, t.y.).

-DİĞER MİKOZLAR

Yukarıda da sözü geçen yeni periodontal hastalık sınıflandırmasında fungal orijinli lezyonlarda, kandida haricinde ikinci bir alt başlık olarak diğer mikozlar (örn. histoplazmoz, aspergilloz) maddesi yer almaktadır. Ancak literatür incelendiğinde, bu maddede belirtilen bu iki fungal durum haricinde oral lezyon oluşturabilen başka fungal lezyonlar da mevcut olduğu görülmektedir. Hatta akademik kaynaklar incelendiğinde, konunun daha geniş bir perspektifle "Ağzın Kandida Dışı Mantar Enfeksiyonları" şeklinde ele alındığı görülmektedir (Valdebran, 2022).

Histoplazmoz (*histoplasmosis*), aspergilloz (*aspergillosis*) haricinde mukormikoz (*mucormycosis*), blastomikoz (*blastomycosis*), kriptokokoz (*cryptococcosis*), parakoksidioidomikoz (*paracoccidioidomycosis*) ve jeotrikoz (*geotrichosis*) gibi funguslarca oluşturulan oral kaviteyi de etkileyen tablolar söz konusudur.

Histoplazmoz (Histoplasmosis);

Histoplasma capsulatum adı verilen dimorfik bir mantarın neden olduğu, ağız boşluğu ve çevresindeki dokuları etkileyen invaziv bir mantar enfeksiyonudur. Havadaki fungus sporlarının solunması, ana bulaşma yoludur (Folk & Nelson, 2017). Amerika Birleşik Devletleri, Hindistan, Latin Amerika ve Avustralya'nın bazı bölgelerinde endemiktir (Bhatia, 2024). Bu fungus türü daha çok kuş ve yarasa gibi canlıların dışkılarında bulunur. Ağız içindeki yaralar genellikle akciğerlerdeki ya da vücuda yayılmış haldeki hastalığın bölgesel bir belirtisi olarak ortaya çıkar (Ertekin & Aytimur, 2005). Özellikle HIV pozitif bireyler gibi bağışıklık sistemi baskılanmış kişileri etkileme potansiyeli yüksektir (Bhatia, 2024). Histoplazmoz vakaları erkeklerde daha sık görülme eğilimindedir (Kamboj et al., 2022). Histoplazmozun oral lezyonları

en sık dil, damak ve bukkal mukozada saptanır. Hastalarda, haftalarca süren ağrılı ülserler tipiktir. Klinik görünümde spesifik olmayan ülserlerden maligniteye kadar uzanan oluşumlar değerlendirme kapsamına girer. Biyopsi ile ayırt edici tanıya gidilmelidir (Folk & Nelson, 2017).

Histoplazmoz, bağışıklık sistemi sağlam bireylerde kendiliğinden iyileşme eğilimindedir. Ancak, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda amfoterisin B tedavisi tercih edilir. İtrakonazol tedavide kulanım alanı bulan diğer bir antifungal ajandır (Kader & Daley, 2026).

Aspergilloz (aspergillosis);

Başta *Aspergillus fumigatus* olmak üzere aspergilloz enfeksiyonu, kandidiyazisden sonra en sık görülen ikinci oral mikozdur ve erkeklerde görülme sıklığı daha yüksektir. Bu mikoz sıklıkla kontrolsüz diabetes mellitus, bağışıklık sistemini baskılayan durumlar ve kemoterapi gören hastalarda ortaya çıkabilir. Mortalite oranı %30 dur. Aspergillus sporları, maksiller sinüs de dahil olmak üzere solunum yoluna yerleşebilir. En sık etkilenen oral bölge diş eti olup, bunu sert damak ve maksiller sinüs izler. Nadiren bu bölge de osteomiyelite neden olabilir. Oral boşlukta primer invaziv aspergilloz nadir görülür (burun ve sinüslerden yayılım mümkün!) (Bhatia, 2024; Kader & Daley, 2026; Scully, Monteil, & Sposto, 1998). Damakta antral invazyona bağlı olarak sarı veya siyah renkli nekrotik ülserler şeklinde izlenir. bazen dilin arka kısmında da görülebilir (Scully et al., 1998).

Myoken, Sugata, Kyo ve Fujihara (1996) hematolojik malignansiye sahip hastalarda aspergillozun üç evre de incelenebileceğini belirtmiştir. Hastalığın *erken evresinde*, marjinal diş etinde görülen menekşe rengindeki izole bölgeler, mantar hifleri ile infiltre olmuş dejenere epitel ve bağ dokusundan oluşur. *İleri evrede* bu bölgeler, yapışık diş etine kadar uzanan gri renkli nekrotik lezyonlara dönüşebilir ve üzerlerinde bir psödomembran yapısı izlenebilir. *Geç evrede* ise ülserli lezyonların daha da ilerlediği; alveolar kemik ile çevre yüz kaslarında yıkım meydana geldiği ve dokularda yoğun mantar hifi infiltrasyonu oluşabileceği ifade edilmiştir (Myoken et al., 1996).

Aspergillozun tedavisi fungal kütlenin cerrahi debridmanı ve vorikonazol gibi ajanlarla antifungal tedavisi temeli üzerine kurulmaktadır (Bhatia, 2024).

Mukormikoz (mucormycosis);

Mukormikoz, en yaygın üçüncü oral mikozdur (Kader & Daley, 2026). Hastalığa neden olan ve *Mucorales* takımında yer alan mantarlar, özellikle *Mucor* ve *Rhizopus* cinsleri toprakta, gübrede ve çürümekte olan organik maddelerde yaygın olarak bulunur (Scully et al., 1998). Mukormikoz, sağlıklı bireylerde nadiren görülür. COVID-19 hastalarında rinomaksiller mukormikoz insidansı; kötü kontrol edilen diyabet, uzun süreli kortikosteroid kulla-

nımı, sitokin fırtınaları, lenfopeni, endotel hasarı ve demir disregülasyonu nedeniyle artış göstermiştir. Oral mukormikoz genellikle yaşamın dördüncü ila altıncı on yılında ortaya çıkar (Kader & Daley, 2026). Genel olarak tablo ele alındığında, arter invazyonu, tromboz ve bunu takiben görülen nekroz, enfeksiyonun tipik özelliklerindendir. (Bhatia, 2024).

Ağız ülserleri, sinüzit/fasiyal sellülit tanımlanan klinik bulgulardır. Diğer önemli semptomlar arasında kanlı burun akıntısı, tek taraflı yüz ağrısı ve hissizlik bulunur. En önemli başlangıç semptomu nekrotik ülserasyon veya maksilla-yanak mukozasının soyulmasıdır (Ertekin & Aytimur, 2005). Tanımlanan diğer yaygın ağız içi belirtiler: başlıca kemiğin açığa çıkması, ağız kokusu, püre akıntısı, diş etinin kalınlaşması ve periodontitis (Mora-Martínez, Murcia, & Rodríguez-Lozano, 2023). Bu tablonun 5 klinik formu vardır. Rinoserebral, pulmoner, kütanöz, gastrointestinal ve dissemine (yayılım gösteren) olmak üzere beş tipe ayrılabilir. Rinoserebral form, ortaya çıkarabildiği yukarıda belirtilen oral bulgular nedeniyle diş hekimleri açısından önem taşır (Mora-Martínez et al., 2023).

Mukormikoz tedavisinde esas cerrahi debridman ve antifungallerle tedavidir. Amfoterisin B birinci basamak tedavide kullanım alanı bulur. Prognoz genelde kötüdür ve mortalite oranı %30-70 arasında değişir (Bhatia, 2024)

Blastomikoz (blastomycosis;

Blastomyces dermatitidis'in sebep olduğu derin yerleşimli fungal bir enfeksiyondur (Ertekin & Aytimur, 2005). Blastomikoz, açık havada çalışan 20-50 yaş arası erkeklerde yaygın olarak görülür (Kader & Daley, 2026). Primer enfeksiyon bölgesi akciğerler olup; oral lezyonlar nadirdir ve yumuşak doku kitleleri izlenebilir (Bhatia, 2024).

Blastomikoz dokularda yayılım göstererek oral mukozada ülseratif lezyonların oluşumuna neden olabilir. Mandibula tutulumu nadirdir. Kutanöz blastomikoz yayılarak dudakları etkileyebilir (Valdebran, 2022).

Kesin tanı, yayma veya kültür ile konulur. Direkt immün boyama, en yararlı teşhis doğrulama yöntemidir (Scully et al., 1998). Tedavide genel yaklaşım itrakonazol ve amfoterisin B (hafif-orta şiddette itrakonazol; ağır formlarda amfoterisin B, ardından itrakonazol) gibi antifungallerin kullanımıdır (Bhatia, 2024).

Kriptokokoz (cryptococcosis);

Cryptococcus cinsi mantarlarının (özellikle *Cryptococcus neoformans*) yol açtığı, akciğerleri ve merkezi sinir sistemini etkileyen ciddi bir fungal enfeksiyondur (Bhatia, 2024). Kriptokokkoz sporadik bir enfeksiyondur. Kriptokokkoz kronik hastalığa neden olabilir ve mortalitesi oldukça yüksektir. Enfeksiyonda meninksler ve beyin dokusu etkilenmektedir. Klinik bulgular olarak ateş, baş ağrısı, meningismus, görme bozuklukları, mental durumdaki değişim ve nöbetler izlenebilmektedir (Birinci, Tanrıverdi Çaycı, & Alakbarova, 2016).

Oral kriptokokkozun klinik özellikleri arasında genellikle damak, diş eti veya tonsil bölgesinde gelişen iyileşmeyen ülserlerin yanı sıra eritemli plaklar veya granülomlar izlenir (Kader & Daley, 2026). Oral kriptokokkoz olguların çoğunluğu HIV ile enfekte kişilerde ortaya çıkar.

Tanı, kapsüler antijen testleri ve beyin omurilik sıvısı (BOS) kültürü gibi yöntemlerle desteklenerek mikroskobik olarak mutlaka doğrulanmalıdır (Ertekin & Aytimur, 2005).

Hafif ila orta şiddetteki enfeksiyonlar, flukonazol ile tedavi edilirken, şiddetli enfeksiyonlarda genelde amfoterisin B tercih edilir. HIV veya organ nakli hastalarında amfoterisin B ve flusitozin kullanılabilmektedir (Bhatia, 2024).

Parakoksidioidomikoz (paracoccidioidomycosis)

Paracoccidioides brasiliensis adlı fungusun neden olduğu bir enfeksiyondur. Orta ve Güney Amerika coğrafyasında daha sık görülür. Primer enfeksiyon bölgesi akciğerlerdir (öksürük, dispne, ateş, kilo kaybı ve hemoptizi bulguları mevcuttur). Oral kavitede de enfeksiyon birden fazla bölgenin etkilenebileceği kanamalı ülserasyonlar, eritemli ve granülomatöz lezyonlar şeklinde kendini gösterir. Kesin tanı için biyopsi gerekir. (Bhatia, 2024; Scully et al., 1998).

Tedavide hafif-orta şiddetteki vakalar itrakonazol veya ko-trimoksazol ile tedavi edilirken, ağır hastalık formlarında amfoterisin B tercih edilmektedir (Bhatia, 2024).

Jeotrikoz (geotrichosis);

Jeotrikoz tanısında kültür yöntemi esastır (Kader & Daley, 2026).

Jeotrikoz, *Geotrichum* türlerinin (oral lezyonlara *Geotrichum candidum*) etki etmesi neticesinde gelişebilir. Bu organizmalar, bitkiler, toprak, süt, peynir, hava ve su gibi çeşitli ortamlarda bulunabilir (Valdebran, 2022).

Jeotrikozun klinik belirtileri, oral kandidiyazise benzer ve genellikle bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde görülme olasılığı artar. Tutulan bölgeye bağlı olarak jeotrikoz; pulmoner, bronşiyal, intestinal, kütanöz veya mukozal (oral) tiplere ayrılarak değerlendirilebilir (Rajendra Santosh, Muddana, & Bakki, 2021). Beyaz psödomembranöz lezyonlar, damak ülserasyonları ve hiperplastik alanlarla karakterize olan oral mukoza jeotrikozu, klinik olarak farklılık gösterebilen bir tablodur (Rajendra Santosh et al., 2021). Klinik olarak jeotrikozun osteomiyelit oluşturduğu da olgu sunumu ile gösterilmiştir (Başkol et al., 2019).

Oral lezyonların tedavisinde, oral kandidiyazis ile gösterilen klinik benzerlik nedeniyle lokal vakalarda nistatin kullanımı ilk düşünülecek seçenekler arasındadır; ileri ve yaygın sistemik tablolarda ise amfoterisin B ve itrakonazol gibi sistemik antifungal ajanların kullanılması önerilmektedir (Ertekin & Aytimur, 2005; Kader & Daley, 2026).

SONUÇ

Oral kavite, fungal flora, konak immünitesi ve bakteriyel mikrobiyotanın dinamik bir denge içinde bulunduğu benzersiz bir ekolojiye sahiptir. Bu dengenin bozulması (disbiyozis); başta dental çürükler, periodontitis ve fırsatçı mukozal enfeksiyonlar olmak üzere patolojik süreçlerin tetiklenmesinde majör bir rol oynamaktadır. Oral kavitenin fungal enfeksiyonları, başta kandida türleri olmak üzere, bağışıklığı baskılanmış bireylerde hayati risk taşıyan ciddi klinik tablolar oluşturmaktadır. Klinik olarak kandida dışı nadir görülen fungal etkenlerin de göz önünde bulundurulması, doğru tanı ve etkili tedavi protokolleri için kritik bir öneme sahiptir. Hekimlerin ve diş hekimlerinin bu lezyonları erken fark etmesi, enfeksiyonun derin dokulara veya sistemik dolaşıma yayılmasını önlemede kilit rol oynar.

KAYNAKÇA

Armitage, G. C. (1999). Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Annals of Periodontology, 4*(1), 1–6.

Axéll, T., Samaranayake, L. P., Reichart, P. A., & Olsen, I. (1997). A proposal for reclassification of oral candidosis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 84*(2), 111–112.

Bascones-Martínez, A., Criado-Cámara, E., Bascones-Ilundáin, C., Arias Herrera, S., & Bascones-Ilundáin, J. (2011). Etiology of gingivitis. In F. S. Panagakos & R. M. Davies (Eds.), *Gingival diseases: Their aetiology, prevention and treatment*. InTech. doi:10.5772/24831

Başkol, D., Akyol, D., Taşbakan, M., Metin, D. Y., Yamazhan, T., Sipahi, O. R., & Pullukçu, H. (2019). Geotrichum candidum'un sebep olduğu bir mandibular osteomiyelit olgusu. *ANKEM Dergisi, 33*(2), 77–81. doi:10.5222/ankem.2019.1912

Bhatia, N. (2024). Non-Candida fungal infections. In R. Balasubramaniam, S.-C. Yeoh, T. Yap, & S. R. Prabhu (Eds.), *Oral medicine: A clinical guide* (pp. 67–70). Cham, Switzerland: Springer. doi:10.1007/978-3-031-36797-7_15

Birinci, A., Tanrıverdi Çaycı, Y., & Alakbarova, G. (2016). Bir üniversite hastanesinde kriptokokkoz olguları. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi, 46*(4), 188–190.

Bouopda Tamo, S. P. (2020). Candida infections: Clinical features, diagnosis and treatment. *Infectious Diseases and Clinical Microbiology, 2*, 91–102.

Brizuela, M., & Daley, J. O. (2025). Angular cheilitis. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536929/

Chapple, I. L. C., Mealey, B. L., Van Dyke, T. E., Bartold, P. M., Dommisch, H., Eickholz, P., … Yoshie, H. (2018). Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Periodontology, 89*(Suppl. 1), S74–S84.

Ertekin, B., & Aytimur, D. (2005). Oral mukozanın fungal hastalıkları ve tedavi seçenekleri. *Türkiye Klinikleri Dermatoloji Dergisi, 15*(4), 189–199.

European Association of Oral Medicine (t.y.). *Oral candidosis*. Erişim tarihi: 28 Eylül 2026. https://eaom.eu/wp-content/uploads/2020/08/oral_candidosis.pdf

Folk, G. A., & Nelson, B. L. (2017). Oral histoplasmosis. *Head and Neck Pathology, 11*(4), 513–516.

Goregen, M., Miloglu, O., Buyukkurt, M. C., Caglayan, F., & Aktas, A. E. (2011). Median rhomboid glossitis: A clinical and microbiological study. *European Journal of Dentistry, 5*(4), 367–372.

Gümrü Tarçın, B. (2011). Oral candidosis: Aetiology, clinical manifestations, diagnosis and management. *MÜSBED, 1*(2), 140–148.

Hellstein, J. W., & Marek, C. L. (2019). Candidiasis: Red and white manifestations in the oral cavity. *Head and Neck Pathology, 13*(1), 25–32. doi:10.1007/s12105-019-01004-6

Holmstrup, P., Plemons, J., & Meyle, J. (2018). Non-plaque-induced gingival diseases. *Journal of Periodontology, 89*(Suppl. 1), S28–S45.

Jerez, J. R., Ambrosio, M. V., Fernandes, M. E. O., & Mima, E. G. O. (2026). From oral candidiasis to candidemia: A review of superficial to invasive progression. *MicrobiologyOpen, 15*(4), e70353.

Kader, H., & Daley, J. O. (2026). Fungal infections of the oral mucosa. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK585050/

Kamboj, M., Rathee, R., Narwal, A., Devi, A., Gupta, A., & Sivakumar, N. (2022). Primary oral histoplasmosis in immunocompetent host: Case series with review of literature. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery, 74*(Suppl. 3), 5639–5644.

Karkowska-Kuleta, J., Satala, D., Smolarz, M., Zawrotniak, M., & Rapala-Kozik, M. (2022). Fungi: A component of the oral microbiome involved in periodontal diseases. *Advances in Experimental Medicine and Biology, 1373*, 113–138.

Laskaris, G. (2006). *Pocket atlas of oral diseases* (2nd ed.). Stuttgart, Germany: Georg Thieme Verlag.

Lehner, T. (1965). Immunofluorescent investigation of Candida albicans antibodies in human saliva. *Archives of Oral Biology, 10*(6), 975–980.

Li, X, Liu, Y, Yang, X, Li, C, & Song, Z (2022). The oral microbiota: Community composition, influencing factors, pathogenesis, and interventions. *Frontiers in Microbiology, 13*, 895537.

Lu, S. Y. (2021). Oral candidosis: Pathophysiology and best practice for diagnosis, classification, and successful management. *Journal of Fungi, 7*(7), 555.

McNally, M. A., & Langlais, R. P. (1996). Conditions peculiar to the tongue. *Dermatologic Clinics, 14*(2), 257–272.

Mohiddin, S. K., Nagasrilatha, B., Sowmya, C. N., Mounika, P., & Mythili, T. (2026). Global epidemiology and antifungal resistance trends of Candida species (2000–2025): A systematic review of species distribution, outbreaks, and emerging multidrug resistance. *Acta Medica International, 13*(2), 374–380.

Mora-Martínez, A., Murcia, L., & Rodríguez-Lozano, F. J. (2023). Oral manifestations of mucormycosis: A systematic review. *Journal of Fungi, 9*(9), 935.

Mortazavi, H., Safi, Y., Baharvand, M., Jafari, S., Anbari, F., & Rahmani, S. (2019). Oral white lesions: An updated clinical diagnostic decision tree. *Dentistry Journal, 7*(1), 15.

Myoken, Y., Sugata, T., Kyo, T. I., & Fujihara, M. (1996). Pathological features of invasive oral aspergillosis in patients with hematologic malignancies. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 54*(3), 263–270.

Patil, S., Rao, R. S., Majumdar, B., & Anil, S. (2015). Clinical appearance of oral Candida infection and therapeutic strategies. *Frontiers in Microbiology, 6*, 1391.

Rajendra Santosh, A. B., Muddana, K., & Bakki, S. R. (2021). Fungal infections of oral cavity: Diagnosis, management, and association with COVID-19. *SN Comprehensive Clinical Medicine, 3*(6), 1373–1384.

Rogers, R. S., III, & Bruce, A. J. (2004). The tongue in clinical diagnosis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 18*(3), 254–259.

Ryder, M. I., Nittayananta, W., Coogan, M., Greenspan, D., & Greenspan, J. S. (2012). Periodontal disease in HIV/AIDS. *Periodontology 2000, 60*(1), 78–97.

Sankari, S. L., Gayathri, K., Balachander, N., & Malathi, L. (2015). Candida in potentially malignant oral disorders. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences, 7*(Suppl. 1), S162–S164.

Scully, C., Monteil, R., & Sposto, M. R. (1998). Infectious and tropical diseases affecting the human mouth. *Periodontology 2000, 18*, 47–70.

Smadu, S. G., Tetradov, S. C., Ene, L., Oprisan, C., Lazăr, D. Ș., & Florescu, S. A. (2026). Diagnostic biomarkers for invasive candidiasis: A clinician-oriented review. *Journal of Fungi, 12*(1), 55. doi:10.3390/jof12010055

Talapko, J., Juzbašić, M., Matijević, T., Pustijanac, E., Bekić, S., Kotris, I., & Škrlec, I. (2021). Candida albicans—The virulence factors and clinical manifestations of infection. *Journal of Fungi, 7*(2), 79. doi:10.3390/jof7020079

Taylor, M., Brizuela, M., & Raja, A. (2023). Oral candidiasis. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545282/

Thambugala, K. M., Daranagama, D. A., Tennakoon, D. S., Jayatunga, D. P. W., Hongsanan, S., & Xie, N. (2024). Humans vs. fungi: An overview of fungal pathogens against humans. *Pathogens, 13*, 426.

Valdebran, M. (2022). *Noncandidal fungal infections of the mouth*. https://emedicine.medscape.com/article/1077685-overview

Walsh, T. J., & Dixon, D. M. (1996). Spectrum of mycoses. In S. Baron (Ed.), *Medical microbiology*. Galveston, TX: University of Texas Medical Branch at Galveston. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7902/

Williams, D., & Lewis, M. (2011). Pathogenesis and treatment of oral candidosis. *Journal of Oral Microbiology, 3*.

Yapar, N. (2014). Epidemiology and risk factors for invasive candidiasis. *Therapeutics and Clinical Risk Management, 10*, 95–105.

Bölüm 5

PERİODONTAL VE PERİ-İMPLANT HASTALIKLARIN YÖNETİMİNDE FARMAKOLOJİK RİSK FAKTÖRLERİ VE GÜNCEL KLİNİK YÖNETİM

Şükran ACIPINAR[1]

1 Dr.Öğr.Üyesi; Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı; ORCID ID: 0000-0003-1711-2183

1. Giriş

Periodontal hastalıklar ve peri-implant enfeksiyonlar, diş hekimliği pratiğinde sık karşılaşılan, multifaktöriyel etiyolojiye sahip kronik inflamatuar durumlardır. Bu hastalıkların temelinde disbiyotik mikrobiyal dental biyofilm yatsa da, hastalığın başlangıcı, ilerlemesi ve tedaviye yanıtı; konak immün cevabı, genetik yatkınlık, sistemik hastalıklar ve çevresel faktörlerden önemli ölçüde etkilenmektedir (Papapanou ve ark. 2018, Galarraga-Vinueza ve ark. 2025). Bu faktörler arasında yer alan ilaç kullanımının değerlendirilmesi, son yıllarda artan yaşlı nüfus ve polifarmasi uygulamaları nedeniyle, giderek daha fazla önem kazanmaktadır (Halasabalu Kalgeri ve ark. 2026). Yaşlanmayla birlikte sistemik hastalık sıklığının artması, kullanılan ilaçların çeşitlenmesine, konkomitan kullanılmasına ve dozlarının yükselmesine yol açmaktadır. İlaçlar yalnızca bireysel yan etkileriyle değil, aynı zamanda ilaç-ilaç etkileşimleri ve ilaç-hastalık etkileşimleri nedeniyle periodontal ve peri-implant dokular üzerinde öngörülemez ve karmaşık klinik tablolara neden olabilmektedir (Halasabalu Kalgeri ve ark. 2026). Polifarmasi hastalarında bu etkilerin toplamı, bireysel ilaç etkilerinin basit toplamından çok daha büyük ve öngörülemez sonuçlar doğurabilmektedir.

Periodontal ve peri-implant hastalıkların başarılı yönetimi, yalnızca mekanik debridman ve cerrahi müdahalelerle sınırlı değildir; hastanın ilaç profilinin detaylı olarak değerlendirilmesi, olası etkileşimlerin öngörülmesi, gerektiğinde medikal konsültasyon ile doz veya tür değişikliklerinin planlanması bu sürecin bir parçası haline gelmiştir. Bu bağlamda, Amerikan Periodontoloji Akademisi (AAP) ve Avrupa Periodontoloji Federasyonu (EFP) başta olmak üzere uluslararası otoriteler, güncel kılavuzlar aracılığıyla klinisyenlere kanıta dayalı yol haritaları sunmaktadır. EFP tarafından geliştirilen S3 düzeyi klinik uygulama kılavuzu, güncellenen periodontal ve peri-implant hastalıkların sınıflandırma sistemine dayanmakta ve hastalık şiddeti ile karmaşıklık düzeyine göre kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımları sunmaktadır (Sanz ve ark. 2020, Herrera ve ark. 2023). Ayrıca peri-implant hastalıklar açısından Osseointegrasyon Akademisi (AO) ve AAP ortak konsensüs konferansı kapsamlı risk değerlendirmesi ve tedavi protokolleri sunmuştur (Wang ve ark. 2025). Bu rapor, sistemik risk faktörleri ile ilaç kullanımını da içeren faktörlerin tedavi planlamasında dikkate alınması gerektiğini vurgulamaktadır.

Bu kitap bölümünde, güncel kılavuzlar ve yayınlar ışığında periodontal ve peri-implant hastalıkların yönetiminde karşılaşılan farmakolojik risk faktörlerini ele alarak patofizyolojik temellerini açıklamak ve klinik yönetim sürecinde kanıta dayalı yaklaşımlarla yol gösterici bir çerçeve oluşturmak hedeflenmiştir.

2. Periodontal ve Peri-İmplant Dokuları Etkileyen İlaçların Sınıflandırılması ve İlgili Dokular Üzerindeki Moleküler Mekanizmaları

2.1. Gingival Fibroblast Proliferasyonu ve Ekstraselüler Matriks Sentezini Uyaran İlaçlar

İlaçla ilişkili gingival büyüme, periodontal dokuları etkileyen en yaygın ve klinik açıdan en belirgin farmakolojik yan etkilerden biridir. Bu durum, farklı terapötik endikasyonlara sahip başlıca üç ilaç grubu ile ilişkilendirilmektedir: antikonvülzan (fenitoin), immünsupresif (siklosporin A) ve antihipertansif kalsiyum (Ca^{2+}) kanal blokerleri (nifedipin, amlodipin). Her ne kadar bu ilaçlar farklı terapötik endikasyonlara sahip olsa da, üçü de gingival fibroblast proliferasyonunu artırır ve ekstraselüler matriks (ECM) bileşenlerinin aşırı sentezinden sorumludur (Tungare ve Paranine 2022). Bu ortak sonlanım, ilaçların gingival bağ dokusu homeostazında kritik rol oynayan transforme edici büyüme faktörü-beta 1 (TGF-β1) sinyal yolağını aktive etmeleriyle ilişkilendirilmektedir (Subramani ve ark. 2013).

Fenitoin, fibroblastlarda TGF-β1 ekspresyonunu artırıp nükleer translokasyonu tetikleyerek kolajen sentezini uyaran genlerin transkripsiyonunu hızlandırırken, aynı zamanda matriks metalloproteinazların (MMP) ekspresyonunu baskılayarak kolajen yıkımını azaltır (Subramani ve ark. 2013, Yamada ve ark. 2000). Fenitoin, nükleer faktör-kappa B (NF-κB) sinyal yolağını aktive ederek sitokin ekspresyonunu artırır (Arabacı ve ark. 2014). Plazma yarılanma ömrü yaklaşık 22 saat olmakla birlikte, yüksek lipofilisitesi nedeniyle geniş bir dağılım hacmi ile uzun süreli birikim gösterir. Bu özellik, fenitoinin gingival dokuda yüksek konsantrasyonlarda bulunabilmesine ve ilaç kesildikten sonra bile büyümenin aylarca gerilememesine neden olur (McLaughlin ve ark. 1995).

Siklosporin A ise, TGF-β1 üretimini doğrudan stimüle etmenin yanı sıra, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) gibi sitokinlerin salınımını da artırarak fibroproliferatif süreci güçlendirir (Yoshida ve ark. 2005). Bir diğer önemli etkisi, gingival epitel bariyer fonksiyonunu bozarak, subgingival mikrobiyal ürünlerin bağ dokusuna daha kolay penetre olmasına zemin hazırlamasıdır (Imagawa ve ark. 2023). Bu durum, siklosporin A kullanan hastalarda şiddetli inflamatuar komponentli büyümelere neden olmaktadır. Ayrıca siklosporin A, osteoklast aktivitesini indirekt olarak artırarak, eşlik eden periodontal kemik kaybının hızlanmasına da katkıda bulunabilir (Imagawa ve ark. 2023). Plazma yarılanma ömrü 8-24 saat olup, %90'dan fazlası plazma proteinlerine bağlanır ve eritrositlerde yüksek konsantrasyonlarda bulunur; bu durum, gingival dokuda ölçülen konsantrasyonların yüksek olmasına yol açar (Sasano ve ark. 2017).

Ca^{2+} kanal blokerleri ise, hücre içi Ca^{2+} homeostazını değiştirerek α2-integrin ekspresyonunu upregüle eder; bu durum fibroblastların ECM'e olan adezyonunu güçlendirir ve kollajen sentezinde artışa yol açar. Ca^{2+} kanal blo-

kerleri, fibroblast proliferasyonunu ve anjiyogenezi destekler; büyümenin vaskülarizasyonunda da artışa yol açar (Ju ve ark. 2000). Ayrıca, proinflamatuar sitokinlerin üretimini modüle ederek, lokal inflamatuar ortamın fibroproliferatif bir fenotipe kaymasına neden olur (Chen ve ark. 2023). Ca^{2+} kanal blokerleri arasında yarılanma ömrü ve doku dağılımı önemli farklılıklar gösterir. En yaygın kullanılan nifedipin kısa yarılanma ömrüne sahiptir ancak yüksek doku afinitesi ve geniş dağılım hacmi nedeniyle kronik kullanımda dokularda birikir; amlodipin ise uzun yarılanma ömrüne sahiptir ancak yüksek lipofilisitesi gingival fibroblast membranlarında yüksek konsantrasyonlarda birikmesine ve uzun süreli farmakodinamik etki göstermesine neden olur (Speroni ve ark. 2025). Bu farmakokinetik farklılıklar nedeniyle gingival hiperplazi riski açısından en büyük risk nifedipin ile ilişkilendirilmektedir (Speroni ve ark. 2025). Uzun yarılanma ömrüne sahip ilaçlar, kısa yarılanma ömrüne sahip olanlara göre daha belirgin ve uzun süreli büyümeye yol açmaktadır; ancak kısa yarılanma ömrüne sahip ilaçlarda da kronik kullanım ve yüksek dozlar dokuda birikime ve benzer şiddette büyümelere neden olabilir.

Fenitoin ile tedavi edilen yetişkinlerin %50'sinde, siklosporin ile tedavi edilenlerin %30'unda ve nifedipin ile tedavi edilenlerin %20'sinde diş eti büyümesi görüldüğü tahmin edilmektedir (Doufexi ve ark. 2005). Bu ilaçların meydana getirdikleri moleküler değişimlerin klinik yansıması olan gingival hiperplaziler yalnızca estetik bir sorun olmanın ötesinde; artan plak retansiyonu, yetersiz oral hijyen uygulaması ve derin periodontal ceplerin oluşumu aracılığıyla periodontal hastalığı şiddetlendirir; ayrıca ara yüz temizliğinin fiziksel olarak engellenmesi gibi sorunlara da yol açarak süreci kısır bir döngü haline getirebilir. Ayrıca, büyümenin oklüzal travmaya neden olduğu durumlarda diş mobilitesi ve migrasyon da gözlenebilir. Büyümenin şiddeti, ilacın dozu, kullanım süresi, hastanın genetik yatkınlığı ve eşlik eden plak kontrolü düzeyine göre bireyler arasında önemli farklılıklar gösterir. Yetersiz plak kontrolü olanlarda büyüme hızla ilerler; bu hastalarda lokal faktörler durumu şiddetlendirebildiği için değerlendirilmelidir. Ayrıca bu hiperplazi, bireysel genetik varyasyonlarla ilişkilidir; TGF-β1 ve IL-1 gen polimorfizmleri, yatkınlıkta belirleyici rol oynar (Ramirez- Ramiz ve ark. 2017).

İlaca bağlı gingival büyüme, yönetimi multidisipliner yaklaşım ve aşamalı tedavi protokolleri gerektiren karmaşık bir durumdur. İlk aşama tedavi yaklaşımı, öncelikle ilacın dozunun veya türünün ilgili medikal hekim ile konsültasyon sonucu riski daha düşük olan bir alternatif ile değiştirilmesini, ardından profesyonel mekanik debridman ve optimal plak kontrolü eşliğinde takibi içerir (Snaz ve ark. 2020, Nibali ve ark. 2026). İlaç değişikliği, büyümenin gerilemesinde en etkili yaklaşımdır ve genellikle birkaç ay içinde belirgin iyileşme sağlar. Plak kontrolü zorlaşabileceğinden, hasta evde uygulayacağı oral hijyen prosedürleri konusunda motive edilmelidir. Bu yaklaşımlara yanıt vermeyen, fonksiyonel veya estetik soruna sahip olgularda, gingivektomi

veya gingivoplasti müdahaleleri gerekebilir; ancak ilaç kullanımı devam ettiği sürece nüks oranları %50'ye yaklaşabilir (Mawardi ve ark. 2021). Ayrıca azalmış folat kullanımının fenitoin ile ilişkili gingival hiperplaziden sorumlu olmasına bağlı olarak, bu hastalarda folik asit takviyesi büyümeyi kısmen azaltabilmektedir (Nayyar ve ark. 2014). Gingival hiperplaziye neden olan ilaçların tanınması, moleküler temellerinin anlaşılması ve yönetim algoritmalarına hakim olunması, ilaç kullanan hastalarda periodontal sağlığın korunması açısından kritik öneme sahiptir.

2.2. İnflamatuar Sinyal Yollarını ve Sitokin Salınımını Etkileyen İlaçlar

Periodontal ve peri-implant hastalıkların patogenezinde, konak yanıtının şiddeti, süresi ve dokulardaki yıkıcı etkileri, immün sistem hücrelerinin, proinflamatuar sitokinlerin ve inflamatuar sinyal yollarının aktivasyon düzeyine bağlıdır. Non-steroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ) ve kortikosteroidler, inflamatuar sinyal yollarını doğrudan hedef alarak hastalığın seyrini modüle edebilen en önemli farmakolojik ajanlardır. Ancak bu ilaçların etkileri, yalnızca terapötik yararlarıyla sınırlı olmayıp, uzun süreli veya yüksek doz kullanımlarında iyileşme gecikmesi, enfeksiyona yatkınlık ve kemik metabolizmasında bozulmalar gibi olumsuz klinik sonuçlara da yol açabilmektedir (Etikala ve ark. 2019, Sarbu ve ark. 2025).

Periodontal ve peri-implant dokulardaki inflamatuar yanıtın merkezinde, NF-κB sinyal yolağı bulunur. Mikrobiyal uyarılarla aktive olan bu yolak proinflamatuar sitokinlerin, kemokinlerin, MMP ve siklooksijenaz-2 (COX-2) gibi genlerin transkripsiyonunu başlatır. Bu gen ürünleri, bağ dokusu yıkımı, osteoklast aktivasyonu ve kemik rezorpsiyonunun temel aracılarıdır. Bu sinyal kaskadı, NSAİİ tarafından doğrudan ve güçlü bir şekilde inhibe edilir (Ren ve ark. 2023). NSAİİ'in temel etki mekanizması, araşidonik asit metabolizmasındaki COX-1 ve COX-2 enzimlerini inhibe ederek prostaglandin E2 (PGE2), prostasiklin (PGI2) ve tromboksan A2 (TXA2) sentezini azaltmasıdır. PGE2, periodontal hastalığın en güçlü kemik rezorpsiyon uyarıcılarından biridir; Nükleer faktör-κB ligandının reseptör aktivatörü (RANKL) ekspresyonunu artırır ve osteoklast aktivasyonunu tetikler (Tominari ve ark. 2024). Flurbiprofen, naproksen gibi NSAİİ, periodontal hastalık yönetiminde adjuvan tedavi olarak araştırılmış ve deneysel ve klinik çalışmalarda alveolar kemik kaybını azaltmıştır (Williams ve ark. 1989, Carvalho ve ark. 2025). Ancak rutin adjuvan olarak önerilmesinin önünde uzun süreli kullanımda ortaya çıkan gastrointestinal ülserasyon, renal toksisite, kardiyovasküler risk artışı ve trombosit agregasyon inhibisyonuna bağlı kanama riski nedeniyle önemli engeller bulunmaktadır (Ren ve ark. 2023). Periodontal veya implant cerrahisi planlanan hastalarda, NSAİİ kullanımı kanama süresini uzatarak perioperatif kanama komplikasyonlarına yol açabilir; bu nedenle cerrahi öncesinde kullanımı sorgulanmalı ve gerektiğinde ilgili hekimle konsülte edilerek doz ayarlanması yapılmalıdır. Ayrıca, uzun süre kullanımda NSAİİ'in,

kemik iyileşmesi üzerindeki negatif etkileri nedeniyle, implant osseointegrasyonu veya rejeneratif cerrahi gibi kemik iyileşmesinin kritik olduğu durumlarda, NSAİİ kullanımı konusunda dikkatli olunmalı ve mümkünse alternatif analjezikler tercih edilmelidir.

Kortikosteroidler, inflamatuar yanıtın en güçlü farmakolojik baskılayıcılarıdır. Hücre içi reseptörlerine bağlanarak fosfolipaz A2'yi, araşidonik asit salınımını ve dolayısıyla prostaglandin, lökotrien ve tromboksan sentezini ve yanı sıra, geniş bir sitokin yelpazesinin gen transkripsiyonunu inhibe ederler (Smith ve ark. 2025). Kortikosteroidler deskuamatif gingivitis, liken planus gibi otoimmün-mukokutanöz hastalıklarda, topikal veya sistemik olarak kullanılmaktadır. Şiddetli inflamatuar yanıtın eşlik ettiği periodontitis olgularında, sistemik kortikosteroidlerin kısa süreli ve düşük dozda adjuvan kullanımı, mekanik tedaviye yanıtı destekleyebilir (Sfetcu ve ark. 2021). Ancak, bu yaklaşımın rutin klinik pratikteki yeri, uzun süreli veya yüksek doz kortikosteroid kullanımına bağlı yara iyileşmesinde ve kemik metabolizmasındaki bozulmalar gibi olumsuz etkileri nedeniyle sınırlıdır. Kortikosteroidler osteoblast aktivitesini azaltır, osteoklast ömrünü uzatır ve RANKL/OPG oranını artırarak alveolar kemik kaybını hızlandırır (Henning ve ark. 2022). Bu nedenle cerrahi işlemler sonrası sistemik kortikosteroid uygulamasının rejeneratif prosedürlerde ve implant osseointegrasyon sürecine etkisi dikkatle değerlendirilmelidir. Tüm bunlara ek olarak 3 haftadan uzun süreli ve/veya yüksek doz kortikosteroid kullanan hastalarda, özellikle cerrahi girişim öncesinde hipotalamik-hipofizer-adrenal aks baskılanması (adrenal supresyon) riski bulunmaktadır (Seo 2021). Bu hastalarda, cerrahi stres anında yeterli endojen kortizol yanıtı oluşamayabilir, işlem öncesi ve sırasında stres dozu steroid uygulaması gerekebilir.

NSAİİ ve kortikosteroidler, periodontal ve peri-implant hastalıkların seyrini modüle edebilen farmakolojik araçlardır. Uzun süreli kullanımlarında ortaya çıkan etkileri nedeniyle bu ilaçların kontrollü kullanılması gerekmektedir. Klinik başarı, ilacın dozu, kullanım süresi, hastanın sistemik durumu ve planlanan tedavi prosedürünün değerlendirilmesi ve multidisipliner yaklaşım ile mümkündür.

2.3. Kemik Metabolizmasını Etkileyen Ajanlar

Antiresorptif ajanlar osteoblast-osteoklast dengesini farmakolojik olarak modüle etmektedir. Bu ilaçlar çene kemiklerinde ciddi bir komplikasyon olan ilaçla ilişkili çene osteonekrozu (MRONJ) ve implant osteointegrasyonu üzerinde olumsuz etkiler ile ilişkilendirilmektedir. MRONJ, patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, güncel hipotezler aşırı osteoklast inhibisyonu, anjiyogenez inhibisyonu, enfeksiyon ve inflamasyon, yumuşak doku toksisitesi ve immün fonksiyon bozukluğuna odaklanmaktadır (Boston ve ark. 2023). Bu nedenle, bu ajanlar periodontal/peri-implant yönetimin en

kritik farmakolojik risk faktörlerinden biri haline gelmiştir. AAOMS (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons) kılavuzu antiresorptif ilaç kullananların tamamının MRONJ açısından riskli olduğunu bildirmektedir (Ruggiero ve ark. 2022). Riskin şiddeti ilacın veya intravenöz (IV) kullanımı, kaç yıldır kullanıldığı, ek risk faktörünün varlığı (kortikosteroid kullanımı, diyabet, sigara, immünsupresyon varlığı) ve yapılacak cerrahi işlemin invazivite durumu dikkate alınarak belirlenmelidir.

Bifosfonatlar, osteoklast fonksiyonunu baskılayarak ve oral epitel üzerinde doğrudan sitotoksik etkisi ile normal kemik remodelingini durdurur, dokuları enfeksiyona yatkın hale getirir (Boston ve ark. 2023). Bu ilaçlar pirofosfat analogları olup, kemikteki hidroksiapatite yüksek afinite ile bağlanarak kemik yüzeyinde birikirler. Kemik rezorpsiyonu sırasında osteoklastların enzimatik aktivitesini inhibe eder ve apoptozlarını tetikler. Nitrojen içeren bifosfonat olan zoledronik asit en güçlü antiresorptif etkiye sahip olan ajandır (Lawson ve ark 2010). Bifosfonatların kemikteki yarılanma ömrü, plazma yarılanma ömründen tamamen farklıdır ve klinik etkileri açısından bu ayrım kritiktir. Plazma yarılanma ömürleri kısa olmakla birlikte, kemik dokusuna bağlandıktan sonraki kemik yarılanma ömürleri yıllar sürebilir. Bu uzun kemik yarılanma ömrü, bifosfonatların terapötik etkilerinin uzun sürmesini sağlarken, aynı zamanda MRONJ gibi geç dönem komplikasyonların ilaç kesildikten yıllar sonra bile ortaya çıkabilmesine neden olur (Santora ve Sharma 2020). Kemikte biriken bifosfonat miktarı, kümülatif doza ve kullanım süresine bağlı olarak artar; bu nedenle, uzun süreli bifosfonat kullanan hastalarda MRONJ riski yükselir.

Denosumab, RANKL'ye bağlanan ve RANK-RANKL etkileşimini bloke eden tam insan monoklonal antikorudur. Bifosfonatlardan farklı olarak kemik mineraline bağlanmaz; dolayısıyla kemikte birikmez (Lacey ve ark. 2012). Ancak, farmakodinamik etkisi uzun sürelidir ve ilaç kesildikten sonra rebound etki (hızlı kemik kaybı) görülebilir. Denosumab, bifosfonatlardan farklı olarak geri dönüşümlüdür; kesildikten sonra etkisi 6-12 ay içinde azalır, ancak MRONJ riski bifosfonatlara benzer şekilde devam eder. En yüksek MRONJ riski, IV bifosfonatlar ve denosumab ile onkolojik dozlarda kullanımda görülür (Sharma ve ark 2023). Oral bifosfonatlarda ve osteoporoz tedavisinde risk daha düşüktür ancak uzun yıllar kullanımda risk artar. Anti-anjiyojenik ilaçlar da MRONJ riski ile ilişkilendirilmektedir. Bu grupta yer alan vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) inhibitörleri, kemik dokusunun vaskülarizasyonunu azaltır; bu da iskemik nekroza yol açar (Aguirre ve ark. 2025).

Kemik metabolizmasını etkileyen ilaç kullanan hastalarda periodontal ve peri-implant tedavi planlaması, MRONJ riski nedeniyle özel dikkat gerektirir. Önceden var olan, kemik açığa çıkmadan ortaya çıkan erken evre MRONJ ile periodontitis arasında ayrım hekimler için önemli bir klinik zorluk teşkil etmektedir. MRONJ, başlangıçta diş mobilitesi olarak kendini gösterebilir ve

potansiyel olarak yanlış periodontitis teşhisine yol açabilir. Hatalı periodontitis teşhisine bağlı olarak diş çekimi gerçekleştirilebilir. Daha sonra meydana gelen MRONJ hatalı bir şekilde, diş çekimi kaynaklı olarak tanımlanabilir. Klinik olarak, her iki durum da benzer özelliklere sahip olmakla birlikte, ayrım için pulpa vitalite durumunun, cep lokalizasyonunun ve lamina duranın değerlendirilmesi teşhiste kilit noktadır (Wei ve ark. 2025). Periodontitisten etkilenen dişler tipik olarak normal pulpa yanıtları gösterirken, MRONJ'den etkilenen dişlerde pulpa nekrozu görülebilir (Kiho ve ark. 2020). Önemli diğer bir ayırt edici faktör de, periodontal cep lokalizasyonudur; periodontitiste cep, alveoler kemik ile kök yüzeyi arasında oluşurken, MRONJ'de diş eti ile alveoler kemik arasında gelişir ve altta yatan kemiksel etiyolojiyi yansıtır (Ruggiero ve ark. 2022). Ayrıca, MRONJ'den etkilenen dişler kemik rezorpsiyonu göstermez ve lamina dura kalınlaşması gösterebilir (Kim ve ark. 2020). Bu nedenle, önceden var olan MRONJ'u tanımlamak klinik karar süreci için oldukça kritiktir.

MRONJ risk yönetiminde preoperatif olarak ilacın türü, dozu, kullanım süresi ve uygulama yolu sorgulanmalıdır. Onkolojik nedenle yüksek doz IV antiresorptif alan, radyoterapi öyküsü, kortikosteroid + antiresorptif kombinasyonu kullanımı gibi ek faktörler içeren yüksek riskli hastalarda elektif implant cerrahisi ve komplikasyon oranı yüksek olan rejeneratif girişimler önerilmez (Yu ve ark. 2025). Diş çekimleri ve cerrahi girişimler mümkünse konservatif tedavilerle ikame edilmelidir. Zorunlu cerrahi işlemlerde, ilgili hekim ile konsültasyon yapılarak, antibiyotik profilaksisi ve klorheksidin gargara eşliğinde, minimal travmatik teknikler ve primer sütürasyon uygulanarak gerçekleştirilmelidir. Osteoporoz nedeniyle oral bifosfonat kullanan hastalarda, kullanım süresi 3-5 yıldan kısa ise ve ek risk faktörü yoksa, dental cerrahi güvenli kabul edilir, cerrahi öncesi veya sonrası ilaç tatili gerekli değildir (Scottish DCEP 2017). Ek risk faktörlerinin eşlik ettiği orta risk grubunda ise rejeneratif girişimlerden kaçınılmalı; mümkünse implant cerrahisi, rejenerasyon gerektirmeyen (ör. kısa implant, dar çap implant) şekilde planlanmalıdır. 5 yıldan uzun kullanımda, ilacın 2 ila 3 ay süreyle ilaç tatili yapılması önerilir, ancak bu yaklaşımın etkinliği ilacın etki etme sürelerinin uzunluğu ve osteoporotik değişikliklere neden olması sebebiyle net değildir. Osseointegrasyon beklentisi ve implant başarısızlık riski hasta ile detaylı olarak tartışılmalıdır. Hasta, MRONJ belirtileri açısından sık aralıklarla takip edilmelidir. MRONJ gelişimi durumunda ise ilgili ilacın kullanımı multidisipliner olarak yönetilmelidir. Farmakolojik ve cerrahi yönetimine adjuvan tedavi olarak hiperbarik oksijen tedavisi kullanılabilir.

Kemik metabolizmasını etkileyen ajanlar MRONJ riski nedeniyle periodontal/peri-implant hastalık yönetimde en kritik farmakolojik risk faktörleri arasındadır. Klinik başarı, detaylı anamnez, risk düzeyine göre bireyselleştirilmiş multidisipliner yaklaşım, minimal travmatik cerrahi teknikler, primer sütürasyon, uzun dönemli takip ve hastanın eğitimi ile mümkündür.

2.4. Hemostaz ve Koagülasyonu Etkileyen İlaçlar

Kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler olaylar ve venöz tromboemboli gibi durumların tedavisinde yaygın olarak kullanılan antikoagülan ve antiagregan ilaçlar periodontal ve peri-implant cerrahiler sırasında, koagülasyon kaskadının farklı basamaklarını hedef alarak kanama riskini artırabilmektedir. Bu ilaçların primer etkisi hemostaz üzerine olsa da, anjiyogenez ve vasküler permeabilite üzerinde de etkileri vardır.

Varfarin koagülasyon faktörlerinin ve doğal antikoagülan proteinlerin karboksilasyonunu inhibe eden bir K vitamini antagonistidir. İnhibisyon, bu faktörlerin fonksiyonel hale gelmesini engeller ve antikoagülan etki oluşturur. Varfarinin antikoagülan etkisi, koagülasyon faktörlerinin yarılanma ömürlerine bağlıdır; bu nedenle etki 3-5 günde ortaya çıkar ve genellikle cerrahi öncesi 3-5 gün kesilir (Patel ve ark. 2024). İlacın dar terapötik aralığı ve çeşitli gen polimorfizmleri ve diyetle K vitamini alımı gibi faktörlere bağlı oluşan bireyler arası büyük farmakokinetik varyasyon, sık INR takibi ve doz ayarlamasını zorunlu kılar ve klinik yönetimini karmaşık hale getirir. Varfarin, endotel hücreleri üzerindeki spesifik reseptörlere bağlanıp hücre proliferasyonunu destekleyen proteinleri baskılayarak anjiyogenezin azalmasına ve yara iyileşmesinin gecikmesine neden olabilir. Ayrıca, damar duvarındaki proteinleri inhibe etmesi, vasküler kalsifikasyonu artırabilir ve mikrosirkülasyonu olumsuz etkileyebilir (Elango ve ark. 2021).

Direkt etkili yeni nesil oral antikoagülanlar (DOAK) koagülasyon kaskadının spesifik enzimlerini doğrudan hedef alan sentetik küçük moleküllerdir. Varfarine göre daha öngörülebilir farmakokinetik profilleri, sabit doz uygulaması, minimal ilaç-gıda etkileşimi nedeniyle kullanımları giderek yaygınlaşmaktadır (Kumbhani ve ark.2026). Bu gruptan olan Dabigatran, doğrudan trombine bağlanarak, fibrinojenin fibrine dönüşümünü, trombosit agregasyonunu ve trombinle aktive edilebilen fibrinoliz inhibisyonunu bloke eden yarılanma ömrü 12-17 saat arasında olan bir ajandır (Eisert ve ark. 2010). Bu ilaçların periodontal ve peri-implant cerrahi işlemler öncesinde kullanımı kanama risk düzeyinin durumuna göre belirlenmelidir (ADA 2025). DOAK'ların anjiyogenezdeki etkileri daha az araştırılmıştır; ancak dabigatranın endotel hücre proliferasyonunu ve vasküler düz kas hücre migrasyonunu modüle edebileceğine dair bulgular bulunmaktadır (Elango ve ark. 2021).

Direkt Faktör Xa İnhibitörleri, koagülasyon kaskadında trombin oluşumundan hemen önceki basamak olan faktör Xa'yı doğrudan ve geri dönüşümlü olarak inhibe ederler. Faktör Xa inhibisyonu, trombin oluşumunu bloke ederek protrombin zamanını uzatır. Bu grupta yer alan Apiksaban, böbrek yetmezliğinde az birikim gösterir ve yaşlı hastalarda güvenliği nedeniyle sıklıkla tercih edilir (Byon ve ark. 2019).

Bir antiagregan olan asetilsalisilik asit, COX-1 enzimini geri dönüşümsüz olarak inhibe ederek trombositlerde tromboksan A2 sentezini bloke eder; bu da trombosit agregasyonunun azalmasına ve kanama süresinin uzamasına neden olur. Asetilsalisilik asidin plazma yarılanma ömrü 15-20 dakika gibi çok kısa olmakla birlikte farmakodinamik etkisi trombosit ömrüne bağlı olarak 7-10 gün devam eder (Patrono 2023). Düşük doz olarak (75-100 mg/gün) kardiyak profilakside yaygın kullanılırken, yüksek dozu analjezik ve antiinflamatuar amaçlarla kullanılır (Cofer ve ark 2022). Asetilsalisilik asidin COX-2'yi inhibe ederek prostaglandin sentezini azaltması dolaylı olarak VEGF ekspresyonunu ve anjiyogenezi baskılayabilir (Shtivelband ve ark. 2023). Antiagreganların vasküler permeabilite üzerine doğrudan etkileri sınırlıdır; ancak trombositlerin, VEGF, PDGF ve TGF-β gibi anjiyojenik faktörlerin salınımındaki kritik rolü nedeniyle, trombosit fonksiyonunun inhibisyonu, iyileşme dokusunun vaskülarizasyonunu dolaylı olarak etkileyebilir.

Klopidogrel ve prasugrel, P2Y12 reseptörünü inhibe ederek trombosit agregasyonunu bloke eden tiyenopiridin türevleridir. Tikagrelor ise siklopentiltriazolopirimidin sınıfına ait kimyasal bir ajandır. Klopidogrel, prasugrel ve tikagrelorun (aktif metabolitlerinin) yarılanma ömürleri sırasıyla 30 dakika, 7 saat ve 7-12 saat iken, farmakodinamik etkileri 7-10 gün, 5-10 gün ve 3-5 gündür (Teng 2015). Bu ilaçların kullanımı, özellikle koroner stent varlığında stent trombozu riski nedeniyle cerrahi öncesi hekim ile mutlaka konsülte edilmeli; mümkünse cerrahi, ilaç kesimine ihtiyaç duyulmayacak şekilde planlanmalıdır.

Antikoagülan ve antiagregan kullanan hastalarda periodontal ve peri-implant cerrahi planlaması, kanama riski ve tromboembolik risk arasındaki hassas dengenin yönetilmesini gerektirir. Güncel kılavuz, bu hastalarda preoperatif dönemde ilacın türünün, dozunun, kullanım endikasyonunun ve süresinin sorgulanması gerektiğini vurgulamaktadır (ADA 2025). Hastanın, tromboembolik olay açısından risk durumu sorgulanmalıdır (ör. mekanik kalp kapağı varlığı). Varfarin kullanan hastalarda, net bir sınır olmamakla birlikte cerrahi öncesi INR değeri 2.0-3.0 arası ise diş çekimi gibi orta derecede invaziv cerrahiler yapılabilirken, değerin 3.5-4.0'ün üzerinde olduğu durumlarda ise ilgili hekim ile konsültasyon yapılarak cerrahi ertelenmeli veya doz ayarlanmalıdır (AAOM 2016). Yüksek tromboembolik riskli hastalarda, ilacın reçete edildiği hekim tarafından kesilme süresince düşük molekül ağırlıklı heparin ile geçici tedavi uygulanabilir. Büyük kısmı renal yoldan elimine olan DOAK kullanan hastalarda, ilacın son alım zamanı ve böbrek fonksiyonlarının kreatinin klirensi ile değerlendirilmesi önemlidir. Böbrek fonksiyonları azaldıkça ilacın yarılanma ömrü uzar ve kanama riski artar. Kardiyak profilaksi amacıyla düşük doz aspirin, klopidogrel kullanan hastalarda ve diğer ajanlarda, ilaçların yarılanma ömürleri, kanama riskinin büyüklüğü göz önüne alınmalıdır. Rutin diş çekimleri ve küçük cerrahi girişimlerde ilacın kesilmesi genellikle gerekli değildir; ancak büyük cerrahi girişimlerde ilaç kullanımına ara

verilmesine mutlaka hekim ile birlikte karar verilmelidir. Perioperatif olarak minimal travmatik cerrahi teknikler, vazokonstrüktörlü lokal anestezikler ve lokal hemostatik ajanlar kullanılmalı, alan primer süturasyon ile kapatılmalıdır. Cerrahi sonrası kompresyon, soğuk uygulama, sert gıdalardan kaçınma, sıcak içeceklerden uzak durma ve fiziksel aktivitenin sınırlanması önerilebilir. Riski yüksek hastalarda postoperatif 24-48 saat içinde kanama kontrolü değerlendirilmelidir. İlaç kullanımı devam eden hastalarda, cerrahi sonrası geç kanamalar (ör. 5-7. günlerde) da görülebileceğinden hasta bilgilendirilmeli ve gerektiğinde iletişim sağlanmalıdır. İlaç kullanımı kesildiyse, hekimi ile koordinasyon sağlanarak ilacın ne zaman tekrar başlanacağı belirlenmelidir.

Hemostaz ve koagülasyon kaskadını hedef alarak cerrahi işlemlerde kanama riskini artıran bu ilaçlar, anjiyogenez ve vasküler permeabilite üzerindeki dolaylı etkileri nedeniyle yara iyileşmesi ve kemik remodelingi de etkileyebilir. Bu hastalarda kişiselleştirilmiş cerrahi planlama, multidisipliner yaklaşım ve uzun dönem takip esastır.

2.5. Tükürük Sekresyonunu ve Oral Mikrobiyotayı Etkileyen İlaçlar

Uyarılan tükürük akış hızının ≤0,5 ila 0,7 mL/dk ve uyarılmamış tükürük akış hızının ≤0,1 mL/dk olması hiposalivasyon olarak tanımlanır (Sreebny ve Vissink 2010). Hiposalivasyona bağlı gelişebilen xerostomi, periodontal ve peri-implant sağlığı doğrudan ve dolaylı olarak etkileyen ciddi bir klinik durumdur. Bu durum, gıda ve plak birikiminin fiziksel olarak temizlenmesini zorlaştırır; diş ve implantla ilişkili yüzeylerde mikrobiyal dental biyofilm birikimine ve mekanik temizlik zorluğuna neden olur. Tükürük azalmasına bağlı antimikrobiyal etki azalır, pH düşer, asidik ortam mikroorganizmaların büyümesini destekleyerek mikrobiyotada disbiyoz oluşabilir, çürük, periodontal ve peri-implant hastalık riski artabilir. Epitelyal migrasyon ve yara iyileşmesi için gerekli büyüme faktörlerini içeren tükürüğün azalması, cerrahi sonrası iyileşmenin gecikmesine ve enfeksiyon riskinin yükselmesine yol açar (Brand ve ark. 2014). Antidepresanlar ve antipsikotikler başta olmak üzere birçok ilaç tükürük bezlerinin muskarinik ve adrenerjik reseptörleri aracılığıyla uyarılmasını engelleyerek veya doğrudan tükürük bezi asiner hücrelerinde toksik etki göstererek hiposalivasyon ve xerostomiye neden olur (Wolff ve ark. 2017).

Trisiklik antidepresanlar (TSA), M1 ve M3 muskarinik reseptörleri üzerinde güçlü antagonist etki göstererek tükürük bezlerinde asetilkolin aracılı tükürük salgılanmasını bloke eder; bu antikolinerjik etki de ağız kuruluğuna yol açar (Filho ve ark. 2026). Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), serotonin taşıyıcısını inhibe ederek sinaptik serotonin seviyesini artırırlar. Artan serotonin, dolaylı yoldan tükürük salgısını azaltır. SSRI'ların xerostomi yapma potansiyeli TSA'lara göre daha düşüktür (Johnson ve ark. 2016). Antipsikotik ilaçlar, dopamin reseptör antagonizması yoluyla etki gösterir. Bu ilaçların çoğu belirgin antikolinerjik etkiye sahiptir ve xerostomiye neden olur (Arany ve ark. 2021).

Xerostomiye neden olduğu bilinen ilaç kullanan hastalarda detaylı anamnez alınmalı, hastanın kullandığı ilaçlar sorgulanmalı, xerostomi süresi ve şiddeti değerlendirilmelidir. Hastanın periodontal/peri-implant hastalık bulguları ve çürük sayısı gibi genel ağız bulguları kaydedilmeli ve takip edilmelidir. İlgili ilacın konsültasyon sonucu değiştirilmesi veya dozunun azaltılması gündeme alınabilir. Konsültasyon ile pilokarpin veya sevimelin gibi kolinerjik agonistler reçete edilebilir. Semptomatik tedavi olarak yapay tükürük preparatları, sık su içme ve şekersiz sakız çiğneme, oral nemlendirici ajanların kullanımı önerilebilir. Ancak, yan etkiler (terleme, sık idrara çıkma, gastrointestinal rahatsızlık) ve kontrendikasyonlar (kontrolsüz astım) açısından dikkatli olunmalıdır. Bu hastalar asidik veya şekerli içeceklerden kaçınmalı, ksilitol içeren ürünlerin kullanımı teşvik edilmelidir. Dental, periodontal/peri-implant bakım seansları sık aralıklarla planlanmalı, evde oral hijyen eğitimi vurgulanmalıdır. Bu hastalarda klorheksidin gargara kullanımının kuru mukozada tahriş edici olabileceği için hasta uyarılmalı ve gargara kullanımı en fazla iki hafta ile sınırlı olmalıdır. Periodontal cerrahi planlanacaksa, postoperatif iyileşmenin gecikebileceği ve enfeksiyon riskinin artabileceği hasta ile paylaşılmalı; cerrahi sonrası sık kontroller yapılmalıdır.

Tükürük sekresyonunu ve oral mikrobiyotayı etkileyen ilaçlar, periodontal hastalık, peri-implantitis, çürük ve yara iyileşmesinde gecikme riskini artırır. Klinik yönetim, multidisipliner yaklaşım, semptomatik tedavi ve sık periodontal/peri-implant kontrolleri gerektirir.

2.6. Yara İyileşmesini Olumsuz Etkileyen Kemoterapötik Ajanlar ve Hedefe Yönelik Moleküller

Kanser tedavisinde kullanılan geleneksel kemoterapötik ajanlar, hedefe yönelik moleküller ve anjiyogenez inhibitörlerinin periodontal ve peri-implant dokular üzerinde çok yönlü ve geri dönüşümsüz etkileri olabilir. Geleneksel kemoterapötik ilaçlar, hızla bölünen hücreleri hedef alır ve DNA sentezi, replikasyonu veya mitozu bozar. Bu ilaçların oral etkileri, oral epitel hücreleri ve kemik iliği hücreleri üzerinde belirgindir. Bazal epitel hücrelerinin DNA sentezini inhibe ederek epitelyal atrofi, ülserasyon, eritem ve mukozite neden olur (Naidu ve ark. 2004). Ek olarak kemoterapinin neden olduğu nötropeni, trombositopeni ve anemi enfeksiyon riskini artırır; kanama komplikasyonlarına yol açar (Crawford ve ark. 2024). Ayrıca kemoterapi, baş-boyun radyoterapisi gören hastalarda gelişme ihtimali olan osteoradyonekroz riskini artıran bir faktördür (Lee ve ark. 2025).

VEGF inhibitörleri, tümör anjiyogenezini hedef alan antikanser ajanlardır. Bu ilaçlar, tümör büyümesi ve metastaz için gerekli olan anjiyogenezi bloke eder, vasküler permeabiliteyi azaltır. VEGF inhibitörleri kemik dokusunun vaskülarizasyonunu azaltarak osteonekroza zemin hazırlar; ayrıca osteoblast ve osteoklast fonksiyonlarını da modüle eder. VEGF inhibitörleri, antiresorp-

tifler ile birlikte kullanıldığında MRONJ riski artar (Kim ve ark. 2020). Bu ilaçları kullanan uygun hastalarda, zorunlu dental cerrahi girişimler öncesinde yarılanma ömürleri ve yara iyileşme süreci dikkate alınarak ilacın modifikasyonu değerlendirilmelidir.

Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) inhibitörleri, EGFR sinyal yolağını bloke ederek tümör hücre proliferasyonunu ve anjiyogenezi inhibe ederler. Ancak EGFR, oral epitel hücrelerinin proliferasyonu, farklılaşması ve yara iyileşmesinde de kritik rol oynar; inhibisyonu, oral epitelyal rejenerasyonun baskılanmasına, oral mukozada eriteme, atrofiye, ülserasyona ve mukozite yol açabilir (Carrozzo ve ark. 2019).

mTOR inhibitörleri, hücre büyümesi, protein sentezi ve otofaji gibi süreçleri düzenleyen mTOR sinyal yolağını inhibe ederek hücre proliferasyonu, anjiyogenez ve metabolizma üzerinde etki gösterir. Fibroblast proliferasyonunu ve kolajen sentezini baskılayarak bağ doku iyileşmesini olumsuz etkileyebilir. İmmünsupresif etkileri de bulunan bu ajanların; oral ülserasyon, mukozit, tat duyusunda bozulma ve yara iyileşmesinde gecikme gibi oral etkileri bulunur (Carrozzo ve ark. 2019).

Kemoterapötik ajanlar kullanılmaya başlamadan önce, hastanın periodontal ve implant sağlığı değerlendirilmeli ve gerekli dental işlemler tamamlanmalı, implant planlamasının acil olmadığı durumlarda ise kemoterapi sonrasına ertelenmelidir. Gerekli olgularda antibiyotik profilaksisi ihtiyacı değerlendirilmeli ve hastanın onkoloğu ile konsültasyon yapılmalıdır. Aktif tedavi sırasında ise, nötropeni, trombositopeni, mukozit ve enfeksiyon riski göz önünde bulundurulmalıdır. Dental implant cerrahisi, aktif kanser tedavisi sırasında kontrendikedir, ertelenmelidir (Ababneh ve ark. 2023). Kemoterapi sonrası dental girişimlerin zamanlaması ise; hastanın kan tablosunun düzelmesine, kemik iliği supresyonunun ortadan kalkmasına ve kullanılan kemoterapötik ajanın türüne bağlı olarak değişiklik gösterir. Müdahale için beklenmesi gereken ideal süreye dair literatürde henüz tam bir fikir birliği bulunmamakla birlikte radyoterapi basamağının varlığı karar verme sürecini etkilemektedir (Alberga ve ark. 2021).

2.7. Proton pompa inhibitörleri

Proton pompa inhibitörleri (PPİ), gastro-özofageal reflü, gastrit ve gastrik ülser tedavisinde kullanılan, midenin H^+/K^+-ATPaz proton pompasını engelleyerek, midedeki gastrik asit üretimini inhibe eden ilaçlardır. Bu ajanların kemik morfogenetik protein-2 ve -4 gibi büyüme faktörlerinin ekspresyonunu, granülosit ve osteoblast aktivitesini azaltarak kemik iyileşmesini ve implant osseointegrasyonunu olumsuz etkilediği çalışmalarda bildirilmiştir (Al Subaie ve ark.2016, Chrcanovic ve ark. 2017, Wu ve ark. 2017). Mide asiditesinin düşmesine bağlı olarak Ca^{2+} emiliminin azalması da kemik metabolizmasını olumsuz etkiler. Kronik olarak PPİ kullanan hastalarda periodontal ve peri-implant cerrahi kararı dikkatle verilmeli ve hasta konu ile ilgili bilgilendirilmelidir.

3. İlaç kullanımına ve İlaç-ilaç Etkileşimlerine Bağlı Periodontal ve Peri-İmplant Risk Değerlendirmesi, Klinik Yönetim ve Tedavi Stratejileri

Periodontal ve peri-implant hastalıkların başarılı yönetimi hastanın sistemik durumuyla birlikte kullandığı ilaç profilinin kapsamlı bir şekilde analiz edilmesi ile doğrudan bağlantılıdır. Bu değerlendirme, sadece hastanın mevcut ilaçlarını listelemekten çok daha kapsamlı olmalı; ilaçların endikasyonları, dozları, kullanım süreleri, uygulama yolları, son doz alma zamanları, olası yan etkileri ve ilaç-ilaç etkileşimleri multidisipliner bir yaklaşımla sorgulanmalıdır. Polifarmasi durumunda, ilaç-ilaç etkileşim riski daha yüksektir ve değerlendirme daha detaylı yapılmalıdır. Periodontal ve peri-implant dokular üzerinde spesifik etkileri olan ilaçları kullanan hastalar, bu potansiyel riskler yönünden detaylıca analiz edilmelidir. Uygun durumlarda ilaçların etki mekanizmalarıyla ilişkilendirilen INR, PT, kalsiyum, D vitamini, kortizol düzeyi, nötrofil, trombosit sayısı gibi laboratuvar testlerinden bilgi edinilebilir. Ayrıca ilaçların yarılanma ömürleri ilacın kesilmesi veya dozunun ayarlaması kararında belirleyici olduğundan, ilaçlara ait farmakokinetik veriler klinik olarak göz önünde bulundurulmalıdır. Hasta; kullandığı ilaca, doza, kullanım süresine, sistemik durumuna ve cerrahi prosedürün invazivite derecesine göre bireyselleştirilmiş bir risk profili çerçevesinde sınıflandırılabilir. Cerrahi öncesi ilaç profili değerlendirmesi, hastanın medikal hekimi ile paylaşılmalı ve planlaması multidisipliner yapılmalıdır. İlaçların etkilerini başarılı ve güvenli bir şekilde yönetebilmek için cerrahi tekniklerin modifikasyonu ve postoperatif yakın izlem gerekebilir.

4. Farmakolojik Risk Faktörleri ve İlaç Yönetimi Yaklaşımlarına Yönelik Güncel Kılavuzlar ve Klinik Karar Verme Süreci

Periodontal ve peri-implant hastalıkların yönetiminde farmakolojik risk faktörlerinin sistematik olarak değerlendirilmesi, uluslararası kılavuzların klinik pratiğe entegrasyonu ile mümkündür. AAP ve AO gibi uluslararası otoriteler, farmakolojik risk faktörlerinin periodontal ve peri-implant tedavi planlamasındaki önemini vurgulamaktadır (Wang ve ark. 2025).

AAP ve EFP ortaklığında düzenlenen Dünya Çalıştayı, periodontitis sınıflandırmasında köklü bir değişiklik yaparak, evre ve derece temelli olan ve risk faktörlerinin göz önünde bulundurulduğu bir sistem oluşturmuş ve kişiselleştirilmiş tedavi planlamasını mümkün kılmıştır (Papapanou ve ark. 2018, Tonetti ve ark. 2018). Bu sistem risk faktörlerine sahip hastalarda periodontitisin hassas bir şekilde değerlendirilmesini ve daha iyi yönetilmesini sağlayabilir. Bu sınıflandırmada yer alan diyabet ve sigara kullanımı dışında osteoporoz gibi önerilen risk faktörlerinin olduğu da bilinmektedir (Saleh ve ark.2025). Sistemik hastalıklar ve tedavileri için kullanılan ilaçlar, periodontal hastalığın evre ve derecesini etkileyebilir. Örneğin, uzun süreli kortikosteroid kullanımı konak immün yanıtını modüle ederek hastalığın daha agresif

seyretmesine ve hastanın derecesinin artmasına neden olabilir. İlaç kullanımına bağlı gingival büyüme, plak retansiyonunu artırarak periodontal hastalığın şiddetlenmesine zemin hazırlar, hastalığın ilerleme hızını etkileyebilir ve hastalık derecesini artırabilir. Uzun süreli antiresorptif ajan kullanımı, cerrahi sonrası gelişebilecek MRONJ riski nedeniyle rejeneratif girişimler gibi tedavi seçeneklerini sınırlandırabilir; bu durum vakanın karmaşıklık düzeyini artırarak hastalığın klinik evresinin yükselmesine yol açabilir. Sonuç olarak, AAP/EFP 2017 periodontitis sınıflandırması, farmakolojik risk faktörlerini doğrudan bir kriter olarak içermese de, derece ve evre belirlemesi, doğru risk sınıflaması ve kişiselleştirilmiş tedavi planlaması için dolaylı ve kritik bir role sahiptir.

EFP tarafından yayımlanan S3 düzeyi klinik uygulama kılavuzu, periodontal tedavide basamaklı, kanıta dayalı bir yaklaşımı benimsemekte ve mevcut en yüksek düzeydeki bilimsel kanıtları ve uzman görüşlerini birleştirerek, net ve uygulanabilir öneriler sunmaktadır (Sanz ve ark. 2020). Özellikle NSAİİ ve bifosfonat kullanımına ilişkin değerlendirilmeleri konu alır.

AO ve AAP ortaklığında yayımlanan güncel rapor ise peri-implant hastalıklar ve durumlar için kapsamlı bir risk değerlendirmesi ve tedavi protokolleri sunmuş, güncel standartları belirlemiştir (Wang ve ark. 2025). Raporda peri-implant hastalık risk faktörleri, risk belirteçleri ve uzman görüşleri detaylandırılmıştır. Bu raporda özellikle antidepresanların peri-implantitisle olası ilişkisine ve implant-peri-implant tedavi planlamasında hastanın ilaç profilindeki risk faktörlerinin değerlendirilmesine vurgu yapılmıştır.

Güncel kanıtlar ışığında klinisyenler, ilaç kullanan hastalarda, ilaçların periodontal/peri-implant dokular üzerindeki potansiyel etkilerini, ilaç-ilaç etkileşimlerini değerlendirmelidir. Her idame seansında hastanın ilaç listesini güncellemeli ve yeni kullanmaya başladığı ilaçları takip edilerek bireyselleştirilmiş basamaklı ve kanıta dayalı bir yol haritası izlemeli, ilaç modifikasyonunun tedavi başarısındaki kritik rolünü bilinerek multidisipliner yaklaşımı benimsemelidir. Bu sayede ilaç kullanan hastalarda tedavi başarısı ve hasta güvenliği artacaktır. Ayrıca hastalar, kullandıkları ilaçların periodontal ve peri-implant tedavi üzerindeki etkileri konusunda bilinçlendirilmelidir.

5. Sonuç ve Gelecek Perspektifleri

Yaşlanan nüfusla birlikte, polifarmasi giderek yaygınlaşmakta ve bu durum periodontal/peri-implant yönetimi daha da karmaşık hale getirmektedir. Multimorbiditeye bağlı birden fazla ve çeşitli ilaçlara maruz kalmak ilaç-ilaç, ilaç-hastalık etkileşimleri ve kümülatif ilaç etkileri gibi öngörülemez ve klinik olarak yönetilmesi zor tablolara yol açmaktadır. Bu noktada, detaylı ve sistematik ilaç anamnezi, başarılı tedavinin kritik bir basamağı olarak öne çıkmaktadır. Periodontal ve peri-implant hastalıkların yönetiminde farmakolojik risk faktörleri, günümüz diş hekimliği pratiğinde göz ardı edilemeyecek kadar önemli bir yer tutmaktadır.

Gelecekte, periodontal ve peri-implant yönetimde farmakolojik risk faktörlerinin daha hassas bir şekilde yönetilmesi, farmakogenomik ve yapay zeka (YZ) destekli karar destek sistemleri ile mümkün olacaktır. Farmakogenomik olarak bireyin genetik yapısının ilaçlara verdiği yanıtı nasıl etkilediği, polimorfizmler gibi genetik varyasyonlar, bireysel ilaç yanıtlarını ve yan etki risklerini belirlemede kritik rol oynar. Tedavi öncesi genetik testlerle hastaların farmakolojik risk profilleri çıkarılabilir ve yüksek riskli hastalarda ilaç ve uygulamasına yönelik modifikasyonlar önerilebilir. 'Tek doz herkese uyar' yaklaşımından uzaklaşarak, kişiselleştirilmiş farmakoterapi ve dolayısıyla daha güvenli ve etkili bir yönetim sağlanabilir. Ayrıca karmaşık farmakolojik risk değerlendirmesinde ve klinik karar verme sürecinde YZ ve makine öğrenmesi algoritmalarından faydalanılabilir. Bu sistemler, hastanın ilaç profilini ve klinik bulgularını entegre ederek, ilgili hekimlere risk sınıflaması sunabilir; risk sınıfına özel veri tabanlı tedavi önerilerinde bulunabilir. Potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerini ve bunların periodontal/peri-implant tedavi üzerindeki etkilerini tespit edip uyarı verebilir, tedavi sonrası iyileşme süreci, implant başarısı, MRONJ gelişimi gibi klinik çıktıların olasılığını, prognozunu belirtebilir. YZ modelleri geniş veri tabanları üzerinde eğitilerek; MRONJ, implant başarısızlığı, periodontal hastalık ilerlemesi gibi klinik çıktıları tahmin eden, yüksek doğrulukta prediktif modeller geliştirilmesine olanak tanıyabilir. Bu sistemler insan faktöründen kaynaklanan hataları minimize edip, elektronik sağlık kayıtları ile entegre çalışarak hasta verilerinin gerçek zamanlı olarak güncellenmesini ve takibini sağlayabilir ve uzun dönem idame protokollerinin kişiselleştirilmesine katkıda bulunabilir. Gelecekte, özellikle geriatrik popülasyonda polifarmasi, potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri ve eşlik eden geriatrik sendromların periodontal ve peri-implant sağlığa olan kümülatif etkilerini bütüncül bir yaklaşımla inceleyen kapsamlı "geriatrik ve odontolojik" çalışmaların literatüre kazandırılması, gelecekteki kanıta dayalı tedavi algoritmalarının şekillenmesinde kritik bir rol oynayacaktır.

KAYNAKÇA

AAOM Clinical Practice Statement: Subject: Management of Patients on Warfarin Therapy. (2016). *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, *122*(6), 702–704. https://doi.org/10.1016/j.oooo.2016.06.015

Ababneh,K.T.,Farook,F.F.,Al Kharashi,T.,Al Arfaj,S.,& Allahim, R. (2023). The knowledge and practices of the absolute and relative dental implant contraindications of general dental practitioners in Riyadh, Saudi Arabia. European Journal of General Dentistry, 12(1), 48–55.

Aguirre, J. I., Croft, S. M., Castillo, E. J., Cruz-Camacho, C. J., & Kimmel, D. B. (2025). Mild antiresorptive activity of an anti-vascular endothelial growth factor A antibody and sunitinib in a rat model of bone resorption. *Bone reports*, *25*, 101837.

Alberga, J. M., Vosselman, N., Korfage, A., Delli, K., Witjes, M. J. H., Raghoebar, G. M., & Vissink, A. (2021). What is the optimal timing for implant placement in oral cancer patients? A scoping literature review. *Oral diseases*, *27*(1), 94–110. https://doi.org/10.1111/odi.13312

Al Subaie, A., Emami, E., Tamimi, I., Laurenti, M., Eimar, H., Abdallah, M.-N., & Tamimi, F. (2016). Systemic administration of omeprazole interferes with bone healing and implant osseointegration: An in vivo study on rat tibiae. J of Clin Per, 43(2), 193-203.

American Dental Association. (2025). *Oral anticoagulant and antiplatelet medications and dental procedures*. ADA Oral Health Topics. https://www.ada.org/resources/ada-library/oral-health-topics/oral-anticoagulant-and-antiplatelet-medications-and-dental-procedures

Arabaci, T., Köse, O., Kizildağ, A., Albayrak, M., Ciçek, Y., & Kara, A. (2014). Role of nuclear factor kappa-B in phenytoin-induced gingival overgrowth. *Oral diseases*, *20*(3), 294–300.

Arany, S., Kopycka-Kedzierawski, D. T., Caprio, T. V., & Watson, G. E. (2021). Anticholinergic medication: Related dry mouth and effects on the salivary glands. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, *132*(6), 662–670.

Boston, B., Ipe, D., Capitanescu, B., Gresita, A., Hamlet, S., Love, R., Hadjiargyrou, M., Huang, C. L., Nusem, I., Miroiu, R. I., Popa-Wagner, A., Warnke, P. H., & Petcu, E. B. (2023). Medication-related osteonecrosis of the jaw: A disease of significant importance for older patients. *Journal of the American Geriatrics Society*, *71*(8), 2640–2652.

Brand, H. S., Ligtenberg, A. J., & Veerman, E. C. (2014). Saliva and wound healing. *Monographs in oral science*, *24*, 52–60. https://doi.org/10.1159/000358784

Byon, W., Garonzik, S., Boyd, R. A., & Frost, C. E. (2019). Apixaban: A Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Review. *Clinical pharmacokinetics*, *58*(10), 1265–1279. https://doi.org/10.1007/s40262-019-00775-z

Carrozzo, M., Eriksen, J. G., Bensadoun, R. J., Boers-Doets, C. B., Lalla, R. V., & Peterson, D. E. (2019). Oral Mucosal Injury Caused by Targeted Cancer Therapies. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs*, *2019*(53), lgz012.

Carvalho, J. S., Ramadan, D., de Carvalho, G. G., de Paiva Gonçalves, V., Pelegrin, Á. F., de Assis, R. P., Brunetti, I. L., Muscara, M. N., Spolidorio, D. M., & Spolidorio, L. C. (2025). Repercussions of Long-Term Naproxen Administration on LPS-Induced Periodontitis in Male Mice. *Journal of periodontal research*, *60*(6), 604–616. https://doi.org/10.1111/jre.13361

Chen, P. H., Chuang, Y. T., Huang, C. F., & Lu, H. K. (2023). Expression of epithelial-mesenchymal transition-associated proteins and proliferating cell nuclear antigen in dihydropyridine-induced gingival overgrowth fibroblasts: A preliminary study. *Journal of dental sciences*, *18*(2), 551–559. https://doi.org/10.1016/j.jds.2022.08.025

Chrcanovic, B. R., Kisch, J., Albrektsson, T., & Wennerberg, A. (2017). Intake of Proton Pump Inhibitors Is Associated with an Increased Risk of Dental Implant Failure. The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants, 32(5), 1097-1102.

Cofer, L. B., Barrett, T. J., & Berger, J. S. (2022). Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Time for a Platelet-Guided Approach. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, *42*(10), 1207–1216. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.122.318020

Crawford, J., Herndon, D., Gmitter, K., & Weiss, J. (2024). The impact of myelosuppression on quality of life of patients treated with chemotherapy. *Future oncology (London, England)*, *20*(21), 1515–1530. https://doi.org/10.2217/fon-2023-0513

Doufexi, A., Mina, M., & Ioannidou, E. (2005). Gingival overgrowth in children: epidemiology, pathogenesis, and complications. A literature review. *Journal of periodontology*, *76*(1), 3–10.

Eisert, W. G., Hauel, N., Stangier, J., Wienen, W., Clemens, A., & van Ryn, J. (2010). Dabigatran: an oral novel potent reversible nonpeptide inhibitor of thrombin. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, *30*(10), 1885–1889.

Elango, K., Javaid, A., Khetarpal, B. K., Ramalingam, S., Kolandaivel, K. P., Gunasekaran, K., & Ahsan, C. (2021). The Effects of Warfarin and Direct Oral Anticoagulants on Systemic Vascular Calcification: A Review. *Cells*, *10*(4), 773. https://doi.org/10.3390/cells10040773

Etikala, A., Tattan, M., Askar, H., & Wang, H. L. (2019). Effects of NSAIDs on Periodontal and Dental Implant Therapy. *Compendium of continuing education in dentistry (Jamesburg, N.J. : 1995)*, *40*(2), e1–e9.

Filho, W. M., Pedroso, A., Alarfaj, A. K., Pereira, K. D. P., Barmak, A. B., & Arany, S. (2026). Impact of TCAs and Gabapentin on Saliva and BMI in Adults With Xerostomia. *Journal of oral rehabilitation*, 10.1111/joor.70227. Advance online publication.

Galarraga-Vinueza, M. E., Pagni, S., Finkelman, M., Schoenbaum, T., & Chambrone, L. (2025). Prevalence, incidence, systemic, behavioral, and patient-related risk

factors and indicators for peri-implant diseases: An AO/AAP systematic review and meta-analysis. *Journal of periodontology*, *96*(6), 587–633. https://doi.org/10.1002/JPER.24-0154

Halasabalu Kalgeri, S., Bheemasamudra Balaraj, S., Shivakumar, A. T., G Doddawad, V., Basapur Vijayakumar, D., H S, S., Aradya, A., Mysore Shankar, P., Doggalli, N., & Bharadwaj, S. R. (2026). Impact of polypharmacy on oral health in the elderly: challenges and management. *Frontiers in dental medicine*, *7*, 1758771.

Henning, P., Conaway, H. H., & Lerner, U. H. (2022). Stimulation of osteoclast formation and bone resorption by glucocorticoids: Synergistic interactions with the calcium regulating hormones parathyroid hormone and 1,25(OH)2-vitamin D3. Vitamins and Hormones, 120, 231-270. https://doi.org/10.1016/bs.vh.2022.04.003

Herrera, D., Berglundh, T., Schwarz, F., Chapple, I., Jepsen, S., Sculean, A., Kebschull, M., Papapanou, P. N., Tonetti, M. S., Sanz, M., & EFP workshop participants and methodological consultant (2023). Prevention and treatment of peri-implant diseases-The EFP S3 level clinical practice guideline. *Journal of clinical periodontology*, *50 Suppl 26*, 4–76.

Imagawa, M., Shinjo, T., Sato, K., Kawakami, K., Zeze, T., Nishimura, Y., Toyoda, M., Chen, S., Ryo, N., Ahmed, A. K., Iwashita, M., Yamashita, A., Fukuda, T., Sanui, T., & Nishimura, F. (2023). Epithelial-to-mesenchymal transition, inflammation, subsequent collagen production, and reduced proteinase expression cooperatively contribute to cyclosporin-A-induced gingival overgrowth development. *Frontiers in physiology*, *14*, 1298813.

Johnsson, M., Winder, M., Zawia, H., Lödöen, I., Tobin, G., & Götrick, B. (2016). In vivo studies of effects of antidepressants on parotid salivary secretion in the rat. *Archives of oral biology*, *67*, 54–60. https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2016.03.010

Ju, Y., Huang, L., Wang, S., & Zhao, S. (2020). Transcriptional Analysis Reveals Key Genes in the Pathogenesis of Nifedipine-Induced Gingival Overgrowth. *Analytical cellular pathology (Amsterdam)*, *2020*, 6128341. https://doi.org/10.1155/2020/6128341

Kiho, K., Sumitomo, S., Tanaka, M., Hasegawa, T., Sakai, C., Takitani, Y., Yoshida, T., & Kawano, S. (2020). Pulpal Disease Arising from Medication-related Osteonecrosis of the Jaw: A Case Report. *Journal of endodontics*, *46*(8), 1149–1154.

Kim, J. E., Yoo, S., & Choi, S. C. (2020). Several issues regarding the diagnostic imaging of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Imaging science in dentistry*, *50*(4), 273–279. https://doi.org/10.5624/isd.2020.50.4.273

Kumbhani DJ, Armbruster AL, Cheng RK, et al. Direct Oral Anticoagulants in Primary and Secondary Prevention of Thrombotic Events: 2026 ACC Scientific Statement. *Journal of the American College of Cardiology*. 2026.

Lacey, D. L., Boyle, W. J., Simonet, W. S., Kostenuik, P. J., Dougall, W. C., Sullivan, J. K., San Martin, J., & Dansey, R. (2012). Bench to bedside: elucidation of the OPG-RANK-RANKL pathway and the development of denosumab. *Nature reviews. Drug discovery*, *11*(5), 401–419.

Lawson, M. A., Xia, Z., Barnett, B. L., Triffitt, J. T., Phipps, R. J., Dunford, J. E., Locklin, R. M., Ebetino, F. H., & Russell, R. G. (2010). Differences between bisphosphonates in binding affinities for hydroxyapatite. *Journal of biomedical materials research. Part B, Applied biomaterials*, *92*(1), 149–155. https://doi.org/10.1002/jbm.b.31500

Lee, K. J., Myoung, H., Kim, S. M., & Seo, M. H. (2025). Risk factors and treatment outcomes in osteoradionecrosis in head and neck cancer patients: a retrospective analysis. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, *51*(5), 284–293.

Mawardi, H., Alsubhi, A., Salem, N., Alhadlaq, E., Dakhil, S., Zahran, M., & Elbadawi, L. (2021). Management of medication-induced gingival hyperplasia: a systematic review. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, *131*(1), 62–72.

McLaughlin, W. S., Ball, D. E., Seymour, R. A., Kamali, F., & White, K. (1995). The pharmacokinetics of phenytoin in gingival crevicular fluid and plasma in relation to gingival overgrowth. *Journal of clinical periodontology*, *22*(12), 942–945.

Naidu, M. U., Ramana, G. V., Rani, P. U., Mohan, I. K., Suman, A., & Roy, P. (2004). Chemotherapy-induced and/or radiation therapy-induced oral mucositis--complicating the treatment of cancer. *Neoplasia (New York, N.Y.)*, *6*(5), 423–431.

Nayyar, A. S., Khan, M., Vijayalakshmi, K. R., Suman, B., Subhas, G. T., Nataraju, B., & Anitha, M. (2014). Phenytoin, folic acid and gingival enlargement: Breaking myths. *Contemporary clinical dentistry*, *5*(1), 59–66.

Nibali, L., Lu, E. M., Paz, H. E. S., Kang, J., Bostanci, N., & Belibasakis, G. N. (2026). Risk Factors and Management of Gingival Enlargement: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of clinical periodontology*, 10.1111/jcpe.70125. Advance online publication. https://doi.org/10.1111/jcpe.70125

Papapanou, P. N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D. H., Flemmig, T. F., Garcia, R., Giannobile, W. V., Graziani, F., Greenwell, H., Herrera, D., Kao, R. T., Kebschull, M., Kinane, D. F., Kirkwood, K. L., Kocher, T., Kornman, K. S., Kumar, P. S., Loos, B. G., … Tonetti, M. S. (2018). Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of periodontology*, *89 Suppl 1*, S173–S182.

Patel S, Singh R, Preuss CV, et al. Warfarin. [Updated 2024 Oct 5]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470313/

Patrono C. (2023). Fifty years with aspirin and platelets. *British journal of pharmacology*, *180*(1), 25–43. https://doi.org/10.1111/bph.15966

Ramírez-Rámiz, A., Brunet-LLobet, L., Lahor-Soler, E., & Miranda-Rius, J. (2017). On the Cellular and Molecular Mechanisms of Drug-Induced Gingival Overgrowth. *The open dentistry journal*, *11*, 420–435. https://doi.org/10.2174/1874210601711010420

Ren, J., Fok, M. R., Zhang, Y., Han, B., & Lin, Y. (2023). The role of non-steroidal anti-inflammatory drugs as adjuncts to periodontal treatment and in periodontal regeneration. *Journal of translational medicine*, *21*(1), 149.

Ruggiero, S. L., Dodson, T. B., Aghaloo, T., Carlson, E. R., Ward, B. B., & Kademani, D. (2022). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws-2022 Update. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, *80*(5), 920–943. https://doi.org/10.1016/j.joms.2022.02.008

Saleh, O., Abdulmunim, A., Aboushakra, I., Shah, M., Hakam, A., Alsabeeha, N. H. M., & Atieh, M. A. (2025). Periodontitis: Grade Modifiers Revisited. *Oral diseases*, *31*(6), 1637–1646. https://doi.org/10.1111/odi.15297

Santora, A.C., Sharma, A. (2020). Bisphosphonates: Mechanisms of Action and Role in Osteoporosis Therapy. In: Leder, B., Wein, M. (eds) Osteoporosis. Contemporary Endocrinology. Humana, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-69287-6_14

Sanz, M., Herrera, D., Kebschull, M., Chapple, I., Jepsen, S., Beglundh, T., Sculean, A., Tonetti, M. S., & EFP Workshop Participants and Methodological Consultants (2020). Treatment of stage I-III periodontitis-The EFP S3 level clinical practice guideline. *Journal of clinical periodontology*, *47 Suppl 22*(Suppl 22), 4–60. https://doi.org/10.1111/jcpe.13290

Sarbu, I., Forna, N. C., Forna, D. A., Vacaru-Carnaru, M., & Budacu, C. (2025). Interactions between dental implantology, oral surgery techniques, and anti-inflammatory drugs used postoperatively. Romanian Journal of Oral Rehabilitation, 17(2).

Sasano, M., Kimura, S., Maeda, I., & Hidaka, Y. (2017). Analytical performance evaluation of the Elecsys® Cyclosporine and Elecsys® Tacrolimus assays on the cobas e411 analyzer. *Practical laboratory medicine*, *8*, 10–17.

Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme. (2017). Oral health management of patients at risk of medication-related osteonecrosis of the jaw. https://www.sdcep.org.uk/published-guidance/mronj-guidance/

Seo K. H. (2021). Perioperative glucocorticoid management based on current evidence. *Anesthesia and pain medicine*, *16*(1), 8–15. https://doi.org/10.17085/apm.20089

Sfetcu, L., Didilescu, A. C., Vlădan, C., Dincă, O., Miricescu, D., Băncescu, G., Bucur, A., & Tribus, L. C. (2021). The Effects of Prednisone/Ketoprofen Administration in Association with Amoxicillin Clavulanate Following Periodontal Surgical Therapy in Patients with Severe Chronic Periodontitis. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, *57*(5), 447.

Sharma, S., Shankar, R., Ravi Kiran, B. S., Breh, R., Sarangi, S., & Kumar Upadhyay, A. (2023). A Narrative Review of Osteonecrosis of the Jaw: What a Clinician Should Know. *Cureus*, *15*(12), e51183. https://doi.org/10.7759/cureus.51183

Shtivelband, M. I., Juneja, H. S., Lee, S., & Wu, K. K. (2003). Aspirin and salicylate inhibit colon cancer medium- and VEGF-induced endothelial tube formation: correlation with suppression of cyclooxygenase-2 expression. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, *1*(10), 2225–2233. https://doi.org/10.1046/j.1538-7836.2003.00446.x

Smith, L. C., Ramar, M., Riley, G. L., 3rd, Mathias, C. B., & Lee, J. Y. (2025). Steroid hormone regulation of immunometabolism and inflammation. *Frontiers in immunology*, *16*, 1654034. https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1654034

Speroni, S., Giuffrè, M., Tura, T., Al Jawaheri, Q. A. S., Antonelli, L., Coccoluto, L., Bortune, G., Sarnelli, F., & Abati, S. (2025). Calcium Antagonist-Induced Gingival Overgrowth: A Case Report and Literature Review. *Diagnostics*, *15*(3), 320.

Sreebny LM, Vissink A. Dry Mouth: the malevolent symptom A clinical guide. Ames: Wiley-Blackwell; 2010.

Subramani, T., Rathnavelu, V., & Alitheen, N. B. (2013). The possible potential therapeutic targets for drug induced gingival overgrowth. *Mediators of inflammation*, *2013*, 639468.

Teng R. (2015). Ticagrelor: Pharmacokinetic, Pharmacodynamic and Pharmacogenetic Profile: An Update. *Clinical pharmacokinetics*, *54*(11), 1125–1138.

Tominari, T., Matsumoto, C., Tanaka, Y., Shimizu, K., Takatoya, M., Sugasaki, M., Karouji, K., Kasuga, U., Miyaura, C., Miyata, S., Itoh, Y., Hirata, M., & Inada, M. (2024). Roles of Toll-like Receptor Signaling in Inflammatory Bone Resorption. *Biology*, *13*(9), 692.

Tonetti, M. S., Greenwell, H., & Kornman, K. S. (2018). Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of periodontology*, *89 Suppl 1*, S159–S172. https://doi.org/10.1002/JPER.18-0006

Tungare, S., & Paranjpe, A. G. (2022). Drug-Induced Gingival Overgrowth. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

Wang, H. L., Avila-Ortiz, G., Monje, A., Kumar, P., Calatrava, J., Aghaloo, T., Barootchi, S., Fiorellini, J. P., Galarraga-Vinueza, M. E., Kan, J., Lin, G. H., Ravida, A., Saleh, M. H. A., Tavelli, L., AO/AAP Consensus Participants, & Rosen, P. S. (2025). AO/AAP consensus on prevention and management of peri-implant diseases and conditions: Summary report. *Journal of periodontology*, *96*(6), 519–541. https://doi.org/10.1002/JPER.25-0270

Wei, L. Y., Chiu, C. M., Kok, S. H., Chang, H. H., Cheng, S. J., Lin, H. Y., Chiu, W. Y., & Lee, J. J. (2025). Risk assessment and drug interruption guidelines for dentoalveolar surgery in patients with osteoporosis receiving anti-resorptive therapy. *Journal of dental sciences*, *20*(2), 729–740. https://doi.org/10.1016/j.jds.2025.02.002

Williams, R. C., Jeffcoat, M. K., Howell, T. H., Rolla, A., Stubbs, D., Teoh, K. W., Reddy, M. S., & Goldhaber, P. (1989). Altering the progression of human alveolar bone loss with the non-steroidal anti-inflammatory drug flurbiprofen. *Journal of periodontology*, *60*(9), 485–490.

Wolff, A.,Joshi, R. K., Ekström, J., Aframian, D., Pedersen, A. M., Proctor, G., Narayana, N., Villa, A., Sia, Y. W., Aliko, A., McGowan, R., Kerr, A. R., Jensen, S. B., Vissink, A., & Dawes, C. (2017). A Guide to Medications Inducing Salivary Gland Dysfunction, Xerostomia, and Subjective Sialorrhea: A Systematic Review Sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI. *Drugs in R&D*,*17*(1),1–28.https://doi.org/10.1007/s40268-016-0153-9

Wu, X., Al-Abedalla, K., Abi-Nader, S., Daniel, N. G., Nicolau, B., & Tamimi, F. (2017). Proton Pump Inhibitors and the Risk of Osseointegrated Dental Implant Failure: A Cohort Study. Clinical Implant Dentistry and Related Research, 19(2), 222-232

Yamada, H., Nishimura, F., Naruishi, K., Chou, H. H., Takashiba, S., Albright, G. M., Nares, S., Iacopino, A. M., & Murayama, Y. (2000). Phenytoin and cyclosporin A suppress the expression of MMP-1, TIMP-1, and cathepsin L, but not cathepsin B in cultured gingival fibroblasts. *Journal of periodontology*, *71*(6), 955–960.

Yoshida, T., Nagata, J., & Yamane, A. (2005). Growth factors and proliferation of cultured rat gingival cells in response to cyclosporin A. *Journal of periodontal research*, *40*(1), 11–19.

Yu, W. W., Digga, E., Luterbach, C., Leader, D., Rao, M., Agarwal, K. A., & Nirmala, N. (2025). *Association Between Outcomes and Dental Services in People Receiving Treatments That Cause Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Rapid Response Review*. Agency for Healthcare Research and Quality (US). https://doi.org/10.23970/AHRQEPC_RAPID_DENTAL_JAW

Bölüm 6

PERİODONTOLOJİDE HYALURONİK ASIT: BİYOLOJİK ETKİLER VE KLİNİK KULLANIM ALANLARI

Ümit TOMBUL[1]

1 Arş.Gör. / Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı/ORCİD:0009-0007-4642-7463

Hyaluronik asit'in moleküler yapısı,biyosentezi ve yıkımı:

Hyalüronik asit (HA), N-asetil-D-glukozamin ve D-glukuronik asitten oluşan tekrarlayan disakkarit birimlerinin β-1,3 ve β-1,4 glikozidik bağlarla birleşmesiyle meydana gelen, sülfatlanmamış doğrusal bir glikozaminoglikandır (Fallacara, Baldini, Manfredini, & Vertuani, 2018).

Diğer glikozaminoglikanlardan farklı olarak HA, başlıca plazma membranında bulunan hyalüronan sentaz enzimleri tarafından sentezlenir. Sentez sırasında aktive monosakkaritler büyüyen glikozaminoglikan zincirine ardışık olarak eklenir (Agarwal, Vk, Prasad, Bhaduri, & Jayaraman, 2019).

HA'nın dokulardaki dağılımı farklılık göstermekle birlikte periodontal dokularda fibroblastlar, periodontal ligament hücreleri, sementoblastlar ve osteoblastlar tarafından sentezlenmektedir. Periodonsiyumda en yüksek düzeyleri dişeti bağ dokusu ve periodontal ligamentte, daha düşük düzeyleri ise sement ve alveoler kemikte bulunmaktadır (Gupta, Lall, Srivastava, & Sinha, 2019).

HA'nın doku dönüşümü lokal metabolik yıkım veya lenfatik sistem aracılığıyla dolaşıma taşınma yoluyla gerçekleşmekte ve biyolojik yarı ömrü yaklaşık 12 saat ile 3 gün arasında değişmektedir (Pratt, 2021). Enzimatik yıkımında başlıca hyalüronidaz, β-N-asetil-heksozaminidaz ve β-D-glukuronidaz görev almakta; yüksek molekül ağırlıklı HA kademeli olarak daha küçük fragmanlara ayrılarak metabolize edilmektedir.

Hyalüronik Asidin Özellikleri:

Higroskopik ve viskoelastik özellikler: HA, yüksek su bağlama kapasitesine sahip higroskopik bir moleküldür; 1 g HA yaklaşık 6 L su bağlayabilmektedir. Bu özelliği sayesinde boşluk doldurma, lubrikasyon ve şok absorpsiyonu gibi işlevler üstlenir. Viskoelastik yapısı ayrıca doku yüzeylerinin korunmasına, hücresel mikroçevrenin düzenlenmesine ve mikroorganizmaların dokulara penetrasyonunun sınırlandırılmasına katkıda bulunabilir (Sutherland, 1998).

Bakteriyostatik etki: Özellikle orta ve düşük molekül ağırlıklı HA'nın yüksek konsantrasyonlarda Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Prevotella oris *ve* Staphylococcus aureus gibi oral bakterilere karşı bakteriyostatik etki gösterebildiği bildirilmiştir (Pirnazar et al., 1999).

Anti-inflamatuar ve antiödematöz etki: HA; prostaglandinler, metalloproteinazlar ve diğer inflamatuar mediyatörlerin uzaklaştırılmasına katkıda bulunarak anti-inflamatuar etki gösterebilir (Laurent & Fraser, 1995). Osmotik özellikleri ve yara iyileşmesini destekleyici etkileri ise antiödematöz aktivitesiyle ilişkilendirilmekte ve mekanik periodontal tedaviye yardımcı bir ajan olarak kullanımını desteklemektedir (Jentsch, Pomowski, Kundt, & Göcke, 2003).

Antioksidan etki: HA, reaktif oksijen türlerini (ROS) temizleyerek oksidatif stresi sınırlandırabilir ve granülasyon dokusundaki ekstrasellüler mat-

riks stabilitesinin korunmasına katkıda bulunabilir (Waddington, Moseley, & Embery, 2000).

Periodontal Tedavide Hyaluronik Asidin Rolü:

Hyalüronik asit (HA), periodontal ligament matriksinin temel bileşenlerinden biri olup, CD44 gibi çeşitli HA bağlayıcı proteinler ve hücre yüzeyi reseptörleri aracılığıyla hücre adezyonu, migrasyonu ve diferansiyasyonu gibi birçok önemli biyolojik süreçte rol oynamaktadır.(Oksala et al., 1995)Ayrıca HA, gingival sulkus sıvısında (GCF) inflamasyonun metaboliti veya tanısal belirteci olarak incelenmiş ve doku büyümesi, gelişimi ve onarım süreçlerinde önemli bir faktör olarak değerlendirilmektedir.(Pogrel, Lowe, & Stern, 1996)

Hyaluronik asit, sahip olduğu biyolojik ve fizikokimyasal özellikler nedeniyle alveolar kemik rejenerasyonunda umut verici bir biyomateryal olarak kabul edilmektedir. HA suda çözünebilen, viskoz, higroskopik ve homeostatik özelliklere sahip bir moleküldür.(Kobayashi, Okamoto, & Nishinari, 1994) Ayrıca immünojenik olmaması, bakteriyostatik etki göstermesi ve yüksek biyouyumluluğa sahip olması, periodontal ve kemik rejenerasyonu uygulamalarında kullanımını destekleyen önemli özelliklerdir.(Ahmadian et al., 2020; Amarnath, Srinivas, & Ramamurthi, 2006; Zamboni, Wong, & Collins, 2023)

HA'nın fibroblast proliferasyonunu artırdığı, kollajen sentezini uyardığı ve osteoblast aktivitesini desteklediği bildirilmiştir. Bu özellikler yeni kemik oluşumunun desteklenmesine katkıda bulunmaktadır.(Kawano et al., 2021; Mariggio ` et al., 2009; Zhao, Wang, Qin, Guo, & Li, 2015) Bu özellikleri sayesinde HA;dental implantoloji,oral cerrahi,periodontal tedavi,oral hijyen ürünleri gibi birçok alanda araştırılmaktadır.

Son yıllarda HA bazlı hidrojel scaffold sistemlerinin kemik rejenerasyonu amacıyla kullanımı üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Bu scaffold sistemleri çeşitli biyolojik ajanlar ile kombine edilerek kemik oluşumunun artırılması hedeflenmektedir.(Fawzy El-Sayed et al., 2015)Örneğin; kemik morfogenetik protein-2 (BMP-2) ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) içeren HA hidrojel sistemlerinin kemik mineral yoğunluğunu ve yeni kemik oluşumunu artırdığı gösterilmiştir.(Kim SK et al.,2016)

Bununla birlikte HA'nın bazı sınırlamaları bulunmaktadır. Özellikle düşük mekanik dayanıklılığa sahip olması ve in vivo ortamda hızlı degradasyona uğraması, kemik rejenerasyonu uygulamalarında kullanımını sınırlandırabilecek faktörler arasında yer almaktadır.(Velasco, Narv´ aez-Tovar, & Garzon-Alvarado ´, 2015)

2.1.Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavide Hyaluronik Asit:

Periodontitis, periodontal destek dokularında ilerleyici ataşman ve alveoler kemik kaybıyla karakterize inflamatuar bir hastalık olup ileri olgularda diş mo-

bilitesi, diş kaybı ve yaşam kalitesinde azalmaya neden olabilmektedir (Buset et al., 2016).

Cerrahi olmayan periodontal tedavinin temelini supra- ve subgingival mekanik debridman oluşturmakla birlikte, kök yüzeyi anatomisi, periodontal ceplerin erişilebilirliği ve mikroorganizmaların dokulara invazyonu nedeniyle mekanik tedavi her zaman tek başına yeterli olmayabilir (Adriaens, De Boever, & Loesche, 1988; Golub et al., 1983; Rams & Slots, 2000). Sistemik antimikrobiyallerin yan etkileri ve direnç gelişimi gibi sınırlılıkları, lokal yardımcı ajanların periodontal tedavide kullanımını gündeme getirmiştir (Dodwad, Vaish, Mahajan, & Chhokra, 2012; Goodson, Haffajee, & Socransky, 1979; van Winkelhoff, Rams, & Slots, 2000).

HA'nın gingivitis ve periodontitis tedavisindeki yardımcı etkileri çeşitli klinik çalışmalarda değerlendirilmiştir. Gingivitisli hastalarda topikal HA kullanımının plak ve gingival inflamasyon göstergeleri ile gingival sulkus sıvısında azalma sağlayabileceği bildirilmiştir (Jentsch et al., 2003; Pistorius et al., 2005). Benzer şekilde, %0,2 HA jel emdirilmiş diş ipinin değerlendirildiği randomize kontrollü bir çalışmada, dört haftalık takip sonunda her iki grupta klinik iyileşme görülmekle birlikte bazı plak ve gingival inflamasyon parametrelerinin HA grubunda daha düşük olduğu saptanmıştır (Atagün, Şen, Ustaoğlu, & Özcan, 2025).

Periodontitisli hastalarda HA'nın scaling ve root planing (SRP) tedavisine eklenmesinin BOP, PPD ve CAL gibi klinik periodontal parametrelerde ek iyileşme sağlayabileceği bildirilmiştir (Rajan et al., 2014). Eick et al. (2013), farklı molekül ağırlıklarındaki HA preparatlarının SRP'ye ek kullanımının PPD azalması ve bazı periodontopatojenlerin yeniden kolonizasyonunun sınırlandırılması açısından olumlu etkiler gösterebildiğini bildirmiştir. Bununla birlikte, HA jel ve klorheksidin jelin SRP'ye ek olarak karşılaştırıldığı bir çalışmada her iki yaklaşım da klinik iyileşme sağlamış, ancak gruplar arasındaki PPD ve CAL farklılıkları istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (Chauhan et al., 2013). Subgingival amino asit ve HA jelinin mekanik debridmana ek uygulanmasının ise PPD ve BOP değerlerinde azalma sağlayabileceği bildirilmiştir (Bevilacqua et al., 2012).

Orta dereceli intrabony defektlerin minimal invaziv cerrahi olmayan teknik (MINST) ile tedavisinde çapraz bağlı HA (xHyA) kullanımını değerlendiren randomize kontrollü bir çalışmada, her iki grupta da klinik iyileşmeler elde edilmiştir. xHyA ilavesi ilk üç ayda bazı klinik sonuçlar ve altıncı ayda radyografik defekt dolumu açısından avantaj sağlamakla birlikte, altıncı ayda genel klinik parametreler açısından tek başına MINST'e üstünlük göstermemiştir (Iorio-Siciliano et al., 2025).

Kontrollü Tip 2 diyabet ve Evre II periodontitisi bulunan hastalarda gerçekleştirilen bir başka randomize kontrollü çalışmada, profesyonel mekanik

plak temizliğine (PMPR) %0,88 HA jel eklenmesi altı ay sonunda CAL, PPD, BOP ve PI açısından yalnızca PMPR uygulamasına kıyasla ek bir klinik üstünlük sağlamamıştır. Bununla birlikte, PMPR + HA grubunda HbA1c düzeylerinde anlamlı azalma bildirilmiştir (Al-Abbadi, Shemais, Nawwar, & Fawzy El-Sayed, 2025).

2.2.Rejeneratif Periodontal Cerrahi Uygulamalarında:

Mamajiwala ve ark. tarafından gerçekleştirilen randomize kontrollü split-mouth çalışmada, intrabony defektlerin tedavisinde açık flep debridmanına (OFD) eklenen %0,8 HA jelinin etkinliği değerlendirilmiştir. Bir yıllık takip sonunda OFD + HA grubunda yalnızca OFD grubuna kıyasla daha fazla klinik ataşman kazanımı, sondalama cep derinliği azalması ve radyografik kemik dolumu elde edilirken, dişeti çekilmesindeki artışın daha düşük olduğu bildirilmiştir. Bulgular, HA'nın intrabony defektlerin cerrahi tedavisinde yardımcı bir ajan olarak rejeneratif sonuçları iyileştirebileceğini göstermektedir (Mamajiwala, Sethi, Raut, & Karde, 2021).

Pilloni ve ark. intrabony defektlerin single-flap approach (SFA) ile rejeneratif tedavisinde HA ve mine matriks türevinin (EMD) etkinliğini karşılaştırmıştır. İki yıllık takip sonunda her iki grupta da anlamlı klinik iyileşme ve CAL kazanımı elde edilmiş; CAL kazanımı ve BOP açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmazken, PPD azalmasının EMD grubunda daha fazla olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak HA, intrabony defektlerin rejeneratif tedavisinde olumlu klinik sonuçlar sağlamış ancak PPD azalması açısından EMD'ye üstünlük göstermemiştir (Pilloni et al., 2021).

2.3.Periodontal Plastik Cerrahide Hyaluronik Asit:

Dişeti çekilmesi, gingival marjinin sement-mine birleşiminin apikaline doğru yer değiştirmesi ile karakterizedir.(Pini Prato, 1999)Bu durum ataşman kaybı ile ilişkilidir ve kök yüzeyinin açığa çıkmasına neden olur.(Cortellini, 2018)Ayrıca dişeti çekilmesi sıklıkla dentin hassasiyeti, servikal çürükler ve abrazyon veya erozyon gibi servikal lezyonlar ile ilişkilidir.(Cortellini, 2018; Kassab, 2003) Dişeti çekilmesi, sağlıklı bireyler de dahil olmak üzere popülasyonun %50'sinden fazlasını etkilemektedir.(Jepsen, 2017)

Dişeti çekilmesi'nin etiyolojisi tam olarak açıklığa kavuşmamış olsa da çeşitli predispozan faktörler bildirilmiştir. Bunlar arasında ince dişeti biyotipi, yapışık diş eti eksikliği ve ortodontik tedavi geçmişi yer almaktadır.(Jepsen, 2017; Joss-Vassalli, 2010) "Uygun olmayan diş fırçalama" en önemli etiyolojik faktör olarak önerilmiştir.(Kassab, 2003; Khocht, 1993) Dişeti çekilmelerinin cerrahi olarak tedavisinde birçok yöntem önerilmiş olsa da CAF ve CTG kombinasyonu, ortalama kök yüzeyi örtülmesi (MRC), keratinize doku genişliği (KTW), gingival kalınlık ve estetik sonuçlar açısından elde edilen en iyi sonuçlar nedeniyle altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir.

(Novaes, 2000) Bununla birlikte, bağ dokusu grefti prosedürleri bazı dezavantajlar içermektedir. Bunlar arasında ikinci bir cerrahi alanın bulunması, palatal dokunun sınırlı olması ve/veya hasta morbiditesi sayılabilir.(Tavelli, 2018) Bu nedenle CTG'ye alternatif olarak çeşitli materyaller geliştirilmiştir. Bunlar arasında kollajen bazlı membranlar ve dermal doku türevleri gibi biyomateryaller ile mine matriks türevi (EMD) gibi biyoaktif ajanlar yer almaktadır.(Jhaveri, 2010; Pilloni, 2006)Bu materyallerin koronale pozisyone flap prosedürü ile birlikte kullanıldığında başarılı klinik ve histolojik sonuçlar sağladığı bildirilmiştir.(Pilloni, 2006)

2.3.1.Koronale Pozisyone Flap(CAF) Uygulamaları:

Rojas ve ark. tarafından gerçekleştirilen sistematik derlemede, RT1 dişeti çekilmelerinin tedavisinde koronale pozisyone flebe (CAF) eklenen HA'nın etkinliği değerlendirilmiştir. Üç randomize kontrollü çalışmanın analizinde, CAF + HA uygulamasının kontrol tedavilerine kıyasla kök yüzeyi örtülmesi ve dişeti çekilmesi açısından olumlu sonuçlar sağladığı, ancak istatistiksel anlamlılığın yalnızca ortalama kök yüzeyi örtülme yüzdesinde (MRC) elde edildiği bildirilmiştir (Rojas, Marini, Sahrmann, & Pilloni, 2022).

Kumar ve ark. tarafından gerçekleştirilen split-mouth çalışmada ise CAF + %0,2 HA jel ile yalnızca CAF uygulaması karşılaştırılmıştır. Altı aylık takip sonunda her iki grupta da dişeti çekilmesi, PPD ve CAL açısından anlamlı iyileşmeler görülmüş; ancak gruplar arasında bu parametreler açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bununla birlikte HA uygulanan bölgelerde kök yüzeyi örtülmesinin klinik olarak daha stabil olduğu bildirilmiştir (Kumar et al., 2014).

2.3.2.Serbest Dişeti Grefti(FGG) Uygulamaları:

Khalil ve ark. tarafından gerçekleştirilen randomize kontrollü çalışmada, serbest dişeti grefti (FGG) cerrahisinde donör ve alıcı bölgelere topikal HA uygulanmasının etkileri değerlendirilmiştir. HA grubunda postoperatif ilk 7 gündeki ağrı düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunurken, 6 aylık takipte greftin renk uyumu ve hasta memnuniyeti açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bulgular, HA'nın özellikle erken postoperatif dönemde hasta rahatsızlığını azaltabileceğini göstermektedir (Khalil, Habashneh, Alomari, & Alzoubi, 2022).

Yıldırım ve ark. ise FGG cerrahisi sonrasında palatal donör sahaya uygulanan %0,2 ve %0,8 HA jellerinin etkilerini değerlendirmiştir. Her iki HA grubunda postoperatif ağrı ve yanma hissinin daha düşük olduğu, ayrıca tam epitelizasyonun 21. günde gerçekleştiği; kontrol grubunda ise epitelizasyonun 42. güne kadar uzayabildiği bildirilmiştir. HA uygulanan gruplarda renk uyumunun da daha iyi olması, topikal HA'nın palatal donör saha iyileşmesini hızlandırabileceğini ve postoperatif morbiditeyi azaltabileceğini göstermektedir (Yıldırım, Özcan, Ustaoglu, & Sen, 2018).

2.4.Papil Rekonstruksiyonları Uygulamaları:

Gülüş estetiğinin sağlanmasında interdental papilla önemli bir role sahiptir (Lee, Kim, & Yu, 2016; Lee, Seo, Kim, & Yu, 2016). Sağlıklı interdental papilla özellikle anterior bölgede üçgen morfoloji gösterirken; şekli ve stabilitesi kontakt noktasının konumu, aproksimal alanın genişliği ve sement-mine birleşim hattı gibi anatomik faktörlerden etkilenmektedir (Cohen, 1959; Hochman, Chu, & Tarnow, 2012).

İnterdental papilla kaybı, estetik açıdan "siyah üçgen" olarak tanımlanan boşlukların oluşmasına neden olmaktadır (Bertl, Gotfredsen, Jensen, Bruckmann, & Stavropoulos, 2017). Papilla kaybı; periodontal hastalıklar, yaşlanma, maloklüzyon, aproksimal kontakt ilişkilerindeki değişiklikler ve travma gibi çeşitli faktörlerle ilişkili olup estetik sorunların yanı sıra gıda retansiyonu ve plak birikimine de yol açabilmektedir (Cho et al., 2006; Chow, Eber, Tsao, Shotwell, & Wang, 2010; Kokich Jr, Kiyak, & Shapiro, 1999).

Papilla kaybının cerrahi ve ortodontik tedavilerinde öngörülebilir sonuçların her zaman elde edilememesi, minimal invaziv ve cerrahi olmayan yaklaşımlara ilgiyi artırmıştır (Alahmari, 2018). Bu amaçla son yıllarda hyalüronik asit ve enjekte edilebilir platelet-rich fibrin (i-PRF) gibi biyomateryallerin interdental papilla rekonstrüksiyonundaki potansiyel kullanımları araştırılmaktadır.

Lal ve ark. tarafından yapılan randomize kontrollü klinik bir çalışmada, interdental papil kaybına bağlı oluşan siyah üçgenlerin tedavisinde hyaluronik asit enjeksiyonu ile i-PRF enjeksiyonunun klinik etkinliğini karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir.Üst anterior bölgede papil kaybı bulunan 30 hastanın dahil edildiği çalışmada bir gruba hyaluronik asit enjeksiyonu uygulanırken diğer gruba i-PRF enjeksiyonu uygulanmıştır. Tüm hastalara başlangıçta periodontal başlangıç tedavisi olarak SRP uygulanmış, ardından enjeksiyon işlemleri başlangıçta, üçüncü haftada ve altıncı haftada olmak üzere üç seans halinde gerçekleştirilmiştir. Klinik değerlendirmelerde siyah üçgen yüksekliği UNC 15 periodontal sondu ile ölçülmüş, siyah üçgen alanı ise standartize dijital fotoğraflar kullanılarak ImageJ yazılımı ile analiz edilmiştir.Elde edilen sonuçlara göre, hem HA hem de i-PRF gruplarında siyah üçgen yüksekliği ve alanında zamanla anlamlı azalma gözlenmiş ancak altıncı ay sonunda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.Grup içi analizlerde HA grubunda iyileşmenin özellikle erken dönemde belirgin olduğu, i-PRF grubunda ise ilk ayda daha hızlı bir rejeneratif yanıt oluştuğu gözlenmiştir. Bu durum i-PRF'nin içerdiği büyüme faktörlerinin (PDGF, TGF-β, VEGF) doku rejenerasyonunu ve fibroblast aktivitesini uyarması ile açıklanmaktadır.Sonuç olarak, hyaluronik asit ve i-PRF enjeksiyonlarının her ikisinin de interdental papil kaybına bağlı siyah üçgenlerin tedavisinde güvenli, minimal invaziv ve etkili tedavi seçenekleri olduğu belirlenmiştir. i-PRF biyolojik olarak büyüme faktörlerinden zengin olması nedeniyle doğal doku rejenerasyonunu destekler-

ken, hyaluronik asit uygulama kolaylığı ve yüksek hasta memnuniyeti sağlamaktadır. Bu nedenle klinik uygulamada tedavi seçimi; hasta tercihleri, maliyet, uygulama kolaylığı ve klinisyenin deneyimi gibi faktörlere bağlı olarak yapılabilir. Bununla birlikte daha uzun takip sürelerine sahip, çok merkezli çalışmaların yapılması bu tedavi yöntemlerinin uzun dönem etkinliğini değerlendirmek açısından önem taşımaktadır.(Pal, Lal, Verma, & Pathak, 2025)

Awartani ve ark. tarafından yapılan prospektif klinik çalışmada, anterior dişlerde interdental papilla kaybının estetik rekonstrüksiyonunu enjekte edilebilir hyalüronik asit jel kullanılarak değerlendirmeyi amaçlamışlardır. Çalışmaya en az bir adet anterior bölgede sınıf I veya II interdental papilla kaybı bulunan 10 hasta dahil edilmiştir. Lokal anestezi altında, yaklaşık 0.2 ml hyalüronik asit jel, papilla tabanına doğrudan enjekte edilmiş,enjeksiyon işlemi 21 gün sonra iki kez daha tekrarlanmıştır. Çalışmayı tamamlayan 9 hastada toplam 17 bölge tedavi edilmiş(13 maksiller, 4 mandibular),kayıp interdental papilla alanında başlangıç,4.ay ve 6.ayda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.(Awartani & Tatakis, 2016)

2.5. Dental İmplantolojide Hyalüronik Asit

Hyalüronik asidin (HA) dental implant tedavisindeki potansiyel rolü özellikle osseointegrasyon ve peri-implant yumuşak doku iyileşmesi ile ilişkilidir. HA; mezenkimal stromal hücreler ve osteojenik hücreler üzerindeki biyolojik etkileri aracılığıyla osteojenik farklılaşmayı ve kemik rejenerasyonunu destekleyebilmektedir. Ayrıca yara iyileşmesi sırasında inflamatuar yanıtın düzenlenmesi, hücre proliferasyonunun desteklenmesi, reepitelizasyonun hızlandırılması ve doku organizasyonunun iyileştirilmesi gibi süreçlerde rol oynayabilmektedir (Traini, Degidi, Strocchi, Caputi, & Piattelli, 2005).

İmplant yüzeylerinin biyolojik aktivitesinin artırılması, kemik-implant arayüzünde daha elverişli bir iyileşme ortamının oluşturulmasına katkı sağlayabilir. Bu durum özellikle erken veya immediat yükleme protokollerinde implant stabilitesinin korunması açısından önem taşımaktadır (Meto & Meto, 2013; Monje, Ravidà, Wang, Helms, & Brunski, 2019). Bu özellikleri nedeniyle HA'nın implant yüzeylerinin biyofonksiyonelleştirilmesinde kullanılabilecek potansiyel biyomateryallerden biri olduğu düşünülmektedir.

de Araújo Nobre, Cintra ve Malo (2007), immediat fonksiyon uygulanan implantların iyileşme döneminde peri-implant dokuların sağlık durumunu HA ve klorheksidin (CHX) jelleri kullanarak karşılaştırmıştır. Çalışmada HA grubunda modifiye kanama indeksinin CHX ile tedavi edilen kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha düşük olduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar, ilk iki ay boyunca %0,2 HA jel, ardından 2–6. aylar arasında %0,2 CHX kullanımını içeren kombine bir bakım protokolünün avantajlı olabileceğini öne sürmüşlerdir.

2.6. Peri-implantitis Tedavisinde Hyalüronik Asit

Peri-implantitis, dental implantları çevreleyen dokularda inflamasyon ve progresif destekleyici kemik kaybı ile karakterize plakla ilişkili patolojik bir durumdur. Hastalığın gelişimi ve ilerlemesinde mikrobiyal disbiyozun yanı sıra konağın inflamatuar yanıtı da önemli rol oynamaktadır (Berglundh et al., 2018; Alves et al., 2022).

Peri-implantitis tedavisinde temel amaç; peri-implant cep derinliğini ve sondalamada kanamayı azaltmak, inflamasyonu kontrol altına almak ve peri-implant kemik seviyelerinin stabilizasyonunu sağlamaktır. Cerrahi olmayan tedavi yaklaşımları kapsamında mekanik debridman, ultrasonik cihazlar ve çeşitli yüzey dekontaminasyon yöntemleri kullanılabilmektedir. Bununla birlikte implant yüzeylerinin pürüzlü morfolojisi bakteriyel adezyonu kolaylaştırmakta ve yüzeyin tamamen dekontamine edilmesini güçleştirmektedir. Bu nedenle mekanik tedaviler antiseptik veya antimikrobiyal ajanlarla desteklenebilmektedir (Ephros, Kim, & DeFalco, 2020). İmplant yüzeyinin etkin şekilde dekontamine edilmesindeki güçlük, özellikle peri-implantitisle ilişkili kemik defektlerinin tedavisinde önemli bir klinik sorun olmaya devam etmektedir (Almohandes, Abrahamsson, Dionigi, & Berglundh, 2022).

HA'nın periodontal ve kemik dokularındaki biyolojik etkileri iyi bilinmekle birlikte peri-implant dokulardaki klinik etkisini değerlendiren çalışmalar daha sınırlıdır. HA'nın inflamatuar yanıtı modüle etmesi, doku rejenerasyonunu desteklemesi ve osteojenik iyileşmeye katkıda bulunabilmesi, bu biyomateryalin peri-implant lezyonların yardımcı tedavisinde kullanılmasına yönelik bilimsel gerekçe oluşturmaktadır (Sasaki & Watanabe, 1995).

Soriano-Lerma et al. (2020), peri-implantitisli hastalarda HA jel uygulamasının subgingival mikrobiyom üzerindeki kısa dönem etkilerini değerlendirmiştir. Çalışmada HA uygulamasından 45 gün sonra mikrobiyal çeşitlilikte azalma gözlenmiş ve bu değişimin kontrol grubuna kıyasla anlamlı olduğu bildirilmiştir. Bu bulgular, HA'nın peri-implant mikrobiyal ekosistem üzerinde modülatör bir etki gösterebileceğini düşündürmektedir.

Sánchez-Fernández, Magán-Fernández, O'Valle, Bravo ve Mesa (2021), HA'nın peri-implantitisli hastalarda klinik peri-implant parametreler ve inflamatuar biyobelirteçler üzerindeki etkilerini araştırmıştır. Özellikle sondalama cep derinliği ≥5 mm olan implant bölgelerinde, 45. günde kontrol grubundaki IL-1β düzeylerinin HA uygulanan test grubuna göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu sonuçlar, lokal HA uygulamasının peri-implant inflamasyonun azaltılmasına ve peri-implant sulkuler sıvıdaki IL-1β düzeylerinin düşürülmesine katkı sağlayabileceğini göstermektedir.

Rakašević et al. (2023), peri-implantitis ile ilişkili kemik defektlerinin rekonstrüktif cerrahisinde sığır kaynaklı kemik greftinin HA ile birlikte kullanılmasının klinik ve radyografik sonuçlarını değerlendirmiştir. Altı aylık

takip sonunda HA kullanılan test grubunda minimum krestal kemik yüksekliğinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha fazla vertikal kazanç elde edildiği bildirilmiştir. Bu bulgu, HA'nın rekonstrüktif peri-implantitis cerrahisinde kemik greftlerine yardımcı bir biyomateryal olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Friedmann et al. (2024) tarafından gerçekleştirilen prospektif olgu serisinde, çapraz bağlı HA ile biyofonksiyonelleştirilmiş riboz çapraz bağlı kollajen matriksin peri-implant defektlerin rekonstrüktif tedavisindeki etkinliği değerlendirilmiştir. Cerrahi sonrasında sondalamada kanama görülen bölgelerin sayı ve sıklığında azalma, sondalanabilir cep derinliğinde düşüş ve mineralize doku miktarında artış bildirilmiştir.

Genel olarak mevcut çalışmalar, HA'nın peri-implantitis tedavisinde mekanik veya cerrahi tedavinin yerine geçen bağımsız bir tedavi yaklaşımından çok, inflamasyonun kontrolü, yumuşak doku iyileşmesi ve rekonstrüktif süreçlerin desteklenmesi amacıyla kullanılabilecek yardımcı bir biyomateryal olabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte uygulama konsantrasyonları, tedavi protokolleri ve takip süreleri arasındaki farklılıklar nedeniyle HA'nın peri-implantitis tedavisindeki klinik etkinliğini doğrulamak için daha geniş örneklemli ve uzun dönemli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

SONUÇ:

Hyalüronik asit, biyouyumluluğu, anti-inflamatuar ve yara iyileşmesini destekleyici özellikleri sayesinde periodontolojide önemli bir yardımcı ajan olarak öne çıkmaktadır. Mevcut klinik çalışmalar, HA'nın özellikle gingivitis ve periodontitis tedavisinde, kanama indeksi, cep derinliği ve klinik ataşman düzeyi gibi periodontal parametreler üzerinde olumlu etkiler sağladığını göstermektedir. HA'nın cerrahi ve cerrahi olmayan periodontal tedavilere adjuvan olarak kullanımı, iyileşme sürecini hızlandırmakta ve hasta konforunu artırabilmektedir. Bununla birlikte, literatürdeki çalışmalar arasında heterojenite, farklı HA formülasyonları ve uygulama protokolleri nedeniyle sonuçların standardizasyonu sınırlıdır.Bu nedenle, HA'nın periodontal tedavideki etkinliğini daha güçlü şekilde ortaya koyabilmek için uzun dönem takipli, geniş örneklemli ve iyi tasarlanmış randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

Adriaens, P. A., De Boever, J. A., & Loesche, W. J. (1988). Bacterial invasion in root cementum and radicular dentin of periodontally diseased teeth in humans: A reservoir of periodontopathic bacteria. *Journal of Periodontology, 59*(4), 222–230. doi:10.1902/jop.1988.59.4.222

Agarwal, G., K, V. K., Prasad, S. B., Bhaduri, A., & Jayaraman, G. (2019). Biosynthesis of hyaluronic acid polymer: Dissecting the role of sub structural elements of hyaluronan synthase. *Scientific Reports, 9*, 12510.

Ahmadian, E., Dizaj, S. M., Eftekhari, A., Dalir, E., Vahedi, P., Hasanzadeh, A., & Samiei, M. (2020). The potential applications of hyaluronic acid hydrogels in biomedicine. *Drug Research, 70*(1), 6–11. doi:10.1055/a-0991-7585

Al-Abbadi, R., Shemais, N., Nawwar, A., & Fawzy El-Sayed, K. M. (2025). Non-surgical periodontal therapy with and without hyaluronic acid gel in type 2 diabetic stage-II periodontitis patients: A randomized clinical trial. *BMC Oral Health, 25*(1), 1166. doi:10.1186/s12903-025-06485-2

Alahmari, F. (2018). Reconstruction of lost interdental papilla: A review of nonsurgical approaches. *Journal of Dental and Medical Sciences, 17*, 59–65.

Almohandes, A., Abrahamsson, I., Dionigi, C., & Berglundh, T. (2022). Surgical treatment of experimental peri-implantitis using mechanical and chemical decontamination procedures: A pre-clinical in vivo study. Journal of Clinical Periodontology, 49, 518–525. doi:10.1111/jcpe.13607

Alves, C. H., Russi, K. L., Rocha, N. C., Bastos, F., Darrieux, M., Parisotto, T. M., et al. (2022). Host microbiome interactions regarding peri-implantitis and dental implant loss. Journal of Translational Medicine, 20, 425. doi:10.1186/s12967-022-03636-9

Amarnath, L. P., Srinivas, A., & Ramamurthi, A. (2006). In vitro hemocompatibility testing of UV-modified hyaluronan hydrogels. *Biomaterials, 27*, 1416–1424.

Atagün, Ö. S., Şen, S. C., Ustaoğlu, G., & Özcan, E. (2025). Effects of 0.2% hyaluronic acid gel-impregnated dental floss on clinical gingival parameters: A randomized clinical trial. *International Journal of Dental Hygiene, 23*, 312–318. doi:10.1111/idh.12856.

Awartani, F. A., & Tatakis, D. N. (2016). Interdental papilla loss: Treatment by hyaluronic acid gel injection: A case series. *Clinical Oral Investigations, 20*(7), 1775–1780. doi:10.1007/s00784-015-1677-z

Berglundh, T., Armitage, G., Araujo, M. G., Avila-Ortiz, G., Blanco, J., Camargo, P. M., et al. (2018). Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. Journal of Clinical Periodontology, 45(Suppl. 20), S286–S291. doi:10.1111/jcpe.12957

Bertl, K., Gotfredsen, K., Jensen, S. S., Bruckmann, C., & Stavropoulos, A. (2017). Can hyaluronan injections augment deficient papillae at implant-supported crowns in the anterior maxilla? A randomized controlled clinical trial with 6 months follow-up. *Clinical Oral Implants Research, 28*(9), 1054–1061. doi:10.1111/clr.12917

Bevilacqua, L., Eriani, J., Serroni, I., Liani, G., Borelli, V., Castronovo, G., & Di Lenarda, R. (2012). Effectiveness of adjunctive subgingival administration of amino acids and sodium hyaluronate gel on clinical and immunological parameters in the treatment of chronic periodontitis. *Annali di Stomatologia, 3*(2), 75–81.

Buset, S. L., Walter, C., Friedmann, A., Weiger, R., Borgnakke, W. S., & Zitzmann, N. U. (2016). Are periodontal diseases really silent? A systematic review of their effect on quality of life. *Journal of Clinical Periodontology, 43*(4), 333–344.

Chauhan, A. S., Bains, V. K., Gupta, V., Singh, G. P., & Patil, S. S. (2013). Comparative analysis of hyaluronan gel and xanthan-based chlorhexidine gel, as adjunct to scaling and root planing with scaling and root planing alone in the treatment of chronic periodontitis: A preliminary study. *Contemporary Clinical Dentistry, 4*(1), 54–61. doi:10.4103/0976-237X.111619

Cho, H.-S., Jang, H.-S., Kim, D.-K., Park, J.-C., Kim, H.-J., Choi, S.-H., ... Kim, B.-O. (2006). The effects of interproximal distance between roots on the existence of interdental papillae according to the distance from the contact point to the alveolar crest. *Journal of Periodontology, 77*(10), 1651–1657. doi:10.1902/jop.2006.060023

Chow, Y. C., Eber, R. M., Tsao, Y. P., Shotwell, J. L., & Wang, H. L. (2010). Factors associated with the appearance of gingival papillae. *Journal of Clinical Periodontology, 37*, 719–727.

Cohen, B. (1959). Pathology of the interdental tissues. *Dental Practitioner, 9*, 167–173.

Cortellini, P., & Bissada, N. F. (2018). Mucogingival conditions in the natural dentition: Narrative review, case definitions, and diagnostic considerations. *Journal of Periodontology, 89*(Suppl. 1), S204–S213.

de Araújo Nobre, M., Cintra, N., & Malo, P. (2007). Peri-implant maintenance of immediate function implants: A pilot study comparing hyaluronic acid and chlorhexidine. International Journal of Dental Hygiene, 5(2), 87–94.

Dodwad, V., Vaish, S., Mahajan, A., & Chhokra, M. (2012). Local drug delivery in periodontics: A strategic intervention. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 4*, 30–34.

Eick, S., Renatus, A., Heinicke, M., Pfister, W., Stratul, S. I., & Jentsch, H. (2013). Hyaluronic acid as an adjunct after scaling and root planing: A prospective randomized clinical trial. *Journal of Periodontology, 84*, 941–949. doi:10.1902/jop.2012.120269

Ephros, H., Kim, S., & DeFalco, R. (2020). Peri-implantitis: Evaluation and management. Dental Clinics of North America, 64, 305–313. doi:10.1016/j.cden.2019.11.002

Fallacara, A., Baldini, E., Manfredini, S., & Vertuani, S. (2018). Hyaluronic acid in the third millennium. *Polymers, 10*, 701.

Fawzy El-Sayed, K. M., Mekhemar, M. K., Beck-Broichsitter, B. E., Bähr, T., Hegab, M., Receveur, J., ... Dörfer, C. E. (2015). Periodontal regeneration employing gingival margin-derived stem/progenitor cells in conjunction with IL-1ra-hydrogel synthetic extracellular matrix. *Journal of Clinical Periodontology, 42*(5), 448–457. doi:10.1111/jcpe.12401

Friedmann, A., Jung, R., Bilhan, H., Ghawi-Begovic, H. A., Kauffmann, F., & Diehl, D. (2024). Reconstructive surgical therapy of peri-implant defects with ribose cross-linked collagen matrix and crosslinked hyaluronic acid—A prospective case series. Clinical Oral Investigations, 28, 536. doi:10.1007/s00784-024-05942-6

Golub, L. M., Lee, H. M., Lehrer, G., Nemiroff, A., McNamara, T. F., Kaplan, R., & Ramamurthy, N. S. (1983). Minocycline reduces gingival collagenolytic activity during diabetes: Preliminary observations and a proposed new mechanism of action. *Journal of Periodontal Research, 18*(5), 516–526. doi:10.1111/j.1600-0765.1983.tb00388.x

Goodson, J. M., Haffajee, A., & Socransky, S. S. (1979). Periodontal therapy by local delivery of tetracycline. *Journal of Clinical Periodontology, 6*, 83–92. doi:10.1111/j.1600-051X.1979.tb02186.x

Gupta, R. C., Lall, R., Srivastava, A., & Sinha, A. (2019). Hyaluronic acid: Molecular mechanisms and therapeutic trajectory. *Frontiers in Veterinary Science, 6*, 192.

Hochman, M. N., Chu, S. J., & Tarnow, D. P. (2012). Maxillary anterior papilla display during smiling: A clinical study of the interdental smile line. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry, 32*(4), 375–383.

Iorio-Siciliano, V., Blasi, A., Mauriello, L., Salvi, G. E., Ramaglia, L., & Sculean, A. (2025). Non-surgical treatment of moderate periodontal intrabony defects with adjunctive cross-linked hyaluronic acid: A single-blinded randomized controlled clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology, 52*(2), 310–322. doi:10.1111/jcpe.14078

Jentsch, H., Pomowski, R., Kundt, G., & Göcke, R. (2003). Treatment of gingivitis with hyaluronan. *Journal of Clinical Periodontology, 30*(2), 159–164. doi:10.1034/j.1600-051X.2003.300203.x

Jepsen, K., Stefanini, M., Sanz, M., Zucchelli, G., & Jepsen, S. (2017). Long-term stability of root coverage by coronally advanced flap procedures. *Journal of Periodontology, 88*, 626–633.

Jhaveri, H. M., Chavan, M. S., Tomar, G. B., Deshmukh, V. L., Wani, M. R., & Miller, P. D., Jr. (2010). Acellular dermal matrix seeded with autologous gingival fibroblasts for the treatment of gingival recession: A proof-of-concept study. *Journal of Periodontology, 81*, 616–625.

Joss-Vassalli, I., Grebenstein, C., Topouzelis, N., Sculean, A., & Katsaros, C. (2010). Orthodontic therapy and gingival recession: A systematic review. *Orthodontics & Craniofacial Research, 13*, 127–141.

Kassab, M. M., & Cohen, R. E. (2003). The etiology and prevalence of gingival recession. *Journal of the American Dental Association, 134*, 220–225.

Kawano, Y., Patrulea, V., Sublet, E., Borchard, G., Iyoda, T., Kageyama, R., ... Hanawa, T. (2021). Wound healing promotion by hyaluronic acid: Effect of molecular weight on gene expression and in vivo wound closure. *Pharmaceuticals, 14*(4), 301. doi:10.3390/ph14040301

Khalil, S., Habashneh, R. A., Alomari, S., & Alzoubi, M. (2022). Local application of hyaluronic acid in conjunction with free gingival graft: A randomized clinical trial. *Clinical Oral Investigations, 26*(2), 2165–2174. doi:10.1007/s00784-021-04197-9

Khocht, A., Simon, G., Person, P., & Denepitiya, J. L. (1993). Gingival recession in relation to history of hard toothbrush use. *Journal of Periodontology, 64*, 900–905.

Kim, S. K., Cho, T. H., Han, J. J., Kim, I. S., Park, Y., & Hwang, S. J. (2016). Comparative study of BMP-2 alone and combined with VEGF carried by hydrogel for maxillary alveolar bone regeneration. *Tissue Engineering and Regenerative Medicine, 13*, 171–181.

Kobayashi, Y., Okamoto, A., & Nishinari, K. (1994). Viscoelasticity of hyaluronic acid with different molecular weights. *Biorheology, 31*, 235–244.

Kokich, V. O., Jr., Kiyak, H. A., & Shapiro, P. A. (1999). Comparing the perception of dentists and lay people to altered dental esthetics. *Journal of Esthetic Dentistry, 11*, 311–324.

Kumar, R., Srinivas, M., Pai, J., Suragimath, G., Prasad, K., & Polepalle, T. (2014). Efficacy of hyaluronic acid (hyaluronan) in root coverage procedures as an adjunct to coronally advanced flap in Miller's Class I recession: A clinical study. *Journal of Indian Society of Periodontology, 18*(6), 746–750. doi:10.4103/0972-124X.147411

Lee, W., Lee, S., Kim, Y., Kim, H., & Yu, S. (2016). Reconstruction with injectable hyaluronic acid gel using an image analysis system. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry, 28*(4), 221–230.

Lee, W., Seo, Y., Kim, H., Yu, S., & Kim, B. (2016). The association between radiographic embrasure morphology and interdental papilla reconstruction using injectable hyaluronic acid gel. *Journal of Periodontal & Implant Science, 46*(4), 277–287.

Mamajiwala, A. S., Sethi, K. S., Raut, C. P., Karde, P. A., & Mamajiwala, B. S. (2021). Clinical and radiographic evaluation of 0.8% hyaluronic acid as an adjunct to open flap debridement in the treatment of periodontal intrabony defects: Randomized controlled clinical trial. *Clinical Oral Investigations, 25*(9), 5257–5271. doi:10.1007/s00784-021-03834-7

Mariggiò, M. A., Cassano, A., Vinella, A., Vincenti, A., Fumarulo, R., Lo Muzio, L., ... Favia, G. (2009). Enhancement of fibroblast proliferation, collagen biosynthesis and production of growth factors as a result of combining sodium hyaluronate and aminoacids. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology, 22*(2), 485–492. doi:10.1177/039463200902200225

Meto, A., & Meto, A. (2013). Immediate loading of dental implants using flapless technique with electric welding. Balkan Journal of Stomatology, 17, 162–168.

Monje, A., Ravidà, A., Wang, H. L., Helms, J. A., & Brunski, J. B. (2019). Relationship between primary/mechanical and secondary/biological implant stability. International Journal of Oral & Maxillofacial Implants, 34, s7–s23.

Novaes, A. B., Jr., & Palioto, D. B. (2019). Experimental and clinical studies on plastic periodontal procedures. *Periodontology 2000, 79*, 56–80.

Oksala, O., Salo, T., Tammi, R., Häkkinen, L., Jalkanen, M., Inki, P., & Larjava, H. (1995). Expression of proteoglycans and hyaluronan during wound healing. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry, 43*(2), 125–135. doi:10.1177/43.2.7529785

Pal, M., Lal, N., Verma, U. P., & Pathak, A. K. (2025). Comparative evaluation of hyaluronic acid and injectable platelet-rich fibrin as a non-surgical approach for management of black triangle. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research, 15*(6), 1660–1667. doi:10.1016/j.jobcr.2025.09.030

Pilloni, A., Paolantonio, M., & Camargo, P. M. (2006). Root coverage with a coronally positioned flap used in combination with enamel matrix derivative: 18-month clinical evaluation. *Journal of Periodontology, 77*, 2031–2039.

Pilloni, A., Rojas, M. A., Marini, L., Russo, P., Shirakata, Y., Sculean, A., & Iacono, R. (2021). Healing of intrabony defects following regenerative surgery by means of single-flap approach in conjunction with either hyaluronic acid or an enamel matrix derivative: A 24-month randomized controlled clinical trial. *Clinical Oral Investigations, 25*(8), 5095–5107. doi:10.1007/s00784-021-03798-8

Pini Prato, G. (1999). Mucogingival deformities. *Annals of Periodontology, 4*, 98–101.

Pirnazar, P., Wolinsky, L., Nachnani, S., Haake, S., Pilloni, A., & Bernard, G. W. (1999). Bacteriostatic effects of hyaluronic acid. *Journal of Periodontology, 70*(4), 370–374. doi:10.1902/jop.1999.70.4.370

Pistorius, A., Martin, M., Willershausen, B., & Rockmann, P. (2005). The clinical application of hyaluronic acid in gingivitis therapy. *Quintessence International, 36*(7–8), 531–538.

Pogrel, M. A., Lowe, M. A., & Stern, R. (1996). Hyaluronan (hyaluronic acid) in human saliva. *Archives of Oral Biology, 41*, 667–671.

Pratt, R. L. (2021). Hyaluronan and the fascial frontier. *International Journal of Molecular Sciences, 22*.

Rajan, P., Baramappa, R., Rao, N. M., Pavaluri, A. K., Indeevar, P., & Rahaman, S. M. U. (2014). Hyaluronic acid as an adjunct to scaling and root planing in chronic periodontitis: A randomized clinical trial. *Journal of Clinical and Diagnostic Research, 8*, ZC11–ZC14.

Rakašević, D., Šćepanović, M., Mijailović, I., Mišić, T., Janjić, B., Soldatović, I., et al. (2023). Reconstructive peri-implantitis therapy by using bovine bone substitute with or without hyaluronic acid: A randomized clinical controlled pilot study. Journal of Functional Biomaterials, 14, 149. doi:10.3390/jfb14030149

Rams, T. E., & Slots, J. (1996). Local delivery of antimicrobial agents in the periodontal pocket. *Periodontology 2000, 10*, 139–159. doi:10.1111/j.1600-0757.1996.tb00072.x

Rojas, M. A., Marini, L., Sahrmann, P., & Pilloni, A. (2022). Hyaluronic acid as an adjunct to coronally advanced flap procedures for gingival recessions: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of Personalized Medicine, 12*(9), 1539. doi:10.3390/jpm12091539

Sánchez-Fernández, E., Magán-Fernández, A., O'Valle, F., Bravo, M., & Mesa, F. (2021). Hyaluronic acid reduces inflammation and crevicular fluid IL-1β concentrations in peri-implantitis: A randomized controlled clinical trial. Journal of Periodontal & Implant Science, 51(1), 63–74. doi:10.5051/jpis.1903660183

Sasaki, T., & Watanabe, C. (1995). Stimulation of osteoinduction in bone wound healing by high-molecular hyaluronic acid. Bone, 16, 9–15. doi:10.1016/S8756-3282(94)00001-8

Soriano-Lerma, A., Magán-Fernández, A., Gijón, J., Sánchez-Fernández, E., Soriano, M., García-Salcedo, J. A., et al. (2020). Short-term effects of hyaluronic acid on the subgingival microbiome in peri-implantitis: A randomized controlled clinical trial. Journal of Periodontology, 91, 734–745. doi:10.1002/JPER.19-0184

Sutherland, I. W. (1998). Novel and established applications of microbial polysaccharides. *Trends in Biotechnology, 16*, 41–46.

Tavelli, L., Asa'ad, F., Acunzo, R., Pagni, G., Consonni, D., & Rasperini, G. (2018). Minimizing patient morbidity following palatal gingival harvesting: A randomized controlled clinical study. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry, 38*, e127–e134.

Traini, T., Degidi, M., Strocchi, R., Caputi, S., & Piattelli, A. (2005). Collagen fiber orientation near dental implants in human bone: Do their organization reflect differences in loading? Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials, 74, 538–546.

van Winkelhoff, A. J., Rams, T. E., & Slots, J. (1996). Systemic antibiotic therapy in periodontics. *Periodontology 2000, 10*, 45–78. doi:10.1111/j.1600-0757.1996.tb00068.x

Velasco, M. A., Narváez-Tovar, C. A., & Garzón-Alvarado, D. A. (2015). Design, materials, and mechanobiology of biodegradable scaffolds for bone tissue engineering. *BioMed Research International, 2015*, 729076.

Waddington, R. J., Moseley, R., & Embery, G. (2000). Reactive oxygen species: A potential role in the pathogenesis of periodontal diseases. *Oral Diseases, 6*, 138–151.

Yıldırım, S., Özcan, E., Ustaoğlu, G., & Şen, S. C. (2018). Effect of topically-applied hyaluronic acid on pain and palatal epithelial wound healing after free gingival graft harvest: An examiner-blind randomized controlled clinical trial. *Journal of Periodontology, 89*(1), 36–45. doi:10.1902/jop.2017.170105

Zamboni, F., Wong, C. K., & Collins, M. N. (2023). Hyaluronic acid association with bacterial, fungal and viral infections: Can hyaluronic acid be used as an antimicrobial polymer for biomedical and pharmaceutical applications? *Bioactive Materials, 19*, 458–473.

Zhao, N., Wang, X., Qin, L., Guo, Z., & Li, D. (2015). Effect of molecular weight and concentration of hyaluronan on cell proliferation and osteogenic differentiation in vitro. *Biochemical and Biophysical Research Communications, 465*, 569–574.

Bölüm 7

KONAK MODÜLASYONU VE OSTEOIMMÜNOLOJIK YAKLAŞIMLAR: PERIODONTAL TEDAVİDE YENİ PERSPEKTİFLER

Ümit TOMBUL[1]

1 Arş.Gör.Ümit TOMBUL / Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı/ORCİD:0009-0007-4642-7463

Periodontitis, mikrobiyal biyofilm tarafından indüklenen, dişleri destekleyen dokularda ilerleyici hasara yol açan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Periodontitis, dünya genelinde en yaygın oral hastalıklardan biri olup özellikle sistemik sağlık ve bireylerin genel yaşam kalitesi üzerindeki etkileri nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır. 2021 Küresel Hastalık Yükü (Global Burden of Disease) Raporu'na göre dünya nüfusunun %12,5'i şiddetli periodontitisten etkilenmektedir. (Nascimento, Alves-Costa, & Romandini, 2024) Dünya Sağlık Örgütü Küresel Ağız Sağlığı Durum Raporu (WHO Global Oral Health Status Report; GOHSR-2019) ise 15 yaş üzerindeki bireylerde şiddetli periodontitisin küresel prevalansının yaklaşık %19 olduğunu ve dünya genelinde bir milyardan fazla olgunun bulunduğunu bildirmektedir. (WHO, 2022)

Mikrobiyal biyofilm, periodontitisin gelişiminde temel etiyolojik faktördür. Hastalık süreci, geri dönüşümlü gingivitisten başlayarak periodontal ligament, sement ve alveoler kemiği etkileyen destrüktif bir tabloya ilerleyebilmektedir. Doku yıkımının düzeyi genellikle biyofilm birikimiyle ilişkili olmakla birlikte, hastalığın progresyonu konak savunma mekanizmaları ile diyabet ve sigara kullanımı gibi risk faktörlerinden önemli ölçüde etkilenmektedir. Bu nedenle bireysel risk profilinin değerlendirilmesi güncel periodontal hastalık sınıflamalarında önemli bir yer tutmaktadır.

Periodontitis bölgeye özgü bir hastalık özelliği göstermekte ve dentisyon genelinde homojen bir doku yıkımı yerine, farklı bölgelerde değişken düzeylerde ataşman ve kemik kaybı ile karakterize olmaktadır. (Kinane, Stathopoulou, & Papapanou, 2017) Mikrobiyal homeostazın bozulması, hastalıkla ilişkili mikrobiyal kompozisyonun gelişimine zemin hazırlayabilir (Marsh, 1994). Periodontitisin progresyonunda ise düzensiz konak immün-inflamatuvar yanıtı ve inflamasyonun fizyolojik rezolüsyonundaki yetersizlik önemli rol oynamaktadır (Van Dyke & Sima, 2020).

Periodontal tedavinin temelini, subgingival biyofilm ve diş taşı birikimlerinin mekanik olarak uzaklaştırılması oluşturmaktadır (Cobb & Sottosanti, 2021). Bununla birlikte, periodontitisin ortaya çıkışı ve progresyonunda mikrobiyal faktörlerin yanı sıra konağın immün-inflamatuvar yanıtının da önemli rol oynadığı; özellikle hızlı periodontal doku yıkımı gösteren olgularda mikrobiyal disbiyoz ile konağa özgü immün ve genetik faktörler arasındaki etkileşimin hastalığın progresyonuna katkıda bulunabileceği bildirilmektedir (Nibali, 2015). Bu nedenle, bakteriyel kontrolün yanı sıra aşırı ve düzensiz immün-inflamatuvar yanıtın düzenlenmesini amaçlayan konak modülasyon tedavileri (Host Modulation Therapy, HMT) periodontal tedavide önemli bir araştırma alanı hâline gelmiştir. Antiinflamatuvar sitokinler, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, subantimikrobiyal doz doksisiklin ve lipid mediyatörleri gibi çeşitli konak modülasyon stratejileri araştırılmış olmakla birlikte, bu yaklaşımların uzun dönem etkinlik, güvenlilik ve klinik uygulanabilirlik

açısından çeşitli sınırlılıkları bulunmaktadır ve HMT'nin periodontal tedavide yaygın rutin kullanımı henüz sınırlıdır (Phanrungsuwan et al., 2026).

1.Periodontitiste Konak Modülasyon Tedavileri (HMT)

Periodontitis bağlamında konak modülasyon tedavileri (Host Modulation Therapy, HMT), 1980'li yıllardan bu yana periodontal doku yıkımında rol oynayan aşırı ve düzensiz konak immün-inflamatuvar yanıtının kontrol altına alınmasına yönelik tamamlayıcı bir tedavi yaklaşımı olarak araştırılmaktadır. HMT, mikrobiyal biyofilm kontrolünün yerine geçmekten ziyade bu tedavilere ek olarak konağın destrüktif inflamatuvar yanıtını modüle etmeyi; böylece bağ dokusu ve alveoler kemik yıkımına katkıda bulunan inflamatuvar süreçleri sınırlandırmayı amaçlamaktadır (Research, Science, and Therapy Committee, 2002; Golub, Lee, Bacigalupo, & Gu, 2024).Konak immün yanıtının modülasyonu amacıyla farklı stratejiler geliştirilmiş olup, bu yaklaşımların temel amacı doku hasarını azaltmak, proinflamatuar ve antiinflamatuar mediyatörler arasında dengeli bir ortam oluşturmak ve inflamasyonun çözülmesi ile periodontal doku tamirini desteklemektir (Balta, Papathanasiou, Blix, & Van Dyke, 2021).

1.1 Non-Steroid Antiinflamatuar İlaçlar (NSAID)

Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler), siklooksijenaz (COX) enzimlerini inhibe ederek prostaglandin sentezini azaltmaktadır. Periodontitis sırasında artan prostaglandin E_2 (PGE_2), inflamatuvar yanıtın ve alveoler kemik rezorpsiyonunun önemli mediyatörlerinden biri olarak periodontal doku yıkımına katkıda bulunmaktadır (Cekici, Kantarci, Hasturk, & Van Dyke, 2014). Klinik ve deneysel çalışmalar, NSAİİ'lerin periodontal hastalıkta inflamatuvar yanıtı baskılayarak gingival inflamasyonun ve alveoler kemik kaybının progresyonunu azaltabileceğini göstermektedir (Howell & Williams, 1993; Salvi & Lang, 2005). Bununla birlikte, bu ajanların uzun süreli kullanımına bağlı yan etkiler ve tedavinin sonlandırılmasının ardından koruyucu etkinliğin sürdürülememesi, periodontal tedavide rutin yardımcı ajanlar olarak kullanılmalarını sınırlandırmaktadır (Salvi & Lang, 2005; Tai & McAlindon, 2021).

Klinik çalışmalarda, günde iki kez 50 mg flurbiprofen kullanımının orta ve ileri şiddette periodontitisli bireylerde alveoler kemik kaybını azaltabileceği bildirilmiştir (Jeffcoat, Williams, Reddy, English, & Goldhaber, 1988). Benzer şekilde, günde iki kez 50 mg flurbiprofenin iki yıl süreyle değerlendirildiği bir çalışmada, alveoler kemik kaybı hızının özellikle tedavinin 12. ve 18. aylarında plasebo grubuna kıyasla anlamlı düzeyde azaldığı gösterilmiştir (Williams et al., 1989). Farklı NSAİİ protokollerinin değerlendirildiği klinik çalışmalarda da bazı periodontal klinik parametrelerde iyileşmeler bildirilmiştir (Aras, Cağlayan, Güncü, Berberoğlu, & Kilinç, 2007; Oduncuoglu et al., 2018). Buna karşın, %0,3 tamponlanmış asetilsalisilik asit ile günlük sup-

ragingival irrigasyonun, altı aylık takip sonunda yalnızca su ile yapılan supragingival irrigasyona kıyasla periodontal cep derinliğinin azaltılmasında ek bir klinik yarar sağlamadığı bildirilmiştir (Flemmig et al., 1995).

Sonuç olarak, NSAİİ'ler periodontal inflamasyon ve kemik rezorpsiyonunun kontrolünde potansiyel yardımcı ajanlar olmakla birlikte, klinik bulguların tutarsızlığı ve uzun dönem sistemik yan etkileri rutin periodontal tedavide kullanımlarını sınırlandırmaktadır.

1.2.Özelleşmiş pro-rezolüsyon mediyatörleri

NSAİİ'lerin uzun süreli kullanımındaki sınırlılıklar nedeniyle, periodontal hastalıkların tedavisinde özelleşmiş pro-rezolüsyon mediyatörlerine (specialized pro-resolving mediators; SPMs) yönelik ilgi artmıştır. Lipoksinler, rezolvinler, maresinler ve protektinleri kapsayan SPM'ler, inflamasyonun çözülme sürecini aktif olarak düzenleyen lipid mediyatörleridir (Serhan et al., 2015).

Deneysel periodontitis modellerinde özellikle resolvin E1'in (RvE1) inflamasyonu baskılayarak alveoler kemik kaybını azalttığı ve kaybedilen periodontal dokuların rejenerasyonunu desteklediği gösterilmiştir (Hasturk et al., 2007; Lee et al., 2016). SPM'ler, nötrofil infiltrasyonunu sınırlandırmanın yanı sıra makrofajların fagositoz ve efferositoz kapasitesini artırarak mikroorganizmaların, apoptotik hücrelerin ve hücresel artıkların ortamdan uzaklaştırılmasını desteklemekte ve böylece inflamasyonun aktif rezolüsyonuna ve doku homeostazının yeniden sağlanmasına katkıda bulunmaktadır (Van Dyke, 2017).

Klinik olarak, gingival inflamasyonu bulunan bireylerde LXA4 analoğu metil ester-benzo-lipoksin A4 (BLXA4) içeren ağız gargarasının 28 gün süreyle günde bir kez kullanımının gingival inflamasyonu anlamlı düzeyde azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca, başlangıçta ≥6 mm periodontal cep derinliğine sahip bireylerin değerlendirildiği alt grup analizinde, BLXA4 uygulamasıyla cep derinliğinde azalma ve klinik ataşman kazancı yönünde klinik olarak olumlu sonuçlar gözlenmiş olmakla birlikte, gruplar arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Hasturk et al., 2021).

Bu bulgular SPM'lerin periodontal konak modülasyonunda potansiyelini desteklemekle birlikte, rutin klinik kullanımları için daha geniş örneklemli ve uzun dönemli klinik çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

1.3.Sub-antimikrobiyal doz doksisiklin

Subantimikrobiyal doz doksisiklin (SDD), periodontal tedaviye yardımcı bir konak modülasyon ajanı olarak FDA tarafından onaylanmış ve klinik kullanıma girmiş başlıca HMT yaklaşımıdır. Genellikle 20 mg dozunda günde iki kez uygulanan SDD'nin, scaling ve root planing (SRP) tedavisine yardımcı olarak kullanıldığında yalnızca SRP uygulamasına kıyasla sondalama cep derinliği ve klinik ataşman düzeyi gibi periodontal klinik parametrelerde

ek iyileşmeler sağlayabildiği ve periodontal inflamasyonla ilişkili belirteçleri azaltabildiği gösterilmiştir (Emingil et al., 2004; Smiley et al., 2015).

SDD'nin temel konak modülatör etkilerinden biri, özellikle matriks metalloproteinaz-8 (MMP-8) ve matriks metalloproteinaz-13 (MMP-13) gibi kollajenolitik enzimlerin aktivitesini inhibe ederek patolojik kollajen yıkımını ve periodontal bağ dokusu destrüksiyonunu sınırlandırmasıdır (Ashley, 1999; Sorsa et al., 2026).

Klinik çalışmalar, uzun süreli subantimikrobiyal doz doksisiklin (SDD) kullanımının subgingival mikrobiyota üzerinde anlamlı bir antibakteriyel etki oluşturmadığını ve doksisikline dirençli mikroorganizmaların gelişimini veya çoklu antibiyotik direncini artırmadığını göstermiştir (Walker et al., 2000; Thomas, Walker, & Bradshaw, 2000).

Bununla birlikte, SDD tedavisinin bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. SDD'nin konak modülatör etkisi temel olarak periodontal doku yıkımında rol oynayan matriks metalloproteinazların aktivitesinin baskılanmasına dayanmaktadır (Phanrungsuwan et al.,2026). Kontrollü klinik çalışmalarda SRP'ye yardımcı olarak klinik yararları gösterilmiş olmakla birlikte, bu yararların rutin klinik uygulamadaki etkinliği ve klinik önemi konusunda belirsizlikler bulunmaktadır. Ayrıca periodontitis patogenezinde çok sayıda hücresel ve moleküler inflamatuvar yolak rol oynadığından, yalnızca MMP inhibisyonuna dayalı konak modülasyonunun hastalığın kompleks immün-inflamatuvar mekanizmalarının tamamını hedeflemesi mümkün değildir.

1.4.Sitokin tedavisi

Sitokinler, doğuştan ve kazanılmış immün yanıtların aktivasyonu ve düzenlenmesinde görev alan temel hücresel sinyal mediyatörleridir. Periodontitis patogenezinde IL-1 ve TNF-α gibi proinflamatuvar sitokinler, inflamatuvar yanıtın sürdürülmesinin yanı sıra osteoklast farklılaşması ve aktivasyonunu destekleyerek alveoler kemik rezorpsiyonuna katkıda bulunmaktadır. Deneysel periodontitis modellerinde IL-1 ve TNF-α aktivitesinin inhibisyonunun osteoklast oluşumunu ve alveoler kemik kaybını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Osteoklastogenez sürecinin temel düzenleyicilerinden biri RANKL–RANK–OPG sistemi olup, inflamatuvar sitokinler bu sistem üzerinde etkili olarak osteoklast oluşumu, aktivasyonu ve kemik rezorpsiyonunun düzenlenmesine katkıda bulunmaktadır (Assuma et al., 1998,Kobayashi et al., 2000; Boyle, Simonet, & Lacey, 2003).

Son yıllarda antiinflamatuvar sitokinlerin periodontal hastalıkların patogenezindeki ve tedavisindeki potansiyel rollerine yönelik ilgi artmıştır (Neurath & Kesting, 2024). Bu sitokinler arasında IL-10, immün yanıtın düzenlenmesinde önemli rol oynayan güçlü bir antiinflamatuvar sitokindir. IL-10, aktive immün hücrelerden proinflamatuvar sitokinlerin üretimini bas-

kılayarak inflamatuvar yanıtın kontrolüne katkıda bulunmakta; özellikle IL-1, IL-6 ve TNF-α gibi proinflamatuvar mediyatörlerin üretimini sınırlandırmaktadır (Mosser & Zhang, 2008; Neurath & Kesting, 2024).

IL-10, proinflamatuvar sitokinlerin üretimini baskılamasının yanı sıra osteoklastogenezin düzenlenmesinde de önemli rol oynamaktadır. Deneysel çalışmalar, IL-10'un osteoprotegerin (OPG) ekspresyonunu artırırken reseptör aktivatör nükleer faktör-κB ligand (RANKL) ve koloni uyarıcı faktör-1 (CSF-1) ekspresyonunu azalttığını; IL-10 ekspresyonunun baskılanmasının ise RANKL ekspresyonunda artış ve OPG ekspresyonunda azalma ile sonuçlandığını göstermiştir (Liu, Yao, & Wise, 2006).

Osteoklastogenezi baskılayıcı etkilerinin yanı sıra IL-10'un kemik oluşumu üzerinde de düzenleyici rol oynadığı bildirilmektedir. Deneysel çalışmalar, IL-10'un osteoblastik farklılaşmayı ve mineralizasyonu destekleyebildiğini; IL-10 eksikliğinin ise osteoblast ve osteositlerle ilişkili belirteçlerin azalması ve alveoler kemik kaybıyla ilişkili olduğunu göstermiştir (Claudino et al., 2010; Xiong et al., 2020). Bu bulgular, IL-10'un periodontal kemik homeostazının düzenlenmesinde potansiyel bir rol oynayabileceğini ve antiinflamatuvar sitokinleri hedefleyen konak modülasyon yaklaşımlarının gelecekteki periodontal araştırmalar açısından önem taşıdığını düşündürmektedir.

Günümüze kadar sitokin temelli tedaviler, periodontitis bağlamında büyük ölçüde kısa süreli preklinik hayvan modellerinde araştırılmış olup, iyi tasarlanmış insan klinik çalışmalarına aktarımı sınırlı kalmıştır. Periodontitisin kronik yapısı göz önünde bulundurulduğunda, optimal uygulama sıklığı ve uygulama yolu ile uzun dönem güvenlilik ve terapötik etkinliğin sürdürülebilirliği gibi konular henüz netlik kazanmamıştır. Ayrıca sitokin ağlarının karmaşık ve birbiriyle örtüşen yapısı, tek bir sitokinin hedeflenmesiyle elde edilebilecek terapötik etkinliği sınırlandırabilmektedir. Bu nedenle sitokin temelli konak modülasyon yaklaşımlarının klinik uygulanabilirliğinin belirlenebilmesi için iyi tasarlanmış, daha geniş örneklemli ve uzun süreli klinik çalışmalara gereksinim bulunmaktadır (Phanrungsuwan et al., 2026).

1.5.Probiyotikler

Probiyotikler, oral mikrobiyal ekolojiyi ve konak immün yanıtını modüle edebilme potansiyelleri nedeniyle periodontal tedavide yardımcı ajanlar olarak değerlendirilmektedir. Bununla birlikte, özellikle oral kavite kökenli olmayan bazı probiyotik suşların ağız ortamında kalıcı kolonizasyon kapasitesinin sınırlı olabileceği ve bu nedenle mikrobiyota üzerindeki etkilerinin geçici olabileceği bildirilmektedir (Allaker & Stephen, 2017).

Deneysel çalışmalar, Lactobacillus gasseri ve Lactobacillus brevis gibi probiyotiklerin konak immün yanıtını ve periodontal mikrobiyotayı modüle ederek periodontal inflamasyonu ve alveoler kemik kaybını azaltabileceği-

ni göstermektedir (Maekawa & Hajishengallis, 2014; Kobayashi et al., 2017). Klinik çalışmalarda ise probiyotiklerin periodontal tedaviye yardımcı olarak kullanılmasının sondalama cep derinliği (PPD), klinik ataşman düzeyi (CAL) ve sondalamada kanama (BOP) başta olmak üzere bazı periodontal klinik parametrelerde ek iyileşmeler sağlayabileceği bildirilmiştir. Bununla birlikte, elde edilen sonuçların kullanılan probiyotik suşuna, uygulama protokolüne ve takip süresine göre değişkenlik gösterdiği ve klinik kanıtların heterojen olduğu dikkate alınmalıdır.

Bununla birlikte, probiyotiklerin periodontal tedavideki etkinliğine ilişkin klinik kanıtlar henüz tutarlı değildir. Probiyotiklerin SRP'ye yardımcı olarak uygulanmasının anlamlı ek klinik yarar sağlamadığını bildiren randomize kontrollü çalışmalar bulunmaktadır (Morales et al., 2021). Sistematik derleme ve meta-analizlerde ise belirli takip dönemlerinde bazı klinik periodontal parametrelerde ek iyileşmeler bildirilmekle birlikte, mikrobiyolojik ve immünolojik sonuçlara ilişkin kanıtların sınırlı ve heterojen olduğu belirtilmektedir (Ho et al., 2020). Bu nedenle probiyotiklerin periodontal tedavideki uzun dönem klinik, mikrobiyolojik ve immünolojik etkinliğinin ortaya konulabilmesi için standartlaştırılmış protokollere sahip, daha geniş örneklemli ve uzun süreli randomize kontrollü çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

1.6.Bifosfonatlar

Bifosfonatlar, osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonunu baskılayan ve başta osteoporoz olmak üzere artmış kemik rezorpsiyonu ile karakterize çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılan sentetik antirezorptif ajanlardır (Dunstan, Felsenberg, & Seibel, 2007). Kimyasal yapıları ve antirezorptif potansiyellerine göre bifosfonatlar üç jenerasyonda sınıflandırılmaktadır. Birinci jenerasyon bifosfonatlar nitrojen içermeyen bileşiklerden oluşmakta ve etidronat bu grubun başlıca örneklerinden birini oluşturmaktadır. İkinci jenerasyon bifosfonatlar aminoalkil yan zincirleri içeren nitrojenli bileşikler olup alendronat ve pamidronat bu grupta yer almaktadır. Üçüncü jenerasyon bifosfonatlar ise nitrojen içeren heterosiklik yapılara sahip, daha yüksek antirezorptif potansiyel gösteren bileşiklerdir; zoledronat ve risedronat bu grubun önemli örnekleridir (Sietsema et al., 1989).

İnorganik pirofosfatın yapısal analogları olan bifosfonatlar, kemik mineraline yüksek afinite gösteren güçlü antirezorptif ajanlardır. Kemik remodelingi sırasında kemik yapımı temel olarak osteoblastlar, kemik rezorpsiyonu ise osteoklastlar tarafından gerçekleştirilmektedir. Bifosfonatların temel etkisi, osteoklastların farklılaşmasını ve fonksiyonunu baskılayarak kemik rezorpsiyonunu azaltmalarına dayanmaktadır (Dunstan, Felsenberg, & Seibel, 2007). Bununla birlikte, özellikle alendronatın osteoblastik aktivite ve matriks oluşumu üzerinde osteostimülatif etkiler gösterebileceğine ilişkin deneysel bulgular bulunmaktadır. Periodontal olarak lokal alendronat uygulamasının ise SRP'ye

yardımcı olarak kullanıldığında klinik ataşman kazancı ve radyografik kemik dolumunu artırabildiği bildirilmiştir (Sharma & Pradeep, 2012).

Bifosfonatların temel antirezorptif etkilerinin yanı sıra periodontal doku yıkımında rol oynayan bazı matriks metalloproteinazların (MMP'ler) ekspresyonu ve aktivitesi üzerinde de modülatör etkiler gösterebildiği bildirilmiştir.Deneysel çalışmalarda klodranatın gibi bazı bifosfonatların MMP-9 ekspresyonu ve aktivitesini modüle edebildiğine ilişkin bulgular bulunmaktadır (Ozdemir et al., 2012).MMP'lerin periodontal ekstraselüler matriks ve kollajen yıkımındaki önemli rolleri göz önünde bulundurulduğunda, bu etkilerin periodontal bağ dokusunun korunmasına katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Osteoklast fonksiyonunu ve kemik rezorpsiyonunu baskılayıcı etkileriyle birlikte değerlendirildiğinde bifosfonatlar, periodontal tedavide konak yanıtını modüle etmeye yönelik potansiyel yardımcı ajanlar arasında yer almaktadır (Giannobile, 2008).

Periodontal tedaviye yardımcı olarak lokal bifosfonat uygulamalarını değerlendiren klinik çalışmalar umut verici sonuçlar ortaya koymuştur. Özellikle SRP'ye yardımcı olarak uygulanan %1 alendronat (ALN) jelinin, plasebo jel ile karşılaştırıldığında sondalama cep derinliğinde (PPD) daha fazla azalma, klinik ataşman düzeyinde (CAL) daha fazla kazanım ve intrabony defektlerde daha yüksek radyografik kemik dolumu sağladığı bildirilmiştir (Sharma & Pradeep, 2012). Benzer şekilde, cerrahi periodontal tedavi sırasında intrabony defektlere topikal olarak uygulanan %1 sodyum alendronat jelinin, plaseboya kıyasla sondalama cep derinliğinde daha fazla azalma ve klinik ataşman düzeyinde daha fazla kazanım sağladığı; ayrıca periodontal kemik onarımını olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir (Carvalho Dutra et al., 2019).

Ayrıca, trombositten zengin fibrin (PRF) ile %1 alendronat (ALN) jel kombinasyonunun periodontal kemik defektlerinin tedavisindeki etkinliği klinik çalışmalarda değerlendirilmiştir. İntrabony defektlerde PRF + %1 ALN uygulamasının yalnızca PRF kullanımına kıyasla daha fazla sondalama cep derinliği (PPD) azalması, klinik ataşman düzeyi (CAL) kazanımı ve radyografik defekt derinliği azalması sağladığı bildirilmiştir (Kanoriya et al., 2016). Benzer şekilde, mandibular Sınıf II furkasyon defektlerinde PRF + %1 ALN kombinasyonunun yalnızca PRF uygulamasına kıyasla daha fazla PPD azalması, vertikal ve horizontal klinik ataşman kazanımı ve radyografik defekt dolumu sağladığı gösterilmiştir (Kanoriya et al., 2017; Wanikar, Rathod, & Kolte, 2019). Bununla birlikte, bu sonuçların doğrulanması ve yaklaşımın uzun dönem klinik etkinliğinin belirlenebilmesi için daha geniş örneklemli ve uzun takip süreli randomize kontrollü çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

Periodontitis tedavisinde SRP'ye yardımcı alendronat uygulamasını SRP + plasebo ile karşılaştıran sekiz randomize kontrollü çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde, başlangıçtan 6 aylık takibe kadar kemik defekti do-

lumu, sondalama cep derinliği (PPD) ve klinik ataşman düzeyindeki (CAL) değişimler değerlendirilmiştir. Yalnızca SRP uygulanan grupla karşılaştırıldığında, lokal alendronat uygulamasının %38,25 oranında ek kemik defekti dolumu, 2,29 mm ek PPD azalması ve 1,92 mm ek CAL kazanımı sağladığı bildirilmiştir. Sistemik alendronat uygulamasında ise ek PPD azalması 0,36 mm, ek CAL kazanımı 0,39 mm olarak bulunmuştur. Bu bulgular, özellikle lokal alendronat uygulamasının SRP'ye yardımcı olarak periodontal klinik ve radyografik sonuçları iyileştirme potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, dahil edilen çalışma sayısının sınırlı olması ve bazı sonuçlarda yüksek heterojenite bulunması nedeniyle bulguların dikkatle yorumlanması ve daha geniş kapsamlı çok merkezli randomize kontrollü çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir (Chen, Chen, Hu, Wang, & Song, 2016).

Cerrahi olmayan periodontal tedaviye yardımcı olarak lokal alendronat uygulamasını değerlendiren ve en az 6 aylık takip süresine sahip yedi randomize kontrollü çalışmanın dahil edildiği sistematik derleme ve meta-analizde, cerrahi olmayan periodontal tedaviye ALN eklenmesinin sondalama cep derinliğinde (PPD) daha fazla azalma ve klinik ataşman düzeyinde (CAL) daha fazla kazanım sağlayabileceği bildirilmiştir. Ayrıca intrabony ve furkasyon defektlerinde kemik defekti derinliğinin azaltılması açısından da ALN lehine sonuçlar elde edilmiştir. Bununla birlikte, mevcut kanıtların sınırlılıkları nedeniyle topikal alendronatın cerrahi olmayan periodontal tedavideki klinik etkinliğinin daha geniş örneklemli ve uzun süreli randomize kontrollü çalışmalarla doğrulanması gerektiği belirtilmiştir (Arena et al., 2022).

1.7.Diyetsel omega-3 yağ asidi desteği

Çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA'lar), başlıca omega-3 ve omega-6 yağ asitleri olmak üzere iki ana grupta sınıflandırılmaktadır. Omega-3 yağ asitlerinden biri olan dokosahekzaenoik asit (DHA), hücre membranlarının önemli bir yapısal bileşeni olmasının yanı sıra inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde de rol oynamaktadır. Omega-3 yağ asitleri; inflamatuvar lipid mediyatörlerinin profilini değiştirme, NF-κB sinyal yolunu baskılama ve NLRP3 inflammazom aktivasyonunu inhibe etme gibi çeşitli mekanizmalar aracılığıyla proinflamatuvar mediyatörlerin üretimini azaltarak inflamatuvar yanıtın modülasyonuna katkıda bulunmaktadır (Williams-Bey et al., 2014; Martínez-Micaelo et al., 2016).

Agresif periodontitisli bireylerde gingival oluğa ait sıvıda (GCF) pro-rezolv edici ve proinflamatuvar lipid mediyatörlerin prekürsörleri arasındaki dengenin bozulduğu gösterilmiştir. Özellikle pro-rezolv edici lipid mediyatör prekürsörlerinin proinflamatuvar lipid mediyatör prekürsörlerine oranının sağlıklı bireylere kıyasla daha düşük bulunması, periodontal inflamasyonda rezolüsyon mekanizmalarının yetersiz kalabileceğini düşündürmektedir (Elabdeen et al., 2013). Bu bulgular, omega-3 PUFA'ların periodontal tedavide

konak modülatör bir yaklaşım olarak araştırılmasına biyolojik bir temel sağlamaktadır.

Omega-3 PUFA'ların düşük doz aspirin ile birlikte günlük kullanımının ve periodontal debridmana yardımcı konak modülasyon tedavisi olarak uygulanmasının, tip 2 diyabet ve periodontitisi bulunan bireylerde klinik ve immünolojik yararlar sağlayabileceği bildirilmiştir. İki ay süreyle omega-3 PUFA ve düşük doz aspirin uygulanan randomize kontrollü bir çalışmada, özellikle periodontal debridman sonrasında uygulanan destek tedavisinin klinik ataşman kazanımı sağladığı ve bazı proinflamatuvar mediyatörlerin düzeylerini azalttığı gösterilmiştir (Castro dos Santos et al., 2020). Benzer şekilde, altı aylık omega-3 ve düşük doz aspirin desteğinin de periodontal klinik parametrelerde ve inflamatuvar belirteçlerde olumlu değişiklikler sağlayabileceği bildirilmiştir (Elwakeel & Hazaa, 2015).

1.8. Statinler

Statinler, hiperlipidemi tedavisinde ve kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde uzun yıllardır kullanılan ilaçlardır. Bu ajanlar, kolesterol biyosentezinin hız kısıtlayıcı enzimi olan 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG-CoA) redüktazı inhibe ederek kolesterol sentezini azaltmaktadır. Lipid düşürücü etkilerinin yanı sıra statinlerin antiinflamatuvar, antioksidan ve immünomodülatör pleiotropik etkiler gösterdiği; ayrıca BMP-2 ekspresyonunu artırarak osteoblast farklılaşması ve aktivitesini destekleyebildiği ve böylece kemik oluşumuna katkıda bulunabileceği bildirilmiştir (Petit et al., 2019).

Statinlerin HMG-CoA redüktazı inhibe ederek farnesil pirofosfat (FPP) ve geranilgeranil pirofosfat (GGPP) oluşumunu azaltması, küçük GTPazların prenilasyonunun baskılanmasına ve osteojenik sinyal yolaklarının modülasyonuna neden olmaktadır. Bunun yanı sıra statinlerin alkalen fosfataz (ALP) aktivitesini artırdığı ve kemik morfogenetik protein-2 (BMP-2) ile vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ekspresyonunu yükselttiği bildirilmiştir. Bu mekanizmalar osteoblast farklılaşması ve aktivitesini destekleyerek kemik oluşumu ve rejenerasyonuna katkıda bulunabilmektedir (Chen et al., 2010; Petit et al., 2019).

Mevcut kanıtlar, statinlerin özellikle lokal olarak uygulanmasının cerrahi olmayan periodontal tedaviye yardımcı bir yaklaşım olarak klinik ve radyografik yararlar sağlayabileceğini göstermektedir. Atorvastatin, simvastatin ve rosuvastatin içeren lokal jel uygulamalarının, intrabony defektlerle ilişkili periodontal ceplerin cerrahi olmayan tedavisinde SRP'ye yardımcı olarak kullanılması; sondalama cep derinliğinde (PPD) daha fazla azalma, klinik ataşman düzeyinde (CAL) daha fazla kazanım ve radyografik kemik defekti derinliğinde azalma ile ilişkilendirilmiştir (Pradeep et al., 2016; Priyanka et al., 2017).

Bertl et al. (2017) tarafından gerçekleştirilen sistematik derleme ve meta-analizde, lokal statinlerin cerrahi olmayan periodontal tedaviye yardımcı olarak uygulanmasının, özellikle intrabony defektlerle ilişkili derin periodontal ceplerde sondalama cep derinliğinde (PPD) azalma, klinik ataşman düzeyinde (CAL) kazanım ve radyografik kemik defekti iyileşmesi açısından ek yararlar sağlayabileceği bildirilmiştir. Daha sonra Donos et al. (2020) tarafından gerçekleştirilen sistematik derleme ve meta-analizde ise, cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek olarak lokal %1,2 statin jel uygulamasının intrabony defektlerde kontrol tedavisine kıyasla 6 ve 9 aylık takiplerde sırasıyla 1,83 mm ve 2,25 mm ek PPD azalması; 1,93 mm ve 2,19 mm ek CAL kazanımı sağladığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, mevcut çalışmaların önemli bir bölümünün aynı araştırma grubu tarafından yürütülmüş olması ve çalışmalar arasındaki heterojenite, bu sonuçların dikkatli yorumlanmasını gerektirmektedir (Bertl et al., 2017; Donos et al., 2020).

Bazı randomize kontrollü çalışmalarda, intrabony defektlerin cerrahi tedavisinde lokal statin jellerinin trombositten zengin fibrin (PRF) ile kombine edilerek açık flep debridmanına (OFD) eklenmesi değerlendirilmiştir. Özellikle %1,2 rosuvastatin jel ile PRF kombinasyonunun, OFD tek başına veya OFD + PRF uygulamasına kıyasla dokuz aylık takipte daha fazla sondalama cep derinliği azalması, klinik ataşman kazanımı ve intrabony defekt derinliğinde azalma sağlayabildiği bildirilmiştir. Atorvastatin ve PRF kombinasyonu da OFD tek başına uygulamasına kıyasla olumlu klinik ve radyografik sonuçlar göstermiş olmakla birlikte, radyografik defekt azalması açısından PRF tek başına uygulamasına göre belirgin bir üstünlük göstermemiştir (Martande et al., 2016; Pradeep et al., 2016; Bertl et al., 2017).

Bunun yanında, cerrahi olmayan yöntemlerle tedavi edilen mandibular Sınıf II furkasyon defektlerinde lokal statin uygulamalarının yardımcı etkilerine ilişkin sınırlı kanıtlar bulunmaktadır. SRP'ye yardımcı olarak lokal %1,2 rosuvastatin veya %1,2 atorvastatin jel uygulamasının PPD azalması, relatif vertikal ve horizontal CAL kazanımı ve radyografik defekt derinliğinde azalma sağlayabildiği; bu etkilerin rosuvastatin uygulamasında atorvastatine kıyasla daha belirgin olduğu bildirilmiştir (Garg & Pradeep, 2017).

Cerrahi olarak tedavi edilen mandibular Sınıf II furkasyon defektlerinde, %1,2 rosuvastatin jelinin otolog trombositten zengin fibrin (PRF) ve poröz hidroksiapatit (HA) grefti ile birlikte kullanımının etkinliği de değerlendirilmiştir. Dokuz aylık takip sonunda, rosuvastatin + PRF + HA kombinasyonunun yalnızca açık flep debridmanına kıyasla PPD azalması, relatif vertikal ve horizontal CAL kazanımı ve radyografik kemik dolumu açısından daha olumlu sonuçlar sağladığı bildirilmiştir. Ayrıca rosuvastatinin PRF + HA kombinasyonuna eklenmesiyle özellikle klinik periodontal parametrelerde ek yararlar elde edilmesi, bu ajanların birlikte kullanımının potansiyel sinerjistik etkisini düşündürmektedir (Pradeep et al., 2016).

Sistemik statin uygulamalarının periodontal dokular üzerindeki etkileri preklinik çalışmalarda umut verici sonuçlar göstermiştir. Deneysel periodontitis modellerini değerlendiren sistematik derleme ve meta-analizde, hem lokal hem de sistemik statin uygulamalarının alveoler kemik kaybının azaltılması açısından olumlu etkiler gösterebildiği bildirilmiştir (Bertl et al., 2018). Bununla birlikte, bu sonuçlar insan klinik çalışmalarında sistemik statin uygulaması açısından tutarlı biçimde doğrulanamamıştır. Klinik çalışmaları değerlendiren bir sistematik derleme ve meta-analizde, lokal statin uygulamalarının SRP'ye ek klinik ve radyografik yararlar sağladığı, buna karşılık sistemik statin kullanımının periodontal tedavinin sonuçlarını anlamlı düzeyde iyileştirdiğine ilişkin yeterli kanıt bulunmadığı bildirilmiştir (Bertl et al., 2017). Sistemik statin kullanımına ilişkin klinik çalışma sayısının oldukça sınırlı olması ve çalışmalar arasındaki metodolojik farklılıklar, bu uygulama yolunun periodontal tedavideki etkinliği konusunda kesin bir sonuca ulaşılmasını güçleştirmektedir.

Genel olarak değerlendirildiğinde, statinlerin periodontal tedavide kullanımını destekleyen mevcut kanıtların güçlü olmadığı görülmektedir. Sistemik statin uygulamaları insan çalışmalarında tutarlı klinik iyileşmeler göstermemiştir. Lokal statin uygulamalarına ilişkin olumlu sonuçların ise büyük ölçüde tek bir araştırma grubu tarafından rapor edildiği ve bağımsız çalışmalarla yeterince doğrulanmadığı belirtilmektedir.

SONUÇ:

Periodontitisin gelişimi ve ilerlemesinde bakteriyel biyofilmin yanı sıra konağın inflamatuvar yanıtı da belirleyici rol oynamaktadır. Bu nedenle güncel periodontal tedavi yaklaşımları, mikrobiyal kontrolün yanında yıkıcı konak yanıtının modülasyonunu da hedeflemektedir. Subantimikrobiyal doz doksisiklin başta olmak üzere omega-3 yağ asitleri, özelleşmiş pro-rezolüsyon mediyatörleri, NSAİİ'ler, bisfosfonatlar, probiyotikler ve çeşitli biyolojik ajanlar bu amaçla araştırılmış; ancak çoğu yaklaşım için uzun dönem etkinlik ve güvenliliğe ilişkin kanıtların sınırlı olduğu görülmüştür.

Moleküler ve immünolojik mekanizmaların daha iyi anlaşılmasıyla NF-κB, NLRP3, RANKL/OPG ve diğer inflamatuvar ve rejeneratif sinyal yolaklarını hedefleyen yeni tedavi stratejileri gündeme gelmiştir. Bununla birlikte konak modülasyon tedavileri, mekanik biyofilm kontrolünün alternatifi değil, temel periodontal tedaviye yardımcı yaklaşımlar olarak değerlendirilmelidir. Gelecekte daha seçici, güvenli ve kişiselleştirilmiş konak modülasyon stratejilerinin geliştirilmesi, periodontitis tedavisinin etkinliğinin artırılmasına katkı sağlayabilir.

KAYNAKÇA

Allaker, R. P., & Stephen, A. S. (2017). Use of probiotics and oral health. *Current Oral Health Reports, 4*, 309–318. doi:10.1007/s40496-017-0159-6

Aras, H., Cağlayan, F., Güncü, G. N., Berberoğlu, A., & Kilinç, K. (2007). Effect of systemically administered naproxen sodium on clinical parameters and myeloperoxidase and elastase-like activity levels in gingival crevicular fluid. *Journal of Periodontology, 78*, 868–873.

Arena, C., Caponio, V. C. A., Zhurakivska, K., Lo Russo, L., Lo Muzio, L., & Troiano, G. (2022). Added effect of 1% topical alendronate in intra-bony and inter-radicular defects as part of step II periodontal therapy: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMC Oral Health, 22*(1), 15. doi:10.1186/s12903-022-02044-1

Ashley, R. A., & The SDD Clinical Research Team. (1999). Clinical trials of a matrix metalloproteinase inhibitor in human periodontal disease. *Annals of the New York Academy of Sciences, 878*, 335–346. doi:10.1111/j.1749-6632.1999.tb07693.x

Assuma, R., Oates, T., Cochran, D., Amar, S., & Graves, D. T. (1998). IL-1 and TNF antagonists inhibit the inflammatory response and bone loss in experimental periodontitis. *The Journal of Immunology, 160*(1), 403–409.

Balta, M. G., Papathanasiou, E., Blix, I. J., & Van Dyke, T. E. (2021). Host modulation and treatment of periodontal disease. *Journal of Dental Research, 100*, 798–809. doi:10.1177/0022034521995157

Bertl, K., Parllaku, A., Pandis, N., Buhlin, K., Klinge, B., & Stavropoulos, A. (2017). The effect of local and systemic statin use as an adjunct to non-surgical and surgical periodontal therapy—A systematic review and meta-analysis. *Journal of Dentistry, 67*, 18–28. doi:10.1016/j.jdent.2017.08.011

Bertl, K., Steiner, I., Pandis, N., Buhlin, K., Klinge, B., & Stavropoulos, A. (2018). Statins in nonsurgical and surgical periodontal therapy: A systematic review and meta-analysis of preclinical in vivo trials. *Journal of Periodontal Research, 53*(3), 267–287. doi:10.1111/jre.12514

Boyle, W. J., Simonet, W. S., & Lacey, D. L. (2003). Osteoclast differentiation and activation. *Nature, 423*, 337–342. doi:10.1038/nature01658

Carvalho Dutra, B., Oliveira, A. M. S. D., Oliveira, P. A. D., Miranda Cota, L. O., Silveira, J. O., & Costa, F. O. (2019). Effects of topical application of 1% sodium alendronate gel in the surgical treatment of periodontal intrabony defects: A 6-month randomized controlled clinical trial. *Journal of Periodontology, 90*(10), 1079–1087. doi:10.1002/JPER.19-0160

Castro dos Santos, N. C., Andere, N. M. R. B., Araujo, C. F., de Marco, A. C., Kantarci, A., Van Dyke, T. E., & Santamaria, M. P. (2020). Omega-3 PUFA and aspirin as adjuncts to periodontal debridement in patients with periodontitis and type 2 diabetes mellitus: Randomized clinical trial. *Journal of Periodontology, 91*(10), 1318–1327. doi:10.1002/JPER.19-0613

Cekici, A., Kantarci, A., Hasturk, H., & Van Dyke, T. E. (2014). Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology 2000, 64*, 57–80. doi:10.1111/prd.12002

Chen, J., Chen, Q., Hu, B., Wang, Y., & Song, J. (2016). Effectiveness of alendronate as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of periodontitis: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Journal of Periodontal & Implant Science, 46*(6), 382–395. doi:10.5051/jpis.2016.46.6.382

Chen, P.-Y., Sun, J.-S., Tsuang, Y.-H., Chen, M.-H., Weng, P.-W., & Lin, F.-H. (2010). Simvastatin promotes osteoblast viability and differentiation via Ras/Smad/Erk/BMP-2 signaling pathway. *Nutrition Research, 30*(3), 191–199. doi:10.1016/j.nutres.2010.03.004

Claudino, M., Garlet, T. P., Cardoso, C. R. B., de Assis, G. F., Taga, R., Cunha, F. Q., ... Garlet, G. P. (2010). Down-regulation of expression of osteoblast and osteocyte markers in periodontal tissues associated with the spontaneous alveolar bone loss of interleukin-10 knockout mice. *European Journal of Oral Sciences, 118*(1), 19–28. doi:10.1111/j.1600-0722.2009.00706.x

Cobb, C. M., & Sottosanti, J. S. (2021). A re-evaluation of scaling and root planing. *Journal of Periodontology, 92*(10), 1370–1378. doi:10.1002/JPER.20-0839

Donos, N., Calciolari, E., Brusselaers, N., Goldoni, M., Bostanci, N., & Belibasakis, G. N. (2020). The adjunctive use of host modulators in non-surgical periodontal therapy: A systematic review of randomized, placebo-controlled clinical studies. *Journal of Clinical Periodontology, 47*(Suppl. 22), 199–238. doi:10.1111/jcpe.13232

Dunstan, C. R., Felsenberg, D., & Seibel, M. J. (2007). Therapy insight: The risks and benefits of bisphosphonates for the treatment of tumor-induced bone disease. *Nature Clinical Practice Oncology, 4*, 42–55. doi:10.1038/ncponc0688

Elwakeel, N. M., & Hazaa, H. H. (2015). Effect of omega 3 fatty acids plus low-dose aspirin on both clinical and biochemical profiles of patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes: A randomized double blind placebo-controlled study. *Journal of Periodontal Research, 50*(6), 721–729. doi:10.1111/jre.12257

Emingil, G., Atilla, G., Sorsa, T., Luoto, H., Kirilmaz, L., & Baylas, H. (2004). The effect of adjunctive low-dose doxycycline therapy on clinical parameters and gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 levels in chronic periodontitis. *Journal of Periodontology, 75*, 106–115. doi:10.1902/jop.2004.75.1.106

Flemmig, T. F., Epp, B., Funkenhauser, Z., Newman, M. G., Kornman, K. S., Haubitz, I., & Klaiber, B. (1995). Adjunctive supragingival irrigation with acetylsalicylic acid in periodontal supportive therapy. *Journal of Clinical Periodontology, 22*, 427–433. doi:10.1111/j.1600-051X.1995.tb00173.x

Garg, S., & Pradeep, A. R. (2017). 1.2% rosuvastatin and 1.2% atorvastatin gel local drug delivery and redelivery in the treatment of class II furcation defects: A randomized controlled clinical trial. *Journal of Periodontology, 88*(3), 259–265. doi:10.1902/jop.2016.160399

Giannobile, W. V. (2008). Host-response therapeutics for periodontal diseases. *Journal of Periodontology, 79*, 1592–1600. doi:10.1902/jop.2008.080174

Golub, L. M., Lee, H. M., Bacigalupo, J., & Gu, Y. (2024). Host modulation therapy in periodontitis, diagnosis and treatment-status update. *Frontiers in Dental Medicine, 5*, 1423401. doi:10.3389/fdmed.2024.1423401

Hasturk, H., Kantarci, A., Goguet-Surmenian, E., Blackwood, A., Andry, C., Serhan, C. N., & Van Dyke, T. E. (2007). Resolvin E1 regulates inflammation at the cellular and tissue level and restores tissue homeostasis in vivo. *Journal of Immunology, 179*, 7021–7029. doi:10.4049/jimmunol.179.10.7021

Hasturk, H., Schulte, F., Martins, M., Sherzai, H., Floros, C., Cugini, M., ... Van Dyke, T. E. (2021). Safety and preliminary efficacy of a novel host-modulatory therapy for reducing gingival inflammation. *Frontiers in Immunology, 12*, 704163. doi:10.3389/fimmu.2021.704163

Ho, S. N., Acharya, A., Sidharthan, S., Li, K. Y., Leung, W. K., McGrath, C., & Pelekos, G. (2020). A systematic review and meta-analysis of clinical, immunological, and microbiological shift in periodontitis after nonsurgical periodontal therapy with adjunctive use of probiotics. *Journal of Evidence-Based Dental Practice, 20*, 101397. doi:10.1016/j.jebdp.2020.101397

Howell, T. H., & Williams, R. C. (1993). Nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of periodontal disease progression. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine, 4*, 177–196. doi:10.1177/10454411930040020301

Jeffcoat, M. K., Williams, R. C., Reddy, M. S., English, R., & Goldhaber, P. (1988). Flurbiprofen treatment of human periodontitis: Effect on alveolar bone height and metabolism. *Journal of Periodontal Research, 23*, 381–385. doi:10.1111/j.1600-0765.1988.tb01617.x

Kanoriya, D., Pradeep, A. R., Garg, V., & Singhal, S. (2017). Mandibular degree II furcation defects treatment with platelet-rich fibrin and 1% alendronate gel combination: A randomized controlled clinical trial. *Journal of Periodontology, 88*(3), 250–258. doi:10.1902/jop.2016.160269

Kanoriya, D., Pradeep, A. R., Singhal, S., Garg, V., & Guruprasad, C. N. (2016). Synergistic approach using platelet-rich fibrin and 1% alendronate for intrabony defect treatment in chronic periodontitis: A randomized clinical trial. *Journal of Periodontology, 87*(12), 1427–1435. doi:10.1902/jop.2016.150698

Kinane, D. F., Stathopoulou, P. G., & Papapanou, P. N. (2017). Periodontal diseases. *Nature Reviews Disease Primers, 3*(1), 17038. doi:10.1038/nrdp.2017.38

Kobayashi, K., Takahashi, N., Jimi, E., Udagawa, N., Takami, M., Kotake, S., ... Suda, T. (2000). Tumor necrosis factor alpha stimulates osteoclast differentiation by a mechanism independent of the ODF/RANKL-RANK interaction. *Journal of Experimental Medicine, 191*, 275–286. doi:10.1084/jem.191.2.275

Kobayashi, R., Kobayashi, T., Sakai, F., Hosoya, T., Yamamoto, M., & Kurita-Ochiai, T. (2017). Oral administration of Lactobacillus gasseri SBT2055 is effective in preventing Porphyromonas gingivalis-accelerated periodontal disease. *Scientific Reports, 7*, 545. doi:10.1038/s41598-017-00623-9

Lee, C. T., Teles, R., Kantarci, A., Chen, T., McCafferty, J., Starr, J. R., ... Van Dyke, T. E. (2016). Resolvin E1 reverses experimental periodontitis and dysbiosis. *Journal of Immunology, 197*, 2796–2806. doi:10.4049/jimmunol.1600859

Liu, D., Yao, S., & Wise, G. E. (2006). Effect of interleukin-10 on gene expression of osteoclastogenic regulatory molecules in the rat dental follicle. *European Journal of Oral Sciences, 114*, 42–49. doi:10.1111/j.1600-0722.2006.00283.x

Maekawa, T., & Hajishengallis, G. (2014). Topical treatment with probiotic Lactobacillus brevis CD2 inhibits experimental periodontal inflammation and bone loss. *Journal of Periodontal Research, 49*, 785–791. doi:10.1111/jre.12164

Marsh, P. D. (1994). Microbial ecology of dental plaque and its significance in health and disease. *Advances in Dental Research, 8*, 263–271. doi:10.1177/08959374940080022001

Martande, S. S., Kumari, M., Pradeep, A. R., Singh, S. P., Suke, D. K., & Guruprasad, C. N. (2016). Platelet-rich fibrin combined with 1.2% atorvastatin for treatment of intrabony defects in chronic periodontitis: A randomized controlled clinical trial. *Journal of Periodontology, 87*(9), 1039–1046. doi:10.1902/jop.2016.150306

Martínez-Micaelo, N., González-Abuín, N., Pinent, M., Ardévol, A., & Blay, M. (2016). Dietary fatty acid composition is sensed by the NLRP3 inflammasome: Omega-3 fatty acid (DHA) prevents NLRP3 activation in human macrophages. *Food & Function, 7*(8), 3480–3487. doi:10.1039/C6FO00477F

Morales, A., Contador, R., Bravo, J., Carvajal, P., Silva, N., Strauss, F. J., & Gamonal, J. (2021). Clinical effects of probiotic or azithromycin as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of stage III periodontitis: A pilot randomized controlled clinical trial. *BMC Oral Health, 21*, 12. doi:10.1186/s12903-020-01276-3

Mosser, D. M., & Zhang, X. (2008). Interleukin-10: New perspectives on an old cytokine. *Immunological Reviews, 226*, 205–218. doi:10.1111/j.1600-065X.2008.00706.x

Nascimento, G. G., Alves-Costa, S., & Romandini, M. (2024). Burden of severe periodontitis and edentulism in 2021, with projections up to 2050: The Global Burden of Disease 2021 study. *Journal of Periodontal Research, 59*(5), 823–867. doi:10.1111/jre.13337

Neurath, N., & Kesting, M. (2024). Cytokines in gingivitis and periodontitis: From pathogenesis to therapeutic targets. *Frontiers in Immunology, 15*, 1435054. doi:10.3389/fimmu.2024.1435054

Nibali, L. (2015). Aggressive periodontitis: Microbes and host response, who to blame? Virulence, 6(3), 223–228. doi:10.4161/21505594.2014.986407

Oduncuoglu, B. F., Kayar, N. A., Haliloglu, S., Serpek, B., Ataoglu, T., & Alptekin, N. O. (2018). Effects of a cyclic NSAID regimen on levels of gingival crevicular fluid prostaglandin E2 and interleukin-1β: A six-month randomized controlled clinical trial. *Nigerian Journal of Clinical Practice, 21*, 658–666.

Ozdemir, S. P., Kurtiş, B., Tüter, G., Bozkurt, Ş., Gültekin, S. E., Sengüven, B., ... Aydın, S. (2012). Effects of low-dose doxycycline and bisphosphonate clodronate on alveolar bone loss and gingival levels of matrix metalloproteinase-9 and interleukin-1β in rats with diabetes: A histomorphometric and immunohistochemical study. *Journal of Periodontology, 83*, 1172–1182. doi:10.1902/jop.2012.110459

Petit, C., Batool, F., Bugueno, I. M., Schwinté, P., Benkirane-Jessel, N., & Huck, O. (2019). Contribution of statins towards periodontal treatment: A review. *Mediators of Inflammation, 2019*, 6367402. doi:10.1155/2019/6367402

Phanrungsuwan, A., Huang, J., Dharmaraj, N., Cobos Perez, A., Veiseh, O., Young, S., & Lee, C. T. (2026). Host modulation therapy in periodontitis: From established therapies to emerging technologies. *Frontiers in Immunology, 17*, 1762187. doi:10.3389/fimmu.2026.1762187

Pradeep, A. R., Garg, V., Kanoriya, D., & Singhal, S. (2016). 1.2% rosuvastatin versus 1.2% atorvastatin gel local drug delivery and redelivery in treatment of intrabony defects in chronic periodontitis: A randomized placebo-controlled clinical trial. *Journal of Periodontology, 87*(7), 756–762. doi:10.1902/jop.2016.150706

Priyanka, N., Abhilash, A., Saquib, S., Malgaonkar, N., Kudyar, N., Gupta, A., ... Pradeep, A. R. (2017). Clinical efficacy of subgingivally delivered 1.2 mg simvastatin in the treatment of patients with aggressive periodontitis: A randomized controlled clinical trial. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry, 37*(2), e135–e141. doi:10.11607/prd.2936

Research, Science and Therapy Committee. (2002). Informational paper: Modulation of the host response in periodontal therapy. *Journal of Periodontology, 73*(4), 460–470. doi:10.1902/jop.2002.73.4.460

Salvi, G. E., & Lang, N. P. (2005). The effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (selective and non-selective) on the treatment of periodontal diseases. *Current Pharmaceutical Design, 11*, 1757–1769. doi:10.2174/1381612053764878

Serhan, C. N., Chiang, N., & Dalli, J. (2015). The resolution code of acute inflammation: Novel pro-resolving lipid mediators in resolution. *Seminars in Immunology, 27*(3), 200–215. doi:10.1016/j.smim.2015.03.004

Sharma, A., & Pradeep, A. R. (2012). Clinical efficacy of 1% alendronate gel as a local drug delivery system in the treatment of chronic periodontitis: A randomized, controlled clinical trial. *Journal of Periodontology, 83*, 11–18. doi:10.1902/jop.2011.110091

Sietsema, W. K., Ebetino, F. H., Salvagno, A. M., & Bevan, J. A. (1989). Antiresorptive dose-response relationships across three generations of bisphosphonates. *Drugs Under Experimental and Clinical Research, 15*(9), 389–396.

Smiley, C. J., Tracy, S. L., Abt, E., Michalowicz, B. S., John, M. T., Gunsolley, J., ... Hanson, N. (2015). Systematic review and meta-analysis on the nonsurgical treatment of chronic periodontitis by means of scaling and root planing with or without adjuncts. *Journal of the American Dental Association, 146*, 508–524.e5.

Sorsa, T., Golub, L. M., Thomas, J. T., Leone, P., Anil, S., & Uitto, V.-J. (2026). Matrix metalloproteinases in periodontal and peri-implant diseases: Contribution to their pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Journal of Periodontal Research, 61*(4), 355–371. doi:10.1111/jre.70062

Tai, F. W. D., & McAlindon, M. E. (2021). Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the gastrointestinal tract. *Clinical Medicine, 21*, 131–134. doi:10.7861/clinmed.2021-0039

Thomas, J., Walker, C., & Bradshaw, M. (2000). Long-term use of subantimicrobial dose doxycycline does not lead to changes in antimicrobial susceptibility. *Journal of Periodontology, 71*(9), 1472–1483. doi:10.1902/jop.2000.71.9.1472

Van Dyke, T. E. (2017). Pro-resolving mediators in the regulation of periodontal disease. *Molecular Aspects of Medicine, 58*, 21–36. doi:10.1016/j.mam.2017.04.006

Van Dyke, T. E., & Sima, C. (2020). Understanding resolution of inflammation in periodontal diseases: Is chronic inflammatory periodontitis a failure to resolve? Periodontology 2000, 82(1), 205–213. doi:10.1111/prd.12317

Walker, C., Thomas, J., Nangó, S., Lennon, J., Wetzel, J., & Powala, C. (2000). Long-term treatment with subantimicrobial dose doxycycline exerts no antibacterial effect on the subgingival microflora associated with adult periodontitis. *Journal of Periodontology, 71*(9), 1465–1471. doi:10.1902/jop.2000.71.9.1465

Wanikar, I., Rathod, S., & Kolte, A. P. (2019). Clinico-radiographic evaluation of 1% alendronate gel as an adjunct and smart blood derivative platelet rich fibrin in grade II furcation defects. *Journal of Periodontology, 90*(1), 52–60. doi:10.1002/JPER.18-0146

Williams, R. C., Jeffcoat, M. K., Howell, T. H., Rolla, A., Stubbs, D., Teoh, K. W., ... Goldhaber, P. (1989). Altering the progression of human alveolar bone loss with the non-steroidal anti-inflammatory drug flurbiprofen. *Journal of Periodontology, 60*, 485–490. doi:10.1902/jop.1989.60.9.485

Williams-Bey, Y., Boularan, C., Vural, A., Huang, N.-N., Hwang, I.-Y., Shan-Shi, C., & Kehrl, J. H. (2014). Omega-3 free fatty acids suppress macrophage inflammasome activation by inhibiting NF-κB activation and enhancing autophagy. *PLoS ONE, 9*(6), e97957. doi:10.1371/journal.pone.0097957

World Health Organization. (2022). *Global oral health status report: Towards universal health coverage for oral health by 2030*. Geneva, Switzerland: World Health Organization.

Xiong, Y., Yan, C., Chen, L., Endo, Y., Sun, Y., Zhou, W., ... Liu, G. (2020). IL-10 induces MC3T3-E1 cells differentiation towards osteoblastic fate in murine model. *Journal of Cellular and Molecular Medicine, 24*(1), 1076–1086. doi:10.1111/jcmm.14832

Zein Elabdeen, H. R., Mustafa, M., Szklenar, M., Rühl, R., Ali, R., & Bolstad, A. I. (2013). Ratio of pro-resolving and pro-inflammatory lipid mediator precursors as potential markers for aggressive periodontitis. *PLoS ONE, 8*(8), e70838. doi:10.1371/journal.pone.007