

PERİODONTOLOJİDE ENFEKSİYON, İNFLAMASYON VE SİSTEMİK ETKİLEŞİMLER

EDİTÖR:
DOÇ. DR. FATİH KARAASLAN



BİDGE Yayınları

Periodontolojide Enfeksiyon, İnflamasyon ve Sistemik Etkileşimler

Editör: FATİH KARAASLAN

ISBN: 978-625-8821-08-6

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 2026-06-25

BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374

Yayın hakları © BİDGE Yayınları

www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com

Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.

Güzeltpe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya / Ankara



İÇİNDEKİLER

PERİODONTOLOJİ ALANINDA GÜNCEL ANTİBİYOTERAPİ UYGULAMALARI	1
---	---

ESRA NUR COŞKUN

PERİODONTAL HASTALIKLARIN BAĞIRSAK HASTALIKLARIYLA İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	50
--	----

ALPER KIZILDAĞ, MEHMET FURKAN SERTBAŞ

SİGARANIN PERİODONTAL DOKULARA VE PERİODONTAL TEDAVİYE ETKİSİ	86
--	----

ÇAĞATAY ŞAHİN, EYLEM AYHAN ALKAN

BÖLÜM 1

PERİODONTOLOJİ ALANINDA GÜNCEL ANTİBİYOTERAPİ UYGULAMALARI

ALPER KIZILDAĞ¹
ESRA NUR COŞKUN²

Giriş

Antibiyotiklerin geliştirilmesi ve kullanıma girmesi, 20. yüzyılın en önemli keşiflerinden biri olarak kabul edilmekte; enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde devrim yaratarak milyonlarca insanın hayatını kurtarmış ve tıbbın birçok alanında kritik ilerlemelerin önünü açmıştır. Antibiyotik, “mikroorganizmalar tarafından üretilen ve diğer mikroorganizmalar (veya canlı hücreler) üzerinde etkili olarak onların büyümesini engelleyebilen ya da onları yok edebilen (antibiyotik etki gösteren) madde” şeklinde tanımlanmaktadır. Kökeni Yunancaya dayanan ve “yaşama karşı” anlamına gelen bu terim, bakterilerin çoğalmasını engelleyebilen veya yavaşlatabilen ilaçları ifade etmek için kullanılmaktadır. Antibiyotikler bu etkilerini, bakterinin yaşamı için gerekli olan bir veya daha fazla özgül metabolik yolu inhibe ederek ya da bakteri

¹ DOÇ. DR., PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ, PERİODONTOLOJİ BÖLÜMÜ, ORCİD: 0000-0002-1630-3140

² ARŞ. GÖR., PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ, PERİODONTOLOJİ BÖLÜMÜ, ORCİD: 0009-0000-2599-9971

hücreindeki belirli bir hedef yapıya etki ederek göstermektedir(Contaldo et al., 2023).

Günümüzde tıp alanında kullanılan antibiyotiklerin büyük çoğunluğu, bakteriler veya mantarlar tarafından doğal olarak üretilen bileşiklerden oluşmaktadır. Bununla birlikte, tamamen sentetik ya da yarı sentetik olarak üretilen ve bu nedenle kemoterapötik ajanlar olarak adlandırılan antibiyotikler de bulunmaktadır. Antibiyotikler arasında β -laktamlar, makrolidler, linkozamidler, nitroimidazoller ve tetrasiklinler en yaygın kullanılan sınıflar olup, dental enfeksiyonların yönetiminde en uygun ajanlar arasında yer almaktadır. Diş hekimliğinde antibiyotikler genel olarak odontojenik ve non-odontojenik kaynaklı akut ve kronik enfeksiyonların tedavisinde, endokardit veya konjenital kalp hastalığı gibi sistemik rahatsızlıklara sahip yüksek riskli bireylerde fokal enfeksiyonlarının profilaksisinde ve ayrıca dental ve periodontal tedavilerde veya oral cerrahi girişim uygulanacak hastalarda fokal enfeksiyonlar, sistemik enfeksiyonlar ve cerrahi alan enfeksiyonlarının önlenmesinde reçete edilmektedir(Contaldo et al., 2023).

Periodontal bir hastalık olan periodontitis, diş destekleyen dokuların ilerleyici yıkımı ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Klinik olarak periodontal ceplerde derinleşme, inflamasyon, sondalamada kanama, klinik ataşman kaybı ve radyografik alveolar kemik kaybı ile kendini göstermektedir. Tedavi edilmediği takdirde diş kaybına yol açabilmektedir(Herrera et al., 2023).

Periodontitis, çeşitli nedenlerle önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir. Öncelikle, insanlarda en sık görülen hastalıklardan biridir. Küresel Hastalık Yüğü çalışmaları, şiddetli periodontitisin dünya genelinde yüksek prevalansa sahip olduğunu, erişkin nüfusun yaklaşık yarısında ise herhangi bir formunun görülebildiğini ortaya koymuştur. Ayrıca periodontitis, diş

kaybına ve fonksiyonel yetersizliklere neden olarak çiğneme fonksiyonunu ve estetiği olumsuz etkilemekte, bireylerin yaşam kalitesini düşürmekte ve sosyal eşitsizliklere katkıda bulunmaktadır. Bunun yanında diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi çeşitli sistemik hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiş, sağlık harcamalarının artmasına da neden olduğu bildirilmiştir(Herrera et al., 2023).

Periodontitisin temel etiyolojik faktörü, supra- ve subgingival dental plak biyofilmleri içerisinde bulunan mikroorganizmalardır. Bu biyofilmler zamanla disbiyotik bir yapıya dönüşebilmekte ve konak immün-inflamatuvar yanıtının düzensizleşmesine neden olarak periodontal dokuların yıkımını hızlandırmaktadır(Meyle & Chapple, 2015). Marsh tarafından ortaya konulan “ekolojik plak hipotezi”, periodontal hastalıkların gelişimini konak ile mikrobiyota arasındaki dengenin bozulması sonucu ortaya çıkan disbiyozis kavramı ile açıklamaktadır(Belibasakis et al., 2023).

Güncel periodontal tedavi yaklaşımı, Avrupa Periodontoloji Federasyonu (EFP) tarafından önerilen basamaklı bir tedavi modeline dayanmaktadır. İlk aşamada supragingival biyofilm kontrolü ve risk faktörlerinin yönetimi yer alırken, ikinci aşamada subgingival enstrümantasyon uygulanmaktadır. Bu tedaviler çoğu hafif ve orta şiddetteki vakada hastalığın ilerlemesini durdurabilmektedir. Ancak özellikle derin periodontal cepler, furkasyon lezyonları, vertikal kemik defektleri ve hızlı progresyon gösteren olgularda standart mekanik tedavilerin etkinliği sınırlı kalabilmektedir(Sanz et al., 2020).

Subgingival enstrümantasyonun temelini oluşturan kök yüzeyi düzleştirilmesi ve diş taşı temizliği (scaling ve root planing), periodontal tedavinin altın standardı olarak kabul edilmekle birlikte, tüm hastalarda ve tüm bölgelerde yeterli başarı sağlayamamaktadır.

Özellikle güncel sınıflandırmadaki Grade C periodontitis olgularında, standart bakteriyel kontrol yöntemlerine beklenen yanıtın alınamaması ek tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine neden olmuştur. Bu amaçla tam ağız dezenfeksiyonu, lazer uygulamaları, antimikrobiyal fotodinamik terapi, probiyotikler, antiinflamatuvar ajanlar ve antioksidan destekler gibi çeşitli alternatif veya yardımcı tedaviler araştırılmıştır. Bu yardımcı tedaviler arasında en yaygın şekilde incelenen ve klinik uygulamada kullanılan ajanlar antimikrobiyallerdir. Antimikrobiyaller topikal, lokal veya sistemik olarak uygulanabilmektedir. Klorheksidin, periodontal tedavide en sık kullanılan topikal antimikrobiyal ajan olup, mekanik tedavi ile kullanıldığında klinik sonuçları iyileştirebilmektedir. Lokal olarak uygulanan ve kontrollü salınım sağlayan antimikrobiyal sistemler ise daha düşük ilaç dozu gerektirmeleri, daha az yan etki oluşturmaları, hasta uyumunu artırmaları ve bakteriyel direnç gelişimi riskini azaltmaları nedeniyle avantaj sağlamaktadır. Bununla birlikte maliyet etkinlikleri konusunda farklı görüşler bulunmaktadır(Herrera et al., 2023).

Çeşitli randomize kontrollü çalışmalar ve sistematik derlemeler, lokal olarak uygulanan klorheksidin, doksisisiklin ve minosiklin gibi ajanların subgingival enstrümantasyona eklenmesinin periodontal ceplerde ek sondalama derinliği azalması ve klinik ataşman kazancı sağlayabildiğini göstermiştir. Bu nedenle EFP kılavuzları, kontrollü salınımlı klorheksidin ve bazı lokal antibiyotiklerin seçilmiş vakalarda yardımcı tedavi olarak kullanılabileceğini belirtmektedir. Bununla birlikte, periodontal enfeksiyonların yaygınlığı ve bazı hastalarda görülen agresif seyir nedeniyle sistemik antimikrobiyal tedaviler de uzun yıllardır araştırılmaktadır. Sistemik olarak uygulanan antibiyotikler, özellikle çoklu bölgeleri etkileyen enfeksiyonlarda ve mekanik tedaviye yetersiz yanıt veren hastalarda periodontal patojenlerin baskılanmasına katkıda bulunabilmektedir. Bu nedenle sistemik

antimikrobialler, günümüzde periodontitis tedavisinde en çok araştırılan yardımcı tedavi yöntemlerinden biri olmaya devam etmektedir(Herrera et al., 2023).

Periodontal hastalıkların bakteriyel etiyojolojiye sahip olduğunun ortaya konulması, periodontal tedavide antimikrobiyal ajanların kullanımına yönelik ilgiyi önemli ölçüde artırmıştır. Günümüzde periodontitisin disbiyotik subgingival biyofilm ile konak immün yanıtı arasındaki etkileşim sonucu gelişen multifaktöriyel bir hastalık olduğu kabul edilmekle birlikte, periodontal dokuların yıkımında bakterilerin temel rol oynadığı uzun yıllardır bilinmektedir. Bu nedenle periodontal tedavide bakteriyel yükün azaltılması ve periodontal patojenlerin baskılanması temel hedeflerden biri olmuştur(Herrera et al., 2023).

Antimikrobiyal ajanların periodontal tedavide kullanımına ilişkin ilk bilimsel çalışmalar 1960'lı yıllarda başlamıştır. Bu dönemde sistemik olarak uygulanan bazı antibiyotiklerin gingival sulkus sıvısında terapötik konsantrasyonlara ulaşabildiği gösterilmiş ve böylece periodontal enfeksiyonların tedavisinde sistemik antibiyotik kullanımının teorik temelleri oluşturulmuştur. Aynı yıllarda geliştirilen “spesifik plak hipotezi”, periodontal hastalıkların yalnızca toplam bakteri miktarıyla değil, belirli patojen mikroorganizmalarla ilişkili olduğunu öne sürerek antibiyotik kullanımına bilimsel bir gerekçe sağlamıştır(Carranza, 1979).

1970'li ve 1980'li yıllarda periodontal tedavide en fazla araştırılan antibiyotik grubu tetrasiklinler olmuştur. Tetrasiklinler yalnızca antimikrobiyal etkileri nedeniyle değil, aynı zamanda kollajenaz aktivitesini inhibe ederek konak kaynaklı doku yıkımını azaltabilmeleri nedeniyle dikkat çekmiştir. Ancak ilerleyen yıllarda yapılan kontrollü klinik çalışmalar, tetrasiklinlerin mekanik periodontal tedaviye eklenmesiyle elde edilen klinik kazanımların sınırlı olduğunu göstermiştir. Bunun yanında hasta uyumu

problemleri, yan etkiler ve antibiyotik direnci gelişimi gibi nedenlerle kullanımları giderek azalmıştır(Herrera et al., 2023).

Aynı dönemde anaerob bakterilere karşı güçlü bakterisidal etki gösteren metronidazol periodontal tedavide ön plana çıkmıştır. Özellikle nekrotizan periodontal hastalıklar ve anaerob mikroorganizmaların baskın olduğu periodontitis formlarında başarılı sonuçlar elde edilmesi, metronidazolün periodontal tedavide yaygın şekilde araştırılmasına yol açmıştır. Yapılan çalışmalar, metronidazolün mekanik tedaviye eklenmesiyle periodontal cep derinliklerinde azalma ve klinik ataşman düzeylerinde iyileşme sağlanabildiğini göstermiştir(Herrera et al., 2023).

1980'li yılların sonu ve 1990'lı yıllar, periodontal antibiyotik tedavisinde önemli bir paradigma değişiminin yaşandığı dönem olmuştur. Bu dönemde özellikle *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*'ın agresif periodontitis olgularındaki rolünün ortaya konulması, belirli patojenlere yönelik hedeflenmiş antibiyotik tedavilerinin geliştirilmesine zemin hazırlamıştır. Hollanda'daki Amsterdam Akademik Diş Hekimliği Merkezi tarafından yürütülen çalışmalar sonucunda amoksisilin ve metronidazol kombinasyonunun söz konusu mikroorganizmanın eliminasyonunda etkili olduğu gösterilmiş ve bu kombinasyon periodontal tedavide en fazla araştırılan antibiyotik protokollerinden biri haline gelmiştir. Daha sonraki klinik çalışmalar, bu kombinasyonun özellikle agresif ve ileri evre periodontitis olgularında mekanik tedaviye yardımcı olarak kullanıldığında daha belirgin klinik yararlar sağlayabileceğini ortaya koymuştur(Herrera et al., 2023).

2000'li yıllardan itibaren kanıta dayalı diş hekimliği yaklaşımının güçlenmesiyle birlikte sistemik antibiyotiklerin periodontal tedavideki yeri daha eleştirel bir bakış açısıyla değerlendirilmeye başlanmıştır. Avrupa Periodontoloji Federasyonu

tarafından gerçekleştirilen sistematik derlemeler ve konsensus toplantıları, sistemik antibiyotiklerin tüm periodontitis hastalarında rutin olarak kullanılmasını destekleyecek yeterli kanıt bulunmadığını ortaya koymuştur. Bunun yerine antibiyotiklerin; hızlı ilerleyen, ileri evre, yaygın tutulum gösteren veya mekanik tedaviye yetersiz yanıt veren seçilmiş olgularda yardımcı tedavi olarak değerlendirilmesi önerilmiştir(Herrera et al., 2023). Yine bu dönemde periodontal biyofilmlerin yapısı ve biyofilm içerisindeki bakterilerin antibiyotiklere karşı gösterdiği artmış tolerans daha iyi anlaşılmıştır. Biyofilm içerisinde bulunan mikroorganizmaların planktonik bakterilere kıyasla çok daha dirençli davranmaları, antibiyotiklerin tek başına etkili olamayacağını ve mekanik biyofilm uzaklaştırılmasının periodontal tedavinin temelini oluşturmaya devam ettiğini göstermiştir. Bu nedenle günümüzde sistemik antibiyotikler, mekanik periodontal tedavinin yerine geçen bir yaklaşım olarak değil, uygun endikasyonlarda tedavi etkinliğini artıracak yardımcı ajanlar olarak değerlendirilmektedir(Herrera et al., 2023).

Güncel yaklaşım, antibiyotik kullanımının bireysel risk-yarar değerlendirmesi temelinde planlanmasını önermektedir. Antimikrobiyal direnç gelişimi, yan etkiler ve mikrobiyal ekosistem üzerindeki olası olumsuz etkiler göz önünde bulundurulduğunda, sistemik antibiyotiklerin yalnızca gerçekten gerekli durumlarda kullanılması gerektiği kabul edilmektedir. Böylece periodontal tedavide antibiyotik kullanım anlayışı, geniş endikasyonlardan seçilmiş vakalara yönelik hedeflenmiş ve kanıta dayalı bir yaklaşıma doğru evrilmiştir(Herrera et al., 2023).

Periodontal Hastalıkların Mikrobiyolojik Temelleri

İnflamatuvar periodontal hastalıklar, yaygın görülen, kronik ve multifaktöriyel hastalıklardır. Hastalığın gelişiminde temel rolü dental plak birikimi ile konak immün yanıtı arasındaki dengenin

bozulması oynamaktadır. Güncel çalışmalar, supragingival diş taşı temizliği sonrasında biyofilmin yeniden oluşumu sırasında mikrobiyal toplulukların periodontal sağlık durumuna bağlı olarak farklı şekillerde değiştiğini göstermektedir. Özellikle *Abiotrophia* spp. ve *Capnocytophaga* spp. gibi bakterilerin biyofilm gelişiminin belirlenmesinde önemli rol oynayabileceği ileri sürülmektedir (Fons-Badal et al., 2020; Li et al., 2023). Periodontal hastalıkların gelişimi güçlü bir immünolojik ve inflamatuvar temele sahip olmakla birlikte; genetik faktörler, cinsiyet, sigara kullanımı, stres, obezite ve sistemik hastalıklar gibi konjenital ve kazanılmış risk faktörleri de sürece önemli katkı sağlamaktadır. Periodontal dokularda meydana gelen yıkım, dental plak bakterilerinin salgıladığı virülans faktörlerinin doğrudan etkileri ile periopatojenlere karşı gelişen aşırı ve nonspesifik inflamatuvar yanıtın birlikte oluşturduğu hasarın sonucudur. Bu süreç ilerledikçe gingiva, periodontal ligament ve alveoler kemikte geri dönüşümsüz değişiklikler meydana gelmektedir (Łasica et al., 2024).

Periodontitisin patofizyolojisi, sonuçta konak kaynaklı proteinazların aktivasyonuna yol açan bir dizi moleküler mekanizma ile karakterizedir. Bu süreç periodontal ligamentin marjinal liflerinin yıkımına, birleşim epitelinin apikale göçüne ve bakteriyel biyofilmin kök yüzeyi boyunca daha derin bölgelere ilerlemesine neden olmaktadır. Gingivitis esas olarak nonspesifik bakterilere karşı gelişen inflamatuvar bir yanıt iken, periodontitis inflamasyon ürünleri ve antibakteriyel savunma mekanizmalarının etkisiyle ortaya çıkan mikrobiyal disbiyozis sonucu gelişmektedir. Bu nedenle periodontitisten sorumlu tek bir bakteriyel tür bulunmamakta, hastalık çok sayıda mikroorganizmanın oluşturduğu kompleks bir ekolojik değişimin sonucu olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte aktif periodontal lezyonlarda Gram-negatif anaerob bakterilerin baskın olduğu bilinmektedir. Günümüzde periodontitis ile ilişkili bakteriler başlıca Bacteroidota, Bacillota, Fusobacteriota,

Pseudomonadota, Spirochaetota, Synergistota ve *Candidatus Saccharibacteria* filumlarına ait çok sayıda türü içermektedir. Bu mikroorganizmalar periodontal biyofilmin yapısını ve patojenik potansiyelini belirleyen temel unsurlardır(Łasica et al., 2024).

Gingivitis evresinde periodontal cep derinliği genellikle 3 mm veya daha azdır. İnflamasyonun başlamasıyla birlikte biyofilm miktarında artış meydana gelir ve mikrobiyal kompozisyonda değişiklikler görülür. Bu dönemde Gram-pozitif bakterilerin sayısı azalırken, *Prevotella*, *Selenomonas* ve *Fusobacterium nucleatum* gibi Gram-negatif türlerin baskınlığı artmaktadır(Carrouel et al., 2016). Tedavi edilmeyen gingivitis zamanla periodontitise dönüşebilmekte; periodontal cep derinliği 4 mm'nin üzerine çıkmakta, inflamasyon şiddetlenmekte ve alveoler kemik kaybı ortaya çıkmaktadır. Periodontitis gelişimi sırasında da Gram-negatif bakteriler baskınlığını korumakla birlikte, mikrobiyal profil gingivitis döneminden farklılık göstermektedir(Łasica et al., 2024).

Periodontitis gelişimiyle birlikte sayıları belirgin şekilde artan bakteriler arasında en dikkat çekici olanlar, “kırmızı kompleks” olarak adlandırılan *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* ve *Treponema denticola* türleridir. Bu bakteriler günümüzde periodontitisin en önemli etiyolojik ajanları arasında kabul edilmektedir(Carrouel et al., 2016). Kırmızı komplekse ek olarak turuncu, yeşil, sarı, mor ve mavi komplekslere ait birçok bakteri de periodontal biyofilm içerisinde yer almaktadır. Özellikle *P. gingivalis*'in derin periodontal ceplerde ve sondalamada kanama görülen bölgelerde daha yüksek miktarlarda bulunduğu gösterilmiştir. Ayrıca son yıllarda *Filifactor alocis*, *Fretibacterium* spp. ve *Saccharibacteria* spp. gibi yeni nesil periodontal patojenler de tanımlanmıştır. Bunun yanında bazı anaerob bakterilerin periodontal sağlıkla ilişkili olabileceği ve koruyucu roller üstlenebileceği düşünülmekteyse de bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır(Łasica et al., 2024).

Sağlıklı periodonsiyuma sahip bireylerde ve yeterli ağız hijyeni bulunan kişilerde biyofilm genellikle öbiyotik özellik göstermektedir. Bu biyofilmler düzenli ağız hijyeni uygulamalarıyla sürekli olarak uzaklaştırılan ve konak için tehdit oluşturmayan olgunlaşmamış mikrobiyal topluluklardan oluşmaktadır. Bu durumda Gram-pozitif koklar ve streptokoklar ile sarı ve mor kompleks bakterileri baskındır(Pérez-Chaparro et al., 2014). Ancak ağız hijyeninin bozulmasıyla birlikte bu denge kaybolmakta ve mikrobiyal kompozisyon disbiyotik bir yapıya dönüşmektedir. Bu nedenle günümüzde periodontitis, bakteriyel biyofilmde meydana gelen disbiyozisin bir sonucu olarak değerlendirilmektedir(Van Dyke et al., 2020). Bakteriler dişlerin servikal bölgelerine tutunarak dental plak oluşturmakta ve burada antiseptik ajanlardan korunabilecekleri özel bir ekolojik niş meydana getirmektedir. Kolonizasyon sırasında bakteriler lipopolisakkaritler (LPS) ve fimbrialar gibi adezinler aracılığıyla konak hücrelerine bağlanmaktadır(Łasica et al., 2024).

Periodontal patojenlerin virülansı, salgıladıkları çok sayıda virülans faktörü ile ilişkilidir. Bu faktörler arasında proteazlar, gingipainler, lökotoxinler, karilizinler, invazininler ve hidrojen sülfür bulunmaktadır. Bu moleküller konak dokuların doğrudan yıkımına neden olabildiği gibi, aynı zamanda inflamatuvar yanıtı da güçlendirmektedir. Özellikle gingipainler doku yıkımında ve immün sistemin düzenlenmesinde önemli rol oynarken, lökotoxinler lökosit fonksiyonlarını bozabilmektedir. Bazı bakteriler ise makrofaj fagositozundan kaçarak konak savunma mekanizmalarından korunabilmektedir. *P. gingivalis* bu özelliği en iyi bilinen periodontal patojenlerden biridir(Łasica et al., 2024).

Periodontal Tedavide Antibiyotik Kullanımı

Periodontal tedavi, EFP tarafından önerilen evrelendirilmiş yaklaşıma göre dört aşamada uygulanmaktadır. Birinci fazda

hastanın davranış değişikliği, plak kontrolü ve risk faktörlerinin yönetimi hedeflenirken, ikinci fazda subgingival biyofilm ve diş taşı birikimlerinin uzaklaştırılmasına yönelik subgingival detartraj ve kök yüzeyi düzleştirmesi (SRP) uygulanır. Üçüncü faz, ilk iki aşamada hedeflenen sonuçların elde edilemediği bölgelerde rejeneratif veya rezektif girişimleri içerirken, dördüncü faz olan destekleyici periodontal tedavi ise profesyonel mekanik plak uzaklaştırılması ve gerekli yardımcı tedavilerle elde edilen klinik sonuçların uzun dönem korunmasını amaçlar(Łasica et al., 2024).

Periodontitis tedavisinin özellikle ikinci ve dördüncü aşamalarında, profesyonel mekanik plak uzaklaştırılmasına ek olarak farklı yardımcı tedavi yöntemlerinden yararlanılmaktadır. Bunlar arasında; subgingival mekanoterapiyi destekleyen fiziksel yöntemler (farklı dalga boylarında lazerler ve fotodinamik tedavi), mekanoterapiyi destekleyen kimyasal ajanlar (gargara ve diş macunu formundaki antiseptikler ile subgingival uygulanabilen preparatlar) ve subgingival veya sistemik olarak uygulanabilen antibakteriyel ajanlar yer almaktadır(Herrera et al., 2008; Sholapurkar et al., 2020). Periodontal inflamasyondan sorumlu biyofilmin karmaşık yapısı, supragingival ve subgingival mekanoterapinin ötesinde, tedavinin her aşamasında kimyasal antibakteriyel ajanların yardımcı tedavi olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir(Łasica et al., 2024). Bu ajanlar arasında klorheksidin, hidrojen peroksit, iyot preparatları, esansiyel yağlar ve antibiyotikler bulunmaktadır. Söz konusu ajanlar gargara, diş macunu, merhem veya subgingival uygulamaya yönelik jel formlarında kullanılabilir. Özellikle ileri derecede doku yıkımı ile karakterize karmaşık olgularda antibiyotik tedavisinden yaygın olarak yararlanılmaktadır. Periodontitis tedavisinde en sık kullanılan antibiyotikler; amoksisilin, ampisilin, tetrasiklin, minosiklin, doksisisiklin, eritromisin, klindamisin ve metronidazoldür. Çok sayıda çalışma ve klinik gözlem, periodontal

hastalıkların tedavisinde yardımcı tedavi olarak antibiyotiklerin ve diğer ilaçların lokal uygulanmasının, sistemik antibiyotik tedavisine kıyasla daha fazla yarar sağlayabileceğini göstermektedir(Herrera et al., 2008; Sholapurkar et al., 2020). Kısa dönemde bu yaklaşım, periodontal cep derinliğinde azalma, sondalamada kanamanın azalması ve klinik ataşman düzeyinde iyileşme sağlayabilmektedir. Bununla birlikte, elde edilen klinik kazanımların uzun dönemli (>12 ay) korunması, inflamatuvar periodontal ceplerde antiseptik veya antibiyotik ajanların kontrollü salınımının ve uygun konsantrasyonlarının sağlanması önemli güçlükler oluşturmaktadır. Ayrıca olası duyarlılık reaksiyonları, preparat maliyetleri ve Avrupa ülkelerinde klorheksidin glukonat içeren Periochip®, doksisisiklin içeren Atridox® ve minosiklin içeren Arestin® gibi bazı ürünlerin sınırlı erişilebilirliği de tedavinin diğer kısıtlılıkları arasında yer almaktadır(Matesanz-Pérez et al., 2013). Bunun yanında, lokal antibakteriyel uygulamalar antibiyotik direnci gelişimine, çeşitli alerjik reaksiyonlara (örneğin tetrasiklin içeren Ligosan® ile piperasilin ve tazobaktam içeren Gelcide®) ve bazı sistemik yan etkilere (örneğin doksisisiklin kullanımına bağlı karaciğer enzimlerinde yükselme) neden olabilmektedir(Łasica et al., 2024).

Sistemik antibiyotikler, aktif enfeksiyonun bulunduğu çoklu periodontal bölgelerde eş zamanlı etki gösterebilmeleri ve dil, oral mukoza ile tonsiller alanlar gibi ekstra-dental rezervuarlarda kolonize olan patojenleri baskılayabilmeleri nedeniyle önemli avantajlara sahiptir. Bu özellikleri sayesinde periodontal patojenlerin ağız içerisindeki genel yükü azaltılabilmekte ve tedavi sonrası yeniden kolonizasyon ile rekürren hastalık progresyonu riski sınırlandırılabilir. Bununla birlikte sistemik uygulamaların, gingival oluk sıvısında her zaman yeterli konsantrasyonlara ulaşamaması, advers ilaç reaksiyonları, ilaç etkileşimleri, hasta uyumunun belirsizliği ve antibiyotik dirençli mikroorganizmaların seçilimine katkıda bulunma potansiyeli gibi önemli dezavantajları

bulunmaktadır. Lokal antimikrobiyal uygulamalar ise periodontal cep içerisinde yüksek ilaç konsantrasyonlarının elde edilmesine olanak sağlamaları ve sistemik maruziyeti azaltmaları nedeniyle dikkat çekmektedir. Buna karşın, uygulamanın yalnızca belirli ceplerle sınırlı kalması, ağız içerisindeki diğer patojen rezervuarlarını etkileyememesi ve yaygın periodontitis olgularında kullanımının pratik olmaması önemli sınırlılıklar olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle güncel kanıtlar, sistemik veya lokal antibiyotik kullanımının rutin bir uygulama olarak değil, hastalığın tipi, mikrobiyolojik özellikleri, konak faktörleri ve yarar-risk dengesi göz önünde bulundurularak bireyselleştirilmiş bir tedavi planının parçası olarak değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. (Slots, 2004).

Periodontal Tedavide Kullanılan Sistemik Antibiyotikler

B-Laktam Grubu Antibiyotikler

Amoksisilin

β -laktam grubu içerisinde yer alan, geniş spektrumlu ve bakterisidal etkili bir aminopenisilindir(Herrera et al., 2023; Teughels et al., 2020). Etkisini, penisilin bağlayıcı proteinlere bağlanarak peptidoglikan sentezini inhibe etmek ve böylece bakteriyel hücre duvarı bütünlüğünü bozmak suretiyle göstermektedir(Herrera et al., 2023). Gram-pozitif koklara, birçok gram-negatif fakültatif mikroorganizmaya ve bazı anaerob türlere karşı aktivite göstermesi nedeniyle periodontolojide en sık kullanılan sistemik antibiyotiklerden biridir(Hayes & McSorley, 2024; Herrera et al., 2023). Bununla birlikte, β -laktamaz üreten mikroorganizmaların varlığı amoksisilin etkinliğini azaltabilmektedir(Teughels et al., 2020). Güncel kılavuzlar, amoksisilin çoğu zaman tek başına değil, özellikle ileri evre ve hızlı progresyon gösteren periodontitis olgularında metronidazol ile

kombinasyon halinde kullanılmasını önermektedir(Sanz et al., 2020; Teughels et al., 2020).

Amoksisilin-Klavulanat

Amoksisilin-klavulanat, amoksisilinin antibakteriyel etkisini β -laktamaz enzimlerine karşı korumayı amaçlayan bir kombinasyondur. Klavulanik asit, birçok β -laktamızı geri dönüşümsüz olarak inhibe ederek amoksisilinin etki spektrumunu genişletmektedir(Ahmedi et al., 2021). Bu kombinasyonun periodontal tedavide rutin kullanımına ilişkin kanıtlar sınırlı olmakla birlikte, dirençli karma enfeksiyonlarda, periodontal apselerde ve seçilmiş refrakter olgularda alternatif bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilmektedir(Herrera et al., 2023; Thabit et al., 2024). Ancak geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı nedeniyle gastrointestinal yan etkiler ve antimikrobiyal direnç gelişimi açısından dikkatli olunmalıdır(Thabit et al., 2024).

Nitroimidazoller

Metronidazol

Metronidazol, nitroimidazol grubu içerisinde yer alan ve zorunlu anaerob bakterilere karşı güçlü bakterisidal aktivite gösteren bir antibiyotiktir(Herrera et al., 2023; Teughels et al., 2020). İlaç, anaerob mikroorganizmalar içerisinde indirgenerek reaktif metabolitlere dönüşmekte ve bakteriyel DNA sentezini bozarak hücre ölümüne yol açmaktadır(Herrera et al., 2023). Porphyromonas gingivalis, Tannerella forsythia ve Treponema denticola gibi periodontitis ile ilişkili başlıca anaerob patojenlere karşı yüksek etkinlik göstermektedir(Teughels et al., 2020; Zubair, 2025). Bununla birlikte, bazı fakültatif anaeroblara ve özellikle Aggregatibacter actinomycetemcomitans'a karşı sınırlı aktivite göstermesi nedeniyle çoğu klinik durumda amoksisilin ile kombinasyon halinde uygulanması önerilmektedir(Jentsch et al.,

2020; Teughels et al., 2020). Uzun süreli kullanımda nörotoksisite ve nadiren ensefalopati gibi ciddi advers olaylar bildirilmiştir(Sørensen et al., 2020).

Ornidazol

Ornidazol, nitroimidazol grubu içerisinde yer alan ve anaerob bakterilere karşı bakterisidal etki gösteren bir ajandır. Etki mekanizması metronidazole benzer şekilde bakteriyel DNA sentezinin bozulmasına dayanmaktadır. Uzun eliminasyon yarı ömrü sayesinde daha seyrek dozlama olanağı sağlaması teorik bir avantaj olarak değerlendirilmektedir(Ahmadi et al., 2021). Bununla birlikte, periodontolojide kullanımına ilişkin kanıtlar sınırlı olup, mevcut veriler metronidazole belirgin bir üstünlük göstermemektedir(Herrera et al., 2023).

Makrolidler

Azitromisin

Azitromisin, makrolid grubu içerisinde yer alan ve bakteriyel protein sentezini 50S ribozomal alt birimine bağlanarak inhibe eden bir antibiyotiktir. Fagositler ve fibroblastlar içerisinde yüksek konsantrasyonlarda birikmesi, periodontal dokulara etkin şekilde ulaşmasını sağlamaktadır. Ayrıca proinflamatuvar sitokinleri baskılayan ve konak yanıtını düzenleyen belirgin immünomodülatör özelliklere sahiptir(Parnham et al., 2014). Azitromisin biyofilm oluşumunu ve bakteriler arası iletişimi düzenleyen quorum sensing mekanizmalarını inhibe edebilmesi, periodontal enfeksiyonların kontrolünde ilave avantajlar sunmaktadır(Atieh et al., 2024; Parnham et al., 2014). Sistemik derlemeler, azitromisin klinik iyileşme sağlayabildiğini ancak amoksisilin-metronidazol kombinasyonuna belirgin bir üstünlük göstermediğini bildirmektedir(Atieh et al., 2024; Teughels et al., 2020).

Klaritromisin

Klaritromisin, bakteriyel protein sentezini inhibe eden yarı sentetik bir makrolid antibiyotiktir. Yüksek doku penetrasyonu ve bazı gram-negatif anaeroblara karşı aktivitesi nedeniyle periodontal tedavide potansiyel kullanım alanına sahiptir(Ahmadi et al., 2021). Bununla birlikte, periodontolojide kullanımını destekleyen kanıtlar azitromisine göre oldukça sınırlıdır ve rutin kullanımı önerilmemektedir(Herrera et al., 2023).

Tetrasiklinler

Doksisiklin

Doksisiklin, tetrasiklin grubu içerisinde yer alan geniş spektrumlu bir antibiyotiktir ve bakteriyel protein sentezini 30S ribozomal alt birime bağlanarak inhibe etmektedir(Golub & Lee, 2020). Bununla birlikte, periodontolojideki önemi yalnızca antimikrobiyal etkisinden kaynaklanmamaktadır. Doksisiklin, matriks metalloproteinazların, özellikle kollajenazların aktivitesini baskılayarak periodontal doku yıkımını azaltabilmekte ve konak yanıtını modüle edebilmektedir(Abdulkareem et al., 2023; Golub & Lee, 2020). Bu nedenle subantimikrobiyal doz doksisiklin uygulamaları, kronik periodontal inflamasyonun kontrolünde konak modülasyon tedavisinin önemli bileşenlerinden biri olarak kabul edilmektedir(Golub & Lee, 2020). Ancak periodontal mikrobiyotada tetrasiklin direnç genlerinin varlığı, kullanım sırasında dikkatli bir yaklaşımı gerekli kılmaktadır(Collins et al., 2016).

Minosiklin

Minosiklin, yarı sentetik bir tetrasiklin türevidir ve bakteriyel protein sentezini inhibe etmektedir. Geniş spektrumu ve yüksek lipofilitesi nedeniyle periodontal dokulara iyi penetre olabilmektedir(Collins et al., 2016). Periodontolojide daha çok lokal kontrollü salım sistemleri içerisinde kullanılmasına rağmen,

sistemik uygulamaları da belirli klinik durumlarda değerlendirilmiştir(Yusri et al., 2021). Ancak direnç gelişimi ve sınırlı kanıt düzeyi nedeniyle sistemik kullanımının dikkatli değerlendirilmesi gerekmektedir(Nizami et al., 2025).

Linkozamidler

Klindamisin

Klindamisin, linkozamid grubu içerisinde yer alan ve bakteriyel protein sentezini 50S ribozomal alt birim üzerinden inhibe eden bir antibiyotiktir. Özellikle gram-pozitif koklar ve bazı anaerob bakterilere karşı aktivite göstermektedir(Ahmadi et al., 2021). Penisilin alerjisi bulunan hastalarda alternatif bir tedavi seçeneği olarak kullanılabilirlikte birlikte, periodontolojide kullanımına ilişkin kanıtlar sınırlıdır(Thabit et al., 2024). Psödomembranöz kolit ve Clostridioides difficile ilişkili diyare gibi ciddi advers olaylar nedeniyle dikkatli reçetelenmesi önerilmektedir(Ahmadi et al., 2021; Nizami et al., 2025).

Florokinolonlar

Siprofloksasin

Siprofloksasin, florokinolon grubu içerisinde yer alan bakterisidal etkili bir antibiyotiktir ve DNA giraz ile topoizomerez IV enzimlerini inhibe ederek bakteriyel DNA replikasyonunu engellemektedir(Ardila & Bedoya-García, 2022). Özellikle *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*'a karşı yüksek etkinlik göstermesi nedeniyle belirli refrakter periodontitis olgularında ve hedefe yönelik antibiyotik tedavilerinde alternatif bir seçenek olarak değerlendirilmektedir(Žiemytė et al., 2023; Zubair, 2025). Bununla birlikte, nöropsikiyatrik yan etkiler, tendinopati ve mitokondriyal toksisite gibi ciddi advers etkilerinin bildirilmiş olması nedeniyle kullanımında dikkatli bir risk-yarar değerlendirmesi yapılmalıdır(Hangas et al., 2018).

Moksifloksasin

Moksifloksasin, dördüncü kuşak florokinolon grubu içerisinde yer alan ve geniş spektrumlu bakterisidal etki gösteren bir antibiyotiktir. Özellikle gram-negatif anaeroblar ve bazı periodontopatojenlere karşı aktivite göstermesi nedeniyle hedefe yönelik periodontal tedavilerde potansiyel bir ajan olarak değerlendirilmektedir(Ardila & Bedoya-García, 2022). Periodontolojide ise kullanımını destekleyen klinik kanıtlar sınırlıdır ve güvenlik endişeleri nedeniyle rutin kullanım önerilmemektedir(Contaldo et al., 2023).

Kombinasyon Tedavileri

Amoksisilin + Metronidazol Kombinasyonu

Amoksisilin ve metronidazol kombinasyonu, periodontolojide yardımcı sistemik antibiyotik tedavisinin en fazla araştırılmış ve en güçlü bilimsel kanıtlarla desteklenen rejimlerinden biridir(Eickholz et al., 2023; Herrera et al., 2023). Amoksisilin fakültatif anaeroblar ve bazı gram-negatif türler üzerine etkisi ile metronidazolün zorunlu anaeroblara karşı güçlü aktivitesi birbirini tamamlayarak daha geniş bir antimikrobiyal spektrum oluşturmaktadır(Herrera et al., 2023; Teughels et al., 2020). Çok sayıda randomize kontrollü çalışma ve meta-analiz, subgingival enstrümantasyona ek olarak uygulanan bu kombinasyonun özellikle evre III-IV ve derece C periodontitisli hastalarda sondalama cep derinliğinde daha fazla azalma ve klinik ataşman kazancı sağladığını göstermiştir(Eickholz et al., 2023; Karrabi & Baghani, 2022; Sanz et al., 2020). Bununla birlikte, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının ağız ve bağırsak mikrobiyotasında değişikliklere yol açabileceği ve antimikrobiyal direnç gelişimini destekleyebileceği de göz önünde bulundurulmalıdır(Contaldo et al., 2023; Mombelli et al., 2025). Bu nedenle güncel klinik kılavuzlar, amoksisilin-metronidazol kombinasyonunun rutin olarak değil, uygun

endikasyona sahip seçilmiş olgularda kullanılmasını önermektedir(Sanz et al., 2020).

Lokal Antibiyotik ve Antimikrobiyal Uygulamalar

Lokal İlaç Salım Sistemlerinin Prensipleri

Lokal ilaç salım sistemleri, antimikrobiyal ajanların doğrudan periodontal cebe uygulanarak enfeksiyon bölgesinde yüksek konsantrasyonlarda ve uzun süreli olarak bulunmasını sağlamayı amaçlayan tedavi yaklaşımlarıdır(Nakajima et al., 2025; Teughels et al., 2020). Sistemik antibiyotiklerin aksine, ilacın doğrudan hedef bölgeye verilmesi sayesinde daha düşük toplam ilaç dozları ile terapötik konsantrasyonlara ulaşılabilen ve sistemik yan etki riski azaltılabilmektedir(Mombelli & Zekeridou, 2025; Teughels et al., 2020). Lokal uygulamalar ayrıca ilk geçiş metabolizması, plazma proteinlerine bağlanma ve gastrointestinal absorpsiyon gibi farmakokinetik sınırlamalardan etkilenmemektedir(Milinkovic et al., 2025; Nakajima et al., 2025). Periodontal cebin anatomik özellikleri, gingival oluk sıvısının sürekli akışı ve biyofilmin koruyucu yapısı nedeniyle yeterli ilaç retansiyonunun sağlanması ve etkin konsantrasyonların korunması her zaman mümkün olmayabilmektedir(Mombelli & Zekeridou, 2025; Yusri et al., 2021). Bu nedenle günümüzde lokal ilaç taşıyıcı sistemlerin temel hedefi, ilacın periodontal cebin içerisinde kontrollü ve sürdürülebilir biçimde salınmasını sağlayarak biyofilmin yeniden oluşumunu baskılamak ve periodontal iyileşmeyi desteklemektir(Milinkovic et al., 2025; Nakajima et al., 2025; Teughels et al., 2020).

Minosiklin Preparatları

Minosiklin, yüksek lipofilisiteye sahip yarı sentetik bir tetrasiklin türevi olup bakteriyel protein sentezini 30S ribozomal alt birime bağlanarak inhibe etmektedir(Herrera et al., 2020; Mombelli

& Zekeridou, 2025). Periodontolojide en yaygın kullanım şekli, periodontal cebe uygulanan mikroküreler, jeller ve kontrollü salım sistemleri şeklindeki lokal preparatlardır. Lokal uygulama sonrasında periodontal cep sıvısında sistemik uygulamaya kıyasla çok daha yüksek konsantrasyonlara ulaşabilmesi, minosiklin preparatlarının en önemli avantajlarından biridir(Herrera et al., 2020; Nakajima et al., 2025). Ayrıca minosiklinin matriks metalloproteinaz aktivitesini baskılayabilmesi ve bazı proinflamatuvar mediyatörlerin üretimini azaltabilmesi nedeniyle antimikrobiyal etkisine ek olarak konak yanıtını düzenleyici özellikler de gösterebildiği bildirilmektedir(Nakajima et al., 2025). Sistematik derlemeler, subgingival enstrümantasyona yardımcı olarak uygulanan lokal minosiklin preparatlarının sondalama cep derinliğinde ilave azalma ve klinik ataşman kazancı sağlayabildiğini, ancak bu kazanımların genellikle orta düzeyde olduğunu göstermektedir(Herrera et al., 2020; Yusri et al., 2021). Maliyet, uygulama tekrarı gereksinimi ve çok sayıda derin cebin bulunduğu olgularda pratik sınırlılıkları nedeniyle minosiklin preparatlarının seçilmiş vakalarda kullanılması önerilmektedir(Mombelli & Zekeridou, 2025; Yusri et al., 2021).

Doksisisiklin Jelleri

Doksisisiklin jelleri, periodontal ceplerde kontrollü ilaç salımı sağlayarak periodontal patojenlerin baskılanmasını amaçlayan lokal antimikrobiyal sistemlerdir(Herrera et al., 2020; Nakajima et al., 2025). Doksisisiklin, bakteriyel protein sentezini inhibe etmesinin yanı sıra matriks metalloproteinazları baskılayarak kollajen yıkımını azaltabilmekte ve periodontal doku iyileşmesini destekleyebilmektedir(Nakajima et al., 2025). Kontrollü salım sağlayan jel formülasyonları, periodontal cep sıvısında günler boyunca terapötik konsantrasyonların korunmasına olanak tanımaktadır(Herrera et al., 2020; Mombelli & Zekeridou, 2025). Klinik çalışmalar ve sistematik derlemeler, subgingival

enstrümantasyona yardımcı olarak uygulanan lokal doksisisiklin preparatlarının özellikle rezidüel derin ceplerin tedavisinde ilave klinik yarar sağlayabildiğini göstermektedir(Aimetti et al., 2023; Herrera et al., 2020). Ayrıca rejeneratif periodontal cerrahi öncesinde uygulanan lokal doksisisiklinin mikrobiyal yükü azaltabildiği ve bazı klinik parametrelerde iyileşme sağlayabildiği bildirilmiştir(Aimetti et al., 2023). Elde edilen klinik kazanımların çoğunlukla sınırlı düzeyde olduğu ve mekanik periodontal tedavinin yerini alamayacağı da vurgulanmaktadır(Herrera et al., 2020; Mombelli & Zekeridou, 2025).

Klorheksidin Çipleri

Klorheksidin çipleri, periodontal cebe yerleştirildikten sonra kontrollü biçimde klorheksidin salarak subgingival biyofilm yükünü azaltmayı amaçlayan biyobozunur lokal ilaç salım sistemleridir(Herrera et al., 2020; Nakajima et al., 2025). Klorheksidin, bakteriyel hücre duvarının bütünlüğünü bozarak ve sitoplazmik içeriklerin dışarı sızmasına neden olarak geniş spektrumlu antimikrobiyal etki göstermektedir(Herrera et al., 2020). Lokal kontrollü salım sistemleri sayesinde periodontal cep sızısında uzun süre terapötik konsantrasyonların korunabilmesi, klorheksidin çiplerinin sistemik uygulamalara göre önemli avantajlarından birini oluşturmaktadır(Mombelli & Zekeridou, 2025; Nakajima et al., 2025). Sistematik derlemeler, subgingival enstrümantasyona yardımcı olarak uygulanan klorheksidin çiplerinin özellikle rezidüel periodontal ceplerde sondalama cep derinliğinde ve sondalamada kanama parametrelerinde ilave iyileşme sağlayabildiğini göstermektedir(Herrera et al., 2020; Yusri et al., 2021). Bununla birlikte, klinik kazanımların genellikle sınırlı düzeyde olduğu, çok sayıda periodontal cebin bulunduğu olgularda uygulama güçlükleri oluşturabildiği ve mekanik periodontal tedavinin yerini alamayacağı bildirilmektedir(Mombelli & Zekeridou, 2025; Yusri et al., 2021). Güncel yaklaşımlar, klorheksidin çiplerinin özellikle seçilmiş

rezidüel derin ceplerde ve cerrahi olmayan tedaviye yeterli yanıt alınamayan bölgelerde yardımcı tedavi seçeneği olarak değerlendirilmesini önermektedir(Herrera et al., 2020; Nakajima et al., 2025).

Yeni Nesil Lokal Taşıyıcı Sistemler

Geleneksel lokal ilaç salım sistemlerinin sınırlılıkları, periodontal ceplerde daha uzun süre kalabilen, biyofilm daha etkin penetre edebilen ve kontrollü ilaç salımı sağlayabilen yeni nesil taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesine yol açmıştır(Milinkovic et al., 2025; Nakajima et al., 2025). Günümüzde nanopartiküller, hidrojeller ve akıllı kontrollü salım sistemleri, periodontal enfeksiyonların hedefe yönelik tedavisi açısından en umut verici yaklaşımlar arasında kabul edilmektedir(Herrera et al., 2020; Mombelli & Zekeridou, 2025). Bu sistemlerin temel amacı, ilacın yalnızca enfeksiyon bölgesine yönlendirilmesi, terapötik konsantrasyonların uzun süre korunması ve sistemik maruziyetin en aza indirilmesidir(Milinkovic et al., 2025; Nakajima et al., 2025)

Nanopartiküller, Hidrojeller ve Kontrollü Salım Sistemleri

Nanopartikül bazlı ilaç taşıyıcı sistemler, biyofilm matriksini penetre edebilmeleri ve antimikrobiyal ajanları periodontal cepler içerisinde kontrollü biçimde salabilmeleri nedeniyle son yıllarda büyük ilgi görmektedir(Chen et al., 2022). Polimerik, lipit bazlı ve inorganik nanopartiküller; antibiyotiklerin, antimikrobiyal peptitlerin ve antiinflamatuvar moleküllerin hedef bölgeye taşınmasında kullanılabilmekte ve biyoyararlanımı artırabilmektedir(Chen et al., 2022; Nakajima et al., 2025). Ayrıca nanopartiküller, ilacın enzimatik yıkımdan korunmasını sağlayarak terapötik etkinliğin uzatılmasına katkıda bulunmaktadır(Chen et al., 2022).

Hidrojel­ler ise yüksek su tutma kapasitesine sahip üç boyutlu polimerik ağ yapıları olup periodontal ceplerin morfolojisine uyum sağlayabilmeleri nedeniyle lokal ilaç uygulamalarında önemli avantajlar sunmaktadır(Nakajima et al., 2025; Zhu et al., 2025). Özellikle çevresel uyarılara duyarlı akıllı hidrojel­ler, pH, sıcaklık veya reaktif oksijen türleri gibi lokal değişikliklere yanıt vererek ihtiyaç duyulan bölgede kontrollü ilaç salımı gerçekleştirebilmektedir. Son yıllarda geliştirilen reaktif oksijen türlerine duyarlı enjekte edilebilir hidrojel­lerin, enfeksiyon bölgesinde eş zamanlı antimikrobiyal ve antiinflamatuvar etki oluşturabildiği ve periodontal doku rejenerasyonunu destekleyebildiği gösterilmiştir(Zhu et al., 2025).

Kontrollü salım sistemlerinin ortak amacı, periodontal cep sıvısının sürekli temizleyici etkisine rağmen terapötik ilaç düzeylerini uzun süre korumak, ilaç uygulama sıklığını azaltmak ve hasta uyumunu artırmaktır(Chen et al., 2022; Nakajima et al., 2025). Bu teknolojilerin büyük çoğunluğu halen deneysel veya erken klinik araştırma aşamasında olup, uzun dönem klinik etkinliklerinin ve maliyet-etkinlik analizlerinin ortaya konulabilmesi için daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır(Chen et al., 2022; Nakajima et al., 2025; Zhu et al., 2025).

Periodontal Hastalıklarda Antibiyotik Endikasyonları

Periodontitisin primer tedavisi, subgingival biyofilmin mekanik olarak uzaklaştırılmasına dayanan neden-sonuç ilişkili periodontal tedavidir. Bununla birlikte, bazı klinik durumlarda mekanik tedavi tek başına yeterli olmayabilmekte ve yardımcı sistemik antibiyotik kullanımına gereksinim duyulabilmektedir(Herrera et al., 2023; Sanz et al., 2020). Güncel klinik kılavuzlar, antibiyotiklerin rutin olarak değil, dikkatle seçilmiş hasta gruplarında ve belirli endikasyonlar varlığında kullanılmasını önermektedir(Sanz et al., 2020; Slots, 2004). Bu yaklaşımın temel

amacı, ilave klinik yarar sağlarken gereksiz antibiyotik kullanımını ve antimikrobiyal direnç gelişimini önlemektir(Botelho et al., 2025; Teughels et al., 2020)

Evre III ve Evre IV periodontitis, ileri düzey periodontal doku yıkımı, derin periodontal cepler, kompleks rehabilitasyon gereksinimi ve artmış diş kaybı riski ile karakterizedir(Sanz et al., 2020). Bu hasta grubunda subgingival enstrümantasyona yardımcı olarak uygulanan sistemik antibiyotiklerin, özellikle derin periodontal ceplerde ilave sondalama cep derinliği azalması ve klinik ataşman kazancı sağlayabildiği gösterilmiştir(Eickholz et al., 2023; Teughels et al., 2020). Elde edilen bu klinik yararın tüm hastalarda aynı olmadığı ve özellikle yüksek progresyon riski taşıyan bireylerde daha belirgin olduğu bildirilmektedir(Eickholz et al., 2023). Güncel EFP kılavuzu, ileri evre periodontitisli hastalarda sistemik antibiyotik kullanımının bireysel risk değerlendirmesi sonucunda düşünülmesini önermektedir(Sanz et al., 2020).

Derece C periodontitis, yaş ile uyumsuz düzeyde hızlı doku yıkımı ve belirgin progresyon riski ile karakterize bir periodontal hastalık fenotipidir(Sanz et al., 2020). Çok sayıda randomize kontrollü çalışma ve meta-analiz, bu hasta grubunda subgingival enstrümantasyona yardımcı olarak uygulanan amoksisilin-metronidazol kombinasyonunun klinik ve mikrobiyolojik sonuçları iyileştirebildiğini göstermiştir(Eickholz et al., 2023; Karrabi & Baghani, 2022). Özellikle Evre II-III Derece C periodontitisli hastalarda amoksisilin ve metronidazolün uygun doz ve sürelerde uygulanmasının, klinik ataşman kazancı ve rezidüel derin ceplerin azaltılmasında ilave yarar sağladığı bildirilmektedir(Karrabi & Baghani, 2022). Geniş spektrumlu antibiyotiklerin de ağız ve bağırsak mikrobiyotasını etkileyebileceği ve antimikrobiyal direnç katkıda bulunabileceği göz önünde bulundurularak, tedavi kararı bireysel risk-fayda değerlendirmesi temelinde verilmelidir(Mombelli et al., 2025).

Persistan ve rekürren periodontitis olgularında, yeterli mekanik tedaviye rağmen periodontal inflamasyonun ve derin periodontal ceplerin devam etmesi, rezidüel patojenik biyofilm varlığı, yeniden enfeksiyon veya konak yanıtındaki farklılıklara bağlı olabilmektedir(Herrera et al., 2023; Slots, 2004). Bu hasta grubunda sistemik antibiyotik kullanımının temel amacı, mekanik olarak ulaşılamayan bölgelerdeki patojen yükünü azaltmak ve mikrobiyolojik dengeyi yeniden sağlamaktır(Herrera et al., 2023). Güncel yaklaşımlar ampirik antibiyotik kullanımından ziyade, mikrobiyolojik analizler ve bireyselleştirilmiş antibiyotik seçimlerini ön plana çıkarmaktadır(Žiemytė et al., 2023). Özellikle antibiyotik duyarlılığına dayalı hedefe yönelik tedavilerin hem klinik hem de mikrobiyolojik sonuçları iyileştirebileceği bildirilmektedir(Žiemytė et al., 2023; Zubair, 2025).

Nekrotizan periodontal hastalıklar, hızlı doku yıkımı, şiddetli ağrı, spontan kanama ve psödomembran oluşumu ile karakterize akut enfeksiyonlardır(Slots, 2004). Bu hastalıklarda primer yaklaşım lokal debridman ve risk faktörlerinin ortadan kaldırılması olmakla birlikte, ateş, lenfadenopati ve sistemik yayılım bulgularının varlığında sistemik antibiyotik tedavisi endikedir(Ahmadi et al., 2021; Slots, 2004). Özellikle anaerob bakterilerin baskın rolü nedeniyle metronidazol, nekrotizan periodontal hastalıkların tedavisinde en sık önerilen sistemik antibiyotiklerden biri olarak kabul edilmektedir(Ahmadi et al., 2021). Ancak antibiyotik tedavisinin, mekanik enfeksiyon kontrolünün yerine geçemeyeceği ve yalnızca yardımcı bir tedavi yaklaşımı olduğu vurgulanmaktadır(Slots, 2004).

Periodontal apseler, periodontal cepler içerisinde pürülan eksüda birikimi ile karakterize akut enfeksiyonlardır ve sıklıkla ağrı, şişlik ve sondalamada püy drenajı ile kendini göstermektedir(Slots, 2004). Çoğu olguda primer tedavi drenajın sağlanması ve mekanik debridman olmakla birlikte, selülit, ateş, bölgesel lenfadenopati veya

yaygın enfeksiyon belirtilerinin eşlik ettiği durumlarda sistemik antibiyotik uygulanması önerilmektedir(Ahmadi et al., 2021; Slots, 2004). Antibiyotik seçimi yapılırken enfeksiyonun polimikrobiyal ve ağırlıklı olarak anaerob karakteri göz önünde bulundurulmalı ve mümkün olduğunca kısa süreli, hedefe yönelik tedavi tercih edilmelidir(Ahmadi et al., 2021; Thabit et al., 2024).

Peri-implant enfeksiyonlarında antibiyotik kullanımının rolü, periodontitise kıyasla daha tartışmalıdır(Isola et al., 2026; Toledano-Osorio et al., 2022). Güncel sistematik derlemeler ve meta-analizler, peri-implant mukozitin tedavisinde sistemik antibiyotiklerin rutin kullanımını destekleyecek yeterli kanıt bulunmadığını göstermektedir(Isola et al., 2026). Benzer şekilde, peri-implantitisin cerrahi olmayan tedavisinde de sistemik antibiyotiklerin klinik sonuçlara katkısı sınırlı görünmektedir(Toledano-Osorio et al., 2022). Cerrahi peri-implantitis tedavisinde ise bazı çalışmalar yardımcı antibiyotik kullanımının belirli klinik yararlar sağlayabileceğini bildirirse de, mevcut kanıtlar heterojendir ve rutin reçetelemeyi desteklememektedir(Isola et al., 2026; Riben Grundström et al., 2024). Bu nedenle güncel yaklaşım, peri-implant enfeksiyonlarında sistemik antibiyotik kullanımının vaka bazında değerlendirilmesi ve mekanik dekontaminasyon ile cerrahi tedavinin temel yaklaşım olarak kabul edilmesi yönündedir(Isola et al., 2026; Toledano-Osorio et al., 2022).

Cerrahi Periodontal Tedavilerde Antibiyotik Kullanımı

Periodontal cerrahi girişimlerin temel amacı, enfeksiyonun kontrol altına alınması, periodontal dokuların rejenerasyonu ve uzun dönemli fonksiyonel stabilitenin sağlanmasıdır(Slots, 2004). Bununla birlikte, tüm periodontal cerrahi işlemlerde rutin antibiyotik kullanımını destekleyen güçlü kanıtlar bulunmamaktadır(Sanz et al., 2020; Slots, 2004). Güncel kılavuzlar, cerrahi periodontal

tedavilerde antibiyotiklerin yalnızca belirli klinik durumlarda, bireysel risk değerlendirmesi sonucunda ve mekanik enfeksiyon kontrolüne yardımcı olacak şekilde kullanılmasını önermektedir(Slots, 2004; Teughels et al., 2020). Gereksiz antibiyotik kullanımı, antimikrobiyal direnç gelişimi ve ilaç ilişkili advers olaylar açısından önemli riskler taşıdığından, antibiyotik reçetelemesinde akılcı ve kanıta dayalı bir yaklaşım benimsenmelidir(Teoh et al., 2025; Thabit et al., 2024).

Rejeneratif periodontal cerrahide primer hedef, yeni sement, periodontal ligament ve alveoler kemiğin yeniden oluşumunu sağlayabilecek biyolojik bir mikroçevrenin oluşturulmasıdır(Sanz et al., 2020). Cerrahi başarının büyük ölçüde erken yara iyileşmesine ve enfeksiyon kontrolüne bağlı olması nedeniyle, bazı klinisyenler yardımcı antibiyotik kullanımını tercih etmektedir(Slots, 2004). Güncel sistematik derlemeler, rejeneratif cerrahide rutin sistemik antibiyotik kullanımını destekleyen yüksek düzeyde kanıtların henüz yeterli olmadığını göstermektedir(Slots, 2004; Yusri et al., 2021). Bazı çalışmalar ise lokal antibiyotik uygulamalarının preoperatif inflamasyonun azaltılmasına, mikrobiyal yükün düşürülmesine ve erken yara iyileşmesinin iyileştirilmesine katkıda bulunabileceğini bildirmektedir(Aimetti et al., 2023; Yusri et al., 2021). Bu nedenle rejeneratif periodontal cerrahide antibiyotik kullanımı, defektin özellikleri, enfeksiyon riski, sistemik faktörler ve hasta bazlı risk değerlendirmesi dikkate alınarak bireyselleştirilmelidir(Sanz et al., 2020; Slots, 2004).

Kemik grefti uygulamalarında enfeksiyon kontrolü, greft stabilitesinin korunması ve primer yara kapanmasının sürdürülmesi tedavinin başarısı açısından kritik öneme sahiptir(Slots, 2004). Özellikle geniş intrabony defektlerde, membran kullanılan rejeneratif prosedürlerde ve kombine cerrahi girişimlerde enfeksiyon gelişmesi, greft kaybı ve rejeneratif başarısızlık ile sonuçlanabilmektedir(Slots, 2004; Yusri et al., 2021). Sistematik

derlemeler kemik grefti uygulamalarında rutin sistemik antibiyotik kullanımını destekleyen kanıtların sınırlı olduğunu göstermektedir(Yusri et al., 2021). Bazı çalışmalar ise lokal antibiyotiklerin cerrahi sahadaki bakteriyel yükü azaltabildiğini ve erken iyileşme döneminde ilave yararlar sağlayabileceğini bildirmektedir(Aimetti et al., 2023; Yusri et al., 2021). Bu nedenle antibiyotik kullanımı, greft materyalinin tipi, cerrahi alanın kontaminasyon riski ve hastaya ait sistemik risk faktörleri dikkate alınarak planlanmalıdır(Slots, 2004).

Yumuşak doku greftleri, özellikle serbest diş eti greftleri ve bağ dokusu greftleri, periodontolojide yüksek başarı oranlarına sahip öngörülebilir cerrahi girişimlerdir(Slots, 2004). Bu prosedürlerde enfeksiyon insidansının düşük olması nedeniyle, rutin sistemik antibiyotik kullanımını destekleyen güçlü bilimsel kanıtlar bulunmamaktadır(Sanz et al., 2020). Geniş cerrahi alanlar, uzun operasyon süreleri, çoklu greft uygulamaları veya immün sistemi baskılanmış hastalar gibi belirli klinik durumlarda antibiyotik profilaksisi düşünülebilmektedir(Slots, 2004; Thabit et al., 2024). Güncel antibiyotik yönetimi ilkeleri, yumuşak doku greftlerinde sistemik antibiyotiklerin rutin reçetelenmesinden kaçınılmasını ve olgu bazlı bir yaklaşım benimsenmesini önermektedir(Teoh et al., 2025; Thabit et al., 2024).

İmmediyat implantasyon ve implant cerrahisi sırasında antibiyotik kullanımının temel amacı, cerrahi alanın bakteriyel kontaminasyonunu azaltmak ve erken implant kaybı riskini en aza indirmektir(Ahmadi et al., 2021). Özellikle enfekte çekim soketlerine yapılan immediyat implant uygulamaları, ileri kemik augmentasyonu gerektiren olgular ve uzun süreli cerrahi işlemler, enfeksiyon riski açısından daha dikkatli değerlendirilmesi gereken klinik durumlardır(Ahmadi et al., 2021; Riben Grundström et al., 2024). Güncel sistematik derlemeler, implant cerrahisinde uzun süreli postoperatif antibiyotik kullanımının rutin olarak gerekli

olmadığını ve tek doz preoperatif profilaksinin çoğu olguda yeterli olabileceğini göstermektedir(Isola et al., 2026; Riben Grundström et al., 2024). Benzer şekilde, peri-implantitis cerrahisinde de sistemik antibiyotiklerin ilave yararına ilişkin kanıtlar heterojen olup, mekanik dekontaminasyon ve cerrahi enfeksiyon kontrolü temel tedavi yaklaşımı olarak kabul edilmektedir(Riben Grundström et al., 2024; Toledano-Osorio et al., 2022)

Antibiyotik profilaksisinin amacı, cerrahi girişim sırasında gelişebilecek enfeksiyonların önlenmesi ve belirli risk gruplarında bakteriyemiye bağlı komplikasyonların azaltılmasıdır(Slots, 2004). Güncel kanıtlar, periodontal cerrahi uygulamalarının büyük çoğunluğunda rutin antibiyotik profilaksisinin gerekli olmadığını göstermektedir(Sanz et al., 2020). Profilaktik antibiyotik kullanımı, enfektif endokardit açısından yüksek risk taşıyan hastalar, belirli immün yetmezlik durumları, ciddi sistemik hastalıkları bulunan bireyler ve seçilmiş yüksek riskli cerrahi girişimlerle sınırlandırılmalıdır(Slots, 2004; Thabit et al., 2024). Gereksiz profilaktik antibiyotik reçetelenmesi, antimikrobiyal direnç gelişimi, gastrointestinal yan etkiler, alerjik reaksiyonlar ve mikrobiyal disbiyozis açısından önemli riskler taşımaktadır(Teoh et al., 2025; Thabit et al., 2024). Bu nedenle güncel yaklaşım, periodontal cerrahide antibiyotik profilaksisinin yalnızca açık endikasyonların varlığında ve en kısa etkili rejim kullanılarak uygulanması yönündedir(Sanz et al., 2020; Slots, 2004; Teoh et al., 2025)

Peri-implant Hastalıklarda Antibiyoterapi

Peri-implant hastalıklar, implant çevresindeki mikrobiyal disbiyozis ve konağın inflamatuvar yanıtı sonucunda gelişen, biyofilm kaynaklı enfeksiyonlardır(Isola et al., 2026). Peri-implant mukozitis, yalnızca peri-implant yumuşak dokuların inflamasyonu ile karakterize olup geri dönüşümlü bir lezyon olarak kabul edilirken, peri-implantitis inflamasyona ek olarak destek alveoler

kemikte progresif kayıpla seyreden daha kompleks bir patolojik durumdur(Isola et al., 2026; Toledano-Osorio et al., 2022). Her iki hastalıkta da temel tedavi yaklaşımı, biyofilmin mekanik olarak uzaklaştırılması ve hastanın etkin plak kontrolünün sağlanmasıdır(Isola et al., 2026). Güncel kanıtlar, antibiyotiklerin peri-implant hastalıkların primer tedavisi olarak değerlendirilmemesi gerektiğini ve mekanik dekontaminasyona yardımcı tedavi seçeneği olarak düşünülmesi gerektiğini göstermektedir(Toledano-Osorio et al., 2022).

Peri-implant mukozitiste enfeksiyonun yumuşak dokularla sınırlı olması nedeniyle mekanik dekontaminasyon ve etkin plak kontrolü çoğu olguda yeterli klinik iyileşme sağlayabilmektedir. Sistemik derlemeler, sistemik antibiyotiklerin peri-implant mukozitiste rutin kullanımını destekleyen yeterli bilimsel kanıt bulunmadığını göstermektedir(Isola et al., 2026). Benzer şekilde, lokal antimikrobiyal ajanların kullanımının sondalamada kanama ve inflamatuvar parametrelerde kısa dönemli iyileşmeler sağlayabildiği bildirilmekle birlikte, bu kazanımların uzun dönem klinik sonuçlara belirgin şekilde yansıdığı henüz gösterilememiştir(Isola et al., 2026; Milinkovic et al., 2025). Güncel yaklaşım, peri-implant mukozitiste antibiyotik tedavisinden ziyade biyofilm kontrolü ve hasta eğitiminin önceliklendirilmesi yönündedir(Isola et al., 2026).

Peri-implantitisin tedavisi, periodontitise kıyasla daha zorlu olup implant yüzeyinin kompleks mikroyapısı, biyofilmin derin bölgelere penetrasyonu ve implant çevresindeki inflamatuvar infiltratın genişliği nedeniyle enfeksiyon kontrolü çoğu zaman güçleşmektedir(Isola et al., 2026; Toledano-Osorio et al., 2022). Sistemik antibiyotiklerin yardımcı tedavi olarak kullanımı uzun yıllardır araştırılmaktadır. Güncel sistemik derlemeler ve meta-analizler gerek cerrahi olmayan gerekse cerrahi peri-implantitis tedavisinde sistemik antibiyotiklerin ilave yararına ilişkin kanıtların sınırlı ve heterojen olduğunu göstermektedir(Riben Grundström et

al., 2024; Toledano-Osorio et al., 2022). Bazı çalışmalar yardımcı antibiyotik kullanımının sondalama derinliği ve sondalamada kanama parametrelerinde sınırlı iyileşmeler sağlayabildiğini bildirirse de, bu etkilerin uzun dönem implant sağkalımı ve kemik stabilitesi üzerine belirgin katkısı henüz ortaya konulamamıştır(Isola et al., 2026; Riben Grundström et al., 2024). Dolayısıyla güncel yaklaşım, sistemik antibiyotiklerin rutin reçetelenmesinden kaçınılmasını ve yalnızca seçilmiş yüksek riskli olgularda bireysel risk-fayda değerlendirmesi sonrasında kullanılmasını önermektedir(Riben Grundström et al., 2024; Toledano-Osorio et al., 2022)

Peri-implant hastalıklarda lokal antimikrobiyal uygulamalara yönelik ilgi son yıllarda belirgin şekilde artmıştır. Lokal uygulamalar, ilacın doğrudan peri-implant cebe verilmesine olanak tanıyarak sistemik maruziyeti azaltmakta ve enfeksiyon bölgesinde daha yüksek konsantrasyonlara ulaşılmasını sağlayabilmektedir(Milinkovic et al., 2025). Minosiklin mikroküreleri, doksisisiklin jelleri ve klorheksidin bazı preparatlar üzerine yapılan çalışmalar, bu ajanların özellikle peri-implant mukozitiste inflamatuvar parametrelerde kısa dönemli iyileşmeler sağlayabildiğini göstermektedir. Peri-implantitis olgularında ise implant yüzeyinin dekontaminasyonundaki güçlükler ve biyofilmin yeniden kolonizasyon eğilimi nedeniyle lokal antimikrobiyallerin tek başına yeterli olmadığı, mekanik dekontaminasyon ve uygun cerrahi yaklaşımlarla birlikte değerlendirilmesi gerektiği bildirilmektedir(Herrera et al., 2020; Milinkovic et al., 2025).

Antibiyotik Direnci ve Akılcı Antibiyotik Kullanımı

Antibiyotiklerin keşfi, enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde önemli bir dönüm noktası oluşturmuş olsa da, son yıllarda antimikrobiyal direnç gelişimi küresel bir halk sağlığı sorunu hâline gelmiştir(Ardila et al., 2023; Ng et al., 2024). Antibiyotik direnci, mikroorganizmaların daha önce duyarlı oldukları antimikrobiyal

ajanlara karşı hayatta kalabilme ve çoğalabilme yeteneği kazanması olarak tanımlanmaktadır(Ardila et al., 2023). Periodontal enfeksiyonların tedavisinde kullanılan antibiyotiklere karşı gelişen direnç, yalnızca tedavi başarısını olumsuz etkilemekle kalmamakta, aynı zamanda dirençli mikroorganizmaların ağız boşluğu içerisinde rezervuar oluşturmalarına ve direnç genlerinin diğer bakterilere aktarılmasına da zemin hazırlamaktadır(Gager et al., 2023; Ng et al., 2024). Bu nedenle güncel periodontoloji yaklaşımı, antibiyotiklerin yalnızca uygun endikasyon varlığında ve kanıta dayalı şekilde kullanılmasını ön plana çıkarmaktadır(Contaldo et al., 2023).

Periodontal patojenlerde antibiyotik direnci, çok sayıda moleküler mekanizma sonucunda gelişebilmektedir. Bu mekanizmalar arasında ilacın hücre içine girişinin azaltılması, aktif eflüks pompalarının ekspresyonunun artması, antibiyotiğin hedef bölgesinde meydana gelen mutasyonlar, ilacı inaktive eden enzimlerin sentezi ve biyofilm ilişkili tolerans mekanizmaları yer almaktadır(Gager et al., 2023; Ng et al., 2024). Özellikle subgingival biyofilm içerisindeki bakteriler, ekstraselüler matriksin koruyucu etkisi ve metabolik aktivitesi düşük persister hücre popülasyonları nedeniyle antibiyotiklere karşı belirgin tolerans gösterebilmektedir(Ng et al., 2024; Rams et al., 2023). Direnç genlerinin plazmidler, transpozonlar ve diğer mobil genetik elemanlar aracılığıyla horizontal olarak aktarılabilmesi de periodontal ekosistemde direnç gelişimini daha da karmaşık hâle getirmektedir(Gager et al., 2023; Rams et al., 2023). Antibiyotik direnci, yalnızca belirli bir patojene ait özellik olarak değil, tüm subgingival mikrobiyal topluluğun dinamik bir özelliği olarak değerlendirilmelidir(Ng et al., 2024).

Ağız boşluğu, çok sayıda kommensal ve patojenik mikroorganizmayı içeren karmaşık bir mikrobiyal ekosistem olup antimikrobiyal direnç genleri açısından önemli bir rezervuar görevi görmektedir(Ng et al., 2024). Periodontal hastalıklarda kullanılan

sistemik antibiyotikler yalnızca hedef patojenleri değil, aynı zamanda oral mikrobiyotanın diğer üyelerini de etkileyerek mikrobiyal kompozisyonda değişikliklere ve dirençli alt popülasyonların seçilimine neden olabilmektedir(Gager et al., 2023; Ng et al., 2024). Son yıllarda yapılan metagenomik çalışmalar, subgingival biyofilmde tetrasiklin, makrolid ve β -laktam direnci ile ilişkili çok sayıda direnç geninin bulunduğunu ve bu genlerin periodontal sağlıklı bireylerde dahi belirli oranlarda saptanabildiğini göstermektedir(Ardila et al., 2023; Gager et al., 2023). Özellikle tekrarlayan ve gereksiz antibiyotik kullanımı, dirençli mikroorganizmaların ağız içerisinde kalıcı olarak yerleşmesine ve daha sonraki tedavilerin etkinliğinin azalmasına neden olabilmektedir(Ardila et al., 2023; Ng et al., 2024).

Antibiyotik stewardship, antimikrobiyal ajanların doğru endikasyonda, uygun dozda, yeterli sürede ve en düşük yan etki riski ile kullanılmasını amaçlayan sistematik bir yaklaşım olarak tanımlanmaktadır(Teoh et al., 2025; Thabit et al., 2024). Bu yaklaşımın temel hedefleri; tedavi etkinliğini korumak, gereksiz antibiyotik kullanımını azaltmak, direnç gelişimini yavaşlatmak ve ilaç ilişkili advers olayları en aza indirmektir(Teoh et al., 2025). Dış hekimliği pratiğinde, özellikle periodontal hastalıkların çoğunluğunun biyofilm kaynaklı ve mekanik tedaviye yanıt veren enfeksiyonlar olması nedeniyle, stewardship ilkeleri daha da önem kazanmaktadır(Contaldo et al., 2023; Thabit et al., 2024). Güncel kanıtlar, periodontal hastaların büyük bir bölümünde antibiyotik kullanımının gerekli olmadığını ve uygun mekanik tedavi ile başarılı sonuçlar elde edilebildiğini göstermektedir(Contaldo et al., 2023; Sanz et al., 2020).

Periodontolojide gereksiz antibiyotik kullanımının önlenmesi, antimikrobiyal direnç ile mücadelede en önemli stratejilerden birini oluşturmaktadır(Thabit et al., 2024; Yıldız et al., 2023). Çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalar, antibiyotik reçetelerinin

önemli bir kısmının güncel klinik kılavuzlarla tam olarak uyumlu olmadığını ve bazı klinik durumlarda antibiyotiklerin gereksiz veya uygunsuz şekilde reçetelendiğini göstermektedir (Teoh et al., 2025; Yıldız et al., 2023). Benzer şekilde, Türkiye'de periodontoloji uzmanlarının reçeteleme alışkanlıklarını değerlendiren çalışmalar da klinisyenler arasında belirgin uygulama farklılıklarının bulunduğunu ortaya koymuştur (Teoh et al., 2025). Güncel yaklaşım; antibiyotiklerin yalnızca belirli endikasyonlarda kullanılması, mümkün olduğunca dar spektrumlu ajanların tercih edilmesi, en kısa etkili tedavi süresinin uygulanması ve tekrarlayan ampirik reçetelemelerden kaçınılması yönündedir. Periodontal tedavinin temelini oluşturan etkin biyofilm kontrolü, uygun hasta eğitimi ve düzenli destekleyici periodontal tedavi programları sayesinde antibiyotik gereksinimi önemli ölçüde azaltılabilmektedir (Contaldo et al., 2023; Thabit et al., 2024). Güncel periodontoloji yaklaşımında temel hedef, daha fazla antibiyotik kullanmak değil, doğru hastada, doğru zamanda ve en uygun rejimle mümkün olan en az antibiyotiği kullanmaktır.

Güncel Klinik Rehberler ve Kanıta Dayalı Yaklaşım

Güncel periodontal tedavi yaklaşımında antibiyotik kullanımı, geleneksel ampirik reçeteleme anlayışından uzaklaşarak kanıta dayalı, endikasyon odaklı ve risk-fayda dengesi gözetilen bir çerçeveye taşınmıştır (Herrera et al., 2023; Sanz et al., 2020). Avrupa Periodontoloji Federasyonu'nun S3 düzeyindeki klinik uygulama kılavuzu, periodontitis tedavisini kademeli bir model içerisinde ele almakta ve sistemik antibiyotiklerin yalnızca subgingival enstrümantasyona yardımcı olarak, seçilmiş hasta gruplarında değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır (Sanz et al., 2020). Bu kılavuzda antibiyotikler, periodontal tedavinin primer bileşeni olarak değil, mekanik biyofilm kontrolünün etkinliğini artırabilecek yardımcı ajanlar olarak konumlandırılmaktadır (Sanz et al., 2020; Teughels et al., 2020). Özellikle ileri evre, yüksek progresyon riski

taşıyan veya tedaviye yetersiz yanıt veren olgularda sistemik antibiyotiklerin klinik yarar sağlayabileceği belirtilmekle birlikte, rutin kullanımın antimikrobiyal direnç ve advers etkiler nedeniyle önerilmediği bildirilmektedir(Contaldo et al., 2023; Sanz et al., 2020).

Amerikan Periodontoloji Akademisi(APP)'nin sistemik antibiyotiklere ilişkin pozisyon raporu, periodontal hastalıkların mikrobiyal etiolojisinin antibiyotik kullanımına teorik bir temel oluşturduğunu, ancak bu yaklaşımın dikkatli endikasyon seçimi ile sınırlandırılması gerektiğini belirtmektedir. AAP'ye göre sistemik antibiyotikler; konvansiyonel mekanik tedaviye yetersiz yanıt veren hastalarda, akut periodontal enfeksiyonlarda, sistemik bulguların eşlik ettiği durumlarda, medikal açıdan riskli hastalarda profilaksi amacıyla veya cerrahi ve cerrahi olmayan periodontal tedavilere yardımcı olarak düşünülebilir (Slots, 2004). Rapor, antibiyotiklerin mekanik debridman ve enfeksiyon kontrolünün yerine geçmediğini açıkça vurgulamakta ve antimikrobiyal tedavinin klinik bulgular, mikrobiyolojik risk ve hasta özellikleri doğrultusunda planlanmasını önermektedir(Sanz et al., 2020; Thabit et al., 2024). Bu yaklaşım, güncel stewardship ilkeleriyle uyumlu olarak gereksiz reçetelemeyi azaltmayı ve antibiyotik etkinliğinin uzun dönemde korunmasını hedeflemektedir(Teoh et al., 2025; Thabit et al., 2024).

Sistemik derlemeler ve meta-analizler, subgingival enstrümantasyona yardımcı olarak kullanılan sistemik antimikrobiyallerin bazı klinik parametrelerde ek yarar sağlayabildiğini göstermektedir(Teughels et al., 2020). Özellikle amoksisilin-metronidazol kombinasyonu, ileri evre veya hızlı progresyon gösteren periodontitis olgularında sondalama cep derinliği azalması ve klinik ataşman kazancı açısından en güçlü kanıtlarla desteklenen rejimlerden biri olarak öne çıkmaktadır(Eickholz et al., 2023; Teughels et al., 2020). Bu klinik kazanımların tüm hastalarda aynı düzeyde olmadığı ve evre, derece, yaş, sigara

kullanımı, mikrobiyolojik profil ve hasta uyumu gibi faktörlerden etkilenebileceği bildirilmektedir(Eickholz et al., 2023; Karrabi & Baghani, 2022). Bu nedenle güncel kanıtlar, sistemik antibiyotiklerin “rutin ek tedavi” olarak değil, iyi tanımlanmış hasta profillerinde bireyselleştirilmiş yardımcı tedavi olarak değerlendirilmesini desteklemektedir(Karrabi & Baghani, 2022; Mombelli et al., 2025).

Lokal antimikrobiyal uygulamalara ilişkin sistematik derlemeler, bu ajanların subgingival debridmana yardımcı olarak kullanıldığında cep derinliği azalması ve klinik ataşman kazancı açısından sınırlı fakat ölçülebilir ek yarar sağlayabildiğini bildirmektedir(Herrera et al., 2020). Ancak lokal antimikrobiyallerin etkisi genellikle seçilmiş rezidüel ceplerle sınırlı olup, yaygın ve çoklu derin ceplerin bulunduğu olgularda sistemik tedavilerin veya kapsamlı mekanik tedavi yaklaşımlarının yerini alamamaktadır(Herrera et al., 2020; Mombelli & Zekeridou, 2025). Cerrahi periodontal tedaviler sırasında lokal antibiyotik kullanımına ilişkin kanıtlar ise heterojen olup, mevcut veriler rutin kullanım yerine vaka bazlı değerlendirmeyi desteklemektedir(Yusri et al., 2021). Bu nedenle lokal antimikrobiyaller, güncel kanıtlar doğrultusunda özellikle sınırlı sayıda rezidüel derin cep, lokalize inflamasyon veya cerrahi öncesi mikrobiyal yükün azaltılması hedeflenen olgularda yardımcı tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir(Herrera et al., 2020; Yusri et al., 2021).

Peri-implant hastalıklarda antibiyotik kullanımına ilişkin güncel kanıtlar, periodontitise kıyasla daha sınırlı ve heterojendir. Sistematik derlemeler, peri-implant mukozitis ve peri-implantitis tedavisinde sistemik antibiyotiklerin rutin kullanımını destekleyen yeterli kanıt bulunmadığını, klinik yararın özellikle sondalama cep derinliği ve kanama parametreleri açısından sınırlı olduğunu göstermektedir(Isola et al., 2026; Toledano-Osorio et al., 2022). Cerrahi peri-implantitis tedavilerinde antibiyotiklerin bazı alt

gruplarda yarar sağlayabileceği bildirilse de mevcut randomize çalışmaların sonuçları rutin reçetelemeyi destekleyecek düzeyde değildir(Riben Grundström et al., 2024; Toledano-Osorio et al., 2022). Sonuç olarak peri-implant hastalıklarda kanıta dayalı yaklaşım, öncelikle mekanik dekontaminasyon, yüzey temizliği, hasta kaynaklı risk faktörlerinin kontrolü ve düzenli idame tedavisi üzerine kurulmalı; antibiyotikler yalnızca seçilmiş olgularda yardımcı tedavi olarak değerlendirilmelidir(Riben Grundström et al., 2024).

Yeni Nesil Antimikrobiyal Yaklaşımlar ve Gelecek Perspektifleri

Antimikrobiyal direnç gelişiminin küresel ölçekte artması ve periodontal enfeksiyonların karmaşık biyofilm yapısı, geleneksel antibiyotik yaklaşımlarının ötesinde yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesini gerekli kılmıştır. Güncel araştırmalar, periodontal patojenlerin baskılanmasını ve mikrobiyal ekosistemin yeniden dengelenmesini amaçlayan biyolojik, fiziksel ve nanoteknolojik yöntemlere odaklanmaktadır. Bu yeni yaklaşımların ortak hedefi, antibiyotik kullanımını azaltmak, antimikrobiyal direncin gelişimini sınırlamak ve daha seçici, daha güvenli ve kişiselleştirilmiş tedavi seçenekleri sunmaktır (Contaldo et al., 2023; Teoh et al., 2025).

Probiyotikler ve postbiyotikler, oral mikrobiyotanın yeniden dengelenmesini amaçlayan ve son yıllarda giderek daha fazla ilgi gören biyolojik yaklaşımlar arasında yer almaktadır. Probiyotikler, konağa yarar sağlayan canlı mikroorganizmalar iken, postbiyotikler bu mikroorganizmalar tarafından üretilen biyolojik olarak aktif metabolitleri ifade etmektedir. Özellikle *Lactobacillus* ve *Streptococcus* türlerinin periodontal inflamasyonun azaltılması, periodontopatojenlerin baskılanması ve konak immün yanıtının modülasyonunda potansiyel yararlar sağlayabileceği bildirilmektedir. Bununla birlikte, mevcut çalışmaların heterojen olması nedeniyle bu ajanların rutin periodontal tedavideki yerinin

belirlenebilmesi için daha fazla yüksek kaliteli klinik çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır(Milinkovic et al., 2025).

Antimikrobiyal peptitler, doğal immün sistemin önemli bileşenleri olup geniş spektrumlu antimikrobiyal etki gösterebilmekte ve aynı zamanda immünomodülatör özellikler sergileyebilmektedir. Katelisidinler, defensinler ve sentetik peptit türevleri; biyofilm oluşumunun baskılanması, periodontopatojenlerin inhibisyonu ve yara iyileşmesinin desteklenmesi açısından umut verici sonuçlar ortaya koymuştur. Ancak klinik kullanımlarını sınırlayan stabilite, maliyet ve biyoyararlanım sorunlarının çözülmesi gerekmektedir(Nakajima et al., 2025).

Fotodinamik tedavi, fotosensitizan ajanların belirli dalga boyundaki ışık ile aktive edilmesi sonucunda reaktif oksijen türlerinin oluşmasına ve mikroorganizmaların seçici olarak elimine edilmesine dayanan bir yöntemdir. Antibiyotik direnci oluşturmaması, minimal invaziv olması ve tekrarlanabilir şekilde uygulanabilmesi nedeniyle periodontolojide yardımcı tedavi seçeneği olarak dikkat çekmektedir. Bununla birlikte, sistematik derlemeler klinik sonuçların değişken olduğunu ve fotodinamik tedavinin tek başına değil, mekanik periodontal tedaviye yardımcı bir yöntem olarak değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir(Contaldo et al., 2023).

Faj tedavisi, yalnızca belirli bakterileri enfekte ederek lizise uğratan bakteriyofajların terapötik amaçla kullanımını ifade etmektedir. Bu yaklaşımın en önemli avantajları, yüksek hedef özgüllüğü, kommensal mikrobiyotaya sınırlı etkisi ve antibiyotik direncini aşabilme potansiyelidir. Özellikle Porphyromonas gingivalis gibi belirli periodontopatojenlere yönelik fajların geliştirilmesi üzerine çalışmalar hız kazanmıştır. Ancak klinik uygulamaya geçiş öncesinde güvenlik, standardizasyon ve

düzenleyici süreçlerle ilgili daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır(Łasica et al., 2024).

Nanoteknolojik ilaç taşıyıcı sistemler, periodontal ceplerde kontrollü ve hedefe yönelik ilaç salımı sağlayabilmeleri nedeniyle gelecek vaat eden yaklaşımlar arasında yer almaktadır. Nanopartiküller, akıllı hidrojeller ve uyarana duyarlı kontrollü salım sistemleri sayesinde antimikrobiyal ajanların biyofilm içerisine daha etkin penetre olabileceği ve daha düşük dozlarla uzun süreli terapötik etkinlik sağlanabileceği düşünülmektedir(Chen et al., 2022).

Yapay zekâ destekli kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımları ise periodontal tanı, hastalık progresyonunun öngörülmesi ve bireye özgü tedavi planlaması açısından yeni bir dönemin kapısını aralamaktadır. Klinik, radyolojik, mikrobiyolojik ve genetik verilerin yapay zekâ algoritmaları ile değerlendirilmesi sayesinde, hangi hastaların antibiyotiklerden yarar görebileceğinin daha doğru öngörülebileceği ve gereksiz antibiyotik kullanımının azaltılabileceği düşünülmektedir. Mevcut veriler henüz erken aşamada olmakla birlikte, kişiselleştirilmiş ve hassas periodontoloji uygulamalarının gelecekte antibiyotik kullanım stratejilerini önemli ölçüde değiştirmesi beklenmektedir(Chen et al., 2022; Łasica et al., 2024).

Sonuç

Periodontal ve peri-implant hastalıklar, biyofilm kaynaklı ve konağın immün-inflamatuvar yanıtı ile şekillenen kompleks enfeksiyöz hastalıklardır. Bu hastalıkların tedavisinde temel yaklaşım, subgingival biyofilmin mekanik olarak uzaklaştırılması, risk faktörlerinin kontrol altına alınması ve düzenli destekleyici periodontal tedavinin sürdürülmesidir. Güncel bilimsel kanıtlar, antibiyotiklerin periodontal tedavinin primer bileşeni olmadığını; yalnızca belirli klinik endikasyonların varlığında mekanik tedaviye

yardımcı olarak değerlendirilmesi gerektiğini açık biçimde ortaya koymaktadır(Herrera et al., 2023; Sanz et al., 2020; Slots, 2004).

Sistemik antibiyotikler, özellikle Evre III ve Evre IV periodontitis, Derece C periodontitis, bazı persistan ve rekürren periodontitis olguları ile sistemik bulguların eşlik ettiği akut periodontal enfeksiyonlarda seçilmiş hasta gruplarında klinik yarar sağlayabilmektedir. Elde edilen faydaların hasta özelliklerine, hastalığın evre ve derecesine, mikrobiyolojik profile ve uygulanan mekanik tedavinin kalitesine bağlı olarak değişkenlik gösterdiği unutulmamalıdır. Benzer şekilde, lokal antimikrobiyal uygulamalar da özellikle rezidüel derin cepler ve seçilmiş lokalize lezyonlarda yardımcı tedavi seçeneği olarak değerlendirilebilmekte, ancak mekanik enfeksiyon kontrolünün yerini alamamaktadır(Slots, 2004; Yusri et al., 2021).

Son yıllarda antimikrobiyal direncin küresel ölçekte artması, periodontolojide antibiyotik kullanımına ilişkin yaklaşımın önemli ölçüde değişmesine neden olmuştur. Günümüzde antibiyotik stewardship ilkeleri doğrultusunda; doğru endikasyon, uygun hasta seçimi, mümkün olan en dar spektrumlu ajanların tercih edilmesi, en düşük etkili dozun ve en kısa tedavi süresinin uygulanması temel prensipler olarak kabul edilmektedir. Gereksiz antibiyotik reçetelenmesinin yalnızca direnç gelişimine değil, aynı zamanda oral ve sistemik mikrobiyal ekosistemin bozulmasına ve ilaç ilişkili advers olayların ortaya çıkmasına katkıda bulunduğu bilinmektedir(Ardila et al., 2023; Teoh et al., 2025).

Gelecekte periodontolojide antimikrobiyal tedavilerin, klasik geniş spektrumlu antibiyotik kullanımından daha seçici ve biyolojik temelli yaklaşımlara doğru evrilmesi beklenmektedir. Probiyotikler, postbiyotikler, antimikrobiyal peptitler, fotodinamik tedavi, bakteriyofaj uygulamaları ve nanoteknolojik ilaç taşıyıcı sistemler gibi yeni nesil yöntemler, periodontal enfeksiyonların kontrolünde

umut verici alternatifler olarak ortaya çıkmaktadır. Ayrıca yapay zekâ destekli kişiselleştirilmiş tedavi modelleri sayesinde, gelecekte hangi hastaların antibiyotiklerden yarar görebileceğinin daha doğru öngörülebileceği ve gereksiz antibiyotik kullanımının önemli ölçüde azaltılabileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak, güncel periodontoloji pratiğinde amaç daha fazla antibiyotik kullanmak değil; biyofilm kontrolünü temel alan, kanıta dayalı, bireyselleştirilmiş ve akılcı antibiyotik kullanım ilkelerini benimseyen bir tedavi anlayışını uygulamaktır. Antibiyotikler, uygun endikasyon varlığında önemli yardımcı ajanlar olmaya devam edecek olmakla birlikte, geleceğin periodontolojisinin daha hedefe yönelik, daha güvenli ve daha kişiselleştirilmiş antimikrobiyal stratejilere dayanacağı öngörülmektedir.

Kaynakça

Abdulkareem, A. A., Al-Taweel, F. B., Al-Sharqi, A. J., Gul, S. S., Sha, A., & Chapple, I. L. (2023). Current concepts in the pathogenesis of periodontitis: from symbiosis to dysbiosis. *Journal of oral microbiology*, 15(1), 2197779.

Ahmadi, H., Ebrahimi, A., & Ahmadi, F. (2021). Antibiotic therapy in dentistry. *International journal of dentistry*, 2021(1), 6667624.

Aimetti, M., Baima, G., Aliyeva, N., Lorenzetti, V., Citterio, F., Franco, F., Di Scipio, F., Berta, G. N., & Romano, F. (2023). Influence of locally delivered doxycycline on the clinical and molecular inflammatory status of intrabony defects prior to periodontal regeneration: A double-blind randomized controlled trial. *Journal of Periodontal Research*, 58(5), 1096-1104.

Ardila, C.-M., & Bedoya-García, J.-A. (2022). Clinical and microbiological efficacy of adjunctive systemic quinolones to mechanical therapy in periodontitis: a systematic review of the literature. *International journal of dentistry*, 2022(1), 4334269.

Ardila, C. M., Bedoya-García, J. A., & Arrubla-Escobar, D. E. (2023). Antibiotic resistance in periodontitis patients: A systematic scoping review of randomized clinical trials. *Oral diseases*, 29(7), 2501-2511.

Atieh, M., Shah, M., Hakam, A., Alghafri, M., Tawse-Smith, A., & Alsabeeha, N. (2024). Systemic azithromycin versus amoxicillin/metronidazole as an adjunct in the treatment of periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Australian dental journal*, 69(1), 4-17.

Belibasakis, G. N., Belstrøm, D., Eick, S., Gursoy, U. K., Johansson, A., & Könönen, E. (2023). Periodontal microbiology and

microbial etiology of periodontal diseases: Historical concepts and contemporary perspectives. *Periodontology* 2000.

Botelho, J., Lyra, P., Nascimento, G. G., Leite, F. R., Mendes, J. J., & Machado, V. (2025). Antibiotics in periodontal treatment: an umbrella review. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 15, 1601464.

Carranza, F. A. (1979). *Glickman's clinical periodontology: prevention, diagnosis and treatment of periodontal disease in the practice of general dentistry*. Saunders.

Carrouel, F., Viennot, S., Santamaria, J., Veber, P., & Bourgeois, D. (2016). Quantitative molecular detection of 19 major pathogens in the interdental biofilm of periodontally healthy young adults. *Frontiers in microbiology*, 7, 840.

Chen, H., Zhang, Y., Yu, T., Song, G., Xu, T., Xin, T., Lin, Y., & Han, B. (2022). Nano-based drug delivery systems for periodontal tissue regeneration. *Pharmaceutics*, 14(10), 2250.

Collins, J. R., Arredondo, A., Roa, A., Valdez, Y., León, R., & Blanc, V. (2016). Periodontal pathogens and tetracycline resistance genes in subgingival biofilm of periodontally healthy and diseased Dominican adults. *Clinical Oral Investigations*, 20(2), 349-356.

Contaldo, M., D'Ambrosio, F., Ferraro, G. A., Di Stasio, D., Di Palo, M. P., Serpico, R., & Simeone, M. (2023). Antibiotics in dentistry: A narrative review of the evidence beyond the myth. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(11), 6025.

Eickholz, P., Koch, R., Göde, M., Nickles, K., Kocher, T., Lorenz, K., Kim, T. S., Meyle, J., Kaner, D., & Schlagenhauf, U. (2023). Clinical benefits of systemic amoxicillin/metronidazole may depend on periodontitis stage and grade: An exploratory sub-

analysis of the ABPARO trial. *Journal of clinical periodontology*, 50(9), 1239-1252.

Fons-Badal, C., Fons-Font, A., Labaig-Rueda, C., Fernanda Solá-Ruiz, M., Selva-Otaolaurruchi, E., & Agustín-Panadero, R. (2020). Analysis of predisposing factors for rapid dental calculus formation. *Journal of clinical medicine*, 9(3), 858.

Gager, Y., Koppe, J., Vogl, I., Gabert, J., & Jentsch, H. (2023). Antibiotic resistance genes in the subgingival microbiome and implications for periodontitis therapy. *Journal of periodontology*, 94(11), 1295-1301.

Golub, L. M., & Lee, H. M. (2020). Periodontal therapeutics: current host-modulation agents and future directions. *Periodontology 2000*, 82(1), 186-204.

Hangas, A., Aasumets, K., Kekäläinen, N. J., Paloheinä, M., Pohjoismäki, J. L., Gerhold, J. M., & Goffart, S. (2018). Ciprofloxacin impairs mitochondrial DNA replication initiation through inhibition of Topoisomerase 2. *Nucleic acids research*, 46(18), 9625-9636.

Hayes, E., & McSorley, R. (2024). Systemic antimicrobials as an adjunct in the management of periodontitis—which drug is best? *Evidence-Based Dentistry*, 25(4), 198-199.

Herrera, D., Alonso, B., León, R., Roldán, S., & Sanz, M. (2008). Antimicrobial therapy in periodontitis: the use of systemic antimicrobials against the subgingival biofilm. *Journal of clinical periodontology*, 35, 45-66.

Herrera, D., Matesanz, P., Martín, C., Oud, V., Feres, M., & Teughels, W. (2020). Adjunctive effect of locally delivered antimicrobials in periodontitis therapy: A systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical periodontology*, 47, 239-256.

Herrera, D., van Winkelhoff, A. J., Matesanz, P., Lauwens, K., & Teughels, W. (2023). Europe's contribution to the evaluation of the use of systemic antimicrobials in the treatment of periodontitis. *Periodontology 2000*.

Isola, G., Polizzi, A., Angjelova, A., Jovanova, E., Pizzo, G., & Sculean, A. (2026). Impact and efficacy of systemic antibiotics for peri-implant diseases treatment: A systematic review and meta-analysis on clinical and microbiological outcomes. *Periodontology 2000*.

Jentsch, H. F., Dietrich, M., & Eick, S. (2020). Non-surgical periodontal therapy with adjunctive amoxicillin/metronidazole or metronidazole when no *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* is detected—A randomized clinical trial. *Antibiotics*, *9*(10), 686.

Karrabi, M., & Baghani, Z. (2022). Amoxicillin/metronidazole dose impact as an adjunctive therapy for stage II-III grade C periodontitis (aggressive periodontitis) at 3- and 6-month follow-ups: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Oral & Maxillofacial Research*, *13*(1), e2.

Łasica, A., Golec, P., Laskus, A., Zalewska, M., Gędaj, M., & Popowska, M. (2024). Periodontitis: etiology, conventional treatments, and emerging bacteriophage and predatory bacteria therapies. *Frontiers in microbiology*, *15*, 1469414.

Li, X., Yu, C., Zhang, B., Shan, X., Mao, W., Zhang, Z., Wang, C., Jin, X., Wang, J., & Zhao, H. (2023). The recovery of the microbial community after plaque removal depends on periodontal health status. *npj Biofilms and Microbiomes*, *9*(1), 75.

Matesanz-Pérez, P., García-Gargallo, M., Figuro, E., Bascones-Martínez, A., Sanz, M., & Herrera, D. (2013). A systematic review on the effects of local antimicrobials as adjuncts to subgingival debridement, compared with subgingival

debridement alone, in the treatment of chronic periodontitis. *Journal of clinical periodontology*, 40(3), 227-241.

Meyle, J., & Chapple, I. (2015). Molecular aspects of the pathogenesis of periodontitis. *Periodontology 2000*, 69(1), 7-17.

Milinkovic, I., Vuckovic, M., Nikolic, N., Carkic, J., Aleksic, Z., Jankovic, S., Milasin, J., & Djinic Krasavcevic, A. (2025). Exploring local adjuvant antibiotics as viable alternative to systemic antibiotics in non-surgical periodontal therapy: Clinical, immunological and microbiological insights. *PLoS One*, 20(9), e0333342.

Mombelli, A., Edwards, L., & Nibali, L. (2025). Empiric or individually targeted antimicrobial therapy. Historical perspective and current state. *Periodontology 2000*.

Mombelli, A., & Zekeridou, A. (2025). Mystery and misery of locally-delivered drug therapy in periodontics. Historical concepts and current state. *Periodontology 2000*.

Nakajima, M., Yanagawa, M., Takikawa, H., Thien, T. T., Zegarra-Caceres, L., Yan, C., & Tabeta, K. (2025). Advances in local drug delivery for periodontal treatment: present strategies and future directions. *Biomolecules*, 15(6), 903.

Ng, E., Tay, J. R. H., Boey, S. K., Laine, M. L., Ivanovski, S., & Seneviratne, C. J. (2024). Antibiotic resistance in the microbiota of periodontitis patients: an update of current findings. *Critical reviews in microbiology*, 50(3), 329-340.

Nizami, M. Z. I., Yin, I. X., Niu, J. Y., Yu, O. Y., & Chu, C. H. (2025). Antibiotic Resistance in Dentistry: A Review. *Antibiotics*, 14(12), 1259.

Parnham, M. J., Haber, V. E., Giamarellos-Bourboulis, E. J., Perletti, G., Verleden, G. M., & Vos, R. (2014). Azithromycin:

mechanisms of action and their relevance for clinical applications. *Pharmacology & therapeutics*, 143(2), 225-245.

Pérez-Chaparro, P. J., Gonçalves, C., Figueiredo, L., Favari, M., Lobão, E., Tamashiro, N., Duarte, P., & Feres, M. (2014). Newly identified pathogens associated with periodontitis: a systematic review. *Journal of dental research*, 93(9), 846-858.

Rams, T. E., Sautter, J. D., & van Winkelhoff, A. J. (2023). Emergence of antibiotic-resistant *Porphyromonas gingivalis* in United States periodontitis patients. *Antibiotics*, 12(11), 1584.

Riben Grundström, C., Lund, B., Kämpe, J., Belibasakis, G. N., & Hultin, M. (2024). Systemic antibiotics in the surgical treatment of peri-implantitis: A randomized placebo-controlled trial. *Journal of clinical periodontology*, 51(8), 981-996.

Sanz, M., Herrera, D., Kerschull, M., Chapple, I., Jepsen, S., Berglundh, T., Sculean, A., Tonetti, M. S., Participants, E. W., Consultants, M., & Merete Aass, A. (2020). Treatment of stage I–III periodontitis—The EFP S3 level clinical practice guideline. *Journal of clinical periodontology*, 47, 4-60.

Sholapurkar, A., Sharma, D., Glass, B., Miller, C., Nimmo, A., & Jennings, E. (2020). Professionally delivered local antimicrobials in the treatment of patients with periodontitis—A narrative review. *Dentistry journal*, 9(1), 2.

Slots, J. (2004). Systemic antibiotics in periodontics. *Journal of periodontology*, 75(11), 1553-1565.

Sørensen, C. G., Karlsson, W. K., Amin, F. M., & Lindelof, M. (2020). Metronidazole-induced encephalopathy: a systematic review. *Journal of neurology*, 267(1), 1-13.

Teoh, L., Löffler, C., Mun, M., Agnihotry, A., Kaur, H., Born, K., & Thompson, W. (2025). A systematic review of dental antibiotic

stewardship interventions. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 53(3), 245-255.

Teughels, W., Feres, M., Oud, V., Martín, C., Matesanz, P., & Herrera, D. (2020). Adjunctive effect of systemic antimicrobials in periodontitis therapy: a systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical periodontology*, 47, 257-281.

Thabit, A. K., Aljereb, N. M., Khojah, O. M., Shanab, H., & Badahdah, A. (2024). Towards wiser prescribing of antibiotics in dental practice: what pharmacists want dentists to know. *Dentistry journal*, 12(11), 345.

Toledano-Osorio, M., Vallecillo, C., Toledano, R., Aguilera, F. S., Osorio, M. T., Munoz-Soto, E., Garcia-Godoy, F., & Vallecillo-Rivas, M. (2022). A systematic review and meta-analysis of systemic antibiotic therapy in the treatment of peri-implantitis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(11), 6502.

Van Dyke, T. E., Bartold, P. M., & Reynolds, E. C. (2020). The nexus between periodontal inflammation and dysbiosis. *Frontiers in immunology*, 11, 511.

Yıldız, M. S., Akgul, Z., & Gunpinar, S. (2023). Antibiotic prescription practices of periodontology specialists in Turkey: a cross-sectional web-based questionnaire study. *Population Medicine*, 5(February), 1-9.

Yusri, S., Elfana, A., Elbattawy, W., & Fawzy El-Sayed, K. M. (2021). Effect of locally delivered adjunctive antibiotics during surgical periodontal therapy: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Investigations*, 25(9), 5127-5138.

Zhu, Y., Xiu, Z., Jiang, X., Zhang, H., Li, X., Feng, Y., Li, B., Cai, R., Li, C., & Tao, G. (2025). Injectable hydrogels with ROS-triggered drug release enable the co-delivery of antibacterial agent

and anti-inflammatory nanoparticle for periodontitis treatment. *Journal of nanobiotechnology*, 23(1), 205.

Žiemytė, M., Lopez-Roldan, A., Carda-Diéguez, M., Reglero-Santaolaya, M., Rodriguez, A., Ferrer, M. D., & Mira, A. (2023). Personalized antibiotic selection in periodontal treatment improves clinical and microbiological outputs. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 13, 1307380.

Zubair, S. (2025). Targeted use of antimicrobials in periodontal therapy. *Cureus*, 17(3).

BÖLÜM 2

PERİODONTAL HASTALIKLARIN BAĞIRSAK HASTALIKLARIYLA İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

1.ALPER KIZILDAĞ¹

2.MEHMET FURKAN SERTBAŞ²

Giriş

Periodontal hastalıklar, dişleri çevreleyen destek dokuların kronik inflamatuvar hastalıkları olup dünya genelinde en yaygın enfeksiyöz ve inflamatuvar hastalıklar arasında yer almaktadır. Dental biyofilm içerisinde bulunan patojenik mikroorganizmaların tetiklediği konak yanıtı sonucunda ortaya çıkan bu hastalıklar, gingivitis ve periodontitis olmak üzere iki temel klinik formda değerlendirilmektedir. Özellikle periodontitis, periodontal ligament ve alveoler kemikte ilerleyici yıkıma neden olarak diş kaybına kadar uzanabilen ciddi klinik sonuçlar doğurabilmektedir.

Son yıllarda periodontal hastalıkların yalnızca ağız boşluğuyla sınırlı olmadığı, sistemik sağlık üzerinde de önemli

¹ DOÇ. DR., PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ, PERİODONTOLOJİ BÖLÜMÜ,
ORCID: 0000-0002-1630-3140

² ARŞ. GÖR., PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ, PERİODONTOLOJİ BÖLÜMÜ,
ORCID: 0009-0008-9584-3663

etkiler oluşturduğu gösterilmiştir. Diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, romatoid artrit, obezite ve solunum sistemi hastalıkları gibi birçok sistemik durum ile periodontal hastalıklar arasında çift yönlü ilişkiler tanımlanmıştır. Bu ilişkilerin temelinde kronik inflamasyon, immünolojik değişiklikler ve mikrobiyal disbiyozis yer almaktadır(Ayati et al., 2025).

Gastrointestinal sistem, insan vücudunda en yoğun mikrobiyal topluluğu barındıran organ sistemi olup konak metabolizması, immün düzenleme ve bariyer fonksiyonlarının sürdürülmesinde kritik rol üstlenmektedir. Sağlıklı bireylerde bağırsak mikrobiyotası ile konak arasında dinamik bir denge bulunurken, bu dengenin bozulması disbiyozis olarak tanımlanmakta ve çeşitli bağırsak hastalıklarının gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Özellikle inflamatuvar bağırsak hastalıkları, irritabl bağırsak sendromu ve kolorektal kanser gibi durumlarda bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin hastalık patogeneziine katkıda bulunduğu gösterilmiştir(Naghsh et al., 2025).

Günümüzde ağız boşluğu ile gastrointestinal sistem arasındaki biyolojik etkileşimleri açıklamak amacıyla “oral-gut axis” kavramı ön plana çıkmıştır. Oral-gut eksenini, oral mikrobiyota, bağırsak mikrobiyotası ve konak immün sistemi arasındaki karşılıklı ilişkileri ifade etmektedir. Her gün milyarlarca oral bakterinin tükürük aracılığıyla gastrointestinal sisteme ulaşması, periodontal patojenlerin bağırsak mikrobiyotasını etkileyebilmesi ve periodontal inflamasyonun sistemik inflamatuvar yükü artırabilmesi bu ilişkinin temel mekanizmaları arasında yer almaktadır(Q. Wang et al., 2024).

Son yıllarda gerçekleştirilen deneysel ve klinik çalışmalar, periodontal hastalıkların bağırsak mikrobiyotasında değişikliklere yol açabileceğini, bağırsak bariyer bütünlüğünü etkileyebileceğini ve inflamatuvar bağırsak hastalıklarının Şiddetini artırabileceğini göstermektedir. Benzer Şekilde bağırsak kaynaklı immünolojik ve mikrobiyal değişikliklerin periodontal dokular üzerinde etkili

olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle periodontal hastalıklar ve bağırsak hastalıkları arasındaki ilişkinin yalnızca ortak risk faktörleriyle açıklanamayacağı, iki sistem arasında biyolojik ve immünolojik düzeyde karmaşık bir etkileşim bulunduğu kabul edilmektedir.

Bu bölümde periodontal hastalıkların patogenezi, bağırsak mikrobiyotasının temel özellikleri, oral-gut ekseninin biyolojik mekanizmaları ve periodontal hastalıklar ile çeşitli bağırsak hastalıkları arasındaki güncel ilişkiler ele alınacak; mevcut kanıtlar ışığında periodontal tedavinin bağırsak sağlığı üzerindeki potansiyel etkileri ve gelecekteki araştırma alanları değerlendirilecektir.

Periodontal Hastalıkların Patogenezi

Dental Biyofilm ve Disbiyozis

Periodontal hastalıklar, diş yüzeylerinde oluşan mikrobiyal biyofilmin konak dokularla etkileşimi sonucunda gelişen kronik inflamatuvar hastalıklardır. Sağlıklı periodontal dokularda oral mikrobiyota ile konak arasında dinamik bir denge bulunmaktadır. Bu denge sayesinde oral mikroorganizmalar ağız ekosisteminin doğal bir parçası olarak varlıklarını sürdürürken periodontal dokularda yıkıcı inflamatuvar süreçler meydana gelmez. Ancak çeşitli çevresel ve konak kaynaklı faktörlerin etkisiyle bu denge bozulduğunda mikrobiyal kompozisyonda değişiklikler ortaya çıkmakta ve disbiyozis olarak adlandırılan durum gelişmektedir.

Disbiyotik biyofilmde gram negatif anaerob bakterilerin oranı artarken sağlıklı ilişkili kommensal türlerin sayısında azalma görülmektedir. Özellikle derinleşen periodontal cepler düşük oksijen konsantrasyonu nedeniyle anaerob bakteriler için uygun bir yaşam alanı oluşturmakta ve patojen mikroorganizmaların çoğalmasını kolaylaştırmaktadır. Bu süreçte mikrobiyal çeşitlilik artmakta ve inflamasyonu sürdüren kompleks bir mikrobiyal topluluk meydana gelmektedir.

Günümüzde periodontal hastalıkların yalnızca belirli patojenlerin varlığıyla açıklanamayacağı, esas olarak mikrobiyal ekosistemdeki dengenin bozulmasının hastalık gelişiminde belirleyici olduğu kabul edilmektedir. Bu nedenle periodontal hastalıkların patogeneğinde “ekolojik plak hipotezi” ve “disbiyozis modeli” önemli yer tutmaktadır.

Keystone Patojenler ve Mikrobiyal Topluluklar

Periodontal hastalıkların gelişiminde bazı bakteriler diğer mikroorganizmalara göre daha kritik rol oynamaktadır. Bu mikroorganizmalar düşük miktarlarda bulunmalarına rağmen mikrobiyal topluluğun yapısını ve konak yanıtını önemli ölçüde değiştirebildikleri için “keystone patojen” olarak tanımlanmaktadır(A. Wang et al., 2024).

Bu bakterilerin en iyi bilinen örneği *Porphyromonas gingivalis*'tir. *P. gingivalis* çeşitli virülans faktörleri aracılığıyla konak savunma mekanizmalarını manipüle edebilmekte, immün yanıtı değiştirebilmekte ve diğer periodontal patojenlerin kolonizasyonunu kolaylaştırabilmektedir. Gingipain olarak bilinen proteolitik enzimleri sayesinde doku yıkımına katkıda bulunurken aynı zamanda immün sistemin düzenlenmesinde görev alan birçok molekülü etkileyebilmektedir.

P. gingivalis'e ek olarak *Tannerella forsythia* ve *Treponema denticola* da ileri periodontitis ile yakından ilişkilidir. Bu üçlü grup klasik olarak “kırmızı kompleks” bakterileri olarak tanımlanmaktadır. Kırmızı kompleks üyeleri arasında sinerjistik ilişkiler bulunmakta ve bu bakterilerin birlikte varlığı periodontal yıkım riskini artırmaktadır(Zhou et al., 2023).

Son yıllarda *Fusobacterium nucleatum*, *Filifactor alocis* ve bazı *Prevotella* türlerinin de periodontal hastalıkların ilerlemesinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Özellikle *Fusobacterium nucleatum* yalnızca periodontal hastalıklarla değil, gastrointestinal

sistem hastalıkları ve kolorektal kanser ile olan ilişkisi nedeniyle de dikkat çekmektedir(Lam et al., 2023).

Konak İmmün Yanıtı ve İnflamasyon

Periodontal doku yıkımının temel nedeni yalnızca bakterilerin doğrudan etkisi değildir. Günümüzde kabul edilen görüşe göre periodontal dokularda meydana gelen hasarın büyük bölümü konağın bakterilere karşı geliştirdiği inflamatuvar yanıt sonucunda ortaya çıkmaktadır.

Dental biyofilm içerisinde bulunan bakteriyel lipopolisakkaritler, proteazlar ve diğer mikrobiyal ürünler periodontal dokularda bulunan epitel hücreleri, fibroblastlar, dendritik hücreler ve makrofajlar tarafından tanınmaktadır. Bunun sonucunda doğal immün yanıt aktive olmakta ve çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin üretimi başlamaktadır.

İnterlökin-1 β (IL-1 β), tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α), interlökin-6 (IL-6) ve prostaglandin E2 (PGE2) periodontal inflamasyonun başlıca mediyatörleri arasında yer almaktadır. Bu moleküller vasküler geçirgenliği artırmakta, inflamatuvar hücre göçünü kolaylaştırmakta ve kemik rezorpsiyonunu desteklemektedir(Harrandah, 2025).

Hastalığın ilerleyen dönemlerinde adaptif immün sistem de sürece katılmaktadır. T yardımcı hücreleri, B lenfositler ve plazma hücreleri periodontal lezyonlarda yoğun şekilde bulunmakta ve inflamasyonun kronikleşmesine katkıda bulunmaktadır. Özellikle Th17 hücreleri tarafından salgılanan IL-17'nin periodontal kemik kaybında önemli rol oynadığı gösterilmiştir.

Alveoler Kemik Yıkımı ve Doku Destruksiyonu

Periodontitisin karakteristik özelliği periodontal ligament ve alveoler kemikte ilerleyici yıkım meydana gelmesidir. Bu süreçte osteoklast aktivitesi artmakta ve kemik rezorpsiyonu hızlanmaktadır.

Kemik metabolizmasının düzenlenmesinde RANK/RANKL/OPG sistemi merkezi öneme sahiptir. Periodontal inflamasyon sırasında RANKL ekspresyonu artarken osteoprotegerin (OPG) düzeyleri azalmaktadır. Bunun sonucunda osteoklast farklılaşması ve aktivasyonu artarak alveoler kemik kaybı meydana gelmektedir.

Ayrıca matris metalloproteinazlar (MMP'ler) periodontal bağ dokusunun parçalanmasında önemli rol oynamaktadır. Özellikle MMP-8 ve MMP-9 kollajen yıkımını hızlandırarak periodontal ligament bütünlüğünün bozulmasına katkıda bulunmaktadır(Papageorgiou et al., 2017).

Periodontal Hastalıkların Sistemik Etkileri

Periodontal inflamasyon yalnızca ağız boşluğuyla sınırlı kalmamaktadır. Ülserasyon gösteren periodontal cep epiteli, bakterilerin ve inflamatuvar mediyatörlerin dolaşıma geçmesine olanak sağlamaktadır. Günlük yaşam aktiviteleri sırasında ortaya çıkan geçici bakteriyemiler periodontal patojenlerin sistemik dolaşıma ulaşmasına neden olabilmektedir.

Periodontitisli bireylerde serum düzeylerinde C-reaktif protein (CRP), IL-6, TNF- α ve diğer inflamatuvar belirteçlerin arttığı gösterilmiştir. Bu durum periodontal hastalıkların düşük dereceli sistemik inflamasyon kaynağı olarak değerlendirilmesine yol açmıştır(Zhang et al., 2021).

Son yıllarda periodontal patojenlerin yalnızca dolaşıma geçmekle kalmayıp uzak organlarda da tespit edilebildiği gösterilmiştir. Özellikle Porphyromonas gingivalis ve Fusobacterium nucleatum gibi mikroorganizmaların gastrointestinal sistem, karaciğer ve kardiyovasküler dokular üzerinde etkili olabileceği bildirilmektedir. Bu bulgular periodontal hastalıkların sistemik hastalıklarla olan ilişkisini açıklamada önemli kanıtlar sunmaktadır.

Periodontal hastalıkların oluşturduğu kronik inflamatuvar yük, değişen mikrobiyal kompozisyon ve sistemik immünolojik etkiler birlikte değerlendirildiğinde, ağız boşluğunun genel sağlık üzerindeki etkisinin sanıldığından çok daha kapsamlı olduğu anlaşılmaktadır. Bu nedenle periodontal hastalıkların gastrointestinal sistem üzerindeki olası etkilerini anlayabilmek için bağırsak mikrobiyotası ve bağırsak-immün sistem ilişkilerinin ayrıntılı olarak incelenmesi gerekmektedir(Lorenzo-Pouso et al., 2021).

Bağırsak Mikrobiyotası ve Gastrointestinal Sistem

Bağırsak Mikrobiyotasının Genel Özellikleri

İnsan gastrointestinal sistemi trilyonlarca mikroorganizmaya ev sahipliği yapan kompleks bir ekosistemdir. Bu mikroorganizmalar bakteriler, virüsler, mantarlar ve arkelerden oluşmakta olup birlikte bağırsak mikrobiyotası olarak adlandırılmaktadır. İnsan vücudundaki mikrobiyal hücre sayısının insan hücrelerine yakın olduğu ve bu mikroorganizmaların genetik materyalinin insan genomundan çok daha fazla gen içerdiği bilinmektedir.

Bağırsak mikrobiyotası doğumdan itibaren şekillenmeye başlamakta ve yaşam boyunca beslenme alışkanlıkları, çevresel faktörler, ilaç kullanımı, enfeksiyonlar ve yaşlanma gibi birçok etkene bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Sağlıklı bireylerde bağırsak mikrobiyotası oldukça çeşitli ve dengeli bir yapı sergilerken, bu dengenin bozulması çeşitli hastalıkların gelişimine zemin hazırlayabilmektedir.

Normal bağırsak mikrobiyotasında en baskın bakteriyel filumlar Firmicutes ve Bacteroidetes olup bunlara Actinobacteria, Proteobacteria ve Verrucomicrobia gibi gruplar eşlik etmektedir. Bu mikroorganizmalar konak organizma ile simbiyotik bir ilişki içerisinde yaşamaktadır(Hajishengallis, 2015).

Bağırsak Mikrobiyotasının Fizyolojik Fonksiyonları

Bağırsak mikrobiyotası yalnızca sindirim sürecine katkı sağlayan pasif bir topluluk değildir. Günümüzde bağırsak mikrobiyotasının metabolik, immünojenik ve yapısal birçok fonksiyona sahip olduğu bilinmektedir.

Mikrobiyota, kompleks karbonhidratların parçalanmasına katkıda bulunarak kısa zincirli yağ asitlerinin oluşmasını sağlar. Asetat, propiyonat ve bütirat gibi kısa zincirli yağ asitleri kolon epitel hücreleri için önemli enerji kaynaklarıdır(Lorenzo-Pouso et al., 2021). Ayrıca bağırsak bariyerinin korunması, inflamasyonun düzenlenmesi ve immün toleransın sürdürülmesinde önemli roller üstlenmektedirler.

Bağırsak mikrobiyotası aynı zamanda vitamin sentezi, safra asidi metabolizması ve çeşitli biyolojik aktif moleküllerin üretiminde görev almaktadır. Bunun yanında patojen mikroorganizmaların kolonizasyonunu engelleyerek kolonizasyon direnci oluşturmakta ve gastrointestinal sistemin enfeksiyonlara karşı korunmasına katkıda bulunmaktadır.

Bağırsak Bariyeri ve Mukozal Savunma Sistemi

Bağırsak sağlığının sürdürülmesinde bağırsak bariyeri kritik öneme sahiptir. Bu bariyer bağırsak lümenindeki mikroorganizmalar ile sistemik dolaşım arasında seçici bir sınır oluşturmaktadır.

Bağırsak bariyeri temel olarak mukus tabakası, epitel hücreleri, hücreler arası bağlantılar ve immün hücrelerden meydana gelmektedir. Epitel hücreleri arasındaki tight junction proteinleri, bağırsak geçirgenliğinin düzenlenmesinde merkezi rol oynamaktadır. Claudin, occludin ve zonula occludens proteinleri bu yapının temel bileşenleridir(Kinane et al., 2017).

Sağlıklı bireylerde bağırsak bariyeri zararlı mikroorganizmaların ve toksinlerin dolaşıma geçmesini engellerken,

besin maddelerinin kontrollü şekilde emilmesine izin vermektedir. Ancak inflamasyon veya disbiyozis sonucunda bu bariyer yapısında bozulmalar meydana gelebilmektedir.

Bağırsak bariyerinin bozulması sonucunda bakteriyel ürünler ve endotoksinler sistemik dolaşıma geçebilmekte, bu durum ise kronik inflamasyonun gelişimine katkıda bulunmaktadır. Bu süreç literatürde sıklıkla “leaky gut” veya artmış intestinal permeabilite olarak tanımlanmaktadır.

Bağırsak İmmün Sistemi

Gastrointestinal sistem insan vücudundaki en büyük immünojenik organlardan biri olarak kabul edilmektedir. Bağırsak mukozasında bulunan immün hücreler hem patojenlere karşı koruma sağlamakta hem de kommensal mikroorganizmalara karşı immün tolerans geliştirmektedir.

Bağırsak ilişkili lenfoid doku (Gut-Associated Lymphoid Tissue; GALT), gastrointestinal immünitinin temel bileşenlerinden biridir. Peyer plakları, mezenterik lenf nodları, dendritik hücreler, makrofajlar ve çeşitli T hücre alt grupları bu sistem içerisinde görev almaktadır(Kostic et al., 2013).

Özellikle düzenleyici T hücreleri (Treg) ve Th17 hücreleri arasındaki denge bağırsak homeostazının korunmasında önemli rol oynamaktadır. Bu dengenin bozulması inflamatuvar bağırsak hastalıkları başta olmak üzere birçok kronik inflamatuvar hastalığın gelişimine katkıda bulunabilmektedir.

Bağırsak mikrobiyotası ile immün sistem arasında çift yönlü ve dinamik bir etkileşim bulunmaktadır. Mikrobiyal ürünler immün hücrelerin aktivitesini etkilerken, immün sistem de mikrobiyal kompozisyonun şekillenmesinde rol oynamaktadır.

Disbiyozis ve Hastalık Gelişimi

Disbiyozis, bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliğinde veya kompozisyonunda meydana gelen olumsuz değişiklikleri ifade etmektedir. Disbiyozis sırasında yararlı bakterilerin sayısında azalma görülürken fırsatçı ve potansiyel patojen mikroorganizmaların oranı artabilmektedir.

Bağırsak disbiyozisi inflamatuvar bağırsak hastalıkları, irritabl bağırsak sendromu, obezite, diyabetes mellitus, metabolik sendrom ve kolorektal kanser gibi çok sayıda hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Disbiyozis sonucunda kısa zincirli yağ asidi üretimi azalmakta, bağırsak bariyeri zayıflamakta ve inflamatuvar yanıt güçlenmektedir.

Artmış bağırsak geçirgenliği ile birlikte bakteriyel lipopolisakkaritler ve diğer mikrobiyal ürünler dolaşıma geçerek sistemik inflamasyonu tetikleyebilmektedir. Bu durum yalnızca gastrointestinal sistemi değil, ağız boşluğu da dahil olmak üzere uzak organ sistemlerini etkileyebilmektedir(Hajishengallis & Lamont, 2012).

Son yıllarda yapılan çalışmalar bağırsak disbiyozisinin periodontal hastalıkların şiddetini etkileyebileceğini, benzer şekilde periodontal disbiyozisin de bağırsak mikrobiyotasında değişikliklere yol açabileceğini göstermektedir. Bu bulgular ağız ve bağırsak arasında çift yönlü bir biyolojik iletişim bulunduğunu düşündürmekte ve oral-gut axis kavramının ortaya çıkmasına temel oluşturmaktadır(Darveau, 2010).

Oral-Gut Axis: Ağız ve Bağırsak Arasındaki Biyolojik İlişki

Oral-Gut Axis Kavramı

Son yıllarda ağız boşluğu ile gastrointestinal sistem arasındaki biyolojik etkileşimleri açıklamak amacıyla “oral-gut axis” kavramı geliştirilmiştir. Oral-gut eksenini, oral mikrobiyota,

bağırsak mikrobiyotası ve konak immün sistemi arasında gerçekleşen çift yönlü iletişimi ifade etmektedir. Geleneksel yaklaşımlarda ağız ve bağırsak birbirinden bağımsız sistemler olarak değerlendirilirken, günümüzde bu iki ekosistemin birbirini etkileyebilen dinamik yapılar olduğu kabul edilmektedir.

İnsanlar günlük yaşamlarında yaklaşık 1–1,5 litre tükürük yutmaktadır. Bu durum ağız boşluğunda bulunan milyarlarca mikroorganizmanın sürekli olarak gastrointestinal sisteme ulaşmasına neden olmaktadır. Sağlıklı bireylerde mide asidi, bağırsak mikrobiyotası ve konak savunma mekanizmaları oral bakterilerin kalıcı kolonizasyonunu büyük ölçüde engellemektedir. Ancak disbiyozis, inflamasyon, immün baskılanma veya bağırsak bariyer bozukluğu gibi durumlarda oral bakterilerin bağırsak ekosistemi üzerinde daha belirgin etkiler oluşturabileceği düşünülmektedir(Zhou et al., 2023).

Bu nedenle periodontal hastalıklar yalnızca lokal bir enfeksiyon olarak değil, bağırsak mikrobiyotası ve sistemik immün yanıt üzerinde etkili olabilen kronik inflamatuvar bir durum olarak değerlendirilmektedir.

Oral Bakterilerin Gastrointestinal Sisteme Ulaşması

Periodontal hastalıklarda oral mikrobiyota kompozisyonu belirgin şekilde değişmektedir. Sağlıklı ağız ortamında baskın olan kommensal bakterilerin yerini çeşitli gram negatif anaerob türler almaktadır. Bu mikroorganizmalar tükürük aracılığıyla sürekli olarak gastrointestinal sisteme taşınmaktadır.

Özellikle *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Tannerella forsythia* ve *Treponema denticola* gibi periodontal patojenlerin bağırsak mikrobiyotasını etkileyebileceği gösterilmiştir. Deneysel çalışmalarda oral yolla verilen *P. gingivalis*'in bağırsak mikrobiyal kompozisyonunu değiştirdiği,

bağırsak bariyer bütünlüğünü bozduğu ve sistemik inflamasyonu artırdığı bildirilmiştir(Hajishengallis & Lamont, 2012).

Ayrıca bazı periodontal bakterilerin yalnızca geçici olarak gastrointestinal sistemden geçmediği, uygun koşullar altında bağırsak mukozasında kolonize olabildiği gösterilmiştir. Bu durum oral disbiyozisin bağırsak disbiyozisini tetikleyebileceğini düşündürmektedir.

Periodontal Patojenlerin Bağırsak Mikrobiyotası Üzerindeki Etkileri

Bağırsak mikrobiyotası oldukça hassas bir denge içerisinde bulunmaktadır. Yeni mikroorganizmaların sisteme dahil olması mevcut mikrobiyal topluluğun yapısını değiştirebilmektedir. Periodontal hastalık sırasında artan oral patojen yükü bağırsak mikrobiyotasında çeşitli değişikliklere neden olabilmektedir.

Hayvan çalışmalarında *Porphyromonas gingivalis* uygulanmasının ardından Firmicutes ve Bacteroidetes oranlarında değişiklikler meydana geldiği, yararlı bakterilerin azaldığı ve inflamasyonla ilişkili türlerin arttığı gösterilmiştir. Benzer şekilde *Fusobacterium nucleatum*'un bağırsak mikrobiyal çeşitliliğini etkileyebildiği ve inflamatuvar süreçleri güçlendirebildiği bildirilmiştir(Atarashi et al., 2017; Socransky et al., 1998).

Bu değişikliklerin sonucunda kısa zincirli yağ asidi üretimi azalabilmekte, immün regülasyon bozulabilmekte ve bağırsak homeostazı olumsuz etkilenebilmektedir. Böylece periodontal kaynaklı mikrobiyal değişiklikler bağırsak disbiyozisinin gelişimine katkıda bulunabilmektedir.

Tablo 1. Oral-Gut Axis'te Rol Oynayan Başlıca Periodontal Patojenler

Mekanizma	Periodontal Hastalık	Bağırsak Hastalıkları
Disbiyozis	Oral mikrobiyota değişimi	Bağırsak mikrobiyota değişimi
Kronik inflamasyon	IL-1 β , TNF- α , IL-6 artışı	TNF- α , IL-6, IL-17 artışı
Bariyer bozukluğu	Gingival epitel geçirgenliği	Bağırsak geçirgenliği (leaky gut)
İmmün disregülasyon	Th17/Treg dengesizliği	Th17/Treg dengesizliği
Kemik yıkımı	Alveoler kemik kaybı	Sistemik kemik metabolizması değişiklikleri
Mikrobiyal translokasyon	Bakteriyemi	Oral bakterilerin bağırsak kolonizasyonu

Kaynak: Xi M, et al. Periodontal Bacteria and Systemic Diseases Through the Oral-Gut Axis. Front Cell Infect Microbiol. 2024.

Bağırsak Bariyer Fonksiyonunun Bozulması

Bağırsak epitel bariyeri gastrointestinal sistemin en önemli savunma mekanizmalarından biridir. Sağlıklı durumda epitel hücreleri arasındaki tight junction proteinleri bağırsak geçirgenliğini kontrol altında tutmaktadır.

Periodontal patojenlerin oluşturduğu inflamatuvar yanıt bağırsak bariyer bütünlüğünü etkileyebilmektedir. Özellikle deneysel modellerde *P. gingivalis* maruziyeti sonrasında occludin, claudin ve zonula occludens gibi tight junction proteinlerinin ekspresyonunda azalma gözlenmiştir. Bu durum bağırsak geçirgenliğinin artmasına neden olmaktadır.

Artmış bağırsak geçirgenliği sonucunda bakteriyel endotoksinler, lipopolisakkaritler ve diğer mikrobiyal ürünler sistemik dolaşıma geçebilmektedir. Bu süreç kronik düşük dereceli inflamasyonu güçlendirerek hem bağırsak hastalıklarının hem de sistemik inflamatuvar durumların ilerlemesine katkıda bulunmaktadır(Nakajima et al., 2015).

Bu nedenle periodontal hastalıkların bağırsak bariyeri üzerinde dolaylı fakat önemli etkiler oluşturabileceği düşünülmektedir.

İmmünolojik Mekanizmalar ve Sistemik İnflamasyon

Oral-gut ekseninin temel bileşenlerinden biri de immün sistemdir. Periodontal hastalıklarda ortaya çıkan kronik inflamasyon yalnızca periodontal dokularla sınırlı kalmamakta, sistemik immün yanıt üzerinde de etkili olmaktadır.

Periodontitisli bireylerde TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve IL-17 gibi proinflamatuvar sitokinlerin dolaşımdaki düzeylerinde artış gözlenmektedir. Bu mediyatörler bağırsak mukozasında inflamatuvar süreçleri etkileyebilmekte ve bağırsak hastalıklarının şiddetini artırabilmektedir(Atarashi et al., 2017).

Özellikle Th17 hücreleri ile düzenleyici T hücreleri arasındaki dengenin bozulması hem periodontitis hem de inflamatuvar bağırsak hastalıklarının ortak özelliklerinden biridir. Artmış Th17 yanıtı doku yıkımını ve inflamasyonu desteklerken, azalmış Treg aktivitesi immün toleransın bozulmasına neden olmaktadır(Kitamoto et al., 2020).

Bu ortak immünolojik mekanizmalar periodontal hastalıklar ile bağırsak hastalıkları arasında biyolojik bir bağlantı bulunduğunu desteklemektedir.

Tablo 2. Periodontal Hastalıklar ve Bağırsak Hastalıkları Arasındaki Ortak Patojenik Mekanizmalar

Mekanizma	Periodontal Hastalık	Bağırsak Hastalıkları
Disbiyozis	Oral mikrobiyota değişimi	Bağırsak mikrobiyota değişimi
Kronik inflamasyon	IL-1 β , TNF- α , IL-6 artışı	TNF- α , IL-6, IL-17 artışı
Bariyer bozukluğu	Gingival epitel geçirgenliği	Bağırsak geçirgenliği (leaky gut)
İmmün disregülasyon	Th17/Treg dengesizliği	Th17/Treg dengesizliği
Kemik yıkımı	Alveoler kemik kaybı	Sistemik kemik metabolizması değişiklikleri
Mikrobiyal translokasyon	Bakteriyemi	Oral bakterilerin bağırsak kolonizasyonu

Kaynak: Kitamoto S, Nagao-Kitamoto H, Jiao Y, et al. The intermucosal connection between the mouth and gut in commensal pathobiont-driven colitis. Cell. 2020;182:447-462.

Oral-Gut Axis ve Çift Yönlü Etkileşim

Oral-gut eksenini yalnızca periodontal hastalıkların bağırsakları etkilemesi şeklinde işlememektedir. Güncel çalışmalar bağırsak kaynaklı değişikliklerin de periodontal dokular üzerinde etkili olabileceğini göstermektedir.

Bağırsak disbiyozisi sonucunda gelişen sistemik inflamasyon, değişen immün yanıt ve metabolik ürünler periodontal dokuların inflamatuvar yükünü artırabilmektedir. Ayrıca bağırsak mikrobiyotasında meydana gelen değişikliklerin nötrofil fonksiyonları, sitokin üretimi ve kemik metabolizması üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir(Harrandah, 2025).

Dolayısıyla periodontal hastalıklar ve bağırsak hastalıkları arasındaki ilişki tek yönlü değil, çift yönlü ve karşılıklı etkileşimlere dayanmaktadır. Bu durum periodontal hastalıkların yalnızca oral bir problem olarak değerlendirilmemesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Günümüzde elde edilen kanıtlar oral-gut ekseninin periodontal hastalıklar ile gastrointestinal hastalıklar arasındaki ilişkinin açıklanmasında önemli bir biyolojik çerçeve sunduğunu göstermektedir. Bu nedenle özellikle inflamatuvar bağırsak hastalıkları başta olmak üzere çeşitli gastrointestinal hastalıklarla periodontal hastalıklar arasındaki ilişkilerin ayrıntılı olarak incelenmesi gerekmektedir.

Periodontal Hastalıklar ve İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarına Genel Bakış

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH), gastrointestinal sistemde kronik ve tekrarlayıcı inflamasyonla karakterize hastalıklar grubunu ifade etmektedir. Bu grubun iki temel klinik formunu Crohn hastalığı ve ülseratif kolit oluşturmaktadır. Her iki hastalık da genetik yatkınlık, çevresel faktörler, immün sistem düzensizlikleri ve bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin etkileşimi sonucunda gelişmektedir.

Crohn hastalığı gastrointestinal sistemin herhangi bir bölümünü etkileyebilmekle birlikte en sık terminal ileum ve kolonda görülmektedir. Hastalık transmural inflamasyon ile karakterizedir ve fistül, striktür ve apse oluşumu gibi komplikasyonlara neden olabilmektedir. Ülseratif kolit ise yalnızca kolon ve rektumu etkileyen, mukozal düzeyde inflamasyonla karakterize kronik bir hastalıktır.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, İBH'nin yalnızca bağırsaklarla sınırlı olmadığını, ağız boşluğu dahil birçok sistemde klinik bulgular oluşturabildiğini göstermiştir(Papageorgiou et al.,

2017). Bu nedenle periodontal dokular ile bağırsak inflamasyonu arasındaki ilişkinin araştırılması giderek önem kazanmıştır.

İBH ve Periodontal Hastalıklar Arasındaki Epidemiyolojik İlişki

Çeşitli epidemiyolojik çalışmalar, inflamatuvar bağırsak hastalığı bulunan bireylerde periodontal hastalık prevalansının sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğunu göstermektedir. Özellikle periodontitis sıklığının, periodontal cep derinliklerinin, klinik ataşman kaybının ve kanama indekslerinin İBH hastalarında daha fazla olduğu bildirilmiştir.

Meta-analizlerden elde edilen veriler, İBH tanısı bulunan bireylerde periodontitis gelişme riskinin anlamlı düzeyde arttığını göstermektedir. Benzer şekilde ağır periodontitisli bireylerde de inflamatuvar bağırsak hastalıklarının daha sık görülebildiği bildirilmiştir(Lorenzo-Pouso et al., 2021).

Bu durum iki hastalık arasında yalnızca rastlantısal bir birliktelik bulunmadığını, ortak biyolojik mekanizmaların rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Crohn Hastalığı ve Periodontal Hastalıklar

Crohn hastalığı ile periodontal hastalıklar arasındaki ilişki en yoğun araştırılan konulardan biridir. Crohn hastalarında periodontal inflamasyonun daha şiddetli olabildiği ve periodontal dokularda daha fazla yıkım gelişebildiği bildirilmiştir.

Crohn hastalığında bağırsak mukozasında görülen kronik inflamasyon sistemik dolaşıma yayılarak periodontal dokular üzerinde etkili olabilmektedir. Hastalarda TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve IL-17 gibi proinflamatuvar sitokinlerin düzeylerinde artış meydana gelmektedir. Aynı sitokinlerin periodontitis patogenezinde de merkezi rol oynaması iki hastalık arasındaki ortak inflamatuvar mekanizmaları desteklemektedir(Roda et al., 2020).

Bazı çalışmalarda Crohn hastalarında periodontal ceplerde bulunan mikrobiyal kompozisyonun da değiştiği gösterilmiştir. Özellikle periodontal patojenlerin daha yüksek oranlarda tespit edilmesi oral mikrobiyota ile bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişkiyi destekleyen bulgular arasında yer almaktadır(Peterson & Artis, 2014).

Crohn hastalarında görülen beslenme bozuklukları, vitamin eksiklikleri ve immün düzenleyici tedaviler de periodontal sağlığın bozulmasına katkıda bulunabilmektedir. Bununla birlikte mevcut veriler yalnızca bu faktörlerin ilişkiyi açıklamak için yeterli olmadığını göstermektedir(Pascal et al., 2017).

Ülseratif Kolit ve Periodontal Hastalıklar

Ülseratif kolit hastalarında da periodontal inflamasyonun arttığına ilişkin çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Ülseratif kolitli bireylerde gingival inflamasyon, kanama indeksi ve periodontal cep derinliklerinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

Ülseratif kolit patogenezinde bağırsak mukozasına karşı gelişen anormal immün yanıt önemli rol oynamaktadır. Bu süreçte ortaya çıkan sistemik inflamasyon periodontal dokulara da yansiyabilmektedir. Özellikle dolaşımdaki proinflamatuvar sitokinlerin artışı periodontal yıkımı destekleyen biyolojik ortamın oluşmasına katkıda bulunmaktadır.

Bazı çalışmalarda ülseratif kolit aktivitesi ile periodontal inflamasyon şiddeti arasında pozitif ilişki bulunduğu gösterilmiştir. Hastalık aktivitesinin arttığı dönemlerde periodontal parametrelerin de ktleşebildiği bildirilmiştir(Ungaro et al., 2017).

Bu bulgular bağırsak inflamasyonunun periodontal dokular üzerindeki etkilerini desteklemektedir.

Ortak Patojenik Mekanizmalar

Periodontal hastalıklar ile inflamatuvar bağırsak hastalıkları arasındaki ilişkinin temelinde çeşitli ortak patojenik mekanizmalar bulunmaktadır.

Mikrobiyal Disbiyozis

Her iki hastalıkta da mikrobiyal ekosistemde belirgin değişiklikler meydana gelmektedir. Periodontitiste oral disbiyozis, İBH'de ise bağırsak disbiyozisi gelişmektedir. Güncel çalışmalar oral bakterilerin bağırsak mikrobiyotasını etkileyebileceğini ve bağırsak inflamasyonunu şiddetlendirebileceğini göstermektedir.

Kronik İnflamasyon

Hem periodontitis hem de İBH kronik inflamatuvar hastalıklar olarak kabul edilmektedir. TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve IL-17 gibi sitokinlerin her iki hastalıkta da artmış olması ortak inflamatuvar yolların varlığını düşündürmektedir(Belkaid & Hand, 2014).

İmmün Sistem Düzensizliği

Th17/Treg dengesindeki bozulma hem bağırsak mukozasında hem de periodontal dokularda inflamasyonun sürdürülmesinde önemli rol oynamaktadır. Bu ortak immünolojik mekanizma iki hastalık arasındaki biyolojik ilişkinin önemli bileşenlerinden biridir(Belkaid & Hand, 2014).

Bariyer Bozukluğu

Bağırsak epitel bariyeri ile gingival epitel bariyeri arasında fonksiyonel benzerlikler bulunmaktadır. Her iki dokuda da bariyer bütünlüğünün bozulması mikrobiyal ürünlerin doku içerisine geçişini kolaylaştırarak inflamasyonu artırmaktadır(Nakajima et al., 2015).

Periodontal Tedavi ve İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları

Son yıllarda periodontal tedavinin yalnızca periodontal dokular üzerinde değil sistemik inflamasyon üzerinde de olumlu etkiler oluşturabileceği gösterilmiştir. Non-cerrahi periodontal tedavi sonrasında CRP, TNF- α ve IL-6 gibi inflamatuvar belirteçlerde azalma görüldüğünü bildiren çalışmalar bulunmaktadır(Genco & Sanz, 2020).

Bu bulgular periodontal tedavinin inflamatuvar bağırsak hastalıklarının seyrini etkileyebileceği hipotezini gündeme getirmiştir. Ancak mevcut çalışmalar henüz sınırlıdır ve periodontal tedavinin İBH aktivitesi üzerindeki etkilerini net olarak ortaya koyabilmek için daha geniş klinik araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bununla birlikte periodontal inflamasyonun azaltılmasının sistemik inflamatuvar yükü düşürebileceği ve oral-gut eksenindeki olumsuz etkileri azaltabileceği düşünülmektedir.

Klinik Önemi

Mevcut bilimsel kanıtlar, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ile periodontal hastalıklar arasında anlamlı bir ilişki bulunduğunu göstermektedir. Her iki hastalık ortak inflamatuvar mekanizmalar, disbiyozis, immünolojik düzensizlikler ve bariyer bozuklukları ile karakterizedir.

Bu nedenle inflamatuvar bağırsak hastalığı bulunan bireylerde periodontal değerlendirme yapılması ve gerekli periodontal tedavilerin uygulanması önem taşımaktadır. Benzer şekilde ağır periodontal hastalığı bulunan bireylerde gastrointestinal semptomların sorgulanması ve gerektiğinde multidisipliner yaklaşım benimsenmesi yararlı olabilir.

Günümüzde elde edilen bulgular periodontal sağlık ile bağırsak sağlığının birbirinden bağımsız olmadığını ve oral-gut

ekseninin klinik açıdan dikkate alınması gereken bir biyolojik ilişki ağı oluşturduğunu göstermektedir.

Periodontal Hastalıklar ve Diğer Bağırsak Hastalıkları

Kolorektal Kanser ve Periodontal Hastalıklar

Kolorektal kanser, dünya genelinde en sık görülen maligniteler arasında yer almakta olup önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Son yıllarda bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin kolorektal karsinogenezde önemli rol oynadığı gösterilmiş ve mikrobiyal faktörler kanser gelişiminin yeni bileşenleri olarak değerlendirilmeye başlanmıştır.

Bu bağlamda periodontal hastalıklarla ilişkili mikroorganizmalar özellikle dikkat çekmektedir. En fazla araştırılan bakterilerden biri olan *Fusobacterium nucleatum*, hem periodontal ceplerde hem de kolorektal tümör dokularında yüksek oranlarda tespit edilmiştir. Çeşitli çalışmalarda kolorektal kanserli bireylerin tümör dokularında *F. nucleatum* düzeylerinin sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir(Dadgar-Zankbar et al., 2024).

Fusobacterium nucleatum'un tümör mikroçevresinde inflamasyonu artırabildiği, immün kaçış mekanizmalarını destekleyebildiği ve tümör hücre proliferasyonunu etkileyebildiği bildirilmiştir. Ayrıca bu bakterinin E-kaderin üzerinden çeşitli sinyal yollarını aktive ederek tümör progresyonuna katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir(Galasso et al., 2025).

Epidemiyolojik çalışmalar, ileri periodontal hastalığa sahip bireylerde kolorektal kanser riskinin artabileceğini göstermektedir. Her ne kadar bu ilişkinin nedenselliği henüz kesin olarak ortaya konulamamış olsa da oral bakterilerin bağırsak ekosistemi üzerindeki etkileri kolorektal kanser gelişiminde rol oynayabilecek

mekanizmalar arasında değerlendirilmektedir(Camañes - Gonzalvo et al., 2024).

Fusobacterium nucleatum: Oral Patojenden Potansiyel Onkobakteriye

Fusobacterium nucleatum gram negatif, anaerob ve periodontal hastalıklarla yakından ilişkili bir mikroorganizmadır. Geleneksel olarak periodontal biyofilmin önemli üyelerinden biri olarak kabul edilen bu bakteri, günümüzde ağız boşluğunun dışındaki etkileri nedeniyle yoğun ilgi görmektedir(Han, 2015).

Bu bakterinin hem oral hem de bağırsak mikrobiyotasında köprü görevi görebildiği düşünölmektedir. Bakterinin adezyon molekülleri sayesinde epitel yüzeylerine tutunabilmesi ve diğer mikroorganizmalarla etkileşim kurabilmesi, kolonizasyon kapasitesini artırmaktadır.

Deneysel çalışmalar *F. nucleatum*'un bağırsak mukozasında inflamasyonu artırabildiğini, sitokin üretimini uyarabildiğini ve tümör gelişimiyle ilişkili moleküler yolakları aktive edebildiğini göstermektedir. Bu nedenle günümüzde bazı araştırmacılar tarafından "onkobakteri" olarak tanımlanmaktadır(Brennan & Garrett, 2019).

Oral-gut eksenini açışından değerlendirildiğinde periodontal hastalıklar sırasında artan *F. nucleatum* yükünün bağırsak sağlığı üzerinde etkili olabileceği düşünölmektedir.

İrritabl Bağırsak Sendromu ve Periodontal Hastalıklar

İrritabl bağırsak sendromu (IBS), abdominal ağrı, şişkinlik ve bağırsak alışkanlıklarında değişikliklerle karakterize fonksiyonel bir gastrointestinal hastalıktır. İBH'den farklı olarak belirgin yapısal inflamasyon bulunmamakla birlikte mikrobiyota değişiklikleri ve düşük dereceli inflamasyonun hastalık gelişiminde rol oynadığı düşünölmektedir.

Son yıllarda yapılan alışmalar IBS hastalarında oral mikrobiyotada da değişiklikler meydana gelebileceğini göstermiştir. Bazı araştırmalarda periodontal hastalıkların IBS hastalarında daha sık görüldüğü bildirilmiştir.

Bu ilişkinin altında yatan mekanizmalar henüz tam olarak açıklanamamış olsa da mikrobiyal disbiyozis, bağırsak-beyin eksenine ve kronik inflamasyonun ortak faktörler olabileceği dşnlmektedir. Ancak mevcut kanıtlar inflamatuvar bağırsak hastalıklarında olduğu kadar gcl değildir(Rubinstein et al., 2013).

Çölyak Hastalığı ve Periodontal Sağlık

Çölyak hastalığı genetik yatkınlığı bulunan bireylerde glutene karşı gelişen immün aracılı kronik bir enteropatidir. Hastalık ince bağırsak mukozasında inflamasyon ve villöz atrofi ile karakterizedir.

Çölyak hastalarında ağız içi bulgular oldukça sık görülmektedir. Mine defektleri, tekrarlayan aftöz ülserasyonlar ve mukozal değişiklikler en sık bildirilen oral bulgular arasında yer almaktadır. Bununla birlikte periodontal durum üzerine etkileri konusunda farklı sonuçlar bildirilmiştir(Arimatsu et al., 2014).

Bazı çalışmalarda lyak hastalarında periodontal inflamasyonun arttığı belirtilirken, bazı araştırmalarda anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu çelişkili sonuçlar hastaların beslenme durumu, yaş grupları ve hastalık kontrol düzeylerindeki farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir.

Yine de lyak hastalığında görülen immünolojik değişikliklerin ve bağırsak mikrobiyotasındaki farklılıkların periodontal dokular üzerinde etkili olabileceği dşnlmektedir.

Divertiküler Hastalıklar ve Bağırsak İnflamasyonu

Divertiküler hastalıklar özellikle ileri yaş popülasyonda sık görülen gastrointestinal problemlerdir. Son yıllarda kronik inflamasyon ve mikrobiyota değişikliklerinin divertiküler hastalıkların gelişiminde rol oynayabileceği öne sürülmüştür(Caruso et al., 2020).

Periodontal hastalıkların oluşturduğu sistemik inflamatuvar yükün divertiküler hastalıkların şiddetini etkileyebileceğine yönelik hipotezler bulunmakla birlikte mevcut veriler sınırlıdır. Bu nedenle ilişkiyi açıklayacak daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Ortak Mekanizmalar ve Güncel Yaklaşımlar

Periodontal hastalıklar ile çeşitli bağırsak hastalıkları arasındaki ilişkiler farklı klinik tablolar üzerinden incelense de temel biyolojik mekanizmalar büyük ölçüde benzerdir. Bu ortak mekanizmalar mikrobiyal disbiyozis, kronik inflamasyon, epitel bariyer bozukluğu, artmış bağırsak geçirgenliği, sitokin aracılı immün düzensizlikler, oral bakterilerin gastrointestinal kolonizasyonu ve sistemik inflamatuvar yükün artması olarak özetlenebilir.

Özellikle oral-gut eksenini kavramının gelişmesiyle birlikte ağız boşluğu ve bağırsakların birbirinden bağımsız organ sistemleri olmadığı anlaşılmıştır. Günümüzde periodontal patojenlerin gastrointestinal sistem hastalıklarındaki olası rolleri yoğun şekilde araştırılmaktadır.

Klinik Değerlendirme

Mevcut bilimsel veriler periodontal hastalıkların yalnızca ağız boşluğuyla sınırlı etkiler oluşturmadığını göstermektedir. Özellikle kolorektal kanser ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları ile olan ilişkiler giderek daha güçlü kanıtlarla desteklenmektedir.

Bununla birlikte birçok bağırsak hastalığında ilişkinin nedensel olup olmadığı henüz kesin olarak açıklığa kavuşmamıştır. Yine de ağız sağlığının korunması, periodontal inflamasyonun kontrol altına alınması ve oral mikrobiyal yükün azaltılması genel gastrointestinal sağlık açısından potansiyel yararlar sağlayabilir.

Bu nedenle gelecekte periodontal ve gastrointestinal hastalıkların değerlendirilmesinde multidisipliner yaklaşımların öneminin daha da artacağı düşünülmektedir.

Periodontal Tedavinin Bağırsak Sağlığı Üzerine Etkileri

Periodontal Tedavinin Sistemik Etkileri

Periodontal tedavinin temel amacı periodontal inflamasyonun kontrol altına alınması, periodontal dokuların sağlığının yeniden kazanılması ve hastalığın ilerlemesinin durdurulmasıdır. Ancak son yıllarda elde edilen bilimsel veriler periodontal tedavinin yalnızca ağız boşluğu ile sınırlı etkiler oluşturmadığını, sistemik inflamasyon üzerinde de önemli değişikliklere neden olabildiğini göstermektedir.

Periodontitis kronik inflamatuvar bir hastalık olarak değerlendirildiğinden, periodontal ceplerde bulunan geniş inflamatuvar yüzey alanı sürekli olarak bakteriyel ürünlerin ve inflamatuvar mediyatörlerin dolaşıma geçmesine neden olmaktadır. Bu nedenle periodontal inflamasyonun azaltılması sistemik inflamatuvar yükün azaltılmasına katkıda bulunabilmektedir.

Çeşitli klinik çalışmalarda non-cerrahi periodontal tedavi sonrasında serum C-reaktif protein (CRP), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) düzeylerinde anlamlı azalmalar gözlemlendiği bildirilmiştir. Bu bulgular periodontal tedavinin sistemik inflamasyonun kontrolüne katkı sağlayabileceğini göstermektedir(Genco & Sanz, 2020; Zheng et al., 2020).

Non-Cerrahi Periodontal Tedavi ve Oral Mikrobiyotanın Düzenlenmesi

Non-cerrahi periodontal tedavi, özellikle diş taşı temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesini içeren mekanik debridman işlemleri ile subgingival biyofilmin uzaklaştırılmasını hedeflemektedir.

Tedavi sonrasında periodontal ceplerdeki patojen yükünde belirgin azalma meydana gelmektedir. Porphyromonas gingivalis, Tannerella forsythia ve Treponema denticola gibi periodontal hastalıklarla ilişkili bakterilerin sayısında düşüş gözlenirken, sağlıklı ilişkili kommensal türlerin oranında artış meydana gelebilmektedir(Darveau, 2010).

Oral mikrobiyotanın daha dengeli hale gelmesi yalnızca periodontal dokuların iyileşmesine değil, gastrointestinal sisteme ulaşan potansiyel patojen yükünün azalmasına da katkı sağlayabilir. Bu durum oral-gut eksenini açısından önemli bir mekanizma olarak değerlendirilmektedir.

Probiyotikler ve Mikrobiyota Modülasyonu

Mikrobiyota temelli tedavi yaklaşımları son yıllarda hem periodontal hastalıklar hem de bağırsak hastalıkları açısından yoğun ilgi görmektedir. Probiyotikler, yeterli miktarda alındıklarında konak sağlığı üzerinde yararlı etkiler oluşturan canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanmaktadır.

Lactobacillus ve Bifidobacterium türleri periodontal hastalıkların destekleyici tedavisinde araştırılmış ve bazı çalışmalarda inflamasyonun azaltılmasına katkı sağlayabileceği gösterilmiştir. Benzer şekilde bu mikroorganizmalar bağırsak homeostazının korunmasında da önemli rol oynamaktadır(Marchesi et al., 2016).

Probiyotiklerin oral ve bağırsak mikrobiyotası arasındaki dengeyi düzenleyerek oral-gut eksenini olumlu yönde

etkileyebileceği düşünölmektedir. Ancak mevcut çalışmaların sonuçları henüz kesin değildir ve standart tedavi protokollerine dahil edilmeleri için daha güçlü kanıtlara ihtiyaç bulunmaktadır.

Prebiyotikler, Postbiyotikler ve Gelecekteki Yaklaşımlar

Günümüzde yalnızca probiyotikler değil, prebiyotikler ve postbiyotikler de mikrobiyota yönetiminde önemli araştırma alanları haline gelmiştir.

Prebiyotikler yararlı mikroorganizmaların büyümesini destekleyen sindirilemeyen bileşenlerdir. Postbiyotikler ise mikroorganizmalar tarafından üretilen biyolojik olarak aktif metabolitleri ifade etmektedir.

Bu ajanların bağırsak mikrobiyotasını düzenleyebilmesi ve inflamasyonu azaltabilmesi nedeniyle periodontal hastalıkların tedavisinde de potansiyel kullanım alanları araştırılmaktadır. Özellikle oral ve bağırsak mikrobiyotası arasındaki karşılıklı etkileşim göz önünde bulundurulduğunda, mikrobiyota hedefli tedavilerin gelecekte önemli rol oynayabileceği düşünölmektedir.

Klinik Önemi

Mevcut veriler periodontal tedavinin sistemik inflamasyonu azaltabildiğini ve oral mikrobiyotanın yeniden dengelenmesini sağlayabildiğini göstermektedir. Bu etkilerin bağırsak mikrobiyotası ve bağırsak bariyer fonksiyonu üzerinde olumlu sonuçlar oluşturabileceğine dair giderek artan kanıtlar bulunmaktadır.

Her ne kadar periodontal tedavinin bağırsak hastalıklarının tedavisinde doğrudan bir yöntem olduğu söylenemese de oral inflamasyonun azaltılması ve mikrobiyal yükün kontrol altına alınması gastrointestinal sağlık açısından önemli katkılar sağlayabilir.

Bu nedenle gelecekte periodontal tedavi ile bağırsak sağlığı arasındaki ilişkinin daha ayrıntılı olarak incelenmesi ve multidisipliner tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır.

Güncel Kanıtlar ve Gelecek Perspektifleri

Mevcut Kanıtların Genel Değerlendirilmesi

Son yıllarda periodontal hastalıklar ile bağırsak hastalıkları arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların sayısında önemli bir artış meydana gelmiştir. Özellikle mikrobiyom araştırmalarındaki teknolojik gelişmeler, ağız ve bağırsak mikrobiyotası arasındaki etkileşimlerin daha ayrıntılı incelenmesine olanak sağlamıştır.

Günümüzde elde edilen veriler, periodontal hastalıklar ile çeşitli gastrointestinal hastalıklar arasında anlamlı ilişkiler bulunduğunu göstermektedir. Özellikle inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve kolorektal kanser alanında elde edilen bulgular, oral-gut ekseninin klinik önemini desteklemektedir(Schirmer et al., 2019).

Bununla birlikte mevcut kanıtların büyük kısmı gözlemsel çalışmalar, vaka-kontrol araştırmaları ve deneysel hayvan modellerinden elde edilmektedir. Bu nedenle birçok ilişkinin biyolojik olarak güçlü şekilde desteklenmesine rağmen nedenselliğin tam olarak ortaya konulduğu söylenemez.

Literatürdeki mevcut veriler periodontal hastalıkların bağırsak hastalıklarının nedeni olduğunu kesin olarak göstermemekte, ancak iki hastalık arasında güçlü biyolojik ve epidemiyolojik bağlantılar bulunduğunu ortaya koymaktadır.

Sistemantik Derlemeler ve Meta-Analizlerden Elde Edilen Bulgular

Sistemantik derlemeler ve meta-analizler, inflamatuvar bağırsak hastalığı bulunan bireylerde periodontal hastalık prevalansının daha yüksek olduğunu göstermektedir. Özellikle Crohn hastalığı ve ülseratif kolit tanısı bulunan bireylerde periodontal cep derinliklerinin arttığı, klinik ataşman kaybının daha fazla olduğu ve gingival inflamasyonun daha şiddetli seyrettiği bildirilmiştir(Roda et al., 2020).

Benzer şekilde çeşitli meta-analizlerde periodontitisli bireylerde inflamatuvar bağırsak hastalıklarının görülme olasılığının arttığı gösterilmiştir. Bu bulgular ilişkinin çift yönlü olabileceğini düşündürmektedir(Kuraji et al., 2023; Xi et al., 2024).

Kolorektal kanser alanında yapılan çalışmalar da periodontal patojenlerin özellikle *Fusobacterium nucleatum*'un tümör dokularında sık bulunduğunu ve tümör progresyonuyla ilişkili olabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte mevcut çalışmaların çoğunun gözlemsel olması nedeniyle nedensel ilişkinin kesin olarak ortaya konulabilmesi için ileri araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Sonuç

Periodontal hastalıklar, uzun yıllar boyunca yalnızca dişleri çevreleyen dokuların lokal inflamatuvar hastalıkları olarak değerlendirilmiş olsa da günümüzde bu yaklaşımın yetersiz olduğu anlaşılmıştır. Artan bilimsel kanıtlar, periodontal hastalıkların sistemik sağlık üzerinde önemli etkiler oluşturabildiğini ve birçok kronik hastalık ile biyolojik olarak ilişkili olduğunu göstermektedir. Son yıllarda özellikle ağız ve bağırsak mikrobiyotası arasındaki etkileşimleri açıklayan oral-gut axis kavramının ortaya çıkması, periodontal hastalıkların gastrointestinal sistem üzerindeki potansiyel etkilerine yönelik ilgiyi önemli ölçüde artırmıştır.

Periodontitis, oral mikrobiyotada meydana gelen disbiyozis sonucunda gelişen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalık sırasında ortaya çıkan mikrobiyal değişiklikler, periodontal patojenlerin sistemik dolaşıma ve gastrointestinal sisteme ulaşmasına olanak sağlayabilmektedir. Özellikle Porphyromonas gingivalis ve Fusobacterium nucleatum gibi mikroorganizmaların bağırsak mikrobiyotasını etkileyebildiği, bağırsak bariyer fonksiyonunu bozabildiği ve inflamatuvar yanıtları düzenleyebildiği gösterilmiştir. Bu bulgular, periodontal inflamasyonun ağız boşluğunun ötesine geçen biyolojik etkiler oluşturabileceğini desteklemektedir.

Bağırsak mikrobiyotası konak metabolizması, immün sistemin düzenlenmesi ve mukozal bariyer bütünlüğünün korunmasında merkezi rol oynamaktadır. Bu sistemde meydana gelen disbiyozis; inflamatuvar bağırsak hastalıkları, kolorektal kanser ve diğer gastrointestinal hastalıkların gelişiminde önemli bir faktör olarak kabul edilmektedir. Güncel çalışmalar, periodontal hastalıklar ile bağırsak hastalıklarının ortak mikrobiyal, immünojenik ve inflamatuvar mekanizmalara sahip olduğunu göstermektedir. Özellikle kronik inflamasyon, Th17/Treg dengesindeki bozulmalar, epitel bariyer hasarı ve mikrobiyal disbiyozis her iki hastalık grubunun ortak özellikleri arasında yer almaktadır.

Mevcut epidemiyolojik ve klinik veriler, inflamatuvar bağırsak hastalığı bulunan bireylerde periodontal hastalık prevalansının arttığını, benzer şekilde periodontitisli bireylerde de çeşitli gastrointestinal hastalıkların daha sık görülebildiğini ortaya koymaktadır. Bununla birlikte kolorektal kanser ile periodontal patojenler arasındaki ilişkileri değerlendiren çalışmalar, ağız kaynaklı mikroorganizmaların gastrointestinal sistem hastalıklarındaki rolüne ilişkin yeni bakış açıları kazandırmıştır.

Periodontal tedavinin sistemik inflamasyonu azaltabildiği ve oral mikrobiyotanın yeniden dengelenmesine katkı sağlayabildiği bilinmektedir. Bu nedenle periodontal tedavilerin yalnızca ağız sağlığının korunmasına değil, aynı zamanda sistemik ve gastrointestinal sağlığın desteklenmesine de katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Ancak mevcut çalışmaların önemli bölümü gözlemsel nitelikte olup periodontal tedavilerin bağırsak hastalıklarının klinik seyri üzerindeki etkilerini net olarak ortaya koyabilecek uzun dönemli ve kontrollü araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Günümüzde elde edilen bulgular, ağız boşluğu ile gastrointestinal sistem arasında karmaşık, dinamik ve çift yönlü bir biyolojik ilişki bulunduğunu göstermektedir. Oral-gut eksenini, periodontal hastalıkların sistemik etkilerini anlamada yeni bir paradigma sunmakta ve ağız sağlığının genel sağlık üzerindeki önemini yeniden tanımlamaktadır. Bu nedenle periodontal hastalıkların değerlendirilmesi ve tedavisinde yalnızca lokal doku sağlığına odaklanmak yerine, bireyin genel sistemik durumu ve gastrointestinal sağlığı da göz önünde bulundurulmalıdır.

Sonuç olarak, periodontal sağlık ve bağırsak sağlığı birbirinden bağımsız kavramlar değildir. Ağız ve bağırsak mikrobiyotası arasında kurulan biyolojik köprü, periodontal hastalıkların gastrointestinal sistem üzerindeki potansiyel etkilerini açıklamakta ve oral-gut eksenini modern tıbbın önemli araştırma alanlarından biri haline getirmektedir. Gelecekte gerçekleştirilecek multidisipliner çalışmaların, bu ilişkinin moleküler temellerini daha ayrıntılı şekilde ortaya koyması ve mikrobiyota temelli yeni tanı ve tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine katkı sağlaması beklenmektedir.

Kaynakça

Arimatsu, K., Yamada, H., Miyazawa, H., Minagawa, T., Nakajima, M., Ryder, M. I.,...Iida, T. (2014). Oral pathobiont induces systemic inflammation and metabolic changes associated with alteration of gut microbiota. *Scientific reports*, 4(1), 4828.

Atarashi, K., Suda, W., Luo, C., Kawaguchi, T., Motoo, I., Narushima, S.,...Tanoue, T. (2017). Ectopic colonization of oral bacteria in the intestine drives TH1 cell induction and inflammation. *Science*, 358(6361), 359-365.

Ayati, A., Khodabandelu, S., Khaleghi, S., Nourmohammadi, A., Jafari, F., Ahmadianghalehsorkh, M.,...Jafari, M. (2025). A systematic review and network meta-analysis of the association between periodontitis and inflammatory bowel diseases. *BMC Oral Health*, 25(1), 463.

Belkaid, Y., & Hand, T. W. (2014). Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*, 157(1), 121-141.

Brennan, C. A., & Garrett, W. S. (2019). *Fusobacterium nucleatum*—symbiont, opportunist and oncobacterium. *Nature reviews microbiology*, 17(3), 156-166.

Camañes-Gonzalvo, S., Montiel-Company, J. M., Lobo-de-Mena, M., Safont-Aguilera, M. J., Fernández-Díaz, A., López-Roldán, A.,...Bellot-Arcís, C. (2024). Relationship between oral microbiota and colorectal cancer: A systematic review. *Journal of periodontal research*, 59(6), 1071-1082.

Caruso, R., Lo, B. C., & Núñez, G. (2020). Host–microbiota interactions in inflammatory bowel disease. *Nature reviews immunology*, 20(7), 411-426.

Dadgar-Zankbar, L., Elahi, Z., Shariati, A., Khaledi, A., Razavi, S., & Khoshbayan, A. (2024). Exploring the role of

Fusobacterium nucleatum in colorectal cancer: Implications for tumor proliferation and chemoresistance. *Cell Communication and Signaling*, 22(1), 547.

Darveau, R. P. (2010). Periodontitis: a polymicrobial disruption of host homeostasis. *Nature reviews microbiology*, 8(7), 481-490.

Galasso, L., Termite, F., Mignini, I., Esposto, G., Borriello, R., Vitale, F.,...Gasbarrini, A. (2025). Unraveling the role of *Fusobacterium nucleatum* in colorectal cancer: molecular mechanisms and pathogenic insights. *Cancers*, 17(3), 368.

Genco, R. J., & Sanz, M. (2020). Clinical and public health implications of periodontal and systemic diseases: An overview. *Periodontology 2000*, 83(1), 7-13.

Hajishengallis, G. (2015). Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nature reviews immunology*, 15(1), 30-44.

Hajishengallis, G., & Lamont, R. J. (2012). Beyond the red complex and into more complexity: the polymicrobial synergy and dysbiosis (PSD) model of periodontal disease etiology. *Molecular oral microbiology*, 27(6), 409-419.

Han, Y. W. (2015). *Fusobacterium nucleatum*: a commensal-turned pathogen. *Current opinion in microbiology*, 23, 141-147.

Harrandah, A. M. (2025). The oral–gut–systemic axis: emerging insights into periodontitis, microbiota dysbiosis, and systemic disease interplay. *Diagnostics*, 15(21), 2784.

Kinane, D. F., Stathopoulou, P. G., & Papananou, P. N. (2017). Periodontal diseases. *Nature reviews Disease primers*, 3(1), 17038.

Kitamoto, S., Nagao-Kitamoto, H., Jiao, Y., Gilliland, M. G., Hayashi, A., Imai, J.,...Kuffa, P. (2020). The intermucosal connection between the mouth and gut in commensal pathobiont-driven colitis. *Cell*, *182*(2), 447-462. e414.

Kostic, A. D., Chun, E., Robertson, L., Glickman, J. N., Gallini, C. A., Michaud, M.,...Hold, G. L. (2013). *Fusobacterium nucleatum* potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune microenvironment. *Cell host & microbe*, *14*(2), 207-215.

Kuraji, R., Shiba, T., Dong, T. S., Numabe, Y., & Kapila, Y. L. (2023). Periodontal treatment and microbiome-targeted therapy in management of periodontitis-related nonalcoholic fatty liver disease with oral and gut dysbiosis. *World journal of gastroenterology*, *29*(6), 967.

Lam, G. A., Albarrak, H., McColl, C. J., Pizarro, A., Sanaka, H., Gomez-Nguyen, A.,...Paes Batista da Silva, A. (2023). The oral-gut axis: periodontal diseases and gastrointestinal disorders. *Inflammatory bowel diseases*, *29*(7), 1153-1164.

Lorenzo-Pouso, A. I., Castelo-Baz, P., Rodriguez-Zorrilla, S., Perez-Sayans, M., & Vega, P. (2021). Association between periodontal disease and inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Acta Odontologica Scandinavica*, *79*(5), 344-353.

Marchesi, J. R., Adams, D. H., Fava, F., Hermes, G. D., Hirschfield, G. M., Hold, G.,...Tuohy, K. M. (2016). The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut*, *65*(2), 330-339.

Naghsh, N., Karimi, F., Tarrahi, M. J., & Rahimi, A. (2025). Evaluation of the association between periodontitis and

inflammatory bowel disease: A systematic review and Meta-analysis. *BMC gastroenterology*, 25(1), 594.

Nakajima, M., Arimatsu, K., Kato, T., Matsuda, Y., Minagawa, T., Takahashi, N.,...Yamazaki, K. (2015). Oral administration of *P. gingivalis* induces dysbiosis of gut microbiota and impaired barrier function leading to dissemination of enterobacteria to the liver. *PloS one*, 10(7), e0134234.

Papageorgiou, S. N., Hagner, M., Nogueira, A. V. B., Franke, A., Jäger, A., & Deschner, J. (2017). Inflammatory bowel disease and oral health: systematic review and a meta-analysis. *Journal of clinical periodontology*, 44(4), 382-393.

Pascal, V., Pozuelo, M., Borruel, N., Casellas, F., Campos, D., Santiago, A.,...Machiels, K. (2017). A microbial signature for Crohn's disease. *Gut*, 66(5), 813-822.

Peterson, L. W., & Artis, D. (2014). Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis. *Nature reviews immunology*, 14(3), 141-153.

Roda, G., Chien Ng, S., Kotze, P. G., Argollo, M., Panaccione, R., Spinelli, A.,...Danese, S. (2020). Crohn's disease. *Nature reviews Disease primers*, 6(1), 22.

Rubinstein, M. R., Wang, X., Liu, W., Hao, Y., Cai, G., & Han, Y. W. (2013). *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/ β -catenin signaling via its FadA adhesin. *Cell host & microbe*, 14(2), 195-206.

Schirmer, M., Garner, A., Vlamakis, H., & Xavier, R. J. (2019). Microbial genes and pathways in inflammatory bowel disease. *Nature reviews microbiology*, 17(8), 497-511.

Socransky, S. S., Haffajee, A., Cugini, M., Smith, C., & Kent Jr, R. (1998). Microbial complexes in subgingival plaque. *Journal of clinical periodontology*, 25(2), 134-144.

Ungaro, R., Mehandru, S., Allen, P., Peyrin-Biroulet, L., & Colombel, J. (2017). Colitis ulcerosa. *Lancet*, 389(10080), 1756-1770.

Wang, A., Zhai, Z., Ding, Y., Wei, J., Wei, Z., & Cao, H. (2024). The oral-gut microbiome axis in inflammatory bowel disease: from inside to insight. *Frontiers in Immunology*, 15, 1430001.

Wang, Q., Chen, S., Zhou, J., & Zhao, L. (2024). Bidirectional associations between periodontitis and inflammatory bowel disease: A systematic review of longitudinal studies with meta-analysis and trial sequential analysis. *Journal of periodontal research*, 59(6), 1083-1094.

Xi, M., Ruan, Q., Zhong, S., Li, J., Qi, W., Xie, C.,...Ni, J. (2024). Periodontal bacteria influence systemic diseases through the gut microbiota. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 14, 1478362.

Zhang, Y., Qiao, D., Chen, R., Zhu, F., Gong, J., & Yan, F. (2021). The association between periodontitis and inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *BioMed research international*, 2021(1), 6692420.

Zheng, D., Liwinski, T., & Elinav, E. (2020). Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell research*, 30(6), 492-506.

Zhou, T., Xu, W., Wang, Q., Jiang, C., Li, H., Chao, Y.,...A, L. (2023). The effect of the “Oral-Gut” axis on periodontitis in inflammatory bowel disease: A review of microbe and immune mechanism associations. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 13, 1132420.

BÖLÜM 3

SİGARANIN PERİODONTAL DOKULARA VE PERİODONTAL TEDAVİYE ETKİSİ

Çağatay ŞAHİN¹
Eylem AYHAN ALKAN²

Giriş

Sigara içmek, toplumda yaygın sağlık problemlerine neden olabilen ve günümüzde kronik, tekrarlayan, tıbbi olarak olumsuz birçok etkileri olan bir bağımlılık olarak düşünülmektedir. Nikotin vazokonstriktif etkisi ile lokal mikrosirkülasyonu bozarak periodontal ve peri-implant dokulara oksijen ve besin taşınmasını azaltırken, tütün toksinlerinin immünomodülatör etkileri nötrofil fonksiyonunu, antikor üretimini ve fibroblast aktivitesini baskılamaktadır. Bu durum, periodontal ve peri-implant dokuların biyofilme karşı etkili savunma geliştirme ve tedavi sonrasında rejenerasyon/onarım kapasitesini sınırlamaktadır. Ayrıca tütün dumanına kronik maruziyet periodontal ve peri-implant mikrobiyomu değiştirerek kommensal türlerin azalmasına ve

¹ Arş. Gör., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Orcid: 0009-0004-5590-3458

² Prof. Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Orcid: 0000-0003-1280-464X

inflamasyon ile kemik rezorpsiyonunu destekleyen patojen anaerob bakterilerin kolonizasyonuna yol açabilmektedir.

Periodontal hastalıklar ile sigara kullanımı arasında bir ilişki olabileceği ilk olarak Pindborg tarafından bildirilmiştir (Pindborg, 1947). Sigara, ağız florasını, dişeti dokularının damarlanması ve konak immün yanıtını değiştirerek iyileşme kapasitesini azaltan önemli bir risk faktörüdür (Palmer et al., 2005). Çalışmalar, sigaranın zarar verici etkilerinin temel olarak konak yanıtının ana bileşenlerinden olan vasküler ve immünolojik mekanizmaları bozarak ortaya çıkabileceğini göstermiştir (Morozumi et al., 2004).

Kesitsel ve uzun dönem çalışmalarda, sigara ile periodontal hastalık gelişme riskinin arttığını gösteren güçlü kanıtlar bildirilmiştir. Sigara içmeyenler ile içenler karşılaştırıldığında, sigara içenlerde periodontal hastalık prevalans (Calsina et al., 2002) ve şiddetinin (Mullally, 2004) arttığı, hastalığın daha erken başladığı (Haber, 1994), daha hızlı ilerlediği (Bergstrom, 2004) ve tedaviye daha az yanıt verdiği (Ah et al., 1994) gösterilmiştir.

Bilindiği üzere sondlamada kanama, dişeti iltihabının göstergesi olarak kullanılmaktadır. Sigara, diş eti kanamasının azalmasına yol açtığından periodontal hastalığın varlığını maskeleyebilmektedir. Bu vazokonstriksiyon, oksijen basıncının azalmasına da sebep olduğundan derin periodontal ceplerde anaerobların çoğunlukta olmasına izin vermektedir (Loesche, 1994). Sigarayla periodontal hastalık arasında güçlü ilişki olmasına rağmen sigara içenlerde sondlamada kanamanın baskılanması sonucu hastalar kliniğe hastalığın ileri safhalarında başvurmaktadır. Sigara içenlerde periodontitisin klinik görüntüsü marjinal gingivada kızarıklık ve ödemle beraber incelmış, yuvarlaklaşmış, fibrotik marjinal gingiva olarak tarif edilmiştir (Haber, 1994).

Yapılan çalışmalar sigara içen bireylerde vertikal kemik defektlerinin diğer defektlere göre daha fazla görüldüğünü ortaya

koymuştur (Baljoon et al., 2005). Kesitsel bir çalışmada, ataşman kaybı ve dişeti çekilmesinin sigara içen bireylerde arttığı ve sigara içenlerde ataşman kaybının sigara içmeyenlerin iki katı olduğu bildirilmiştir (Gunsolley et al., 1998).

Sigara kullanımının, periodontal tedaviye cevabı etkileyen önemli etkenlerden birisi olduğu düşünülmektedir. Sigara içen kronik periodontitisli hastalarda cerrahisiz periodontal tedaviye cevabın sigara içmeyen bireylerdeki kadar iyi olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur (Demirer et al., 2007; Kaldahl et al., 1996). Sigara içen hastalarda, periodontal cerrahi tedavi sonrası sondlama derinliğinde daha az azalma, klinik ataşman seviyesi ve kemik yüksekliğinde daha az kazanç olduğu bildirilmiştir (Kaldahl et al., 1996; Rosen et al., 1996).

Dişeti çekilmelerinin tedavisinde sigara içenlerde, içmeyenlere göre kök kapatılmasının daha az miktarda olduğu ve kapatılan kök yüzeyinin uzun dönemli incelemede aynı kalmadığı, dişetinin tekrar çekilme oranının daha fazla olduğu gösterilmiştir (Andia et al., 2008).

Sigaranın içerdiği siyanid, karbonmonoksit ve nitrozaminler ayrıca azalmış kolajen sentezi yara iyileşmesinin ve yeni bağ dokusu oluşumunu olumsuz yönde etkilenmesi, sigaranın konak cevabını değiştirmesi ve periodontal doku hücrelerine doğrudan zarar vermesi söz konusudur (Jorgensen et al., 1998).

Sigara ve Yara İyileşmesi

Yara iyileşmesinde ana amaç yara bölgesinin tam olarak kapatılması ve iyileşme süreci sonunda hastanın estetik ve fonksiyonel beklentilerinin karşılanmasıdır (Velnar et al., 2009). İyileşme kompleks, immünolojik ve biyolojik sistemlerin koordineli olduğu bir durumdur. Akut bir yaranın iyileşmesi 4 fazdan oluşmaktadır: koagülasyon ve hemostaz, inflamasyon, proliferasyon, remodelasyon.

Yapılan çok sayıda çalışmada, sigara içen bireylerde periodontal hastalığın yüksek oranlarda görülmesinin ve bozulmuş yara iyileşmesinin nedenlerini açıklamaya çalışan olası birkaç mekanizmadan bahsedilmiş fakat kanıtlanan kesin bir mekanizma bulunamamıştır. Bu duruma sigara içmenin neden olduğu azalmış mikrosirkülasyon, nötrofil disfonksiyonları, oral floranın daha patojenik hale gelmesi, patojenik T hücre seviyelerinin ve proinflamatuvar sitokinlerin artması gibi olayların neden olduğu ve sigaranın periodontal tedavinin farklı aşamalarında yara iyileşmesini olumsuz etkilediği belirtilmiştir (Genco & Borgnakke, 2013). Ayrıca, sigara kullanımının ağız florasını, konak immün yanıtını ve diş eti dokularının damarlanma miktarını değiştirerek iyileşme kapasitesini azalttığı bildirilmiştir (Palmer et al., 2005).

İnsan çalışmaları, sigara tüketimi ile konak yanıtının temelini oluşturan vasküler ve immünolojik mekanizmaların bozulduğunu ve böylece sigaranın zarar verici etkilerinin ortaya çıktığını göstermiştir (Morozumi et al., 2004). Sigaranın periodontal dokularda basit bir vazokonstrüktör etkiden ziyade vaskülarizasyon üzerinde kronik bir zarara neden olduğu düşünülmektedir. Bu duruma bağlı olarak sigara tüketen bireylerde tüketmeyenlere oranla daha az gingival hiperemi ve daha az miktarda sondlamada kanama görülmekte ve bu bozulmuş vaskülarizasyon yara iyileşmesinin olumsuz etkilenmesi ile sonuçlanmaktadır (Palmer et al., 2005).

Makrofajların sigaranın neden olduğu oksidatif stres yüzünden hücresel işlevleri bozulmakta ayrıca apoptotik hücrelerin fagositik fonksiyonu bozulmakta, bu da epitel iyileşmesinde bozulmaya ve hücre artıklarının birikmesine neden olmaktadır (Ebersole et al., 2014).

Sigarada bulunan asetaldehit ve akrolein, fibroblastları inhibe ederek çoğalmalarını ve bağlanmalarını engelleyebilmektedir. Nikotin de fibroblastlara etki etmekte, kollajen ve fibronektin üretimini düşürürken, kollajenaz üretimini

arttırmaktadır. Ayrıca nikotin, fibroblastların proliferasyon, kemotaksis ve bağlanma yetenekleri inhibe etmektedir. Nikotinin, kök yüzeylerine tutunması bu etkileri arttırabilmekte ve periodontal rejenerasyonu baskılayabilmektedir. Fibroblastlarda gerçekleşen bu etkiler yara iyileşmesini olumsuz etkilemekte ve periodontal hastalıkların ilerlemesinde rol oynamaktadır (Keçeli et al., 2015).

Sigaranın yeni bağ dokusu oluşumunu olumsuz yönde etkilemesi, sigaranın içeriğinde bulunan karbonmonoksitin, siyanidin ve nitrozaminlerin vücutta kollajen sentezini azaltması ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan çalışmalarda nikotinin fibroblastlarda birikmesi sonucu fibroblastlarda proliferasyon ve fonksiyon bozukluğu gerçekleştiği böylece zayıf periodontal iyileşme meydana geldiği bildirilmiştir (Johnson & Hill, 2004).

Özetle kan akımı ve damarlanmada azalma, nötrofillerin fonksiyonlarında bozukluk, immünoglobulin yapımı, fibroblast büyümesi ve kollajen üretiminde azalma, sitokin ve büyüme faktörleri üzerine negatif etkiler gibi değişiklikler sigaranın periodontal dokular üzerine olumsuz etkileri olarak gösterilmektedir. Ek olarak yeni doku oluşturma yeteneğini azalttığı ve periodontal tedaviye yanıtı potansiyel olarak engellediği görülmektedir (Ryder, 2007).

Sigara ve İmplant Başarısı

İlk olarak Bain ve Moy sigara kullanımının implant başarısızlıklarıyla ilişkisini araştırmıştır. Bu çalışmada başarısızlık oranları sigara içenlerde, içmeyenlere kıyasla daha yüksek bulunmuş ve çalışma sonucunda sigara kullanımının dental implant başarısızlıklarının en önemli sebepleri arasında olduğu ilk kez gösterilmiştir. Ayrıca sigara kullanımının artmasıyla da implant başarısızlıklarında artış olduğunu göstermişlerdir (Brain & Moy, 1993).

Sigara kullanımının, peri-implant dokular ve peri-implantitisin cerrahi olmayan tedavisinin sonuçları üzerinde de benzer derecede olumsuz etkiye sahiptir. Bakri ve arkadaşlarının yaptığı güncel bir derleme, peri-implantitis tedavisinde sigara içicilerinde, içmeyenlere kıyasla daha yüksek düzeyde rezidüel inflamasyon ve genel olarak daha kötü iyileşme sonuçları bildirerek, tütün kullanımının uygulanan tedavi yönteminden bağımsız olarak olumsuz etkili olduğunu göstermiştir (Bakri et al., 2024).

Bir çalışmada ise hiç sigara kullanmamış bireyler, orta düzey sigara içicileri (günde en az 11 sigara) ve nargile kullanıcıları karşılaştırılmış; mekanik debridmanın klinik peri-implant parametrelerini sadece sigara içmeyenlerde iyileştirdiği, nargile ve orta düzey sigara kullanıcılarında ise ancak kısa süreli iyileşme sağlandığı, fakat bu etkinin 6. ayda sürdürülemediği gösterilmiştir (Abduljabbar et al., 2017). Ayrıca, peri-implantitisin cerrahi tedavisi sonrasında konvansiyonel sigara kullanıcıları, elektronik sigara kullanıcıları ve sigara içmeyenler arasında klinik peri-implant parametrelerindeki değişimleri ve tükürükteki inflamatuvar biyobelirteçleri karşılaştıran bir vaka-kontrol çalışması, elektronik sigara kullanımının peri-implantitis için güçlü risk göstergesi olabileceğini öne sürmüştür. Bunun yanında, peri-implantitis tedavisine verilen klinik ve biyolojik yanıtların elektronik sigara kullanıcılarında, konvansiyonel sigara kullanıcıları ve sigara içmeyenlere kıyasla daha fazla bozulduğu bulunmuştur. Dental implantlardaki başarısızlık oranını, postoperatif enfeksiyon riskini ve marjinal kemik kaybını arttırmaktadır (Chrcanovic et al., 2015).

Elektronik Sigara Kullanımı

E-sigaralar, tipik olarak nikotin içeren sıvı bir çözeltiyi solunabilir bir aerosole ısıtan, pille çalışan bir ürün sınıfını temsil eder (Dinakar & O'Connor, 2016). E-sigaralar son on yılda önemli bir evrim geçirmekle birlikte görünüm ve nitelikler açısından büyük

farklılıklar gösterebilir. Bununla birlikte, bazı ortak özellikler, genellikle şarj edilebilir olmaları, yeniden doldurulabilir veya önceden doldurulmuş olarak gelmeleri, çeşitli tatları ve nikotin bulundurmalarıdır (Eisenberg et al., 2020).

Elektronik sigara aerosolleri, yüksek düzeyde nikotin ve reaktif karbonil bileşikleri içerir; bu maddeler oksidatif strese, damar daralmasına (vazokonstriksiyon) ve yara iyileşmesinde bozulmaya yol açar. Ayrıca elektronik sigara kullanımının bağışıklık hücrelerinin işlevlerini değiştirdiği ve proinflatuar sitokin profilini teşvik ettiği gösterilmiştir. Benzer şekilde, nargile içeriğindeki maddeler de oksidatif stres ve inflamasyonu artırır; bunlar periodontitis ve peri-implantitis dahil olmak üzere birçok kronik patolojik durumun temel mekanizmalarıdır.

Elektronik sigara ve nargilenin “daha az zararlı” olarak algılanması da kullanım sıklığının artmasına ve daha yüksek kümülatif maruziyete yol açabilmektedir (Ramseier, 2026). E-sigaraların ağız sağlığını bağımsız olarak ne ölçüde etkileyebileceğini anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Bu bilgiler ışığında, hastalar sigara kullanımıyla ilişkili riskler hakkında bilgilendirilmeli ve doğrudan destek veya bırakma hizmetlerine yönlendirme yoluyla yardım alarak bırakmaları için teşvik edilmelidir.

Kaynakça

Abduljabbar, T., Al-Askar, M., Al-Hamoudi, N., Al-Sowygh, Z. H., Kellesarian, S. V., & Javed, F. (2017). Efficacy of mechanical debridement with adjunct antimicrobial photodynamic therapy in the treatment of peri-implant diseases among waterpipe smokers, cigarette smokers, and never-smokers. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, *18*, 8–14. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.01.002>

Ah, M. K., Johnson, G. K., Kaldahl, W. B., Patil, K. D., & Kalkwarf, K. L. (1994). The effect of smoking on the response to periodontal therapy. *Journal of Clinical Periodontology*, *21*(2), 91–97. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1994.tb00285.x>

Andia, D. C., Martins, A. G., Casati, M. Z., Sallum, E. A., & Nociti, F. H. (2008). Root coverage outcome may be affected by heavy smoking: A 2-year follow-up study. *Journal of Periodontology*, *79*(4), 647–653. <https://doi.org/10.1902/jop.2008.00492>

Bain, C. A., & Moy, P. K. (1993). The association between the failure of dental implants and cigarette smoking. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, *8*(6), 609–615. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8157481/>

Bakri, H. M. H., Hakami, S., Al Dira, M. S., Hakami, T. M., Madkhali, T. A., Madkhali, R. H., Naseeb, W. R., Maadi, M. M., Hezam, K. N., & Hamed, N. E. (2024). The influence of smoking on peri-implantitis treatment outcomes: A systematic review and evaluation of adjunctive therapies. *Saudi Journal of Oral and Dental Research*, *9*(10), 255–266. <https://doi.org/10.36348/sjodr.2024.v09i10.005>

Baljoon, M., Suzan, N., & Bergström, J. (2005). Long-term effect of smoking on vertical periodontal bone loss. *Journal of*

Clinical Periodontology, 32(7), 789–297.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2005.00762.x>

Bergström, J. (2004). Influence of tobacco smoking on periodontal bone height. Long term observations and a hypothesis. *Journal of Clinical Periodontology*, 31(4), 260–266.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2004.00476.x>

Calsina, G., Ramón, J. M., & Echeverría, J. J. (2002). Effects of smoking on periodontal tissues. *Journal of Clinical Periodontology*, 29(8), 771–776. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051x.2002.290815.x>

Chrcanovic, B. R., Albrektsson, T., & Wennerberg, A. (2015). Smoking and dental implants: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Dentistry*, 43(5), 487–498.
<https://doi.org/10.1016/j.jdent.2015.03.003>

Demirer, S., Marakoğlu, İ., Aker, A., & Aydın, H. (2007). Sigara içen ve içmeyen bireylerde başlangıç periodontal tedavinin serum lipit ve lipoprotein düzeylerine etkisi. *Selçuk Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 16, 29–38.
<https://doi.org/10.5505/sudfd.2007.41113>

Dinakar, C., & O'Connor, G. T. (2016). The health effects of electronic cigarettes. *New England Journal of Medicine*, 375(14), 1372–1381. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1502466>

Ebersole, J. L., Steffen, M. J., Thomas, M. V., & Al-Sabbagh, M. (2014). Smoking-related cotinine levels and host responses in chronic periodontitis. *Journal of Periodontal Research*, 49(5), 642–651. <https://doi.org/10.1111/jre.12145>

Eisenberg, M. J., Hébert-Losier, A., Windle, S. B., Filion, K. B., Grondin, F., Mattée, A., Mansour, A., Tremblay, M. É., Ghaderi, G., & Mottillo, S. (2020). Effect of e-cigarettes plus counseling vs counseling alone on smoking cessation: A randomized clinical trial.

JAMA, 324(18), 1844–1854.
<https://doi.org/10.1001/jama.2020.18884>

Genco, R. J., & Borgnakke, W. S. (2013). Risk factors for periodontal disease. *Periodontology 2000*, 62(1), 59–94.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2012.00457.x>

Gunsolley, J. C., Quinn, S. M., Tew, J., Gooss, C. M., Brooks, CN., & Schenkein, H. A. (1998). The effect of smoking on individuals with minimal periodontal destruction. *Journal of Periodontology*, 69(2), 165–170.
<https://doi.org/10.1902/jop.1998.69.2.165>

Haber, J. (1994). Smoking is a major risk factor for periodontitis. *Current Opinion in Periodontology*, 12–18.
<https://doi.org/10.1097/00001477-199411000-00003>

Johnson, G. K., & Hill, M. (2004). Cigarette smoking and the periodontal patient. *Journal of Periodontology*, 75(2), 169–175.
<https://doi.org/10.1902/jop.2004.75.2.169>

Jorgensen, L. N., Kallehave, F., Christensen, E., Siana, J. E., & Gottrup, F. (1998). Less collagen production in smokers. *Surgery*, 123(4), 450–455. [https://doi.org/10.1016/S0039-6060\(98\)70167-9](https://doi.org/10.1016/S0039-6060(98)70167-9)

Kaldahl, W. B., Johnson, G. K., Patil, K. D., & Kalkwarf, K. L. (1996). Levels of cigarette consumption and response to periodontal therapy. *Journal of Periodontology*, 67(7), 675–681.
<https://doi.org/10.1902/jop.1996.67.7.675>

Keçeli, H. G., Aylıkçı, B. U., Köseoğlu, S., & Dolgun, A. (2015). Evaluation of palatal donor site haemostasis and wound healing after free gingival graft surgery. *Journal of Clinical Periodontology*, 42(6), 582–589. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12404>

Kumar, V., Cotran, R., & Robbins, S. (2000). *Temel patoloji* (U. Çevikbaş, Çev.). Nobel-Yüce.

Loesche, W. J. (1994). Periodontal disease as a risk factor for heart disease. *Compendium*, 15(8), 976–981. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7741856/>

Morozumi, T., Kubota T., Sugita, N., Itagaki, M., & Yoshie, H. (2004). Alterations of gene expression in human neutrophils induced by smoking cessation. *Journal of Clinical Periodontology*, 31(12), 1110–1116. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2004.00612.x>

Mullally, B. H. (2004). The influence of tobacco smoking on the onset of periodontitis in young persons. *Tobacco Induced Diseases*, 2(2), 53–65. <https://doi.org/10.1186/1617-9625-2-2-53>

Palmer, R. M., Wilson, R. F., Hasan, A. S., & Scott, D. A. (2005). Mechanisms of action of environmental factors: Tobacco smoking. *Journal of Clinical Periodontology*, 32(s6), 180–195. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2005.00808.x>

Palmer, R. M., Wilson, R. F., Hasan, A. S., & Scott, D. A. (2005). Mechanisms of action of environmental factors: Tobacco smoking. *Journal of Clinical Periodontology*, 32(s6), 180–195. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2005.00808.x>

Pindborg, J. J. (1947). Tobacco and gingivitis. I. Statistical examination of the significance of tobacco in the development of ulceromembranous gingivitis and formation of calculus. *Journal of Dental Research*, 26(3), 261–264. <https://doi.org/10.1177/00220345470260030901>

Prakash, P., Rath, S., Mukherjee, M., Malik, A., Boruah, D., Sahoo, N. K., & Dutta, V. (2014). Comparative evaluation of the marginal gingival epithelium in smokers and nonsmokers: A histomorphometric and immunohistochemical study. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 34(6), 781–786. <https://doi.org/10.11607/prd.1915>

Ramseier, C. A. (2026). An integrated behavioral change model for smoking cessation in periodontal care: The four-stage behavioral support staircase. *Periodontology 2000*, 1–18. <https://doi.org/10.1111/prd.12648>

Rosen, P. S., Marks, M. H., & Reynolds, M. A. (1996). Influence of smoking on long-term clinical results of intrabony defects treated with regenerative therapy. *Journal of Periodontology*, 67(11), 1159–1163. <https://doi.org/10.1902/jop.1996.67.11.1159>

Ryder, M. I. (2007). The influence of smoking on host responses in periodontal infections. *Periodontology 2000*, 43(1), 267–277. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2006.00182.x>

Soheilifar, S., Bidgoli, M., Hooshyarfard, A., Shahbazi, A., Vahdatinia, F., & Khoshkhouie, F. (2018). Effect of oral bromelain on wound healing, pain, and bleeding at donor site following free gingival grafting: A clinical trial. *Journal of Dentistry (Tehran)*, 15(5), 309–316. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30524535/>

Velnar, T., Bailey, T., & Smrkolj, V. (2009). The wound healing process: An overview of the cellular and molecular mechanisms. *Journal of International Medical Research*, 37(5), 1528–1542. <https://doi.org/10.1177/147323000903700531>

