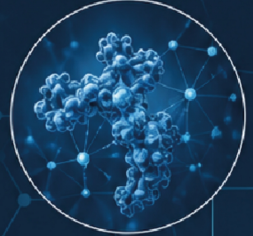


PERİODONTOLOJİDE GÜNCEL TANİ, BİYOBELİRTEÇLER VE KLİNİK YAKLAŞIMLAR

EDİTÖR:

DOÇ. DR. SEMA NUR SEVİNÇ GÜL



BİDGE Yayınları

Periodontolojide Güncel Tanı, Biyobelirteçler ve Klinik Yaklaşımlar

Editör: SEMA NUR SEVİNÇ GÜL

ISBN: 978-625-8821-56-7

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 2026-07-10

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.

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



İÇİNDEKİLER

PERIODONTAL HASTALIKLARDA DIŞETİ OLUĞU SIVISININ ROLÜ	1
--	---

BAHTİYAR ZANA GÜZEL, ANVAR DADASHOV

PUBERTEDEN MENOPOZA KADIN YAŞAM DÖNGÜSÜNDE HORMONAL DEĞİŞİMLERİN PERIODONTAL DOKULAR ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ	19
--	----

BAHTİYAR ZANA GÜZEL, ANVAR DADASHOV, MEHMET ALİ TUNA

PERIODONTAL HASTALIKLARDA POINT-OF-CARE TANI SİSTEMLERİ	42
--	----

ANVAR DADASHOV, BAHTİYAR ZANA GÜZEL, MEHMET ALİ TUNA

GUMMY SMILE: ETİYOLOJİ, SINIFLANDIRMA VE MULTİDİSİPLİNER TEDAVİ YAKLAŞIMLARI	66
---	----

SHAHRZAD AMIZADEH, SEMA NUR SEVİNÇ GÜL

BÖLÜM 1

PERİODONTAL HASTALIKLARDA DİŞETİ OLUĞU SIVISININ ROLÜ

Bahtiyar Zana GÜZEL¹

Anvar DADASHOV²

Giriş

Periodontal hastalıklar; konak ile mikrobiyal biyofilm arasındaki karmaşık etkileşim sonucunda ortaya çıkan, diş destekleyen dokuların yıkımıyla karakterize inflamatuvar durumlardır (Chaturvedi et al., 2015). Günümüzde periodontal hastalıkların teşhisi büyük ölçüde sondalamada kanama, sondalama derinliği ve klinik ataşman seviyesi gibi geleneksel klinik parametrelere dayanmaktadır (Miller et al., 2006). Ancak bu yöntemler, mevcut hastalık aktivitesini veya gelecekteki olası doku yıkımını öngörmekten ziyade, yalnızca geçmişte meydana gelmiş olan hasarın fiziksel sonucunu yansıtır (Armitage, 2013). Geleneksel tanı yöntemleriyle hastalığın ciddiyetinin

¹ Uzm. Dt., Atatürk Üniv. Diş Hekimliği Fak., Periodontoloji AD., bzanaguzel@gmail.com , ORCID: 0009-0000-9764-2373.

² Uzm. Dt., Atatürk Üniv. Diş Hekimliği Fak., Periodontoloji AD., enver93atu@gmail.com , ORCID: 0009-0003-0547-1936.

anlaşılabilmesi için dokularda zaten önemli ölçüde bir yıkımın gerçekleşmiş olması gerekir. Bu temel sınırlamalar, hücresel düzeydeki hastalık aktivitesini doku yıkımı gerçekleşmeden önce tespit edebilecek, güvenilir ve non-invaziv belirteçlere olan ihtiyacı doğurmuştur (Giannobile et al., 2009).

Hastalığın patogenezi anlamak ve moleküler düzeyde izlemek için en umut verici biyolojik kaynaklardan biri Dişeti Oluğu Sıvısı'dır (DOS). DOS, dişeti bağ dokusundaki kan damarlarından köken alan ve periodontal cebe sızan bir serum transüdatı veya inflamatuvar eksudadır (Lamster, 1997). İçeriğinde periodonsiyumdaki savunma hücrelerinin ve patojenik biyofilmin etkileşimi sonucu ortaya çıkan konak türevli enzimleri, inflamatuvar mediyatörleri ve doku yıkım ürünlerini barındırır (Wassall & Preshaw, 2016).

DOS'nin biyolojik bir tanı aracı olarak en büyük avantajı, tüm ağız yansıtan tükürüğün aksine site-specific olmasıdır. İlgilenilen tek bir dişin veya spesifik bir lezyonun durumunu yansıtması ve örneğin non-invaziv toplanabilmesi, DOS'yi anlık hastalık aktivitesini değerlendirmede vazgeçilmez kılar (Egelberg, 1966). Bu eşsiz sıvının analizi, hastalıkların erken teşhisi, tedaviye verilen yanıtın izlenmesi ve hedeflenmiş "kişiselleştirilmiş" tedavi uygulamalarının geliştirilmesi için mükemmel bir biyokimyasal zemin sunmaktadır (Sackmann et al., 2014).

Periodontal Hastalıklar ve Biyobelirteç Kavramı

Periodontal hastalıklar; genetik, çevresel, mikrobiyal faktörler ve konağın immün yanıtının kümülatif etkisiyle ortaya çıkan, dişeti iltihabı ve alveolar kemik rezorpsiyonu ile karakterize olan multifaktöriyel durumlardır (Savage et al., 2009). Hastalıkların önlenmesi, erken teşhisi ve tedavisi sağlık hizmetleri açısından

büyük önem taşımaktadır. Günümüzde periodontitis tanısı büyük ölçüde sondalama derinliği (SD), klinik ataçman seviyesi (KAS), sondalamada kanama (SK), plak indeksi (PI) ve radyografik bulgular gibi bir dizi klinik ölçüme dayanmaktadır (Slots, 2013). Ancak bu geleneksel parametreler zaman alıcı olmakla birlikte bireyler arası farklılıklar ve ölçüm hataları barındırabilmektedir. Daha da önemlisi, bu ölçümler yalnızca geçmişte meydana gelen periodontal doku yıkımı hakkında bilgi verirken, mevcut hastalık aktivitesinin durumunu netleştirmede veya hastalığın gelecekteki ilerleyişini öngörmekte yetersiz kalmaktadır. Teşhis parametrelerinin hastalığın ciddiyetini değerlendirebilmesi için dişin destek yapılarında zaten önemli miktarda bir hasarın oluşmuş olması gerekir. Bu nedenle, aktif hastalık durumunun erken teşhisi ve periodontal tedaviye verilen yanıtın izlenmesi için yenilikçi, güvenilir ve non-invaziv tanı yöntemlerinin geliştirilmesine büyük bir ihtiyaç vardır (Xiang et al., 2010).

Biyobelirteç Tanımları Çalışma Grubu (2001) tarafından "normal, anormal veya basitçe biyolojik bir sürecin tanınabildiği veya izlenebildiği hücresel, biyokimyasal, moleküler veya genetik değişiklikler" olarak tanımlanmıştır (Atkinson et al., 2001). Yalnızca geçmişteki yıkımı yansıtan klinik parametrelerin aksine, biyobelirteçler mevcut hastalık aktivitesini ölçmek için oldukça uygundur ve konak-mikrop etkileşimleri sırasındaki hücresel ve moleküler yanıtları anlamada temel bir rol oynarlar (Buduneli & Kinane, 2011).

Periodontoloji alanındaki en büyük zorluklardan biri, periodontal doku yıkımını gösteren ideal bir moleküler belirteç bulmaktır. İdeal bir tanısal biyobelirteç; duyarlı bireyleri genel popülasyonda tarayabilmeli, aktif ve inaktif hastalık bölgelerini ayırt edebilmeli, gelecekteki doku yıkımını öngörebilmeli ve periodontal tedaviye verilen yanıtı izleyebilmelidir (Slots, 2013).

Periodontal hastalık potansiyeli taşıyan biyobelirteçler genellikle üç ana kategoriye ayrılmaktadır (AlRowis et al., 2014):

1. Konak kaynaklı enzimler.
2. İnflamatuvar mediyatörler ve ürünleri.
3. Doku yıkım ürünleri.

DOS, dişeti bağ dokusundaki kan damarlarından kaynaklanan ve dişeti oluğu (sulkus) içinden toplanabilen fizyolojik bir sıvı ve inflamatuvar eksudadır. DOS'nin bileşimi; serum, konak dokuları, periodonsiyumun yapısal hücreleri ve subgingival biyofilmden gelen lökositler, proteinler, enzimler, inflamatuvar mediyatörler ve doku yıkım ürünlerinin karmaşık bir karışımını içerir (Griffiths, 2003).

DOS'nin biyolojik belirteç kaynağı olarak araştırmacıların bu kadar ilgisini çekmesinin en büyük nedeni bölgeye özgü doğasıdır. Tüm ağız boşluğunun durumunu yansıtan tükürüğün aksine DOS, tek tek diş bölgelerindeki hücresel ve moleküler patolojik durumun doğrudan bir profilini yansıtır (Wassall & Preshaw, 2016). Ayrıca DOS örneği alımının non-invaziv bir prosedür olması, sıvı bileşenlerinin hücresel düzeyde incelenmesini çok pratik hale getirir. Bu sıvıyı toplamak için yıkama ve mikrokapiller tüpler gibi teknikler de kullanılmasına rağmen, en pratik, hızlı ve travmatik olmayan yöntem filtre kağıdı şeritlerinin (Periopaper) kullanımınıdır. (Morelli et al., 2011)

Bugüne kadar, periodontal hastalığın teşhisi ve ilerlemesinin izlenmesi amacıyla DOS içerisinde 90'dan fazla farklı bileşen potansiyel biyobelirteç olarak değerlendirilmiştir (Loos & Tjoa, 2005). DOS bileşenlerinin bu şekilde analiz edilmesi, histopatolojik değerlendirmeye (doku biyopsisine) gerek kalmadan bölgeye özgü inflamasyon durumunu ve konak yanıtını güvenilir

şekilde değerlendirme imkanı sunar. DOS, hastalığın ilerlemesini yıkım gerçekleşmeden önce öngörme ve hastalık yönetimi açısından geleceğin periodontoloji pratiği için en çok umut vadeden, eşsiz araçlardan biridir (Gupta et al., 2018).

Dişeti Oluğu Sıvısı (DOS)

DOS, dişeti bağ dokusundaki kan damarları ağından köken alan ve birleşim epiteli yoluyla dişeti oluğuna sızan fizyolojik bir sıvı ve inflamatuvar eksudadır (Lamster, 1997). Bu sıvının oluşumu, normal şartlar altında subgingival dokular arası sıvının ozmotik bir gradyanla dişe doğru sızması sonucu bir transüda şeklinde gerçekleşir (Griffiths, 2003). Sağlıklı bir periodonsiyumda oldukça minimal üretilen DOS, dişeti oluğunu yıkayarak patojenleri ve toksik metabolitleri uzaklaştırır, böylece dişi dış etkenlere karşı koruyan temel bir fizyolojik bariyer görevi görür (Khurshid et al., 2017). Hastalık veya inflamasyon durumunda ise bakteriyel plağın oluşturduğu mekanik veya kimyasal uyarım, kan damarlarının geçirgenliğini (vasküler permeabilite) artırır ve sıvının yapısı bir transüdat formundan hücresel düzeyde zengin bir inflamatuvar eksuda formuna dönüşür. Sağlıklı dokudan hastalıklı dokuya geçişte DOS'nin hem hacminde hem de biyokimyasal içeriğinde belirgin değişimler gözlenir; inflamasyonun şiddeti arttıkça bölgeye gelen sıvı akış hızı ve hacmi önemli ölçüde artar. Ayrıca, periodontal hastalığın aktifleşmesiyle birlikte konağın savunma hücreleri, bakteriyel ürünler ve bağ dokusu yıkım süreçleri devreye girdiği için DOS'nin içerisine interlökinler (IL-1 β , IL-6), TNF- α ve PGE2 gibi inflamatuvar mediyatörler; MMP'ler, elastaz gibi konak kaynaklı enzimler ve doku yıkım ürünleri yüksek konsantrasyonlarda salınır (Khurshid et al., 2017). Meydana gelen bu hücresel ve moleküler seviyedeki değişimler DOS'yi, güncel hastalık aktivitesini tespit etmek ve tedaviye verilen yanıtı izlemek

için eşsiz, bölgeye özgü ve non-invaziv mükemmel bir tanı aracı haline getirmektedir (Wassall & Preshaw, 2016).

Periodontal Hastalıklarda Dişeti Oluğu Sıvısının Rolü

Periodontal hastalıkların erken evresi olan gingivitiste, subgingival bakteriyel plağa karşı verilen ilk konak yanıtı olarak subepitelyal kan damarlarının geçirgenliği artar ve buna bağlı olarak DOS akışında artış gözlenir. Deneysel gingivitis modellerinde, inflamasyonun tetiklenmesiyle birlikte DOS hacminin  haftalık bir süreçte 5.5 kata kadar artabildiği gösterilmiştir (Kowashi et al., 1980). Bu başlangıç döneminde, artan nötrofil g ve hücresel yanıtlarla birlikte DOS içerisinde IL-1 ve PGE2 gibi proinflamatuvar aracılarnn seviyeleri sağlığa kıyasla iki ila  kat yükselmeye başlar (Offenbacher, 1996). İnflamasyonun daha derin dokulara yayılarak periodontitise ilerlemesiyle birlikte DOS'nin biyokimyasal içeriğinde dramatik bir hücresel yıkım profili ortaya çıkar. Bu aşamada, bağ dokusu ve alveolar kemik yıkımından sorumlu olan matriks metalloproteinazlarının (zellikle MMP-8, MMP-9 ve MMP-13), nötrofil elastaz ve kollajenaz enzimlerinin konsantrasyonları DOS'de ciddi oranda yükselir. Ayrıca, kemik rezorpsiyonunun moleküler belirteçleri olan tip I kollajenin karboksiterminal telopeptidi (ICTP), RANKL/OPG oranındaki artış, osteokalsin ve osteopontin gibi kemik metabolizması rnleri DOS'de yoğun olarak tespit edilmeye başlanır (Crotti et al., 2003; Mogi et al., 2004).

DOS içerisindeki bu bileşenlerin analizi, hastalığın mevcut aktivitesini değerlendirmede ve aktif ile inaktif lezyonları birbirinden ayırt etmede kritik bir rol oynar (Kinney et al., 2014). Aktif klinik ataşman ve kemik kaybı gösteren bölgelerden alınan DOS rneklerinde IL-1, PGE2, -glukuronidaz, ICTP ve MMP-13

gibi yıkım moleküllerinin seviyeleri, stabil bölgelere kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (Hernández et al., 2007; Pawar & Mehta, 2015). Bu moleküllerin izlenmesi yalnızca geçmişteki yıkımı göstermekle kalmaz, aynı zamanda hastalığın gelecekteki ilerleyişini öngörmek için prognostik bir tarama aracı olarak da kullanılır. Günümüzde bu biyolojik belirteçleri (örneğin MMP-8) hızlıca analiz edebilen hasta başı test kitleri, hastalık aktivitesinin histopatolojik değerlendirmeye gerek kalmadan kolaylıkla ve anında değerlendirilmesine olanak tanımaktadır (Romero et al., 1998).

Non-cerrahi periodontal tedavi sonrasında DOS içeriğinde meydana gelen değişimler, doku iyileşmesini yansıtan en önemli biyokimyasal kanıtlardır. Başarılı bir tedaviyle mikrobiyal yükün azaltılmasının ardından, sıvı içerisindeki IL-1 β , TNF- α ve PGE2'nin seviyelerinde belirgin bir düşüş gözlenir (Sexton et al., 2011). Aynı şekilde kemik rezorpsiyon belirteci ICTP ile MMP-8, MMP-9 ve elastaz gibi doku yıkıcı enzimlerin DOS'deki aktivitesi istatistiksel olarak anlamlı derecede azalır. Yıkıcı moleküllerin azalmasına karşılık, doku onarımını ve inflamasyonun baskılanmasını destekleyen inhibitörlerin (örneğin TIMP-1) ve antioksidan kapasitenin DOS içerisindeki seviyeleri yükselerek biyolojik denge yeniden kurulur. Sonuç olarak, tedavi sonrasında DOS profilinde görülen bu iyileşme, konağın inflamatuvar yanıtının rezolüsyona geçtiğini biyokimyasal düzeyde doğrulamaktadır (Romero et al., 1998).

Dişeti Oluğu Sıvısının İçeriği

DOS konak dokularından ve kan dolaşımından kaynaklanan çeşitli hücresel elemanlar içerir. Dişeti oluğundaki lökositlerin en baskın olanı, hücresel infiltratın %90'ından fazlasını oluşturan nötrofillerdir. Nötrofiller, bakteriyel plağa karşı ilk savunma hattını

oluşturmak üzere bağ dokusundaki kapiller ağdan birleşim epitelini yoluyla oluk boşluğuna g ederler (Fatima et al., 2021). Ayrıca DOS içerisinde hüresel bağışıklıkta rol oynayan monositler/makrofajlar ve lenfositler (T ve B hücreleri) gibi diğer hüresel elemanlar da bulunur. Bölgedeki yüksek hücre döngüsünün (turnover) bir yansıması olarak, sulkular ve birleşim epitelinden dökülen epitel hücreleri ile küçük kan damarlarındaki hasar sonucu ortaya çıkan eritrositler de sıvı içerisinde yer almaktadır (Khiste et al., 2011).

DOS'deki konak kaynaklı enzimler, periodontal doku yıkımında ve matriks yeniden yapımında (remodeling) merkezi bir rol oynar (Söder et al., 2002). MMP'ler özellikle MMP-8 (kollajenaz-2), MMP-9 (jelatinaz) ve MMP-13, kollajen ve ekstraselüler matriks bileşenlerinin yıkımından sorumlu olan çinko ve kalsiyum bağımlı hayati enzimlerdir (Giannobile et al., 2009). Bunlar arasında büyük oranda nötrofiller tarafından üretilen MMP-8, hastalıklı periodontal dokularda en yüksek seviyelerde bulunan formdur (Romero et al., 1998). Diğer önemli DOS enzimleri arasında; hücre ölümü ve nekrozu sırasında serbest kalan bir sitoplazmik enzim olan aspartat aminotransferaz (AST), kemik yapımı ve yıkımıyla yakından ilişkili alkalin fosfataz (ALP), nötrofillerden lizozomal granül salınımının bir göstergesi olan beta-glukuronidaz (BG) ve elastin ile kollajeni hızla yıkabilen güçlü bir proteolitik enzim olan nötrofil elastaz bulunur (Nakashima et al., 1994).

Sitokinler ve inflamatuvar aracı moleküller, periodonsiyumdaki konak immün yanıtının düzenlenmesinde kilit öneme sahiptir (AlRowis et al., 2014). IL-1β, IL-6 ve TNF-α gibi proinflamatuvar sitokinler, bakteriyel uyarılara yanıt olarak makrofajlar, fibroblastlar ve epitel hücreleri tarafından yoğun bir şekilde DOS'ye salınır. IL-1β ve TNF-α, alveolar kemik

rezorpsiyonunu ve bağ dokusu yıkımını doğrudan uyaran oldukça güçlü aracı moleküllerdir (Roos-Jans  ker, 2007). IL-8 ise, nötrofilleri enfeksiyon bölgesine çeken güçlü bir kemoatraktan olarak görev yapar (Tonetti et al., 1994). Sitokin ağıının bir diğ  er kritik parçası olan PGE2, bir ara  ıdonik asit metaboliti olup; damar geçirgenliğini artırarak ödeme neden olur ve kemik yıkımı için osteoklastları aktive eden çok önemli bir inflamatuvar mediyat  rd  r (Goodson et al., 1982).

Periodontal doku yıkımı, reaktif oksijen türlerinin (ROS) aşırı   retimi ile antioksidan savunma sistemleri arasındaki dengesizlikten kaynaklanan oksidatif stresle yakından ilişkilidir. DOS, bu oksidatif dengeyi doğrudan yansıt  an çeşitli biyolojik belirteçler barındırır.   nemli bir antioksidan enzim savunma sistemi olan süperoksit dismutaz (SOD) ve lipid peroksidasyonunun bir yıkım ürünü olan malondialdehit (MDA) bunlara başlıca örneklerdir (Zelko et al., 2002). Periodontitisin aktif aşamalarında nötrofillerden aşırı miktarda salınan reaktif oksijen metabolitleri, doğrudan hücresel hasara yol a  abildiği gibi konak dokusunu koruyan proteaz inhibitörlerini de inaktive ederek harabiyeti şiddetlendirir. Başarılı bir periodontal tedavi sonrasında DOS içerisindeki antioksidan kapasitenin yeniden artarak redoks dengesinin (iyileşmenin) sağlandığı gözlemlenmektedir (Ghallab, 2018).

Dişeti oluğu, karmaşık bir subgingival biyofilme ev sahipliği yaptığından DOS çok çeşitli mikrobiyal bileşenlerin izlerini taşır. Sıvının içerisinde bozulmamış oral bakterilerin yanı sıra, bakteriyel yıkım ürünleri, toksinler ve enzimler de bulunur. DOS'de bulunan en kritik mikrobiyal bileşenlerden biri, *Porphyromonas gingivalis* gibi gram-negatif bakterilerin hücre duvarından kaynaklanan bir endotoksin olan lipopolisakkarittir (LPS). LPS, dişeti dokularına nüfuz ederek konak bağışıklık

hücrelerini muazzam miktarda proinflamatuvar sitokin (IL-1 β , TNF- α) ve doku yıkıcı enzim salgılaması için tetikleyen çok güçlü bir virülans faktörüdür. Ek olarak DOS, asakkarolitik (karbonhidrat yerine protein metabolize eden) kırmızı kompleks periodontopatojenleri için doğrudan bir besin kaynağı görevi görür; bakterilerin sıvıdaki host (konak) proteinlerini metabolize etmesiyle bölgesel pH artar ve bu durum patojenik türlerin çoğalmasına daha da elverişli bir ortam hazırlar (Foster et al., 1993).

Klinik Kullanımdaki Avantajları ve Kısıtlılıkları

DOS klinik tanıda kullanılmasının en büyük avantajı, filtre kağıdı şeritleri gibi yöntemlerle son derece pratik ve non-invaziv bir şekilde toplanabilmesidir (Balu et al., 2026). Sadece geçmişteki periodontal doku yıkımını gösteren sondalama derinliği, klinik ataşman seviyesi veya radyografik kemik kaybı gibi geleneksel tanı yöntemlerinin aksine, DOS analizi mevcut hastalık aktivitesini anlık olarak yansıtır ve gelecekteki doku hasarını klinik belirtiler ortaya çıkmadan önce öngörme potansiyeli sunar (Ghallab, 2018). DOS'nin, ağız içindeki tüm bölgelerin genel durumunu yansıtan havuzlanmış bir sıvı olan tükürüğe kıyasla en belirgin üstünlüğü bölgeye özgü olmasıdır; bu sayede klinisyenler ağız içindeki aktif yıkım gösteren bölgeler ile sağlıklı (stabil) bölgeleri tek tek ayırt edebilir ve ilgilenilen belirli dişlerden hedeflenmiş çoklu örnekler alabilirler. Ayrıca, dişeti dokularında kalıcı bir değişikliğe yol açmadığı için, periodontal tedavinin etkinliğini zaman içinde izlemek amacıyla aynı bölgeden ardışık örnekler alınmasına da olanak tanır (Lamster, 1997). Günümüzde, DOS içerisindeki MMP-8 gibi bazı enzimleri sadece birkaç dakika içinde analiz edebilen hasta başı (chair-side) test kitlerinin geliştirilmesi, bu sıvının karmaşık laboratuvar prosedürlerine gerek kalmadan

muayenehanede hekimlere anında rehberlik eden güvenilir bir tanı aracı olarak kullanımını mümkün kılmaktadır (Ghallab, 2018).

Tüm bu umut verici avantajlarına rağmen, DOS tabanlı tanı testlerinin günlük klinik rutinde yaygın bir şekilde kullanılmasını zorlaştıran belirgin kısıtlılıklar da mevcuttur. Her şeyden önce, dişeti oluğundan elde edilen "doğal" sıvı hacmi oldukça düşüktür (genellikle 0.5 ile 1 mikrolitre civarında) ve bu kadar küçük hacimlerdeki moleküllerin tespiti, Periotron cihazı veya ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) gibi pahalı ve yüksek teknik hassasiyet gerektiren ileri laboratuvar yöntemlerine ihtiyaç duyar (Ghallab, 2018; Lamster, 1997). Örnek toplama süreci tekniğe son derece duyarlıdır; filtre kağıdı ile sulkustan örnek alınırken sıvının tükürük, kan veya subgingival diş taşı ve plak ile kontamine olması analiz sonuçlarını tamamen yanıltabilir (Balu et al., 2026). Ayrıca, bu kadar az miktardaki sıvının toplanması ile cihazda ölçülmesi arasında geçen kısa sürede bile yaşanabilen buharlaşma kayıpları, sıvı hacminin ve dolayısıyla biyobelirteç konsantrasyonunun hatalı hesaplanmasına yol açan ciddi bir sorundur. DOS analizlerinden elde edilen biyokimyasal verilerin "toplam miktar" olarak mı yoksa "konsantrasyon" olarak mı raporlanması gerektiği konusu da literatürde halen tartışmalı bir metodolojik eksikliktir (Griffiths, 2003). Klinik pratik açısından bakıldığında, bir hastanın ağızındaki çok sayıda farklı bölgeden ayrı ayrı DOS örneği toplamak, bunları doğru bir şekilde saklamak ve analiz etmek klinisyenler için hem çok zaman alıcı hem de oldukça maliyetli bir işlemdir. Son olarak, periodontal hastalığın çok faktörlü doğası ve bireyler arası bağışıklık yanıtı farklılıkları nedeniyle hastalığı kesin olarak belirleyecek evrensel biyobelirteç eşik değerlerinin henüz tam olarak kurulamamış olması, DOS'nin tek başına kesin bir tanı aracı olmaktan ziyade geleneksel klinik bulguları destekleyici bir unsur olarak kalmasına neden olmaktadır (Ghallab, 2018).

Sonuç

Periodontal hastalıkların teşhisinde ve tedavisinin yönlendirilmesinde SD, KAS ve SK gibi geleneksel klinik ölçümler halen en güvenilir temel parametreler olmaya devam etmektedir. Ancak bu geleneksel yöntemlerin yalnızca geçmişteki doku yıkımını yansıtmaması ve gelecekteki doku hasarını öngörmede yetersiz kalması, araştırmacıları hastalık aktivitesini anlık olarak gösterebilecek alternatiflere yöneltmiştir. Bu bağlamda DOS periodonsiyumdaki hücresel ve moleküler olayları doğrudan yansıtan, non-invaziv bölgeye özgü yapısıyla periodontal hastalıkların erken teşhisi ve ilerleyişinin izlenmesi için günümüzdeki en umut verici tanı araçlarından biridir.

Günümüze kadar DOS içerisinde IL-1 β , MMP-8, PGE2 ve çeşitli doku yıkım ürünleri gibi sayısız biyobelirteç incelenmiş olup, bunların mevcut inflamasyon durumunu ve tedaviye verilen yanıtı izlemeye oldukça etkili olduğu kanıtlanmıştır. Geliştirilen MMP-8 hasta başı test kitleri gibi hızlı tanı araçları, bu biyolojik belirteçlerin karmaşık laboratuvar ortamlarına gerek kalmadan muayenehanede sadece birkaç dakika içinde pratik bir şekilde kullanılabileceğini göstermiştir. Ancak, otuz yılı aşkın süredir yapılan yoğun araştırmalara rağmen, tek başına periodontal hastalığın aktivitesini ve prognozunu kesin olarak belirleyebilecek ideal bir "tek" biyobelirteç henüz bulunamamıştır. Hastalığın çok faktörlü doğası nedeniyle, tek bir molekül yerine birden fazla biyobelirtecın bir arada değerlendirildiği çoklu belirteç panellerinin kullanılması tanısal doğruluk açısından çok daha güvenilir sonuçlar vermektedir.

Gelecekte proteomik ve genomik alanlarındaki teknolojik ilerlemelerin, DOS analizlerini çok daha ileri bir boyuta taşıması beklenmektedir. Özellikle microfluidic cihazlar, "lab-on-a-chip"

sistemleri ve gelişmiş POCT testlerinin yaygınlaşması, riskli bireylerin yıkım gerçekleşmeden önce tespit edilerek "kişiselleştirilmiş periodontal tıp" uygulamalarının günlük pratiğe girmesini sağlayacaktır. Sonuç olarak; evrensel olarak standartlaştırılmış örneklem ve analiz yöntemleri henüz tam olarak oturmadığı için DOS biyobelirteçlerinin şu an için geleneksel klinik parametrelerin tamamen yerini alması beklenmemektedir. Ancak bu moleküler analizler, geleceğin periodontoloji pratiğinde klinik bulguları destekleyen, hastalık aktivitesini moleküler düzeyde doğrulayan ve tedavi planlamasına yön veren vazgeçilmez yardımcı tanı araçları olarak eşsiz bir potansiyel taşımaktadır.

Kaynakça

- AlRowis, R., AlMoharib, H. S., AlMubarak, A., Bhaskardoss, J., Preethanath, R. S., & Anil, S. (2014). Oral fluid-based biomarkers in periodontal disease - part 2. Gingival crevicular fluid. *Journal of International Oral Health : JIOH*, 6, 126-135.
- Armitage, G. C. (2013). Learned and unlearned concepts in periodontal diagnostics: A 50-year perspective. *Periodontology 2000*, 62, 20-36. <https://doi.org/10.1111/prd.12006>
- Atkinson, A. J., Colburn, W. A., DeGruttola, V. G., DeMets, D. L., Downing, G. J., Hoth, D. F., Oates, J. A., Peck, C. C., Schooley, R. T., Spilker, B. A., Woodcock, J., & Zeger, S. L. (2001). Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. In *Clinical Pharmacology and Therapeutics* (Vol. 69, pp. 89-95). <https://doi.org/10.1067/mcp.2001.113989>
- Balu, P., Ramkumar, N., & Ramalingam, S. (2026). Biomarkers of Periodontal Disease and the Biologic Matrix Conundrum: A Narrative Review. *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH*. <https://doi.org/10.7860/jcdr/2026/77602.22270>
- Buduneli, N., & Kinane, D. F. (2011). Host-derived diagnostic markers related to soft tissue destruction and bone degradation in periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 38 Suppl 11, 85-105. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2010.01670.x>
- Chaturvedi, R., Gupta, M., Jain, A., Das, T., & Prashar, S. (2015). Soluble CD40 ligand: a novel biomarker in the pathogenesis of periodontal disease. *Clinical Oral Investigations*, 19, 45-52. <https://doi.org/10.1007/s00784-014-1216-3>
- Crotti, T., Smith, M. D., Hirsch, R., Soukoulis, S., Weedon, H., Capone, M., Ahern, M. J., & Haynes, D. (2003). Receptor activator NF κ B ligand (RANKL) and osteoprotegerin (OPG) protein expression in periodontitis. *Journal of Periodontal Research*, 38, 380-387. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0765.2003.00615.x>
- Egelberg, J. (1966). Permeability of the dento-gingival blood vessels: II. Clinically healthy gingivae. *Journal of Periodontal Research*, 1, 276-286.

<https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.1966.tb01872.x>

- Fatima, Z. Khurshid, A. Rehman, E. Imran, Kumar Chandan Srivastava, & Deepti Shrivastava. (2021). Gingival crevicular fluid (GCF): A diagnostic tool for the detection of periodontal health and diseases. *Molecules*, 26. <https://doi.org/10.3390/molecules26051208>
- Foster, S. J., McCormick, L. M., Ntoli, B. A., & Campbell, D. (1993). Production of TNF α by LPS-stimulated murine, rat and human blood and its pharmacological modulation. *Agents and Actions*, 38. <https://doi.org/10.1007/BF01991143>
- Ghallab, N. A. (2018). Diagnostic potential and future directions of biomarkers in gingival crevicular fluid and saliva of periodontal diseases: Review of the current evidence. In *Archives of Oral Biology* (Vol. 87, pp. 115–124). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2017.12.022>
- Giannobile, W. V., Beikler, T., Kinney, J. S., Ramseier, C. A., Morelli, T., & Wong, D. T. (2009). Saliva as a diagnostic tool for periodontal disease: Current state and future directions. *Periodontology 2000*, 50, 52–64. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2008.00288.x>
- Goodson, J. M., Tanner, A. C. R., Haffajee, A. D., Sornberoer, G. C., & Socransky, S. S. (1982). Patterns of progression and regression of advanced destructive periodontal disease. In *Journal of Clinical Periodontology* (Vol. 9).
- Griffiths, G. S. (2003). Formation, collection and significance of gingival crevice fluid. In *Periodontology 2000* (Vol. 31, pp. 32–42). <https://doi.org/10.1034/j.1600-0757.2003.03103.x>
- Gupta, S., Chhina, S., & Arora, S. A. (2018). A systematic review of biomarkers of gingival crevicular fluid: Their predictive role in diagnosis of periodontal disease status. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, 8, 98–104. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2018.02.002>
- Hernández, M., Martínez, B., Tejerina, J. M., Valenzuela, M. A., & Gamonal, J. (2007). MMP-13 and TIMP-1 determinations in progressive chronic periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 34, 729–735. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2007.01107.x>
- Khiste, S. V., Ranganath, V., Nichani, A. S., & Rajani, V. (2011). Critical analysis

- of biomarkers in the current periodontal practice. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 15, 104–110. <https://doi.org/10.4103/0972-124X.84376>
- Khurshid, Z., Mali, M., Naseem, M., Najeeb, S., & Zafar, M. S. (2017). Human Gingival Crevicular Fluids (GCF) Proteomics: An Overview. *Dentistry Journal*, 5. <https://doi.org/10.3390/dj5010012>
- Kinney, J. S., Morelli, T., Oh, M., Braun, T. M., Ramseier, C. A., Sugai, J. V., & Giannobile, W. V. (2014). Crevicular fluid biomarkers and periodontal disease progression. *Journal of Clinical Periodontology*, 41, 113–120. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12194>
- Kowashi, Y., Jaccard, F., & Cimasoni, G. (1980). Sulcular polymorphonuclear leucocytes and gingival exudate during experimental gingivitis in man. *Journal of Periodontal Research*, 15, 151–158. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.1980.tb00269.x>
- Lamster, I. B. (1997). Evaluation of components of gingival crevicular fluid as diagnostic tests. In *Annals of periodontology / the American Academy of Periodontology* (Vol. 2, pp. 123–137). <https://doi.org/10.1902/annals.1997.2.1.123>
- Loos, B. G., & Tjoa, S. (2005). Host-derived diagnostic markers for periodontitis: Do they exist in gingival crevice fluid? In *Periodontology 2000* (Vol. 39, pp. 53–72). <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2005.00129.x>
- Miller, C. S., King, C. P., Langub, M. C., Kryscio, R. J., & Thomas, M. V. (2006). Salivary biomarkers of existing periodontal disease: A cross-sectional study. *Journal of the American Dental Association*, 137, 322–329. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2006.0181>
- Mogi, M., Ootogoto, J., Ota, N., & Togari, A. (2004). Differential expression of RANKL and osteoprotegerin in gingival crevicular fluid of patients with periodontitis. *Journal of Dental Research*, 83, 166–169. <https://doi.org/10.1177/154405910408300216>
- Morelli, T., Neiva, R., Nevins, M. L., McGuire, M. K., Scheyer, E. T., Oh, T.-J., Braun, T. M., Nör, J. E., Bates, D., & Giannobile, W. V. (2011). Angiogenic biomarkers and healing of living cellular constructs. *Journal of Dental*

- Research, 90, 456–462. <https://doi.org/10.1177/0022034510389334>
- Nakashima, K., Roehrich, N., & Cimasoni, G. (1994). Osteocalcin, prostaglandin E2 and alkaline phosphatase in gingival crevicular fluid: their relations to periodontal status. *Journal of Clinical Periodontology*, 21, 327–333. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1994.tb00721.x>
- Offenbacher, S. (1996). Periodontal diseases: pathogenesis. In *Annals of periodontology / the American Academy of Periodontology* (Vol. 1, pp. 821–878). <https://doi.org/10.1902/annals.1996.1.1.821>
- Pawar, D. D., & Mehta, D. S. (2015). Effect of phase 1 periodontal therapy on gingival crevicular fluid levels of matrix metalloproteinases-3 and -13 in chronic periodontitis patients. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*, 6, 118–124. <https://doi.org/10.1111/jicd.12072>
- Romero, F. J., Bosch-Morell, F., Romero, M. J., Jareño, E. J., Romero, B., Marín, N., & Romá, J. (1998). Lipid peroxidation products and antioxidants in human disease. *Environmental Health Perspectives*, 106, 1229–1234. <https://doi.org/10.1289/ehp.98106s51229>
- Roos-Jansåker, A. M. (2007). Long time follow up of implant therapy and treatment of peri-implantitis. *Swedish Dental Journal. Supplement*, 7–66.
- Sackmann, E. K., Fulton, A. L., & Beebe, D. J. (2014). The present and future role of microfluidics in biomedical research. In *Nature* (Vol. 507, pp. 181–189). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nature13118>
- Savage, A., Eaton, K. A., Moles, D. R., & Needleman, I. (2009). A systematic review of definitions of periodontitis and methods that have been used to identify this disease. In *Journal of Clinical Periodontology* (Vol. 36, pp. 458–467). <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2009.01408.x>
- Sexton, W. M., Lin, Y., Kryscio, R. J., Dawson, D. R., Ebersole, J. L., & Miller, C. S. (2011). Salivary biomarkers of periodontal disease in response to treatment. *Journal of Clinical Periodontology*, 38, 434–441. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2011.01706.x>
- Slots, J. (2013). Periodontology: Past, present, perspectives. *Periodontology* 2000, 62, 7–19. <https://doi.org/10.1111/prd.12011>
- Söder, B., Jin, L. J., & Wickholm, S. (2002). Granulocyte elastase, matrix

metalloproteinase-8 and prostaglandin E 2 in gingival crevicular fluid in matched clinical sites in smokers and non-smokers with persistent periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 29, 384–391.

<https://doi.org/10.1034/j.1600-051X.2002.290502.x>

Tonetti, M. S., Imboden, M. A., Gerber, L., Lang, N. P., Laissue, J., & Mueller, C. (1994). Localized expression of mRNA for phagocyte-specific chemotactic cytokines in human periodontal infections. *Infection and Immunity*, 62, 4005–4014. <https://doi.org/10.1128/iai.62.9.4005-4014.1994>

Wassall, R. R., & Preshaw, P. M. (2016). Clinical and technical considerations in the analysis of gingival crevicular fluid. In *Periodontology 2000* (Vol. 70, pp. 65–79). Blackwell Munksgaard.

<https://doi.org/10.1111/prd.12109>

Xiang, X., Sowa, M. G., Iacopino, A. M., Maev, R. G., Hewko, M. D., Man, A., & Liu, K. (2010). An Update on Novel Non-Invasive Approaches for Periodontal Diagnosis. *Journal of Periodontology*, 81, 186–198.

<https://doi.org/10.1902/jop.2009.090419>

Zelko, I. N., Mariani, T. J., & Folz, R. J. (2002). Superoxide dismutase multigene family: A comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression. In *Free Radical Biology and Medicine* (Vol. 33, pp. 337–349). Elsevier Inc.

[https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(02\)00905-X](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(02)00905-X)

BÖLÜM 2

PUBERTEDEN MENOPOZA KADIN YAŞAM DÖNGÜSÜNDE HORMONAL DEĞİŞİMLERİN PERİODONTAL DOKULAR ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Bahtiyar Zana GÜZEL¹

Anvar DADASHOV²

Mehmet Ali TUNA³

Giriş

Periodontal dokular, mikrobiyal dental biyofilme karşı gelişen konak yanıtıyla şekillenen dinamik bir biyolojik sistemdir; bu yanıtın şiddeti mikrobiyal yükün yanı sıra bireyin genetik, immünolojik, metabolik ve endokrin özellikleriyle de belirlenir (Genco, 1992). Kadınlarda yaşam boyunca fizyolojik veya patolojik nedenlerle ortaya çıkan hormonal değişimler, periodontal dokuların hücresel işleyişini, inflamatuvar yanıtını ve doku yenilenme kapasitesini etkileyerek periodontal homeostazın korunmasında belirleyici rol oynar (Palanisamy, 2025; Villar et al.,

¹ Uzm. Dt. Bahtiyar Zana GÜZEL, Atatürk Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, bzanaguzel@gmail.com, 0009-0000-9764-2373

² Uzm. Dt. Anvar DADASHOV, Atatürk Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, enver93atu@gmail.com, 0009-0003-0547-1936.

³ Arş. Gör. Mehmet Ali TUNA, Atatürk Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, drmalituna@gmail.com, 0009-0008-5743-0593

2024). Özellikle östrojen ve progesteron düzeylerindeki dalgalanmalar; gingival vaskülarite, bağ dokusu metabolizması, alveoler kemik döngüsü, oral mikrobiyota kompozisyonu ve konağın immün yanıtı üzerinde çok yönlü etkiler oluşturur (Palanisamy, 2025). Bu nedenle kadınlarda periodontal sağlığın değerlendirilmesi yalnızca lokal biyofilm birikimiyle sınırlı kalmamalı, hormonal profil ve sistemik durum bütüncül biçimde ele alınmalıdır.

Son yıllarda periodontal hastalıkların kadın sağlığı üzerindeki etkilerine ilişkin bilgiler genişlemiş; hormonal değişimlerin yalnızca gingival inflamasyonu modüle eden olaylar olmadığı, aynı zamanda sistemik inflamasyon, kemik metabolizması ve immün regülasyonla yakından ilişkili karmaşık biyolojik süreçler olduğu ortaya konmuştur (Jawed & Jawed, 2025; Palanisamy, 2025; Villar et al., 2024). Bu doğrultuda kadın yaşam döngüsünün farklı evrelerinde görülen hormonal değişimlerin periodontal dokular üzerindeki etkilerinin ve bu etkilerin sistemik hastalıklarla çift yönlü ilişkisinin güncel moleküler ve klinik veriler ışığında değerlendirilmesi, hem koruyucu hem de tedavi edici periodontal yaklaşımların geliştirilmesi açısından giderek daha fazla önem kazanmaktadır.

Periodontal Dokularda Kadın Seks Hormonlarının Biyolojik Etkileri

Kadın seks hormonları periodontal dokular üzerinde yalnızca dolaşımdaki endokrin mediyatörler olarak değil, hücresel sinyal ağlarını düzenleyen biyolojik modülatörler olarak da görev yapar (Palanisamy, 2025). Periodontal dokularda östrojen ve progesteron reseptörlerinin gösterilmesi, bu dokuların hormonal değişimlere doğrudan yanıt verebildiğini ortaya koymuştur (Markou et al., 2009; Palanisamy, 2025). Buna göre kadın yaşam döngüsünde gözlenen periodontal değişikliklerin yalnızca mikrobiyal faktörlerle açıklanamayacağını söylenebilir.

Östrojen, periodontal ligament fibroblastlarında kollajen sentezini destekleyip matriks metalloproteinaz aktivitesini sınırlandırarak bağ dokusunun yapısal devamlılığına katkıda bulunur; osteoblast farklılaşmasını uyarırken osteoklast oluşumunu baskılayarak alveoler kemiğin fizyolojik yeniden şekillenmesinde denge sağlar (Palanisamy, 2025). Bu etkinin temelinde, östrojenin OPG ekspresyonunu artırıp RANKL üretimini azalttığı RANK/RANKL/OPG ekseninde yer alır (Riggs, 2000).

Progesteronun etkileri ise daha çok vasküler ve immünolojik süreçler üzerinden gerçekleşir. Progesteron, gingival mikrovasküler ağda vazodilatasyonu ve kapiller permeabiliteyi artırarak inflamasyon sırasında ödem oluşumunu kolaylaştırır ve prostaglandin sentezini modüle eder (Markou et al., 2009). Bu durum, aynı miktardaki biyofilm varlığında kadınların belirli hormonal dönemlerde neden daha belirgin gingival inflamasyon geliştirdiğini açıklayan mekanizmalardan biridir.

Kadınlardaki hormonal değişimler, doğuştan ve kazanılmış immün yanıtın da farklı bileşenlerini etkiler. Nötrofil kemotaksisi, makrofaj polarizasyonu, dendritik hücre aktivasyonu ve T lenfosit alt gruplarının fonksiyonları hormonal ortamdan etkilenirken, östrojenin fizyolojik düzeylerde antiinflamatuvar sitokin üretimini desteklediği bildirilmiştir (Chakraborty et al., 2023). Buna karşın hormon düzeyindeki ani dalgalanmaların veya eksikliğinin IL-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu artırabildiği bildirilmektedir (Arias-Herrera et al., 2019; Palanisamy, 2025). Benzer şekilde RANKL sentezindeki artış ve OPG düzeyindeki azalma, inflamatuvar kemik rezorpsiyonunu hızlandırarak periodontal hastalık progresyonuna zemin hazırlayabilir (Riggs, 2000). Bu nedenle hormonal değişimler, periodontal inflamasyonu doğrudan başlatan bir etken olarak değil, konağın biyofilme verdiği yanıtın yönünü ve şiddetini belirleyen düzenleyiciler olarak değerlendirilmektedir.

Ayrıca hormonal değişimler gingival sulkus içeriğini ve doku oksijenizasyonunu değiştirerek oral mikrobiyota kompozisyonunda seçici değişikliklere yol açabilir. Bazı siyah pigmentli anaerob bakterilerin belirli hormonal dönemlerde daha avantajlı hâle geldiği bildirilmiştir (Cornejo Ulloa et al., 2021; Kornman & Loesche, 1980). Güncel metagenomik çalışmalar bu etkinin belirli patojenlerin sayısal artışıyla sınırlı olmadığını, mikrobiyal toplulukların çeşitliliğini, fonksiyonel gen ekspresyonunu ve konağın immün yanıtıyla kurduğu etkileşimi de kapsadığını göstermektedir (Wen et al., 2023).

Buna göre kadınlardaki hormonal değişimlerin periodontal etkisinin; doku hücreleri, immün sistem ve mikrobiyota arasında süregelen dinamik bir etkileşim ağı üzerinden gerçekleştiğini ortaya koymakta ve puberte döneminden menopoza uzanan süreçte gözlenen periodontal değişikliklerin doğru yorumlanması için bu biyolojik çerçeve temel oluşturmaktadır.

Puberte

Puberte, endokrin sistemin yeniden şekillendiği ve östrojen ile progesteron düzeylerinde belirgin artışların başladığı geçiş evresidir (Sisk & Foster, 2004). Bu dönemde hormonal değişiklikler periodontal dokuların inflamatuvar uyarılara verdiği yanıtı doğrudan etkiler ve dental biyofilm miktarında belirgin bir değişiklik olmaksızın gingival inflamasyon şiddetlenebilir (Baser et al., 2009). Bu durum puberte gingivitisinin temel biyolojik özelliğini oluşturur ve konak yanıtının periodontal etiyojideki önemini ortaya koyar.

Artan seks hormonları gingival vasküler permeabilityi artırırken nötrofil fonksiyonları, sitokin üretimi ve fibroblast aktivitesindeki hormonal modülasyon, mikrobiyal biyofilme karşı gelişen immün yanıtın niteliğini değiştirir (Palanisamy, 2025; Villar et al., 2024). Klinik olarak en sık gözlenen bulgular, plak

varlığıyla orantısız derecede belirgin gingival eritem, ödem ve sondalamada kanamadır. İyi bir plak kontrolüyle bu bulguların büyük ölçüde gerilemesi, hormonal etkinin tek başına periodontal hastalık oluşturmadığını, mevcut biyofilme verilen inflamatuvar cevabı güçlendirdiğini göstermektedir (Baser et al., 2009). Bu nedenle puberte dönemindeki periodontal yaklaşımın temelini; bireye özgü ağız hijyeni eğitimi, düzenli profesyonel bakım ve bu geçici risk dönemine yönelik koruyucu uygulamalar oluşturmalarıdır. Puberte sonrasında hormonal dalgalanmaların döngüsel bir karakter kazanması, periodontal dokuların menstrual siklus boyunca farklı biyolojik koşullara uyum sağlamasını gerektirir.

Menstrual Siklus

Menstrual siklus boyunca östrojen ve progesteron düzeylerinde meydana gelen fizyolojik dalgalanmalar, periodontal dokuların biyolojik davranışını döngüsel olarak etkileyebilmektedir (Machtei et al., 2004). Siklusun erken foliküler fazında hem östrojen hem de progesteron düzeylerinin düşük olması nedeniyle gingival dokularda hormonal etkiler sınırlıdır ve periodontal bulgular genellikle stabil seyretmektedir (Cardoso et al., 2025). Geç foliküler faza ilerledikçe over kaynaklı östrojen düzeyleri belirgin şekilde yükselir ve ovulasyon öncesinde en yüksek seviyesine ulaşır. Artan östrojen, gingival fibroblast aktivitesini ve vasküler endotelial yanıtı düzenleyerek kapiller ağın genişlemesine, damar geçirgenliğinin artmasına ve inflamatuvar hücrelerin dokuya göçünün kolaylaşmasına katkıda bulunabilir (Cardoso et al., 2025; Palanisamy, 2025). Ovulasyonu takiben başlayan luteal fazda ise progesteron düzeyleri hızla yükselirken östrojen orta düzeylerde seyrini sürdürür. Progesteronun gingival mikrovasküler permeabiliteyi artırması, bağ dokusunda sıvı retansiyonunu kolaylaştırması ve prostaglandin sentezini modüle etmesi sonucunda gingival ödem ve sondalamada kanama eğilimi gibi klinik bulgular daha belirgin hale gelebilmektedir (Baser et al.,

2009; Cardoso et al., 2025). Ayrıca luteal fazda hormonal ortamın nötrofil fonksiyonları, sitokin dengesi ve oral mikrobiyota ile konak arasındaki etkileşimi geçici olarak değiştirebildiği; bunun da dental biyofilme karşı gelişen inflamatuvar yanıtın şiddetini artırabileceği bildirilmektedir (Cardoso et al., 2025). Menstruasyonun başlamasıyla birlikte hem östrojen hem de progesteron düzeylerinin hızla azalması sonucunda vasküler değişiklikler gerilemekte, inflamatuvar yanıt fizyolojik sınırlarına dönmekte ve hormonal etkiler büyük ölçüde ortadan kalkmaktadır (Baser et al., 2009). Bununla birlikte bu döngüsel değişikliklerin klinik yansıması büyük ölçüde bireyin ağız hijyeni düzeyine bağlıdır. Düzenli biyofilm kontrolü sağlanan kadınlarda periodontal değişiklikler çoğunlukla subklinik düzeyde kalırken, yetersiz plak kontrolüne sahip bireylerde hormonal dalgalanmalar mevcut gingival inflamasyonu belirgin biçimde şiddetlendirebilmektedir (Baser et al., 2009).

Bu bulgular, hormonal değişimlerin periodontal hastalık için bağımsız bir risk faktöründen çok, mevcut inflamatuvar sürecin şiddetini etkileyen düzenleyiciler olduğunu desteklemektedir. Dolayısıyla gereksiz invaziv tedaviler yerine periodontal bakımın sürdürülmesi ve hormonal döngünün klinik değerlendirmeye dahil edilmesi uygun bir yaklaşımdır.

Kadın yaşam döngüsünde hormonal etkilerin en belirgin klinik yansımaları ise, seks hormonlarının fizyolojik olarak en yüksek düzeylere ulaştığı gebelik döneminde ortaya çıkmaktadır.

Gebelik

Gebelik; endokrin, immünolojik ve metabolik sistemlerin eş zamanlı yeniden düzenlendiği bir süreçtir. Plasenta kaynaklı hormonların etkisiyle östrojen ve progesteron düzeylerindeki belirgin artış, dental biyofilme karşı gelişen inflamatuvar yanıtı güçlendirir (Figuero et al., 2013; Wen et al., 2023). Bu nedenle

gebelik öncesinde periodontal açıdan stabil bireylerde dahi gingival inflamasyon belirginleşebilir (Figuero et al., 2013). Artan progesteron gingival vasküler permeabiliteyi ve bağ dokusunda sıvı birikimini artırırken, gebelikte gelişen immün tolerans amacıyla T yardımcı hücre yanıtı ve sitokin dengesindeki yeniden yapılanma, dokuların mikrobiyal uyarılara verdiği cevabı farklılaştırır. Bu nedenle gebelik gingivitisi, yalnızca hormonal değişimin değil, hormonal değişimle birlikte gelişen immün adaptasyonun bir sonucu olarak değerlendirilmektedir (Wen et al., 2023). Hormon artışının gingival sulkus ortamını değiştirmesi bazı anaerob mikroorganizmaların çoğalmasını kolaylaştırabilir ve biyofilm kompozisyonunun daha inflamatuvar bir özellik kazanmasına da neden olabilir (Cornejo Ulloa et al., 2021; Kornman & Loesche, 1980). Güncel metagenomik çalışmalar bu değişimin tek bir patojen artışından ziyade mikrobiyal topluluğun fonksiyonel özelliklerindeki değişimle ilişkili olduğunu göstermektedir (Wen et al., 2023). Bu durum, periodontal inflamasyonun yalnızca mikrobiyal yük ile değil, konağın hormonal ve immünolojik durumu ile birlikte değerlendirilmesi gerektiğini bir kez daha ortaya koymaktadır.

Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimester'ında gingival kanama ve ödem sıklığında belirgin artış görülebilir (Figuero et al., 2013). Bazı olgularda benign karakterde ancak travmaya eğilimli lokalize hiperplastik lezyonlar olarak izlenen gebelik tümörü (pregnancy granuloma) gelişebilir ve çoğu olguda doğum sonrasında spontan regresyon izlenir (Kamal et al., 2012; Lomeli Martinez et al., 2023). Buna karşın fonksiyon veya estetiği etkileyen persistan lezyonlarda cerrahi yaklaşım gerekli olabilmektedir (Lomeli Martinez et al., 2023). Periodontal hastalık ile gebelik sonuçları arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar, periodontal dokulardan dolaşıma geçen inflamatuvar mediyatörler ve bakteriyel ürünlerin maternal sistemik inflamasyonu etkileyerek preeklampsi, preterm

doğum ve düşük doğum ağırlığıyla ilişkili olabileceğini ancak bu ilişkinin biyolojik olarak güçlü görünmesine rağmen klinik düzeyde tüm popülasyonlarda tutarlı olmadığını bildirmektedir (Machado et al., 2023; Manrique-Corredor et al., 2019; Zhang et al., 2022). Bu nedenle güncel yaklaşım, periodontal tedavinin obstetrik komplikasyonları kesin olarak önlediğini iddia etmek yerine, gebelik boyunca periodontal sağlığın korunmasını anne ve fetus sağlığını destekleyen koruyucu bir uygulama olarak kabul etmektedir (Machado et al., 2023).

Nitekim gebelik döneminde edinilen bu bilgiler, hormonal değişimlerin periodontal dokular üzerindeki etkisinin yalnızca fizyolojik yaşam evreleriyle sınırlı olmadığını göstermektedir. Benzer mekanizmalar, dışarıdan uygulanan hormonal preparatlar, endokrin hastalıklar ve menopoz gibi farklı klinik durumlarda da periodontal dokuların davranışını şekillendirmekte olup, kadın yaşamının sonraki dönemlerinin incelenmesi bu bütüncül rolün anlaşılmasını tamamlayan bir basamak oluşturur.

Oral Kontraseptif Kullanımı

Oral kontraseptifler, içeriklerindeki sentetik östrojen ve progesteron türevleri nedeniyle periodontal dokular üzerinde de biyolojik etkiler oluşturabilir; bu etkinin derecesi preparatın içeriği, kullanım süresi ve bireyin ağız hijyeni düzeyine bağlı olarak değişir. Erken dönem çalışmalarda yüksek doz preparatların gingival inflamasyonu ve sondalamada kanamayı artırdığı bildirilmiş olsa da, günümüzde yaygınlaşan düşük doz kombine preparatlarda bu etkiler daha sınırlıdır (Preshaw, 2013).

Güncel çalışmalar, yeni nesil oral kontraseptiflerin etkisinin çoğunlukla konak yanıtının modülasyonu ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Rojo et al., 2024). Hormonların vasküler geçirgenlik, sitokin üretimi ve fibroblast fonksiyonları üzerindeki düzenleyici etkileri devam etmekle birlikte, iyi plak kontrolüne

sahip bireylerde bu değişikliklerin klinik olarak anlamlı periodontal yıkıma dönüşmediği bildirilmektedir (Preshaw, 2013). Buna karşın yetersiz ağız hijyenine veya mevcut inflamasyona sahip kadınlarda kontraseptif kullanımı gingival inflamasyonun belirginleşmesine katkıda bulunabilir (Ali et al., 2016). Bu nedenle oral kontraseptif kullanımı, bağımsız bir risk faktörü olarak değil, mevcut inflamatuvar yanıtı etkileyebilen yardımcı bir değişken olarak değerlendirilmektedir. Klinik açıdan özel bir protokolden ziyade düzenli periodontal kontrol, etkin biyofilm kontrolü ve hormonal öykünün anamneze dâhil edilmesi önerilmektedir ancak uzun dönem prospektif çalışmaların sınırlı olması bu alandaki araştırmaların sürmesini gerekli kılmaktadır (Rojo et al., 2024).

Hormonal dengenin farmakolojik yollarla değiştirildiği bu durumun yanı sıra, endokrin sistemde ortaya çıkan patolojik değişiklikler de periodontal dokular üzerinde önemli sonuçlar doğurabilmektedir. Bu açıdan son yıllarda giderek daha fazla ilgi gören hastalıklardan biri polikistik over sendromudur.

Polikistik Over Sendromu

Polikistik over sendromu (PCOS), hiperandrojenizm, ovulasyon düzensizliği ve polikistik over morfolojisiyle karakterize, üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluklardan biridir. Günümüzde PCOS yalnızca jinekolojik değil, kronik düşük dereceli inflamasyon, insülin direnci ve metabolik bozukluklarla ilişkili sistemik bir sendrom olarak kabul edilmektedir (Bitonti et al., 2025). Bu durum periodontal hastalıkla ilişkisinin neden giderek daha fazla araştırıldığını açıklamaktadır.

PCOS'lu kadınlarda IL-6, TNF- α ve C-reaktif protein gibi belirteçlerin artmış olması periodontal dokuların inflamatuvar uyarılara duyarlılığını artırabilirken, periodontitisin oluşturduğu kronik inflamasyon da sistemik sitokin yükünü artırarak insülin direncini şiddetlendirebilir. Bu durum da iki hastalık arasında tek

yönlü olmayan karşılıklı bir biyolojik ilişkinin varlığını düşündürmektedir (Bitonti et al., 2025; Preshaw et al., 2026). Son yıllardaki sistematik derleme ve meta-analizler, PCOS'lu kadınlarda periodontitis prevalansının sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olabileceğini bildirmekte ancak bu ilişkinin vücut kitle indeksi, diyabet riski ve ağız hijyeni gibi karıştırıcı faktörlerden etkilendiğini vurgulamaktadır. Dolayısıyla mevcut bulguların doğrulanması ve nedensellik ilişkisinin değerlendirilmesi için uzun süreli longitudinal çalışmalara gereksinim vardır (Bitonti et al., 2025).

Kadın yaşam döngüsünde hormonal etkinin en belirgin uzun dönem sonuçları ise, östrojen düzeylerinde kalıcı azalmayla karakterize menopoza döneminde ortaya çıkmaktadır.

Menopoz

Menopoz, over fonksiyonlarının sonlanmasıyla östrojen üretiminin belirgin biçimde azaldığı doğal bir yaşam evresidir. Artan yaşam beklentisi nedeniyle kadınlar yaşamlarının önemli bir bölümünü postmenopozal dönemde geçirmekte, bu da menopozun periodontal sağlık üzerindeki klinik önemini artırmaktadır. Östrojen seviyesinin azalması, alveoler kemikte yapım yıkım dengesini osteoklast aktivitesi lehine kaydırır (Jayusman et al., 2023; Palanisamy, 2025; Riggs, 2000). RANKL ekspresyonundaki artış ve OPG düzeyindeki azalma, inflamasyon varlığında kemik kaybının hızlanmasına uygun bir zemin oluşturur (Riggs, 2000). Bunun yanında periodontal ligamentte kollajen sentezinin azalması, fibroblast fonksiyonlarının zayıflaması ve ekstraselüler matriks döngüsünün yavaşlaması, dokunun rejeneratif kapasitesini olumsuz etkileyebilir ve bu yapısal değişiklikler uzun vadede periodontal doku kaybının kümülatif seyrini şekillendirebilir (Palanisamy, 2025).

Menopozun etkileri sert dokularla sınırlı değildir. Tükürük akış hızındaki azalma, ağız kuruluğu ve mukozal hassasiyet birçok postmenopozal kadında yaşam kalitesini etkilemekte, azalan tükürük miktarı biyofilm kontrolünü güçleştirip oral mikrobiyal ekolojiyi değiştirebilmektedir (Shrivastava, 2024).

Menopoz ile osteoporoz arasındaki ilişki de dikkat çekicidir. Güncel kanıtlar sistemik kemik mineral yoğunluğu azalmasının periodontal yıkımı doğrudan belirlemediğini (Alayash et al., 2023) ancak osteoporozun inflamasyon varlığında alveoler kemiğin direncini azaltan ek bir risk unsuru olduğunu göstermektedir (Jayusman et al., 2023). Bu nedenle postmenopozal kadınlarda periodontal değerlendirme yapılırken yalnızca klinik ataşman kaybı değil, sistemik kemik mineral yoğunluğu, kullanılan ilaçlar ve kırık öyküsü gibi faktörler de göz önünde bulundurulmalıdır.

Son yıllarda peri-implant dokuların menopozdan nasıl etkilendiği de araştırılmaya başlanmıştır. Mevcut veriler östrojen eksikliğinin implant çevresi kemik metabolizmasını da etkileyebileceğini düşündürmekle birlikte, implant başarısının yalnızca hormonal duruma bağlı olmadığı; biyofilm kontrolü, sistemik hastalıklar ve implant bakımının uzun dönem prognoz üzerinde çok daha belirleyici olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle menopoz, implant tedavisi için mutlak bir risk faktörü olarak değil, bireysel risk değerlendirmesinde dikkate alınması gereken biyolojik bir değişken olarak ele alınmalıdır (Sinha et al., 2024).

Kadın yaşam döngüsünün farklı evrelerinde gözlenen bu hormonal değişiklikler farklı mekanizmalarla işlese de ortak paydada inflamatuvar yanıtın düzenlenmesi ve kemik homeostazının değişmesi yer alır. Ancak periodontal hastalığın önemi ağız boşluğuyla sınırlı değildir. Hormonal durum ile periodontal inflamasyon arasındaki etkileşim, birçok sistemik hastalığın gelişimi ve seyri üzerinde de belirleyici olabilmektedir.

Hormonal Durumun Periodontal-Sistemik Hastalık İlişkisindeki Rolü

Periodontal hastalıkların sistemik sağlık üzerindeki etkilerine ilişkin bilgi birikimi son yıllarda önemli ölçüde artmış, kadınlarda hormonal değişimlerin bu ilişkiyi nasıl şekillendirdiği daha iyi anlaşılmaya başlanmıştır (Genco & Sanz, 2020; Villar et al., 2024). Periodontal inflamasyon artık yalnızca ağız boşluğuyla sınırlı lokal bir enfeksiyon değil; dolaşıma geçen bakteriyel ürünler, proinflamatuvar sitokinler ve akut faz yanıtı aracılığıyla sistemik süreçleri etkileyebilen kronik bir odak olarak değerlendirilmektedir (Hasan et al., 2025).

Bu ilişkinin en fazla araştırıldığı alan gebelik komplikasyonlarıdır. Artan IL-1 β , IL-6, TNF- α ve PGE₂ gibi mediyatörlerin maternal dolaşıma katılarak fetoplasental üniteye inflamatuvar yanıtı etkileyebileceği, periodontal patojenlere ait lipopolisakkaritlerin de hematolojik yolla plasental dokulara ulaşabileceği düşünülmektedir (Machado et al., 2023). Bu mekanizmalar periodontitis ile preterm doğum, düşük doğum ağırlığı ve preeklampsi arasındaki ilişkiyi açıklamak için öne sürülmüş olsa da, geniş ölçekli derlemeler klinik sonuçların tüm popülasyonlarda tutarlı olmadığını göstermektedir. Bu nedenle, gebelik öncesinde ve süresince periodontal sağlığın korunmasının maternal sağlık yönetimi için önemli bir bileşen olduğu söylenebilir (Manrique-Corredor et al., 2019; Zhang et al., 2022).

Benzer şekilde diyabet ve obezite gibi metabolik hastalıklar da hormonal durum ile periodontal inflamasyon arasındaki etkileşimin önemli belirleyicileridir (Checa-Ros et al., 2024; Shinjo & Nishimura, 2024). İnsülin direnci, hiperglisemi ve adipoz dokudan salınan inflamatuvar mediyatörler periodontal dokularda kronik inflamasyonu desteklerken, periodontitis kaynaklı sistemik sitokin yükü de metabolik kontrolün bozulmasına katkıda bulunabilmektedir (Checa-Ros et al., 2024; Lima et al., 2021).

Özellikle kadınlarda menopoz, polikistik over sendromu ve obezitenin bir arada bulunduğu klinik tablolar, bu karşılıklı etkileşimi daha da belirgin hâle getirmektedir (Bitonti et al., 2025). Leptin, adiponektin, rezistin ve asprosin gibi adipokinlerin hem metabolik hem de periodontal inflamasyonda rol oynayabileceğini gösteren yeni çalışmalar, bu ilişkinin yalnızca klasik sitokinlerle açıklanamayacağını ortaya koymaktayken henüz bu biyobelirteçlerin klinik kullanımını destekleyecek güçlü kanıtlar yeterli değildir (Gül et al., 2024; Kandaswamy et al., 2024).

Hormonal durumun şekillendirdiği immünolojik değişiklikler, otoimmün hastalıklarla periodontal hastalık arasındaki ilişkiye de yansımaktadır. Özellikle romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozus gibi hastalıklarda kronik inflamasyonun ortak moleküler mekanizmaları dikkat çekmektedir (Bagheri-Hosseini et al., 2026; Rutter-Locher et al., 2017). Sitokin ağındaki değişiklikler, osteoklast aktivasyonunun artması ve bağ dokusu yıkımına ilişkin benzer biyolojik yollar, bu hastalıklarda periodontal dokuların daha hassas hale gelmesine neden olabileceği düşünülmektedir. Kullanılan immünomodülatör tedavilerin periodontal inflamasyon üzerindeki etkileri hasta bazında farklılık gösterebildiğinden, bu bireylerde periodontal değerlendirme de multidisipliner bir yaklaşımla planlanmalıdır (Bagheri-Hosseini et al., 2026).

Genel olarak kadınlarda hormonal değişimler, periodontal hastalıkların sistemik etkilerini doğrudan oluşturan bir faktörden çok, inflamatuvar yanıtın yönünü ve şiddetini belirleyen biyolojik bir düzenleyici olarak görünmektedir. Bu nedenle günümüzde periodontal hastalık yönetiminin; hormonal durum, metabolik özellikler ve sistemik hastalık yükünün birlikte değerlendirildiği kişiselleştirilmiş stratejilere doğru evrilmesi gerektiğini düşünen güncel yaklaşımlar kabul görmeye başlamıştır.

Kadın Hastalarda Klinik Yaklaşım ve Güncel Tedavi Stratejileri

Kadınlarda periodontal tedavinin planlanmasında temel yaklaşım, hormonal değişimlerin fizyolojik bir süreç olduğu ancak mevcut biyofilm varlığında inflamatuvar yanıtı güçlendirebildiği gerçeğine dayanır. Bu nedenle tedavinin hedefi hormon düzeylerini değiştirmek değil, hormonal değişimlerin periodontal dokular üzerindeki olumsuz etkilerini etkin biyofilm kontrolü ve düzenli periodontal bakım ile en aza indirmektir (Jawed & Tul Kubra Jawed, 2025).

Klinik değerlendirmede hastanın yaşı, menstrual durumu, gebelik öyküsü, menopoza durumu, oral kontraseptif veya hormon replasman tedavisi kullanımı ve eşlik eden endokrin hastalıklar ayrıntılı sorgulanmalıdır. Bu bilgiler yalnızca risk değerlendirmesine değil, tedavi zamanlaması ve bakım aralıklarının bireyselleştirilmesine de katkı sağlar. Gebelikte koruyucu yaklaşımlar, etkin ağız hijyeni eğitimi ve gerekli durumlarda cerrahi olmayan periodontal tedaviler güvenli uygulamalar olarak kabul edilir (Le et al., 2022). Postmenopozal kadınlarda rutin periodontal değerlendirme, kollajen sentezindeki azalmaya bağlı olarak gingiva ve periodontal ligament yapılarındaki değişikliklerin yanı sıra alveol kemiğin sistemik kemik sağlığı ile birlikte değerlendirilmesini içermelidir (Jayusman et al., 2023; Palanisamy, 2025). Ayrıca sistemik hastalıklar, ilaç kullanımı ve ağız kuruluğu gibi klinik bulgular da rutin muayenenin bir parçası olarak ele alınmalıdır. Polikistik over sendromu, diyabet veya osteoporoz gibi sistemik durumların eşlik ettiği olgularda da periodontolog, jinekolog, endokrinolog ve gerektiğinde diğer sağlık profesyonelleri arasındaki iş birliği tedavi başarısını artırabilecek önemli bir yaklaşımdır.

Son yıllarda periodontal tedavide kişiselleştirilmiş risk değerlendirme modelleri giderek daha fazla önem kazanmaktadır.

Kadınlarda hormonal durumun bu modeller içerisinde entegre edilmesi, aynı klinik periodontal tabloya sahip iki bireyin farklı biyolojik risk profillerine sahip olabileceğini göstermesi açısından önemlidir. Gelecekte biyobelirteç temelli tanısal yaklaşımların ve dijital risk analiz sistemlerinin gelişmesiyle birlikte hormonal durumun periodontal tedavi planlamasındaki rolünün daha da belirginleşmesi beklenmektedir (Dipalma et al., 2025; Gundelly et al., 2024).

Sonuç

Kadınların yaşamı boyunca fizyolojik ve patolojik nedenlerle ortaya çıkan hormonal değişimler, periodontal dokuların biyolojik davranışını çok yönlü mekanizmalarla etkilemektedir. Östrojen ve progesteron düzeylerindeki değişimler; inflamatuvar yanıtın düzenlenmesi, bağ dokusu metabolizması, alveoler kemik homeostazı ve oral mikrobiyota-konak etkileşimi üzerinde belirleyici rol oynar (Cornejo Ulloa et al., 2021; Palanisamy, 2025; Villar et al., 2024). Güncel kanıtlar, hormonal değişimlerin periodontal hastalıkların doğrudan nedeni olmadığını, mevcut biyofilm kaynaklı inflamasyonun şiddetini ve klinik yansımalarını modüle eden biyolojik düzenleyiciler olduğunu göstermektedir (Jawed & Tul Kubra Jawed, 2025).

Kadın sağlığının yaşam boyu değerlendirilmesinde periodontal dokuların sistemik sağlıktan bağımsız ele alınması doğru değildir. Gebelikten menopoza uzanan süreçte periodontal sağlığın korunması, yalnızca ağız sağlığını değil genel sağlık yönetimini de destekleyen bütüncül bir yaklaşımın parçası olarak değerlendirilmelidir. Bu doğrultuda multidisipliner iş birliğini temel alan, bireysel risk faktörlerini dikkate alan ve güncel bilimsel kanıtlarla desteklenen periodontal yaklaşımlar, kadınlara yönelik koruyucu ve tedavi edici sağlık hizmetlerinin kalitesini arttıracaktır (Gundelly et al., 2024). Endokrinoloji, jinekoloji ve periodontoloji

arasındaki iş birliğinin arttırılması, periodontal dokuların sağlığının korunmasını ve sürdürülebilmesi güçlü kılacaktır.

Kaynakça

- Alayash, Z., Baumeister, S. E., Reckelkamm, S. L., Holtfreter, B., Kocher, T., Baurecht, H., Ehmke, B., & Nolde, M. (2023). Association between total body bone mineral density and periodontitis: A Mendelian randomization study. *J Periodontol*, 94(6), 777-784.
<https://doi.org/10.1002/jper.22-0249>
- Ali, I., Patthi, B., Singla, A., Gupta, R., Dhama, K., Niraj, L. K., Kumar, J. K., & Prasad, M. (2016). Oral health and oral contraceptive-is it a Shadow behind Broad Day light? A systematic review. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 10(11), ZE01.
- Arias-Herrera, S., Bascones-Ilundian, C., & Bascones-Martínez, A. (2019). Difference in the expression of inflammatory mediators in gingival crevicular fluid in postmenopausal patients with chronic periodontitis with and without menopausal hormone therapy. *European journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology: X*, 3, 100021.
- Bagheri-Hosseinabadi, Z., Taghipoor, M., & Abbasifard, M. (2026). Overlapping genetic, immune, and inflammatory mechanisms in periodontitis and autoimmune rheumatic diseases: implications for biomarker discovery and treatment. *International Immunopharmacology*, 183, 116892.
- Baser, U., Cekici, A., Tanrikulu-Kucuk, S., Kantarci, A., Ademoglu, E., & Yalcin, F. (2009). Gingival inflammation and interleukin-1 β and tumor necrosis factor-alpha levels in

- gingival crevicular fluid during the menstrual cycle. *Journal of Periodontology*, 80(12), 1983-1990.
- Bitonti, V., Perri, T., Cigni, L., Familiari, D., Vazzana, G., & Franco, R. (2025). The Association Between Periodontal Disease and Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dentistry Journal*, 13(5), 188.
- Cardoso, I. L., Fryde, M., Guimarães, M. I., & Leal, F. (2025). Impact of female hormonal changes throughout life on oral health: A scoping review. *Journal of Dental Sciences*.
- Chakraborty, B., Byemerwa, J., Krebs, T., Lim, F., Chang, C. Y., & McDonnell, D. P. (2023). Estrogen Receptor Signaling in the Immune System. *Endocr Rev*, 44(1), 117-141.
<https://doi.org/10.1210/endrev/bnac017>
- Checa-Ros, A., Hsueh, W.-C., Merck, B., González-Torres, H., Bermúdez, V., & D'Marco, L. (2024). Obesity and oral health: the link between adipokines and periodontitis. *touchREVIEWS in Endocrinology*, 20(1), 25.
- Cornejo Ulloa, P., Krom, B. P., & Van der Veen, M. H. (2021). Sex steroid hormones as a balancing factor in oral host microbiome interactions. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11, 714229.
- Dipalma, G., Inchingolo, A. M., Inchingolo, F., Palumbo, I., Riccaldo, L., Guglielmo, M., Morolla, R., Palermo, A., Marinelli, G., & Inchingolo, A. D. (2025). The precision paradigm in periodontology: a multilevel framework for tailored diagnosis, treatment, and prevention. *Journal of Personalized Medicine*, 15(9), 440.
- Figuro, E., Carrillo-de-Albornoz, A., Martín, C., Tobías, A., & Herrera, D. (2013). Effect of pregnancy on gingival

- inflammation in systemically healthy women: a systematic review. *Journal of clinical periodontology*, 40(5), 457-473.
- Genco, R. J. (1992). Host responses in periodontal diseases: current concepts. *Journal of Periodontology*, 63, 338-355.
- Genco, R. J., & Sanz, M. (2020). Clinical and public health implications of periodontal and systemic diseases: An overview. *Periodontology 2000*, 83(1), 7-13.
- Gundelly, M., Pusuluri, S. V., Koduganti, R. R., Ambati, M., Chiluveru, S., Chandaka, M., Mrunalini, G., Pusuluri, S., Sneha, C., & Chandaka, M. (2024). Precision medicine in periodontics: a literature review. *Cureus*, 16(9).
- Gül, S. N. S., Eminoğlu, D. Ö., Laloğlu, E., Aydın, T., & Dilsiz, A. (2024). Salivary and serum asprosin hormone levels in the 2018 EFP/AAP classification of periodontitis stages and body mass index status: a case-control study. *Clinical Oral Investigations*, 28(1), 91.
- Hasan, F., Tandon, A., AlQallaf, H., John, V., Sinha, M., & Gibson, M. P. (2025). Inflammatory Association between Periodontal Disease and Systemic Health. *Inflammation*, 48(6), 3763-3775. <https://doi.org/10.1007/s10753-025-02317-1>
- Jawed, S. T. M., & Jawed, K. T. K. (2025). Understanding the link between hormonal changes and gingival health in women: a review. *Cureus*, 17(6).
- Jawed, S. T. M., & Tul Kubra Jawed, K. (2025). Understanding the Link Between Hormonal Changes and Gingival Health in Women: A Review. *Cureus*, 17(6), e85270. <https://doi.org/10.7759/cureus.85270>
- Jayusman, P. A., Nasruddin, N. S., Baharin, B., Ibrahim, N. I., Ahmad Hairi, H., & Shuid, A. N. (2023). Overview on

- postmenopausal osteoporosis and periodontitis: The therapeutic potential of phytoestrogens against alveolar bone loss. *Frontiers in pharmacology*, 14, 1120457.
- Kamal, R., Dahiya, P., & Puri, A. (2012). Oral pyogenic granuloma: Various concepts of etiopathogenesis. *Journal of oral and maxillofacial pathology*, 16(1), 79-82.
- Kandaswamy, E., Lee, C. T., Gururaj, S. B., Shivanaikar, S., & Joshi, V. M. (2024). Association of adipokine levels with obesity in periodontal health and disease: A systematic review with meta-analysis and meta-regression. *Journal of Periodontal research*, 59(4), 623-635.
- Kornman, K. S., & Loesche, W. J. (1980). The subgingival microbial flora during pregnancy. *Journal of Periodontal research*, 15(2), 111-122.
- Le, Q. A., Eslick, G. D., Coulton, K. M., Akhter, R., Lain, S., Nassar, N., Yaacoub, A., Condous, G., Leonardi, M., Eberhard, J., & Nanan, R. (2022). DIFFERENTIAL IMPACT OF PERIODONTAL TREATMENT STRATEGIES DURING PREGNANCY ON PERINATAL OUTCOMES: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. *J Evid Based Dent Pract*, 22(1), 101666. <https://doi.org/10.1016/j.jebdp.2021.101666>
- Lima, R. P. E., Atanazio, A. R. S., Costa, F. O., Cunha, F. A., & Abreu, L. G. (2021). Impact of non-surgical periodontal treatment on serum TNF- α levels in individuals with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Evidence Based Dental Practice*, 21(2), 101546.
- Lomeli Martinez, S. M., Carrillo Contreras, N. G., Gómez Sandoval, J. R., Zepeda Nuño, J. S., Gomez Mireles, J. C., Varela Hernández, J. J., Mercado-González, A. E., Bayardo

- González, R. A., & Gutiérrez-Maldonado, A. F. (2023). Oral pyogenic granuloma: a narrative review. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(23), 16885.
- Machado, V., Ferreira, M., Lopes, L., Mendes, J. J., & Botelho, J. (2023). Adverse pregnancy outcomes and maternal periodontal disease: An overview on meta-analytic and methodological quality. *Journal of Clinical Medicine*, 12(11), 3635.
- Machtei, E. E., Mahler, D., Sanduri, H., & Peled, M. (2004). The effect of menstrual cycle on periodontal health. *Journal of Periodontology*, 75(3), 408-412.
- Manrique-Corredor, E. J., Orozco-Beltran, D., Lopez-Pineda, A., Quesada, J. A., Gil-Guillen, V. F., & Carratala-Munuera, C. (2019). Maternal periodontitis and preterm birth: Systematic review and meta-analysis. *Community dentistry and oral epidemiology*, 47(3), 243-251.
- Markou, E., Eleana, B., Lazaros, T., & Antonios, K. (2009). The influence of sex steroid hormones on gingiva of women. *The open dentistry journal*, 3, 114.
- Palanisamy, S. (2025). The impact of estrogen on periodontal tissue integrity and inflammation—A mini review. *Frontiers in Dental Medicine*, 6, 1455755.
- Preshaw, P. M. (2013). Oral contraceptives and the periodontium. *Periodontology 2000*, 61(1), 125-159.
- Preshaw, P. M., Chew, R. J. J., Goh, C. E., Abdulkareem, A. A., & Graves, D. T. (2026). Periodontitis and Diabetes: Mechanistic Evidence of a Circular Relationship. *Journal of Periodontal research*.

- Riggs, B. L. (2000). The mechanisms of estrogen regulation of bone resorption. *The Journal of clinical investigation*, 106(10), 1203-1204.
- Rojo, M. G., Lloret, M. R. P., & Gironés, J. G. (2024). Oral manifestations in women using hormonal contraceptive methods: a systematic review. *Clinical Oral Investigations*, 28(3), 184.
- Rutter-Locher, Z., Smith, T. O., Giles, I., & Sofat, N. (2017). Association between systemic lupus erythematosus and periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in immunology*, 8, 1295.
- Shinjo, T., & Nishimura, F. (2024). The bidirectional association between diabetes and periodontitis, from basic to clinical. *Jpn Dent Sci Rev*, 60, 15-21.
<https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2023.12.002>
- Shrivastava, S. (2024). Menopause and oral health: clinical implications and preventive strategies. *Journal of Mid-life Health*, 15(3), 135-141.
- Sinha, T., Prakash, J., Suganna Golgeri, M., Shambhulingappa Aruna, D., Sangappa Sunila, B., Channaiah Shivakumar, G., Cicciù, M., & Minervini, G. (2024). Does hormone replacement therapy impact implant osseointegration in females- A systematic review and meta-analysis. *Saudi Dent J*, 36(3), 420-427.
<https://doi.org/10.1016/j.sdentj.2023.10.021>
- Sisk, C. L., & Foster, D. L. (2004). The neural basis of puberty and adolescence. *Nature neuroscience*, 7(10), 1040-1047.
- Villar, C. C., Sloniak, M. C., Assis, J. B. d., Porto, R. C., & Romito, G. A. (2024). Unveiling sex-disparities and the

impact of gender-affirming hormone therapy on periodontal health. *Frontiers in Dental Medicine*, 5, 1430193.

Wen, X., Fu, X., Zhao, C., Yang, L., & Huang, R. (2023). The bidirectional relationship between periodontal disease and pregnancy via the interaction of oral microorganisms, hormone and immune response. *Frontiers in Microbiology*, 14, 1070917.

Zhang, Y., Feng, W., Li, J., Cui, L., & Chen, Z.-J. (2022). Periodontal disease and adverse neonatal outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Pediatrics*, 10, 799740.

BÖLÜM 3

PERİODONTAL HASTALIKLARDA POINT-OF-CARE TANI SİSTEMLERİ

Anvar DADASHOV¹

Bahtiyar Zana GÜZEL²

Mehmet Ali TUNA³

Giriş

Periodontitis, dişi destekleyen dokularda geri dönüşümsüz yıkıma yol açan kronik enflamatuvar bir hastalıktır (Kinane et al., 2017). Günümüzde tanı temel olarak periodontal cep derinliği (PPD), sondalamada kanama (BOP) ve klinik ataşman seviyesi (CAL) gibi geleneksel ölçümlere dayanmaktadır (Deng et al., 2021b). Ancak bu yöntemler, mevcut hastalık aktivitesini veya gelecekteki yıkım riskini anlık olarak göstermekten ziyade,

¹ Uzm. Dt., Atatürk Üniv. Diş Hekimliği Fak., Periodontoloji AD., enver93atu@gmail.com , ORCID: 0009-0003-0547-1936.

² Uzm. Dt., Atatürk Üniv. Diş Hekimliği Fak., Periodontoloji AD., bzanaguzel@gmail.com , ORCID: 0009-0000-9764-2373.

³ Arş. Gör., Atatürk Üniv. Diş Hekimliği Fak., Periodontoloji AD., drmalituna@gmail.com , ORCID: 0009-0008-5743-0593.

yalnızca geçmişte meydana gelmiş hasarı yansıtırlar (Ji & Choi, 2015).

Geleneksel klinik ölçümlerin bu kısıtlılığı, hekimleri anlık ve erken tanı imkânı sunan yeni araçlara yöneltmiştir. Bu doğrultuda, elde edilmesi kolay, güvenli ve non-invaziv tükürük ve ağız gargarası gibi biyolojik sıvılar ideal tanı araçları olarak öne çıkmıştır (Giannobile et al., 2009). Özellikle periodontal dokulardaki kolajen yıkımının baş aktörü olan aktif Matriks Metalloproteinaz-8 (aMMP-8) enzimi, güncel doku hasarını yansıtan en güçlü ve güvenilir biyobelirteçlerden biri olarak kabul edilmektedir (Sapna et al., 2014).

Tükürükteki aMMP-8 seviyelerini ölçmek için kullanılan standart laboratuvar testleri (ELISA, IFMA) hassas olsalar da; pahalıdırlar, zaman alıcıdırlar ve özel donanım gerektirirler (Sorsa et al., 2010a). Bu engelleri aşmak amacıyla, laboratuvara ihtiyaç duymadan hasta koltuğunda sadece birkaç dakika içinde pratik ve uygun maliyetli sonuçlar verebilen "Hasta Başı" (Point-of-Care / POCT) test sistemleri geliştirilmiştir (Deng et al., 2022). Bu bölüm; periodontolojide yeni bir dönem açan ve erken tanıyı mümkün kılan aMMP-8 odaklı POCT sistemlerinin temel prensiplerini, avantajlarını ve klinik uygulamalarını özetlemeyi amaçlamaktadır.

Periodontal Hastalıkların Tanısındaki Mevcut Yaklaşımlar

Günümüzde periodontal hastalıkların tanısı temel olarak PPD, CAL, BOP gibi klinik ölçümlere ve radyografik olarak alveoler kemik kaybının değerlendirilmesine dayanmaktadır (Salvi et al., 2008). Ancak bu geleneksel klinik yöntemlerin tanısız açıdan çok önemli kısıtlamaları bulunmaktadır (Wei et al., 2024a). İlk olarak, bu klinik ölçümlerin yapılması zaman alıcıdır ve uygulanması zordur. En kritik kısıtlılık ise, bu parametrelerin

mevcut hastalık aktivitesini veya gelecekteki ilerleme riskini göstermekten ziyade, yalnızca geçmişte meydana gelmiş olan doku yıkımının sonuçlarını yansıtmalarıdır (Ji & Choi, 2015; Sorsa et al., 1999). Ayrıca bu geleneksel ölçümler, başlangıç aşamasındaki periodontitisi tespit edebilecek yeterli hassasiyete ve teknolojik kesinliğe sahip değildir (Deng et al., 2021b; Wei et al., 2024a).

Point-of-Care Testleri

Geleneksel klinik tanı yöntemlerinin aktif doku yıkımını anlık olarak belirlemedeki yetersizlikleri ve zaman alıcı doğası, klinisyenleri yeni nesil, hızlı ve pratik tanı araçları aramaya itmiştir (He et al., 2018). Tükürük ve diş eti oluşu sıvısı (DOS); güvenli, non-invaziv olması ve hastaya minimum rahatsızlık vererek defalarca elde edilebilmesi nedeniyle hastalık taramasında ideal biyolojik sıvılar olarak öne çıkmıştır (Giannobile et al., 2009). Özellikle periodontal dokulardaki kolajen yıkımının temel sorumlusu olan MMP-8 ve aMMP-8, periodontal hastalığın aktivitesini ve doku hasarını yansıtan son derece güçlü biyobelirteçler olarak tanımlanmıştır (Arias-Bujanda et al., 2020; Zhang et al., 2018).

Tükürük veya DOS bu biyobelirteçlerin seviyelerini ölçmek için ELISA ve IFMA gibi laboratuvar tabanlı altın standart yöntemler mevcuttur (Johnson et al., 2016; Sorsa et al., 2010a, 2010b). Ancak bu teknikler oldukça hassas olmalarına rağmen pahalıdır, sonuç vermeleri uzun zaman alır ve özel eğitilmiş personel ile laboratuvar donanımı gerektirir. Bu zorluklar, söz konusu laboratuvar yöntemlerinin günlük rutin diş hekimliği pratiğine entegre edilmesini ve hızlı tarama yapılmasını büyük ölçüde engellemektedir (Lorenz et al., 2017).

Bu engelleri aşmak ve hekimlerin karşılanmamış ihtiyacını gidermek amacıyla, laboratuvar ortamına ihtiyaç duymadan hastanın yanında sadece birkaç dakika içinde hızlı, uygun maliyetli ve kullanımı kolay sonuçlar verebilen "Point-of-Care" (POCT) cihazlarına ihtiyaç duyulmuştur (Ji & Choi, 2015). Buna ek olarak POCT cihazları sadece diş hekimleri tarafından değil; periodontitisin diyabet, romatoid artrit ve kardiyovasküler rahatsızlıklar gibi sistemik hastalıklarla olan güçlü ilişkisi göz önüne alındığında, tıp doktorları tarafından da risk altındaki bireylerin hızlıca taranıp uzmanlara yönlendirilmesi amacıyla kolaylıkla kullanılabilir (Berg et al., 2011; Şurlin et al., 2014; Tchetverikov et al., 2004).

Point-of-Care Tanı Testlerinin Temel Prensipleri

Point-of-Care veya hasta başı testleri; merkezi bir laboratuvar ortamına, büyük cihazlara veya uzun prosedürlere ihtiyaç duyulmadan, doğrudan hastanın bakımı sırasında ve bulunduğu yerde (hasta yatağında, doktor ofisinde, diş hekimi koltuğunda veya hastanın evinde) gerçekleştirilen tıbbi tanı testleridir (Song et al., 2014). Periodontolojide bu testler, hastadan tamamen ağrısız ve güvenli bir şekilde alınan tükürük veya ağız gibi non-invaziv biyolojik sıvıların kullanılmasıyla gerçekleştirilir (Gangbar et al., 1990; Sorsa et al., 2010a). Temel çalışma prensibi olarak POCT cihazları, örneğin doku yıkımının ana belirteci olan aMMP-8 enzimini tespit edebilmek için spesifik monoklonal antikorlar içeren immünokromatografik bir test şeridi kullanır (Lorenz et al., 2017). Alınan biyolojik örnek bu test şeridine damlatılır ve aMMP-8 enzimi tespit edildiğinde özel partiküllerle reaksiyona girerek testin sonucunu belirler. Bu reaksiyon daha sonra bir dijital okuyucu (örneğin ORALyzer) aracılığıyla değerlendirilerek hücresel yıkımın boyutu hakkında kantitatif veya renk değişimine dayalı kalitatif veriler sunar (Deng et al., 2021a).

POCT cihazlarının, periodontolojide altın standart kabul edilen ancak pratik olmayan geleneksel laboratuvar (ELISA veya IFMA) yöntemlerine kıyasla çok önemli avantajları bulunmaktadır:

1. Hız: Test sonuçlarının alınması için numunelerin bir laboratuvara gönderilmesine ve günlerce beklenmesine gerek yoktur; sonuçlar hasta henüz koltuktayken sadece birkaç dakika (örneğin 5-6 dakika) içinde elde edilir (Deng et al., 2021a; Lorenz et al., 2017).
2. Uygun Maliyet ve Pratiklik: Karmaşık laboratuvar altyapılarına veya özel eğitilmiş, uzman laboratuvar personeline ihtiyaç duyulmaz. Test işlemi, standart bir diş hekimi asistanı tarafından bile kolaylıkla ve uygun maliyetlerle uygulanabilir (Domokos et al., 2024).
3. Konfor ve Güvenlik: Kan örneği alınması veya dişeti oluğuna kağıt yerleştirilmesi gibi işlemlere kıyasla, tükürük veya gargara ile örnek almak hastalar için tamamen ağrısız ve risksizdir. Bu durum, kan yoluyla bulaşan hastalık riskini ortadan kaldırarak hem sağlık personeli için güvenli bir çalışma ortamı sunar hem de hastaların muayene kaygısını ciddi oranda azaltır (Lee & Wong, 2009).
4. Kullanıcı Dostu Tasarım: Dünya Sağlık Örgütü'nün "REASSURED" kriterleriyle de uyumlu olan bu test cihazları; sağlam, hızlı, hassas, spesifik ve karmaşık donanımlar gerektirmeden son kullanıcıya (hekim veya hasta) doğrudan bilgi ulaştıracak pratikliktedir (Lee & Wong, 2009).

Periodontolojide kullanım amacı POCT cihazlarının klinik peridontoloji pratiğine entegre edilmesinin ve kullanılmasının temel amaçları şunlardır:

- a. Erken Teşhis ve Taramalar: Doku yıkımının erken habercisi olan aMMP-8 gibi belirteçlerin tespit edilmesi sayesinde, periodontal hastalıklar henüz klinik olarak geri dönülmez hasarlara yol açmadan hücresel boyutta çok erken aşamalarda saptanabilir (Domokos et al., 2024).
- b. Hastalık Aktivitesini ve Tedavi Yanıtını İzleme: Mevcut klinik ölçümler genellikle geçmişte meydana gelmiş yıkımı yansıtırken, hasta başı cihazları ile o anki aktif doku yıkımı izlenebilir. Ayrıca cerrahi veya cerrahi olmayan periodontal tedavilerin ardından, dokulardaki inflamasyonun başarıyla durdurulup durdurulmadığı koltuk başında anında takip edilebilir (Salvi et al., 2008).
- c. Kişiselleştirilmiş Tedavi ve Koruma: Bireye özgü ve anlık risk değerlendirmesi yapılmasına olanak tanıyarak kişiselleştirilmiş tedavi planları oluşturulmasını sağlar; böylece hastalar için "aşırı tedavi" (over-treatment) veya "yetersiz tedavi" (under-treatment) riskleri en aza indirgenmiş olur (Deng et al., 2022). Epidemiyolojik çalışmalarda tam ağız muayenelerinin zaman alıcı doğasına kıyasla çok verimli bir risk belirleme aracıdır (Wei et al., 2024a).
- d. Sistemik Sağlık ile Entegrasyon: Periodontitisin diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, romatoid artrit ve hamilelik komplikasyonları gibi sistemik durumlarla çift yönlü güçlü bir ilişkisi vardır. POCT cihazlarının kullanımı sadece diş hekimleriyle sınırlı kalmaz; özel diş hekimliği uzmanlığı

olmayan tıp doktorları (kardiyologlar, diyabetologlar veya jinekologlar) tarafından da kullanılarak, risk altındaki hastaların tespit edilip zamanında diş hekimine yönlendirilmesi sağlanır (Tchetverikov et al., 2004).

Periodontolojide Kullanılan Tükürük Point-of-Care Testleri

Tükürük, içerdiği zengin biyobelirteç havuzu sayesinde periodontitisin POCT tespit edilmesi için ideal bir temel oluşturur. Periodontal hastalıkların patogenezi sırasında ortaya çıkan inflamasyon, yumuşak doku yıkımı ve kemik hasarına ait izler, tükürük tabanlı hızlı test sistemleri ile anlık olarak saptanabilmektedir (Sorsa et al., 2010a). Periodontolojide POCT cihazlarıyla en sık ölçülen ve potansiyeli en yüksek olan tükürük biyobelirteçleri şunlardır:

aMMP-8, periodontal dokulardaki tip I kolajen yıkımının temel sorumlusu olan nötrofil kaynaklı ana enzimdir ve doku hasarının güncel aktivitesini yansıtan en güçlü klinik göstergelerden biri olarak kabul edilir. Hastalığın ilerlemesiyle orantılı olarak tükürükteki seviyesi belirgin şekilde artar (Aro et al., 2017; Sorsa et al., 2010b). Günümüzde PerioSafe® ve PerioMarker® gibi ticari POCT cihazları, tükürük ve ağız sıvısı örneklerindeki aMMP-8 seviyelerini immünokromatografik yanal akış şeritleriyle 10, 20 veya 25 ng/mL gibi diagnostik eşik değerlerde, klinik pratiklikte ölçebilmektedir (Deng et al., 2021a; Schmalz et al., 2019). Yapılan güncel meta-analizler, tükürük aMMP-8 POCT cihazlarının periodontiti tespit etmede %63 duyarlılık ve %84 özgüllük ile oldukça iyi bir tanısal doğruluk sunduğunu göstermektedir (Deng et al., 2021b).

IL-1 β periodontal patogeneizde bakteri biyofilm uyarısına karşı üretilen erken dönem inflamatuvar yanıtı yansıtan çok güçlü

bir pro-inflamatuar sitokindir (Tobón-Arroyave et al., 2008). Periodontal cepteki kemik yıkımını ve doku hasarını uyaran ana araçlardan biridir ve hastalıklı bireylerin tükürüğünde sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı derecede yüksek seviyelerde bulunur. Teknoloji alanındaki son gelişmelerle birlikte, mikroakışkan ve çip-üstü-laboratuvar tabanlı optik POCT sistemleri; IL-1 β 'yı aMMP-8 ve CRP ile birlikte eşzamanlı olarak tek bir platformda büyük bir hassasiyetle ölçebilecek düzeye ulaşmıştır (Isaza-Guzmán et al., 2015).

MMP-9 veya diğer adıyla jelatinaz B, periodontal hastalıkların ilerlemesi sırasında yumuşak doku yıkımı ve matriks bozunumu ile doğrudan ilişkili olan bir diğer önemli konak kaynaklı enzimdir (Górska & Nędzi-Góra, 2006). Araştırmalar, tükürükteki MMP-9 seviyelerini hasta koltuğunda hızlıca analiz eden yanal akış POCT testlerinin geliştirildiğini göstermektedir. Elde edilen veriler, bir MMP-9 hasta başı testinin, hastaların demografik özellikleri ve yaşam tarzı faktörleriyle birlikte değerlendirildiğinde periodontitis riskinin doğru tespit edilmesini önemli ölçüde desteklediğini kanıtlamıştır (Sukriti et al., 2020).

Periodontitisin karmaşık ve çok faktörlü doğası, birden fazla biyobelirtecin bir arada değerlendirilmesini gerektirebilir. aMMP-8, IL-1 β ve MMP-9 dışında, POCT cihazlarının hedefine giren diğer önemli tükürük biyobelirteçleri üç ana gruba ayrılabilir:

1. İnflamatuar ve Yumuşak Doku Yıkım Belirteçleri: TNF- α , IL-6, CRP, LDH ve AST doku nekrozu ve inflamasyonun göstergeleri arasındadır (Miller et al., 2006). Günümüzde "IMPOD" (Integrated Microfluidic Platform for Oral Diagnostics) gibi entegre POCT cihazları tükürükteki TNF- α , IL-6 ve

CRP gibi belirteçleri sadece 10 dakikadan daha kısa bir sürede ölçebilmektedir (Ji & Choi, 2015).

2. Kemik Yıkım Belirteçleri: ALP, OPG, RANKL ve tükürük kalsiyumu alveoler kemik rezorpsiyon dinamiklerini yansıtan potansiyel belirteçlerdir (Totan et al., 2006).
3. Bakteri Kaynaklı Biyobelirteçler: Konağın bağışıklık yanıtı haricinde, *P. gingivalis*, *P. intermedia* ve *T. forsythia* gibi majör periodontopatojen bakterilere ait spesifik DNA dizilimleri veya dipeptidil peptidaz enzim aktiviteleri de genetik/mikrobiyal bazlı çip tabanlı POCT sistemleriyle dakikalar içinde tespit edilebilmektedir (Sawamoto et al., 2005).

Klinik Uygulamalar

Point-of-Care test cihazlarının, özellikle tükürük ve DOS analizlerinin, periodontolojinin günlük klinik pratiğine entegrasyonu dört ana alanda çığır açıcı yenilikler sunmaktadır:

Erken tanı periodontal hastalıklar çoğu zaman semptom vermeden sinsi bir şekilde ilerler ve hastalar genellikle alveolar kemik kaybı gibi geri dönüşümsüz hasarlar oluşuktan sonra tedavi arayışına girerler(Arias-Bujanda et al., 2020). Geleneksel tanı yöntemleri (sondalama ve radyografi) yalnızca doku yıkımı geliştikten sonra bu durumu tespit edebilirken; tükürükte ölçülen aMMP-8 seviyeleri hücresel düzeydeki inflamasyonun çok erken bir göstergesidir. Bu sayede klinik olarak henüz herhangi bir ataşman veya kemik kaybı gözlemlenmeden hücresel düzeydeki hastalık başlangıcı saptanabilir (Sackmann et al., 2014). Erken tanı,

hekimlerin hastalara zamanında müdahale etmesine, koruyucu uygulamaları devreye sokmasına ve tedavi başarı şansını en üst düzeye çıkarmasına olanak tanır (Deng et al., 2021b).

Hastalık aktivitesi periodontitis, sürekli ve doğrusal bir şekilde ilerleyen bir hastalık değildir; aksine, spesifik bölgelerde meydana gelen aktif yıkım atakları ve bunları takip eden duraklama veya onarım dönemleri ile epizodik bir karakter sergiler. Mevcut klinik parametreler, o anki aktif doku yıkımından ziyade, sadece geçmişte gerçekleşmiş olan sekelleri gösterir (Salvi et al., 2008). Ancak aMMP-8 doğrudan güncel periodontal doku yıkım aktivitesini yansıttığı için, o anki hastalık aktivitesinin objektif ve anlık bir göstergesidir (Mäntylä et al., 2003). Tükürük ve DOS'deki yüksek aMMP-8 seviyelerinin artmış cep derinliği, BOP ve artmış güncel doku yıkımı ile güçlü bir pozitif korelasyona sahip olduğu birçok güncel çalışmada gösterilmiştir (Deng et al., 2021a; Wei et al., 2024a).

Tedavi takibi cerrahi veya cerrahi olmayan periodontal tedavilerin temel amacı, inflamasyonu kontrol altına almak ve doku yıkımını durdurmaktır (Saqib et al., 2021). Başarılı bir tedavi sonrasında, cep derinliği ve kanama gibi klinik parametrelerdeki iyileşmeye paralel olarak tükürük ve DOS'daki MMP-8 seviyelerinin de anlamlı bir şekilde, sağlıklı bireylerin seviyelerine kadar düştüğü bilimsel olarak kanıtlanmıştır (Lang & Bartold, 2018). Hasta başı testleri, idame fazındaki hastaların tedavilerine verdikleri yanıtın biyokimyasal olarak izlenmesinde kullanılabilir. Tedavi sonrası elde edilen başlangıçtaki klinik başarının uzun dönemde stabilitesini koruyup korumadığını veya hastalığın nüks edip etmediğini hızlı, objektif ve ağrısız bir şekilde takip etmek POCT sistemleri ile mümkündür (Deng et al., 2022).

MMP-8 (kolajenaz-2) enziminin doku yıkımındaki kilit rolü yalnızca doğal dişlerin etrafındaki periodontal dokularla sınırlı değildir; aynı mekanizma dental implantların çevresindeki destek dokuların yıkımıyla karakterize olan peri-implantitis için de geçerlidir. Araştırmalar, peri-implant oluğu sıvısında (PISF) aktif peri-implantitis lezyonlarının ilerlemesiyle ilişkili olarak MMP-8 düzeylerinin oldukça yüksek oranlarda ve aMMP-8 bulunduğunu göstermiştir (Deng et al., 2022). Bu nedenle, aMMP-8 tespiti yapan immünokromatografik şeritlere dayalı hasta başı testleri, implant çevresi dokuların sağlığını izlemek, aktif peri-implant doku yıkımını çok erken aşamalarda tespit etmek ve uygulanan peri-implantitis tedavilerinin etkinliğini koltuk başında takip etmek için başarıyla kullanılabilir (Deng et al., 2021a).

Güncel Ticari Test Sistemleri

Periodontal ve peri-implant hastalıkların tanısında doku yıkımının ana belirteci olan aMMP-8 enzimini anlık olarak tespit etmek amacıyla çeşitli ticari POCT test sistemleri geliştirilmiştir. Bu sistemlerin temel amacı; laboratuvar yöntemlerinin (ELISA veya IFMA gibi) getirdiği yüksek maliyet, günlerce süren zaman kaybı ve uzman personel gereksinimini ortadan kaldırarak, klinik pratikte hızlı, güvenilir ve non-invaziv bir risk analizi sunmaktır (Gubala et al., 2012; Sorsa et al., 2010a). Günümüzde bilimsel çalışmalarla tanısallık doğruluğu kanıtlanmış ve periodontolojide kendine yer edinmiş başlıca ticari sistemler arasında PerioSafe®, ImplantSafe® ve bu testlerin okuyucusu olan ORALyzer® bulunmaktadır.

PerioSafe®, temel olarak hastadan alınan tükürük veya ağız sıvısı örneklerinde aMMP-8 konsantrasyonunu tespit etmek için

kullanılan, immünokromatografik yanal akış prensibiyle çalışan ticari bir test kitidir. Alınan biyolojik örnekteki aMMP-8 enzimi, test şeridi üzerindeki lateks partikülleri ve özel monoklonal antikorlarla reaksiyona girerek yaklaşık 5-6 dakika gibi kısa bir sürede hasta koltuğunda sonuç vermektedir (Deng et al., 2021a, 2022; Keskin et al., 2023). Ticari pazarda bulunan PerioMarker® gibi bazı sistemler sonucun eşik değerin altında veya üstünde olduğunu test şeridi üzerinde sadece tek veya çift çizgi ile göstererek kalitatif bir sonuç verirken; PerioSafe® sistemi dijital bir cihazla entegre kullanıldığında kantitatif analiz olanağı da sağlar (Wei et al., 2024a). Klinik çalışmalarda, PerioSafe® testinin periodontitis teşhisi için genellikle 10 ng/mL, 20 ng/mL veya 25 ng/mL gibi aMMP-8 konsantrasyonlarını diagnostik eşik değeri olarak kabul ettiği bildirilmektedir (Izadi Borujeni et al., 2015; Schmalz et al., 2019).

ImplantSafe® periodontal dokularda tip I kolajen yıkımına yol açan aMMP-8 enzimi, dişlere ek olarak dental implantların çevresindeki destek dokuların enflamatuvar yıkımıyla karakterize olan peri-implantitis durumunda da kilit bir patojenik rol oynamaktadır (Al-Majid et al., 2018). İmplantSafe® konsepti; diş eti oluşu sıvısı yerine, doğrudan implant çevresi oluşu sıvısından alınan numunelerle çalışarak peri-implant doku sağlığını izlemek için adapte edilmiştir. Bu test sayesinde klinisyenler; henüz radyografik olarak kemik kaybı gözlemlenmeden hücresel düzeyde aktif peri-implantitis lezyonlarının varlığını erken dönemde teşhis edebilir, hastalığın gidişatını ve uygulanan peri-implant tedavilerin klinik başarısını laboratuvar analizine gerek kalmadan anlık olarak değerlendirebilirler (Al-Majid et al., 2018).

ORALyzer®, PerioSafe® test şeritlerindeki biyokimyasal reaksiyonun renk yoğunluğunu optik olarak analiz ederek, aMMP-8 seviyesini doğrudan kantitatif bir veriye dönüştüren dijital okuyucu

bir cihazdır (Deng et al., 2021a; Keskin et al., 2023). Uygulanan test çubuğu cihaza yerleştirildiğinde, ORALyzer® test çizgisindeki reaksiyonu okur ve ekranda kesin bir rakamsal aMMP-8 konsantrasyon değeri sunar (örneğin eşik değeri olan 10 ng/mL'nin aşıldığı durumlarda spesifik bir sayısal değer gösterir). Dijital okuyucunun sağladığı bu sayısal veri, hekimlere anlık hastalık aktivitesinin veya doku yıkımının şiddeti hakkında daha objektif bir ölçüm sunarak; durumun "sağlıklı", "aktif yıkım riski (gingivitis/erken periodontitis)" veya "şiddetli enflamatuvar doku yıkımı" şeklinde hassasça sınıflandırılmasına imkân tanır. Bu teknoloji, hastaların diş hekimliği dışındaki tıbbi kliniklerde de taranmasını kolaylaştırarak, interdisipliner sevklerin daha güvenilir ve doğru bir şekilde yapılmasına katkıda bulunmaktadır (Wei et al., 2024b).

Kısıtlılıklar ve Gelecek Perspektifi

POCT tükürük aMMP-8 testlerinin periodontal hastalıkların tanısında devrim niteliğinde avantajları bulunmasına rağmen, günümüzde aşılması gereken bazı metodolojik, biyolojik ve teknolojik kısıtlılıkları bulunmaktadır:

- a. Bölgeye Özgü Ölçüm Yapılamaması: Tükürük ve ağız sıvısı ile yapılan testler, ağızdaki genel inflamasyon yükünü yansıtır ancak hangi dişte veya hangi periodontal cepte aktif yıkım olduğunu gösteremez (Kraft-Neumärker et al., 2012).
- b. Tanısal Eşik Değerler ve Cihaz Limitleri: POCT cihazlarının saptama alt sınırının olması (örneğin 10 ng/mL) veya farklı firmaların farklı diagnostik eşik değerler (10, 20 veya 25 ng/mL) kullanması, tanısal doğruluk oranlarında ve klinik standardizasyonda dalgalanmalara neden olmaktadır (Wei et al., 2024b).

- c. Kapsamlı Diş Kayıpları: Tükürük ve ağız sıvısındaki aMMP-8 seviyeleri, dişlerin etrafındaki DOS beslenir. Hastada çok sayıda diş eksikliği olması (kapsamlı diş kaybı), toplam DOS hacmini azaltacağı için test sonuçlarında aMMP-8 düzeylerinin olduğundan düşük çıkmasına (yanlış negatiflik) neden olabilir (Deng et al., 2021a).
- d. Fizyolojik ve Sistemik Karıştırıcı Faktörler: Tükürükteki biyobelirteç konsantrasyonları; yaş, bağışıklık yanıtını ve MMP-8/TIMP-1 dengesini bozan sigara kullanımı veya diyabet gibi sistemik hastalıklar gibi karıştırıcı faktörlerden etkilenebilir (Gursoy et al., 2010; Zappacosta et al., 2011).
- e. Literatürdeki Heterojenlik: POCT cihazlarını inceleyen birçok çalışmada vaka-kontrol dizaynının kullanılması, örneklem boyutlarının küçük olması ve periodontitis tanımı için evrensel olmayan farklı klinik kriterlerin benimsenmiş olması, elde edilen tanısal doğruluk oranlarında çalışmalar arası heterojenliğe yol açabilmektedir (Wei et al., 2024a).

Periodontal teşhiste biyobelirteçlerin klinik rutine tam anlamıyla entegre olabilmesi için gelecekte odaklanılacak yenilikçi yaklaşımlar ve araştırma alanları şunlardır:

1. Çoklu Biyobelirteç ve Çip Tabanlı Paneller: Yanlış pozitif ve negatifleri en aza indirmek için aMMP-8'in diğer konak ve bakteri belirteçleriyle kombinasyonları hedeflenmektedir. Gelecekte, "akut" atak evresini belirleyen aMMP-8 ile "kronik" doku yıkım evresini gösteren MMP-13, IL-1 β ve CRP gibi belirteçlerin çip tabanlı laboratuvar (lab-on-a-chip, LOC) sistemlerinde tek bir test çubuğunda

eşzamanlı olarak ölçülebilmesi planlanmaktadır (Ji & Choi, 2015).

2. Bütünleşik Risk Analizi Algoritmaları: aMMP-8 POCT testinin tek başına kesin bir tanı aracı olmaktan ziyade; hastanın yaşı, sigara kullanım durumu gibi diğer demografik risk faktörleriyle veya hassas klinik tarama yöntemleriyle birleştirilerek kullanılacağı algoritmaya dayalı tanı modellerine geçiş yapılması öngörülmektedir (Deng et al., 2021a).
3. Klinik Sınıflandırmaya Resmi Entegrasyon: Bilimsel verilerin güçlenmesiyle birlikte, aMMP-8 testinin Güncel (2017) Periodontal Hastalıklar Sınıflandırmasındaki "Evreleme" ve "Derecelendirme" sistemlerine resmi bir objektif parametre olarak adapte edilmesi en büyük hedeflerden biridir (Domokos et al., 2024).
4. Uluslararası Konsorsiyumlar ve Standardizasyon: Test protokolleri, örnek toplama yöntemleri ve klinik hastalık tanımlamalarındaki tutarsızlıkları gidermek amacıyla Uluslararası Tükürük Biyobelirteçleri Konsorsiyumu (ICSBP) gibi yapıların kurulması cihazların standardizasyonunu hızlandıracaktır (Ji & Choi, 2015).
5. İnterdisipliner Tıp Alanlarına Yayılım: Kullanım kolaylığı sağlayan bu hızlı testlerin sadece diş hekimleri tarafından değil; romatologlar, diyabetologlar, kardiyologlar ve jinekologlar gibi tıp uzmanları tarafından da risk altındaki bireylerin tespit edilip erken dönemde diş hekimlerine yönlendirilmesi amacıyla tıp kliniklerinde rutin bir araca dönüşmesi beklenmektedir (Lorenz et al., 2017).

Sonuç

Periodontitis, yetişkinlerde diş kaybının başlıca nedenlerinden biri olan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Geleneksel klinik yöntemlerin aktif doku yıkımını erken dönemde gösterememesi, yeni tanı yaklaşımlarına olan gereksinimi artırmıştır. Bu kapsamda, tükürük ve DOS gibi non-invaziv biyolojik sıvıların analizi önem kazanmış, özellikle aMMP-8 aktif periodontal doku yıkımını yansıtan güvenilir bir biyobelirteç olarak öne çıkmıştır.

aMMP-8'i hedefleyen POCT, kısa sürede hızlı, güvenilir ve uygun maliyetli sonuçlar sağlayarak periodontal ve peri-implant hastalıkların erken tanısı ile tedavi takibini kolaylaştırmaktadır. Ayrıca bu testler, biyobelirteç verilerinin 2017 Periodontal Hastalıklar Sınıflandırması'nın evreleme ve derecelendirme sistemiyle birlikte değerlendirilmesine katkı sunmaktadır. Periodontitisin diyabet ve kardiyovasküler hastalıklarla olan ilişkisi dikkate alındığında, POCT cihazları hem diş hekimliği hem de tıp alanında önemli bir tarama ve risk değerlendirme aracı olarak gelecekte rutin klinik uygulamada daha geniş yer bulması beklenen yenilikçi teknolojiler arasında yer almaktadır.

Kaynakça

- Al-Majid, A., Alassiri, S., Rathnayake, N., Tervahartiala, T., Gieselmann, D. R., & Sorsa, T. (2018). Matrix metalloproteinase-8 as an inflammatory and prevention biomarker in periodontal and peri-implant diseases. In *International Journal of Dentistry* (Vol. 2018). Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2018/7891323>
- Arias-Bujanda, N., Regueira-Iglesias, A., Balsa-Castro, C., Nibali, L., Donos, N., & Tomás, I. (2020). Accuracy of single molecular biomarkers in saliva for the diagnosis of periodontitis: A systematic review and meta-analysis. In *Journal of Clinical Periodontology* (Vol. 47, pp. 2–18). Blackwell Munksgaard. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13202>
- Aro, K., Wei, F., Wong, D. T., & Tu, M. (2017). Saliva liquid biopsy for point-of-care applications. In *Frontiers in Public Health* (Vol. 5). Frontiers Media S. A. <https://doi.org/10.3389/FPUBH.2017.00077>
- Berg, G., Miksztowicz, V., & Schreier, L. (2011). Metalloproteinases in metabolic syndrome. In *Clinica Chimica Acta* (Vol. 412, pp. 1731–1739). <https://doi.org/10.1016/j.cca.2011.06.013>
- Deng, K., Pelekos, G., Jin, L., & Tonetti, M. S. (2021a). Diagnostic accuracy of a point-of-care aMMP-8 test in the discrimination of periodontal health and disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 48, 1051–1065. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13485>
- Deng, K., Pelekos, G., Jin, L., & Tonetti, M. S. (2021b). Diagnostic accuracy of self-reported measures of periodontal disease: A clinical validation study using the 2017 case definitions. *Journal of Clinical Periodontology*, 48, 1037–1050. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13484>

- Deng, K., Wei, S., Xu, M., Shi, J., Lai, H., & Tonetti, M. S. (2022). Diagnostic accuracy of active matrix metalloproteinase-8 point-of-care test for the discrimination of periodontal health status: Comparison of saliva and oral rinse samples. *Journal of Periodontal Research*, 57, 768–779.
<https://doi.org/10.1111/jre.12999>
- Domokos, Z., Simon, F., Uhrin, E., Szabó, B., Váncsa, S., Varga, G., Hegyi, P., Kerémi, B., & Németh, O. (2024). Evaluating salivary MMP-8 as a biomarker for periodontal diseases: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon*, 10, e40402.
<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e40402>
- Gangbar, S., Overall, C. M., McCulloch, C. A. G., & Sodek, J. (1990). Identification of polymorphonuclear leukocyte collagenase and gelatinase activities in mouthrinse samples: Correlation with periodontal disease activity in adult and juvenile periodontitis. *Journal of Periodontal Research*, 25, 257–267. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.1990.tb00914.x>
- Giannobile, W. V., Beikler, T., Kinney, J. S., Ramseier, C. A., Morelli, T., & Wong, D. T. (2009). Saliva as a diagnostic tool for periodontal disease: Current state and future directions. *Periodontology 2000*, 50, 52–64.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2008.00288.x>
- Górska, R., & Nędzi-Góra, M. (2006). The effects of the initial treatment phase and of adjunctive low-dose doxycycline therapy on clinical parameters and MMP-8, MMP-9, and TIMP-1 levels in the saliva and peripheral blood of patients with chronic periodontitis. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 54, 419–426.
<https://doi.org/10.1007/s00005-006-0047-6>
- Gubala, V., Harris, L. F., Ricco, A. J., Tan, M. X., & Williams, D. E. (2012). Point of care diagnostics: Status and future. In

Analytical Chemistry (Vol. 84, pp. 487–515).

<https://doi.org/10.1021/ac2030199>

Gursoy, U. K., Könönen, E., Pradhan-Palikhe, P., Tervahartiala, T., Pussinen, P. J., Suominen-Taipale, L., & Sorsa, T. (2010). Salivary MMP-8, TIMP-1, and ICTP as markers of advanced periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 37, 487–493. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2010.01563.x>

He, W., You, M., Wan, W., Xu, F., Li, F., & Li, A. (2018). Point-of-Care Periodontitis Testing: Biomarkers, Current Technologies, and Perspectives. In *Trends in Biotechnology* (Vol. 36, pp. 1127–1144). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2018.05.013>

Isaza-Guzmán, D. M., Cardona-Vélez, N., Gaviria-Correa, D. E., Martínez-Pabón, M. C., Castaño-Granada, M. C., & Tobón-Arroyave, S. I. (2015). Association study between salivary levels of interferon (IFN)-gamma, interleukin (IL)-17, IL-21, and IL-22 with chronic periodontitis. *Archives of Oral Biology*, 60, 91–99. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2014.09.002>

Izadi Borujeni, S., Mayer, M., & Eickholz, P. (2015). Activated matrix metalloproteinase-8 in saliva as diagnostic test for periodontal disease? A case–control study. *Medical Microbiology and Immunology*, 204, 665–672. <https://doi.org/10.1007/s00430-015-0413-2>

Ji, S., & Choi, Y. (2015). Point-of-care diagnosis of periodontitis using saliva: Technically feasible but still a challenge. In *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* (Vol. 5). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2015.00065>

Johnson, N., Ebersole, J. L., Kryscio, R. J., Danaher, R. J., Dawson, D., Al-Sabbagh, M., & Miller, C. S. (2016). Rapid assessment of salivary MMP-8 and periodontal disease using

- lateral flow immunoassay. *Oral Diseases*, 22, 681–687.
<https://doi.org/10.1111/odi.12521>
- Keskin, M., Rintamarttunen, J., Gülçiçek, E., Räisänen, I. T., Gupta, S., Tervahartiala, T., Pätälä, T., & Sorsa, T. (2023). A Comparative Analysis of Treatment-Related Changes in the Diagnostic Biomarker Active Metalloproteinase-8 Levels in Patients with Periodontitis. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 13. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13050903>
- Kinane, D. F., Stathopoulou, P. G., & Papapanou, P. N. (2017). Periodontal diseases. In *Nature Reviews Disease Primers* (Vol. 3). Nature Publishing Group.
<https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.38>
- Kraft-Neumärker, M., Lorenz, K., Koch, R., Hoffmann, T., Mäntylä, P., Sorsa, T., & Netuschil, L. (2012). Full-mouth profile of active MMP-8 in periodontitis patients. *Journal of Periodontal Research*, 47, 121–128.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2011.01416.x>
- Lang, N. P., & Bartold, P. M. (2018). Periodontal health. In *Journal of periodontology* (Vol. 89, pp. S9–S16). NLM (Medline). <https://doi.org/10.1002/JPER.16-0517>
- Lee, Y. H., & Wong, D. T. (2009). Saliva: An emerging biofluid for early detection of diseases. In *American Journal of Dentistry* (Vol. 22, pp. 241–248).
- Lorenz, K., Keller, T., Noack, B., Freitag, A., Netuschil, L., & Hoffmann, T. (2017). Evaluation of a novel point-of-care test for active matrix metalloproteinase-8: agreement between qualitative and quantitative measurements and relation to periodontal inflammation. *Journal of Periodontal Research*, 52, 277–284. <https://doi.org/10.1111/jre.12392>
- Mäntylä, P., Stenman, M., Kinane, D. F., Tikanoja, S., Luoto, H., Salo, T., & Sorsa, T. (2003). Gingival crevicular fluid

- collagenase-2 (MMP-8) test stick for chair-side monitoring of periodontitis. *Journal of Periodontal Research*, 38, 436–439. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0765.2003.00677.x>
- Miller, C. S., King, C. P., Langub, M. C., Kryscio, R. J., & Thomas, M. V. (2006). Salivary biomarkers of existing periodontal disease: A cross-sectional study. *Journal of the American Dental Association*, 137, 322–329. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2006.0181>
- Sackmann, E. K., Fulton, A. L., & Beebe, D. J. (2014). The present and future role of microfluidics in biomedical research. In *Nature* (Vol. 507, pp. 181–189). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nature13118>
- Salvi, Lindhe, & Lang. (2008). *Examination of patients with periodontal disease*. Oxford: Munksgaard.
- Sapna, G., Gokul, S., & Bagri-Manjrekar, K. (2014). Matrix metalloproteinases and periodontal diseases. In *Oral Diseases* (Vol. 20, pp. 538–550). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/odi.12159>
- Saquist, S. A., AlQahtani, N. A., Ahmad, I., Arora, S., Asif, S. M., Javali, M. A., & Nisar, N. (2021). Synergistic antibacterial activity of herbal extracts with antibiotics on bacteria responsible for periodontitis. *Journal of Infection in Developing Countries*, 15, 1685–1693. <https://doi.org/10.3855/JIDC.14904>
- Sawamoto, Y., Sugano, N., Tanaka, H., & Ito, K. (2005). Detection of periodontopathic bacteria and an oxidative stress marker in saliva from periodontitis patients. *Oral Microbiology and Immunology*, 20, 216–220. <https://doi.org/10.1111/j.1399-302X.2005.00215.x>
- Schmalz, G., Hübscher, A. E., Angermann, H., Schmidt, J., Schmickler, J., Legler, T. J., & Ziebolz, D. (2019).

- Associations of chairside salivary aMMP-8 findings with periodontal parameters, potentially periodontal pathogenic bacteria and selected blood parameters in systemically healthy adults. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 95, 179–184. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2019.05.006>
- Song, Y., Huang, Y. Y., Liu, X., Zhang, X., Ferrari, M., & Qin, L. (2014). Point-of-care technologies for molecular diagnostics using a drop of blood. In *Trends in Biotechnology* (Vol. 32, pp. 132–139). <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2014.01.003>
- Sorsa, T., Hernández, M., Leppilahti, J., Munjal, S., Netuschil, L., & Mäntylä, P. (2010a). Detection of gingival crevicular fluid MMP-8 levels with different laboratory and chair-side methods. *Oral Diseases*, 16, 39–45. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2009.01603.x>
- Sorsa, T., Hernández, M., Leppilahti, J., Munjal, S., Netuschil, L., & Mäntylä, P. (2010b). Detection of gingival crevicular fluid MMP-8 levels with different laboratory and chair-side methods. *Oral Diseases*, 16, 39–45. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2009.01603.x>
- Sorsa, T., Mäntylä, P., Rönkä, H., Kallio, P., Kallis, G. B., Lundqvist, C., Kinane, D. F., Salo, T., Golub, L. M., Teronen, O., & Tikanoja, S. (1999). Scientific basis of a matrix metalloproteinase-8 specific chair-side test for monitoring periodontal and peri-implant health and disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 878, 130–140. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1999.tb07679.x>
- Sukriti, K. C., Wang, X. Z., & Gallagher, J. E. (2020). Diagnostic sensitivity and specificity of host-derived salivary biomarkers in periodontal disease amongst adults: Systematic review. In *Journal of Clinical Periodontology* (Vol. 47, pp. 289–308). Blackwell Munksgaard. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13218>

- Şurlin, P., Oprea, B., Solomon, S. M., Popa, S. G., Moţa, M., Mateescu, G. O., Rauten, A. M., Popescu, D. M., Dragomir, L. P., Puiu, I., Bogdan, M., & Popescu, M. R. (2014). Matrix metalloproteinase-7,-8,-9 and-13 in gingival tissue of patients with type 1 diabetes and periodontitis. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, 55, 1137–1141.
- Tchetverikov, I., Ronday, H. K., Van El, B., Kiers, G. H., Verzijl, N., TeKoppele, J. M., Huizinga, T. W. J., DeGroot, J., & Hanemaaijer, R. (2004). MMP profile in paired serum and synovial fluid samples of patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 63, 881–883.
<https://doi.org/10.1136/ard.2003.013243>
- Tobón-Aroyave, S. I., Jaramillo-González, P. E., & Isaza-Guzmán, D. M. (2008). Correlation between salivary IL-1 β levels and periodontal clinical status. *Archives of Oral Biology*, 53, 346–352. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2007.11.005>
- Totan, A., Greabu, M., Totan, C., & Spinu, T. (2006). Salivary aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase and alkaline phosphatase: Possible markers in periodontal diseases? *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 44, 612–615. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2006.096>
- Wei, S., Lin, T., Sáenz-Ravello, G., Gao, H., Zhang, Y., Tonetti, M. S., & Deng, K. (2024a). Diagnostic accuracy of salivary active matrix metalloproteinase (aMMP)-8 point-of-care test for detecting periodontitis in adults: A systematic review and meta-analysis. In *Journal of Clinical Periodontology* (Vol. 51, pp. 1093–1108). John Wiley and Sons Inc.
<https://doi.org/10.1111/jcpe.14000>
- Wei, S., Lin, T., Sáenz-Ravello, G., Gao, H., Zhang, Y., Tonetti, M. S., & Deng, K. (2024b). Diagnostic accuracy of salivary active matrix metalloproteinase (aMMP)-8 point-of-care test for detecting periodontitis in adults: A systematic review and

meta-analysis. In *Journal of Clinical Periodontology* (Vol. 51, pp. 1093–1108). John Wiley and Sons Inc.
<https://doi.org/10.1111/jcpe.14000>

- Zappacosta, B., Martorana, G. E., Papini, S., Gervasoni, J., Iavarone, F., Fasanella, S., Giardina, B., De Sole, P., & Persichilli, S. (2011). Morpho-functional modifications of human neutrophils induced by aqueous cigarette smoke extract: comparison with chemiluminescence activity. *Luminescence : The Journal of Biological and Chemical Luminescence*, 26, 331–335. <https://doi.org/10.1002/bio.1233>
- Zhang, L., Li, X., Yan, H., & Huang, L. (2018). Salivary matrix metalloproteinase (MMP)-8 as a biomarker for periodontitis. In *Medicine (United States)* (Vol. 97). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000009642>

BÖLÜM 4

GUMMY SMILE: ETİYOLOJİ, SINIFLANDIRMA VE MULTİDİSİPLİNER TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Shahrzad AMIZADEH¹
Sema Nur SEVİNÇ GÜL²

Giriş

Estetik bir gülüş, dişlerin morfolojisi, dudakların konumu ve diş eti dokusunun görünürlüğü arasındaki harmonik bir dengeye dayanır. Gülümseme sırasında bu dengenin bozularak diş eti dokusunun normalden fazla görünmesi durumu, literatürde "Gummy Smile" (GS) veya "Aşırı Diş Eti Görünümü" olarak tanımlanmaktadır. Klinik olarak ideal diş eti görünüm miktarı üzerinde tam bir fikir birliği olmasa da, estetik parametrelerde kabul gören en yaygın sınır: maksimum gülümseme esnasında üst

¹ Arş. Gör. Shahrzad AMIZADEH, Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontology A.B.D, shahrzad.amizadeh@gmail.com, ORCID: 0000-0002-1844-3825

² Doç. Dr. Sema Nur SEVİNÇ GÜL, Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontology A.B.D, semanursevinc@gmail.com, ORCID: 0000-0003-0699-917X

merkezi kesici dişlerin üzerinde 2 mm'den fazla diş eti dokusunun görünmesidir (Maleki et al., 2024).

Modern estetik diş hekimliğinde kusursuz bir gülüş tasarımı, yalnızca beyaz estetik olarak adlandırılan diş formlarının restorasyonu veya optik özelliklerinin düzenlenmesiyle sınırlı değildir. Maksillofasiyal kompleksin ayrılmaz bir parçası olan periodontal dokuların sağlığı, anatomik pozisyonu ve simetrisi, bu bütünün görsel başarısını doğrudan belirleyen "pembe estetik" kavramının temelini oluşturur. Anterior estetik bölgede harmonik bir denge yakalayabilmek, diş eti çekilmeleri, interdental papil kayıpları (siyah üçgenler) ve GS gibi perioral varyasyonların ve doku düzensizliklerinin makro, mikro ve mini estetik kurallar çerçevesinde, bir bütün olarak yönetilmesini gerektirir.

Gummy Smile'in Etiyolojisi

GS, tek bir nedene bağlı olmayan, multifaktöriyel bir klinik tablodur. Başarılı bir tedavi stratejisinin kurgulanabilmesi, altta yatan primer etiyolojik faktörün veya faktörlerin doğru analiz edilmesini gerektirir. Literatürde kabul gören temel etiyolojik unsurlar şu şekilde sınıflandırılmaktadır (Maleki et al., 2024):

1. İskeletsel faktörler: Vertikal maksiller aşırılık (VME: vertical maxiller excess), maksillanın dikey yönde aşırı büyümesi sonucunda üst çene ve dişlerin apikal yönde konumlanmasıyla karakterizedir.
2. Yumuşak doku ve dudak kaynaklı faktörler: Filtrum boyunun kısa olması veya üst dudağı yukarı kaldıran levator kas gruplarının (özellikle *levator labii superioris alaeque nasi*) hipermobilitesi.

3. Dental ve dentoalveoler faktörler: Dişlerin sürme süreçlerindeki aksaklıklardan kaynaklanan "Değişmiş Pasif Erüpsiyon" (Altered Passive Eruption - APE), klinik kuron boyunun kısa kalması, diş eti büyümesi veya maksiller kesicilerin supraerüpsiyonu/retroklinalasyonu.

Güncel yaklaşımlar, bu morfolojik problemleri tekil patolojiler olarak ele almak yerine, "bütünsel pembe estetik tedavisi" konsepti altında multidisipliner bir vizyonla değerlendirmektedir. Böylece, hastaların biyolojik doku sınırlarına sadık kalınarak hem fonksiyonel biyomimetik hem de kozmetik beklentiler en üst düzeyde optimize edilmektedir (Kim et al., 2025).

Cerrahi ve Cerrahi Olmayan Tedavilerin Etkinlik Karşılaştırması

Akademik literatürde GS yönetimi, invazivlik düzeylerine, kalıcılık sürelerine ve etiyolojik endikasyonlarına göre cerrahi ve cerrahi olmayan yaklaşımlar olmak üzere iki ana başlıkta incelenir (Maleki et al., 2024).

Güncel meta-analiz verilerine göre, cerrahi ve cerrahi olmayan yaklaşımların kısa ve uzun vadeli klinik çıktıları ile stabilite oranları şu parametrelerle özetlenmektedir (Maleki et al., 2024):

1. Kısa vadeli etkinlik (1. ay sonuçları): Tedavinin hemen ardından gelen 1. ayda, hem cerrahi hem de cerrahi olmayan yaklaşımlar birbirine oldukça yakın ve başarılı bir diş eti azalması sağlar. Cerrahi müdahaleler ortalama 3.50 mm (2.13-4.86 mm) azalma sağlarken, cerrahi olmayan müdahaleler ortalama 3.43 mm (2.67-4.19 mm) azalma göstermektedir (Maleki et al., 2024).

2. Uzun vadeli stabilite (6. ve 12. ay sonuçları): İki yaklaşım arasındaki en radikal fark uzun vadeli takipte ortaya çıkmaktadır. 6. aya gelindiğinde, cerrahi olmayan yöntemlerin etkinliği belirgin şekilde azalarak ortalama 0.51 mm seviyesine gerilerken (kısmi nük), cerrahi yöntemler 2.86 mm seviyesindeki azalma etkisini stabil bir şekilde korumaktadır. Cerrahi olmayan yöntemler 12. ayın sonunda neredeyse tamamen başlangıç seviyelerine geri dönmektedir (Maleki et al., 2024).
3. Vaka şiddetine göre endikasyonlar: Cerrahi olmayan yaklaşımlar (özellikle Botulinum Toksini enjeksiyonları) başlangıç aşamasında hafif GS vakalarında daha etkili sonuçlar verirken, cerrahi yaklaşımlar şiddetli GS vakalarında çok daha üstün, radikal ve kalıcı sonuçlar sunmaktadır (Maleki et al., 2024).

Minimal İnvaziv Bir Yaklaşım Olarak Botulinum Toksini Tip A (BTX-A) Uygulamaları

BTX-A, üst dudak kaldırıcı (levator) kasların hiperмобиlitesinden kaynaklanan GS vakalarında cerrahiye alternatif sunan, minimal invaziv ve geri dönüşümlü bir miyomodülasyon yöntemidir. Toksin, motor sinir uçlarındaki SNARE protein kompleksini hedef alarak asetilkolin salınımını geri dönüşümlü olarak bloke eder; bu sayede hedef kasların kasılma gücünü azaltarak gülümseme sırasında üst dudağın yukarı yönlü aşırı hareketini sınırlar (Inchingolo et al., 2024; Kim et al., 2025).

BTX-A enjeksiyonları tek başına veya kombine tedavi olarak şu spesifik endikasyonlarda tercih edilmektedir (Inchingolo et al., 2024; Kim et al., 2025):

- Maksimum gülümseme esnasında üst dudak hareketinin normal fizyolojik sınırları (6–8 mm) aşarak hiperaktif karakter sergilediği (>10 mm) vakalar.
- Hafif ila orta dereceli (2–4 mm) aşırı diş eti görünümüne sahip, cerrahi prosedürleri reddeden veya sistemik kontrendikasyonu bulunan hastalar (Kim et al., 2025).
- Cerrahi veya ortodontik tedaviler sonrasında tam simetri sağlanamayan durumlarda destekleyici tedavi olarak.

BTX-A enjeksiyonlarında dozaj ve nokta seçimi, klinik başarıyı optimize etmek ve dudak düşmesi, asimetri veya konuşma bozukluğu gibi komplikasyonları önlemek açısından kritik öneme sahiptir. Dozajlar hastanın kas kütlesine, cinsiyetine ve hipermobilité derecesine göre kişiselleştirilmelidir. Klasik protokollerde genellikle her bir enjeksiyon noktası için 1.95 ila 5.0 ünite (U) arasında Onabotulinumtoxin-A (veya eş değeri) uygulanması önerilmektedir (Inchingolo et al., 2024).

GS tiplerine göre hedeflenen anatomik kas grupları ve enjeksiyon bölgeleri şu şekilde sınıflandırılmaktadır (Inchingolo et al., 2024):

1. Anterior GS (ön bölge baskın): Diş eti görünümünün sadece santral ve lateral dişler bölgesinde yoğunlaştığı vakalardır. Bu tabloda birincil sorumlu *Levator Labii Superioris Alaeque Nasi* (LLSAN) kasıdır. Enjeksiyon, burun kanadının (ala nasi) lateral sınırından 1 cm dışarıda ve nazolabial oluğun hemen üzerinde yer alan Yonseı Noktası

(LLSAN, *Levator Labii Superioris* [LLS] ve *Zygomaticus Minor* kaslarının kesişim geometrisi) hedeflenerek bilateral olarak gerçekleştirilir (Inchingolo et al., 2024).

2. Posterior GS (arka bölge baskın): Diş eti görünümünün kanin ve premolar dişler bölgesinde belirgin olduğu vakalardır. Bu durumda *Zygomaticus Major* ve *Zygomaticus Minor* kasları aşırı aktiftir. Enjeksiyon noktası, tragus-ala hattı üzerinde, gözün dış kantusundan (lateral canthus) aşağı indirilen dikey çizginin kesişim noktasına, kas gövdesi hedeflenerek lateral olarak uygulanır (Inchingolo et al., 2024).
3. Kombine GS: Hem anterior hem de posterior diş eti görünümünün birlikte izlendiği olgulardır. Tedavide LLSAN kası ile birlikte zigomatik kas gruplarını da kapsayacak şekilde 4 noktalı (bilateral double-point) enjeksiyon protokolü veya modifiye Yonseï noktası doz artırımı tercih edilir (Inchingolo et al., 2024).

Botulinum toksini, moleküler yapısı gereği fonksiyon gösterebilmek için çinko iyonuna bağımlı bir çinko-endopeptidazdır (zinc-dependent endopeptidase). Toksinin hafif zinciri, nöronal sitoplazmada SNAP-25 proteinini kesebilmek için aktif merkezinde bir çinko atomuna ihtiyaç duyar. Bu biyokimyasal mekanizmadan yola çıkan güncel klinik çalışmalar, vücuttaki çinko biyoyararlanımının artırılmasının BTX-A'nın klinik etkinliğini doğrudan etkilediğini göstermektedir.

Klinik yönetimde çinko takviyesinin entegrasyonu şu şekilde kurgulanmaktadır (Fatani, 2023):

- Dozaj ve zamanlama: BTX-A enjeksiyon uygulamasından 4 gün önce başlanmak üzere günlük 50 mg çinko sitrat /

glukonat ve toksinin emilimini ve hücre içi taşınmasını desteklemek amacıyla 3000 FCC birimi fitaz (phytase) kombinasyonu hastaya reçete edilir. Takviyeye enjeksiyon günü dahil olmak üzere toplam 5 gün boyunca devam edilir.

- Etki mekanizması: Fitaz enzimi, diyetteki çinkonun emilimini bloke eden fitatları parçalayarak sistemik çinko absorpsiyonunu maksimize eder. Yeterli hücre içi çinko saturasyonu sağlandığında, BTX-A'nın nörotoksik etkisi daha hızlı ve daha güçlü bir şekilde ortaya çıkar.
- Klinik çıktılar: Çinko takviyesi yapılan hastalarda, diş eti görünümündeki azalma miktarının (mm cinsinden) daha belirgin olduğu ve en önemlisi, nüks/relaps süresinin gecikerek toksin etki süresinin (uzun vadeli stabilite) %20 ila %30 oranında uzayabildiği bildirilmektedir. Bu durum, hastaların seans aralıklarını uzatarak tedavi konforunu artırır.

Hiyalüronik Asit (HA) Dermal Dolguları ile Miyomodülasyon ve Perioral Hacim Yönetimi

Geleneksel olarak HA dermal dolguları, diş hekimliği ve fasiyal estetikte sadece doku hacmini artırmak ve perioral kırışıklıkları restore etmek amacıyla kullanılan pasif ajanlar olarak görülmektedir. Ancak güncel periodontoloji ve estetik literatürü, HA enjeksiyonlarının kas aktivitesi üzerinde aktif bir mekanik bariyer ve miyomodülasyon etkisi yarattığını ortaya koymuştur (Maci et al., 2024).

Dudağı yukarı kaldıran (levator) hiperaktif kasların altına veya derin doku kompartmanlarına yüksek viskoziteli ve yüksek

elastikiyet modülüne (G') sahip HA dolgular yerleştirildiğinde iki temel biyomekanik mekanizma tetiklenir:

1. Kaldıraç etkisinin engellenmesi (mechanical blocking): Dolgu materyali, hedef kas liflerinin kemik dokusu (periost) üzerindeki kayma düzlemini değiştirir ve kasın dikey yöndeki traksiyon kuvvetine karşı fiziksel bir direnç/ağırlık oluşturur (Maci et al., 2024).
2. Yumuşak doku desteği: Özellikle piriform fossa ve maksiller köpek dişi çukurluğu (canine fossa) gibi kemik ve derin yağ dokusu kaybı/yetersizliği olan bölgelerde, dolgu maddesi dokuyu destekleyerek kasın kaldırma mekanizmasını anatomik olarak zayıflatır (Maci et al., 2024).

HA uygulamalarının perioral bölgedeki klinik ömrü, bu alanın yüksek mobilitesinden dolayı modifiye edilmekle birlikte, uygun çapraz bağlı (cross-linked) ürünler tercih edildiğinde ortalama 10 ila 18 ay arasında stabilite göstermektedir (Maci et al., 2024).

Görsel analizler ve dinamik gülüş parametreleri doğrultusunda, yarı kalıcı infiltrasyonlar (HA) için önerilen tedavi algoritmaları ve enjeksiyon teknikleri spesifik anatomik bölgelere göre şu şekilde kurgulanır (Maci et al., 2024):

- Üst dudak vermillion bölgesi (tip 1 sınıflandırması): Maksimum gülümseme sırasında orbicularis oris kasının aşırı kasılmasına bağlı olarak üst dudağın içeri dönmesi (inversiyon) ve incilmesi izlenen vakalardır. Bu tablonun tedavisinde eversiyon tekniği (dudağın dışa doğru dönmesi) tercih edilir. HA, dudak mukozasının vermillion hattına

mikroenjeksiyonlar (lineer retrograd teknik) şeklinde uygulanarak dudğa hem dikey hacim kazandırılır hem de dışa doğru dönmesi sağlanarak dış eti dokusunun görünürlüğü kamufle edilir (Maci et al., 2024).

- Piriform fossa ve maksiller fossa yönetimi (tip 2 sınıflandırması): Maksiller kemik yapısındaki veya bu bölgedeki derin yağ yastıkçıklarındaki hacim eksiklikleri, levator kasların (özellikle LLSAN ve LLS) anterior desteğini azaltarak kasılma anında kontrolsüzce yukarı hareket etmelerine yol açar. Klinik protokolde, iğne veya kanül yardımıyla doğrudan periost üzerine (supraperiosteal) bolus tekniğı ile yüksek G' değerli HA yerleştirilir. Piriform olukta yer alan bu hacim replasmanı, kasın vektörel kuvvetini mekanik olarak bloke ederek altındaki dış etinin görünmesini sınırlar (Maci et al., 2024).
- Nazal Spinal ve Kolumellar Destek (Burun Ucu Yönetimi): Bazı GS hastalarında gülümseme esnasında *nasal septal depressor* (myrtiformis) kasının hiperaktivitesine bağılı olarak burun ucunun aşağı doğru sarktığı ve üst dudğı yukarı ittiğı gözlenir. Bu vakalarda, anterior nazal spine ve kolumella tabanına lineer retrograd veya bolus tekniğıyle HA enjekte edilerek burun ucuna yapısal bir projeksiyon desteğı sağlanır. Bu destek, orbicularis oris kasının aşırı üst traksiyonunu fiziksel olarak kesintiye uğratar (Maci et al., 2024).

Kombine Protokoller (BTX-A + HA) ve Komplikasyon Yönetimi

şiddetli veya kombine (iskeletsel + kas kaynaklı) GS olgularında, botulinum toksini ve HA dolgularının aynı seansta veya ardışık olarak kombinasyonu en yüksek klinik başarıyı ve

uzun vadeli stabiliteyi sağlar. BTX-A kasın kimyasal olarak kasılmasını durdururken, HA ise altyapıdaki anatomik eksikliği tamamlayarak mekanik bir bariyer oluşturur. Bu sinerji, toksinin etki süresinin uzamasına da katkı sunar (Maci et al., 2024; Maleki et al., 2024).

Perioral bölge, zengin vasküler ağı (özellikle *arteria facialis* ve kolları olan *arteria labialis superior*) nedeniyle enjeksiyon uygulamalarında yüksek dikkat gerektirir. Klinik uygulamada karşılaşılabilecek riskler ve yönetimi şu şekildedir (Maci et al., 2024):

- Minör ve geçici yan etkiler: Enjeksiyon bölgelerinde geçici ödem, eritem, ekimoz veya hafif nodül oluşumu.
- Majör komplikasyonlar: Enjeksiyon esnasında dolgunun yanlışlıkla damar içine verilmesi sonucu gelişebilecek doku nekrozu ve retinal arter tıkanıklığına bağlı iskemik körlük riskidir.
- Klinik güvenlik önlemleri: Uygulama esnasında mutlaka düşük basınçlı enjeksiyon, her enjeksiyon öncesi aspirasyon testi ve mümkün olan alanlarda künt kanül kullanımı tercih edilmelidir. Olası bir vasküler tıkanma şüphesinde (dokuda ani beyazlaşma/solukluk ve şiddetli ağrı), alana acilen yüksek dozda hiyalüronidaz enzimi infiltre edilerek dolgu maddesi eritilmeli ve vasküler akış yeniden restore edilmelidir.

Cerrahi Yaklaşımlar ve Ortodontik İntrüzyon Mekanikleri

GS klinik tablosunun kalıcı, stabil ve radikal yönetimi, altta yatan etiyolojinin iskeleksenel, dental veya majör yumuşak doku kaynaklı olmasına bağlı olarak cerrahi ve ortodontik müdahaleleri

zorunlu kılınmaktadır. Güncel meta-analiz verileri, cerrahi prosedürlerin uzun vadeli takipte (6. ve 12. aylar) nüks oranlarının cerrahi olmayan yöntemlere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük ve stabil olduğunu ortaya koymaktadır.

Periodontal ve Mukogingival Cerrahi Yaklaşımlar

Anatomik olarak APE kaynaklı GS vakalarında, tedavi planlamasının ve cerrahi yaklaşımın sınırları estetik bölgedeki diş görünümünü optimize edecek şekilde kurgulanmalıdır (Moslehitabar et al., 2025; Tatakis & Silva, 2023). Klinisyen, tedavi kararı verirken yumuşak ve sert doku ilişkilerini bütüncül bir karar verme mekanizması çerçevesinde ele almalıdır (Moslehitabar et al., 2025).

- Kuron boyu uzatmada açık flep ve flepsiz minimal invaziv tekniklerin kıyaslanması: Estetik kuron boyu uzatma prosedürlerinde geleneksel açık flep cerrahisi uzun vadeli doku stabilitesi sunsa da, son yıllarda cerrahi stentler, dijital planlamalar veya özel el aletleri yardımıyla gerçekleştirilen minimal invaziv flepsiz teknikler popülerlik kazanmıştır. Randomize kontrollü çalışmaların meta-analitik sonuçları, flepsiz yaklaşımların postoperatif dönemde daha erken ve stabil doku iyileşmesi sağladığını, hasta konforunu artırdığını ve erken dönem estetik sonuçları optimize ettiğini göstermektedir (Oqlah et al., 2025).
- Çağdaş yaklaşımlar: GS etiyolojisinde yer alan altered passive eruption ve üst dudak hipermobilitesi gibi kombine durumlarda, güncel cerrahi kılavuzlar ve çağdaş tedavi teknikleri klinisyenlere enjeksiyonlardan radikal cerrahi modifikasyonlara kadar geniş bir çerçevede kanıta dayalı çözümler sunmaktadır (Tatakis & Silva, 2023).

Konvansiyonel ve Lazer Destekli Gingivektomi Yaklaşımlarının Karşılaştırılması

Geleneksel olarak skalpel yardımıyla gerçekleştirilen gingivektomi ve gingivoplasti prosedürleri, GS vakalarında altın standart olarak kabul edilse de, operasyon sırasındaki kanama vizyonu bozabilmekte ve postoperatif dönemde hasta konforunu olumsuz etkileyebilmektedir. Son yıllarda periodontoloji literatüründe geniş yer bulan lazer teknolojileri (özellikle Diot, Er:YAG, CO₂ ve Nd:YAG lazerler), yumuşak doku eksizyonunda konvansiyonel yöntemlere güçlü bir alternatif sunmaktadır (Jha et al., 2017).

- Hemostaz ve görüş alanı avantajı: Diot ve Nd:YAG gibi yumuşak doku lazerleri, hedef dokudaki hemoglobin tarafından yüksek oranda absorbe edilir. Bu sayede kesi esnasında küçük kan damarlarını koagüle ederek mükemmel bir hemostaz sağlarlar. Operasyon alanının kansız olması, klinisyenin estetik sınırları ve mine-sement sınırını (MSS) çok daha net simetrik bir şekilde takip edebilmesine olanak tanır (Jha et al., 2017).
- Postoperatif konfor ve iyileşme dinamikleri: Skalpel cerrahisinde açığa çıkan serbest sinir uçları ve inflamatuvar yanıt, hastada operasyon sonrası ağrı ve ödem şikayetlerine yol açar. Lazer uygulamalarında ise doku yüzeyinde oluşan mikroskobik koagülasyon tabakası sinir uçlarını kapatarak hasta konforunu artırır. Literatürdeki kontrollü klinik çalışmalar, lazer destekli GS cerrahilerinden sonra hastaların analjezik kullanım ihtiyacının, konvansiyonel cerrahiye kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğunu göstermektedir (Jha et al., 2017).

- Biyouyumluluk ve sert doku etkileşimi (Er:YAG): Eğer hastada sadece gingivektomi değil, osteotomi de gerekiyorsa Er:YAG lazerler devreye girer. Er:YAG dalga boyu suya ve hidroksiapatite afinitesi yüksek olduğu için, kemik dokusunda nekroz yaratmadan "fotomekanik ablasyon" ile kemiğin kaldırılmasını sağlar. Bu durum, flap kaldırılmadan yapılan minimal invaziv estetik kuron boyu uzatma protokollerinin önünü açmaktadır (Jha et al., 2017).

Cerrahi Dudak Repozisyonu (Lip Repositioning) ve Teknik Modifikasyonlar

Üst dudak kaldırıcı kasların (levator kas kompleksi) hipermobilitesinden kaynaklanan ve ortognatik cerrahi gerektirmeyen GS vakalarında, cerrahi dudak repozisyonu etkili ve öngörülebilir bir tedavi alternatiftir. Geleneksel teknik, üst çene anterior mukozasından eliptik bir mukozal bandın eksize edilerek dudak pozisyonunun daha apikalde stabilize edilmesi esasına dayanır. Ancak literatürde nüks oranlarını azaltmak ve klinik başarıyı optimize etmek amacıyla farklı cerrahi modaliteler ve modifikasyonlar geliştirilmiştir.

- Miyotomi modifikasyonu: Dudak repozisyonu cerrahisinde en önemli tartışma konularından biri, sadece mukozal dokunun mu kesileceği yoksa kas müdahalesinin mi ekleneceğidir. Levator kas grubunun kısmi olarak kesilmesini içeren miyotomi prosedürü, dudak hareketliliğini uzun vadede daha radikal şekilde sınırlandırmayı hedefler; ancak miyotomi yapılan ve yapılmayan tekniklerin klinik çıktılarının sistematik olarak karşılaştırılması, klinisyene vaka bazlı karar verme noktasında rehberlik etmektedir (Ardakani et al., 2021).

- Farklı cerrahi modalitelerin etkinliği: GS şikayeti olan hastaların yönetiminde uygulanan konvansiyonel dudak repozisyonu cerrahisi, farklı modifikasyonlar (frenulumun korunması, çift eliptik kesi veya lazer destekli kesiler gibi) altında çeşitlenmektedir. Geniş ölçekli sistematik derleme ve meta-analiz verileri, bu farklı modalitelerin tamamının diş eti görünümünü azaltmada klinik olarak yüksek düzeyde etkili olduğunu doğrulamaktadır (Younespour et al., 2021).
- Güncel teknik protokoller ve klinik yaklaşımlar: Aşırı diř eti görünümünün tedavisinde cerrahi sınırların doğru belirlenmesi, komplikasyonların önlenmesi ačíısından kritiktir. Güncel cerrahi literatürde standardize edilen dudak repozisyon teknikleri, fiksasyon derinliği, sütür materyali seçimi ve postoperatif doku stabilitesi ačíısından klinisyenlere GS yönetiminde rehberlik eden kanıta dayalı protokoller sunmaktadır (Abu Alfarađ et al., 2024).

BTX-A Uygulamaları

Üst dudak kaldırııcı kas gruplarının (LLSAN gibi) hipermobilitesine bağlı olarak gelişen aşırı diş eti görünümünün cerrahi olmayan yönetiminde BTX-A uygulamaları, estetik diş hekimliği pratiklerinde hızla yükselen ve çağdaş trend haline gelen popöler bir seçenektir (Rambole et al., 2024). Klinik literatürdeki güncel yaklaşımlar ve geniş ölçekli klinik kanıtlar, botoks enjeksiyonlarının GS tedavisindeki etkinliğini güçlü bir şekilde ortaya koymaktadır (Fatani, 2023).

- Sistematik başarı ve klinik etkinlik: BTX-A enjeksiyonlarının GS vakalarındaki klinik başarısı, en üst kanıt düzeyine sahip sistematik derleme ve meta-analiz çalışmalarıyla doğrulanmıştır (Rojo-Sanchis et al., 2023).

Özellikle orta yüz ve alt yüz bölgelerinde estetik hedeflere ulaşmak amacıyla tercih edilen farklı toksin formülasyonlarının (örneğin *Abobotulinumtoxin-A*) kullanımı, güvenilir dozaj protokolleri altında minimal invaziv olarak perioral estetiği desteklemektedir (Galadari et al., 2021).

- Etki süresi ve geçicilik dinamikleri: BTX-A uygulamalarının klinikteki en büyük dezavantajı etkisinin geçici olmasıdır. Geniş kapsamlı meta-analiz verilerine göre, botulinum toksininin aşırı diş eti görünümünü azaltmadaki etkinliği ve dokusal etki süresi dinamik olarak incelenmiş; elde edilen estetik kazanımların zaman içinde azalarak geri dönüşümlü bir karakter sergilediği kanıta dayalı olarak netleştirilmiştir (Chagas et al., 2018).

Ortodontik Yaklaşımlar ve Geçici Ankraj Elemanları (TADs) ile İntrüzyon

Dentoalveoler süpererüpsiyon veya büyümesi durmuş yetişkin hastalardaki VME durumlarında, iskeletsel ankraj sistemleri konvansiyonel ortodontinin sınırlarını tamamen değiştirmektedir. İnvaziv cerrahi prosedürlerin getireceği morbidite risklerini göze almak istemeyen veya ortognatik cerrahiyi reddeden hastalarda, TADs' ın klinisyenlere son derece etkili, güvenilir ve cerrahi olmayan (non-surgical) bir düzeltme alternatifi sunmaktadır.

- TADs' ın klinik etkinliği: Yetişkin (büyümesi tamamlanmış) GS hastalarında hafif-orta dereceli vertikal maksiller aşırılığın yönetiminde, geçici ankraj elemanları ve minividalar ile yapılan bütüncül maksiller intrüzyon tekniği son derece etkilidir. Literatürdeki vaka raporlarının

sistematik derleme ve meta-analiz verileri, iskeletsel ankraj sistemlerinin invaziv ortognatik cerrahilere gerek kalmadan dikey yön kontrolünü ve estetik iyileşmeyi istatistiksel olarak anlamlı ve güvenilir düzeyde sağladığını doğrulamaktadır (Kiran et al., 2024).

- Mini-vida sistemleri ile cerrahi olmayan düzeltme: TADs' in kullanımı, GS hastalarında anterior segmentin bütüncül olarak apikale doğru intrüde edilmesini sağlar. Bu yaklaşım, ortodontik kuvvet koordinasyonunu maksimize ederek ve geleneksel ortodontinin ankraj sınırlılıklarını aşarak, dikey yön kontrolünü ve estetik iyileşmeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde optimize eden, kanıta dayalı ve sistematik olarak doğrulanmış bir tedavi modalitesidir (Alshammery et al., 2021).
- Alt çene rotasyonunun etkisi: Maksiller anterior dişlerin ve ilişkili alveoler süreçlerin mini vidalar yardımıyla intrüzyonunun en önemli iskeletsel ve biyomekanik sekeli, mandibulada tetiklenen konum değişikliğidir. Üst çenede elde edilen dikey yön apikalizasyonu, alt çenenin yukarı ve öne doğru kendiliğinden dönmesine, yani "mandibular autorotation" mekanizmasının aktifleşmesine zemin hazırlar. Sistematik derleme verilerine göre, bu autorotation etkisi hastanın alt yüz yüksekliğini ideal sınırlara indirirken, çene ucu projeksiyonunu ve genel yüz profil estetiğini doğrudan iyileştiren en kritik tedavi çıktılarından biri olarak kabul edilmektedir (Reddy et al., 2021).

Cerrahi Olan ve Cerrahi Olmayan Yöntemlerin Uzun Vadeli Takip ve Klinik Stabilitesi

Cerrahi ve cerrahi olmayan tedavi yaklaşımlarının zamana bağlı nüks potansiyelleri karşılaştırıldığında, cerrahi yaklaşımların

dokusal ve anatomik modifikasyon yeteneği uzun vadede klinisyene büyük bir avantaj sağlar (Maleki et al., 2024).

- 6. ay takibi: Meta-analiz çıktılarına göre cerrahi olmayan enjeksiyon yöntemleri (BTX-A / HA) 6. ayın sonunda etkisini hızla kaybederek ortalama 0.51 mm gibi klinik olarak yetersiz bir seviyeye gerilerken; periodontal cerrahi, dudak repozisyonu veya sert doku cerrahilerini içeren cerrahi yaklaşımlar diş eti görünümündeki ortalama 2.86 mm'lik azalmayı stabil bir şekilde korumaktadır (Maleki et al., 2024).
- 12. ay takibi: 12. ayın sonunda cerrahi olmayan yaklaşımlarda neredeyse tamamen başlangıç değerlerine geri dönüş izlenirken, cerrahi yaklaşımlarda elde edilen estetik kazanımlar klinik kalıcılığını sürdürmektedir. Cerrahi yöntemler, şiddetli GS olgularında kesin ve öngörülebilir tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir (Maleki et al., 2024).

Kombine Vakaların Yönetimi ve Klinik Algoritmalar

GS, klinik realitede nadiren tek bir etiyolojik faktöre bağlı olarak gelişir; olguların büyük bir kısmında iskeletsel, dental ve yumuşak doku kaynaklı varyasyonların kombinasyonları (kombine vakalar) izlenir. Başarılı ve nüks oranı düşük bir klinik yönetim için, klinisyenin hastayı statik parametrelerin yanı sıra dinamik fonksiyonel analizlerle de değerlendirmesi ve kişiselleştirilmiş bir tedavi algoritması kurgulaması şarttır (Maci et al., 2024; Maleki et al., 2024).

Klinik Teşhis ve Karar Ağacı Protokolü

Bir vakanın doğru yönetimi, sistematik bir klinik muayene zincirine dayanır. Bu doğrultuda klinisyenin takip etmesi gereken karar ağacı şu aşamalardan oluşur:

1. Dinamik dudak analizi: Hasta istirahat halindeyken, konuşurken ve maksimum gülümseme esnasında üst dudak mobilitesi ölçülmelidir. Üst dudak hareketinin fizyolojik sınırı 6-8 mm'dir. Eğer bu hareket >10 mm ise primer veya sekonder olarak hiperaktif üst dudak (LLSAN kas grubu) kasılması teşhisi konur (Maci et al., 2024).
2. Klinik kuron boyu ve diş eti muayenesi: Üst santral dişlerin klinik kuron boyu (ideal olarak 9-11 mm) ölçülür (5). Kuron boyunun kısa olduğu ve MSS diş eti sınırının altında kaldığı durumlarda APE varlığı netleştirilir (Maci et al., 2024).
3. İskeletsel ve profil analizi: Hastanın yüz oranları (özellikle alt yüz yüksekliği) ve lateral sefalometrik kayıtları incelenir. VME veya dişlerin supraerüpsiyon miktarı belirlenir (Maci et al., 2024).

Etiyolojiye Göre Tedavi Algoritması Seçenekleri

Klinik muayene verileri netleştikten sonra, multidisipliner tedavi algoritması şu kombinasyon protokollerine göre kurgulanır:

- Protokol A (kombine APE + dudak hipermobilitesi): En sık karşılaşılan klinik tablolardan biridir. Bu vakalarda hastaya ilk olarak periodontal cerrahi (gingivektomi veya alveolar osteotomili flep) uygulanarak klinik kuron boyları ideal anatomik sınırlarına (10-11 mm) ulaştırılır. Dokuların

postoperatif iyileşme süreci (ortalama 4-6 hafta) tamamlandıktan sonra, yumuşak doku hipermobilitésinin eliminasyonu amacıyla BTX-A enjeksiyonu veya HA dolgu infiltrasyonu ile kas modülasyonu sağlanır (Maci et al., 2024).

- Protokol B (hafif-orta dereceli VME + dentoalveoler süpraerüpsiyon): İskeletsel bileşenin ortognatik cerrahi sınırlarında olmadığı durumlarda, TADs yardımıyla anterior maksiller segment bütüncül olarak intrüde edilir. İntrüzyon sonrası marjinal diş eti sınırlarında gelişebilecek kalınlaşma ve doku yığılmaları, son aşamada estetik bir gingivoplasti operasyonu ile düzeltilerek marjinal estetik optimize edilir (Maci et al., 2024).
- Protokol C (şiddetli VME >8 mm diş eti görünümü): İskeletsel anomalinin çok baskın olduğu durumlarda tek başına periodontal veya medikal estetik müdahaleler yetersiz kalır. Bu olgularda altın standart tedavi, Le Fort I ortognatik cerrahi operasyonu ile maksillanın yukarı taşınmasıdır (Maci et al., 2024). Hasta cerrahiyi kesinlikle reddediyorsa, palyatif ve kamufle edici bir kombine protokol olarak cerrahi dudak repozisyonu ile BTX-A + HA kombinasyonları bir arada düşünülerek görünüm miktarı hastanın tolere edebileceği sınırlara indirgenir (Maci et al., 2024; Maleki et al., 2024).

Sonuç

GS, günümüz diş hekimliğinde sadece lokalize bir periodontal doku problemi olarak değil, perioral estetiği ve hastanın psikososyal yaşam kalitesini doğrudan etkileyen multifaktöriyel bir klinik tablo olarak kabul edilmektedir. Bu durumun başarılı ve öngörülebilir yönetimi, doğru bir etiyo-loji

teşhisine ve bu teşhise uygun olarak kurgulanan multidispliner tedavi protokollerine bağlıdır.

Güncel kanıta dayalı literatür ve meta-analiz verileri ışığında ulaşılan temel sonuçlar şu şekildedir:

- BTX-A ve HA dermal dolguları gibi cerrahi olmayan yaklaşımlar, minimal invaziv olmaları, hızlı klinik sonuç vermeleri ve düşük komplikasyon riskleri nedeniyle özellikle hafif-orta şiddetteki hiperaktif dudak vakalarında mükemmel birer primer veya destekleyici tedavi seçeneğidir.
- Ancak cerrahi olmayan bu yöntemlerin en büyük sınırlılığı, uzun vadeli stabilite eksikliğidir; nitekim enjeksiyonların etkinliği 6. aydan itibaren hızla azalarak 12. ayın sonunda neredeyse tamamen başlangıç seviyelerine geri dönmektedir.
- Buna karşılık, estetik kuron boyu uzatma, apikale pozisyonlu flep, osteotomi ve cerrahi dudak repozisyonu gibi periodontal/mukogingival cerrahi yaklaşımlar, dokusal ve anatomik modifikasyon yetenekleri sayesinde uzun vadeli takipte (6. ve 12. aylar) klinik başarısını ve diş eti görünümündeki azalmayı oldukça stabil bir şekilde korumaktadır. Cerrahi yöntemler, özellikle şiddetli vakalarda kesin ve kalıcı çözüm sunan altın standart olmaya devam etmektedir.

Geleceğin tedavi konseptleri, invaziv cerrahi prosedürlerin sınırlarını daha da daraltacak ve cerrahi olmayan yöntemlerin kalıcılığını artıracak biyokimyasal modülasyonlara odaklanmaktadır. Bu doğrultuda, toksin etkinliğini biyokimyasal düzeyde destekleyen çinko ve fitaz takviyesi gibi

uygulamalar, klinisyenlere seans aralıklarını uzatma ve tedavi konforunu artırma noktasında yeni ufuklar açmaktadır. Dönem, tek bir yöntemin mutlak üstünlüğünden ziyade, dijital gülüş tasarımı yazılımları eşliğinde hastaya özel cerrahi, ortodontik ve yarı kalıcı medikal estetik kombinasyonların (sinerjik protokoller) kişiselleştirilerek uygulandığı "bütünsel perioral yaklaşım" dönemidir.

Kaynakça

- Abu Alfaraj, T. M., Aljohani, R. E., AlFaifi, F. A., Mattar, O. S., Algasim, T. Y., Alghamdi, R. M., Alasmari, J. A., & Alzahrani, A. A. (2024). A Review of Current Techniques in Lip Reposition Surgery for Treating Excessive Gingival Display. *Cureus*, 16, e75293. <https://doi.org/10.7759/cureus.75293>
- Alshammery, D., Alqhtani, N., Alajmi, A., Dagriri, L., Alrukban, N., Alshahrani, R., & Alghamdi, S. (2021). Non-surgical correction of gummy smile using temporary skeletal mini-screw anchorage devices: A systematic review. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 13, e717–e723. <https://doi.org/10.4317/jced.58242>
- Ardakani, M. T., Moscowchi, A., Valian, N. K., & Zakerzadeh, E. (2021). Lip repositioning with or without myotomy: a systematic review. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 47, 3–14. <https://doi.org/10.5125/jkaoms.2021.47.1.3>
- Chagas, T. F., de Almeida, N. V., Lisboa, C. O., Ferreira, D. M. T. P., Mattos, C. T., & Mucha, J. N. (2018). Duration of effectiveness of Botulinum toxin type A in excessive gingival display: a systematic review and meta-analysis. *Brazilian Oral Research*, 32. <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2018.vol32.0030>
- Fatani, B. (2023). An Approach for Gummy Smile Treatment Using Botulinum Toxin A: A Narrative Review of the Literature. *Cureus*, 15, e34032. <https://doi.org/10.7759/cureus.34032>
- Galadari, H., Galadari, I., Smit, R., Prygova, I., & Redaelli, A. (2021). Use of AbobotulinumtoxinA for Cosmetic Treatments in the Neck, and Middle and Lower Areas of the Face: A Systematic Review. In *Toxins* (Vol. 13). MDPI. <https://doi.org/10.3390/TOXINS13020169>
- Inchingolo, A. D., Inchingolo, A. M., Viapiano, F., Netti, A., Ciocia, A. M., Ferrara, I., Mancini, A., Palermo, A., Inchingolo, F., & Dipalma, G. (2024). Effectiveness and Personalized Approaches in

- the Correction of Gummy Smile: A Systematic Review of Orthodontic and Surgical Treatments. *Journal of Clinical Medicine*, 13. <https://doi.org/10.3390/jcm13226843>
- Jha, N., Ryu, J. J., Wahab, R., Al-Khedhairi, A. A., Choi, E. H., & Kaushik, N. K. (2017). Treatment of oral hyperpigmentation and gummy smile using lasers and role of plasma as a novel treatment technique in dentistry: An introductory review. In *Oncotarget* (Vol. 8, pp. 20496–20509). Impact Journals LLC. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14887>
- Kim, H., Kim, S., & Cho, Y. D. (2025). Pink esthetic treatment of gingival recession, black triangle, and gummy smile: a narrative review. In *Maxillofacial Plastic and Reconstructive Surgery* (Vol. 47). Springer. <https://doi.org/10.1186/s40902-025-00467-8>
- Kiran, P., Sahoo, N., Dash, B., Mohanty, B., & Jena, S. (2024). Effectiveness of Treating Vertical Maxillary Excess Among Non-growing Adult Patients With Skeletal Anchorage System: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case Reports From 2008 to 2023. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.76625>
- Maci, M., Fanelli, C., Lorusso, M., Ferrara, D., Caroprese, M., Laurenziello, M., Tepedino, M., & Ciavarella, D. (2024). Botulinum Toxin Type A and Hyaluronic Acid Dermal Fillers in Dentistry: A Systematic Review of Clinical Application and Indications. *Journal of Clinical Medicine Research*, 16, 273–283. <https://doi.org/10.14740/jocmr5202>
- Maleki, M., Huang, B., Mendes, V. C., Caminiti, M. F., & Finer, Y. (2024). A Systematic Review and Meta-Analysis Comparing Surgical and Nonsurgical Treatments for Excessive Gingival Display. *Dentistry Journal*, 12. <https://doi.org/10.3390/dj12060154>
- Moslehitar, Z., Najafii, R., Shiezadeh, F., Shooshtari, Z., & Khojaste, M. (2025). Tooth show enhancement in the esthetic zone: a review and proposal a decision-making framework. *The Saudi Dental Journal*, 37, 80. <https://doi.org/10.1007/s44445-025-00086-z>
- Oqlah, M. D., Dashti, H., Aldhafairi, L. F., Alsaleh, S. A., Alshammari, H. A., Alenezi, A. A., Aldulaimi, A., Shanat, A. S., Alqallaf, A. A., Alsubaiei, A., Alhamadi, F., & Owayed, A. (2025). Open-Flap Versus Minimally Invasive Flapless Techniques in Esthetic Crown

Lengthening: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cureus*, 17, e95150.

<https://doi.org/10.7759/cureus.95150>

Rambole, O., Reche, A., & Paul, P. (2024). Botox: Current and Emerging Trends for Dental Practitioners in Esthetic Dentistry.

Cureus. <https://doi.org/10.7759/cureus.64052>

Reddy, S. G. K., Ibrahim, H. M., Bhardwaj, S., Potdar, S., Kumar, A., Uppal, A., & Tiwari, H. (2021). Autorotation of the Mandible as Sequelae to Maxillary Intrusion: A Systematic Review. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*, 13, S947–S951.

https://doi.org/10.4103/jpbs.jpbs_389_21

Rojo-Sanchis, C., Montiel-Company, J. M., Tarazona-Álvarez, B., Haas-Junior, O. L., Peiró-Guijarro, M. A., Paredes-Gallardo, V., & Guijarro-Martínez, R. (2023). Non-Surgical Management of the Gingival Smile with Botulinum Toxin A-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*, 12.

<https://doi.org/10.3390/jcm12041433>

Tatakis, D. N., & Silva, C. O. (2023). Contemporary treatment techniques for excessive gingival display caused by altered passive eruption or lip hypermobility. In *Journal of Dentistry* (Vol. 138).

Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2023.104711>

Younespour, S., Yaghobee, S., Aslroosta, H., Moslemi, N., Pourheydar, E., & Ghafary, E. S. (2021). Effectiveness of Different Modalities of Lip Repositioning Surgery for Management of Patients Complaining of Excessive Gingival Display: A Systematic Review and Meta-Analysis. In *BioMed Research International* (Vol. 2021). Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2021/9476013>

