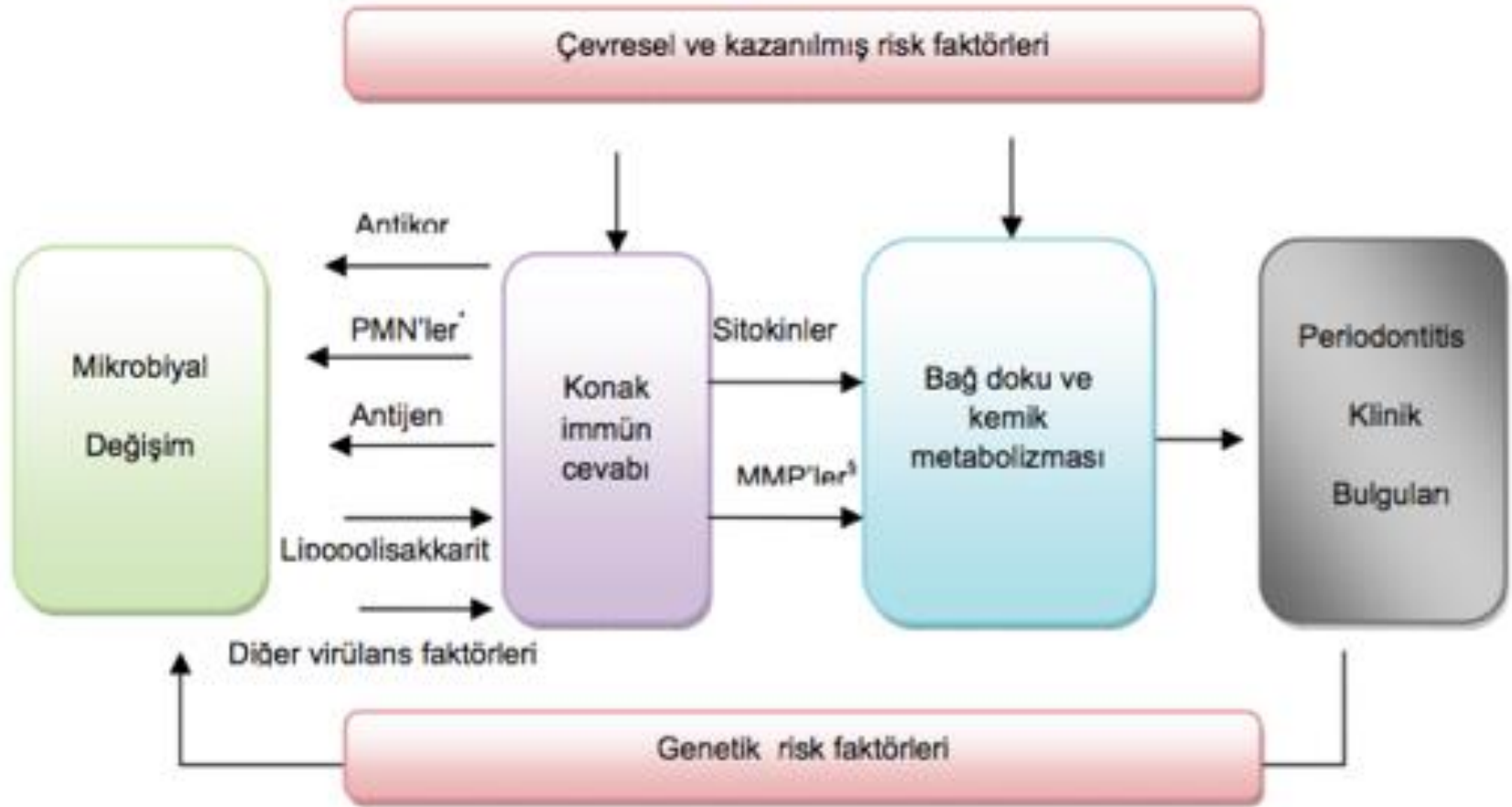


PERİODONTAL HASTALIK ETİYOPATOGENEZİ

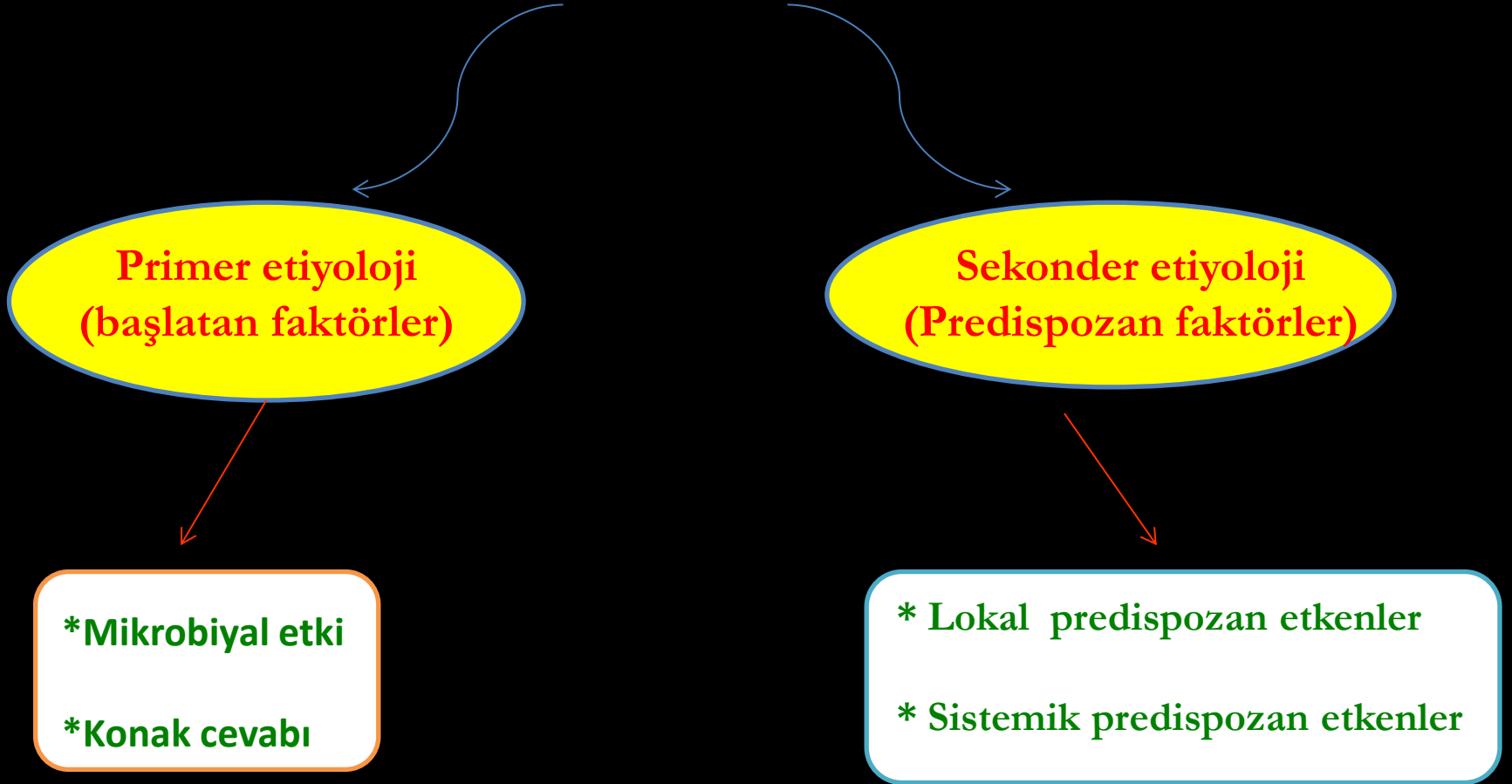
Doç.Dr.Feyza Otan ÖZDEN
O.M.Ü Periodontoloji Anabilim Dalı

Page&Kornman 1997



*PMN: polimorf nuklear lökositler, †MMP: Matris metalloproteinaz

Periodontal hastalık etiyojisi



BAKTERİ PLAĞI

KONAK CEVABI

DOKUNUN TAMİR KAPASİTESİ

DENGEYİ BOZAN FAKTÖRLER

BAKTERİYEL PLAK ARTIŞI

AZALAN SAVUNMA

Lokal predispozan faktörler

1. Diştaşı
2. Materia alba
3. Gıda artığı
4. Food impaction
5. Diş anatomisi
6. Hatalı restorasyonlar
7. Malokluzyon
8. Ağız solunumu
9. Okluzal travma

*Taşkın dolgular
*Over ve under kontürlü kronlar,
*Okluzal uyumsuzluk
*Ortodontik teller
*Polisajsız dolgular

Sistemik predispozan faktörler

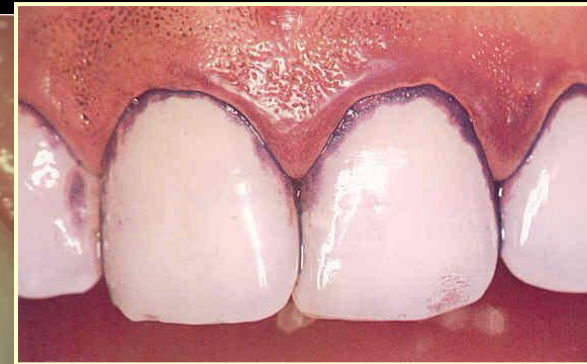
1. Hormonal dengesizlik
2. Beslenme yetersizliği
3. Kan hastalıkları
4. Genetik
5. İmmünolojik faktörler
6. Metal intoksikasyonu
7. İmmün supresyon
8. Psikolojik faktörler

Periodontal Hastalık Etiyolojisi

1-Mikrobiyal Dental Plak

2-Lokal Predispozan Faktörler

3-Sistemik Predispozan Faktörler



Materia alba: diş üzerine gevşek yapışan eklentidir. Su spreyi ile uzaklaştırılabilir. Karbonhidrat, yemek artıkları, epitel hücre döküntüleri, lökositler ve döküntüleri, ölü mikroorganizmalar, az sayıda canlı mikroorganizma ve mantar mevcut.

Mikrobiyal dental plak: diş üzerine sıkıca yapışmış eklentidir. Su spreyi veya çalkalama ile uzaklaştırılmaz. Sarımtırak-gri renkte.

Diştaşı: hidroksiapatit kristal yapısında mineralize plak. Yüzeyinde her zaman plak var.

Supragingival diştaşı

- Beyaz-sarımtırak
- Daha gevşek
- Oktokalsiyum fosfat yapı ağırlıkta
- Oluşum hızı birkaç saat
- Salya elemanlarına yakın yapı
- Vestibül, lingual yüzeylerde yoğun

Subgingival diştaşı

- Siyahımtırak gri
- Daha sert
- Whitlockite ve magnezyum kimyasal içerik fazla
- Oluşum hızı birkaç gün
- Serum elemanlarına yakın yapı
- İnterproksimal alanlarda yoğun

Lokal Predispozan Faktörler

- **Anatomik Şartlar**
- **Restoratif ve Protetik Etkiler**
- **Oklüzal Travma**
- **Diğer Faktörler**

Lokal Faktörler

- Primer etken bakteri plağı olsa da yan faktörler kolonizasyon ve çoğalmayı kolaylaştırabilir.
- Bireyin Plak kontrolünü engelleyebilir
- Periodontal dokuları plağın yıkıcı etkisine yatkın hale getirebilir.

Anatomik Şartlar

Diş Anatomisi:

- -Molarların %6.5 inde furkasyonda mine uzantıları vardır.
- Maksiller santral ve laterallerde singulum bölgesinde distopalatal yivler
- Maksiller 1. pm mesialinde gelişimsel çöküntü ve yivler

Mine incisi



Dişin Pozisyonu

Anormal overbite, overjet ve çapraz

kapanış: Overbite ı aşırı olan hastalarda anterior dişlerin kesici kenarı karşıt çenenin gingivasi üzerine irritasyon yaratmaktadır.

Dişlerin malpozisyonu dişeti enflamasyonu için etken olabilir ama major değildir.

Maloklüzyon: plak kontrolünün bazan güç yapılması veya yapılamamasına neden olur.



Gıda Sıkışması

Food Impaction

- Oklüzal kuvvetlerle yiyeceklerin periodontal dokulara kuvvetle sıkışmasıdır. İnterproksimal, fasiyal ve lingual yüzeylerde olabilir.
- Dişler arası kontakt yoksa iyi proksimal ilişki gözlenmiyorsa gıda sıkışması kaçınılmazdır.

Gıda Sıkışması Food Impaction

Nedenleri:

- Proksimal destek kaybı, entrüzyon
- Konjenital morfolojik anomaliler
- Uygun yapılmamış restorasyonlar
- Periodontal hastalık ile olan yıkım ve çekilme sonucu yanak dil lateral baskısıyla

Gıda sıkışması

Bulgular

- Dişler arası basınç hissi çıkarma isteği
- Çenelere yayılan derin ağrı
- Bölgede kanama ,kötü tat,enflamasyon
- Gingival çekilme
- Periodontal apse
- Dişin sokette yükselmesi
- Prematür ilişki perküsyona hassasiyet
- Alveol kemik kaybı,kökte karies

Hatalı Diş Hekimliği

- Hatalı dental restorasyonlar ve protezler
- Restorasyonların Marjinleri
- Subgingival yerleştirilen restorasyonlar
- Köprü gövdelerinin dizaynları
- Rubber dam ve klempelerin kullanılması, matriks bantları diskler gingivayı zedeleyebilir.





Oklüzal Travma

- **Doku toleransının fizyolojik limitleri üzerinde periodonsiyuma ulaşan dişin destek dokularının yıkılmasına yol açan tekrarlayan oklüzal kuvvetlerle ortaya çıkan durumdur.**

Oklüzal Travma

- **Mevcut periodontitise** oklüzal travma eklendiğinde klinik olarak **periodontal doku yıkımının arttığı** gözlenmektedir.
- Ancak travmatik kuvvetlerin subgingival plağın hızlanmış bir şekilde apikale ilerlemesini kolaylaştırıp kolaylaştrmadığı bilinmemektedir.

Ağızdan nefes alma: gingivitis prevalansı arasında biraz şiddetini arttırması dışında ilişki yoktur.

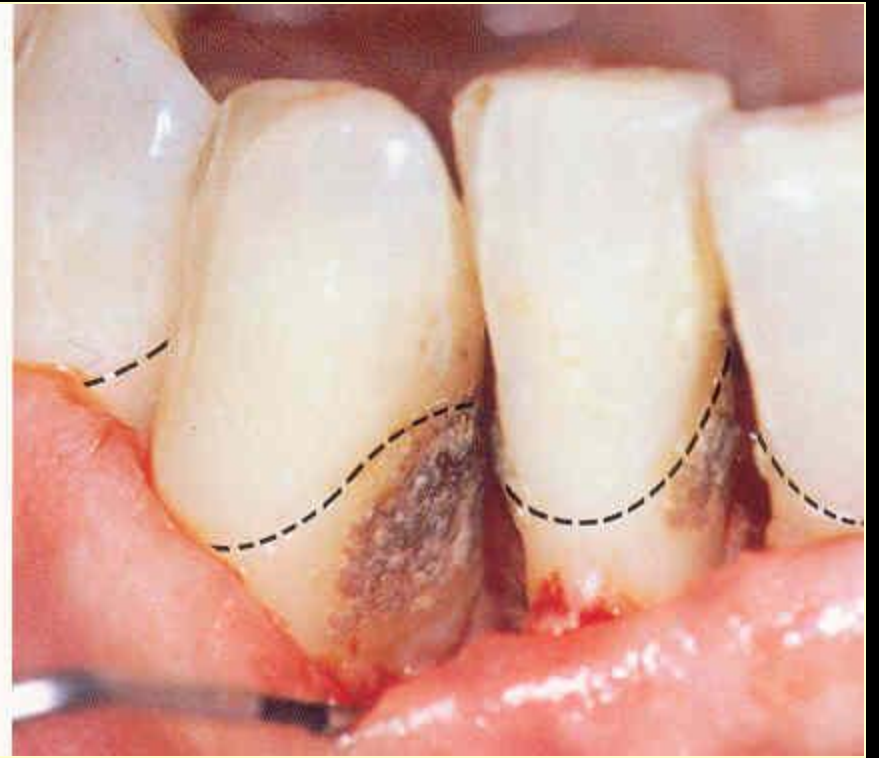
Alışkanlıklar:

1)kişisel alışkanlıklar: dudak yanak tırnak ısırma, kalem ısırma, gazoz şişesi kapağı açma,çekirdek çıtlatmak, diş ile fındık fıstık kırmak, pipo,sigara,tütün çiğneme, parmak emme

2) Mesleki alışkanlıklar: terzilerin dişleri ile ipi koparması, kunduracıların çiviği ağızda tutması, nefesli çalgı çalanlar,kuaförleri firketeyi dişleri ile açması vs.

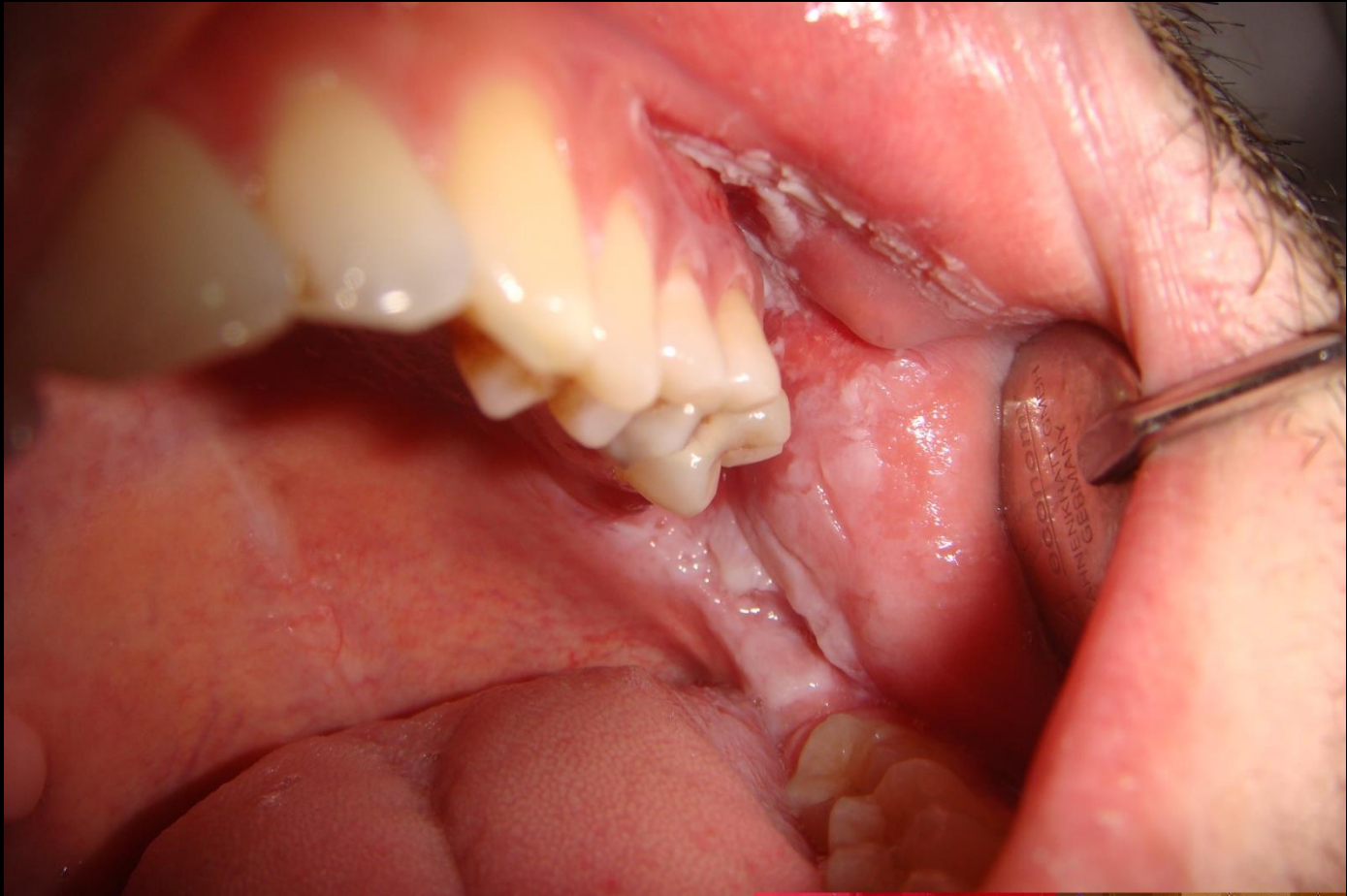
Diğer Faktörler

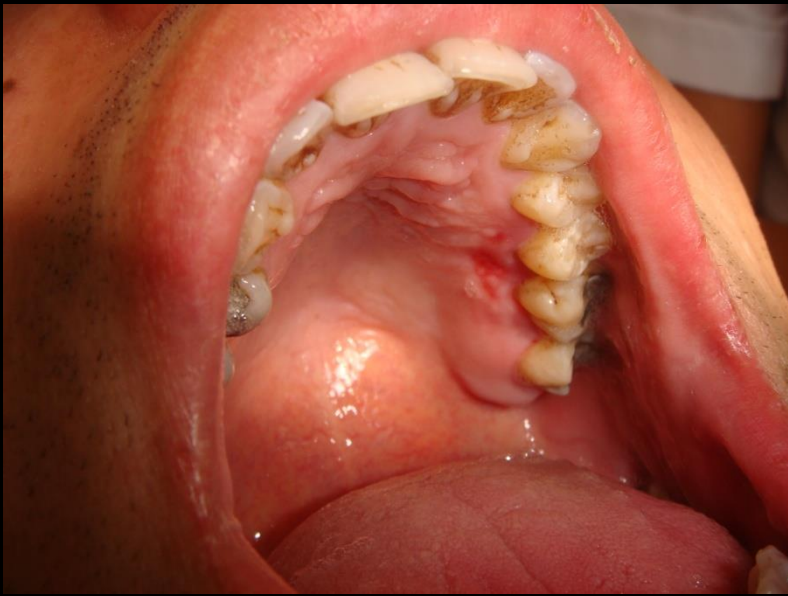
- **Tütün ve sigara kullanımı:** Belirgin gingival değişikliklere neden olmaz, ancak sıcaklık ve akümüle olan ürünler tedavi sonrası iyileşme döneminde istenmemektedir.
- **1)dişler üstünde kahverengi zifte benzer depozitler**
- **2)gingivanın gri diffüz renk değiştirmesi**
- **3)Smokers palate**



Diğer Faktörler

- Plak kontrolünde hastanın başarısızlığı
- Diş fırçası travması
- Kimyasal irritasyon (ağız gargaraları, diş macunları ve protez materyalleri vb)
- **Radyasyon:** Oral kavite malign lezyonları için uygulanan internal eksternal radyasyon tedavisi sonucu gingival ülserasyon,,kanama,süpürasyon,periodontitis ,diş sallanma ve kayıpları





Sistemik Faktörler

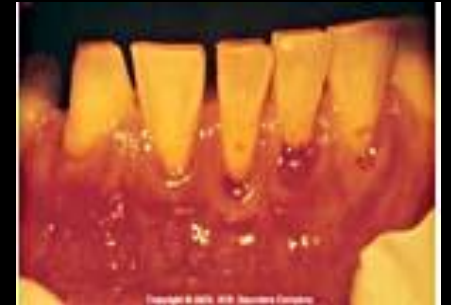
Çok sayıda sekonder etiyolojik faktörün periodontal dokuları mikroorganizmaların saldırılarına daha yatkın hale getirdiği düşünülmektedir. Bu faktörlerin etki mekanizmaları çok iyi anlaşılamamıştır.

Sistemik Faktörler

- Diyabet
- Down sendromu
- Papillon Le Fevre Sendromu
- Fagositik hücrelerde defekt
- Hamilelik ve Puberte
- Yaşlanma
- Beslenme
- Hormonlar
- Konağı zayıf düşüren hastalıklar
- Psikosomatik Bozukluklar
- Heredite

Diyabet

- Tam bir fikir birliği oluşmamakla birlikte yaygın görüş diabetlilerde periodontitisin sık görüldüğü ve hızlı geliştiği şeklinedir.
- Diabetik bireylerde geliştiği bilinen küçük damarlardaki değişiklikler.
- Nötrofil fonksiyonlarındaki defekt anaerob mo. İçin uygun şartların gelişmesi vb...



PMN fonksiyonunda azalma ve kemotakside defekt dolayısı ile konakçı defansı bozulur ve **enfeksiyon riski** artar.

DOS'da PMN kaynaklı kollajenaz aktivitesi diyabetle artar. Diyabetli hastalarda periodontitisde **IL-1 β ve PGE₂**'nin DOS'daki seviyesi oldukça artar. Monosit kaynaklı **IL-1 β , TNF α ve PGE₂** diyabetle artar.

AGE nin oluşumu reaktif oksijen radikallerinin oluşumuna ve dolayısıyla gingival dokularda hücre fonksiyonlarında **hasara** neden olur (oksidatif etkiyle).

Kontrol altında olmayan diyabetli hastalarda gingivitis ve periodontitis görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir (Seppala ve Ainamo, 1994).

Büyüme faktörlerinin aktivitesi ve üretimindeki azalma **yara yeri iyileşmesini geciktirir.**

- Fibroblastların kollajen sentezinde azalma
- Kollajenazla yıkımda artış
- Yara marjindeki kollajenin glikozilasyonu
- Yeni sentezlenen zayıf çapraz bağ yapan kollajenin hızlı yıkımı ve defektif remodelling.

Down Sendromu

- Down sendromu ya da eski adlarıyla "mongolizm" veya "mongol bebek" ilk kez 1866 yılında Dr. John Langdon Down tarafından "özel bir tür zeka geriliği" olarak tarif edilmiş bir sendromdur.
- Dünyada yaklaşık olarak 660 yenidoğan bebekten biri Down sendromu ile doğmaktadır. Bu haliyle Down sendromu insanlarda en sık görülen malformasyon (yapısal bozukluk) türüdür.



Down Sendromu Oral Bulgular

- - Maloklüzyonlar
- - Fissural dil
- - Makroglossi
- - Dar nazofarinks,
hipertrofik tonsiller ve
adenoidler
- Dar palatin
- - Dudak damak yarıkları
- - Süt ve daimi dişlerde
sürmede gecikme
- - Her iki dentisyonda da
mikrodonti
- - Gelişimsel diş anomalileri
- - Minede hipokalsifikasyon



Bu hastalarda malokluzyonlardan kaynaklı plak retansiyonu periodontal sağlığı kötü yönde etkiler. Ayrıca hastanın evde oral hijyenini iyi sağlayamaması da önemli bir dezavantajdır, bu konuda hastanın velisinin sorumluluğu artmaktadır. Klinikte kooperasyon açısından hastanın daha dikkatli değerlendirilmesi gereklidir.

Papillon-Lefevre Sendromu

- Otozomal resesif geçişli, n6tروفil fonksiyon bozukluğuyla karakterize bu hastalıkta; kronik gingivitis ve periodontitis nedeniyle erken yaşta dişler d6k6l6r.
- Ayrıca daha çok s6t dişlenmenin eksik bazen de daimi dişlenmenin hiç olmadığı durumla karşılaşılır.
- Periodontal tedavi başarısızdır. Bu hastalarda gingival inflamasyon son derece şiddetlidir.
- Ayak tabanı , dirsek ve ellerde hiperkeratoz vardır ve min6r travmaları absorbe eder.



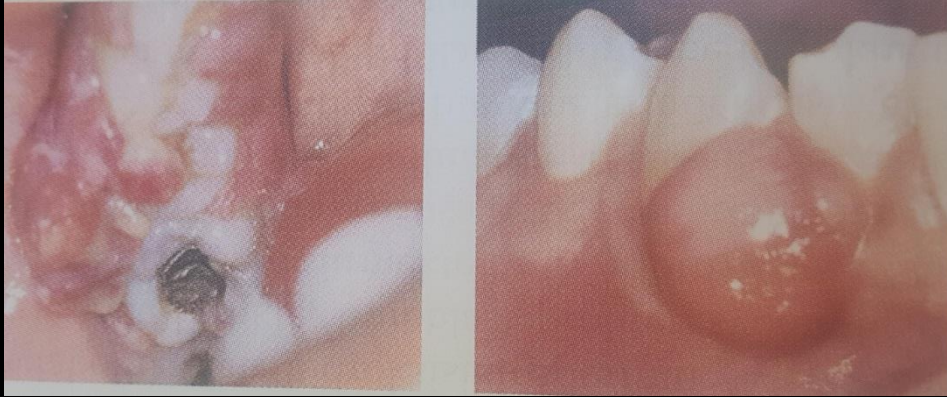
Fagositik Hücrelerde Defekt

- ◎ Çalışmalar özellikle nötrofil ve monositlerdeki fonksiyonel defektlerin insan ve hayvanda erken başlayan ve şiddetli periodontitise yatkınlığını arttırmakta olduğunu göstermektedir.
- ◎ Granülositopeni
- ◎ Otozomal resesif hastalık olan Chediak Higashi sendromu
- ◎ Siklik nötropeni, agranülositoz
- ◎ Nötrofil fonksiyonlarının bozulduğu hastalıklar

Hamilelik, Puberte ve Hormonlar

- Seks hormonları ve metabolitleri dişeti dokusunda mevcuttur ve enflamasyonlu dişetinde konsantrasyonları artmaktadır.
- Hormonlar dişeti mikrovasküler yapısını etkiler ve enflamasyon düzeyini arttırır.
- Bazı m.o. Lar hormonları besin olarak kullandıklarından miktarları artar.
- Vasküler proliferasyon permeabilite artışı vs..

Hamilelikte dişeti büyümesi



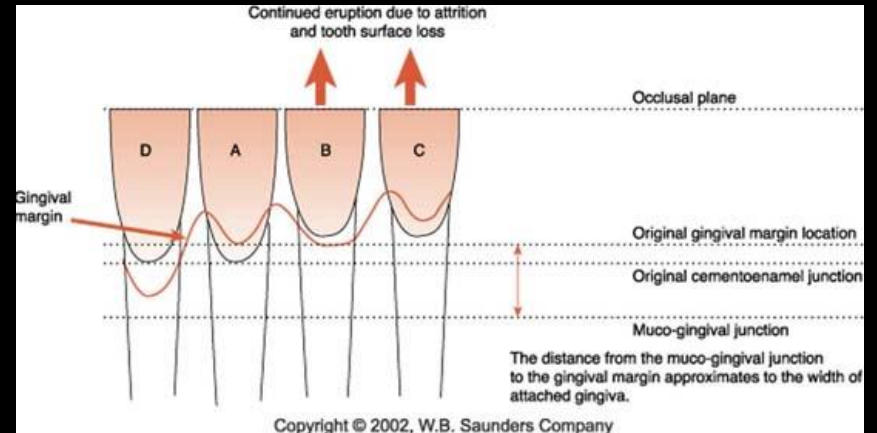
Yaşlanma

Yaş artışı ile periodontal hastalık sıklık ve şiddeti arasında ilişki vardır.

Konak savunmasında düşüş

hücre replikasyonunda düşüş

turnoverında genel yavaşlama



Konağı Zayıf Düşüren Hastalıklar

- Tüberküloz, lepra, sifiliz, skorbit, nefrit, kanser gibi hastalıklar hastaları periodontal yıkıma yatkın kıldığı düşünölmektedir.

Psikosomatik Bozukluklar

- Psikiatrik ve anksiyete görülen bireylerde normal bireylere göre daha sık gingival ve periodontal hastalık gözlenir.
- Hijyen sağlanamaması, tükürük akışı azalması bruksizm vs etken olabilir .Kesin neden bilinmemektedir.

Hereditite

- Bazı erken başlayan periodontal hastalıkların özellikle de agresif periodontitisin hereditier faktörlerle ilişkili olduğuna dair güçlü deliller vardır.

Periodontal hastalık patogenezi

- Kolonizasyon
- İnvazyon
- Doku yıkımı
- İyileşme ve fibrozis

- **Kolonizasyon;** diş yüzeyinde pelikül birikir. Kısa süre sonra buna mikroorganizmalar kolonize olurlar. Plak bakteriyel çoğalma ve hareketli bakterilerin apikale göçü ile büyür ve gelişir.
- **İnvazyon;** mikroorganizmalar ve ürünleri bağ dokusu derinliklerine hatta alveol kemik yüzeyine ulaşabilirler.

- **Doku yıkımı;** mikroorganizmalar ve ürünleri dokulara penetre olduklarında direkt veya konağa bağlı etkiler sonucu izlenir.
- **İyileşme ve fibrozis;** plak bakterilerinin antijenleri T ve B lenfositlerini stimule ederek çoğalmasını sağlarlar. Böylece humoral ve hücreyel immun cevap başlar.

- Gingivitiste patolojik değişimler gingival sulcustaki bakterilerin varlığı ile ilişkilidir.
- Bakterilerden salınan kollajenaz, hyalüronidaz, proteaz, kondroitin sülfetaz ve endotoksinler epitel hücrelerini yıkıma uğratar.
- Bakteri ürünleri nötrofil ve makrofajları aktive ederek bağ dokusu ekstrasellüler matrisin yıkımına neden olan proenflamatuvar sitokin ve mediatörlerin salınmasına neden olur.

Histopatoloji

(Page&Schroeder (1976))

- Başlangıç lezyonu
- Erken lezyon
- Yerleşmiş lezyon
- İlerlemiş lezyon

Başlangıç lezyonu

- Dişler üzerinde plak birikimini takiben **2-4 gün** içinde olur.
- Özellikle lipopolisakkaritler olmak üzere bakteriyel komponentler epitel hücrelerinin yüzey reseptörleri (CD14) ile etkileşime girerler.
- Bakteri ürünleri epitel hücrelerinin gevşemesi sonucu bağ dokusuna ulaşırlar.

Başlangıç lezyonu

- Mikrobiyal ürünler epitel hücreleri, monosit ve makrofajları aktive ederler ve bu hücrelerden PGE2, interferon, TNF-alfa ve IL-1 gibi vazoaktif maddelerin salınmasına neden olurlar.

Başlangıç lezyonu

- Başlangıç lezyonunun ilk bulguları **kapiller damarların genişlemesi ve kan akışının artmasıdır.**
- Bununla birlikte vasküler eksüda ile **PMNL**'lerin marjinasyonu ve damar dışına göçü başlar.

Başlangıç lezyonu

- Başlangıç lezyonunda mikroskobik olarak birleşim epitelinin hemen altında akut enflamasyon bulguları izlenir.
- Konak cevabının karakteri ve yoğunluğu lezyonun dönüşeceği formu belirler.

Erken lezyon

- Plak birikiminin başlamasından **4-7 gün** sonra başlar.
- Bağ dokusu içinde yoğun **lenfoid hücre infiltrasyonu** izlenir.
- Birleşim epiteli ve dişeti cebinde **lökosit** sayısı artmıştır.

Erken lezyon

- Erken lezyonda baskın hücreler lenfositlerdir. Bunlarında büyük kısmı **T hücreleridir**.
- Bağ dokusundaki hücre kompozisyonu; fibroblastlar, PMNL'ler, monositler, makrofajlar, plasma hücreleri, lenfositler ve mast hücreleri şeklindedir.
- Lenfoid hücrelerle etkileşime giren fibroblastlarda sitopatik değişiklikler izlenir.

Erken lezyon

- Başlangıç lezyonuna göre görülen bulgular artmıştır.
- **Kollajen liflerde yıkım** izlenir.
- Birleşim epiteli nötrofillerle infiltre durumdadır ve birleşim epitelinde **retepeg** oluşumu izlenir.

Yerleşmiş lezyon (geçiş lezyonu)

- 2-3 haftalık plak birikimi sonucu ortaya çıkar.
- Bağ dokusunda hakim hücreler plazma hücreleridir.
- Periodontal ligament ve alveoler kemikte değişiklik yoktur.
- Dişeti cebindeki plak birikimi devam ettikçe bağ dokusundaki iltihabi cevabın şiddeti de giderek artar.

Yerleşmiş lezyon

- **Plazma hücreleri** daha çok Ig1 ve Ig3 üretirler.
- Lenfosit ve makrofajların sayısı arttıkça sitokin, kemokin, lenfokin ve diğer iltihabi ürünlerin de yoğunluğu artar.
- Yerleşmiş lezyonda IL-1, TNF- α , IL-8, MCP-1 (monosit kemotaktik protein) ve INF-gama önemli iltihabi ürünlerdir.

Yerleşmiş lezyon

- Bu safhada sitokinler epitel hücreleri, monosit ve fibroblastlardan PGE2'nin salınmasını arttırır. MMP gibi kollajen yıkıcı mediyatörlerin konsantrasyonu artmıştır.
- Yerleşik lezyonda **bağ dokusunda önemli derecede yıkım** söz konusudur. Ancak henüz kemik kaybı yoktur. Bu safha **kronik gingivitis** olarak adlandırılır.
- Birleşim epiteli cep epiteline dönmektedir.

İlerlemiş lezyon

- Bu evrede **gingival sulcusun patolojik olarak derinleşmesi ve alveoler kemik rezorpsiyonu** söz konusudur.
- Lezyon alanı büyümüştür. Cep epitelinin uzantıları bağ dokusunun derinliklerine ilerler. Kollajen lif demetlerinde ileri derecede **yıkım** vardır.

İlerlemiş lezyon

- Bu lezyonda da **plazma hücreleri** hakim hücreler olmayı sürdürür.
- Fibroblastlar, inflamatuvar sitokinler olan IL-1, IL-6, TNF-alfa ve PGE2 ile uyarılınca, primer amacı ekstrasellüler matriksi yıkmak olan MMP'ler üretirler.
- Kollajen molekülleri daha sonra ekstraselüler alanda denatüre edilip fibroblastlarca fagosite edilecek olan küçük parçalara ayrılır.

İlerlemiş Lezyon

- Lezyon ilerledikçe **alveoler kemik kaybı** da görünür hale gelir. Ancak infiltrate olmamış fibröz bant krestal kemiğin bitişiğinde kalmaya, ilerleyici lezyonu sarmaya ve çevre dokulardan ayırmaya devam eder.
- Altta kalan kemik ve periodontal ligament inflame olmadan kalır.

GÖREVLİ HÜCRELER

POLİMORF NÜVELİ LÖKOSİTLER

- NÖTROFİLLER
- BAZOFİLLER
- EOZİNOFİLLER
- ERİTROSİTLER

Nötrofiller

- Çok loblu çekirdeğe sahiptirler.
- Kemik iliğinde üretilirler.
- Bakterilerin öldürülmesinde etkin maddeleri içeren sitoplazmik granüllere sahiptirler.
- Bu granüllerde myeloperoksidaz, lizozim, elastaz, katepsin G, ürokinaz, asit hidrolazlar ve defensinler bulunur.

- Nötrofiller dokularda enfeksiyöz maddeleri fagosite eder, degranüle olur ve ölürler.
- Doğal immün cevabın en önemli hücresidir.

Bazofiller

- Lökositler arasında en az bulunur.
- Sitoplazmasında bulunan granüllerinde damarsal permeabilite artışına ve düz kas kontraksiyonuna neden olan enflamatuvar cevabı arttıran histamin, serotinin ve lökotrienler bulunmaktadır.
- Mast hücrelerinden farklı olarak bazofiller kemik iliğinde farklılaşıp olgunlaşırlar ve kan dolaşımında bulunurlar.

Eozinofiller

- Allerjik reaksiyonlarda rol alırlar.
- Ayrıca parazitik enfeksiyonlara karşı koruma sağlarlar.

Trombositler

- Kanın en küçük elemanıdır.
- Esas görevi zarar gören damar duvarlarını bloke edip kanamayı önlemektir.
- Trombosit granüllerinde pıhtılaşma faktörleri, kalsiyum, katekolaminler, heparin, serotonin ve lizozomal enzimler bulunur.
- Hemostazda görevli olan trombositler enfeksiyon bölgesinde lökositlerle etkileşime girer ve enflamatuvar olaylarda rol oynar.

Mast Hücreleri

- Kemik iliği kökenli tüm bağ dokularında ve mukozalarda bulunan hareketli immün hücrelerdir.
- Akut enflamasyonda önemli rol oynar.
- Lizozomal granüllerinde histamin, serotonin, heparin, katepsin G, asit hidrolaz ve çeşitli sitokinler bulunur.

- Mast hücrelerinde kompleman reseptörleri ile IgE ve IgG reseptörleri bulunmaktadır.
- Bu reseptörlerin uyarılması anafilaksinin iki temel bulgusu olan damar geçirgenliği ve dilastoyunu arttıran vazoaktif maddelerin aktivasyonu ve salgılanması ile sonuçlanır.
- Bu hücrelerde T hücre aktivasyonu için gerekli olan MHC (Major Histocompatibility Complex) molekülleri bulunur.

Monosit/Makrofajlar

- En büyük kan hücreleridir.
- Kemik iliğinde oluşur olgunlaşır ve 12 saat içinde dokulara girerler ve doku makrofajlarına dönüşürler.
- Makrofajlar çeşitli sitokinler, araşidonik asit metabolitleri, enzimler, oksijen radikalleri ve büyüme faktörleri salgırlar.

- Monosit ve makrofajlar immün sistemin en önemli hücrelerindedir.
- Nötrofiller gibi kemotaktik uyarılara cevap verirler ancak nötrofillerden farklı olarak uzun yaşam ömürleri nedeni ile kronik enflamatuvar lezyonlarda hakim hücrelerdir.
- Antijen sunan hücre özelliği gösteren makrofajlar yabancı antijenleri fagosite edip bu antijenleri işleyip lenfositlere sunarlar.
- Böylelikle T hücre aktivasyonunu sağlayarak hücresel immünitede rol oynarlar.

Periferal Dendrik Hücreler

- Kan akımında ve diğer dokularda yaygın olarak bulunan antijen sunma özelliği olan hücrelerdir.
- Doğal immün sistem ile adaptif immün cevap arasında lenfatik damarlar aracılığıyla köprü görevi görür.
- Bunu olgunlaşmamış durumdayken antijenleri tanıyıp yakalayarak, olgun hale geldiklerinde bu antijenlere karşı T hücresi cevabını uyararak başlatır.

Lenfositler

- Tüm lenfositler kemik iliğindeki kök hücrelerinden kaynak alır.
- Sahip oldukları yüzey markerları ve spesifik yüzey antijenlerine göre T hücreleri, B hücreleri ve doğal öldürücü olmak üzere üç lenfosit tipi vardır.

T hücreleri

- Öncü T hücreleri timusa göç eder ve orada olgunlaşırlar.
- Daha sonra kanda ve lenf sisteminde dolaşmaya başlarlar.
- T hücrelerinin tümünde T hücresi reseptörü (TCR) denilen Ig gen süper ailesinin düşük afiniteli bir reseptörü bulunur.

- TCR, antijenleri ve MHC moleküllerini spesifik olarak bağlayan bir glikoproteindir.
- Tüm T hücreleri antijeni MHC molekülleri ile ilişkili olduğunda tanır.

B hücreleri

- Kemik iliğinde üretilip lenfoid dokularda toplanarak plazma hücrelerine dönüşürler.
- B hücreleri antijenleri yüzeylerindeki Ig moleküllerini kullanarak tanır.
- Ayrıca yüzeylerinde kompleman reseptörleri, MHC sınıf 2 reseptörleri ile yüzey antijenleri bulunmaktadır.

- B hücreleri antikor üretimi yanı sıra antijenin T hücrelerine sunulmasında ve salgıladıkları kimyasal mediatörler aracılığıyla diğer immun hücrelerinin uyarılmasında aktif rol oynarlar.

İmmünglobulinler

- Antikor aktivitesine sahip glikoproteinlerdir.
- Bilinen bir antijene bağlanan Ig'a antikor denir.
- Ig antikorları sıvısal immünitinin simgesidir.
- Bakteri, virus, toksinler gibi yabancı antijenlere bağlanırlar.

- Yapısal farklılıklarına bağlı olarak IgA, IgD, IgE, IgG ve IgM olmak üzere 5 sınıfa ayrılmıştır.
- IgM; immün cevap esnasında ilk üretilen antikordur. IgG ve IgM'nin mikroorganizmalara bağlanması opsonizasyonuna ve fagositoza yardımcı olur.
- IgG; serumdaki Iglerin büyük çoğunluğunu oluşturur. En önemli görevi mikroorganizmalara bağlanarak bakteri toksinlerini etkisiz kılmak ve fagositozu arttırmaktır.

- IgA; tükürük ve gözyaşı gibi salgılarda bulunur.
- IgD; B hücrelerinin yüzeyinde bulunur. B hücrelerinin farklılaşmasında rol oynar.
- IgE; akut alerji reaksiyonlarda miktarı artar mast hücreleri ve basofillerle birlikte etkileşim gösterir.
-

Natural Killer hücreleri

- Timus kökenli olmayan sitotoksik lenfositlerdir.
- NK hücreleri kanda kemik iliğinde ve dalakta bulunur..
- CD16 ve CD56 yüzey antijenlerine sahiptir.
- T ve B hücrelerinden farklı olarak antijene spesifite göstermezler.

NK hücreleri

- En önemli görevleri diğer lenfositlerle etkileşime girmeksizin ve antijenleri tanımaksızın tümör hücrelerini ve virus taşıyan hücreleri öldürmektir.
- Enfeksiyona ve kansere karşı oluşan doğal savunmanın önemli bölümünü oluştururlar.

CD Antijenleri

- İmmun hücrelerin yüzeyinde çeşitli monoklonal antikolar tarafından tanınan farklılaşma kümelenmesi (cluster of differentiation) olarak isimlendirilen farklı antijen reseptörleri bulunmaktadır.
- CD antijenleri farklı hücrelerin birbirinden ayrılmasında oldukça önem taşırlar. CD2 ve CD3 antijenleri hemen hemen bütün T hücrelerinde bulunur. B hücrelerinde bulunmazlar.

Büyük Doku Uygunluk Kompleksi (MHC Kompleksi)

- Yabancı antijenleri kendine ait olanlardan ayırt etme görevi MHC hücrelerinin yüzeyinde bulunan moleküller ile gerçekleşir.
- MHC molekülleri yabancı antijenleri bağlar ve immun sistemin efektör hücrelerine sunarak immun cevabın başlamasında anahtar rol oynarlar.

Adezyon molekülleri

- Selektinler; lökosit, trombosit ve endotel hücreleri arasındaki etkileşimleri yönlendiren bir grup hücre yüzey adezyon molekülüdür.
- Trombositlerin trombin, bradikinin ve histamin tarafından aktivasyonu sonucu açığa çıkar.
- Lökositlerin kan damarları içerisinde yavaşlaması olarak bilinen yuvarlama işlemi selektinler tarafından yapılır.

- İntegrinler; hücrelerin birbiri ile ve ekstra sellüler matris ile olan ilişkilerinin yönlendiren geniş bir heterodimerik transmembran glikoprotein ailesidir.
- Lökositlerin endotel hücrelerine yapışmasında görev alırlar.

- Hücre adezyon molekülleri, Ig gen ailesinde yer alan lökositin endotel hücrelerine yapışmasından sorumlu olan adezyon molekülleri (CAM) endotel hücrelerinin yüzeyinde bulunur.

Enflamasyonun Kimyasal Mediatorleri

- Vazoaktif aminler ve peptidler; bu moleküller küçük kan damarlarını genişleterek damar geçirgenliğini arttıırırlar.
- Bu ailenin en önemli üyeleri histamin ve serotoninindir.
- Histamin düz kas kasılması ve damar geçirgenliğinde artışa neden olur.

Araşidonik asit metabolitleri

- Lokal doku hasarı varlığında enzimatik olarak üretilen ve salınan yağ asitleridir.
- Doku hasarı sonucu hücrelerin plazma membranında bulunan fosfolipidlerin fosfolipaz A2 enzimi ile aktivasyonun sonrası serbest araşidonik asit açığa çıkar.

- Araşidonik asit metabolizmasında pro enflamatuvar mediatörlerin yanı sıra endojen anti enflamatuvar mediatörlerde üretilir.
- Enflamasyonun endojen düzenleyicileri olan lipoksinler akut enflamatuvar cevabın çözülmesini sağlarlar.

Trombosit aktive edici faktör (PAF)

- Fosfolipaz A aktivasyonu sonucu , mast hücreleri, bazofiller, nötrofil, trombosit, monosit/makrofaj ve endotel hücrelerinin membran fosfolipidlerinden elde edilir.
- PAF; vazokonstriksiyon, vazodilatasyon, lökosit adezyonu, kemotaksi, degranulasyon ve oksidatif patlamayı uyarıcı etki gösterir.

Trombosit aktive edici faktör (PAF)

- Diğer mediatörlerin özellikle eikosanoidlerin sentezini arttırır.
- Monositlerden IL-1 üretimini arttırırken T hücrelerinden IL-2 sentezini baskılar.
- B hücrelerinin fonksiyonlarını yönlendirir.

Akut faz proteinleri

- Enfeksiyon, travma ve çeşitli enflamatuvar ve immunolojik olaylardan sonra homeostazın sağlanmasında önemli fonksiyonlara sahip çoğu glikoprotein yapısında moleküllerdir.
- Ekstrasellüler proteazların inhibisyonu, kanın pıhtılaşması, fibrinoliz, immün hücre fonksiyonunun düzenlenmesi ve zararlı maddelerin dolaşımından uzaklaştırılması gibi birçok olayda yer alırlar.

- Endopeptidazlar ve serin proteinazlar, ekstrasellüler matrisin fibröz ve fibröz olmayan yapılarının yıkımdan sorumludurlar.

Matris metalloproteinazlar

- Ekstrasellüler matris makromoleküllerinin parçalanmasında önemli rol oynayan 28 enzimden oluşan geniş bir proteolitik enzim ailesidir.
- Tüm MMP'lerde çinko ve kalsiyuma bağlanan katalitik bölgeler bulunmaktadır. Bu nedenle metal iyonlarına bağımlı endopeptinazlar olarak da bilinirler.

MMP

- MMP'ler enflamatuvar hücreler, endotel hücreleri, keratonisitler ve fibroblastlar tarafından sentezlenir.
- Ekstrasellüler matrisin yıkımı ve yeniden şekillendirilmesini ilgilendiren enzimlerin başında gelir.
- Embriyonik gelişme, yara iyileşmesi, bağ dokusu şekillenmesi, anjiyogenezis gibi birçok fizyolojik olayda rol oynar.

- Konak doku yanıtı sonucunda serbestlenen MMP, periodontal doku yıkımını gösteren proteolitik enzimlerdendir. MMP'ler; MMP-2 (jelatinaz A), MMP-8(kollajenaz-2), MMP-9(jelatinaz B), MMP-13(kollajenaz-3), MMP-3 (stromelisin-1) aracılığıyla periodontal extrasellüler matriks proteinlerinin yıkımının başlamasında rol alır. MMP miktarı ve etkinliği ise hangi periodontal hastalık formunun oluşacağını belirler. MMP etkinliği; hem periodontitis hem de gingivitiste görülür, etkinliği ve miktarıyla orantılı olarak gingivitisin periodontitise dönüşmesine sebep olur.

Sitokinler

- İmmun cevaplarda hücrelerin birbiriyle iletişim kurduğu mekanizmalarda hücreler arasındaki iletişimi sağlayan düşük moleküler ağırlıkta polipeptitlerdir.
- Doğal ve adaptif immunitede yer alırlar. Biyolojik yanıt değiştiricilerdir.
- Lenfositlerin büyüme ve farklılaşmasında, antijenlerin eliminasyonunda ve hemotopoetik hücrelerin gelişiminde rol oynarlar.

- Kökenlerine göre monokin, lenfokin ve interlökin olarak ayrılırlar.
- Etki mekanizmalarına göre proenflamatuvar sitokinler, antiinflamatuvar sitokinler, kemotaktik sitokinler ve lenfositlerin gelişimi, regulasyonu ve aktivasyonunda rol oynayan sitokinler ve büyüme faktörleri olarak sınıflandırılabilir.

Proenflamatuvar sitokinler

- IL-1; IL-1alfa, IL-1beta ve IL-1 reseptör antagonistinden oluşan bu aile enflamasyon, immün cevap ve doku yıkımın anahtar mediatörleridir.
- IL-1 mononukleer fagositler, keratositler, fibroblastlar, endotel hücreleri ve osteoblastlar tarafından üretilirler.

IL-1

- Lökosit kemotaksisi, monosit/makrofaj aktivasyonu, MMP'lerin ve prostoglandinlerin üretimi, T hücre aktivasyonu gibi enflamatuvar ve immünolojik olayların düzenlenmesinde rol oynar.
- T ve B hücrelerinde MHC açığa çıkışını uyararak bu hücrelerin çoğalmasını aktive olmasını ve Ig'lerin üretilmesini sağlar.

IL-1

- TNF-alfa ve IL-6 ile birlikte karaciğerde akut faz proteinlerin üretimini sağlar.
- Ayrıca osteoklastları uyararak kemik rezorpsiyonu üzerinde etki gösterir.

Tümör nekroze edici faktör- α

- Yoğun olarak aktive olan makrofajlar tarafından üretilir.
- IL-1' e benzer şekilde doku yıkımı ve kemik rezorpsiyonunda rol oynar.
- Nötrofil ve monositlerin enflamasyon bölgelerine göçünü arttırmak üzere endotel hücreleri üzerinde etki gösterir.
- MMP'leri etkileyerek bağ dokusu yıkımında rol oynar.

IL-6

- Makrofaj, fibroblast, lenfosit ve endotel hücreleri tarafından üretilen IL-6, TNF-alfa ve IL-1' e benzer etkiler gösterir.
- IL-1, PGE-2 ve MMP'lar IL-6 üretimini arttırır.
- IL-6, B ve T hücrelerinin farklılaşmasında etkilidir.
- Lokal akut faz reaksiyonlarında rol oynayan önemli bir sitokindir.

IL-8

- IL-1 ve TNF-alfa uyarısı sonucu damar endoteli, mononukleer hücreler, fibroblastlar ve keratonisitler tarafından üretilir.
- IL-8'in temel görevi polimorf nüveli lökositlerin, monosit ve T hücrelerinin doku zararının olduğu bölgeye doğru olan hareketini ve aktivasyonunu sağlamaktır.
- Osteoklastlar tarafından da salgılanan IL-8'in kemik rezorpsiyonunu uyarıcı etkisi de vardır.

İnterferon- γ

- Antijenik uyarı sonucu en fazla T hücreleri ve doğal öldürücü hücreler tarafından salgılanır.
- Sitotoksik T hücre aktivitesini, B hücrelerinin proliferasyonunu ve antikor üretimini düzenler.
- Makrofajların antimikrobiyal etkisini ve reaktif oksijen metabolitlerinin açığa çıkışını arttırır.

İnterferon- γ

- İnterferon-gama monosit ve makrofajlardan IL-1 ve TNF-alfa gibi sitokinlerin açığa çıkışını uyarır.
- Makrofajların hareketini baskılayarak bu hücrelerin enflamatuvar bölgede kalışını sağlar.

Transforme edici büyüme faktörü beta

- T hücreleri tarafından üretilir.
- Fibroblastların fonksiyonel aktivitelerini arttırır.
- IL-2'nin T ve B hücreler üzerindeki, IL-4'ün B hücreleri üzerindeki proliferatif etkisini önler.
- Makrofajların IL-1 üretimini aktive eder.
- Lenfositler üzerinde ise baskılayıcı etki gösterir.

Periodontitste B hücreleri

- Periodontitis lezyonu büyük miktarlarda B ve plazma hücreleri ile karakterizedir.
- B hücreleri spesifik antijenler veya poliklonal aktivatörler tarafından aktive edilirler.
- *P. gingivalis*, *A. Actinomycetemcomitans* ve *F. Nucleatum*'u içeren gibi periodontopatojenlerin önemli derecede B hücre aktivasyon özellikleri olduğu gösterilmiştir.

- Aynı zamanda duyarlı hale gelmiş B hücrelerinin bir miktar antijen-spesifik uyarılması da muhtemeldir.
- Periodontal dokularda üretilen primer immunoglobulin IgG'dir, bunu IgM ve IgA takip eder.

- B hücre aktivasyonu Ig/antikor üretimi yanında doku yıkımına da katkıda bulunabilecek, IL-1 ve IL-10'u da içeren birçok sitokinin yüksek miktarlarda üretimine neden olur.
- Makrofajlar ilerlemiş lezyonda dominant olmadığından ve baskılanmış hücresel immünite ilerlemiş periodontitisle ilişkili olduğu için periodontitisteki IL-1'in ana kaynağının B hücreleri olduğu düşünülebilir.

Periodontitisteki T hücreleri

- Gingivitis ve stabil periodontal lezyonun Th1 hücreleri ile, periodontitisin ise Th2 hücreleri uyarıldığına dair konsept üzerinde çalışmalar yapılmaktadır.
- Periodontitiste baskılanmış Th1 cevabı veya artmış Th2 cevabı gösteren çalışmalar ilgi kazanmıştır.

- Th1 hücreleri geç tip hipersensiviteye aracılı eder ve makrofajların hücre içi ve dışı patojenleri öldürme yeteneğini arttırır.
- Th1 cevabın oluşmasında dişeti dokularında güçlü bir doğal bağışık yanıt ile IL-12'nin üretimi kritik olabilir.
- Zayıf bir doğal bağışık yanıt ve düşük seviyelerde IL-12 cevabı ise Th2 cevabı ile ilişkilidir

- Th1/Th2 paradigması periodontal lezyonların ilerleyici olmasını veya stabil kalması yönünde muhtemel bir mekanizma sunsa da akılda kalan önemli soru 'bazı lezyonların Th1 bazılarının Th2 karakterli olmasına neden olan nedir' sorusudur.
- Cevap mikrobiyal uyarımının doğası ile genetik ve çevresel yatkınlıkta yatar. Bu faktörlerin bazıları klinik olarak belirlenip değiştirilebilir.

Th1 ve Th2 ekspresyonu kontrol eden faktörler

- Genetik
- Doğal bağışık yanıt
- Antijenin doğası
- Antijen sunucu hücrelerin doğası
- Hipotalamik-hipofiz-adrenal aksı ve sempatik sinir sistemi

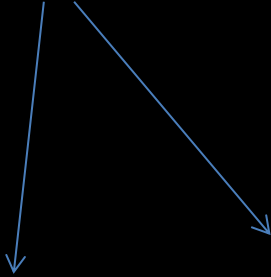
Th17 hücreler

- Geçen 20 yılda ilgi en çok Th1 ve Th2 hücreler üzerine odaklanmıştır ancak yakın zamanda T hücrelerinin selektif olarak IL-17 üreten Th17 diye adlandırılan üçüncü bir kolu tanımlanmıştır.
- IL-17; IL-6,8 ve PGE2 sekresyonunu uyarır bu yüzden inflamasyonu düzenlemekte önemli rolleri olduğu düşünülmektedir.

- IL-17' nin aynı zamanda osteoklast aktivitesin etkilediği ve kemik yıkımında aracılık ettiği de düşünölmektedir.

İMMÜN CEVAP

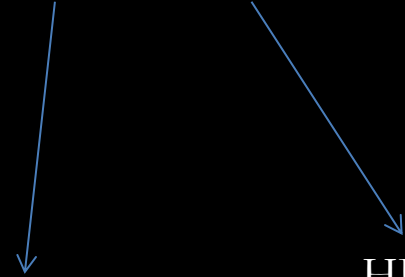
- DOĞAL



DAMARSAL

HÜCRESEL

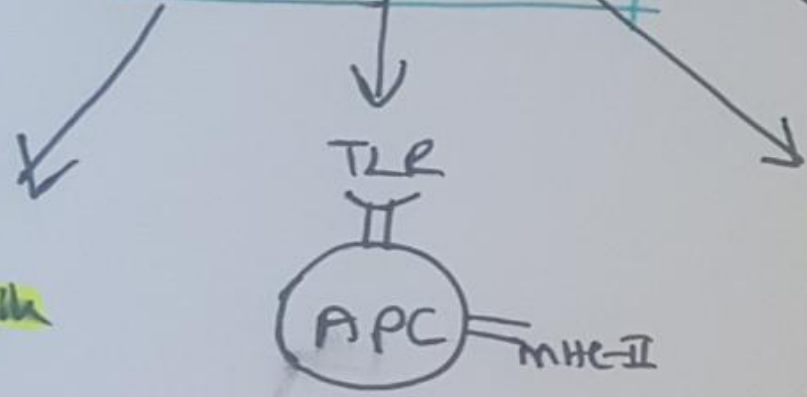
- KAZANILMIŞ



HÜCRESEL

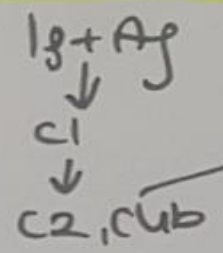
HUMORAL

endotoksinler (gr (+), gr (-))

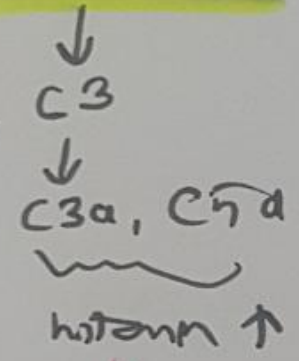


kompleman aktivasyonu

klasik yol

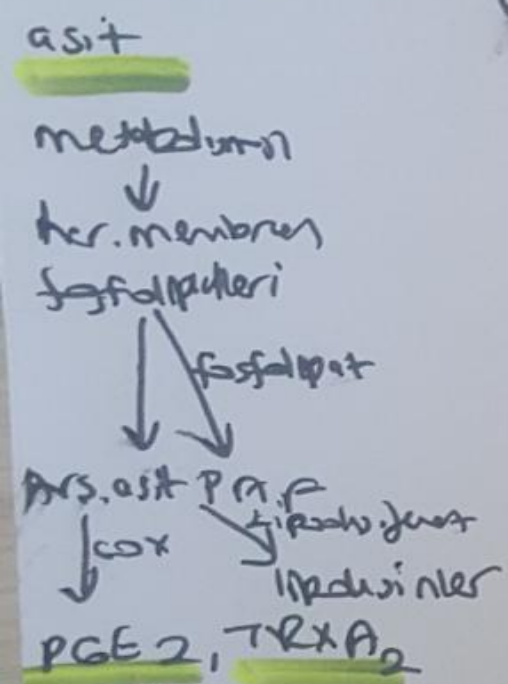


alternatif yol



↓ ↓ ↓
danasal permeabilite ↑

Arasidomik



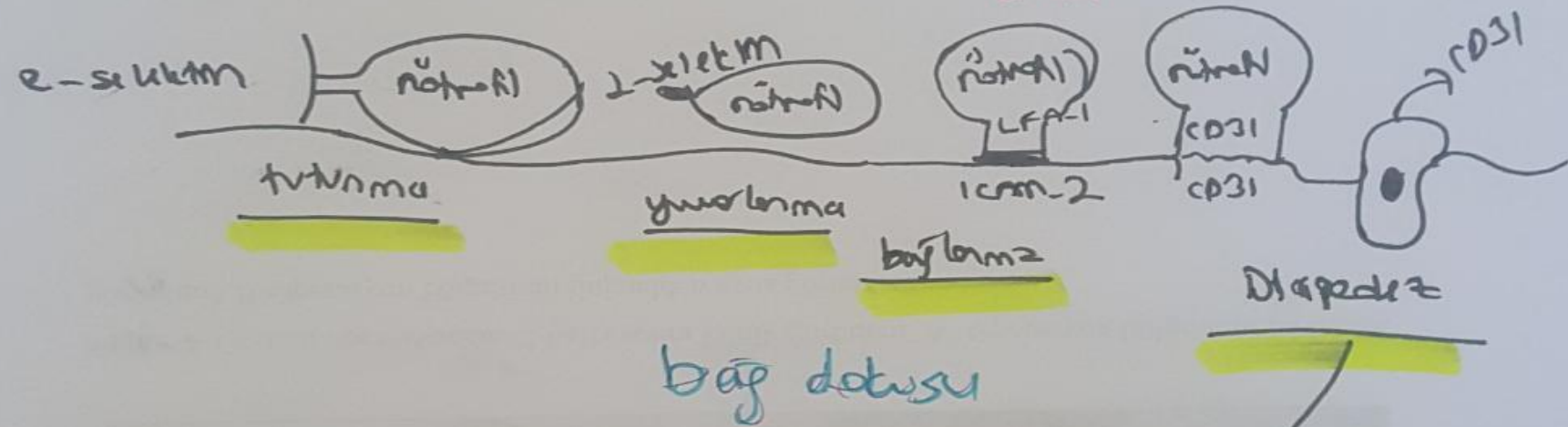
↓ ↓ ↓
danasal permeabilite ↑

Hüresel cevap

f MPP, cRP, cIa, histonM, PAF, PGE₂, LTb₄, sIKUM (TNF- α)



Endotel hücre uyarması



killing

← fugasyon ←

← kemotaksi

* Akut olay |

endotoksinler (gr (+), gr (-))

Araçlar

asit

metabolizması

ker. membran
fosfolipitleri

fosfolipit

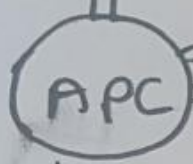
Araç. asit P.A.P.
↓ COX
↑ fosfolipitler
↑ inhibitörler

PGE₂, TRX A₂



dermal permeabilite ↑

TLR



MHC-I

MHC-II

Th uyarmı

killing

sitokin salınımı

IL-8

IL-1ra

IL-1β

TNF-α

IL-6



değer hücreler cırp

kompleman aktivasyonu

klasik yol

Ig + Ag

↓
C1

↓
C2, C4b

alternatif yol

↓
C3

↓
C3a, C5a

histamin ↑

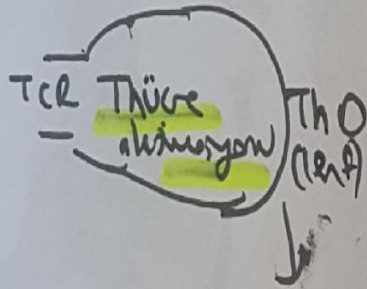
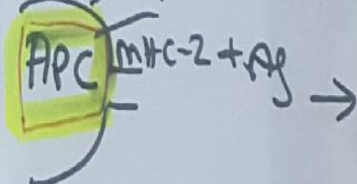


dermal

permeabilite ↑

kategorilmiş hücreler

Defol APC MHC-1 ⇒ Tc uyartımı



IL-6
TGF-β
IL-1β
Th17 ⇒ IL-17 *

2-4 Th2 ⇒ B hücre aktivasyon → Aktif B lenfosit → plazma cell

T bellek
IL-12
Th1 ⇒ hücreli immünite → fagositotik ↑

TGF-β
IL-2
Treg ⇒ immün supresyon

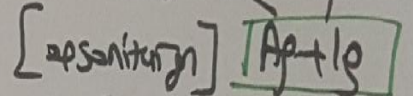
sitokin salınımı

kategorilmiş Humoral cevap

fagositotik *
killing +

APC uyartımı

kardiyen aktivasyon



antijen yapımı

PMN toplenmesi ↑

Teşekkürler...

Kaynaklar

1-KLINIK PERIODONTOLOJI VE DIŐ HEKİMLİĞİNDE İMPLANT UYGULAMALARI(LİNDHE 6.BASKI).YAZAR(LAR): JAN LİNDHE NİKLAUS P. LANG

ÇEVİRİ EDITÖRLERİ: PROF.DR.DENİZ ÖZBAY ÇETİNER PROF.DR.NURDAN ÖZMERİÇ

İSBN:9786059215374, BASIM YILI:2017

2-PERİODONTOLOJİ VE İMPLANTOLOJİ CİLT 1 ,EDİTÖR:PROF.DR.GÜRHAN ÇAĞLAYAN

İSBN:9786059382175,BASIM YILI 2018.

3- CARRANZA'S CLINICAL PERIODONTOLOGY

YAZAR(LAR): MICHAEL G. NEWMAN, HENRY H. TAKEI, PERRY R.

KLOKKEVOLD, FERMIN A.CARRANZA,İSBN:978-0-323-18824-1, BASIM YILI:2015