

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ**

**CERRAHİ OLMAYAN PERİODONTAL TEDAVİYLE BİRLİKTE DİODE LASER  
UYGULAMASININ ETKİNLİĞİNİN KLİNİK VE BİYOKİMYASAL OLARAK  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dt. Ali Tuğrul GÜR**

**Periodontoloji Programı  
UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA  
2020**

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ**

**CERRAHİ OLMAYAN PERİODONTAL TEDAVİYLE BİRLİKTE DİODE LASER  
UYGULAMASININ ETKİNLİĞİNİN KLİNİK VE BİYOKİMYASAL OLARAK  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dt. Ali Tuğrul GÜR**

**Periodontoloji Programı  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Rahime Meral NOHUTCU**

**ANKARA  
2020**

## ÖZET

**Gür, A.T., Cerrahi Olmayan Periodontal Tedaviyle Birlikte Diode Laser Uygulamasının Etkinliğinin Klinik ve Biyokimyasal Olarak Değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Uzmanlık Tezi, Ankara, 2020.** Periodontitis lokal ve sistemik etkenlere bağlı olarak gelişen, kompleks etiyolojiye sahip, periodontal dokularda yıkıma yol açan enfeksiyöz bir hastalıktır. Konak kaynaklı enzimler, sitokinler ve proinflamatuvar belirteçler bu yıkımda rol oynayan ana elemanlardır. Tedavisinde cerrahi olmayan veya cerrahi yöntemler ile birlikte laser uygulaması gibi yeni teknikler kullanılır. Bu çalışmanın amacı; periodontitis tedavisinde cerrahi olmayan tedaviye ek diode laser uygulamasının etkinliğini klinik ve biyokimyasal olarak değerlendirmek ve incelenen biyokimyasal parametrelerin biyobelirteç olarak kullanılabilme potansiyellerini değerlendirmektir. Bireyler “Cerrahi Olmayan Periodontal Tedaviye Ek Olarak Diode Laser Uygulanan Bireyler” (Laser grubu, n=15) ve “Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavi (SRP) Uygulanan Bireyler” (Kontrol grubu, n=15) olarak iki gruba ayrıldılar. Kontrol grubunda bireylere yalnızca cerrahi olmayan periodontal tedavi uygulanırken; laser grubunda bu tedaviye ek olarak diode laser uygulaması yapıldı. Tüm bireyler tedaviden sonra 1. ay ve 3. ayda muayene edildi. Klinik parametreler (cep derinliği, klinik ataçman kaybı, sondlamada kanama, gingival indeks, plak indeksi) ve dişeti oluşu sıvısı (DOS) örnekleme her kontrolde elde edildi. DOS örneklerindeki IL-1 $\beta$ , IL-10, IL-17, OPG, RANKL, TWEAK, Sklerostin düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçüldü. Klinik parametreler iki grupta da zaman içinde sağlık yönünde anlamlı değişim gösterirken, laser grubunda 1. ayda sondlamada kanama değerleri ve DOS hacmi; 3. ayda DOS hacmi ve klinik ataçman kaybı değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde azaldı. DOS örneklerindeki IL-17, TWEAK, Sklerostin düzeyleri zaman içinde iki grupta da anlamlı değişim gösterirken; laser grubunda kontrol grubuna göre 3. ayda IL-17 düzeyi anlamlı miktarda düşük çıktı. Tedavi gruplarında zaman içerisinde klinik ve biyokimyasal değişimler iki yöntemin de periodontitis tedavisinde başarılı olduğunu gösterdi. Diode laser uygulamasının periodontal iyileşmeye etkisinin sınırlı düzeyde

olduğu kaydedildi. DOS içeriğindeki miktarları anlamlı düzeyde değişen IL-17, TWEAK, Sklerostin ile klinik parametrelerle korelasyon gösteren IL-1 $\beta$  ve RANKL'ın periodontitis teşhisinde biyobelirteç olarak kullanılması hedefine katkı sağlaması açısından değerlidir.

**Anahtar kelimeler:** periodontitis, DOS, diode laser, sklerostin, TWEAK

Destekleyen Kurum: TSA-2019-18111 no'lu H.Å.B.A.P projesi



## ABSTRACT

**Gür, A.T., Clinical and Biochemical Evaluation of the Effectiveness of Diode Laser Application with Non-Surgical Periodontal Treatment. Hacettepe University Faculty of Dentistry, Periodontology Specialization Programme, Ankara, 2020.** Periodontitis is an infectious disease that causes destruction of periodontal tissues with complex etiology that develops due to local and systemic factors. Host-derived enzymes, cytokines and proinflammatory markers are the main elements that play a role in this degradation. New techniques such as non-surgical or surgical methods combined with laser application are used for its treatment. The aim of this study is to evaluate the effectiveness of diode laser application in addition to non-surgical treatment in periodontitis treatment clinically and biochemically and to assess the potential biomarkers for use. The subjects were divided into two groups as “Individuals Applied with Diode Laser in Addition to Non-Surgical Periodontal Treatment” (Laser group, n = 15) and “Individuals with Non-Surgical Periodontal Treatment (SRP)” (Control group, n = 15). While only non-surgical periodontal treatment was applied to individuals in the control group; In the laser group, diode laser was applied in addition to this treatment. All individuals were examined 1 and 3 months after treatment. Clinical parameters (pocket depth, clinical attachment loss, bleeding on probing, gingival index, plaque index) and gingival crevicular fluid (GCF) sampling were obtained at each control. IL-1 $\beta$ , IL-10, IL-17, OPG, RANKL, TWEAK, Sclerostin levels in GCF samples were measured with ELISA method. Clinical parameters showed a significant change in the direction of health over time in both groups. Compared to the control group, in the laser group, at the end of the first month, bleeding on probing values and GCF volume; at the end of third months, GCF volume and clinical attachment loss values decreased significantly. While IL-17, TWEAK and Sclerostin levels in GCF samples showed significant changes in both groups over time; IL-17 level was significantly lower in the laser group compared to the control group at third months. Clinical and biochemical changes in the treatment groups over time have shown that both methods are successful in the treatment of periodontitis. It has been shown that diode laser application in addition to non-surgical periodontal therapy

has a limited effect on periodontal healing. It was concluded that IL-17, TWEAK, Sclerostin, which differ significantly in GCF, and IL-1 $\beta$  and RANKL which correlate with clinical parameters, It is valuable in terms of contributing to the goal of using it as a biomarker in the diagnosis of periodontitis.

**Key words:** periodontitis, GCF, diode laser, sclerostin, TWEAK

Supported by: H.Ü.B.A.P. TSA-2019-18111 Grant



## İÇİNDEKİLER

ÖZET	III
ABSTRACT	V
İÇİNDEKİLER	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR	IX
ŞEKİLLER	XI
TABLolar	XII
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	5
2.1. Periodonsiyum ve Periodontal Hastalıklar	5
2.2. Periodontal Hastalıkların Sınıflandırılması	6
2.3. Periodontal Hastalık Patogenezi	8
2.4. Periodontal Hastalıklara Uygulanan Tedavi Yaklaşımları	12
2.4.1.Cerrahi Periodontal Tedaviler	12
2.4.2.Cerrahi Olmayan Periodontal Tedaviler	13
2.5.Diş Hekimliğinde Laser Kullanımı	13
2.5.1.Diş Hekimliğinde Diode Laser Kullanımı	15
2.5.1.1. Diode Laserlerin Periodontitis Tedavisinde Kullanımı	16
2.6. Periodontitis teşhis Yöntemleri/ Hastalık Aktivitesi Belirleme	17
2.6.1.Klinik teşhis yöntemleri	17
2.6.2.İleri teşhis yöntemleri	18
2.6.3.Dişeti Oluğu Sıvısı (DOS)	18
2.6.3.1.DOS Oluşumu	19
2.6.3.2.DOS'un Toplanması ve Hacim Ölçümü	19
2.6.3.3.DOS' un İçeriği	20
2.7.Periodontitis ve Kemik Metabolizması	21
2.7.1. Kemik Metabolizmasında Biyobelirteçleri	22
2.7.1.1. İnterlökin 1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )	22
2.7.1.2. İnterlökin 10 (IL-10)	23
2.7.1.3. İnterlökin 17 (IL-17)	24
2.7.1.4. Sklerostin	24
2.7.1.5.TWEAK	25
2.7.1.6. RANKL-RANK-OPG	27
3.GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. Hasta seçimi:	30
3.2. Çalışma Gruplarının Seçimi:	31
3.3. Klinik değerlendirmeler	34
3.3.1.Cep derinliğinin belirlenmesi (CD):	34
3.3.2.Klinik ataçman kaybının belirlenmesi (KAK):	34
3.3.3. Gingival İndeks (Gİ):	34
3.3.4. Plak İndeksi (Pi):	35

3.3.5. Sondlamada kanama (SK):	35
3.4. DOS Örneklerinin Elde Edilmesi ve Hacim Ölçümünün Yapılması	36
3.5. DOS'ta Sitokin Miktarlarının Belirlenmesi	36
3.6. İstatistiksel Analiz:	37
4.BULGULAR	38
4.1. Genel Bulgular	38
4.2. Klinik Bulgular	38
4.2.1. Cep Derinliği (CD)	39
4.2.2. Klinik Ataçman Kaybı	41
4.2.3. Sondlamada Kanama İndeksi	42
4.2.4. Gingival İndeks	44
4.2.5 Plak İndeksi	45
4.2.6. DOS Hacmi	47
4.3.Biyokimyasal Parametreler	48
4.3.1 IL-1 $\beta$ Düzeyleri	49
4.3.2. IL-10 Düzeyleri	50
4.3.3. IL-17 Düzeyleri	51
4.3.4. OPG Düzeyleri	53
4.3.5. RANKL Düzeyleri	54
4.3.6. TWEAK Düzeyleri	56
4.3.7. Sklerostin Düzeyleri	57
4.4. Korelasyon Analizi	59
5.TARTIŞMA	62
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	76
KAYNAKLAR	78



**SİMGELER VE KISALTMALAR**

<b>°C</b>	Santigrat derece
<b>µl</b>	Mikrolitre
<b>µM</b>	Mikrometre
<b>BMP</b>	Kemik morfojenik protein
<b>CD</b>	Cep derinliği
<b>DOS</b>	Dişeti oluğu sıvısı
<b>Fn14</b>	Fibroblast growth factor-inducible 14
<b>GI</b>	Gingival indeks
<b>ICAM</b>	Hücre içi adezyon molekülü
<b>IL</b>	İnterlökin
<b>J</b>	Joule
<b>KAK</b>	Klinik ataçman kaybı
<b>Laser</b>	Light amplification by stimulated emission of radiation
<b>MAPK</b>	Mitojen aktiflenmiş protein kinaz
<b>M-CSF</b>	Makrofaj-koloni stimule edici faktör
<b>Mm</b>	Milimetre
<b>MMP</b>	Matriks metalloproteinaz
<b>NF-κβ</b>	Nükleer faktör kappa-beta
<b>Nm</b>	Nanometre
<b>OPG</b>	Osteoprotegerin
<b>Pg</b>	Pikogram

<b>PI</b>	Plak indeksi
<b>PMNL</b>	Polimorfonükleer lökosit
<b>RANK</b>	Nükleer faktör kappa-betanin reseptör aktivatörü
<b>RANKL</b>	Nükleer faktör kappa-betanin reseptör aktivatörü ligandı
<b>SRP</b>	Scaling-root planing
<b>TC2</b>	Sitotoksik T hücresi 2
<b>TGF</b>	Transforme edici büyüme faktörü
<b>Th</b>	Yardımcı T hücresi
<b>TLR</b>	Tool-like reseptör
<b>TNF</b>	Tümör nekrotizan faktör
<b>TR2</b>	T hücre reseptörü 2
<b>TWEAK</b>	Apoptosisin TNF ilişkili zayıf indükleyicisi
<b>VCAM</b>	Damarsal hücre adezyon molekülü
<b>VEGF</b>	Damarsal endotelial büyüme faktörü
<b>W</b>	Watt
<b>Wnt</b>	Wingless and INT-1

## ŞEKİLLER

<b>Şekil 2.1.</b>	Periodontal hastalık patogenezi	11
<b>Şekil 3.1.</b>	Çalışma Akış Şeması	33
<b>Şekil 4.1.</b>	Laser ve kontrol gruplarındaki cep derinliği değerlerinin başlangıç, 1. ay ve 3. ayda grup içi ve gruplar arası karşılaştırılmaları	40
<b>Şekil 4.2.</b>	Laser ve kontrol gruplarındaki ataçman kaybı değerlerinin başlangıç, 1. ay ve 3. ayda grup içi ve gruplar arası karşılaştırılmaları	42
<b>Şekil 4.3.</b>	Laser ve kontrol gruplarındaki sondlamada kanama değerlerinin başlangıç, 1. ay ve 3. ayda grup içi ve gruplar arası karşılaştırılmaları	43
<b>Şekil 4.4.</b>	Laser ve kontrol gruplarındaki gingival indeks değerlerinin başlangıç, 1. ay ve 3. ayda grup içi ve gruplar arası karşılaştırılmaları	45
<b>Şekil 4.5.</b>	Laser ve kontrol gruplarındaki plak indeksi değerlerinin başlangıç, 1. ay ve 3. ayda grup içi ve gruplar arası karşılaştırılmaları	46
<b>Şekil 4.6.</b>	Laser ve kontrol gruplarındaki DOS hacim değerlerinin başlangıç, 1. ay ve 3. ayda grup içi ve gruplar arası karşılaştırılmaları	48
<b>Şekil 4.7.</b>	Laser ve kontrol gruplarındaki DOS IL-1 $\beta$ değerlerinin başlangıç, 1. ay ve 3. ayda grup içi ve gruplar arası karşılaştırılmaları	49
<b>Şekil 4.8.</b>	Laser ve kontrol gruplarındaki DOS IL-10 değerlerinin başlangıç, 1. ay ve 3. ayda grup içi ve gruplar arası karşılaştırılmaları	51
<b>Şekil 4.9.</b>	Laser ve kontrol gruplarındaki DOS IL-17 değerlerinin başlangıç, 1. ay ve 3. ayda grup içi ve gruplar arası karşılaştırılmaları	52
<b>Şekil 4.10.</b>	Laser ve kontrol gruplarındaki DOS OPG değerlerinin başlangıç, 1. ay ve 3. ayda grup içi ve gruplar arası karşılaştırılmaları	54
<b>Şekil 4.11.</b>	Laser ve kontrol gruplarındaki DOS RANKL değerlerinin başlangıç, 1. ay ve 3. ayda grup içi ve gruplar arası karşılaştırılmaları	55
<b>Şekil 4.12.</b>	Laser ve kontrol gruplarındaki DOS TWEAK değerlerinin başlangıç, 1. ay ve 3. ayda grup içi ve gruplar arası karşılaştırılmaları	57
<b>Şekil 4.13.</b>	Laser ve kontrol gruplarındaki DOS Sklerostin değerlerinin başlangıç, 1. ay ve 3. ayda grup içi ve gruplar arası karşılaştırılmaları	58

**TABLULAR**

<b>Tablo 4.1.</b>	Çalışma gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımları	38
<b>Tablo 4.2.</b>	Gruplara ait cep derinliği değerleri	39
<b>Tablo 4.3.</b>	Gruplara ait örnekleme bölgesi cep derinliği değerleri	40
<b>Tablo 4.4.</b>	Gruplara ait ataçman kaybı değerleri	41
<b>Tablo 4.5.</b>	Gruplara ait sondlamada kanama değerleri	43
<b>Tablo 4.6.</b>	Gruplara ait gingival indeks değerleri	44
<b>Tablo 4.7.</b>	Gruplara ait plak indeks değerleri	46
<b>Tablo 4.8.</b>	Gruplara ait DOS hacim değerleri	47
<b>Tablo 4.9.</b>	Gruplara ait DOS IL-1 $\beta$ değerleri	49
<b>Tablo 4.10.</b>	Gruplara ait DOS IL-10 değerleri	50
<b>Tablo 4.11.</b>	Gruplara ait DOS IL-17 değerleri	52
<b>Tablo 4.12.</b>	Gruplara ait DOS OPG değerleri	53
<b>Tablo 4.13.</b>	Gruplara ait DOS RANKL değerleri	55
<b>Tablo 4.14.</b>	Gruplara ait DOS TWEAK değerleri	56
<b>Tablo 4.15.</b>	Gruplara ait DOS Sklerostin değerleri	58
<b>Tablo 4.16.</b>	Klinik ve biyokimyasal parametrelerin 1. aydaki korelasyonları	60
<b>Tablo 4.17.</b>	Klinik ve biyokimyasal parametrelerin 3. aydaki korelasyonları	61

## 1.GİRİŞ

Periodonsiyumun inflamatuvar rahatsızlıkları gingivitis ve periodontitis olarak tanımlanır. İnflamasyonun dişetiyle sınırlı olduğu ve diğer periodontal dokulara ilerlemediği, genellikle dental plakla ilişkilendirilen tablo gingivitis olarak tanımlanır.<sup>1</sup> Gingivitis tedavi edilmediği takdirde inflamasyon periodonsiyumda ilerleyerek periodontitis gelişebilir. Periodontitis çeşitli etyolojiye sahip kompleks infeksiyöz bir hastalıktır.<sup>2</sup> Çocukluk ve adölesan çağda görülebileceği gibi, sıklıkla erişkin evrede ortaya çıkmaktadır.<sup>3</sup> Periodontitis birkaç dişi bölgesel olarak etkileyebileceği gibi tüm dentisyonu yaygın olarak da etkileyebilmektedir. Başlangıçtaki görüşler periodontitisin gingivitis veya pulpitisten gelişen inflamasyonla meydana geldiği yönünde olmakla birlikte,<sup>4</sup> periodontitisin etiyopatogenezi anlaşılmaya başlandıkça durumun daha karmaşık olduğu ortaya çıkmıştır.<sup>5</sup> Periodontitis, periodontal patojenlerin virülans faktörleriyle konak immun yanıtı arasındaki ilişkiye bağlı olarak ilerler veya geriler.<sup>6</sup> Periodontal immunité doğal veya kazanılmış olabilmektedir. Doğal ve kazanılmış immun yanıt arasındaki denge periodontal hastalık gelişiminde önemli rol oynar. Başlangıç aşamasında bakteriyel antijenler ve viral DNA/RNA ve peptidler immun sistemi aktifleştirir. Gelişen inflamatuvar cevapla patojenlerin ortamdaki uzaklaştırılması sağlanır. İmmun yanıtın düzenlenmesinde çeşitli hücre ve moleküller aktiftir. İnflamasyonun ilk aşamasında monosit-makrofaj hücreleri ile polimorfonükleer lökositler önemli rol oynar. Nükleer faktör kappa beta (NF- $\kappa$ B) makrofaj ve lenfositlerin çoğalmasını ve farklılaşmasını düzenleyen bir moleküldür.<sup>7</sup> Patojenlere karşı gelişen bu immun yanıtın dengesinin bozulması durumunda hücresel disregülasyon, DNA hasarı ve oksidatif stres ortaya çıkabilir. Bu durum doku hasarına yol açar.<sup>8</sup> Gelişen immun yanıtın düzenlenmesinde rol oynayan sitokinler, makrofaj, doğal öldürücü hücreler (natural killer cells) nötrofiller, T hücreleri, B hücreleri, epitel hücreleri arasındaki etkileşimi düzenlerler.<sup>9</sup> İnterferon gama, interlökin 17, TNF gibi proinflamatuvar sitokinler M1 makrofaj aktivasyonu ile immun yanıtı geliştirir. Bu cevabın normalden uzun veya şiddetli olması kemik rezorpsiyonundan sorumlu olan osteoklastların ve matrixmetalloproteinazların

aktivasyonuna yol açabilir.<sup>10</sup> İnterlökin-4, interlökin 10 gibi antiinflamatuvar sitokinler M2 makrofaj aktivasyonu ile antikör üretimini artırarak patojenlerin çoğalmasını engeller.<sup>10</sup> Periodontitisin teşhisinde veya evresinin belirlenmesinde bu sitokinlerin konsantrasyonlarının değerlendirilmesi yapılabilir. Sitokin seviyesinin değerlendirilmesi amacıyla dişeti oluğu sıvısı (DOS) toplanması sıklıkla kullanılan bir yöntemdir.<sup>11</sup> DOS serumdan kaynaklanan, gingival sulkus içerisinde bulunan iltihabi eksudadır. DOS ve salya invaziv olmayan yöntemlerle toplanabilen, teşhiste ve biyobelirteç aktivitesinde kullanılabilen kaynaklardır.<sup>11</sup> Periodontitisin teşhisinde klinik değerlendirme de önemli rol oynamaktadır. Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde ise biyokimyasal yöntemlerin daha değerli sonuçlar verdiği belirtilmektedir.<sup>9, 12</sup>

IL-1 $\beta$ , doğal immün sistem ve inflamatuvar cevapta önemli işlevi olan, inflamatuvar değişiklikler ile doku yıkımında etkili diğer medyatörlerin sentezlenmesi ve salgımasında rol alan proinflamatuvar bir sitokindir. IL-1 $\beta$ 'nin periodontal dokular ve DOS'taki düzeyinin inflamasyon şiddeti hakkında bilgi verdiği gösterilmiştir.<sup>13-15</sup> DOS'taki IL-1 $\beta$  düzeyinin periodontitis olan diş bölgelerinde arttığı<sup>16</sup> ve IL-1 $\beta$ 'nin doku seviyesinin klinik olarak periodontal hastalık şiddeti ile korelasyon gösterdiği belirtilmiştir.<sup>17</sup> IL-10 immün sistemin antiinflamatuvar sitokinlerindedir. Periodontitis gelişiminde proinflamatuvar sitokinlerle birlikte rol oynar. Sağlıklı dokularla kıyaslandığında periodontitiste miktarının yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.<sup>18, 19</sup> Toker ve ark.<sup>20</sup> yaptıkları çalışmada periodontal tedaviden sonra DOS içeriğindeki IL-10 seviyesinin azaldığını göstermiştir. Bunun aksine Passoja ve ark.<sup>21</sup> ise IL-10'un sağlıklı dokuda daha yüksek olduğunu belirtmiştir.<sup>22</sup> IL-10 seviyesindeki değişikliklerin otoimmün ve inflamatuvar hastalık gelişimiyle de ilişkili olduğu tespit edilmiştir.<sup>21</sup> Diğer bir proinflamatuvar sitokin olan IL-17'nin periodontitisle ilişkisi son zamanlarda incelenmeye başlanmıştır. Doğal ve kazanılmış bağışıklık arasında köprü görevi üstlenen IL-17 hücrelerde inflamasyon gelişimine katkı sağlar.<sup>23</sup> Periodontal tedavi ile birlikte DOS içeriğindeki IL-17 seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir.<sup>24</sup> Sklerostin, Sost geni tarafından kodlanan, sistein bağlı, osteoblast farklılaşma ve fonksiyonunu kontrol ederek, kemik metabolizmasında rol alan Wnt (Wingless and

INT-1)/ $\beta$ -katenin sinyal yolağını inhibe eden bir proteindir ve kemik büyümesinin güçlü baskılayıcısıdır.<sup>25</sup> Sklerostinin periodontitis durumunda DOS'ta seviyesinin arttığı belirtilmiştir.<sup>26</sup> TWEAK, inflamatuvar kemik remodelasyonunun bir mediyatörü olup TNF ligand ailesinin bir üyesidir. TWEAK'ın mitojen ile aktive edilen protein kinaz bağlı sklerostin ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir. Gingival biyopsilerde yapılan bir çalışmada, periodontitisli dokularda, sağlıklı dokulara göre belirgin derecede yüksek TWEAK ekspresyonu olduğu görülmüştür.<sup>27</sup> TNF ailesinin üyelerinden olan OPG ve RANKL kemik homeostazında rol oynayan moleküllerdendir. RANKL osteoklast öncülü hücrelerdeki reseptörüne bağlanarak osteoklast aktivasyonuna ve kemik rezorbsiyonuna yol açar.<sup>28</sup> OPG RANKL ve reseptörü arasındaki bağlantıyı bozarak rezorbsiyonu engellemektedir.<sup>28</sup> Periodontitisle birlikte görülen kemik kaybına OPG ve RANKL etkisi literatürdeki araştırma konularındandır.

Bakteriyel biyofilme bağlı gelişen periodontitisin tedavisinde çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemlerin amacı biyofilmin uzaklaştırılması ve inflamasyonun giderilmesidir.<sup>27</sup> El aletleri ve ultrasonik aletlerle yapılan cerrahi olmayan tedavi, cerrahi tedavi, antiseptik ajanların kullanılması, fotodinamik tedavi, laser uygulamaları uygulanan yöntemlerdendir.<sup>29</sup> Hasta konforu ve tedavinin etkisini geliştirmek amacıyla yeni teknikler ortaya çıkmaktadır. Periodontitis tedavisinde diode laserler bakterisidal, antioksidan, iltihaplı epitelin eliminasyonu özellikleri nedeniyle kullanılmaktadır. Mekanik tedaviye ek olarak kullanılan veya yalnızca diode laser kullanılan çalışmalar mevcuttur<sup>29</sup>.

Bu bilgilerin ışığında, çalışmamızda periodontitis hastalarında cerrahi olmayan periodontal tedavi ve buna ek olarak diode laser uygulaması yapılmıştır. Klinik periodontal parametrelerin ve DOS içeriğinin biyokimyasal olarak değerlendirilmesiyle farklı tedavi yöntemlerinin etkinliğinin belirlenmesi ve bu yöntemlerin birbirine üstünlüklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Öte yandan DOS'taki sitokin seviyelerinin incelenmesi periodontal patogenezin aydınlatılmasında rol oynayabileceği gibi, tedavi sonrası klinik olarak iyileşme görülen alanlarda biyobelirteç düzeylerindeki artış ve azalmaların tespit edilmesi sonucu diagnostik tanı

kitleri ve hasta başı kitlerinin tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanımı için yeni bakış açılarının elde edilmesi mümkün olabilecektir.





## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Periodonsiyum ve Periodontal Hastalıklar

Periodonsiyum; dişeti, alveol kemiği, periodontal ligament ve sementten oluşmaktadır ve dişlerin fonksiyon halinde desteklenmesini sağlar. Bu yapıların her biri farklı fonksiyonlara, biyokimyasal ve anatomik yapılara sahip olsalar da tek bir doku gibi çalışarak dişleri desteklerler.<sup>30</sup> Dişeti, mine sement sınırının koroneline kadar diş kökünü ve alveol kemiğini kaplayan, bu dokulara sıkıca yaslanmış olan mukozadır. Anatomik olarak, interdental, yapışık ve marjinal dişeti olarak üç bölüme ayrılır. Alveol kemiği çene kemiklerinin diş köklerini çevreleyen kısmıdır. Periodontal ligament, alveol kemiğinin iç kısmı ile diş kökünün dış kısmında bulunan karmaşık damarsal ve yüksek oranda bağ dokusu içeriğine sahip yapıdır. Bu özelleşmiş yapı, içerisinde bulunan lifler aracılığıyla dişlerin alveol kemiğine bağlanmasını sağlar.<sup>31</sup> Sement ise anatomik kökü kaplayan, mezenşim kökenli avasküler kalsifiye dokudur.<sup>30</sup>

Periodontal hastalıklar, periodonsiyumu etkileyerek dişlerde destek kaybına ve ileri aşamalarda diş kaybına yol açan hastalıklardır. Periodontal dokuların inflamatuvar hastalıkları gingivitis veya periodontitis olarak iki ana grupta sınıflandırılmaktadır. Gingivitis, dental biyofilm kaynaklı olan ve olmayan olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Dental biyofilm kaynaklı gingivitis subgingival alanda bakteriyel plak birikimi sonucu gelişen, dişeti ile sınırlı kalan ve periodontal ataçmana (sement, periodontal ligament ve alveol kemiği) ilerlemeyen inflamatuvar bir durumdur. Bu durum doğrudan diş kaybının sebebi değildir.<sup>1</sup> Gingivitis tedavi edildiğinde periodontitis gelişimi ve diş kaybı engellenmiş olur. Gingivitisin en sık klinik bulguları olarak dişetinde eritem, ödem ve fırçalama sırasında kanama görülür. Bazı durumlarda ağız kokusu da eşlik edebilir.<sup>1</sup> Gingivitis tedavi edilmediğinde dişetindeki inflamasyon şiddetlenerek periodontitise neden olabilir. Bu nedenle periodontitisin öncülü olarak düşünülmüştür.<sup>32</sup>

Periodontitis, plak biyofilmi ile ilişkili kronik multifaktöriyel inflamatuvar bir hastalıktır. Bu durum periodontal dokularda yıkımla ilişkili olup klinik ataçman kaybı, radyografik kemik kaybı, periodontal cep oluşumu ve sondlamada kanama bulguları eşlik eder.<sup>33</sup> Periodontitiste dişi destekleyen dokulardaki inflamasyon sonucunda alveol kemiği ve periodontal ligamentte harabiyet meydana gelmekte, bunun sonucunda periodontal cep formasyonu veya dişeti çekilmesi ile klinik olarak tanımlanabilen ataçman kaybı gelişmektedir. Doku yıkımının şiddetine bağlı olarak mobilite, diş pozisyonunda değişiklikler ve diş kaybı gözlenebilmektedir. Ayrıca periodontitis ile kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve pulmoner hastalıklar arasında çeşitli ilişkiler saptanmıştır<sup>34</sup>.

## 2.2. Periodontal Hastalıkların Sınıflandırılması

Periodontitislerin başlangıç yaşı, klinik ve radyolojik bulguları, immünolojik belirtileri, hastalığa eşlik eden mikrobiyal flora ve hastalığın seyri gibi durumlar göz önünde bulundurularak çeşitli sınıflamalar geçmişten günümüze dek yapılmıştır. Bu sınıflamalardan en günceli Avrupa Periodontoloji Federasyonu (*European Federation of Periodontology-EFP*) ve Amerikan Periodontoloji Akademisi (*American Academy of Periodontology-AAP*) topluluklarının ortak çalışması ile oluşturulmuştur<sup>35</sup>. Bu sınıflandırmaya göre periodontitis formları:

### 1. Nekrotizan Periodontal Hastalıklar

A. Nekrotizan Gingivitis

B. Nekrotizan Periodontitis

C. Nekrotizan Stomatitis

### 2. Sistemik Hastalıkların Bulgusu Olarak Periodontitis

### 3. Periodontitis

A. Evre: Evre I: Başlangıç Periodontitis

Evre II: Orta Periodontitis

Evre III: Şiddetli Periodontitis (Diş kaybı potansiyeli olan)

Evre IV: Şiddetli periodontitis (Dentasyon kaybı potansiyeli olan)

B. Yayılım ve Tutulum:

Lokalize (Ağız içerisindeki dişlerin %30'undan azının etkilenmesi)

Generalize: Ağız içerisindeki dişlerin %30'u veya daha fazlasının etkilenmesi

Molar-Keser Tutulumu

C. Derece:

Derece A (Yavaş Hızda İlerleme)

Derece B (Orta Hızda İlerleme)

Derece C (Hızlı İlerleme)

Periodontitis tanısı koyabilmek için:

1. Komşu olmayan en az iki dişte interdental alanda klinik ataçman kaybının görülmesi veya
2. Bukkal ya da oral yüzeyde 3 mm veya daha fazla cep derinliği ile birlikte klinik ataçman kaybının  $\geq 3$ mm olması gerekmektedir. Bununla birlikte travma kaynaklı dişeti çekilmesi, servikal bölgeye uzanan çürük, üçüncü moların çekimi veya malpozisyonuyla ilişkili ikinci moların distalinde klinik ataçman kaybı olması, marjinal periodonsiyumdan direne olan endodontik

lezyon- vertikal kök kırığı gibi periodontal hastalık ile ilişkili olmayan nedenlere bağlı olmamalıdır. Yani mevcut doku yıkımının iltihabi periodontal hastalık ile ilişkili olarak gelişmiş olması gerekmektedir.

İnterdental klinik ataçman kaybının en ileri olduğu bölgeden ölçüm yapıldığı zaman ataçman kaybının miktarına göre evre belirlenir. Evre I durumunda bu ataçman kaybı 1-2mm, Evre II durumunda 3-4mm olmalıdır. Evre III ve Evre IV'de ataçman kaybı  $\geq 5$ mm olarak ölçülmelidir. Evre III ve Evre IV'ün farkı ise diş kaybının miktarına göre belirlenmelidir. Periodontal kaynaklı diş kaybı 4 veya daha az ise Evre III; 5 veya daha fazla ise Evre IV olarak sınıflandırılır<sup>35</sup>.

Gingivitis, dişeti iltihabının ataçman kaybına yol açmaksızın dişetinde sınırlı kalması olarak tanımlanırken, periodontitis inflamasyonun alveol kemik ve bağ dokusu ataçmanı kaybı olacak şekilde ilerlemesi olarak tanımlanmaktadır. Periodontitisin stabil kaldığı veya hastalık aktivitesinin arttığı dönemler olabilir<sup>36</sup>. Tedavi edilmediği durumlarda diş kaybı ile sonuçlanabilmektedir.

### **2.3.Periodontal Hastalık Patogenezi**

Dişeti bağ dokusu, hücre dışı matriks ve hücrelerden meydana gelen, vücuttaki diğer bağ dokularına yapısal olarak benzeyen bir dokudur. Hücreleri çevreleyen ekstraselüler matriks içerisinde yapısal proteinler (elastin ve kollajen), integrinler, adeziv proteinler (fibronektin ve laminin), glikozaminoglikanlar ve proteoglikanlar bulunur. <sup>37,38</sup>

Periodontal hastalıkların gelişimi esnasında meydana gelen lokal reaksiyonları histolojik kesitlerde değerlendirmek mümkün olabilmektedir. İnflame periodontal dokular histolojik olarak incelendiğinde periodontal lezyonların dört evresi; başlangıç, erken, yerleşmiş ve ilerlemiş dönem olarak tanımlanmaktadır. Gingivitis, hastalığın başlangıç, erken ve yerleşmiş safhalarında gözlenen durumken; periodontitis, ilerlemiş safhanın lezyonudur.<sup>39</sup> Gingivitis durumunda matriks yapım ve yıkımı arasında bir denge gözlenir ve bu durum lezyonun stabil bir tablo oluşturmasına

neden olur. Periodontitis geliştiğinde ise bu denge bozulur. Bozulan denge sonucunda sert ve yumuşak dokularda yıkım meydana gelir.<sup>40</sup> İlerlemiş lezyon olarak belirtilen bu aşamada klinik olarak alveol kemiği ve periodontal ligamentte yıkım, patolojik cep oluşması, dişlerde mobilite ve dişetinde inflamasyon bulguları gözlenirken; inflamasyon bölgelerinde histolojik olarak plazma hücreleri ve B lenfositleri baskındır.<sup>41</sup>

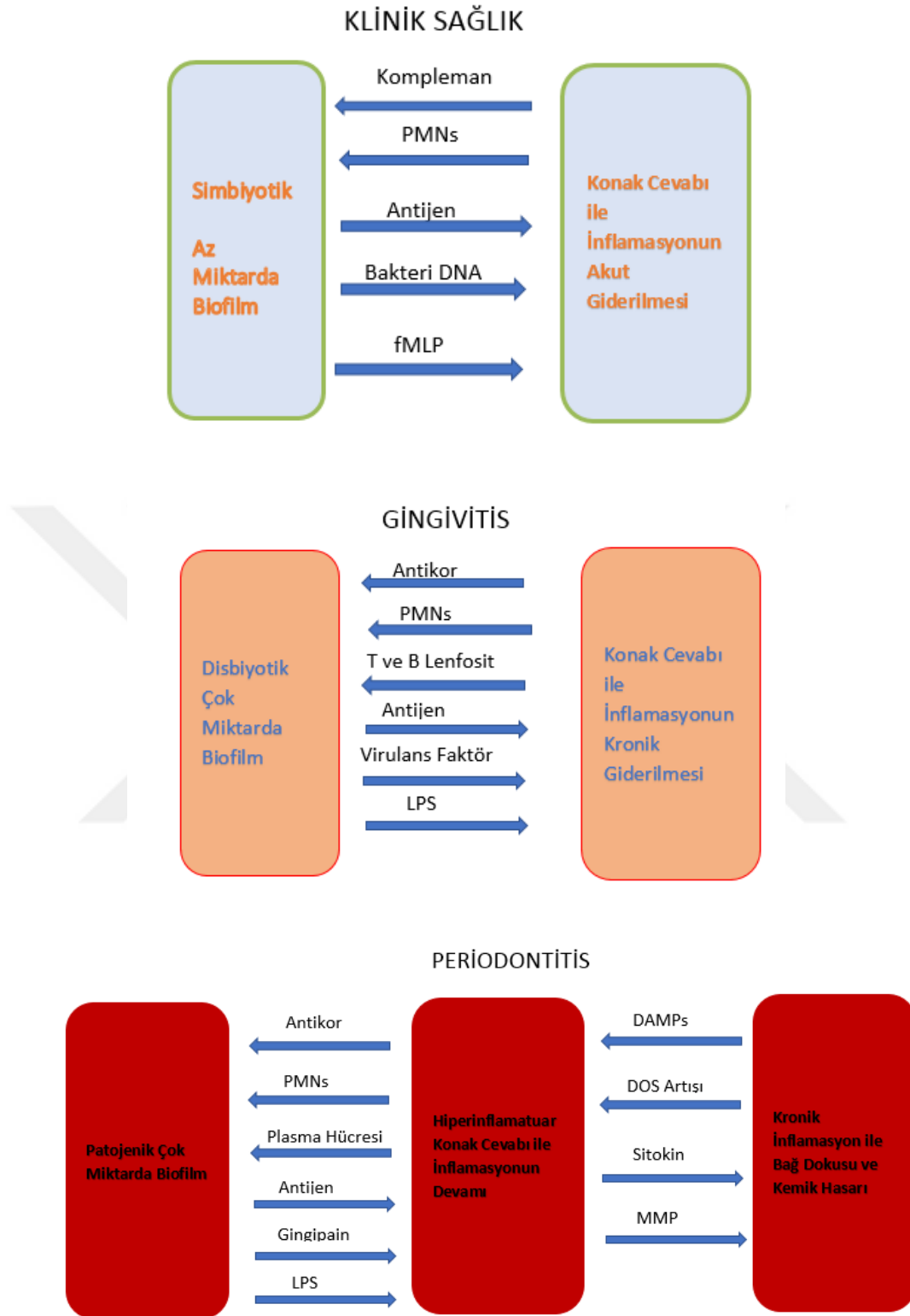
Periodontitis ve gingivitis gelişimini açıklamak amacıyla yapılan insan ve hayvan çalışmalarında bakterilerin rolü gösterilmiştir.<sup>42, 43</sup> Çalışmaların ilerlemesiyle gram negatif, anaerobik ya da mikroaerofilik bakterilerin periodontitise neden olduğu açıklanmıştır.<sup>44, 45</sup> Bu mikrobiyal kolonizasyonla birlikte konağa ait savunma mekanizmaları da hastalığın gelişiminde önemli bir role sahiptir.<sup>46, 47</sup> *Prevotella intermedia* ve *Fusobacterium nucleatum* gingival sulkusa ilk yerleşen türler olup, bu dönemde sulkus asidik ve nötral bir yapıya sahiptir. İnflamasyon ilerledikçe sulkusta asakkarolitik bakterilerin artması ve proteinin parçalanması ile birlikte amonyumun pH'ın 8.0'ın üstüne çıkmasına sebep olduğu belirlenmiştir.<sup>48</sup> Subgingival plak bakterilerinin diş yüzeyine kolonize olmalarından ve kök boyunca çoğalmalarından sonra endotoksinler, ekzotoksinler, enzimler ve toksik metabolik ürünler salgılayarak doğrudan doku yıkımında rol alırlar.<sup>49</sup> Periodontal hastalık esnasında gelişen doku yıkımı, periodontal inflamasyona bir cevap olarak konak savunma sistemindeki yıkıcı ve koruyucu mekanizmalar arasındaki dengenin bozulmasıyla gerçekleşmektedir.<sup>49</sup>

Konak savunma sistemi hümmoral ve hüccresel yolak olarak ikiye ayrılır. Hümmoral savunma kompleman sistemi, antikorlar ve çeşitli serum faktörlerinden oluşurken; hüccresel savunma sistemi fagositik hücrelerin göçü, mikroorganizmaya ataçmanı ve hücre içine alması, fagozom-lizozom füzyonu, oksidatif öldürme işlemi, oksidatif olmayan öldürme işlemi, spesifik bağışıklık yanıtının aktivasyonu, fagositlerin sitokinlere yanıt vermesi ve mikrobiyal ve hüccresel atıkların uzaklaştırılması mekanizmalarından meydana gelmektedir. Konak savunma mekanizmasının myeloid bölümünü, nötrofiller, monositler ve diğer granüositler, lenfoid bölümünü T-hücreleri, B-hücreleri ve büyük granüllü hücreler meydana getirir.<sup>50, 51</sup>

Dişetinde akut inflamatuvar cevap inflamasyon sırasında, nötrofillerin aktivasyonu ve bölgeye göçü sonucunda meydana gelir. Kronik inflamatuvar cevap plak bakterilerinin nötrofil fonksiyonlarını inhibe etmesiyle makrofaj ve fibroblastların uyarılması sonucunda gelişir. Makrofaj ve fibroblastların uyarılması sonucu açığa çıkan matriks metalloproteinazlar, IL-1, IL-6 ve tümör nekroze edici faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), reaktif oksijen türleri gibi çeşitli proinflamatuvar sitokinler bağ dokusu kollajeninin yıkımına sebep olarak ataçman kaybına, periodontal cep oluşumuna ve alveoler kemik kaybına neden olurlar.<sup>52,53</sup> Periodontal bağ dokusunun inflamasyonu sırasında görülen enzimatik yıkımda rol alan enzimler endojen veya bakteriyel kaynaklı olabilirler. Fibroblast, makrofaj, nötrofil kaynaklı kollajenazların kollajen yıkımında; bakteriyel ve endojen enzimlerin ise proteoglikan yıkımında rol oynadıkları düşünülmektedir.<sup>54</sup> Aktive olan PMNL'lerden salınan son derece reaktif oksijen kaynaklı serbest radikallerin de doku yıkımına katıldıkları bilinmektedir.<sup>53</sup> (Şekil 2.1.)

Cep oluşumuyla birlikte birleşim epitelini apikale göç ederken, ülser haline dönüşen cep epitelini, bakteri invazyonuna izin verir. Bağ dokusunda inflamatuvar sitokinlerin artışı sonucunda yıkım kemik ve bağ dokusunda ilerler.<sup>55</sup>

Periodontal hastalık gelişimde bakteriyel kolonizasyon ve konağın buna karşı cevabı esas faktör olsa da hastalığın ekspresyonunu etkileyen bazı modifiye edici faktörler vardır. Sigara ve diyabet bu modifiye edici risk faktörlerinin başında gelir.<sup>56</sup>



**Şekil 2.1.: Periodontal hastalık patogenezi:** DAMPs, hasarla ilişkili moleküler olaylar; fMLP, N-formylmethionyl-leucyl-phenylalanine, DOS, dişeti oluğu sıvısı; LPS, lipopolisakkarit; MMP, matriksmetalloproteinaz; PMNs, polimorfonükleer lökosit

## **2.4. Periodontal Hastalıklara Uygulanan Tedavi Yaklaşımları**

Periodontal hastalıkların, periodontal patojenlerin oluşturduğu biyofilmin, subgingival alana ve diş yüzeyine yerleşmesi sonucunda geliştiği bilinmektedir. Bu durum kronik inflamatuvar süreçle devam ederek alveol kemiği ve ataçman kaybı ile sonuçlanır. Periodontal hastalıklarda uygulanan tedavilerdeki amaç devam eden inflamatuvar sürecin durdurulmasıdır. Bunu gerçekleştirebilmek için çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Başarılı bir periodontal tedavi ile beraber hastanın oral hijyenine dikkat etmesi sonucunda yeterli ve gerekli plak kontrolü sağlanabilir.<sup>57</sup> Periodontal hastalıklarda uygulanan tedavi yaklaşımları cerrahi ve cerrahi olmayan periodontal tedavi olarak sınıflandırılabilir.

### **2.4.1. Cerrahi Periodontal Tedaviler**

Cerrahi periodontal tedavi kök yüzeyine ve gerekli durumlarda alveol kemiğine doğrudan ulaşılabilirliği sağlamak için yapılan tedavilerdir. Cerrahi periodontal tedaviler gingivektomi, rezektif ve rejeneratif flep teknikleri ve periodontal plastik cerrahileri içerir.<sup>58</sup> Bu tedavi ile cep duvarındaki patolojik değişiklikleri elimine etmek, daha kolay temizlenebilir bir ortam oluşturmak ve mümkünse periodontal rejenerasyon amaçlanır. Bu amaçlara ulaşabilmek için, kök yüzeyine ulaşmak, buradaki patojenleri ve nekrotik sementi elimine etmek, sonrasında dokuyu uygun pozisyonda şekillendirmek gerekmektedir.<sup>30</sup> İlk dönemlerde insizyon yapılmaksızın hastalıklı cep duvarının eliminasyonuna yönelik işlemler ön plana çıkarken, sonraki dönemlerde iltihaplı dişetininin eliminasyonu olarak tarif edilen gingivektomi yöntemleri ortaya çıkmıştır. Yalnızca yumuşak dokuya değil iltihaplı ve nekrotik kemiğe de ulaşma çabaları flep tekniklerinin kullanılmasına yol açmıştır.<sup>59</sup> Cerrahi periodontal yöntemler, sonuçları başarılı yöntemler olmalarına rağmen, genellikle ağrı ve işlem sonrası rahatsızlık gibi dezavantajlara sahiptirler.<sup>60</sup> Aynı zamanda cerrahi tedaviler, cerrahi olmayanlara göre daha yüksek maliyetlidirler. Bu olumsuz özellikler nedeniyle, minimal invaziv periodontal cerrahi yaklaşımlar ve mikrocerrahi teknikler de geliştirilmiştir.<sup>61</sup>



### 2.4.2. Cerrahi Olmayan Periodontal Tedaviler

Cerrahi olmayan periodontal tedavi diştaşı temizliği ve kök yüzey düzeltmesi işlemlerini içeren ve inflamasyonu azaltmayı amaçlayan periodontal tedavidir.<sup>62</sup> Bu işlemler mekanik olarak el aletleri veya ultrasonik cihazlar aracılığıyla yapılır. Mekanik kök yüzey temizliği subgingival biyofilm ve diştaşının uzaklaştırılması işlemidir.<sup>57</sup> Bu işlem için genellikle el aletleri (küret ve kretuvar) kullanılır. Literatürde bu işlem “*scaling-root planing*” olarak adlandırılır.

Cerrahi olmayan periodontal tedavi ile cerrahi yaklaşımların benzer klinik sonuçları olduğunu gösteren pek çok çalışma vardır.<sup>63-65</sup> Heitz-Mayfield ve ark.<sup>66</sup> yaptıkları çalışmada cep derinliği 1-3 mm olan vakalarda cerrahi olmayan periodontal tedavi ile kıyaslandığında flep uygulamalarının klinik ataçman kaybı ile sonuçlandığı belirtmişlerdir. Bununla birlikte; aynı çalışmada cep derinliği 6 mm ve üzeri olan durumlarda cerrahi yaklaşımların cerrahi olmayanlara kıyasla önemli derecede klinik ataçman kazancı ve cep derinliğinde azalma ile sonuçlandığı belirtilmiştir. Lindhe ve ark.<sup>66</sup> ağız hijyeni yüksek seviyede olan ileri periodontitisli hastalarda cerrahi olmayan periodontal tedavinin tek başına ve modifiye Widman flep tekniği ile birlikte kullanımının benzer sonuçlar sağladığını kaydetmişlerdir.

Cerrahi olmayan periodontal tedavi stratejilerinin gelişmesiyle birlikte, son yıllarda cerrahi periodontal tedaviye yönelim azalmaktadır. Cerrahi periodontal tedavi yöntemlerinde, cerrahi işleme bağlı olarak komplikasyon gelişme ihtimalinin yüksek olması bu durumun olası bir nedenidir. Cerrahi olmayan periodontal tedavide kullanılan el aletlerinin gelişmesi, antimikrobiyal ajanların kullanılması gibi tedavi protokolündeki gelişmeler ve sonik, ultrasonik aletler, laser kullanımı gibi yeni teknolojilerin devreye girmesi ile tedavi sonuçlarındaki başarı artmıştır.<sup>57</sup> Bu gelişmeler tedavide zor ulaşılan subgingival alana ulaşmayı, plak ve diştaşının uzaklaştırılmasını daha kolay hale getirmiştir.

### 2.5. Diş Hekimliğinde Laser Kullanımı

Laser, *Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation* tanımlamasından üretilmiş bir terimdir. Laser, diş hekimliğinde sert ve yumuşak

dokuların tedavisi için kullanılabilen bir yöntemdir. Bir laser ışını oluşturmak için ortama elektrik enerjisi ve bir ışık kaynağı verilerek yüksek yoğunluklu bir ışık üretilir. Ortaya çıkan bu yüksek yoğunluklu ışık bir mercek veya ızgara kullanılarak odaklanabilir. Spontan ve uyarılmış radyasyon emisyonuna dayanarak, laserlerin temelleri 1917'de Albert Einstein tarafından geliştirilmiştir.<sup>67</sup> Mine, dentin gibi sert diş dokularında ve cerrahi, periodontal tedavi, endodonti, implantoloji işlemlerinde de kullanılmaktadır<sup>68-70</sup>. Üç boyutlu laser tarayıcılarla dijital ölçü alınması da protetik tedavilerde devreye girmiştir<sup>71</sup>. Söz konusu işlemler için kullanılan laser türleri:

- Nd:Yag (Neodymium-doped yttrium aluminum garnet) laser 1,064 nm dalga boyuna sahip laserler olup; gingivektomi, gingivoplasti, gingival küretaj, kanama kontrolünün sağlanması gibi işlemlerde kullanılabilir. İşlem sırasında minimum kanama ve anestezi ihtiyacı görülür.<sup>72</sup>
- Ho:Yag (Holmium yttrium aluminum garnet) laserin dalga boyu 2120 nm'dir. Derin dokulara etkisi sınırlı olup işlem sırasında yüzeysel anestezi yeterli olur.<sup>73</sup>
- Argon laserler 487-514 nm dalga boyuna sahiptir. Monokromatik, yoğun, toplu ışını, hızlı ve etkili kompozit polimerizasyonunda güçlü bir ışık kaynağı olmasına neden olmuştur.<sup>74</sup>
- Er:Yag (Erbium yttrium aluminum garnet) laser 2,94 µM dalga boyunda ışın üretir. Mine ve dentin gibi sert diş dokularında kullanılabilir. Kullanımında dokuları etkileyen termal değişikliği minimal tutmak için su ile soğutma önerilmiştir.<sup>75</sup>
- Er,Cr:Ysgg (erbium, chromium: yttrium scandium gallium garnet laser) 2,78 µM dalga boyundadır. Diş hekimliğinde restoratif işlemlerde dentin yüzeyindeki karbonat ve fosfat oranını değiştirerek su ve organik içeriğin azalmasına yol açar. Dentin adezyonunun güçlendirilmesinde ve endodontik tedavilerde kullanılır.<sup>76</sup>
- Karbondioksit (CO<sub>2</sub>) laserler mukozayı minimum penetrasyonla termal hasan sınırladıklarından dolayı yumuşak doku cerrahilerinde sıklıkla kullanılan laserlerdir. Dalga boyu 10,6 µM'dir. Diş kök yüzeyinde karbonizasyonla birlikte değişiklik oluşturduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi aynı zamanda kök

yüzeyine fibroblast ataçmanını artırdığını gösteren çalışmalar da vardır. 9,3  $\mu\text{M}$ 'lik  $\text{CO}_2$  laserler hidroksiapatit tarafından daha fazla absorbe edilirler.<sup>77</sup>

- Diode (Ga-Al-Ar) Galyum Alüminyum Arsenid laserler 635, 670, 810, 830, 980 nm dalga boyuna sahiptirler.<sup>67</sup> Periodontal yumuşak doku cerrahileri, gingival küretaj, diş beyazlatma ve biyostimülasyon işlemlerinde kullanılabilen aletlerdir.<sup>78</sup>

### 2.5.1. Diş Hekimliğinde Diode Laser Kullanımı

Diode laserler diş hekimliğinde son yıllarda kullanımının kolay olması ve cihaz boyutlarının taşınabilir olması nedeniyle popüler hale gelmiştir.<sup>79</sup> 635, 670, 810, 830, 980 nm dalga boyuna sahip çeşitleri vardır.<sup>67</sup> Diode laserler galyum (Ga), arsenid (Ar), alüminyum (Al) ve indium (In) elementerini kullanarak elektrik enerjisini ışık enerjisine dönüştürür. Diş hekimliğinde estetik kaygıların giderek artmakta olduğu günümüzde vasküler ve pigment lezyonların tedavisinde diode laserler kullanılabilir. Cerrahi prosedürleri takiben kanamanın ve suture gereksiniminin minimal olması, işlemden sonra hasta konforunun yüksek olması diode laserin geleneksel cerrahiye olan üstünlüklerindedir.<sup>80</sup> Diode laserin kullanımı sonucu sert ve yumuşak dokuda iyileşmenin daha hızlı olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Karu ve arkadaşları<sup>81</sup> diode laser ile hücrenin çekirdeğinde RNA ve DNA sentezinin arttığını rapor etmişlerdir. Trelles ve Mayayo<sup>82</sup> yaptıkları bir çalışmada fare kemik kırıklarında Helyum-Neon laser uygulaması ile iyileşmenin hızlandığını göstermişlerdir. Nanami ve ark.<sup>83</sup> ise implant etrafında laser uygulaması ile kemik oluşumunda artış olduğunu gösteren bir hayvan çalışması yapmışlardır. Diode laserler çürüksüz servikal lezyonlarda dentin hassasiyetini azaltmak amacıyla restoratif diş hekimliğinde kullanılır.<sup>84</sup> Endodontik prosedürlerde kanal dezenfeksiyonunda, kanal içi post uygulamalarında adezyonu geliştirmek adına kullanımı gösteren çalışmalar da rapor edilmiştir.<sup>85</sup>

### 2.5.1.1. Diode Laserlerin Periodontitis Tedavisinde Kullanımı

Diode laserler bakterisidal, antioksidan ve inflamatuvar cep epitelini tamamen kaldırabilme özelliklerinden dolayı periodontitis tedavisinde etkili olarak kullanılmaktadır. Periodontal tedaviye ek diode laser uygulaması ile geleneksel kök yüzey düzeltme işleminin daha başarılı olduğu gösterilmiştir.<sup>86-88</sup> Kreisler ve ark. çalışmalarında periodontal cebin duvarını diode laser kullanarak de-epitelize etmişler ve cep derinliğinde azalma olduğunu göstermişlerdir. Bu durumun, epitelyal migrasyonda azalma ve bağ dokusu oluşumunda artış sonucunda geliştiğini açıklamışlardır.<sup>89</sup> Periodontal cebin dekontaminasyonu için diode laser kullanılan bir çalışma sonucunda insulin büyüme faktörü, vasküler endotelial büyüme faktörü, transforme edici büyüme faktörü-beta mRNA ekspresyonunda artış olduğu ve bu durumun bağ dokusu metabolizmasını olumlu yönde etkilediği belirtilmiştir.<sup>89</sup>

Diode laser diş sert dokularını etkilemeksizin, oral yumuşak dokularda başarılı bir şekilde kullanılabilir. Küretlerle yapılan mekanik tedavi ile kıyaslandığında diode laserin ek olarak kullanımının inflamatuvar cep epitelini daha etkin kaldırdığı gösterilmiştir.<sup>90</sup> Kök yüzey düzeltmesine ek 810 nm diode laser kullanımı ile önemli miktarda bakteriyel eliminasyon sağlandığı Moritz ve ark. tarafından gösterilmiştir.<sup>87</sup> Agresif periodontitis hastaları ile yapılan bir çalışmada ise, mekanik tedaviye ek diode laser uygulamasından 6 ay sonra *P. gingivalis* ve *T. denticola* seviyelerinin laser uygulanmamış grupla kıyaslandığında önemli ölçüde düşük olduğu gösterilmiştir.<sup>91</sup> Oliveira ve ark.<sup>92</sup> ile Yılmaz ve ark.ları<sup>93</sup> periodontitis hastalarında diode laser kullanılarak fotodinamik terapi uygulamışlardır. Çalışmalarda laser kullanımı ile yalnızca mekanik tedavi yapılan gruba kıyasla gingival indeks değerlerinde 1. ve 3. ayda anlamlı düzeyde azalma olduğu belirtilmiştir.<sup>92, 93</sup>

Diode laser uygulamasının periodontitis tedavisinde olumlu etkilerini gösteren çalışmaların yanısıra ek fayda sağlamadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur.<sup>94-97</sup> Laser uygulamasının tedaviye olumlu etkisi olarak inflamasyonun azalması ile birlikte klinik ataçman kaybı ve cep derinliğinde azalma bulguları belirtilmiştir. Ek fayda

bulunamayan çalışmalarda ise sigara kullanımı, dişlerin kök sayısının farklı olması, çalışma gruplarının tamamına klorheksidin uygulanması gibi limitasyonlar belirtilmiştir.<sup>94, 96</sup>

## **2.6. Periodontitis teşhis yöntemleri ve hastalık aktivitesini belirleme**

### **2.6.1.Klinik teşhis yöntemleri**

Periodontal hastalıkların teşhisinde en sık klinik yöntemlerden faydalanılır. Bu yöntemlerden en yaygını ise periodontal sondalamadır.<sup>98</sup>

Klinik olarak teşhise yardımcı parametreler şunlardır:<sup>99</sup>

- a. Doku rengi
- b. Doku konturu
- c. Dişeti çekilmesinin derecesi
- d. Sondlama derinliği ve ataçman seviyesinin belirlenmesi
- e. Mobilite
- f. Sondlamada kanama
- g. Süpürasyon varlığı
- h. Radyografik olarak kemik kaybının görülmesi
- i. Furkasyon tutulumu ve derecesinin belirlenmesi.

Sağlıklı periodonsiyumda dişeti ile diş arasında bulunan dişeti sulkusu sondlamada yaklaşık 2 mm olarak ölçülür. Periodontitis durumunda patolojik cep oluşumu ile birlikte sulkus derinliğinde artış meydana gelir. Periodontitis teşhisinde sondlama derinliğindeki bu artış (patolojik cep oluşumu) ile birlikte klinik inflamasyon bulguları olan dişeti renginin, formunun, kıvam ve konturunun değişimi, mobilite, sondlamada kanama ve süpürasyon görülmektedir. Radyografik değerlendirme ile kemik kaybının gözlenmesi teşhis koymaya yardımcı olmaktadır.<sup>99</sup> Klinik teşhis yöntemleri ile hastalık aktivitesinin tayini tam olarak gerçekleştirilememektedir.

### 2.6.2.İleri teşhis yöntemleri

İleri tanı yöntemleri olarak otomatik sondlar, ısı ölçümü, hasta başı kitlerin geliştirilmesi, *Laser Doppler Flowmetry* gibi yöntemler geliştirilmiştir.<sup>100, 101</sup> El ile yapılan sondlama esnasında sondun yönü, açısı, uygulanan kuvvet gibi parametrelerin farklılıklarının giderilmesi amacıyla *Florida probe*, *Interprobe*, *Toronto probe* ve *Alabama probe* gibi otomatize edilmiş sondlar geliştirilmiş ve böylece daha objektif ölçümlerin yapılması sağlanmıştır.<sup>102, 103</sup> Periodontal iltihabın görüldüğü bölgelerde inflamasyonun bir sonucu olarak ortalama 0,65 °C'lik bir sıcaklık artışı meydana gelmektedir. Bu artış *PerioTemp probe* kullanılarak ölçülebilir ki bu yöntem ısı ölçümü ile teşhis olarak adlandırılmaktadır.<sup>104</sup> *Laser Doppler Flowmetry* ise dişeti veya sulkusun kan akımını ölçerek teşhis koyulmasını amaçlamaktadır. Yöntem inflame bölgelerde kan akımının artışını belirlemeye dayanır.<sup>101</sup> Hasta başı teşhis kitleri fiziksel, kimyasal, mikrobiyolojik ve immünolojik tekniklere dayanarak çalışır. Günümüzde kullanılan kitler enzim testleri ya da DNA/RNA probe'larından oluşan bakteriyel testlerdir.<sup>105</sup>

Bu yöntemlerin yanı sıra, periodontal hastalık teşhisinde serum, tükürük, subgingival plak, doku biyopsileri ve dişeti oluşu sıvısı (DOS) potansiyel olarak kullanılabilir diğer kaynaklardır. DOS ayrıntılı tanıya yönelik olarak içerik açısından en umut verici materyallerden biridir.<sup>99</sup>

### 2.6.3.Dişeti Oluşu Sıvısı (DOS)

Dişeti oluşu sıvısı, periodontal cep veya dişeti sulkusundan köken alan inflamatuvar eksudadır. Periodonsiyumdaki hücrelerin diş yüzeyinde gelişen biyofilm ile etkileşime girmesi sonucunda oluşmaktadır.<sup>106</sup> DOS miktarı genellikle periodontal inflamasyonla birlikte artar. Bakterilerin konak hücreleri ile etkileşimi esnasında fiziksel olarak yıkayıcı rol oynar, aynı zamanda antibakteriyel elemanların taşınmasında görev alarak koruyucu bir fonksiyona da sahiptir.<sup>107, 108</sup> Literatürde DOS'un periodontal hastalıkların teşhisinde kullanılabilirliğini gösteren pek çok

çalışma mevcuttur.<sup>11, 109, 110</sup> İnflamasyon sonucunda yıkıma uğrayan periodontal dokularda bulunan enzimler DOS'ta tespit edilmiştir. Ayrıca DOS'ta kollajenaz, elastaz ve nötrofillerin de bulunduğu, bunların periodontal cep derinliği ve dişeti inflamasyonu ile uyumlu olduğu belirtilmiştir.

### 2.6.3.1.DOS Oluşumu

DOS gingival pleksus damarlarından kaynaklanan, karmaşık bir içeriğe sahip serum kaynaklı sıvıdır. Bu sıvının, dişeti sulkusuna ulaşırken, birleşim epiteli ve bazal membranı geçmesi gerekmektedir. Ozmotik gradiyent farkı ve inflamasyon sonucu gelişen olaylar, DOS oluşumu ile ilgili öne sürülen teorilerdir.<sup>111</sup> Gingivitis durumunda, bazal membrana yerleşmiş bakteriler ozmotik gradiyent farkı oluşturur ve de bu fark gingival pleksustaki damarlardan dişeti sulkusuna sıvı geçişiyle sulkusta bir inflamatuvar eksuda birikimine yol açar. Sonraki süreçte sekonder inflamasyon gerçekleşir.<sup>112</sup> İnflame dokularda, sağlıklı dişeti sulkusuna göre protein/kalsiyum oranı belirgin bir şekilde artar. Bununla beraber DOS miktarındaki artış da iltihaplı sulkusun tipik bulgularındandır. Artan DOS'a hücrel infiltrasyon eşlik eder. Konağa ait kemotaktik faktörler ve bakteriyel ürünlerin kemotaktik niteliği nedeniyle hücrel immunitenin esas elemanı olan polimorfonükleer lökositler kan damarlarından sulkusa göç ederler.<sup>111</sup> Periodonsiyumun mikrobiyal savunmasında DOS anahtar faktörlerden birisidir ve bu savunma lökositler aracılığı ile gerçekleşir. Periodontitisli dokularda DOS akış hızı sağlıklı dokulara göre 30 kata kadar artış gösterebilir.<sup>113</sup>

### 2.6.3.2.DOS'un Toplanması ve Hacim Ölçümü

DOS toplanması için kapiller tüpler- mikropipetler, absorbe edici kağıt şeritler ve yıkama teknikleri gibi tanımlanmış farklı teknikler bulunmaktadır.<sup>113</sup> Absorbe edici kağıt şeritlerin kullanımı en yaygın kullanılan teknik olup bu kağıt şeritler (*Periopaper*, Oraflow Inc., Amityville, NY) yaklaşık 1.2 µl sıvıyı absorbe edebilen steril şeritlerdir. Kağıt şeritler, standardize toplama yöntemi için, dişeti sulkusuna 1-2 mm ilerleyecek

biçimde yerleştirilir ve 30 saniye beklenir. Daha sonra hacim ölçümü için Periotron cihazına yerleştirilir.<sup>107</sup>

### 2.6.3.3.DOS' un İçeriği

DOS, gingival pleksus damarlarından kaynaklanan, karmaşık bir içeriğe sahip, serum kaynaklı sıvıdır. DOS'ta bulunan antikorlar, sitokinler, enzimler ve doku yıkım ürünleri konaktan köken alan maddelerdir. DOS'un içeriği normalden inflamasyona geçiş sürecinde ve inflamasyonun gelişim aşamalarında değişmektedir. Bu özelliği kullanılarak DOS içeriğinde bulunan bazı biyobelirteçler yoluyla hasta bazlı ya da bölgesel olarak geleceğe yönelik tahminler yapılabilir.<sup>111</sup> Sağlıklı dokularda DOS serumdan köken alan transuda özelliğindeyken, hastalık gelişimi ile birlikte inflamatuvar eksuda özelliği gösterir.<sup>106</sup>

İnflamasyonla birlikte DOS içeriği materyaller şu şekilde sınıflandırılabilir:

- a. Gingival ve periodontal inflamasyon belirteçleri,
- b. Periodontal patojenlerin varlığını veya yokluğunu gösteren belirteçler,
- c. Konağın patojenlere karşı cevap ürünleri,
- d. Doku yıkımının ürünleri.<sup>99</sup>

Literatürdeki çalışmalar temel alınarak hasta başı kullanımı için geliştirilen ve DOS'ta proteaz aktivitesi, aspartat aminotransferaz aktivitesi, elastaz aktivitesi ile 3-glukronidaz aktivitesi ölçen kitler üretilmiştir.<sup>99</sup>

Periodontal hastalık gelişiminde konak önemli bir yere sahip olduğu için hastalık riski ve aktivitesinin belirlenmesinde inflamatuvar mediyatör seviyeleri önemli birer göstergedir. Çalışmada, birçoğu hem sağlık hem hastalık durumunda tespit edilebilen 432 farklı protein DOS'ta belirlenmiştir.<sup>114-116</sup> Son zamanlarda DOS'un proteomik analizi ile ilgili çalışmalar da yapılmaktadır.<sup>111</sup> Böylelikle sağlıklı bireylerin protein kompozisyonunun tanımlanması ile periodontal hastalık teşhisinde DOS rutin



olarak kullanılabilir. Diğer yandan, periodontal hastalık ile DOS içeriği arasında bir bağlantı oluşturmak için geniş populasyonlarda çalışmalar yapılması gerekmektedir.<sup>111</sup> 2010 yılında yayınlanan bir çalışmada sağlıklı ve agresif periodontitisli bireylerde DOS'taki protein seviyeleri ve çeşitliliği kütle spektrometri yöntemiyle karşılaştırılmış ve toplam 154 protein belirlenmiştir. Bu çalışmada agresif periodontitisli bireylerde protein konsantrasyonunda artış olduğu tespit edilmiştir.<sup>117</sup>

Periodontal hastalık aktivitesinin belirlenmesinde kemik dokusuna ait biyobelirteçler önemli rol oynamaktadır. Bu biyobelirteçler DOS içeriğinde de bulunur. Periodontal hastalık ve sağlık durumunda bu biyobelirteçlerin değiştiğini gösteren çalışmalar mevcuttur.<sup>118-120</sup>

## **2.7.Periodontitis ve Kemik Metabolizması**

Kemik dokusu özelleşmiş bir bağ dokusu olup, mineralize bir organik matriksten meydana gelir. Bazı kan hücrelerinin üretilmesinde, organların korunmasında, iskeletsel yapının oluşturulmasında ve kalsiyum deposu oluşturulmasında görev alır. Kemik dokusunun özelleşmiş iki hücresi *osteoblast* ve *osteoklast*lardır. Osteoblastlar, organik ekstraselüler matriks sentezlenmesinden ve mineralizasyonundan sorumlu temel hücrelerken; osteoklastlar kemik rezorpsiyonunu başlatan ve sürdüren temel hücrelerdir.<sup>121</sup> Bu hücrelerin köken aldığı hücreler farklıdır. Osteoblastlar kemik iliği hücreleri, endosteum ve periosteumdan gelen hücrelerden köken alırken; osteoklastlar hematopoetik öncü hücrelerden köken alırlar. Osteoblastlar kendiliğinden çoğalma yeteneğine sahiptir ve osteositlere dönüşürler. Kemik rezorpsiyonu için iki ana sitokin olan makrofaj koloni stimüle edici faktör ve nükleer faktör kappa B-ligand osteoblastlarca sentez edilirler.<sup>122</sup> Osteoblastların gelişimi sonucunda meydana gelen osteositler mineralize matriks içine dağılmışlardır. Birbirleri ile iletişim kurarak mekanik kuvvetleri hissetme, diğer hücrelere iletme ve kan kalsiyum dengesine yardımcı olma işlevlerini yerine getirirler.

Kemik dokusu, “*remodeling*” adı verilen sürekli yapım ve yıkım dengesine sahiptir. Osteoblastlarca formasyon meydana gelirken, osteoklastlar tarafından da rezorpsiyon meydana gelir.<sup>123</sup> Bu süreç, ortodontik diş hareketi, okluzal kuvvetler ve erüpsiyon gibi fizyolojik olarak ya da periapikal veya periodontal patolojik durumlarda patolojik olarak lokal sebeplerden gelişebilir.<sup>124</sup> Aynı zamanda büyüme hormonu, paratiroid hormon, kalsitonin ve leptin gibi uyarımlarla sistemik olarak da düzenlenebilir.<sup>125</sup> Kemik dokusunda stres ve gerilim durumlarında fonksiyonel *remodeling* gelişir.<sup>126</sup> Kalsiyum remodeling aşamasında rezorpsiyon ve formasyon yönünün tayininde en önemli faktör olup eksikliğinde yıkım rastgele gerçekleşmez. Öte yandan, fonksiyon halindeki kemikler rezorpsiyondan en az etkilenenlerdir.<sup>127</sup> *Transforming growth factor  $\beta$*  (TGF- $\beta$ ) rezorpsiyon sırasında salgılanan, kemiğin formasyonunda görevli bir mediyatörken, paratiroid hormon, prostaglandin E<sub>2</sub>, fibroblast büyüme faktörü ve RANKL hem rezorpsiyonu hem de formasyonu stimüle edici faktörlerdir.<sup>124</sup>

Periodontitis durumunda periodonsiyumdaki inflamatuvar yanıtla birlikte alveol kemiğinde rezorpsiyon meydana gelir.<sup>128</sup> Makrofajlar bu yanıtın oluşumunda önemli rol oynarlar. Kemik rezorpsiyonunu indükleyen sitokin ve enzimlerin yanında spesifik immün yanıt aktivasyonu için antijenler de üretirler.

### **2.7.1. Kemik Metabolizması Biyobelirteçleri**

#### **2.7.1.1. İnterlökin 1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )**

IL-1 $\beta$ , doğal immün sistem ve inflamatuvar cevapta önemli işlevi olan, inflamatuvar değişiklikler ile doku yıkımında etkili diğer mediyatörlerin sentezlenmesi ve salgımlarında rol alan proinflamatuvar bir sitokindir. IL-1’in IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  olarak iki aktif formu farklı genler tarafından kodlanmaktadır. Bu iki sitokin de güçlü proinflamatuvar etkiye sahip olup, osteoklast aktivasyonunda etkili moleküllerdir. IL-1; monosit, makrofaj, polimorfonükleer monositler ve bunların yanında fibroblast, B hücresi, keratinosit ve osteositler tarafından da üretilmektedir.<sup>128</sup> IL-1, endotelial hücreleri

uyararak lökosit göçünü kolaylaştırır ve fibroblast ile makrofajlar tarafından üretilen prostoglandin E<sub>2</sub>'yi indüklemesi sonucunda proinflamatuvar etkiler ortaya çıkarır.<sup>129</sup> Yapılan çalışmalarda IL-1 $\beta$ 'nin dişeti dokuları ve DOS'taki düzeylerinin periodontal hastalıktaki inflamatuvar durum hakkında bilgi verdiği gösterilmiştir.<sup>13-15</sup> IL-1 $\beta$  aynı zamanda, hücre proliferasyonu, farklılaşması, apoptozisi ve periodontal inflamasyonun patofizyolojisi ile yakından ilişkilidir.<sup>130</sup> Diğer yandan, bazı araştırmacılar DOS'taki IL-1 $\beta$  konsantrasyonunun periodontitis teşhis edilen diş bölgelerinde arttığını<sup>16</sup> ve IL-1 $\beta$ 'nin doku seviyesinin klinik olarak periodontal hastalık şiddeti ile korelasyon gösterdiğini belirtmişlerdir.<sup>17</sup> Kök yüzey düzeltmesi ve antiseptik kullanımı sonrasında IL-1 $\beta$  ve IL-1 $\alpha$ 'nın mutlak seviyelerinde de azalma görülmüş, ve yüksek IL-1 $\beta$  miktarı ile dişeti dokularında IL-1 $\beta$  mRNA'sı tespit edilmiştir.<sup>131</sup>

#### **2.7.1.2. İnterlökin 10 (IL-10)**

IL-10, sitokin sentezinde inhibitör rol oynadığı bilinen bir sitokin olmasının yanı sıra bağışıklık düzenlemede de destekleyici rolü bulunmaktadır. IL-10 seviyesindeki değişikliklerin bazı otoimmün ve inflamatuvar hastalıklarla ilişkili olduğu tespit edilmiştir.<sup>21</sup> Bu sitokinin sentezinde esas rolü makrofajlar oynamasına karşın; Th2, TC2, TR1 gibi bazı T-hücre alt kümeleri ve monositler ile B hücrelerin de rol aldığı bilinmektedir. IL-10, interferon gama (IFN)- $\gamma$  üretiminin engellenmesi ile Th1/Th2 dengesini Th2 yönünde değiştirir. IL-10 aynı zamanda monositlerin antijen sunan hücrelere farklılaşmasını inhibe eder, inflamasyonda rol oynayan uyarılabilirliği yüksek kemokin salımı ile baskılar, PGE<sub>2</sub> üretimini engeller ve antiinflamatuvar etkili medyatörlerden IL-1 reseptör antagonisti ile çözülebilir TNF- $\alpha$  reseptörlerinin üretimini artırır.<sup>132</sup> İnflamasyondaki rolü bu şekilde açıklanan IL-10, periodontal inflamasyonun engellenmesinde anahtar öneme sahiptir.<sup>133</sup>

### 2.7.1.3. İnterlökin 17 (IL-17)

İnterlökin-17, *yardımcı T hücreleri-17 (Th-17)*, *doğal öldürücü T hücreleri (NKT)* ve *nötrofiller* tarafından üretilen bir sitokindir.<sup>134</sup> Reseptörleri osteoblast, endotel hücreleri, epitel hücreleri, kondrositler, keratinositler ve fibroblastlarda yaygın olarak bulunmaktadır.<sup>135</sup> IL-17 sentezleyen hücreler vücutta oral kavite, gastrointestinal sistem, akciğerler, deri epitel gibi epitel bariyerin olduğu alanlarda yoğun olarak bulunur ve antimikrobiyal faktörlerin salımı, granülopoezin indüklenmesi, bariyer sağlama gibi işlevleri vardır.<sup>136</sup> Th-17 hücreleri gingival dokularda bulunarak oral bariyerin oluşturmada rol almasına rağmen fonksiyonu tam olarak gösterilememiştir.<sup>137</sup> IL-17 reseptöründen yoksun farelerde yapılan çalışmada *Porphyromonas gingivalis (Pg)*'e bağlı kemik kaybı gözlenmesi, IL-17'nin kemik remodeling ve homeostazında koruyucu rol oynadığını düşündürmüştür.<sup>138</sup> Bazı klinik insan çalışmalarında ise IL-17'nin aşırı üretimi periodontitis, psoriasis, romatoid artrit gibi hastalıklarla ilişkili bulunmuştur.<sup>139-141</sup> IL-17 tek başına zayıf bir inflamatuvar sitokin olmasına rağmen, inflamasyonu indükleyen diğer sitokin ve nötrofil gibi hücrelerle inflamasyon gelişimine katkı sağlar.<sup>23</sup> Schenkein ve ark. 53 lokalize, 49 generalize agresif periodontitisli hastada yaptıkları çalışmada IL-17 seviyesini ataçman kaybı ile ilişkili bulmuşlardır.<sup>142</sup>

### 2.7.1.4. Sklerostin

Sklerostin, postnatal dönemde ileri düzeyde farklılaşmış osteosit, mineralize hipertrofik kondrosit ve sementosit gibi mineralize matrikse gömülü hücrelerde üretilirken; embriyonik dönemde daha fazla dokuda sklerostin mRNA'sı tespit edilebilir.<sup>143</sup> Hayvan ve insan çalışmalarında, mineralize olmayan kemikte bulunan osteosit hücrelerinden sklerostin salgılanmazken, primer mineralizasyondan kısa bir süre sonra sklerostin salımı olduğu gösterilmiştir.<sup>144, 145</sup> Osteoklastlar, osteoblastlar ve yüzey hücreleri sklerostin sentezleyemezken; mineralize olmuş kemiğin iç kısımlarındaki hücreler sentezleyebilirler. Kemik dokusu yüzeyine yaklaştıkça sklerostin üreten hücreler de azalır. Osteojenik köellürlere eklenen sklerostinin fare ve

insan osteoblastik hücre çoğalmasını ve farklılaşmasını engellediği, ayrıca sklerostin varlığında osteoblast hücre apoptozisinin indüklendiği gösterilmiştir.<sup>146</sup>

Sklerostin “*bone morphogenic protein (BMP)*” antagonisti olan DAN ailesine ait cerberus ve gremlin proteinlerine benzer bir yapıya sahiptir ve kemik oluşumunu inhibe edici özelliği bu sebebe bağlanabilir.<sup>147</sup> Sklerostinin bu glikoproteinlere göre BMP’ye olan afinitesi daha zayıf olsa da antagonistik etkisi *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>142</sup> Sklerostinin kemik oluşumunu azaltıcı etkisi olarak BMP üzerinden işleyen bu yolağın minimal bir etkiye sahip olduğu belirtilmiştir.<sup>146, 148, 149</sup>

Sklerostin antikorunun kemik dokusu hastalıklarının tedavisinde kullanımı ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Sklerostin inhibisyonunun osteoporoz tedavisinde kullanılmasını amaçlayan hayvan çalışmaları, sklerostin monoklonal antikor kullanımının kemik miktarını artırdığı ve kemik kütleini onardığı sonucuna ulaşmıştır.<sup>150</sup> Sklerostin monoklonal antikor inhibitörü olan Romosozumab’ın faz 2 ve faz 3 çalışmaları da bu ajanın kemik yapım belirteçlerinde ve kemik yoğunluğunda belirgin ölçüde artış sağladığını tespit etmişlerdir.<sup>151</sup> Chen ve ark.’nın periodontitis ve osteopeninin bir arada bulunduğu vakalarda Sclerostin antikor etkinliğini test ettiği hayvan çalışmasında, overi alınmış sıçanlarda ligatür ile indüklenen periodontitis oluşturulmuş, Sclerostin antikoru uygulanan gruptaki mineral apozisyonunun belirgin derecede fazla olduğu görülmüştür.<sup>152</sup>

#### **2.7.1.5.TWEAK**

TWEAK, ilk olarak bazı tümör hücrelerinde apoptozisi indüklemesiyle tanımlanmış, TNF ailesinin üyesi olan TNFSF12 geni tarafından kodlanan, multi fonksiyonel bir sitokindir.<sup>153</sup> TWEAK mRNA’sı dalak, lenf nodları, timüs gibi bağışıklık sistemiyle ilişkili organlarda gösterilse de, esas olarak özellikle beyin, kalp, kas, pankreas gibi hayati organlarda sentezlenir.<sup>153</sup> TWEAK, karaciğer, kan damarları, santral sinir sistemi, kas dokusu, bağırsaklar, kalp ve böbrek yaralanmalarında görev alabilmektedir.<sup>154</sup> Diğer yandan, TWEAK, inflamasyonla ilişkili olarak

monosit/makrofaj ailesi tarafından sentezlenir<sup>155</sup> ve inflamatuvar yanıtta rol oynayan pek çok molekül salımını artırır.<sup>156, 157</sup> Ayrıca, insan tümör hücre dizilerinde, fibroblast ve astrositlerde IL-8 ekspresyonunu artırdığı ve astrositlerde IL-6 sekresyonu ile intraselüler adezyon molekülü (ICAM-1)'nün ekspresyonunu artırdığı belirtilmiştir.<sup>153</sup>

Wiley ve ark<sup>158</sup> tarafından TWEAK'ın fizyolojik afiniteye sahip reseptörü *fibroblast growth factor-inducible* 14 (Fn14) tanımlanmıştır. Sağlıklı dokularda TWEAK reseptörü olan Fn14'ün salımı çok düşükken; stres ya da yaralanma durumunda yüksektir.<sup>159, 160</sup> Ülseratif kolit, sistemik lupus eritematozus, ramatoid artrit, multiple sklerozis gibi otoimmün ve kronik inflamatuvar hastalıklarda TWEAK/Fn14 artışı olduğu çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>161, 162</sup>

TWEAK'ın romatoid artritte fibroblast benzeri sinoviyositlerde RANKL salımını artırarak kemik yıkımına yol açtığı Park ve ark'ın fare çalışmasında gösterilmiştir.<sup>163</sup> TWEAK ve Fn14 eksikliği olmayan farelerde iskeletsel anomali gözlenmemesi, bu moleküllerin kemik dokusundaki etkilerinin inflamasyonla ilişkili olduğu düşüncesini güçlendirmektedir.<sup>164, 165</sup> İnflamasyonla birlikte gözlenen kemik rezorpsiyonunda TNF $\alpha$ , IL-6, IL-17 ve MMP-3 gibi inflamasyonun klasik mediyatörlerinin gen ekspresyonları veya RANK/RANKL/OPG yolağı ile NF-k $\beta$  sinyalizasyonu gibi pek çok faktör rol alır.<sup>166</sup> TWEAK'ın osteoblast aktivitesi ile bu aktivitesi sırasında TNF- $\alpha$  ile etkileşimini inceleyen bir çalışmada ise, TWEAK'ın tek başına veya TNF- $\alpha$  ile beraber mitojen aktiflenmiş protein kinaz (MAPK) bağımlı sklerostin ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir.<sup>155</sup>

Literatürde dişeti dokularında TWEAK salımını inceleyen ilk çalışma 2006 yılında Hosokawa ve ark<sup>157</sup> tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada periodontitisli ve sağlıklı dişeti dokularından alınan örnekler immünohistokimyasal olarak karşılaştırılmıştır. Periodontitisli dokularda TWEAK, mononükleer hücreler ve makrofajlardan salındığı için, sağlıklı örneklerde periodontitisli örneklere göre TWEAK ve Fn14 oranı belirgin olarak daha az bulunmuştur.<sup>157</sup> Yine aynı çalışmada gingival fibroblastlarda IL-8 üretiminin TWEAK dozuna bağımlı olarak arttığı da bulunmuştur.

IL-1 $\beta$  ve TGF- $\beta$ 1 tarafından indüklenen IL-8 ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) üretiminin TWEAK dozuna bağlı olarak arttığı yorumlanmıştır.<sup>157</sup> TWEAK'ın adezyon molekülleri ICAM-1 ve daha belirgin olarak VCAM-1 üzerine de doza bağımlı olarak etkisi bulunmaktadır. TWEAK'ın periodontitisli dokulardaki etkisini inceleyen diğer bir çalışmada 27 periodontitisli, 7 sağlıklı dişeti dokusundan biyopsi alınmış ve immünohistokimyasal yöntemle TWEAK ve Fn14 incelenmiştir. Sağlıklı kontrol grubuna göre periodontitisli dokulardaki TWEAK/Fn14 miktarı belirgin olarak daha fazla bulunmuşken; klinik olarak incelendiğinde cep derinliği ve bu oranlar arasında bir ilişki tespit edilememiştir.<sup>167</sup> Yakar ve ark. tarafından 91 hasta üzerinde yapılan çalışmada dişeti oluğu sıvısında periodontitisli bireylerde periodontal sağlıklı bireylere kıyasla TWEAK seviyesi önemli derecede yüksek bulunmuştur.<sup>168</sup>

#### 2.7.1.6. RANKL-RANK-OPG

RANKL, TNF ailesinin üyesi olan, (TNFSF)-11 geni tarafından kodlanan tip 2 transmembran proteinidir. Sentezinde osteoblastlar, fibroblastlar, aktive T ve B lenfositler görev alır. Osteoklast öncülü hücrelerde yer alan RANK reseptörüne bağlandığı zaman bu hücrelerin osteoklastlara dönüşmesini sağlar.<sup>28</sup> RANKL membrana bağlı veya serbest ligand olarak ortamda bulunabilirken membrana bağlı RANKL'ın serbest formuna göre osteoklastogeneziste daha fazla etkili olduğu tespit edilmiştir.<sup>169</sup> RANKL sentezini vitamin D3, glukokortikoidler, IL-1, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , bakteri lipopolisakaritleri, TWEAK ve Wnt ligandları indükleyebilirken,<sup>170</sup> RANK özellikle pre-osteoklaastlarda M-CSF tarafından stimüle edilmektedir.<sup>171</sup>

OPG, kemik iliği stromal hücreleri tarafından eksprese edilen, çözünen serbest reseptördür. OPG kemik iliği hücrelerinin yanısıra B lenfositler, dendritik hücreler ve foliküler dendritik hücrelerden de salınabilir. Bu ekspresyon TGF- $\beta$ , IL-1, TNF, östrojen, Wnt ligandları tarafından pozitif; PGE<sub>2</sub> ve glukokortikoidler tarafından ise negatif olarak düzenlenir. OPG, RANKL'ye yüksek afinite ile bağlanarak RANK aktivitesini kesintiye uğratar ve RANK-RANKL bağlantısını bozar.<sup>171</sup> RANK-RANKL etkileşimi kemik metabolizmasında ve immün sistemde önemli role sahiptir. Örneğin,

RANKL eksikliği bulunan farelerde, bu eksiklik giderilmediği sürece mukozal immünitede görevli olan mikrofold hücrelerin oluşmadığı gösterilmiştir.<sup>172</sup>

Sağlıklı periodonsiyumda RANKL, mezenşim kökenli osteoblastlar ve periodontal ligament hücreleri tarafından sentezlenirken; inflamasyon durumunda Th1,Th17 ve B hücreleri tarafından sentezlenir.<sup>173, 174</sup> OPG ise sağlık ve inflamasyon durumunda periodontal bağ dokusu hücreleri ve periodontal endoteliyal hücrelerden sentezlenir.<sup>123, 175</sup> Periodontitisli ve sağlıklı gingival dokuları kıyaslayan çalışmalarda inflamasyonla beraber yüksek RANKL ve düşük OPG seviyeleri bulunmuştur.<sup>176, 177</sup> RANKL kronik periodontitiste, sağlıklı dokulara kıyasla 2,7-15,8 kata daha yüksekken; OPG'nin sağlıklı dokularda, periodontitisten etkilenen dokulara göre 0,2-16 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir.<sup>176, 178</sup> Bunun yanı sıra, periodontitis ve sağlık durumlarında OPG/RANKL oranını benzer olarak gösteren çalışmalar da vardır.<sup>176, 178</sup> Yakar ve ark. tarafından 91 hasta üzerinde yapılan çalışmada dişeti oluşu sırasında RANKL miktarı incelenmiştir. Periodontal sağlıklı dokulara göre periodontitisli dokularda anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.<sup>168</sup>

#### AMAÇ:

Bu çalışmanın amacı;

- 1) Cerrahi olmayan periodontal tedavi ile birlikte diode laser uygulamasının ve yalnızca cerrahi olmayan periodontal tedavinin etkinliğinin periodontal parametrelerin incelenmesi ile klinik olarak değerlendirilmesi,
- 2) Erken ve geç dönem yapılan klinik muayene ve alınan DOS örneklerinin değerlendirilmesi ile tedavi etkinliklerinin zamana bağlı incelenmesi,
- 3) Elde edilen bulguların kıyaslanması ile cerrahi olmayan periodontal tedaviyle birlikte uygulanan diode laser etkinliğinin değerlendirilmesi,



4) Her iki çalışma grubundan elde edilen DOS örneklerinde IL-1 $\beta$ , IL-10, IL-17, TWEAK, Sklerostin, OPG ve RANKL biyobelirteçlerinin biyokimyasal olarak incelenmesi,

5) DOS'ta tespit edilen biyobelirteçlerin düzeylerinin incelenmesi sonucu periodontal patogenezin aydınlatılması adına yola alınması ve tedavi sonrası klinik olarak iyileşme görülen alanlarda biyobelirteçlerde artış veya azalmaların tespit edilmesi sonucu diagnostik tanı kitlerinin veya hasta başı kitlerinin tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanımı için yeni bakış açılarının elde edilmesidir.



### 3. GEREÇLER VE YÖNTEM

#### 3.1. Hasta seçimi:

Çalışma Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na başvuran sistemik olarak sağlıklı periodontitis hastaları üzerinde gerçekleştirildi. Cinsiyet yönünden benzer dağılıma sahip, yaş açısından benzer aralıkta (35-60 yaş) bireyler çalışmaya dahil edildi.

#### Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. Periodontal dokularında bir veya daha fazla yüzeyde 5mm veya üzeri periodontal cep varlığı,
2. Son 3 aydır periodontal tedavi görmemiş olmak,
3. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun onaylanmış olması,
4. En az 18 yaşında olması,

#### Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

1. Sistemik hastalık varlığı,
2. Sigara kullanılması,
3. Düzenli olarak non-steroidal anti inflamatuvar ilaç kullanılması,
4. Son 3 ayda antibiyotik tedavisi görülmesi,
5. Tedavi öncesi antibiyotik profilaksisi ihtiyacı olan bireyler,
6. Hamile ve emziren bayanlar,

7. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun onaylanmaması,
8. Bilinen alerjisi olan hastalar.

Belirlenen bu kriterlere uyan toplam 30 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma protokolünün belirlenmesinden sonra 15.11.2018 tarihli, 2018/20-10 (KA-180127) karar no'lu Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ve Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun 71146310-511.06-E.238336 sayılı kararını takiben hasta alımına başlanmış olup, tüm katılımcılara hastalıklarının durumu, yapılacak tedavi ve alternatifleri, çalışmanın önemi ve protokolü hakkında bilgi verilerek imzalı Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu alındı.

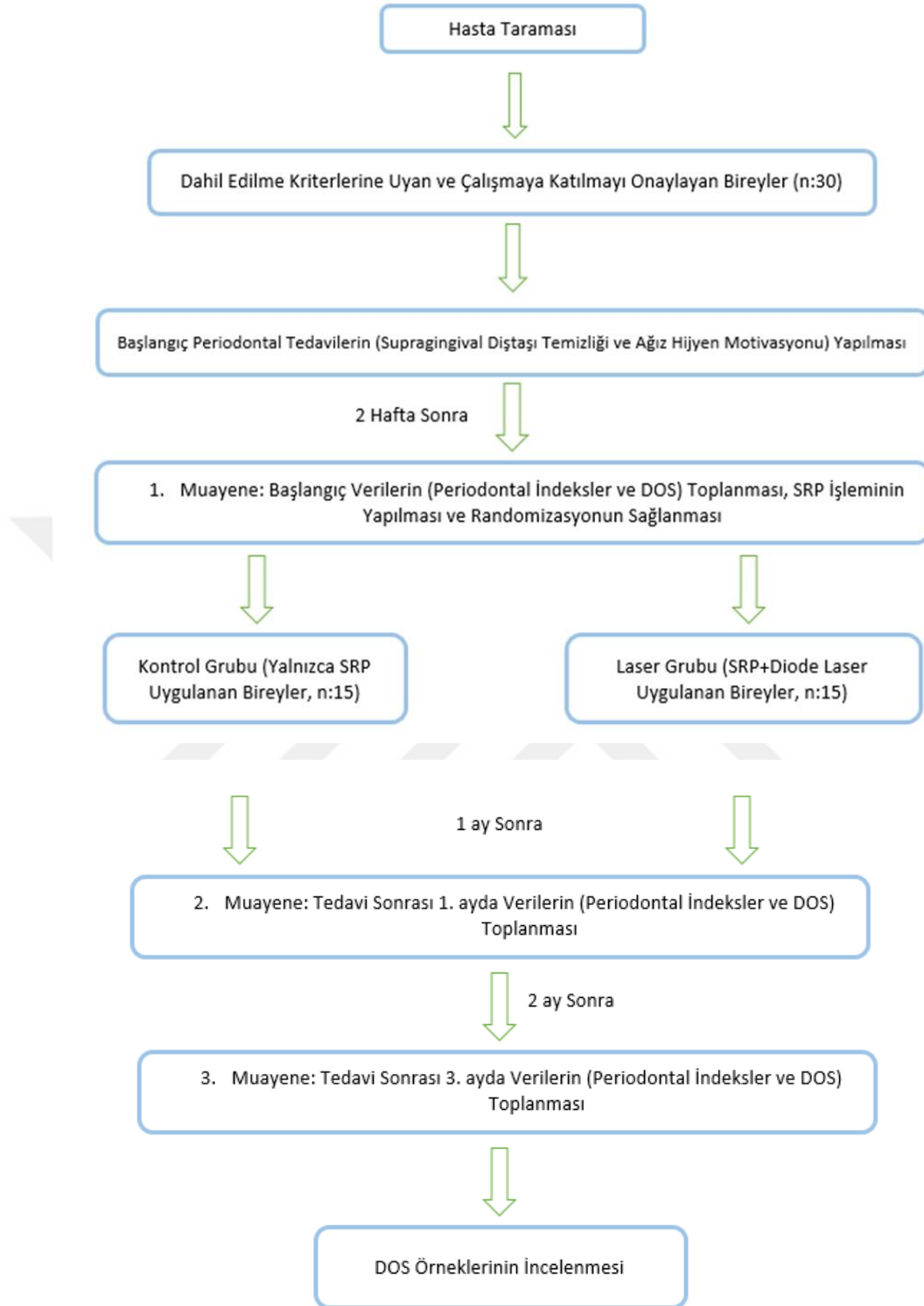
### **3.2. Çalışma Gruplarının Seçimi:**

Dahil edilme kriterlerine uygun olan hastalara çalışma hakkında bilgi verildi, amaç ve yöntemi açıklanarak araştırmaya katılmak isteyip istemedikleri soruldu ve Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu imzalamaları istendi. Araştırmaya katılmayı kabul eden hastalar için geliş sırasına göre bir kod verildi ve daha önceden bilgisayarda hazırlanmış olan randomizasyon kodlamasına göre hastalar çalışma gruplarına yerleştirildi. Tedavi kodunun bulunduğu opak zarf her hastada SRP işlemi tamamlandıktan sonra açıldı ve böylece mekanik işlemin yansız yapılması sağlandı.

Araştırmaya katılan tüm hastalara, çalışma protokolü başlamadan önceki 2 hafta içinde ve tek seansta supragingival diş taşı temizliği ve polisaj işlemi yapıldı. Bu işlemin tamamen supragingival alan ile sınırlı kalmasına özen gösterildi. Her hastaya ağız bakımı eğitimi verildi, motivasyon yapıldı ve plak kontrol işlemlerinin olabildiğince standart olması sağlanmaya çalışıldı. Çalışmaya başlamadan önce yapılan kontrolde tüm ağız plak skorunun %20'den az olduğu değerlendirildikten sonra araştırmaya başlandı.

**1. Cerrahi olmayan periodontal tedavi (SRP) ile birlikte diode laser uygulanan grup (Laser Grubu):** Bu gruba periodontal dokularında en az bir dişin bir veya daha fazla yüzeyinde 5 mm veya üzeri periodontal cep bulunan hastalar dahil edildi<sup>35, 99</sup>. Tedavinin DOS hacmine etkisini engellemek için DOS ölçümleri ve periodontal indekslerin kaydı tedaviden önce yapıldı. Cerrahi olmayan periodontal tedavi ultrasonik aletler ve el aletleri (kretuvar, küretler) ile lokal anestezi altında gerçekleştirildi. Diştaşı temizliğinin ardından periodontal cep teşhis edilmiş bölgelerde Gracey küretler aracılığı ile kök yüzey düzeltmesi uygulandı. Kök yüzey düzeltmesi uygulanan bölgelere ardından laser uygulaması yapıldı. Laser 0.80W güç, 940 nm dalga boyu ve 0.80 J/s enerji seviyesinde devamlı fazda uygulandı. Cihazın ucu periodontal cebin iç yüzeyine temas edecek şekilde, kök yüzeyine paralel olacak biçimde yerleştirildi ve laserin ucunun düzenli olarak steril gazlı bezlerle temizlenmesine özen gösterildi. Tedavi bitiminde tüm hastalara ağız hijyeni eğitimi verildi.

**2. Cerrahi olmayan periodontal tedavi (SRP) uygulanan grup (Kontrol Grubu):** Bu gruba periodontal dokularında en az bir dişin bir veya daha fazla yüzeyinde 5 mm veya üzeri periodontal cep bulunan hastalar dahil edildi<sup>35, 99</sup>. Cerrahi olmayan periodontal, tedavi ultrasonik aletler ve el aletleri (kretuvar, küretler) ile lokal anestezi altında yapıldı. Tedavinin DOS hacmine etkisi olabileceği için DOS ölçümleri ve periodontal indekslerin kaydı tedaviden önce yapıldı. Diştaşı temizliğinin ardından periodontal cep teşhis edilmiş bölgelerde Gracey küretler aracılığı ile kök yüzey düzeltmesi uygulandı. Tüm hastalara tedavi bitiminde ağız hijyeni eğitimi verildi.



**Şekil 3.1.:** Çalışma Akış Şeması

### 3.3. Klinik değerlendirmeler

**3.3.1. Cep derinliğinin belirlenmesi (CD):** alışmaya dahil edilen bireylerin tamamında periodontal cep derinliğinin ölçümü periodontal sond (Michigan O Color-Coded Probe, Hu-Friedy, Chicago, IL) kullanılarak yapıldı. Ölçümler her dişin altı bölgesinden (meziobukkal, bukkal, distobukkal, meziolingual, lingual ve distolingual), periodontal sond dişin uzun aksına paralel tutularak ve sondun kendi ağırlığınca kuvvet uygulanarak yapıldı. Cep derinliğinin tayini için serbest dişeti kenarından cep tabanına kadar olan mesafe ölçüldü. Her dişin cep derinliği değeri ölçülen altı değerin aritmetik ortalaması alınarak elde edildi.

**3.3.2. Klinik ataçman kaybının belirlenmesi (KAK):** alışmaya katılan tüm bireylerde ilgili dişlerdeki klinik ataçman kaybının ölçümü periodontal sond (Michigan O Color-Coded Probe, Hu-Friedy, Chicago, IL) kullanılarak yapıldı. Ölçümler her dişin altı bölgesinden (meziobukkal, bukkal, distobukkal, meziolingual, lingual ve distolingual) periodontal sond dişin uzun aksına paralel tutularak ve sondun kendi ağırlığınca kuvvet uygulanarak yapıldı. Klinik ataçman kaybının tayini için dişin mine- sement sınırından cep tabanına kadar olan mesafe ölçüldü. Her dişe ait klinik ataçman kaybı, ölçülen altı değerin aritmetik ortalaması alınarak elde edildi.

**3.3.3. Gingival İndeks (Gİ):** Hasta ve kontrol gruplarındaki bireylerin dişeti durumları Löe ve Silness<sup>182</sup> tarafından geliştirilen dişeti indeksi kullanılarak değerlendirildi.

Gİ indeks değerlerine göre;

0: Sağlıklı dişeti, iltihap bulgusu yok.

1: Dişetinde hafif iltihap, renk değişikliği ve hafif ödem var, sondlamada kanama yok.

2: Dişetinde orta derecede iltihap, hiperemi ve ödem var, sondlamada kanama var.

3: Dişetinde ileri derece iltihap, hiperemi, ödem var, kendiliğinden kanama görülebilir.

Dişlerin meziobukkal, bukkal, distobukkal ve lingual yüzeylerinden olmak üzere dörder noktadan Gİ değerleri saptandı. Bu değerlerin aritmetik ortalaması alınarak ilgili dişin gingival indeks skoru belirlendi.

**3.3.4. Plak indeksi (PI):** Plak indeksi Silness ve Loe<sup>182</sup> tarafından tanımlanan indeks sistemi ile değerlendirildi.

PI değerlerine göre;

0: Dişetine komşu bölgede plak yok.

1: Dişeti kenarında film şeklinde plak var.

2: Dişeti cebinde ve dişeti kenarında gözle görülür derecede plak var.

3: Dişeti cebinde ve dişeti kenarında fazla miktarda plak var.

Dişlerin meziobukkal, bukkal, distobukkal ve lingual yüzeylerinden olmak üzere dörder noktadan değerler saptandı, bu değerlerin aritmetik ortalaması alınarak ilgili dişin plak indeks skoru belirlendi.

**3.3.5. Sondlamada kanama (SK):** Bu indeks tayini için periodontal sond cep içinde hafifçe dolaştırılarak kanama olup olmadığı kontrol edildi. Tüm dişlerin mezial, distal, bukkal ve lingual yüzeylerinde sondlamayı takiben 10-15 saniye içerisinde kanamanın varlığı veya yokluğuna bakılarak değerlendirme yapıldı ve kanama varlığında pozitif değer verildi.<sup>183</sup>

### 3.4. DOS Örneklerinin Elde Edilmesi ve Hacim Ölçümünün Yapılması

DOS örnekleri çalışmaya dahil edilen dişlerin en derin cep ölçümüne sahip bölgesinden steril kağıt şeritler (Periopaper strips, OraFlow, Amityville, NY) kullanılarak elde edildi. Çalışma bölgesinin izolasyonu rulo pamuk ile sağlandıktan sonra bölgedeki supragingival plak uzaklaştırıldı ve plak/salya kontaminasyonun önlenmesi amacıyla hava ile nazikçe kurutuldu. Kağıt şeritler mekanik travma yaratmamaya özen gösterilerek dişeti oluşuna yaklaşık 1 mm derinliğinde yerleştirilerek 30 sn. boyunca standart örnekleme yapıldı. Buharlaştırma riskinin önlenmesi için kağıt şeritler örnek alımının hemen öncesi kalibre edilmiş olan *chair-side* elektronik gingival sıvı ölçüm cihazına (Periotron 8000, OraFlow, Amityville, NY) transfer edilerek hacim değerleri ölçüldü. Yapılan ölçüm değerleri yazılım programı (MLCONVERT.EXE software version 2.52, OraFlow, Amityville, NY) yardımı ile mikrolitreye çevrildi. Her diş için elde edilen dört ölçümün ortalaması alınarak ortalama DOS hacmi belirlendi. Ölçümün yapılmasını takiben her diş için kullanılan tüm kağıt şeritler tek bir steril Eppendorf tüpe alınarak -20°C'de biyokimyasal analizde kullanılmak için saklandı.

### 3.5. DOS'ta Sitokin Miktarlarının Belirlenmesi

DOS örneklerinin ekstraksiyonu için Eppendorf tüpler içerisinde saklanan *Periopaper*'ların turuncu bölgeleri kesilerek uzaklaştırıldı. Kalan *Periopaper* örnekleri 800 µl PBS (*Phosphate Buffered Saline*) kullanılarak seyreltildi ve vortekslendi. Takiben örnekler 10.000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Örneklerdeki IL-1 $\beta$ , IL-10, IL-17, TWEAK, Sclerostin, OPG, RANKL konsantrasyonlarının belirlenmesi amacıyla ELISA (Bioassay Human IL-17 ELISA Kit, Bioassay Human IL-10 ELISA Kit, Bioassay Human IL-1 Beta ELISA Kit, Elabscience Human Sclerostin (SOST) ELISA Kit, Bioassay Human TWEAK (sTWEAK) ELISA kit, Elabscience Human SRANKL ELISA Kit, Bioassay Human OPG ELISA Kit) yöntemi kullanıldı.



### 3.6. İstatistiksel Analiz:

Çalışma gruplarında incelenen parametrelerin normal dağılım gösterip göstermedikleri Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile incelendi. Parametrik dağılım gösterenlerde gruplar arası farklılıklarının belirlenmesinde Ki kare testi, grup içi farklılıklarının belirlenmesinde ise T Testi kullanıldı. Parametrik dağılım göstermeyenlerde ise gruplar arası farklılıklarının incelenmesi için Mann-Whitney Testi, grup içi farklılıklarının belirlenmesinde ise Friedman Testi kullanıldı. İncelenen parametreler arası korelasyonlar parametrik dağılım için Pearson, parametrik olmayan dağılımlar için ise Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi.



## 4. BULGULAR

Çalışmamıza Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na başvuran 30 hasta dahil edilmiştir. Bireyler "Cerrahi Olmayan Periodontal Tedaviye Ek Olarak Diode Laser Uygulanan Bireyler" (Laser grubu) ve "Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavi (SRP) Uygulanan Bireyler" (Kontrol grubu) olarak iki gruba ayrıldılar. Laser grubunda 4 kadın ve 11 erkek (yaş ortalaması 43.60) toplam 15 birey; Kontrol grubunda 7 kadın ve 8 erkek (yaş ortalaması 41.07) toplam 15 birey dahil edildi.

### 4.1. Genel Bulgular

Çalışma gruplarına ait yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımı Tablo 4.1'de gösterildi. Laser grubuna ait yaş ortalaması  $43.60 \pm 11.96$ , kontrol grubunda ise yaş ortalaması  $41.07 \pm 8.84$  olarak belirlendi. Gruplar arasında yaş ( $p=0.51$ ) ve cinsiyet ( $p=0.13$ ) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

**Tablo 4.1.** Çalışma gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımları

	Laser Grubu	Kontrol Grubu	Toplam
Kadın	11 (%73,3)	7 (%46,7)	18 (%40)
Erkek	4 (%26,7)	8(%53,3)	12 (%60)
Yaş	$43.60 \pm 11,96$	$41.07 \pm 8,84$	
Toplam	15 (%100)	15 (%100)	30

### 4.2. Klinik Bulgular

Çalışmaya dahil edilen dişlere ait cep derinliği, klinik ataçman kaybı, sondlamada kanama indeksi, gingival indeks, plak indeksi ve DOS hacim değerleri başlangıç, 1. ay ve 3. ayda tespit edilerek gruplar arası ve grup içi farklılıkları incelendi.

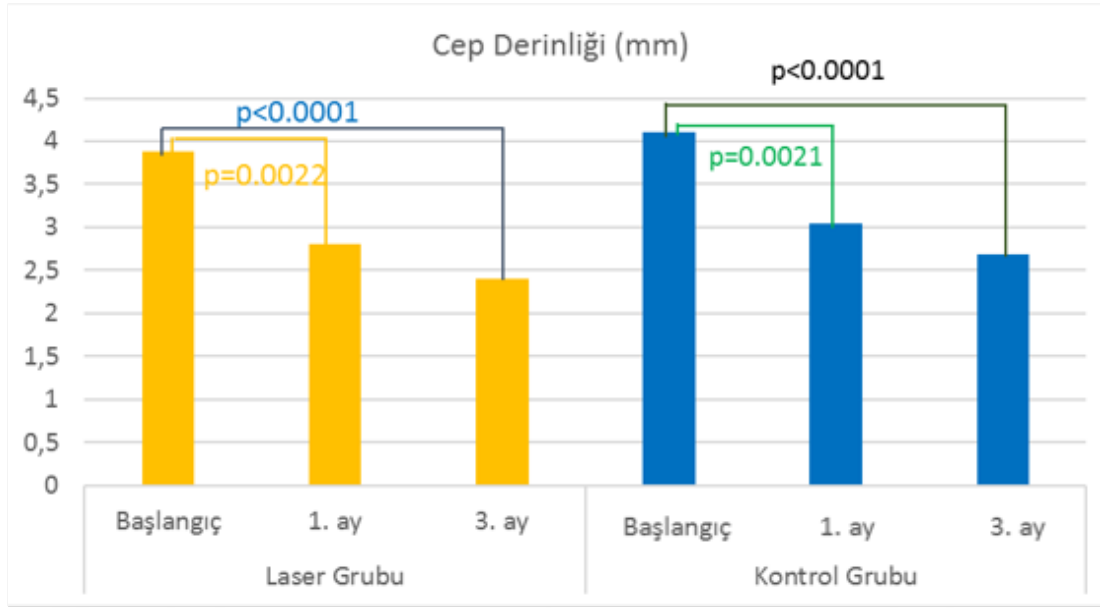
#### 4.2.1. Cep Derinliği (CD)

Çalışmaya dahil edilen dişlerin altı bölgesinden gerçekleştirilen ölçümlerin ortalama ve standart sapmaları milimetre cinsinden laser ve kontrol gruplarında sırasıyla başlangıçta  $3.88 \pm 1.03$  ve  $4.11 \pm 0.68$ ; 1. ayda  $2.81 \pm 0.67$  ve  $3.04 \pm 1.01$ ; 3. ayda ve  $2.40 \pm 0.64$  ve  $2.68 \pm 0.60$  olarak kaydedildi (Tablo 4.2.). Tüm gruplarda zamana bağlı değişimde istatistiksel anlamlı fark tespit edildi ( $p < 0.0001$ ).

**Tablo 4.2.** Gruplara ait cep derinliği değerleri.

	Laser Grubu				Kontrol Grubu			
	Başlangıç	1. ay	3. ay	p	Başlangıç	1. ay	3. ay	p
Cep derinliği (mm)	Ort $\pm$ S.S 3.88 $\pm$ 1.03	Ort $\pm$ S.S 2.81 $\pm$ 0.67	Ort $\pm$ S.S 2.40 $\pm$ 0.64	<0.0001	Ort $\pm$ S.S 4.11 $\pm$ 0.68	Ort $\pm$ S.S 3.04 $\pm$ 1.01	Ort $\pm$ S.S 2.68 $\pm$ 0.60	<0.0001

Grup içi zamansal değişimlerdeki farklılıklar incelendiğinde kontrol grubunda başlangıç ve 1. ay arasında ( $p=0.0021$ ), başlangıç ve 3. ay arasında ( $p < 0.0001$ ); laser grubunda başlangıç ve 1. ay arasında ( $p=0.0022$ ), başlangıç ve 3. ay arasında ( $p < 0.0001$ ) istatistiksel anlamlı farklılıklar bulundu. (şekil 4.1.).



**Şekil 4.1.** Laser ve kontrol gruplarındaki cep derinliği değerlerinin başlangıç, 1. ay ve 3. ayda grup içi ve gruplar arası karşılaştırmaları.

Laser ve kontrol grupları arasında yapılan karşılaştırmalarda ise istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ( $p=0.285$ ).

Çalışmaya dahil edilen dişlerde DOS örneklerinin toplandığı en derin cep derinliklerinin ortalama ve standart sapmaları milimetre cinsinden kontrol ve laser grubunda başlangıçta  $6\pm 1$ ; 1. ayda  $4\pm 1$ ; 3. ayda ise sırasıyla  $4\pm 1$  ve  $3\pm 1$ 'dir. (Tablo 4.3.). Tüm gruplarda zamana bağlı değişimde istatistiksel anlamlı fark tespit edildi ( $p<0.0001$ ). İki grup arasında başlangıç birinci ve üçüncü aylarda istatistiksel anlamlı farklılık bulunamadı ( $p>0.05$ ).

**Tablo 4.3.** Gruplara ait örnekleme bölgesi cep derinliği değerleri.

Örnekleme Bölgesi	Laser Grubu				Kontrol Grubu			
	Başlangıç	1. ay	3. ay	p	Başlangıç	1. ay	3. ay	p
Cep Derinliği (mm)	Ort±S.S 6±1	Ort±S.S 4±1	Ort±S.S 3±1	<0.0001	Ort±S.S 6±1	Ort±S.S 4±1	Ort±S.S 4±1	<0.0001

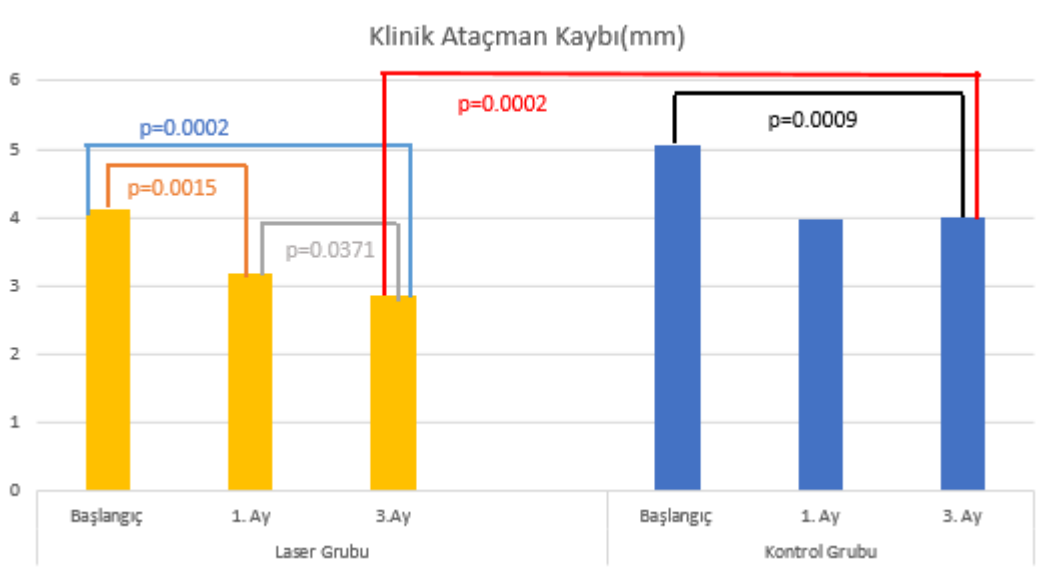
#### 4.2.2. Klinik Ataçman Kaybı

Hastalara ait ataçman kaybı miktarlarının ortalama ve standart sapmaların milimetre cinsinden kontrol ve laser grubunda sırasıyla başlangıçta  $5.07 \pm 1.65$  ve  $4.12 \pm 1.23$ ; 1. ayda  $3.98 \pm 1.64$  ve  $3.19 \pm 0.90$ ; 3. ayda  $4.00 \pm 1.72$  ve  $2.87 \pm 1.16$ 'dir. Klinik ataçman kaybındaki zamansal değişim incelendiğinde laser grubunda ( $p=0.001$ ) ve kontrol grubunda ( $p<0.0001$ ) istatistiksel anlamlı farklılıklar kaydedildi (Tablo 4.4.).

**Tablo 4.4.** Gruplara ait ataçman kaybı değerleri.

	Laser Grubu				Kontrol Grubu			
	Başlangıç	1. ay	3. ay	p	Başlangıç	1. ay	3. ay	p
Ataçman Kaybı (mm)	Ort±S.S	Ort±S.S	Ort±S.S	0.001	Ort±S.S	Ort±S.S	Ort±S.S	<0.0001
	$4.12 \pm 1.23$	$3.19 \pm 0.90$	$2.87 \pm 1.16$		$5.07 \pm 1.65$	$3.98 \pm 1.64$	$4.00 \pm 1.72$	

Laser grubunda başlangıç ve 1. ay ( $p=0.0015$ ), başlangıç ve 3. ay ( $p=0.0002$ ), 1. ve 3. ay arasında ( $p=0.037$ ); kontrol grubunda ise başlangıç ve 3. ay arasında ( $p=0.0009$ ) istatistiksel anlamlı fark bulundu. (Şekil 4.2.).



**Şekil 4.2.** Laser ve kontrol gruplarındaki ataçman kaybı değerlerinin başlangıç, 1. ay ve 3. ayda grup içi ve gruplar arası karşılaştırılmaları.

Gruplar arası karşılaştırmada 3. ayda istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p=0.026$ ) (Şekil 4.2.).

#### 4.2.3. Sondlamada Kanama İndeksi

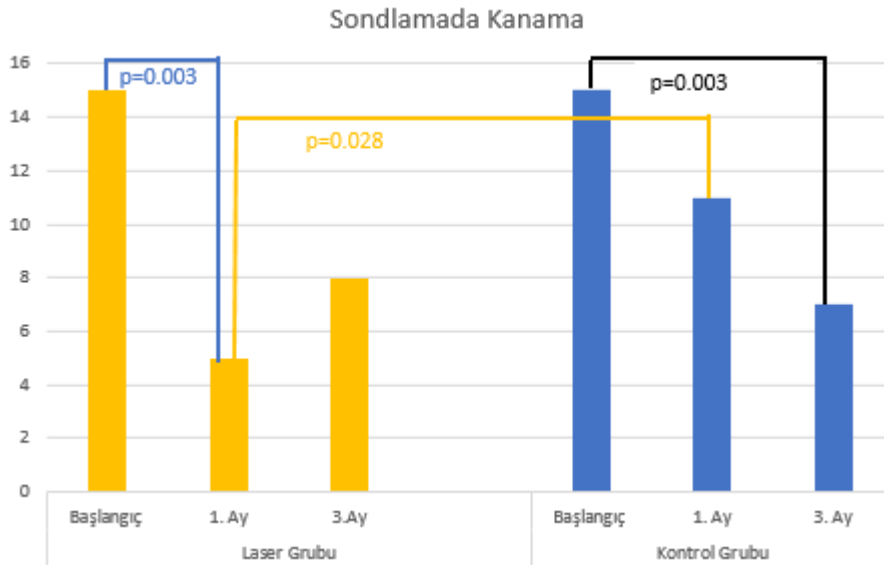
Hastalara ait sondlamada kanama indeksi skorlarına ait sondlamada kanama bulgusu pozitif kişi sayısı kontrol ve laser grubunda sırasıyla başlangıçta 15(%100) ve 15(%100); 1. ayda 11(%73) ve 5(%33); 3. ayda 7(%47) ve 8(%53) olarak belirlendi (Tablo 4.5.).

**Tablo 4.5.** Gruplara ait sondlamada kanama değerleri.

	Laser Grubu				Kontrol Grubu			
	Başlangıç	1. ay	3. ay	p	Başlangıç	1. ay	3. ay	p
Sondlamada	N(%)	N(%)	N(%)		N(%)	N(%)	N(%)	
Kanama (+,-)	15(%100)	5(%33)	8(%53)	0.004	15(%100)	11(%73)	7(%47)	0.005

Başlangıç, 1. ay ve 3. ay değerleri karşılaştırıldığı zaman laser ( $p=0.004$ ) ve kontrol ( $p=0.005$ ) grubundaki zamansal değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bunun yanı sıra, laser grubunda başlangıçtan birinci aya kadar olan değişim istatistiksel olarak anlamlı iken ( $p=0.003$ ); kontrol grubunda başlangıçtan 3. aya kadar olan değişim istatistiksel anlamlı olarak kaydedildi ( $p=0.003$ ) (Şekil 4.3.).

SK değerleri açısından laser ve kontrol grupları arasındaki fark değerlendirildiğinde ise gruplar arasında 1. ayda ( $p=0.028$ ) istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi.



**Şekil 4.3.** Laser ve kontrol gruplarındaki sondlamada kanama değerlerinin başlangıç, 1. ay ve 3. ayda grup içi ve gruplar arası karşılaştırmaları.

#### 4.2.4. Gingival İndeks

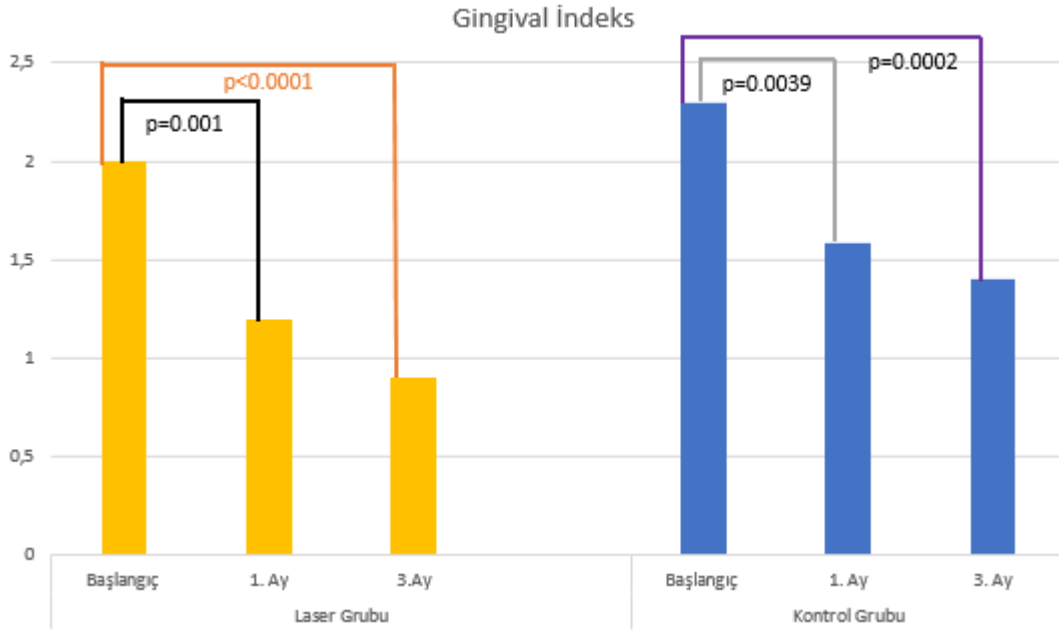
Gingival indeks skorlarının ortalama ve standart sapmaları kontrol ve laser gruplarında sırasıyla başlangıçta  $2.30 \pm 0.90$  ve  $2.0 \pm 0.4$ ; 1. ayda  $1.58 \pm 0.95$  ve  $1.20 \pm 0.41$ ; 3. ayda  $1.4 \pm 1.0$  ve  $0.9 \pm 0.4$  olarak kaydedildi (Tablo 4.6.).

Gingival indeksin zamana bağlı değişimi iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.0001$ ). Grup içi zamansal değişim incelendiğinde laser grubunda başlangıç ve 1. ay ( $p = 0.001$ ), başlangıç ve 3. ay arasında ( $p < 0.0001$ ); kontrol grubunda ise başlangıç ve 1. ay ( $p = 0.0039$ ) ile başlangıç ve 3. ay arasında ( $p = 0.0002$ ) istatistiksel anlamlı farklılıklar tespit edildi (Şekil 4.4.).

**Tablo 4.6.** Gruplara ait gingival indeks değerleri.

	Laser Grubu				Kontrol Grubu			
	Başlangıç	1. ay	3. ay	p	Başlangıç	1. ay	3. ay	p
Gingival	Ort±S.S	Ort±S.S	Ort±S.S	0.0001	Ort±S.S	Ort±S.S	Ort±S.S	0.0001
İndeks	$2.0 \pm 0.4$	$1.20 \pm 0.41$	$0.9 \pm 0.4$		$2.30 \pm 0.90$	$1.58 \pm 0.95$	$1.4 \pm 1.0$	





**Şekil 4.4.** Laser ve kontrol gruplarındaki gingival indeks değerlerinin başlangıç, 1. ay ve 3. ayda grup içi ve gruplar arası karşılaştırmaları.

Laser ve kontrol grupları arası fark değerlendirildiğinde gingival indeks değerleri açısından başlangıç ( $p=0.713$ ), 1. ay ( $p=0.389$ ) ve 3. ayda ( $p=0.217$ ) gruplar arası istatistiksel anlamlı bir fark tespit edilmedi.

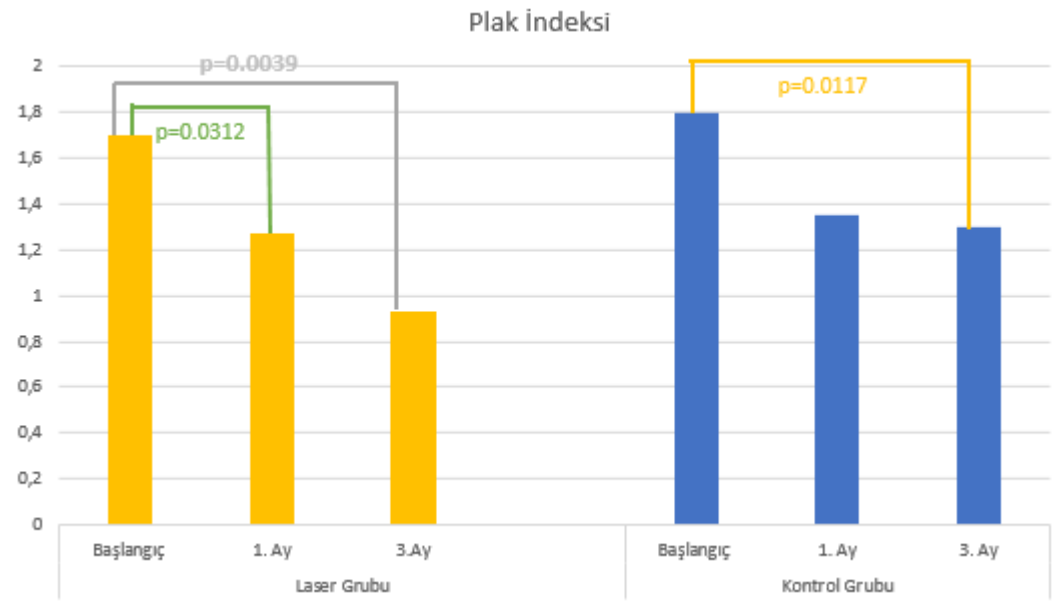
#### 4.2.5 Plak İndeksi

Hastalara ait plak indeksi değerlerinin ortalama ve standart sapmaları kontrol ve laser gruplarında sırasıyla başlangıçta  $1.8 \pm 0.7$  ve  $1.7 \pm 0.5$ ; 1. ayda  $1.35 \pm 0.81$  ve  $1.27 \pm 0.5$ ; 3. ayda  $1.30 \pm 0.59$  ve  $0.93 \pm 0.41$  olarak tespit edildi (Tablo 4.7.). Grup içi zamansal değişim laser ( $p=0.001$ ) ve kontrol ( $p=0.039$ ) gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

**Tablo 4.7.** Gruplara ait plak indeks değerleri.

	Laser Grubu				Kontrol Grubu			
	Başlangıç	1. ay	3. ay	p	Başlangıç	1. ay	3. ay	p
Plak İndeksi	Ort±S.S	Ort±S.S	Ort±S.S	0.001	Ort±S.S	Ort±S.S	Ort±S.S	0.039
	1.7±0.5	1.27±0.5	0.93±0.41		1.8±0.7	1.35±0.81	1.30±0.59	

Plak indeksi skorlarının zaman içindeki değişimi incelendiğinde laser grubunda başlangıç ve 1. ay ( $p=0.0312$ ) ile başlangıç ve 3. ay arasında ( $p=0.0039$ ) istatistiksel anlamlı fark bulundu. Kontrol grubunda ise sadece başlangıç ve 3. ay arasındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.0117$ ) (Şekil 4.5.).

**Şekil 4.5.** Laser ve kontrol gruplarındaki plak indeksi değerlerinin başlangıç, 1. ay ve 3. ayda grup içi ve gruplar arası karşılaştırmaları.

Laser ve kontrol grubu karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edilemedi. (Başlangıç  $p=0.775$ ; 1. ay  $p=0.967$  ve 3. ay  $p=0.116$ ) .

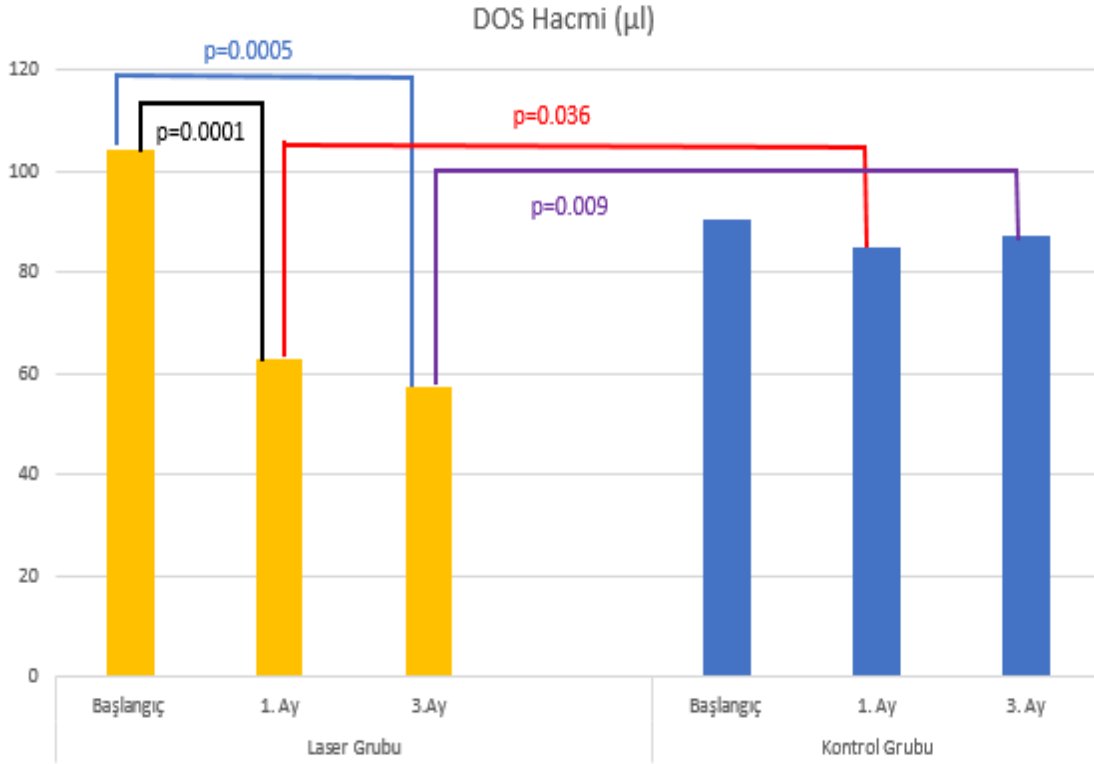
#### 4.2.6. DOS Hacmi

Bireylere ait DOS hacmi ölçümlerinin mikrolitre ( $\mu\text{l}$ ) cinsinden ortalama ve standart sapmaları kontrol ve laser gruplarında sırasıyla başlangıçta  $9.20\pm36.54$  ve  $104.18\pm34.64$ ; 1. ayda  $84.78\pm30.04$  ve  $62.57\pm24.87$ ; 3. ayda  $87.35\pm31.96$  ve  $57.38\pm26.32$  olarak kaydedildi. Tüm hasta gruplarında DOS hacminin zamansal değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.0001$ ) (Tablo 4.8.).

**Tablo 4.8.** Gruplara ait DOS hacim değerleri.

	Laser Grubu				Kontrol Grubu			
	Başlangıç	1. ay	3. ay	p	Başlangıç	1. ay	3. ay	p
DOS	Ort±S.S	Ort±S.S	Ort±S.S	<0.0001	Ort±S.S	Ort±S.S	Ort±S.S	<0.0001
Hacmi	$104.18\pm$	$62.57\pm$	$57.38\pm$		$90.20\pm$	$84.78\pm$	$87.35\pm$	
( $\mu\text{l}$ )	34.64	24.87	26.32		36.54	30.04	31.96	

Laser grubunda başlangıç ve 1. ay ( $p=0.0001$ ) ile birinci ve 3. ay ( $p=0.0005$ ) arası değişim istatistiksel anlamlı iken, 1. ve 3. ay arası değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı (Şekil 4.6.).



**Şekil 4.6.** Laser ve kontrol gruplarındaki DOS hacim değerlerinin başlangıç, 1. ay ve 3. ayda grup içi ve gruplar arası karşılaştırmaları.

Gruplar arası karşılaştırma yapıldığında 1. ay ( $p=0.036$ ) ve 3. ayda ( $p=0.009$ ) iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Şekil 4.6.).

### 4.3. Biyokimyasal Parametreler

Çalışmaya katılan gönüllülerin ilgili dişlerinden DOS örnekleri elde edildi ve bu örneklerde IL-1 $\beta$ , IL-10, IL-17, OPG, RANKL, TWEAK, Sklerostin biyobelirteçlerinin düzeyleri incelendi. Grup içi ve gruplar arası farklılıklar istatistiksel olarak değerlendirildi.

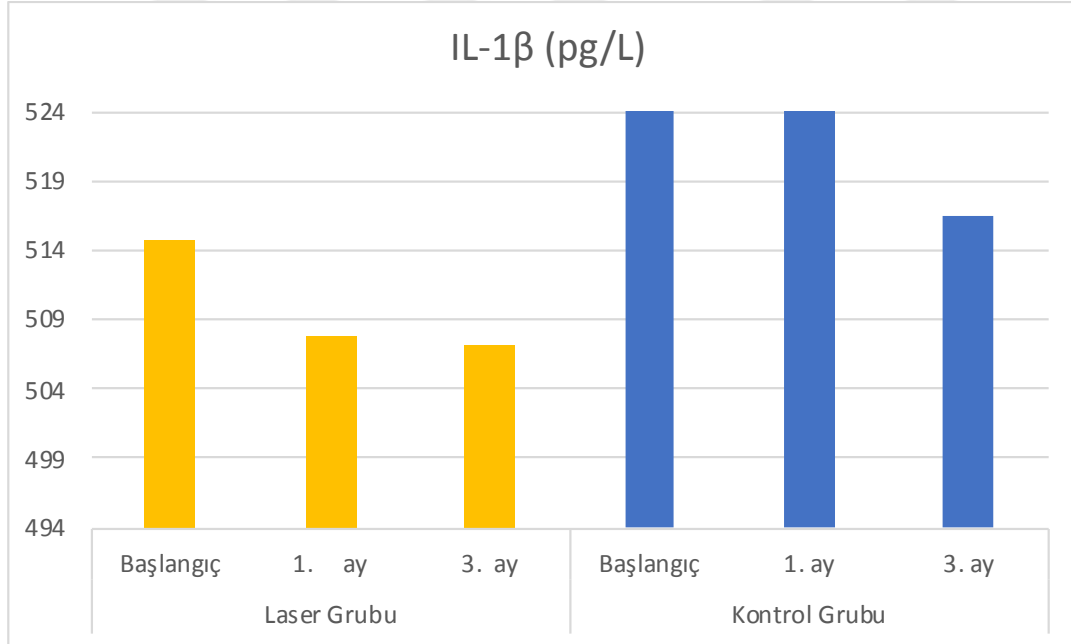
### 4.3.1 IL-1 $\beta$ Düzeyleri

DOS örneklerinde IL-1 $\beta$  düzeyleri pikogram/litre (pg/L) cinsinden kontrol grubu için ortalama ve standart sapmaları başlangıçta 524.79 $\pm$ 71.48; 1. ayda 528.28 $\pm$ 45.69; 3. ayda 516.38 $\pm$ 68.42 iken laser grubu için başlangıç, 1. ay 3. ayda ortalama ve standart sapmaları sırasıyla 514.83 $\pm$ 56.91; 507.94 $\pm$ 53.16 ve 507.16 $\pm$ 40.76 olarak kaydedildi (Tablo 4.9.).

**Tablo 4.9.** Gruplara ait DOS IL-1 $\beta$  değerleri.

	Laser Grubu				Kontrol Grubu			
	Başlangıç	1. ay	3. ay	p	Başlangıç	1. ay	3. ay	p
IL-1 $\beta$ (pg/L)	Ort $\pm$ S.S	Ort $\pm$ S.S	Ort $\pm$ S.S	0.766	Ort $\pm$ S.S	Ort $\pm$ S.S	Ort $\pm$ S.S	0.420
	514.83 $\pm$ 56.91	507.94 $\pm$ 53.16	507.16 $\pm$ 40.76		524.79 $\pm$ 71.48	528.28 $\pm$ 45.69	516.38 $\pm$ 68.42	

Her iki grupta da DOS IL-1 $\beta$  düzeyleri açısından grup içi zamansal değişimde istatistiksel anlamlı bir fark bulunamadı ( $p>0.05$ ) (Şekil 4.7.).



**Şekil 4.7.** Laser ve kontrol gruplarındaki DOS IL-1 $\beta$  değerlerinin başlangıç, 1. ay ve 3. ayda grup içi ve gruplar arası karşılaştırılmaları.

Gruplar arası değerlendirme yapıldığında ise IL-1 $\beta$  düzeyleri açısından gruplar arasında (başlangıç  $p=0.775$ ; 1. ay  $p=0.389$  ve 3. ayda  $p=0.624$ ) istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (Şekil 4.7.).

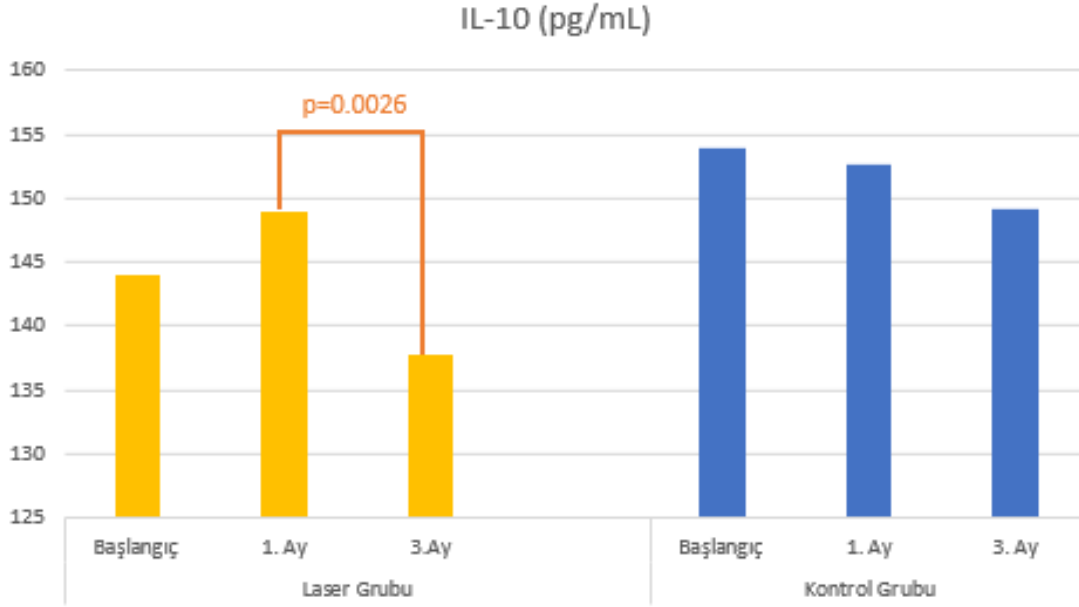
#### 4.3.2. IL-10 Düzeyleri

DOS örneklerinde IL-10 düzeyleri pikogram/mililitre (pg/mL) cinsinden kontrol grubu için başlangıç, 1. ay, 3. ayda ortalama ve standart sapmaları sırasıyla  $153.88\pm 19.53$ ;  $152.64\pm 11.83$ ;  $149.22\pm 9.43$  iken; laser grubu için başlangıç, 1. ay 3. ayda ortalama ve standart sapmaları sırasıyla  $143.95\pm 21.56$ ;  $148.97\pm 15.17$  ve  $137.82\pm 28.57$  olarak bulundu (Tablo 4.10.).

Grup içi zamansal değişim incelendiğinde laser grubundaki fark istatistiksel olarak anlamlıyken ( $p=0.015$ ); kontrol grubunda istatistiksel anlamlı bir fark tespit edilemedi ( $p=0.282$ ) (Tablo 4.10.). Laser grubunda 1. ve 3. ay arasında IL-10 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p=0.0256$ ) (Şekil 4.8.).

**Tablo 4.10.** Gruplara ait DOS IL-10 değerleri.

	Laser Grubu				Kontrol Grubu			
	Başlangıç	1. ay	3. ay	p	Başlangıç	1. ay	3. ay	p
IL-10 (pg/L)	Ort $\pm$ S.S	Ort $\pm$ S.S	Ort $\pm$ S.S	0.015	Ort $\pm$ S.S	Ort $\pm$ S.S	Ort $\pm$ S.S	0.282
	$143.95\pm$	$148.97\pm$	$137.82\pm$		$153.88\pm$	$152.64\pm$	$149.22\pm$	
	21.56	15.17	28.57		19.53	11.83	9.43	



**Şekil 4.8.** Laser ve kontrol gruplarındaki DOS IL-10 değerlerinin başlangıç, 1. ay ve 3. ayda grup içi ve gruplar arası karşılaştırmaları.

Gruplar arasında zamansal kıyaslamada, başlangıç ( $p=0.106$ ), 1. ay ( $p=0.624$ ) ve 3. ayda ( $p=0.285$ ) istatistiksel anlamlı fark bulunamadı.

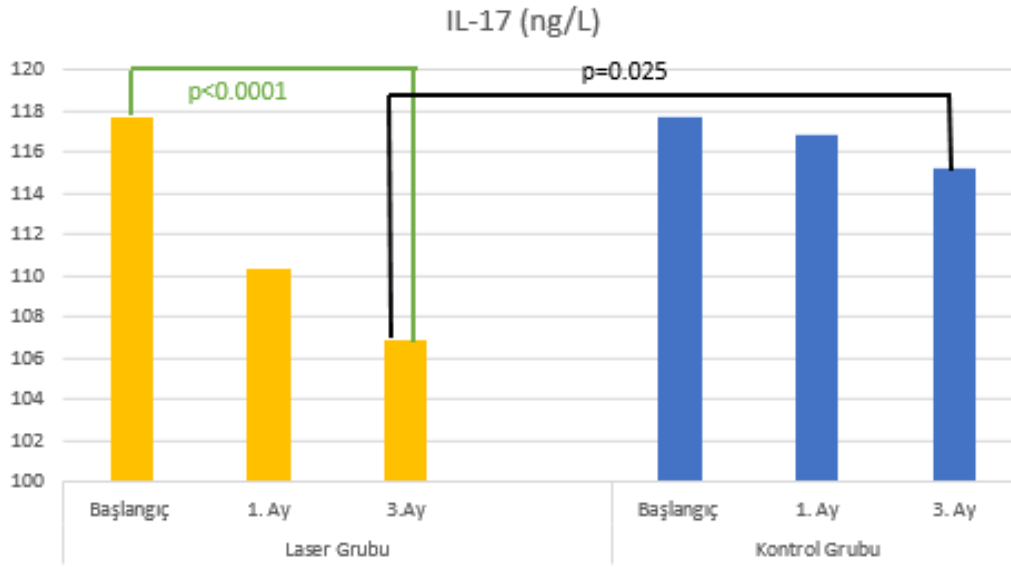
#### 4.3.3. IL-17 Düzeyleri

DOS örneklerinde IL-17 düzeyleri nanogram/litre (ng/L) cinsinden laser grubu için başlangıç, 1. ay, 3. ayda ortalama ve standart sapmaları sırasıyla  $117.66 \pm 10.25$ ;  $110.34 \pm 8.25$ ;  $106.88 \pm 7.56$  iken; kontrol grubu için başlangıç, 1. ay, 3. ayda ortalama ve standart sapmaları sırasıyla  $117.67 \pm 10.77$ ;  $116.85 \pm 9.78$ ;  $115.19 \pm 11.34$  olarak kaydedildi (Tablo 4.11.).

**Tablo 4.11.** Gruplara ait DOS IL-17 değerleri.

	Laser Grubu				Kontrol Grubu			
	Başlangıç	1. ay	3. ay	p	Başlangıç	1. ay	3. ay	p
IL-17 (pg/L)	Ort±S.S	Ort±S.S	Ort±S.S	0.001	Ort±S.S	Ort±S.S	Ort±S.S	0.001
	117.66±	110.34±	106.88±		117,67±	116,85±	115,19±	
	10.25	8.25	7.56		10,77	9,78	11,34	

Hem laser hem kontrol gruplarında IL-17 değerlerinin zaman içindeki değişimi istatistiksel anlamlı olarak kaydedildi ( $p=0.001$ ) (Tablo 4.11.). Bununla birlikte laser grubunda başlangıç ve 3. ay arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.0001$ ) (Şekil 4.9.).

**Şekil 4.9.** Laser ve kontrol gruplarındaki DOS IL-17 değerlerinin başlangıç, 1. ay ve 3. ayda grup içi ve gruplar arası karşılaştırılmaları.

DOS IL-17 değerleri açısından laser ve kontrol grupları karşılaştırıldığında 3. ayda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark tespit edildi ( $p=0.025$ ).



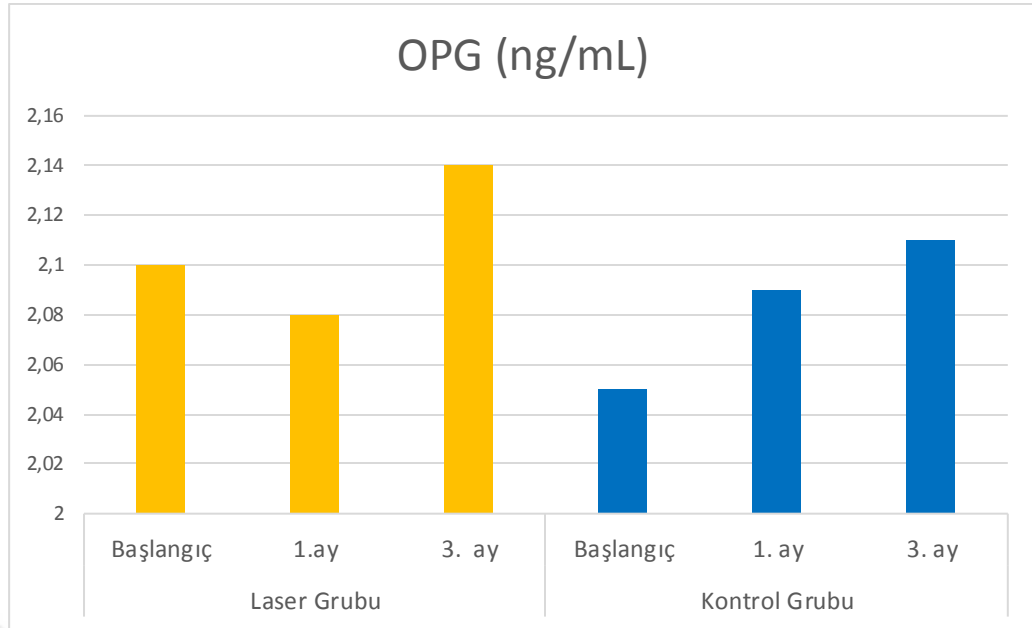
#### 4.3.4. OPG Düzeyleri

DOS örneklerinde OPG düzeyleri nanogram/mililitre (ng/mL) cinsinden kontrol grubu için başlangıç, 1. ay, 3. ayda ortalama ve standart sapmaları sırasıyla  $2.05 \pm 0.20$ ;  $2.09 \pm 0.17$ ;  $2.11 \pm 0.18$  iken laser grubu için başlangıç, 1. ay, 3. ayda ortalama ve standart sapmaları sırasıyla  $2.10 \pm 0.20$ ;  $2.08 \pm 0.16$ ;  $2.14 \pm 0.16$  olarak belirlendi (Tablo 4.12.).

**Tablo 4.12.** Gruplara ait DOS OPG değerleri.

	Laser Grubu				Kontrol Grubu			
	Başlangıç	1. ay	3. ay	p	Başlangıç	1. ay	3. ay	p
OPG	Ort±S.S	Ort±S.S	Ort±S.S	0.469	Ort±S.S	Ort±S.S	Ort±S.S	0.469
(ng/mL)	$2.10 \pm$	$2.08 \pm$	$2.14 \pm$		$2.05 \pm$	$2.09 \pm$	$2.11 \pm$	
	0.20	0.16	0.16		0.20	0.17	0.18	

Her iki grupta da zamana bağlı değerlendirmede OPG düzeyleri için istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ( $p=0.469$ ) (Şekil 4.10.).



**Şekil 4.10.** Laser ve kontrol gruplarındaki DOS OPG değerlerinin başlangıç, 1. ay ve 3. ayda grup içi ve gruplar arası karşılaştırılmaları.

Laser ve kontrol grupları karşılaştırıldığı zaman hiçbir zaman diliminde OPG düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunamadı ( $p=0.600$ ).

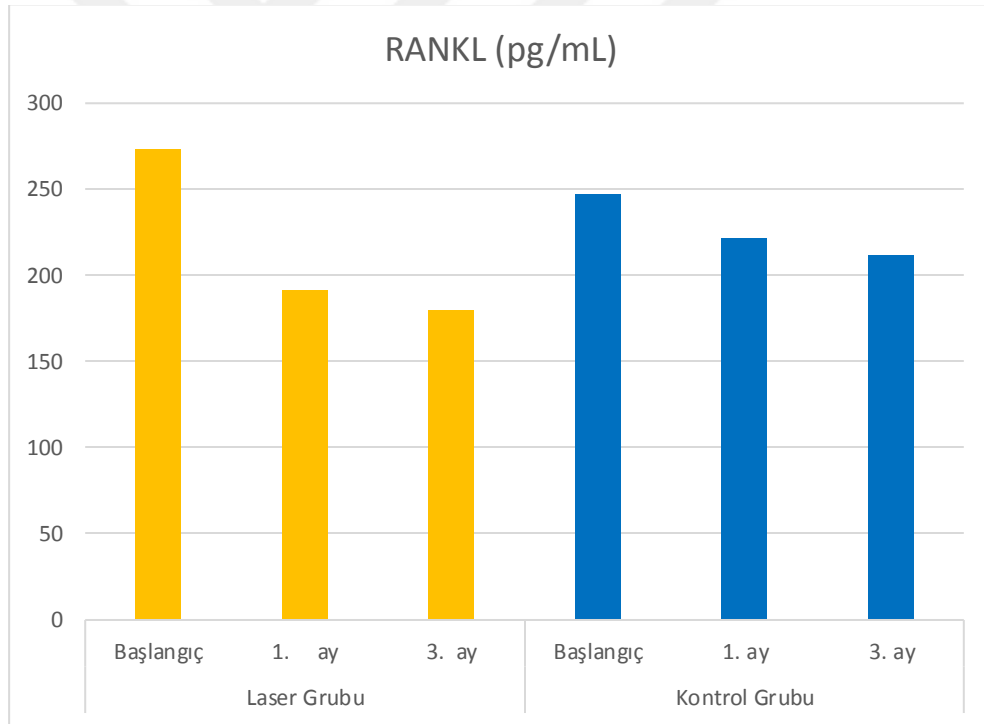
#### 4.3.5. RANKL Düzeyleri

DOS örneklerinde RANKL düzeyleri pikogram/mililitre (pg/mL) cinsinden laser grubu için başlangıç, 1. ay, 3. ayda ortalama ve standart sapmaları sırasıyla  $273.10 \pm 126.91$ ;  $191.37 \pm 67.46$ ;  $179.75 \pm 62.50$  iken kontrol grubu için başlangıç, 1. ay, 3. ayda ortalama ve standart sapmaları sırasıyla  $247.27 \pm 113.34$ ;  $221.75 \pm 105.52$ ;  $211.58 \pm 78.37$  olarak kaydedildi (Tablo 4.13.).

**Tablo 4.13.** Gruplara ait DOS RANKL değerleri.

	Laser Grubu				Kontrol Grubu			
	Başlangıç	1. ay	3. ay	p	Başlangıç	1. ay	3. ay	p
RANKL (pg/mL)	Ort±S.S	Ort±S.S	Ort±S.S	0.127	Ort±S.S	Ort±S.S	Ort±S.S	0.819
	273.10±	191.37±	179.75±		247.27±	221.75±	211.58±	
	126.91	67.46	62.50		113.34	105.52	78.37	

Her iki grupta da çalışma süresince DOS RANKL düzeylerinde düşüş gözlenmesine rağmen da grup içi zamansal değişimde istatistiksel anlamlı farklar bulunamadı ( $p>0.05$ ) (Şekil 4.11.).



**Şekil 4.11.** Laser ve kontrol gruplarındaki DOS RANKL değerlerinin başlangıç, 1. ay ve 3. ayda grup içi ve gruplar arası karşılaştırılmaları.

Laser ve kontrol gruplarında elde edilen DOS RANKL değerleri karşılaştırıldığında hiçbir zaman noktasında (başlangıç  $p=0.389$ , 1. ay  $p=0.436$  ve 3. ayda  $p=0.461$ ) istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

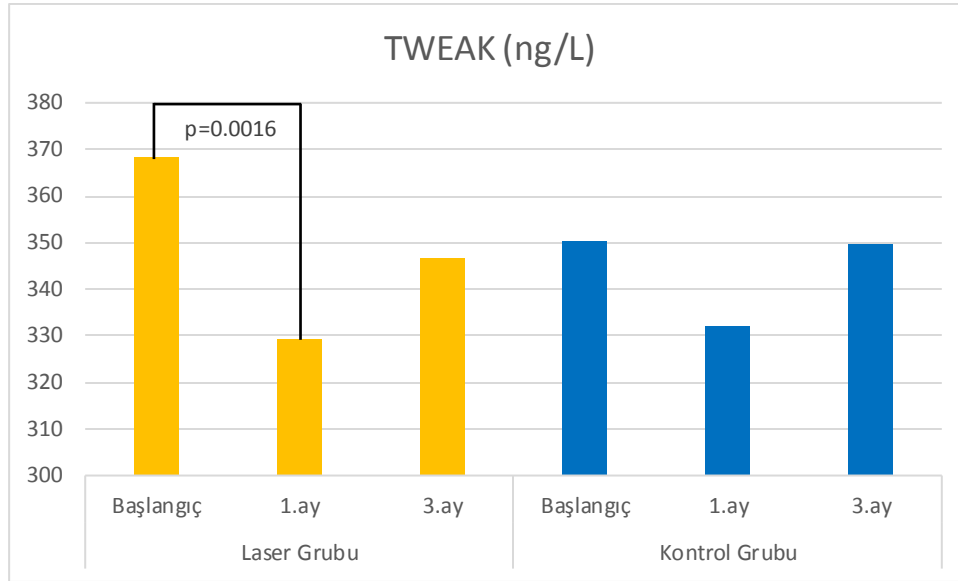
#### 4.3.6. TWEAK Düzeyleri

DOS örneklerinde TWEAK düzeyleri nanogram/litre (ng/L) cinsinden kontrol ve laser grubu için başlangıç, 1. ay, 3. ayda ortalama ve standart sapmaları sırasıyla  $368.47 \pm 36.14$ ;  $329.26 \pm 45.42$ ;  $346.68 \pm 47.53$  iken kontrol grubu için başlangıç, 1. ay, 3. ayda ortalama ve standart sapmaları sırasıyla  $350.35 \pm 53.39$ ;  $332.01 \pm 53.00$ ;  $349.68 \pm 35.57$  olarak kaydedildi (Tablo 4.14.).

**Tablo 4.14.** Gruplara ait DOS TWEAK değerleri.

	Laser Grubu				Kontrol Grubu			
	Başlangıç	1. ay	3. ay	p	Başlangıç	1. ay	3. ay	p
TWEAK	Ort±S.S	Ort±S.S	Ort±S.S		Ort±S.S	Ort±S.S	Ort±S.S	
(ng/L)	$368.47 \pm 36.14$	$329.26 \pm 45.42$	$346.68 \pm 47.53$	0.002	$350.35 \pm 53.39$	$332.01 \pm 53.00$	$349.68 \pm 35.57$	0.002

Grup içi değişimler söz konusu olduğunda TWEAK düzeylerinin zamana bağlı değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.002$ ). İkili zaman karşılaştırmalarında laser grubunda başlangıç ve 1. ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ( $p=0.0016$ ). (Şekil 4.12.).



**Şekil 4.12.** Laser ve kontrol gruplarındaki DOS TWEAK değerlerinin başlangıç, 1. ay ve 3. ayda grup içi ve gruplar arası karşılaştırmaları.

Laser ve kontrol grupları karşılaştırıldığında hiçbir zaman noktasında gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi ( $p=0.772$ ).

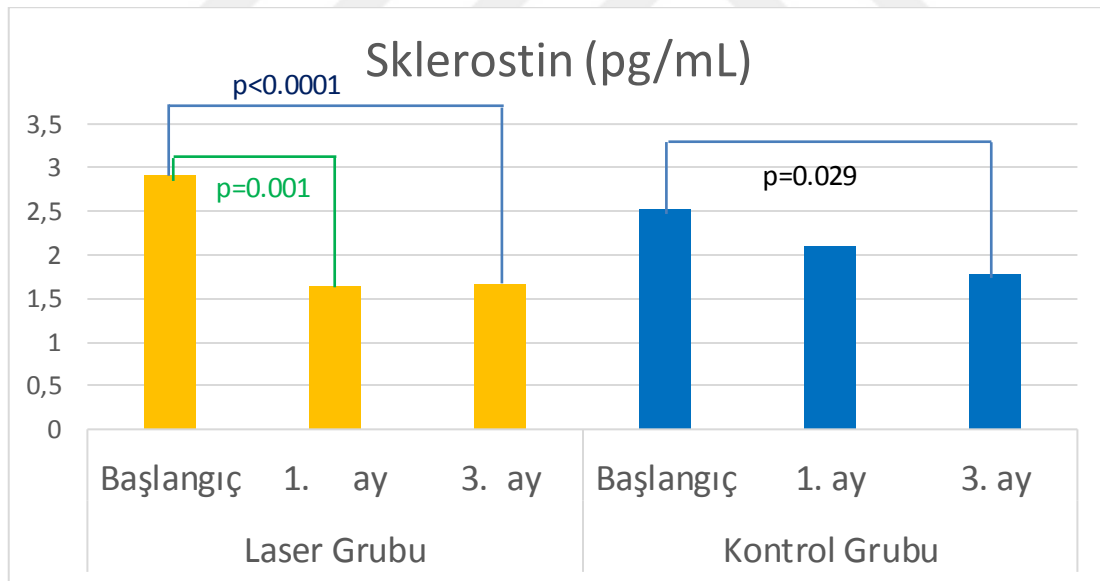
#### 4.3.7. Sklerostin Düzeyleri

DOS örneklerinde sklerostin düzeyleri pikogram/mililitre (pg/mL) cinsinden çalışma grubu için başlangıç, 1. ay, 3. ayda ortalama ve standart sapmaları sırasıyla  $2.92 \pm 1.19$ ;  $1.64 \pm 0.47$ ;  $1.66 \pm 0.64$  iken kontrol grubu için başlangıç, 1. ay, 3. ayda ortalama ve standart sapmaları sırasıyla  $2.52 \pm 1.17$ ;  $2.10 \pm 1.21$ ;  $1.78 \pm 0.54$  olarak belirlendi (Tablo 4.15).

**Tablo 4.15.** Gruplara ait DOS Sklerostin değerleri.

	Laser Grubu				Kontrol Grubu			
	Başlangıç	1. ay	3. ay	p	Başlangıç	1. ay	3. ay	p
Sklerostin (pg/mL)	Ort±S.S	Ort±S.S	Ort±S.S	<0.0001	Ort±S.S	Ort±S.S	Ort±S.S	<0.0001
	2.92±1.19	1.64±0.47	1.66±0.64		2.52±1.17	2.10±1.21	1.78±0.54	

Her iki grupta da sklerostin düzeylerinin zaman içindeki değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.0001$ ). Grup içi değerlendirmede laser grubunda başlangıç ve 1. ay ( $p=0.001$ ) ile başlangıç ve 3. ay arasındaki değişim ( $p<0.0001$ ) ile kontrol grubunda başlangıç ile 3. ay arasındaki değişim ( $p=0.029$ ) istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Şekil 4.13.).



**Şekil 4.13.** Laser ve kontrol gruplarındaki DOS Sklerostin değerlerinin başlangıç, 1. ay ve 3. ayda grup içi ve gruplar arası karşılaştırılmaları.

Laser ve kontrol grupları arasında DOS sklerostin düzeyi açısından çalışma süresince hiçbir zaman noktasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ( $p=0.837$ ).

#### 4.4. Korelasyon Analizi

Çalışmamızdaki 1. ve 3. ayda elde edilen veriler ile ilgili olarak klinik ve biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyonlar da değerlendirildi.

Klinik parametreler ve DOS örneklerinin incelenmesi ile elde edilen biyokimyasal veriler arasındaki parametreler incelendiğinde 1. ayda Gİ ile Pİ ( $p<0.0001$ ,  $r=0.910$ ); Gİ ile CD ( $p=0.006$ ,  $r=0.676$ ); Gİ ile KAK ( $p=0.0008$ ,  $r=0.653$ ); Gİ ile IL-1 $\beta$  ( $p=0.023$ ,  $r=0.582$ ); Pİ ile CD ( $p=0.008$ ,  $r=0.655$ ); CD ile SK ( $p=0.011$ ,  $r=0.633$ ); Pİ ile KAK ( $p=0.025$ ,  $r=0.576$ ); Pİ ile IL-1 $\beta$  ( $p=0.007$ ,  $r=0.664$ ); CD ile KAK ( $p=0.009$ ,  $r=0.647$ ); CD ile RANKL ( $p=0.031$ ,  $r=0.558$ ); KAK ile SK ( $p=0.008$ ,  $r=0.653$ ); KAK ile IL-1 $\beta$  ( $p=0.002$ ,  $r=0.735$ ); KAK ile sklerostin ( $p=0.003$ ,  $r=0.710$ ); SK ile TWEAK ( $p=0.012$ ,  $r=0.629$ ); DOS hacmi ile OPG ( $p=0.004$ ,  $r=0.697$ ); DOS hacmi ile RANKL ( $p=0.004$ ,  $r=0.692$ ) arasında korelasyonlar tespit edildi. (Tablo 4.16.)

Klinik ve biyokimyasal parametrelerin incelenmesiyle 3. ayda Gİ ile Pİ ( $p<0.0001$ ,  $r=0.825$ ); Gİ ile CD ( $p=0.010$ ,  $r=0.643$ ); Gİ ile SK ( $p=0.001$ ,  $r=0.751$ ); Gİ ile IL-1 $\beta$  ( $p=0.003$ ,  $r=0.707$ ); Gİ ile IL-17 ( $p=0.042$ ,  $r=0.53$ ); Pİ ile CD ( $p=0.021$ ,  $r=0.587$ ); Pİ ile SK ( $p<0.0001$ ,  $r=0.82$ ); Pİ ile IL-1 $\beta$  ( $p<0.0001$ ,  $r=0.790$ ); Pİ ile IL-10 ( $p=0.048$ ,  $r=0.517$ ); Pİ ile IL-17 ( $p=0.001$ ,  $r=0.746$ ); CD ile SK ( $p<0.0001$ ,  $r=0.870$ ); KAK ile RANKL ( $p=0.050$ ,  $r=0.514$ ); SK ile IL-1 $\beta$  ( $p=0.021$ ,  $r=0.588$ ); SK ile IL-17 ( $p=0.044$ ,  $r=0.526$ ); DOS hacmi ile IL-10 ( $p=0.001$ ,  $r=0.757$ ); IL-1 $\beta$  ile IL-17 ( $p<0.0001$ ,  $r=0.8$ ); IL-1 $\beta$  ile TWEAK ( $p=0.048$ ,  $r=0.517$ ); IL-10 ile IL-17 ( $p=0.004$ ,  $r=0.693$ ); IL-17 ile TWEAK ( $p=0.018$ ,  $r=0.601$ ) arasında anlamlı korelasyon görüldü. (Tablo 4.17.)

1.AY		GI	PI	CD	KAK	SK	DOS	IL-1B	OPG	RANKL	TWEAK	SKLEROSTİN
GI	p r	-	0,000 ,910**	0,006 ,676**	0,008 ,653**			0,023 ,582*				
PI	p r	0,000 ,910**	-	0,008 ,655**	0,025 ,576*			0,007 ,664**				
CD	p r	0,006 ,676**	0,008 ,655**	-	0,009 ,647**	0,011 ,633*				0,031 ,558*		
KAK	p r	0,008 ,653**	0,025 ,576*	0,009 ,647**	-	0,008 ,653**	0,025 ,576*	0,002 ,735**				0,003 ,710**
SK	p r			0,011 ,633*	0,008 ,653**	-					0,012 ,629*	
DOS	p r				0,025 ,576*		-		0,004 ,697**	0,004 ,692**		
IL-1B	p r	0,023 ,582*	0,007 ,664**		0,002 ,735**			-				
OPG	p r						0,004 ,697**		-			
RANKL	p r			0,031 ,558*			0,004 ,692**			-		
TWEAK	p r					0,012 ,629*					-	
SKLEROSTİN	p r				0,003 ,710**							-

**Tablo 4.16.** Klinik ve biyokimyasal parametreler arası 1. aydaki korelasyonlar



<b>3.AY</b>		<b>GI</b>	<b>PI</b>	<b>CD</b>	<b>KAK</b>	<b>SK</b>	<b>DOS</b>	<b>IL-1B</b>	<b>IL-10</b>	<b>IL-17</b>	<b>RANKL</b>	<b>TWEAK</b>
<b>GI</b>	p r	-	<0.0001 ,825**	0,010 ,643*		0,001 ,751**		0,003 ,707**	0,363 0,253	0,042 0,53		
<b>PI</b>	p r	<0.0001 ,825**	-	0,021 ,587*		<0.0001 ,82**		<0.0001 ,790**	0,048 ,517*	0,001 ,746**		
<b>CD</b>	p r	0,010 0,643	0,021 ,587*	-		<0.0001 ,870**						
<b>KAK</b>	p r		0,091 0,45108292	0,342 0,264	-						0,050 ,514*	
<b>SK</b>	p r	0,001 ,751**	<0.0001 0,82	0,000 ,870**		-		0,021 ,588*		0,044 ,526*		
<b>DOS</b>	p r		0,180 0,365				-		0,001 ,757**			
<b>IL-1B</b>	p r	0,003 ,707**	<0.0001 ,790**			0,021 ,588*		-		0,000 ,800**		0,048 ,517*
<b>IL-10</b>	p r		0,048 ,517*				0,001 -,757**		-	0,004 ,693**		
<b>IL-17</b>	p r	0,042 0,53	0,001 ,746**			0,044 ,526*		<0.0001 ,800**	0,004 ,693**	-		0,018 ,601*
<b>RANKL</b>	p r				0,050 ,514*						-	
<b>TWEAK</b>	p r							0,048 ,517*		0,018 ,601*		-

**Tablo 4.17.** Klinik ve biyokimyasal parametreler arası 3. aydaki korelasyonlar

## 5. TARTIŞMA

Günümüzde periodontal tedavilerde çok farklı laser türleri kullanılmaktadır. Çalışmamızda kullandığımız diode laser de bunlardan bir tanesidir.<sup>179</sup> Periodontal tedavide laser, biyofilm tabakasındaki periodontal patojenleri azaltarak, diştaşını ve kök yüzeyindeki bakteriyel toksinleri uzaklaştırarak ve iltihaptan etkilenen sulkuler epiteli uzaklaştırıp yara iyileşmesini indükleyerek etkisini göstermektedir.<sup>180</sup> Literatürde periodontal tedavide diode laser kullanımı ile ilgili çeşitli araştırmalar bulunmaktadır. 805-nm diode laserin 4mm ve üzeri periodontal cebe uygulanmasının subgingival bakteri miktarının azalmasına katkı sağladığı gösterilmiştir.<sup>181</sup> 940 nm diode laser uygulamasının, gingival fibroblast büyüme faktörü mRNA salınımını artırdığını ama laser ve kontrol grubu arasında gingival fibroblast çoğalmasına pozitif veya negatif bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir.<sup>182</sup> Konvansiyonel periodontal tedaviye ek laser uygulamasının limitli klinik fayda sağlamasının yanında potansiyel olumlu etkilerinin olabileceği belirtilmektedir.<sup>183</sup>

İltihabi periodontal dokunun uzaklaştırılmasını amaçlayan cerrahi periodontal yöntemler, sonuçları başarılı yöntemler olmalarına rağmen, genellikle ağrı ve işlem sonrası rahatsızlık gibi dezavantajlara sahiptirler.<sup>60</sup> Aynı zamanda cerrahi olmayan yöntemlere göre maliyetlidirler. Bu durum periodontal tedavide cerrahi olmayan yöntemlere eğilimi artırmıştır. Cerrahi olmayan periodontal tedavi, diştaşı temizliği ve kök yüzey düzeltmesi işlemlerini içeren ve inflamasyonu azaltmayı amaçlayan periodontal tedavidir.<sup>62</sup> Bu amaçla el aletleri (kretuvar, Gracey küret) ve ultrasonik aletler kullanılmaktadır. İnflamasyonun şiddetine bağlı olarak tedavide limitasyonlar oluşmakta ve her zaman yeterli tedavi yapılamamaktadır. Bu limitasyonları en aza indirmek amacıyla yeni yöntemler geliştirilmektedir. Laser kullanımı da bu yöntemlerden biridir.<sup>57</sup>

Periodontal tedavinin değerlendirilmesi amacıyla klinik ve biyokimyasal yöntemler kullanılmaktadır. DOS gingival pleksus damarlarından kaynaklanan, karmaşık bir içeriğe sahip serum kaynaklı sıvıdır. Oluk sıvısının, dişeti sulkusuna ulaşırken birleşim epiteli ve bazal membranı geçmesi gerekmektedir. Ozmotik

gradyent farkı ve inflamasyon sonucu gelişen olaylar, DOS oluşumu ile ilgili öne sürülen teorilerdir.<sup>111</sup> Periodontal dokulardan alınan DOS örnekleri inflamatuvar cevabı yansıtır. Literatürde sağlıklı bölgelerde proinflamatuvar sitokin seviyesi daha düşük gösterilmiştir.<sup>184</sup> Sitokinlerin doku yıkımında direkt ve indirekt rol oynadığı bilinmektedir. Bu yüzden periodontal hastalık patogenezinin aydınlatılmasında sitokin cevabının belirlenmesi önemlidir.<sup>185</sup>

Çalışmamızda laser tedavisi ve geleneksel tedavinin etkinliğinin klinik ve biyokimyasal parametrelerle değerlendirilmesinin yanı sıra iki tedavi yönteminin birbirlerine üstünlüklerinin değerlendirilmesi de amaçlanmıştır. Bu amaçla, Hacettepe Üniversitesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na başvuran toplam 30 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar randomize olarak laser ve kontrol gruplarına 15'er kişi olacak şekilde atandı. Beş mm veya üzeri periodontal cebi olan ve son 3 aydır periodontal tedavi görmeyen hastalar çalışmaya dahil edildi. Sistemik rahatsızlığı olan, sigara veya düzenli ilaç kullanan, hamile ve emziren kadınlar çalışma sonucunu etkileyebileceği düşünüldüğü için araştırmaya dahil edilmedi. Her iki gruptaki hastalar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamasının, gruplar arası standardizasyon için önemli olduğu varsayıldı.

Periodontal durumun ve var olan yıkımın göstergesi olan periodontal klinik ölçümler tüm hastalarda kaydedildi. Cep derinliği, klinik ataçman kaybı, sondlamada kanama, gingival indeks, plak indeksi değerlerinin her iki gruptaki hastaların başlangıç ölçümleri arasında anlamlı fark olmamasının, tedavi yöntemlerinin güvenilir kıyaslanması açısından önemli bir bulgu olduğu düşünüldü. Literatürde, geleneksel periodontal tedaviye ek diode laser uygulamasıyla klinik parametrelerdeki değişimi inceleyen çalışmalar mevcuttur.<sup>88, 91, 186-188</sup> Üstün ve ark.<sup>186</sup> 21 hastada diode laser etkinliğini incelemek amacıyla kontrol grubunda yalnızca SRP tedavisi, test grubunda SRP ve laser tedavisini birlikte uygulayarak 810 nm diode laser uygulamasının klinik parametrelerde sağlık yönünde düzelmeye neden olduğunu göstermişlerdir. Sağlam ve ark. ile Kamma ve ark. da diode laser uygulaması ile periodontal tedavide benzer sonuçlara ulaşmışlardır.<sup>88, 91</sup> Bununla beraber Zingale ve ark.'nın<sup>187</sup> SRP ve laser ile

küretaj uygulamasını karşılaştıran çalışmasında tedavi sonucunda her iki grupta da klinik parametreler benzer bulunmuş, incelenen parametrelerde herhangi bir fark tespit edilememiştir. Dukic ve ark.<sup>188</sup> orta ve ileri derinlikteki periodontal ceplere 980 nm diode laseri SRP'ye ek olarak 1, 3 ve 7. günlerde uygulamışlardır. Klinik ölçümlerde yalnızca 4-6mm derinliğinde ceplerde SRP ve diode laserin birlikte uygulanmasıyla 18. haftada cep derinliğinde anlamlı azalma tespit edilmiştir.<sup>188</sup> Çalışmamızda ise, cep derinliğinde, her iki grupta da, başlangıçtan 1. aya ve başlangıçtan 3. aya istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma kaydedildi. Klinik ataçman kaybı ölçümlerinde kontrol grubunda sadece başlangıçtan 1. aya; laser grubunda ise başlangıçtan 1. aya, başlangıçtan 3. aya ve 1. aydan 3. aya istatistiksel anlamlı düzeyde azalma olduğu belirlendi. Laser grubunda tüm zaman aralıklarında istatistiksel anlamlı fark olduğu bulundu. Cep derinliği ve klinik ataçman kaybı ölçüm sonuçları SRP uygulaması ve SRP ile beraber diode laser uygulamasının tedavi sonucunu olumlu etkilediğini göstermektedir. Gruplar arası karşılaştırmada ise, 3. aydaki klinik ataçman kaybı miktarı laser grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı düzeyde daha az bulundu. Matarese ve ark.<sup>189</sup> 2017 yılında 31 periodontitis hastasına SRP veya SRP ile birlikte diode laser tedavisi uygulamışlar ve klinik ataçman kaybındaki azalmayı laser grubunda istatistiksel anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır.<sup>189</sup> Balasubramaniam ve ark.<sup>190</sup> ise periodontitis hastalarında 980 nm diode laser uygulamasıyla SRP tedavisinin sonuçlarını karşılaştırmışlar, tedavi sonucunda her iki grupta da klinik ataçman kaybında azalma tespit etmişlerdir. Ancak, araştırmacılar grupların birbirine üstünlük sağlamadığını belirtmişlerdir.<sup>190</sup> Klinik ataçman kaybını değerlendiren De Micheli ve ark.<sup>191</sup> ise SRP tedavisine ek diode laser uygulamasının klinik ataçman kaybındaki azalmaya fazladan bir katkı sağlamadığını bildirmişlerdir. 2012 yılında Dukic ve ark.<sup>188</sup> 35 hastada SRP ve diode laser uygulamasını karşılaştırarak klinik ataçman kaybı, plak indeksi, gingival indeks açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulamamışlardır. 2009 yılında yapılan başka bir çalışmada ise 810 nm diode laser ve gingival küretaj tedavisi kıyaslanmış ve klinik ataçman kaybı değerlendirmesinde gruplar arasında fark bulunamamıştır.<sup>192</sup> Çalışmamızda, klinik ataçman kaybındaki azalmanın laser grubunda 3. ayda istatistiksel anlamlı düzeyde

daha az bulunmuştur. Bu sonuç Matarese ve ark<sup>189</sup> sonuçlarıyla uyumludur. Bununla birlikte her iki grupta da zamansal olarak başlangıçtan tedavi sonuna kadar olan sürede klinik ataçman kaybındaki azalmanın istatistiksel anlamlı bulunması tedavinin klinik başarısı açısından yöntemlerin etkili olduklarını göstermektedir.

Sondlamada kanama indeksi değerleri için her iki grupta zamana bağlı azalmanın olması, cep derinliği ve klinik ataçman kaybı değerlerinde olduğu gibi başarılı bir periodontal tedaviyi yansıtmaktadır. Kontrol grubunda başlangıçtan 3. aya, laser grubunda ise başlangıçtan 1. aya istatistiksel anlamlı düzeyde azalma mevcuttur. Gruplar arası kıyaslamada da laser grubunda 1. aydaki sondlamada kanamanın negatif olduğu değerler önemli düzeyde daha azdır. Bu sonuç laser uygulamasının oral dokularda yara iyileşmesini uyararak periodontal iyileşmeyi hızlandırmasını destekleyen bir durum olarak yorumlanabilir.<sup>180,193</sup> Balasubramaniam ve ark.<sup>190</sup> 2014 yılında yaptıkları çalışmada diode laser uygulamasının SRP tedavisine göre sondlamada kanama indeksine ek fayda sağlamadığını bildirmişlerdir. De Micheli ve ark.<sup>191</sup> ile Dukic ve ark.<sup>188</sup> da benzer sonuçlar göstermişlerdir. Çalışmamızın bulguları bu çalışmaların aksine laser tedavisinin erken dönemde sondlamada kanamayı daha etkili azalttığını göstermektedir. Çalışmamızda diode laser yalnızca cerrahi olmayan periodontal tedavinin yapıldığı seans uygulanarak 0.80W güç, devamlı modda kullanılmıştır. De Micheli ve ark.<sup>191</sup> çalışmalarında 1. ve 7. günlerde 1.5W güç moduyla uygulamışlardır. Dukic ve ark.<sup>188</sup> ise 0.66W güçte laseri 1, 3, 7. günlerde uygulamışlardır. Balasubramaniam ve ark.<sup>190</sup> yaptıkları çalışmada SRP işleminden 1 hafta sonra laser uygulamışlardır. Çalışmamızda kullanılan laser gücü ve uygulama zamanının farklı olması, sondlamada kanama bulgusu açısından benzer çalışmalardan farklı sonuç elde etmemize yol açmış olabilir.

Çalışmamızda, gingival indeks skorları hem laser hem de kontrol gruplarında başlangıçtan 1. aya ve başlangıçtan 3. aya istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma göstermiştir. Herhangi bir zaman diliminde iki grup arasında önemli düzeyde fark bulunmamasına rağmen laser grubundaki değerler daha düşük olarak kaydedildi. Plak indeksi sonuçları değerlendirildiğinde, kontrol grubunda yalnızca başlangıçtan 3. aya

istatistiksel anlamlı fark varken; laser grubunda başlangıçtan 1. ve başlangıçtan 3. aya istatistiksel olarak anlamlı azalma mevcuttur. Plak indeksi skorlarındaki bu değişim periodontal hastalığın bakteriyel biofilmle ilişkili bir durum olduğunu kanıtlar niteliktedir.<sup>194</sup> Dişetindeki inflamasyonu derecelendiren bir ölçüm olan gingival indeks sonuçları, plak indeksi skorları ile uyumludur.<sup>195</sup> Çalışmamızda gingival indeks, plak indeksi ve cep derinliğinin grup içi zamansal değişimleri istatistiksel olarak anlamlıyken gruplar arasında anlamlı düzeyde fark bulunamaması laser uygulamasının klinik bulgular için geleneksel tedaviden daha fazla katkı sağlamadığını gösteren çalışmalarla uyumludur.<sup>88, 91, 186</sup> Çalışmamızda 1. ayda GI ile PI ( $p < 0.0001$ ,  $r = 0.910$ ); GI ile CD ( $p = 0.006$ ,  $r = 0.676$ ); GI ile KAK ( $p = 0.0008$ ,  $r = 0.653$ ); PI ile CD ( $p = 0.008$ ,  $r = 0.655$ ); CD ile SK ( $p = 0.011$ ,  $r = 0.633$ ); PI ile KAK ( $p = 0.025$ ,  $r = 0.576$ ); CD ile KAK ( $p = 0.009$ ,  $r = 0.647$ ); KAK ile SK ( $p = 0.008$ ,  $r = 0.653$ ) arasında korelasyonlar bulunması klinik parametrelerdeki değişimin birbirleriyle uyumlu olduğunu göstermektedir. Tedavi sonuçlarının incelendiği 3. ayda da benzer şekilde GI ile PI ( $p < 0.0001$ ,  $r = 0.825$ ); GI ile CD ( $p = 0.010$ ,  $r = 0.643$ ); GI ile SK ( $p = 0.001$ ,  $r = 0.751$ ); PI ile CD ( $p = 0.021$ ,  $r = 0.587$ ); PI ile SK ( $p < 0.0001$ ,  $r = 0.82$ ); CD ile SK ( $p < 0.0001$ ,  $r = 0.870$ ) arasında anlamlı korelasyonlar bulunmuştur.

Dişeti oluğu sıvısı hacmi, akış hızı, içeriği ile periodontal inflamasyonun göstergelerinden biri olarak değerlendirilir.<sup>196</sup> Artmış DOS hacmi periodontal değişimleri belirlemede klinik parametreler kadar değerlidir. Gingival inflamasyonun klinik ve histolojik bulgularıyla DOS hacmi arasında ilişki gösteren çalışmaların yanında,<sup>197-199</sup> periodontal durum ile DOS hacmi arasında ilişkinin yetersiz olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur.<sup>200, 201</sup> Çalışmamızda laser uygulanan hastalarda başlangıçtan birinci aya ve başlangıçtan üçüncü aya DOS hacmindeki azalma istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Aynı zamanda birinci ve üçüncü aydaki DOS hacimleri iki grup arasında istatistiksel anlamlı düzeyde farklıdır. Laser grubunda DOS hacminin tedaviden sonra kontrol grubuna göre daha hızlı ve daha fazla azalması laser uygulamasının iyileşmeyi daha hızlı ve etkili sağladığını düşündürmektedir.<sup>180, 193</sup> DOS hacimleri arasındaki bu farklılık, sondlamada kanama indeksinde olduğu gibi erken dönemde ortaya çıkmıştır. Çalışma grubundaki bulgularımız gingival inflamasyonla

DOS hacminin ilişkili olduğunu gösteren çalışmalarla uyumludur. Kontrol grubunda zaman içinde DOS hacimleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuş olmasına rağmen başlangıç, 1. ay ve 3. ay arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. DOS hacmi gingival sulkus genişliğine, anatomisine, inflamasyona olan yatkınlığına, örnek alınan zamana göre değişiklik gösterebilmektedir.<sup>198, 202-204</sup> Klinik parametreler kontrol grubundaki hastaların periodontal inflamasyon derecelerinin azaldığını göstermesine rağmen DOS hacim ölçümleri ile bu durum desteklenemedi. Hacimsel farklılıkların yukarıda açıklanan sebeplere bağlı ortaya çıkmış olabileceği düşünüldü.

DOS hacminin yanısıra DOS içeriği de periodontal hastalık hakkında bilgi sağlar. Periodontal inflamasyonun aktif olduğu dönemlerde meydana gelen kemik kaybı inflamatuvar sitokinlerin miktarındaki artış olarak değerlendirilebilir.<sup>205</sup> DOS, gingival sulkus yoluyla gelen bir sıvı olduğu için bu sitokinlerin DOS içeriğinde bulunması beklenen bir sonuçtur. TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, IL-1 $\beta$ , IL-11, IL-17 örnek verilebilecek inflamatuvar sitokinlerdendir.<sup>206, 207</sup> Bununla birlikte anti-iflamatuvar sitokinler de DOS da gösterilmiştir.<sup>208, 209</sup> Çalışmamızda farklı tedavi yöntemlerinin etkinliğini ve birbirlerine muhtemel üstünlüklerini incelemek amacıyla klinik periodontal parametre ölçümlerinin yanı sıra DOS'da IL-17, IL-10, IL-1 $\beta$ , OPG, RANKL, TWEAK ve sklerostin biyobelirteçleri de incelendi. Çalışmamızda incelediğimiz IL-17 ve IL-1 $\beta$  proinflamatuvar sitokinlerden iken IL-10 anti-inflamatuvar bir sitokindir. RANKL ve OPG ise DOS'da inceleyebileceğimiz kemik kaybı biyobelirteçlerindedir.<sup>210</sup> Çalışmamızda incelediğimiz TWEAK ve Sklerostin'in DOS'ta örneklenmesi ise literatürde az çalışılan bir konudur. Sklerostinle ilgili sınırlı çalışma<sup>26, 168, 211</sup> mevcutken, TWEAK ile ilgili olan kesitsel planlanmış tek yayın araştırma grubumuzun daha önce gerçekleştirdiği bir çalışmadır.<sup>168</sup> Periodontitis hastalarında SRP ve laser uygulamasını takiben tedavinin etkinliğini değerlendirmek adına DOS'ta TWEAK ve Sklerostin değerlendirmesi yapan bir araştırma bulunamamıştır.

IL-1 $\beta$  inflame dokulardan salınan başlıca sitokinlerdendir. Genellikle antijenle uyarılan monosit-makrofajlar tarafından salındığı belirtilmiştir.<sup>212</sup> Sağlıklı dokulara

kıyasla periodontitis bölgelerinden alınan biyopsilerde konsantrasyonunda artış olduğu da gösterilmiştir.<sup>213</sup> IL-1 $\beta$ 'nin immün cevap ve inflamatuvar reaksiyonla ilişkili hücre metabolizması üzerinde lokal ve sistemik etkileri de bulunmaktadır. Bu etkiler sitokin, nitrik oksit, matriks metalloproteinaz gibi proteinlerin salımına yol açar.<sup>213</sup> Bu proteinlerin kontrolsüz salımı doku hasarı ile sonuçlanır. Periodontal hasarın önlenmesi ve periodontitisin kontrol altına alınabilmesi için IL-1 $\beta$  miktarının belirli düzeylerde kalması gerekmektedir.<sup>128</sup> Ertuğrul ve ark Er, Cr: YSGG laser kullanarak yaptıkları çalışmada IL-1 $\beta$  düzeyinin tedaviden sonra kontrol grubuna göre daha düşük seviyede bulmuşlardır.<sup>214</sup> Sağlam ve ark. 30 periodontitis hastasında diode laser ve SRP uygulayarak yaptıkları çalışmada, tedaviden sonra IL-1 $\beta$  seviyesindeki azalmanın istatistiksel anlamlı olduğunu, ancak gruplar arasında bir fark bulunmadığını belirtmişlerdir.<sup>88</sup> Chiang ve ark. fotodinamik terapi ile SRP uygulamasını karşılaştırarak yaptıkları çalışmada IL-1 $\beta$  düzeyinin iki grupta da azalmasına karşın gruplar arasında fark olmadığını açıklamışlardır.<sup>215</sup> Çalışmamızda ise, IL-1 $\beta$  düzeyleri grup içi ve gruplar arası değerlendirilmiş olup istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamamıştır. İki grup arasında IL-1 $\beta$  seviyesinin benzer olması Sağlam ve ark, ile Chiang ve ark.'nın çalışmaları ile benzerdir. Zaman içinde kontrol grubunda başlangıçtan üçüncü aya azalma gözlenmesine rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bulunamadı. Aynı şekilde laser grubunda başlangıçtan birinci aya ve başlangıçtan 3. aya azalma olmasına rağmen anlamlı düzeyde değildir. Tedaviye bağlı olarak inflamasyonun azalmasıyla IL-1 $\beta$  düzeyinin düşmesi sıklıkla beklenen bir durumdur. Çalışmamızda, incelenen örnek değerlerine ait standart sapmalarının büyük olmasının, istatistiksel açıdan anlamsız sonuçların çıkmasına neden olduğunu düşündürmektedir.

IL-10 T lenfosit, monosit, keratinosit, aktive B lenfositlerden salınan antiinflamatuvar bir sitokindir. Etkisini IL-1, TNF, IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinleri baskılayarak göstermektedir. Aynı zamanda matriks metalloproteinaz inhibisyonu da yapmaktadır.<sup>208</sup> IL-10, periodontal patogenezin önemli düzenleyicilerindendir. Sağlıklı dokularla kıyaslandığında periodontitiste miktarının yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.<sup>18, 19</sup> Toker ve ark<sup>20</sup> periodontal tedaviden sonra DOS



içeriğindeki IL-10 seviyesinin azaldığını gösterirken, Passoja ve ark<sup>22</sup> sağlıklı dokuda daha yüksek olduğunu belirtmiştir. Çalışmamızda laser grubunda IL-10 seviyelerinde zamana bağlı değişim istatistiksel anlamlı bulunmuştur. 1. ve 3. ay arasındaki azalma istatistiksel olarak önemli düzeydedir. 3. aydaki azalma, inflamasyonun azalmasıyla proinflamatuvar sitokinlerin miktarındaki düşüşün antiinflamatuvar sitokin miktarını da etkilemesiyle açıklanabilir.<sup>216, 217</sup> Kontrol grubunda ise başlangıçtan 1. ve 3. aya IL-10 seviyesinde azalma görülmüştür ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu durum Toker ve ark<sup>20</sup> ile Turner ve ark.<sup>218</sup> tarafından yapılan çalışmalarda gösterildiği şekliyle IL-10 seviyesinin inflamasyon kadar gen polimorfizmleri gibi durumlardan etkilenebileceğini düşündürür. Bizim çalışmamızda da kontrol ve çalışma grupları arasında IL-10 seviyeleri açısından fark bulunamadı.

IL-17, Th-17 ve nötrofiller tarafından üretilen proinflamatuvar sitokinlerdendir.<sup>207</sup> TNF- $\alpha$  varlığında fibroblast ve endotel hücrelerinden IL-6 sentezini artırır.<sup>219</sup> Periodontal inflamasyon varlığında RANK ile ilişkili olarak kemik rezorpsiyonuna yol açtığı da gösterilmiştir.<sup>220</sup> Yu ve ark. 2007 yılında nötrofil mobilizasyonu üzerinden patojenle ilişkili kemik yıkımında rol aldığını da belirtmişlerdir.<sup>138</sup> Fossiez ve ark. 1998'de IL-17'nin granülosit koloni stimule edici faktör ile nötrofilleri uyararak doğal ve kazanılmış bağışıklık arasında köprü görevi üstlendiğini belirtmişlerdir.<sup>221</sup> Bu durumun aksine Pradeep ve ark.<sup>222</sup> inflamasyonla IL-17 seviyesi arasında bir ilişki tanımlayamamıştır. Çalışmamızda laser grubunda istatistiksel anlamlı olmak üzere laser ve kontrol gruplarında zamana bağlı azalma görüldü. Buna ek olarak laser grubunda başlangıç ve 3. ay arasındaki değişim de anlamlı düzeydedir. Bulgularımız periodontitiste sağlıklı duruma göre IL-17 konsantrasyonunu yüksek bulan Vernal ve ark<sup>24</sup> ile Yetkin Ay ve ark'nın.<sup>207</sup> çalışmalarıyla uyumludur. Ayrıca Giannopoulou ve ark. SRP, laser ve fotodinamik terapi uygulamasının ardından IL-17 seviyelerinin azaldığını göstermiştir.<sup>223</sup> Zhao ve ark ise yalnızca SRP ile IL-17 değerlerinde azalmayı tespit etmişlerdir.<sup>224</sup> Mistry ve ark. 2016'daki çalışmalarında periodontitis hastalarında diode laser uygulamasıyla 3 ay sonra kontrol ve laser grubunda IL-17 seviyesinde azalma olduğunu göstermiş, ancak gruplar arasında fark bulamamıştır.<sup>225</sup> Çalışmamızda üçüncü ayda IL-17 seviyesi laser

grubunda kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde daha düşük bulundu. Çalışmamızda ayrıca, 3. ayda IL-17 seviyeleriyle diğer biyokimyasal ve klinik parametreler arasında korelasyon kaydedildi. GI ile IL-17 ( $p=0.042$ ,  $r=0.53$ ); PI ile IL-17 ( $p=0.001$ ,  $r=0.746$ ); SK ile IL-17 ( $p=0.044$ ,  $r=0.526$ ) tespit edilen korelasyonlar inflamasyonun klinik bulgularıyla DOS'taki bulgularında biri olan IL-17 değerlerinin uyumlu olması açısından önemlidir. İnflamasyonun DOS'taki bulgularından olan IL-1 $\beta$  ve TWEAK ( $p=0.018$ ,  $r=0.601$ ) değerleri ile IL-17 ( $p<0.0001$ ,  $r=0.8$ ) seviyesi arasında da 3. ayda korelasyon tespit edildi.

Periodontitisteki kemik yıkım mekanizması artrite benzemektedir. Artrir durumunda IL-17 diğer proinflamatuvar sitokinler olan IL-1, IL-6 üretimini uyarılmaktadır.<sup>226, 227</sup> Bu durumun kemik yıkımına yol açabileceği düşünülmüştür. Aynı şekilde CD4+ T hücrelerinden RANKL salınımı da doğrudan uyararak kemik yıkımına yol açabilmektedir.<sup>228</sup> Yakın zamanda yapılan bir çalışmada IL-17'nin doğrudan osteoklastogenezi indüklediği gösterilmiştir.<sup>229</sup> Periodontitis durumunda periodontal doku hasarının oluşmasında ve kemik kaybı gelişiminde IL-17'nin potansiyel uyarıcı olabileceği düşünülmektedir.<sup>230</sup> Beklen ve ark.<sup>231</sup> periodontitis hastalarında sağlıklı duruma göre dişeti dokusunda IL-17'nin oldukça yüksek olduğunu göstermişlerdir. Aktif periodontal lezyonlarda IL-17 miktarının RANKL ile korele olarak artış gösterdiği belirtilmiştir.<sup>232</sup> Çalışmamızda 3. ayda laser grubunda IL-17 seviyesinin daha düşük olması laser grubunda inflamasyonun daha hızlı azaldığını düşündürebilir. IL-17 ve kemik kaybı mekanizması değerlendirilirse laser uygulamasının periodontitiste IL-17 üzerinden gerçekleşecek kemik kaybını azaltılabileceği yorumu yapılabilir. Bu mekanizmayı daha net açıklayabilmek içinse doku IL-17 seviyelerinin inceleneceği uzun süreli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. IL-17 salınımının nötrofiller tarafından gerçekleştiği düşünülürse diode laserin hücresel düzeyde nötrofilleri de etkilediği yorumu yapılabilir.<sup>207</sup>

Periodontitiste kemik rezorbsiyonunu etkileyen faktörlerden bir diğeri RANKL ve OPG'dir.<sup>233</sup> Fibroblastlar ve aktive T ve B hücrelerinden salgılanan RANKL, OPG'yi inhibe ederek osteoklastogenezi uyarır. RANKL ve OPG salınımı hormon, inflamatuvar

mediatörler, bakteri ve ürünleri, immunsupresif ilaçlar gibi lokal ve sistemik uyarılardan etkilenir.<sup>234</sup> Mogi ve ark.,<sup>235</sup> Vernal ve ark.,<sup>236</sup> Kawasaki ve ark.,<sup>237</sup> ve Lu ve ark.<sup>238</sup> periodontitis ve ortodontik hareket esnasında DOS içeriğinde RANKL ve OPG düzeylerini incelemişlerdir. RANKL miktarının artarken, OPG miktarının azaldığını belirtmişlerdir. 2007’de Bostancı ve ark.<sup>239</sup> ise dişeti dokusundaki RANKL ve OPG gen ekspresyonlarını incelemişler ve periodontitiste RANKL/OPG oranında artış tespit etmişlerdir. Hassan ve ark.<sup>240</sup> periodontitis hastalarında cerrahi periodontal tedavi sonucunda DOS’taki OPG miktarının arttığını göstermişler fakat klinik parametrelerle uyum bulamamışlardır. Lu ve ark.’nın<sup>238</sup> 2006 yılında yaptığı çalışmada periodontitis hastaları ve sağlıklı bireylerde OPG, RANKL, IL-6 konsantrasyonlarını DOS içeriğinde incelemişlerdir. Periodontitiste IL-6 ve RANKL miktarının arttığını, buna karşın OPG pozitif hücrelerin sağlıklı ve periodontitisli dokularda görüldüğünü belirtmişlerdir.<sup>238</sup> İnflamasyona bağlı olarak inflamatuvar sitokinlerin artışının ve kemik rezorpsiyonunun bu sonuca yol açtığını yorumlamışlardır.<sup>238</sup> Vidal ve ark.<sup>241</sup> ise SRP ve SRP ile beraber fotodinamik terapi uyguladıkları periodontitis hastalarında 25 haftalık takip gerçekleştirmişler, dişeti oluşu sıvısındaki RANKL konsantrasyonun laser uygulanan grupta 13. haftada kontrol grubundan daha düşük olduğunu bulmuşlardır. OPG konsantrasyonu açısından bir fark tespit edememişlerdir.<sup>241</sup> Çalışmamızda, RANKL miktarı zamansal olarak iki grupta da azalmasına rağmen istatistiksel anlamlı düzeyde bulunamamıştır. Aynı şekilde gruplar arasında da istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır. Bu durum Vidal ve ark.’nın 13 haftalık sonuçlarından ayrılmaktadır. Bu farklılık diode laser uygulama yöntemlerindeki değişikliğe bağlanabilir. Çalışmamızda yalnızca başlangıçta diode laser uygulanırken, Vidal ve ark.’nın çalışmasında 1,5 ve 13. haftada laser uygulanmıştır. Çalışmamız OPG düzeyleri açısından Vidal ve ark.’nın bulguları ile benzerlik göstermektedir. Grup içi ve gruplar arası istatistiksel anlamlı fark elde edilememiştir. Bu durum OPG’nin çoğunlukla RANKL’a bağlı olması nedeniyle tespit edilememesiyle açıklanabilir.<sup>241</sup> Kemik remodelasyonunda RANKL daha önce görev alır. Buna bağlı olarak RANKL miktarında daha büyük değişiklikler beklenebilir. RANKL ve OPG düzeylerinde istatistiksel anlamlı fark bulunmamasının diğer bir olası nedeni olarak kemik remodelasyonunun

tedaviden itibaren başlayıp uzun süre devam edeceği düşünüldüğünde çalışma süresinin 3 ay ile sınırlı olması düşünülebilir. Çalışmamızda histolojik veya radyolojik değerlendirme yapılmamış olması birer limitasyon olarak karşımıza çıkmaktadır. Her iki grupta da klinik parametrelerdeki düzelmeye inflamasyonun sağlık yönünde azaldığını gösterirken iyileşmenin hangi doku ile olduğunu açıklamakta yetersiz kalmaktadır. Cep derinliği ve klinik ataçman kaybındaki azalma uzun birleşim epiteli veya bağ dokusu ataçmanı ile olabileceği gibi alveol kemiği, periodontal ligament oluşumu ile tamamen rejenerasyon şeklinde de olabilir. Bu durumun anlaşılması kısmen radyolojik değerlendirme ile belirlenebilirken histolojik değerlendirme ile tam anlaşılabilir. OPG ve RANKL düzeylerindeki değişimin anlamlı bulunmaması iyileşmenin tam bir rejenerasyonla değil tamir şeklinde olduğunu da gösterebilir. DOS'taki çözünmüş RANKL büyük oranda aktive T-lenfositlerden salınmasının yanında periodontal dokulardaki osteoblast gibi diğer hücrelerden de salınır.<sup>242</sup> Aynı zamanda osteoblast, gingival fibroblast ve periodontal ligament hücrelerinde OPG mRNA'sı tespit edilmiştir. DOS'ta bunların yanında IL-1 $\beta$ , IL-6, prostaglandinler gibi çeşitli sitokinler de bulunur.<sup>243, 244</sup> Salınan bu sitokinlerin osteoblast aktivasyonunu etkileyerek OPG ve RANKL düzeylerini değiştirebileceği önceki çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>169, 245</sup> Çalışmamızda incelediğimiz dişlerde iyileşme aşamasına bağlı olarak salınan sitokinler de farklı olabilir. Bu durum önceki çalışmalarda gösterildiği gibi OPG ve RANKL düzeylerini etkilemiş olabilir. DOS'taki OPG ve RANKL düzeylerindeki, istatistiksel anlamlı bulunmasa da meydana gelen değişimler iyileşme dönemine bağlı olarak salınan sitokinlerden etkilenmiş olabilir.

TWEAK inflamatuvar durumlarla ilişkili multifonksiyonel bir sitokindir. TWEAK'in proinflamatuvar sitokin üretimini artırdığı gösterilmiştir.<sup>156</sup> Romatoid artrit, osteoporoz, multiple myeloma gibi otoimmün hastalıklarla ilişkisi bilinmesine rağmen periodontitise ilişkisiyle ilgili sınırlı bilgi bulunmaktadır.<sup>246</sup> Periodontitise benzer şekilde, inflamasyonla beraber kemik kaybının görüldüğü bir hastalık olan romatoid artritte de serum TWEAK seviyesinde artış olduğu Park ve ark<sup>162</sup> tarafından gösterilmiştir. Perper ve ark.<sup>247</sup> tarafından yapılan, farede kollajen ile indüklenen artrit modelinde, TWEAK'in inflamatuvar kemik remodelasyonunda önemli rol

oynadığı ve artritte, serum TWEAK seviyelerinde artış olduğu gösterilmiştir. TWEAK mRNA'sı kalp, beyin, iskelet sistemi, pankreas, lenfoid dokular çeşitli doku ve organlarda gösterilmiştir.<sup>153</sup> TWEAK inflamatuvar cevapta rol oynayan moleküllerin salımını da uyarır. Fibroblast ve astrositlerden IL-8 salımını stimule ettiği de gösterilmiştir.<sup>248</sup> Beyinde meydana gelen inflamasyonda rol alan IL-6 ve interselüler adezyon molekülünün (ICAM-1) de astrositlerden salımını uyarır.<sup>248</sup> TWEAK'in inflamatuvar durumlarda vücut sıvılarında artış göstererek biyobelirteç olarak kullanılabileceğini öneren tıp alanında çalışmalar mevcuttur.<sup>162, 164</sup> Örneğin Schwartz ve ark.<sup>249</sup> lupus nefritinde üriner TWEAK'in artışını göstermişlerdir. Periodontitis gram negatif bakterilerin baskın olduğu kronik bir inflamasyon olarak tanımlanmıştır.<sup>250</sup> Bakterilere karşı gelişen konak immun yanıtı hastalığın seyrinde önemlidir. Son zamanlarda inflamatuvar sitokinlerden olan TWEAK'in periodontal hastalıkta rol aldığı gösterilmeye başlanmıştır.<sup>157</sup> Periodontitisli dokulardan alınan biyopsilerde TWEAK seviyesinde artış olduğu gösterilmiştir.<sup>157, 167</sup> Bu çalışmalardan Hosokawa ve ark.<sup>157</sup> sağlıklı dişetinde 1/4 örnekte; periodontitisli dişetinde 7/9 örnekte TWEAK tespit etmişlerdir. Diğer çalışma Kataria ve ark.<sup>167</sup> tarafından yapılmıştır. Dokulardaki inflamasyonun derecelendirilmesinin ardından, TWEAK düzeyleri incelenmiş ve inflamasyon artışıyla TWEAK düzeyinde artış bulmuşlardır. Dokularda artan TWEAK kaynağının nötrofiller olduğu belirtilmiştir. DOS'ta TWEAK inceleyen tek çalışma ise Yakar ve ark.<sup>168</sup> tarafından yapılmıştır. Yakar ve ark. tarafından 91 hasta üzerinde yapılan çalışmada dişeti oluğu sıvısında periodontitisli bireylerde periodontal sağlıklı bireylere kıyasla ve peri-implantitisli bireylerde peri-implant sağlık grubuna kıyasla DOS TWEAK seviyesi önemli derecede yüksek bulunmuştur.<sup>168</sup> Çalışmamızda periodontal tedavinin etkinliğini destekler yönde, laserve kontrol gruplarında TWEAK miktarının zamana bağlı değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Aynı zamanda laser grubunda başlangıç ve 1. ay arasındaki değişim istatistiksel olarak anlamlıdır. Bu durum, sondlamada kanama ve DOS hacmi bulgularıyla uyumlu olarak, laser uygulamasının erken dönem iyileşmeyi indüklediği şeklinde yorumlanabilir. Kontrol grubunda da başlangıçtan 1. aya azalma görüldü. İnflamasyonun azalmasıyla TWEAK miktarında gözlenen bu azalma Yakar ve ark.<sup>168</sup>'nin yaptığı çalışmanın sonuçları ile

uyumludur. Bulgularımız, DOS TWEAK düzeylerinin periodontal tedavinin etkinliğini değerlendirmede kullanılabilecek bir biyobelirteç olabileceği sonucunu da desteklemektedir.

Çeşitli immünolojik, inflamatuvar hastalıklar, kanser gibi durumların oluşmasında farklı moleküllerin etkileşimi rol oynamaktadır. TLR4/NF-K $\beta$  ve Wnt/ $\beta$ -katenin yolakları bunlardandır ve birbirleriyle etkileşim içerisindedir.<sup>251</sup> Bakteri lipopolisakkaritleri TLR4/NF-K $\beta$  yolağını aktifleştirirken, bu durum Wnt/ $\beta$ -katenin sinyalizasyonunun inhibisyonuna yol açmaktadır. Bakteri plağının temel etiyolojik faktör olduğu periodontitis durumunda kemik kaybı mekanizmalarından biri olarak bu durum gösterilmektedir.<sup>251</sup> Sklerostin Wnt/ $\beta$ -katenin sinyalizasyonunu inhibe eden bir moleküldür. Periodontitiste sklerostin düzeyini araştıran çalışmalarda hastalıkta sklerostin miktarının arttığı gösterilmiştir.<sup>26, 252</sup> Ballı ve ark.<sup>26</sup> periodontitisli hastaları SRP ile tedavi ederek sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırmışlardır. Sklerostin düzeyinin tedaviden sonra önemli derecede azaldığını tespit etmişler ve DOS sklerostin düzeylerinin sağlıklı bireylerde daha düşük olduğunu bildirmişlerdir.<sup>26</sup> Chatzopoulos ve ark.<sup>110</sup> ise sağlıklı ve periodontitisli bireylerin DOS sklerostin düzeylerini karşılaştırmış ve sağlıklı bölgeden alınan DOS örneklerinde daha düşük miktarlarda sklerostin tespit ederek, sklerostinin biyobelirteç olarak diagnostik değeri olabileceği yorumunu yapmışlardır. Bu çalışmalardan farklı olarak Yakar ve ark. periodontitis ve periodontal sağlık gruplarından DOS örnekleri alarak yaptıkları çalışmada periodontal sağlık grubunda daha düşük olmasına rağmen gruplar arasında anlamlı fark tespit edememişken peri-implantitis ve perimplant sağlık gruplarında peri-implant oluk sıvısındaki sklerostin düzeyleri incelediklerinde peri-implantitis grubunda anlamlı ölçüde yüksek değerler bulunmuştur.<sup>168</sup> Bizim bilgilerimiz dahilinde, Diode laser ve SRP tedavisinin sklerostin düzeyine etkisini inceleyen ilk araştırma olan çalışmamızda, laser ve kontrol gruplarında periodontal tedavinin etkinliği açısından baktığımızda grup içindeki sklerostin düzeyinde görülen değişimler anlamlı bulunmuştur. Kontrol grubunda başlangıçtan 3. aya olan değişim istatistiksel olarak anlamlıyken, laser grubunda başlangıçtan 1. aya ve başlangıçtan 3. aya olan azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bulgularımız Ballı ark.<sup>26</sup> ve Chatzopoulos ve ark.<sup>110</sup>'nın çalışma

bulgularıyla uyumludur. Gruplar arasındaki karşılaştırma sonuçlarının istatistiksel olarak anlamlı bulunmaması sklerostin düzeyinin tedavi yönteminden bağımsız olarak azaldığını düşündürmektedir.

Araştırmamızın limitasyonları olarak; takip süresinin üç ay olması ve örneklem büyüklüğünün 15'er hasta ile sınırlanmış olması sayılabilir. Cerrahi olmayan periodontal tedavi ve buna ek olarak uygulanan diode laser etkinliğini değerlendiren çalışmamızda her iki tedavi yönteminin de 3 aylık takip süresince klinik olarak başarılı sonuçlar verdiği gösterilmiştir. Aynı zamanda klinik ataçman kaybı, sondlamada kanama indeksi, DOS hacmi ve IL-17 değerlerinin laser grubunda daha üstün değerler göstermesiyle diode laser uygulamasının daha etkili olduğu sonucu öne sürülebilir.

DOS'ta proinflatuar, antiinflatuar sitokinlerin yanı sıra kemik metabolizmasının dört ürünü bir arada inceleyen araştırmamızda elde ettiğimiz sonuçlar genel olarak değerlendirildiğinde, IL-17, TWEAK ve sklerostinin periodontal hastalık açısından tedavi etkinliğini değerlendirmek adına iyi birer biyobelirteç olabilecekleri yorumu yapılabilir. Ancak, bu biyobelirteçlerin periodontal tedavinin başarısının takibinde kullanılacak biyobelirteçler olarak kabul edilebilmeleri için uzun dönemli takip çalışmalarının yanı sıra periodontitis ve periodontal sağlık dokularında bu biyobelirteçleri inceleyen daha kapsamlı çalışmaların yapılması gerekmektedir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Periodontitis tedavisinde cerrahi olmayan periodontal tedavi ve ek olarak diode laser uygulanmasının tedavi etkinliğini cep derinliği, klinik ataçman kaybı, sondlamada kanama, gingival indeks, plak indeksi değerlerini inceleyerek klinik olarak; DOS'taki IL-1 $\beta$ , IL-10, IL-17, OPG, RANKL, TWEAK, sklerostin değerlerini inceleyerek biyokimyasal olarak değerlendirmeyi amaçlayan çalışmamızda;

1. Kontrol ve laser grubunda klinik parametrelerde zaman içinde anlamlı düzeyde iyileşme gözlenmesi her iki tedavi yönteminin de etkili olduğunu göstermiştir.
2. Klinik ataçman kaybı miktarının 3. ayda laser grubunda daha az olması, sondlamada kanama miktarının 1. ayda laser grubunda daha az olması, DOS hacminin 1. ve 3. ayda laser grubunda daha az olmasıyla cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek olarak diode laser uygulamasının inflamasyonun kontrol altına alınmasında daha etkili bir tedavi olduğu sonucuna varılmıştır.
3. DOS hacmi ve sondlamada kanama değerlerinin 1. ayda laser grubunda anlamlı ölçüde daha düşük seviyede belirlenmesi diode laser uygulamasının doku iyileşmesine erken dönemde katkı sağlayabileceğini düşündürmüştür.
4. Laser ve kontrol gruplarında inflamasyonun azalmasıyla eş zamanlı olarak DOS'taki IL-17, TWEAK ve sklerostin değerlerinin değişim göstermesi, bu biyobelirteçlerin periodontitis teşhisinde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılabilecek iyi birer aday olduklarını düşündürmektedir. İleride daha geniş gruplarda gerçekleştirilecek çalışmalarla ve immünohistokimyasal incelemelerle doku düzeylerinin tespit edilmesi ile bu parametrelerin biyobelirteç olarak tanımlanması için daha detaylı sonuçlar elde edilmesi mümkün olacaktır.
5. Laser grubunda 3. ayda inflamasyonu gösteren periodontal klinik parametrelerdeki (sondlamada kanama ve DOS hacmi) azalan değerleri destekler biçimde DOS IL-17 değerinin anlamlı düzeyde düşük miktarda



bulunması, diode laser uygulanmasının daha etkili bir tedavi yöntemi olacağını düşündürmektedir.

6. Tedavi gruplarında DOSIL-1 $\beta$ , OPG ve RANKL seviyeleri değişim göstermesine rağmen bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. IL-10 ise laser grubunda 1. aydan 3. aya anlamlı düzeyde azalmıştır. Bu durum proinflamatuvar sitokin seviyesindeki azalmanın antiinflamatuvar sitokin seviyesini etkileyebileceğini göstermektedir. IL-1 $\beta$  ve RANKL seviyelerindeki değişimin anlamsız bulunması örneklerin standart sapmalarının büyüklüğü ile açıklanabilir. OPG'nin ise, büyük oranda RANKL'a bağlı olabileceğinden tespit edilemediği düşünölmüştür. Geniş hasta gruplarında uzun süreli çalışmalarla sitokin seviyelerindeki değişim daha detaylı olarak değerlendirilebilir.
7. Çalışmamız süresince DOS seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim göstermeyen IL-1 $\beta$  ve RANKL ile çeşitli klinik periodontal parametreler (IL-1 $\beta$  1. ayda GI, PI ve KAK, 3. ayda GI, PI, SK; RANKL 3. ayda KAK) arasında anlamlı korelasyonlar saptanmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Murakami S, Mealey BL, Mariotti A, Chapple ILC. Dental plaque-induced gingival conditions. *Journal of periodontology* 2018;89 Suppl 1:S17-s27.
2. Meyle J, Chapple I. Molecular aspects of the pathogenesis of periodontitis. *Periodontology 2000* 2015;69:7-17.
3. Locker D, Slade GD, Murray H. Epidemiology of periodontal disease among older adults: a review. *Periodontology 2000* 1998;16:16-33.
4. Slots J. Herpesviruses in periodontal diseases. *Periodontology 2000* 2005;38:33-62.
5. Ebersole JL, Dawson DR, 3rd, Morford LA, Peyyala R, Miller CS, González OA. Periodontal disease immunology: 'double indemnity' in protecting the host. *Periodontology 2000* 2013;62:163-202.
6. Ebersole JL, Graves CL, Gonzalez OA, et al. Aging, inflammation, immunity and periodontal disease. *Periodontology 2000* 2016;72:54-75.
7. Cai MS, Li ML, Zheng CF. Herpesviral infection and Toll-like receptor 2. *Protein & cell* 2012;3:590-601.
8. Slots J. Periodontal herpesviruses: prevalence, pathogenicity, systemic risk. *Periodontology 2000* 2015;69:28-45.
9. Kurgan S, Kantarci A. Molecular basis for immunohistochemical and inflammatory changes during progression of gingivitis to periodontitis. *Periodontology 2000* 2018;76:51-67.
10. Slots J. Periodontitis: facts, fallacies and the future. *Periodontology 2000* 2017;75:7-23.
11. Loe H, Holm-Pedersen P. Absence And Presence Of Fluid From Normal And Inflamed Gingivae. *Periodontics* 1965;3:171-177.
12. Nogueira-Filho G, Pesun I, Isaak-Ploegman C, Wijegunasinghe M, Wierzbicki T, McCulloch CA. Longitudinal comparison of cytokines in peri-implant fluid and gingival crevicular fluid in healthy mouths. *Journal of periodontology* 2014;85:1582-1588.
13. Eltas A, Orbak R. Effect of 1,064-nm Nd:YAG laser therapy on GCF IL-1 $\beta$  and MMP-8 levels in patients with chronic periodontitis. *Lasers in medical science* 2012;27:543-550.
14. Talmac AC, Calisir M, Eroglu EG, Ertugrul AS. Effects of Er,Cr:YSGG and Diode Lasers on Clinical Parameters and Gingival Crevicular Fluid IL-1 $\beta$  and IL-37 Levels in Generalized Aggressive Periodontitis. *Mediators of inflammation* 2019;2019:2780794.
15. Tsai CC, Ho YP, Chen CC. Levels of interleukin-1 beta and interleukin-8 in gingival crevicular fluids in adult periodontitis. *Journal of periodontology* 1995;66:852-859.
16. Lee HJ, Kang IK, Chung CP, Choi SM. The subgingival microflora and gingival crevicular fluid cytokines in refractory periodontitis. *Journal of clinical periodontology* 1995;22:885-890.
17. Stashenko P, Fujiyoshi P, Obernesser MS, Prostak L, Haffajee AD, Socransky SS. Levels of interleukin 1 beta in tissue from sites of active periodontal disease. *Journal of clinical periodontology* 1991;18:548-554.
18. Escalona LA, Mastromatteo-Alberga P, Correnti M. Cytokine and metalloproteinases in gingival fluid from patients with chronic periodontitis. *Investigacion clinica* 2016;57:131-142.
19. Górska R, Gregorek H, Kowalski J, Laskus-Perendyk A, Syczewska M, Madaliński K. Relationship between clinical parameters and cytokine profiles in inflamed gingival

- tissue and serum samples from patients with chronic periodontitis. *Journal of clinical periodontology* 2003;30:1046-1052.
20. Toker H, Gorgun EP, Korkmaz EM, Yüce HB, Poyraz O. The effects of IL-10 gene polymorphism on serum, and gingival crevicular fluid levels of IL-6 and IL-10 in chronic periodontitis. *Journal of applied oral science : revista FOB* 2018;26:e20170232.
  21. Sanjabi S, Zenewicz LA, Kamanaka M, Flavell RA. Anti-inflammatory and pro-inflammatory roles of TGF-beta, IL-10, and IL-22 in immunity and autoimmunity. *Current opinion in pharmacology* 2009;9:447-453.
  22. Passoja A, Puijola I, Knuuttila M, et al. Serum levels of interleukin-10 and tumour necrosis factor- $\alpha$  in chronic periodontitis. *Journal of clinical periodontology* 2010;37:881-887.
  23. Veldhoen M. Interleukin 17 is a chief orchestrator of immunity. *Nature immunology* 2017;18:612-621.
  24. Vernal R, Dutzan N, Chaparro A, Puente J, Antonieta Valenzuela M, Gamonal J. Levels of interleukin-17 in gingival crevicular fluid and in supernatants of cellular cultures of gingival tissue from patients with chronic periodontitis. *Journal of clinical periodontology* 2005;32:383-389.
  25. Brunkow ME, Gardner JC, Van Ness J, et al. Bone dysplasia sclerosteosis results from loss of the SOST gene product, a novel cystine knot-containing protein. *American journal of human genetics* 2001;68:577-589.
  26. Balli U, Aydogdu A, Dede FO, Turer CC, Guven B. Gingival Crevicular Fluid Levels of Sclerostin, Osteoprotegerin, and Receptor Activator of Nuclear Factor- $\kappa$ B Ligand in Periodontitis. *Journal of periodontology* 2015;86:1396-1404.
  27. Buduneli N, Kinane DF. Host-derived diagnostic markers related to soft tissue destruction and bone degradation in periodontitis. *Journal of clinical periodontology* 2011;38 Suppl 11:85-105.
  28. Teitelbaum SL, Ross FP. Genetic regulation of osteoclast development and function. *Nature reviews Genetics* 2003;4:638-649.
  29. Rich SK, Slots J. Sodium hypochlorite (dilute chlorine bleach) oral rinse in patient self-care. *The Journal of the Western Society of Periodontology/Periodontal abstracts* 2015;63:99-104.
  30. Michael G. Newman D, FACD; Perry R. Klokkevold, DDS, MS, FACD; Henry H. Takei, DDS, MS, Facd; Fermin A. Carranza, Dr Odont, FACD. *Carranza's Clinical Periodontology, 12th Edition*. Canada.
  31. de Jong T, Bakker AD, Everts V, Smit TH. The intricate anatomy of the periodontal ligament and its development: Lessons for periodontal regeneration. *Journal of periodontal research* 2017;52:965-974.
  32. Chapple ILC, Mealey BL, Van Dyke TE, et al. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of clinical periodontology* 2018;45 Suppl 20:S68-s77.
  33. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of clinical periodontology* 2018;45 Suppl 20:S162-s170.
  34. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet (London, England)* 2005;366:1809-1820.

35. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of periodontology* 2018;89 Suppl 1:S173-s182.
36. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *Journal of periodontology* 2018;89 Suppl 1:S1-s8.
37. Schroeder HE, Listgarten MA. The gingival tissues: the architecture of periodontal protection. *Periodontology 2000* 1997;13:91-120.
38. Embery G, Waddington RJ, Hall RC, Last KS. Connective tissue elements as diagnostic aids in periodontology. *Periodontology 2000* 2000;24:193-214.
39. Benakanakere M, Kinane DF. Innate cellular responses to the periodontal biofilm. *Frontiers of oral biology* 2012;15:41-55.
40. Trombelli L, Farina R. A review of factors influencing the incidence and severity of plaque-induced gingivitis. *Minerva stomatologica* 2013;62:207-234.
41. Gillett IR, Johnson NW, Curtis MA, et al. The role of histopathology in the diagnosis and prognosis of periodontal diseases. *Journal of clinical periodontology* 1990;17:673-684.
42. Lindhe J, Hamp S, Loe H. Experimental periodontitis in the beagle dog. *Journal of periodontal research* 1973;8:1-10.
43. Loe H, Theilade E, Jensen SB. EXPERIMENTAL GINGIVITIS IN MAN. *Journal of periodontology* 1965;36:177-187.
44. Slots J. Subgingival microflora and periodontal disease. *Journal of clinical periodontology* 1979;6:351-382.
45. Socransky SS. Microbiology of periodontal disease -- present status and future considerations. *Journal of periodontology* 1977;48:497-504.
46. Cobb CM, Killooy WJ. Microbial colonization in human periodontal disease: an illustrated tutorial on selected ultrastructural and ecologic considerations. *Scanning microscopy* 1990;4:675-690; discussion 690-671.
47. Theilade E. The non-specific theory in microbial etiology of inflammatory periodontal diseases. *Journal of clinical periodontology* 1986;13:905-911.
48. C):103-12. TNMeitocMdiaenairwodICSS.
49. Ebersole JL, Dawson DR, 3rd, Morford LA, Peyyala R, Miller CS, Gonzalez OA. Periodontal disease immunology: 'double indemnity' in protecting the host. *Periodontology 2000* 2013;62:163-202.
50. Dabija-Wolter G, Bakken V, Cimpan MR, Johannessen AC, Costea DE. In vitro reconstruction of human junctional and sulcular epithelium. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology* 2013;42:396-404.
51. Berggreen E, Wiig H. Lymphatic function and responses in periodontal disease. *Experimental cell research* 2014;325:130-137.
52. Yucel-Lindberg T, Bage T. Inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontitis. *Expert reviews in molecular medicine* 2013;15:e7.
53. Chapple IL. Reactive oxygen species and antioxidants in inflammatory diseases. *Journal of clinical periodontology* 1997;24:287-296.
54. Sorsa T, Tjaderhane L, Konttinen YT, et al. Matrix metalloproteinases: contribution to pathogenesis, diagnosis and treatment of periodontal inflammation. *Annals of medicine* 2006;38:306-321.

55. Seymour GJ BT, Trombelli L. Pathogenesis of Periodontitis. Lang NP, Lindhe J. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. John Wiley&Sons, West Sussex; 2015. s. 256-269.
56. Kornman KS. Mapping the pathogenesis of periodontitis: a new look. *Journal of periodontology* 2008;79:1560-1568.
57. Sanz I, Alonso B, Carasol M, Herrera D, Sanz M. Nonsurgical treatment of periodontitis. *The journal of evidence-based dental practice* 2012;12:76-86.
58. Graziani F, Karapetsa D, Alonso B, Herrera D. Nonsurgical and surgical treatment of periodontitis: how many options for one disease? *Periodontology 2000* 2017;75:152-188.
59. Clinical Periodontology and Implant Dentistry SE, Niklaus P. Lang, Jan Lindhe.
60. Behdin S, Monje A, Lin GH, Edwards B, Othman A, Wang HL. Effectiveness of Laser Application for Periodontal Surgical Therapy: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of periodontology* 2015;86:1352-1363.
61. Heitz-Mayfield LJ, Lang NP. Surgical and nonsurgical periodontal therapy. Learned and unlearned concepts. *Periodontology 2000* 2013;62:218-231.
62. Keestra JA, Grosjean I, Coucke W, Quirynen M, Teughels W. Non-surgical periodontal therapy with systemic antibiotics in patients with untreated chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of periodontal research* 2015;50:294-314.
63. Knowles JW, Burgett FG, Nissle RR, Shick RA, Morrison EC, Ramfjord SP. Results of periodontal treatment related to pocket depth and attachment level. Eight years. *Journal of periodontology* 1979;50:225-233.
64. Pihlstrom BL, McHugh RB, Oliphant TH, Ortiz-Campos C. Comparison of surgical and nonsurgical treatment of periodontal disease. A review of current studies and additional results after 61/2 years. *Journal of clinical periodontology* 1983;10:524-541.
65. Hill RW, Ramfjord SP, Morrison EC, et al. Four types of periodontal treatment compared over two years. *Journal of periodontology* 1981;52:655-662.
66. Lindhe J, Westfelt E, Nyman S, Socransky SS, Heijl L, Bratthall G. Healing following surgical/non-surgical treatment of periodontal disease. A clinical study. *Journal of clinical periodontology* 1982;9:115-128.
67. Najeeb S, Khurshid Z, Zafar MS, Ajlal S. Applications of Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation (Lasers) for Restorative Dentistry. *Medical principles and practice : international journal of the Kuwait University, Health Science Centre* 2016;25:201-211.
68. Parker S. Lasers and soft tissue: 'fixed' soft tissue surgery. *British dental journal* 2007;202:247-253.
69. Parker S. Lasers and soft tissue: periodontal therapy. *British dental journal* 2007;202:309-315.
70. Parker S. Surgical laser use in implantology and endodontics. *British dental journal* 2007;202:377-386.
71. van Noort R. The future of dental devices is digital. *Dental materials : official publication of the Academy of Dental Materials* 2012;28:3-12.
72. White JM, Goodis HE, Rose CL. Use of the pulsed Nd:YAG laser for intraoral soft tissue surgery. *Lasers in surgery and medicine* 1991;11:455-461.
73. Miserandino LJ LG, Miserandino CA, Laser interaction with biologic tissues. *Lasers in dentistry*, 1995. 1: p. 39-55f.

74. Miresmaeili A, Etrati Khosroshahi M, Motahary P, et al. Effect of Argon Laser on Enamel Demineralization around Orthodontic Brackets: An In Vitro Study. *Journal of dentistry (Tehran, Iran)* 2014;11:411-417.
75. Visuri SR, Walsh JT, Jr., Wigdor HA. Erbium laser ablation of dental hard tissue: effect of water cooling. *Lasers in surgery and medicine* 1996;18:294-300.
76. Alkhudhairy F, Al-Johany SS, Naseem M, Bin-Shuwaish M, Vohra F. Dentin bond strength of bioactive cement in comparison to conventional resin cement when photosensitized with Er,Cr:YSGG Laser. *Pakistan journal of medical sciences* 2020;36:85-90.
77. Nevins M, Nevins ML, Parma-Benfenati S, et al. Human Clinical and Histologic Evaluations of Laser-Assisted Periodontal Therapy with a 9.3- $\mu$ m CO<sub>2</sub> Laser System. *The International journal of periodontics & restorative dentistry* 2020;40:203-210.
78. Stabholz A, Zeltser R, Sela M, et al. The use of lasers in dentistry: principles of operation and clinical applications. *Compendium of continuing education in dentistry (Jamesburg, NJ : 1995)* 2003;24:935-948; quiz 949.
79. Azma E, Safavi N. Diode laser application in soft tissue oral surgery. *Journal of lasers in medical sciences* 2013;4:206-211.
80. Desiate A, Cantore S, Tullo D, Profeta G, Grassi FR, Ballini A. 980 nm diode lasers in oral and facial practice: current state of the science and art. *International journal of medical sciences* 2009;6:358-364.
81. Karu TI, Kalendo GS, Letokhov VS, Lebko VV. [Reaction of proliferating and resting tumor cells to pulsed periodic low-intensity laser UV radiation]. *Doklady Akademii nauk SSSR* 1982;262:1498-1501.
82. Trelles MAaEM, Bone fracture consolidates faster with low-power laser. *Lasers Surg Med*, 1987. 7(1): p. 36-45.
83. Nanami T, Shiba H, Ikeuchi S, Nagai T, Asanami S, Shibata T. Clinical applications and basic studies of laser in dentistry and oral surgery. *The Keio journal of medicine* 1993;42:199-201.
84. Akarsu S, Karademir SA, Ertas E, Atasoy S. The effect of diode laser application on restoration of non carious cervical lesion: Clinical follow up. *Nigerian journal of clinical practice* 2020;23:165-171.
85. Masuda Y, Sakagami H, Horiike M, et al. Photodynamic Therapy with Pyoktanin Blue and Diode Laser for Elimination of Enterococcus faecalis. *In vivo (Athens, Greece)* 2018;32:707-712.
86. Kreisler M, Al Haj H, d'Hoedt B. Clinical efficacy of semiconductor laser application as an adjunct to conventional scaling and root planing. *Lasers in surgery and medicine* 2005;37:350-355.
87. Moritz A, Schoop U, Goharkhay K, et al. Treatment of periodontal pockets with a diode laser. *Lasers in surgery and medicine* 1998;22:302-311.
88. Saglam M, Kantarci A, Dundar N, Hakki SS. Clinical and biochemical effects of diode laser as an adjunct to nonsurgical treatment of chronic periodontitis: a randomized, controlled clinical trial. *Lasers in medical science* 2014;29:37-46.
89. Enwemeka CS, Parker JC, Dowdy DS, Harkness EE, Sanford LE, Woodruff LD. The efficacy of low-power lasers in tissue repair and pain control: a meta-analysis study. *Photomedicine and laser surgery* 2004;22:323-329.
90. Romanos GE, Henze M, Banihashemi S, Parsanejad HR, Winckler J, Nentwig GH. Removal of epithelium in periodontal pockets following diode (980 nm) laser application in the animal model: an in vitro study. *Photomedicine and laser surgery* 2004;22:177-183.

91. Kamma JJ, Vasdekis VG, Romanos GE. The effect of diode laser (980 nm) treatment on aggressive periodontitis: evaluation of microbial and clinical parameters. *Photomedicine and laser surgery* 2009;27:11-19.
92. de Oliveira RR, Schwartz-Filho HO, Novaes AB, Jr., Taba M, Jr. Antimicrobial photodynamic therapy in the non-surgical treatment of aggressive periodontitis: a preliminary randomized controlled clinical study. *Journal of periodontology* 2007;78:965-973.
93. Yilmaz S, Kuru B, Kuru L, Noyan U, Argun D, Kadir T. Effect of gallium arsenide diode laser on human periodontal disease: a microbiological and clinical study. *Lasers in surgery and medicine* 2002;30:60-66.
94. Karlsson MR, Diogo Löfgren CI, Jansson HM. The effect of laser therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment in subjects with chronic periodontitis: a systematic review. *Journal of periodontology* 2008;79:2021-2028.
95. Kelbauskiene S, Maciulskiene V. A pilot study of Er,Cr:YSGG laser therapy used as an adjunct to scaling and root planing in patients with early and moderate periodontitis. *Stomatologija* 2007;9:21-26.
96. Ambrosini P, Miller N, Briançon S, Gallina S, Penaud J. Clinical and microbiological evaluation of the effectiveness of the Nd:Yap laser for the initial treatment of adult periodontitis. A randomized controlled study. *Journal of clinical periodontology* 2005;32:670-676.
97. Neill ME, Mellonig JT. Clinical efficacy of the Nd:YAG laser for combination periodontitis therapy. *Practical periodontics and aesthetic dentistry : PPAD* 1997;9:1-5.
98. Manresa C, Sanz-Miralles EC, Twigg J, Bravo M. Supportive periodontal therapy (SPT) for maintaining the dentition in adults treated for periodontitis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2018;1:Cd009376.
99. Chapple IL. Periodontal disease diagnosis: current status and future developments. *Journal of dentistry* 1997;25:3-15.
100. Gibbs CH, Hirschfeld JW, Lee JG, et al. Description and clinical evaluation of a new computerized periodontal probe--the Florida probe. *Journal of clinical periodontology* 1988;15:137-144.
101. Gleissner C, Kempfski O, Peylo S, Glatzel JH, Willershausen B. Local gingival blood flow at healthy and inflamed sites measured by laser Doppler flowmetry. *Journal of periodontology* 2006;77:1762-1771.
102. Birek P, McCulloch CA, Hardy V. Gingival attachment level measurements with an automated periodontal probe. *Journal of clinical periodontology* 1987;14:472-477.
103. Karim M, Birek P, McCulloch CA. Controlled force measurements of gingival attachment level made with the Toronto automated probe using electronic guidance. *Journal of clinical periodontology* 1990;17:594-600.
104. Kung RT, Ochs B, Goodson JM. Temperature as a periodontal diagnostic. *Journal of clinical periodontology* 1990;17:557-563.
105. Savage A, Eaton KA, Moles DR, Needleman I. A systematic review of definitions of periodontitis and methods that have been used to identify this disease. *Journal of clinical periodontology* 2009;36:458-467.
106. Alfano MC. The origin of gingival fluid. *Journal of theoretical biology* 1974;47:127-136.
107. Wassall RR, Preshaw PM. Clinical and technical considerations in the analysis of gingival crevicular fluid. *Periodontology 2000* 2016;70:65-79.
108. Armitage GC. Analysis of gingival crevice fluid and risk of progression of periodontitis. *Periodontology 2000* 2004;34:109-119.

109. Chapple IL. Periodontal diagnosis and treatment--where does the future lie? *Periodontology 2000* 2009;51:9-24.
110. Chatzopoulos GS, Mansky KC, Lunos S, Costalonga M, Wolff LF. Sclerostin and WNT-5a gingival protein levels in chronic periodontitis and health. *Journal of periodontal research* 2019;54:555-565.
111. Barros SP, Williams R, Offenbacher S, Morelli T. Gingival crevicular fluid as a source of biomarkers for periodontitis. *Periodontology 2000* 2016;70:53-64.
112. Weinstein EMID SA, Oshrain HI, Pappas GD. Studies of Gingival Fluid. *Periodontics*. 1967;5:161-6.
113. Griffiths GS. Formation, collection and significance of gingival crevice fluid. *Periodontology 2000* 2003;31:32-42.
114. Baliban RC, Sakellari D, Li Z, DiMaggio PA, Garcia BA, Floudas CA. Novel protein identification methods for biomarker discovery via a proteomic analysis of periodontally healthy and diseased gingival crevicular fluid samples. *Journal of clinical periodontology* 2012;39:203-212.
115. Kido J, Bando M, Hiroshima Y, et al. Analysis of proteins in human gingival crevicular fluid by mass spectrometry. *Journal of periodontal research* 2012;47:488-499.
116. Silva-Boghossian CM, Colombo AP, Tanaka M, Rayo C, Xiao Y, Siqueira WL. Quantitative proteomic analysis of gingival crevicular fluid in different periodontal conditions. *PLoS one* 2013;8:e75898.
117. Bostanci N, Heywood W, Mills K, Parkar M, Nibali L, Donos N. Application of label-free absolute quantitative proteomics in human gingival crevicular fluid by LC/MS E (gingival exudatome). *Journal of proteome research* 2010;9:2191-2199.
118. Balci Yuce H, Gokturk O, Aydemir Turkal H, Inanir A, Benli I, Demir O. Assessment of local and systemic 25-hydroxy-vitamin D, RANKL, OPG, and TNF levels in patients with rheumatoid arthritis and periodontitis. *Journal of oral science* 2017;59:397-404.
119. Bi CS, Sun LJ, Qu HL, Chen F, Tian BM, Chen FM. The relationship between T-helper cell polarization and the RANKL/OPG ratio in gingival tissues from chronic periodontitis patients. *Clinical and experimental dental research* 2019;5:377-388.
120. Bostanci N, Ilgenli T, Emingil G, et al. Gingival crevicular fluid levels of RANKL and OPG in periodontal diseases: implications of their relative ratio. *Journal of clinical periodontology* 2007;34:370-376.
121. Lindhe J KT, Araujo M. Anatomy of Periodontal Tissues. Lang NP, Lindhe J. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. John Wiley&Sons, West Sussex; 2015. s. 3-47.
122. Takahashi N, Maeda K, Ishihara A, Uehara S, Kobayashi Y. Regulatory mechanism of osteoclastogenesis by RANKL and Wnt signals. *Frontiers in bioscience (Landmark edition)* 2011;16:21-30.
123. Belibasakis GN, Bostanci N. The RANKL-OPG system in clinical periodontology. *Journal of clinical periodontology* 2012;39:239-248.
124. Harada S, Rodan GA. Control of osteoblast function and regulation of bone mass. *Nature* 2003;423:349-355.
125. Schepetkin I. Osteoclastic bone resorption: normal and pathological. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1997;832:170-193.
126. Pavalko FM, Norvell SM, Burr DB, Turner CH, Duncan RL, Bidwell JP. A model for mechanotransduction in bone cells: the load-bearing mechanosomes. *Journal of cellular biochemistry* 2003;88:104-112.



127. Mosekilde L. Consequences of the remodelling process for vertebral trabecular bone structure: a scanning electron microscopy study (uncoupling of unloaded structures). *Bone and mineral* 1990;10:13-35.
128. Delaleu N, Bickel M. Interleukin-1 beta and interleukin-18: regulation and activity in local inflammation. *Periodontology 2000* 2004;35:42-52.
129. Suresh S, Narayana S, Jayakumar P, Sudhakar U, Pramod V. Evaluation of anti-inflammatory effect of statins in chronic periodontitis. *Indian journal of pharmacology* 2013;45:391-394.
130. Oh H, Hirano J, Takai H, Ogata Y. Effects of initial periodontal therapy on interleukin-1beta level in gingival crevicular fluid and clinical periodontal parameters. *Journal of oral science* 2015;57:67-71.
131. Lamster IB, Novak MJ. Host mediators in gingival crevicular fluid: implications for the pathogenesis of periodontal disease. *Critical reviews in oral biology and medicine : an official publication of the American Association of Oral Biologists* 1992;3:31-60.
132. Ouyang W, Rutz S, Crellin NK, Valdez PA, Hymowitz SG. Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease. *Annual review of immunology* 2011;29:71-109.
133. Passoja A, Puijola I, Knuutila M, et al. Serum levels of interleukin-10 and tumour necrosis factor-alpha in chronic periodontitis. *Journal of clinical periodontology* 2010;37:881-887.
134. Matsuzaki G, Umemura M. Interleukin-17 family cytokines in protective immunity against infections: role of hematopoietic cell-derived and non-hematopoietic cell-derived interleukin-17s. *Microbiology and immunology* 2018;62:1-13.
135. Korn T, Bettelli E, Gao W, et al. IL-23 initiates an alternative pathway to induce proinflammatory T(H)17 cells. *Nature* 2007;448:484-487.
136. Abusleme L, Moutsopoulos NM. IL-17: overview and role in oral immunity and microbiome. *Oral diseases* 2017;23:854-865.
137. Dutzan N, Abusleme L, Bridgeman H, et al. On-going Mechanical Damage from Mastication Drives Homeostatic Th17 Cell Responses at the Oral Barrier. *Immunity* 2017;46:133-147.
138. Yu JJ, Ruddy MJ, Wong GC, et al. An essential role for IL-17 in preventing pathogen-initiated bone destruction: recruitment of neutrophils to inflamed bone requires IL-17 receptor-dependent signals. *Blood* 2007;109:3794-3802.
139. Awang RA, Lappin DF, MacPherson A, et al. Clinical associations between IL-17 family cytokines and periodontitis and potential differential roles for IL-17A and IL-17E in periodontal immunity. *Inflammation research : official journal of the European Histamine Research Society [et al]* 2014;63:1001-1012.
140. Kadkhodazadeh M, Baghani Z, Ebadian AR, Youssefi N, Mehdizadeh AR, Azimi N. IL-17 gene polymorphism is associated with chronic periodontitis and peri-implantitis in Iranian patients: a cross-sectional study. *Immunological investigations* 2013;42:156-163.
141. Sakkas LI, Zafiriou E, Bogdanos DP. Mini Review: New Treatments in Psoriatic Arthritis. Focus on the IL-23/17 Axis. *Frontiers in pharmacology* 2019;10:872.
142. Schenkein HA, Koertge TE, Brooks CN, Sabatini R, Purkall DE, Tew JG. IL-17 in sera from patients with aggressive periodontitis. *Journal of dental research* 2010;89:943-947.
143. van Bezooijen RL, ten Dijke P, Papapoulos SE, Lowik CW. SOST/sclerostin, an osteocyte-derived negative regulator of bone formation. *Cytokine & growth factor reviews* 2005;16:319-327.

144. Poole KE, van Bezooijen RL, Loveridge N, et al. Sclerostin is a delayed secreted product of osteocytes that inhibits bone formation. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 2005;19:1842-1844.
145. McNulty MS, Bedell VM, Greenwood TM, Craig TA, Ekker SC, Kumar R. Expression of sclerostin in the developing zebrafish (*Danio rerio*) brain and skeleton. *Gene expression patterns: GEP* 2012;12:228-235.
146. van Bezooijen RL, Roelen BA, Visser A, et al. Sclerostin is an osteocyte-expressed negative regulator of bone formation, but not a classical BMP antagonist. *The Journal of experimental medicine* 2004;199:805-814.
147. Pearce JJ, Penny G, Rossant J. A mouse cerberus/Dan-related gene family. *Developmental biology* 1999;209:98-110.
148. Kusu N, Laurikkala J, Imanishi M, et al. Sclerostin is a novel secreted osteoclast-derived bone morphogenetic protein antagonist with unique ligand specificity. *The Journal of biological chemistry* 2003;278:24113-24117.
149. Winkler DG, Sutherland MK, Geoghegan JC, et al. Osteocyte control of bone formation via sclerostin, a novel BMP antagonist. *The EMBO journal* 2003;22:6267-6276.
150. Li J, Sarosi I, Cattley RC, et al. Dkk1-mediated inhibition of Wnt signaling in bone results in osteopenia. *Bone* 2006;39:754-766.
151. Ishibashi H, Crittenden DB, Miyauchi A, et al. Romosozumab increases bone mineral density in postmenopausal Japanese women with osteoporosis: A phase 2 study. *Bone* 2017;103:209-215.
152. Chen H, Xu X, Liu M, et al. Sclerostin antibody treatment causes greater alveolar crest height and bone mass in an ovariectomized rat model of localized periodontitis. *Bone* 2015;76:141-148.
153. Chicheportiche Y, Bourdon PR, Xu H, et al. TWEAK, a new secreted ligand in the tumor necrosis factor family that weakly induces apoptosis. *The Journal of biological chemistry* 1997;272:32401-32410.
154. Haile WB, Echeverry R, Wu J, Yepes M. The interaction between tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis and its receptor fibroblast growth factor-inducible 14 promotes the recruitment of neutrophils into the ischemic brain. *Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 2010;30:1147-1156.
155. Vincent C, Findlay DM, Welldon KJ, et al. Pro-inflammatory cytokines TNF-related weak inducer of apoptosis (TWEAK) and TNF $\alpha$  induce the mitogen-activated protein kinase (MAPK)-dependent expression of sclerostin in human osteoblasts. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2009;24:1434-1449.
156. Du YY, Zhao YX, Liu YP, Liu W, Wang MM, Yuan CM. Regulatory Tweak/Fn14 signaling pathway as a potent target for controlling bone loss. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie* 2015;70:170-173.
157. Hosokawa Y, Hosokawa I, Ozaki K, Nakae H, Matsuo T. Proinflammatory effects of tumour necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) on human gingival fibroblasts. *Clinical and experimental immunology* 2006;146:540-549.
158. Wiley SR, Cassiano L, Lofton T, et al. A novel TNF receptor family member binds TWEAK and is implicated in angiogenesis. *Immunity* 2001;15:837-846.
159. Mittal A, Bhatnagar S, Kumar A, et al. The TWEAK-Fn14 system is a critical regulator of denervation-induced skeletal muscle atrophy in mice. *The Journal of cell biology* 2010;188:833-849.

160. Ucer0 AC, Berzal S, Ocana-Salceda C, et al. A polymeric nanomedicine diminishes inflammatory events in renal tubular cells. *PloS one* 2013;8:e51992.
161. Dohi T, Borodovsky A, Wu P, et al. TWEAK/Fn14 pathway: a nonredundant role in intestinal damage in mice through a TWEAK/intestinal epithelial cell axis. *Gastroenterology* 2009;136:912-923.
162. Park MC, Chung SJ, Park YB, Lee SK. Relationship of serum TWEAK level to cytokine level, disease activity, and response to anti-TNF treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Scandinavian journal of rheumatology* 2008;37:173-178.
163. Park JS, Kwok SK, Lim MA, et al. TWEAK promotes osteoclastogenesis in rheumatoid arthritis. *The American journal of pathology* 2013;183:857-867.
164. Maecker H, Varfolomeev E, Kischkel F, et al. TWEAK attenuates the transition from innate to adaptive immunity. *Cell* 2005;123:931-944.
165. Jakubowski A, Ambrose C, Parr M, et al. TWEAK induces liver progenitor cell proliferation. *The Journal of clinical investigation* 2005;115:2330-2340.
166. Abu-Amer Y. NF-kappaB signaling and bone resorption. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2013;24:2377-2386.
167. Kataria NG, Bartold PM, Dharmapatni AA, Atkins GJ, Holding CA, Haynes DR. Expression of tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) and its receptor, fibroblast growth factor-inducible 14 protein (Fn14), in healthy tissues and in tissues affected by periodontitis. *Journal of periodontal research* 2010;45:564-573.
168. Yakar N, Guncu GN, Akman AC, Pinar A, Karabulut E, Nohutcu RM. Evaluation of gingival crevicular fluid and peri-implant crevicular fluid levels of sclerostin, TWEAK, RANKL and OPG. *Cytokine* 2019;113:433-439.
169. Nakashima T, Kobayashi Y, Yamasaki S, et al. Protein expression and functional difference of membrane-bound and soluble receptor activator of NF-kappaB ligand: modulation of the expression by osteotropic factors and cytokines. *Biochemical and biophysical research communications* 2000;275:768-775.
170. Walsh MC, Choi Y. Biology of the RANKL-RANK-OPG System in Immunity, Bone, and Beyond. *Frontiers in immunology* 2014;5:511.
171. Baud'huin M, Duplomb L, Teletchea S, et al. Osteoprotegerin: multiple partners for multiple functions. *Cytokine & growth factor reviews* 2013;24:401-409.
172. Knoop KA, Butler BR, Kumar N, Newberry RD, Williams IR. Distinct developmental requirements for isolated lymphoid follicle formation in the small and large intestine: RANKL is essential only in the small intestine. *The American journal of pathology* 2011;179:1861-1871.
173. Kajiya M, Giro G, Taubman MA, Han X, Mayer MP, Kawai T. Role of periodontal pathogenic bacteria in RANKL-mediated bone destruction in periodontal disease. *Journal of oral microbiology* 2010;2.
174. Han X, Lin X, Seliger AR, Eastcott J, Kawai T, Taubman MA. Expression of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand by B cells in response to oral bacteria. *Oral microbiology and immunology* 2009;24:190-196.
175. Kobayashi-Sakamoto M, Hirose K, Isogai E, Chiba I. NF-kappaB-dependent induction of osteoprotegerin by Porphyromonas gingivalis in endothelial cells. *Biochemical and biophysical research communications* 2004;315:107-112.
176. Wara-aswapati N, Surarit R, Chayasodom A, Boch JA, Pitiphat W. RANKL upregulation associated with periodontitis and Porphyromonas gingivalis. *Journal of periodontology* 2007;78:1062-1069.

177. Cesar-Neto JB, Duarte PM, de Oliveira MC, Tambeli CH, Sallum EA, Nociti FH, Jr. Smoking modulates interleukin-6:interleukin-10 and RANKL:osteoprotegerin ratios in the periodontal tissues. *Journal of periodontal research* 2007;42:184-191.
178. Bostanci N, Ilgenli T, Emingil G, et al. Differential expression of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and osteoprotegerin mRNA in periodontal diseases. *Journal of periodontal research* 2007;42:287-293.
179. de Paula Eduardo C, de Freitas PM, Esteves-Oliveira M, et al. Laser phototherapy in the treatment of periodontal disease. A review. *Lasers in medical science* 2010;25:781-792.
180. Low SB, Mott A. Laser technology to manage periodontal disease: a valid concept? *The journal of evidence-based dental practice* 2014;14 Suppl:154-159.
181. Moritz A, Gutknecht N, Doertbudak O, et al. Bacterial reduction in periodontal pockets through irradiation with a diode laser: a pilot study. *Journal of clinical laser medicine & surgery* 1997;15:33-37.
182. Hakki SS, Bozkurt SB. Effects of different setting of diode laser on the mRNA expression of growth factors and type I collagen of human gingival fibroblasts. *Lasers in medical science* 2012;27:325-331.
183. Cobb CM. Lasers in periodontics: a review of the literature. *Journal of periodontology* 2006;77:545-564.
184. Offenbacher S, Heasman PA, Collins JG. Modulation of host PGE2 secretion as a determinant of periodontal disease expression. *Journal of periodontology* 1993;64:432-444.
185. Taba M, Jr., Kinney J, Kim AS, Giannobile WV. Diagnostic biomarkers for oral and periodontal diseases. *Dental clinics of North America* 2005;49:551-571, vi.
186. Üstün K, Erciyas K, Sezer U, et al. Clinical and biochemical effects of 810 nm diode laser as an adjunct to periodontal therapy: a randomized split-mouth clinical trial. *Photomedicine and laser surgery* 2014;32:61-66.
187. Zingale J, Harpenau L, Chambers D, Lundergan W. Effectiveness of root planing with diode laser curettage for the treatment of periodontitis. *Journal of the California Dental Association* 2012;40:786-793.
188. Dukić W, Bago I, Aurer A, Roguljić M. Clinical effectiveness of diode laser therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment: a randomized clinical study. *Journal of periodontology* 2013;84:1111-1117.
189. Matarese G, Ramaglia L, Ciccì M, Cordasco G, Isola G. The Effects of Diode Laser Therapy as an Adjunct to Scaling and Root Planing in the Treatment of Aggressive Periodontitis: A 1-Year Randomized Controlled Clinical Trial. *Photomedicine and laser surgery* 2017;35:702-709.
190. Balasubramaniam AS, Thomas LJ, Ramakrishnanan T, Ambalavanan N. Short-term effects of nonsurgical periodontal treatment with and without use of diode laser (980 nm) on serum levels of reactive oxygen metabolites and clinical periodontal parameters in patients with chronic periodontitis: a randomized controlled trial. *Quintessence international (Berlin, Germany : 1985)* 2014;45:193-201.
191. De Micheli G, de Andrade AK, Alves VT, Seto M, Pannuti CM, Cai S. Efficacy of high intensity diode laser as an adjunct to non-surgical periodontal treatment: a randomized controlled trial. *Lasers in medical science* 2011;26:43-48.
192. Lin J, Bi L, Wang L, et al. Gingival curettage study comparing a laser treatment to hand instruments. *Lasers in medical science* 2011;26:7-11.
193. Peplow PV, Chung TY, Baxter GD. Laser photobiomodulation of wound healing: a review of experimental studies in mouse and rat animal models. *Photomedicine and laser surgery* 2010;28:291-325.

194. Newman MG, Socransky SS, Savitt ED, Propas DA, Crawford A. Studies of the microbiology of periodontosis. *Journal of periodontology* 1976;47:373-379.
195. Loe H. The Gingival Index, the Plaque Index and the Retention Index Systems. *Journal of periodontology* 1967;38:Suppl:610-616.
196. Darany DG, Beck FM, Walters JD. The relationship of gingival fluid leukocyte elastase activity to gingival fluid flow rate. *Journal of periodontology* 1992;63:743-747.
197. Giannopoulou C, Andersen E, Demeurisse C, Cimasoni G. Neutrophil elastase and its inhibitors in human gingival crevicular fluid during experimental gingivitis. *Journal of dental research* 1992;71:359-363.
198. Griffiths GS, Sterne JA, Wilton JM, Eaton KA, Johnson NW. Associations between volume and flow rate of gingival crevicular fluid and clinical assessments of gingival inflammation in a population of British male adolescents. *Journal of clinical periodontology* 1992;19:464-470.
199. Kowashi Y, Jaccard F, Cimasoni G. Sulcular polymorphonuclear leucocytes and gingival exudate during experimental gingivitis in man. *Journal of periodontal research* 1980;15:151-158.
200. Griffiths GS, Moulson AM, Petrie A, James IT. Evaluation of osteocalcin and pyridinium crosslinks of bone collagen as markers of bone turnover in gingival crevicular fluid during different stages of orthodontic treatment. *Journal of clinical periodontology* 1998;25:492-498.
201. Hancock EB, Cray RJ, O'Leary TJ. The relationship between gingival crevicular fluid and gingival inflammation. A clinical and histologic study. *Journal of periodontology* 1979;50:13-19.
202. Villela B, Cogen RB, Bartolucci AA, Birkedal-Hansen H. Collagenolytic activity in crevicular fluid from patients with chronic adult periodontitis, localized juvenile periodontitis and gingivitis, and from healthy control subjects. *Journal of periodontal research* 1987;22:381-389.
203. Persson GR, Page RC. Effect of sampling time and repetition on gingival crevicular fluid and aspartate aminotransferase activity. *Journal of periodontal research* 1990;25:236-242.
204. Loe H, Silness J. Periodontal Disease In Pregnancy. I. Prevalence And Severity. *Acta odontologica Scandinavica* 1963;21:533-551.
205. Lam J, Takeshita S, Barker JE, Kanagawa O, Ross FP, Teitelbaum SL. TNF- $\alpha$  induces osteoclastogenesis by direct stimulation of macrophages exposed to permissive levels of RANK ligand. *The Journal of clinical investigation* 2000;106:1481-1488.
206. Silva N, Dutzan N, Hernandez M, et al. Characterization of progressive periodontal lesions in chronic periodontitis patients: levels of chemokines, cytokines, matrix metalloproteinase-13, periodontal pathogens and inflammatory cells. *Journal of clinical periodontology* 2008;35:206-214.
207. Yetkin Ay Z, Sütçü R, Uskun E, Bozkurt FY, Berker E. The impact of the IL-11:IL-17 ratio on the chronic periodontitis pathogenesis: a preliminary report. *Oral diseases* 2009;15:93-99.
208. Cicek Ari V, Ilarslan YD, Erman B, et al. Statins and IL-1 $\beta$ , IL-10, and MPO Levels in Gingival Crevicular Fluid: Preliminary Results. *Inflammation* 2016;39:1547-1557.
209. Pirim Gorgun E, Toker H, Korkmaz EM, Poyraz O. IL-6 and IL-10 gene polymorphisms in patients with aggressive periodontitis: effects on GCF, serum and clinic parameters. *Brazilian oral research* 2017;31:e12.

210. Becerik S, Öztürk V, Atmaca H, Atilla G, Emingil G. Gingival crevicular fluid and plasma acute-phase cytokine levels in different periodontal diseases. *Journal of periodontology* 2012;83:1304-1313.
211. Rezaei Esfahrood Z, Yadegari Z, Veysari SK, Kadkhodazadeh M. Gingival crevicular fluid levels of sclerostin in chronic periodontitis and healthy subjects. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 2018;44:289-292.
212. Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood* 1996;87:2095-2147.
213. Ebersole JL, Cappelli D. Acute-phase reactants in infections and inflammatory diseases. *Periodontology 2000* 2000;23:19-49.
214. Ertugrul AS, Tekin Y, Talmac AC. Comparing the efficiency of Er,Cr:YSGG laser and diode laser on human  $\beta$ -defensin-1 and IL-1 $\beta$  levels during the treatment of generalized aggressive periodontitis and chronic periodontitis. *Journal of cosmetic and laser therapy : official publication of the European Society for Laser Dermatology* 2017;19:409-417.
215. Chiang CP, Hsieh O, Tai WC, Chen YJ, Chang PC. Clinical outcomes of adjunctive indocyanine green-diode lasers therapy for treating refractory periodontitis: A randomized controlled trial with in vitro assessment. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi* 2020;119:652-659.
216. Scarel-Caminaga RM, Trevilatto PC, Souza AP, Brito RB, Camargo LE, Line SR. Interleukin 10 gene promoter polymorphisms are associated with chronic periodontitis. *Journal of clinical periodontology* 2004;31:443-448.
217. Yamazaki K, Tabeta K, Nakajima T, et al. Interleukin-10 gene promoter polymorphism in Japanese patients with adult and early-onset periodontitis. *Journal of clinical periodontology* 2001;28:828-832.
218. Turner DM, Williams DM, Sankaran D, Lazarus M, Sinnott PJ, Hutchinson IV. An investigation of polymorphism in the interleukin-10 gene promoter. *European journal of immunogenetics : official journal of the British Society for Histocompatibility and Immunogenetics* 1997;24:1-8.
219. Katz Y, Nadiv O, Beer Y. Interleukin-17 enhances tumor necrosis factor alpha-induced synthesis of interleukins 1,6, and 8 in skin and synovial fibroblasts: a possible role as a "fine-tuning cytokine" in inflammation processes. *Arthritis and rheumatism* 2001;44:2176-2184.
220. Takahashi K, Azuma T, Motohira H, Kinane DF, Kitetsu S. The potential role of interleukin-17 in the immunopathology of periodontal disease. *Journal of clinical periodontology* 2005;32:369-374.
221. Fossiez F, Banchereau J, Murray R, Van Kooten C, Garrone P, Lebecque S. Interleukin-17. *International reviews of immunology* 1998;16:541-551.
222. Pradeep AR, Hadge P, Chowdhry S, Patel S, Happy D. Exploring the role of Th1 cytokines: interleukin-17 and interleukin-18 in periodontal health and disease. *Journal of oral science* 2009;51:261-266.
223. Giannopoulou C, Cappuyens I, Cancela J, Cionca N, Mombelli A. Effect of photodynamic therapy, diode laser, and deep scaling on cytokine and acute-phase protein levels in gingival crevicular fluid of residual periodontal pockets. *Journal of periodontology* 2012;83:1018-1027.
224. Zhao L, Zhou Y, Xu Y, Sun Y, Li L, Chen W. Effect of non-surgical periodontal therapy on the levels of Th17/Th1/Th2 cytokines and their transcription factors in Chinese chronic periodontitis patients. *Journal of clinical periodontology* 2011;38:509-516.
225. Mistry A, Pereira R, Kini V, Padhye A. Effect of Combined Therapy Using Diode Laser and Photodynamic Therapy on Levels of IL-17 in Gingival Crevicular Fluid in Patients With Chronic Periodontitis. *Journal of lasers in medical sciences* 2016;7:250-255.

226. Koenders MI, Kolls JK, Oppers-Walgreen B, et al. Interleukin-17 receptor deficiency results in impaired synovial expression of interleukin-1 and matrix metalloproteinases 3, 9, and 13 and prevents cartilage destruction during chronic reactivated streptococcal cell wall-induced arthritis. *Arthritis and rheumatism* 2005;52:3239-3247.
227. Lubberts E, Koenders MI, Oppers-Walgreen B, et al. Treatment with a neutralizing anti-murine interleukin-17 antibody after the onset of collagen-induced arthritis reduces joint inflammation, cartilage destruction, and bone erosion. *Arthritis and rheumatism* 2004;50:650-659.
228. Ju JH, Cho ML, Jhun JY, et al. Oral administration of type-II collagen suppresses IL-17-associated RANKL expression of CD4+ T cells in collagen-induced arthritis. *Immunology letters* 2008;117:16-25.
229. Kotake S, Udagawa N, Hakoda M, et al. Activated human T cells directly induce osteoclastogenesis from human monocytes: possible role of T cells in bone destruction in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis and rheumatism* 2001;44:1003-1012.
230. Takahashi S, Fukuda M, Mitani A, et al. Follicular dendritic cell-secreted protein is decreased in experimental periodontitis concurrently with the increase of interleukin-17 expression and the Rankl/Opg mRNA ratio. *Journal of periodontal research* 2014;49:390-397.
231. Beklen A, Ainola M, Hukkanen M, Grگان C, Sorsa T, Konttinen YT. MMPs, IL-1, and TNF are regulated by IL-17 in periodontitis. *Journal of dental research* 2007;86:347-351.
232. Dutzan N, Gamonal J, Silva A, Sanz M, Vernal R. Over-expression of forkhead box P3 and its association with receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand, interleukin (IL) -17, IL-10 and transforming growth factor-beta during the progression of chronic periodontitis. *Journal of clinical periodontology* 2009;36:396-403.
233. Lerner UH. New Molecules In The Tumor Necrosis Factor Ligand And Receptor Superfamilies With Importance For Physiological And Pathological Bone Resorption. *Critical reviews in oral biology and medicine : an official publication of the American Association of Oral Biologists* 2004;15:64-81.
234. Teitelbaum SL. Bone resorption by osteoclasts. *Science (New York, NY)* 2000;289:1504-1508.
235. Mogi M, Otogoto J, Ota N, Togari A. Differential expression of RANKL and osteoprotegerin in gingival crevicular fluid of patients with periodontitis. *Journal of dental research* 2004;83:166-169.
236. Vernal R, Chaparro A, Graumann R, Puente J, Valenzuela MA, Gamonal J. Levels of cytokine receptor activator of nuclear factor kappa B ligand in gingival crevicular fluid in untreated chronic periodontitis patients. *Journal of periodontology* 2004;75:1586-1591.
237. Kawasaki K, Takahashi T, Yamaguchi M, Kasai K. Effects of aging on RANKL and OPG levels in gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement. *Orthodontics & craniofacial research* 2006;9:137-142.
238. Lu HK, Chen YL, Chang HC, Li CL, Kuo MY. Identification of the osteoprotegerin/receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand system in gingival crevicular fluid and tissue of patients with chronic periodontitis. *Journal of periodontal research* 2006;41:354-360.

239. Bostanci N, Ilgenli T, Emingil G, et al. Differential expression of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and osteoprotegerin mRNA in periodontal diseases. *Journal of periodontal research* 2007;42:287-293.
240. Hassan SH, El-Refai MI, Ghallab NA, Kasem RF, Shaker OG. Effect of periodontal surgery on osteoprotegerin levels in gingival crevicular fluid, saliva, and gingival tissues of chronic periodontitis patients. *Disease markers* 2015;2015:341259.
241. Segarra-Vidal M, Guerra-Ojeda S, Vallés LS, et al. Effects of photodynamic therapy in periodontal treatment: A randomized, controlled clinical trial. *Journal of clinical periodontology* 2017;44:915-925.
242. Sakata M, Shiba H, Komatsuzawa H, et al. Expression of osteoprotegerin (osteoclastogenesis inhibitory factor) in cultures of human dental mesenchymal cells and epithelial cells. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 1999;14:1486-1492.
243. Cimasoni G. Crevicular fluid updated. *Monographs in oral science* 1983;12:lil-vii, 1-152.
244. Offenbacher S, Odle BM, Van Dyke TE. The use of crevicular fluid prostaglandin E2 levels as a predictor of periodontal attachment loss. *Journal of periodontal research* 1986;21:101-112.
245. Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, Lacey DL, Boyle WJ, Riggs BL. The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2000;15:2-12.
246. Ginaldi L, De Martinis M. Osteoimmunology and Beyond. *Current medicinal chemistry* 2016;23:3754-3774.
247. Perper SJ, Browning B, Burkly LC, et al. TWEAK is a novel arthritogenic mediator. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)* 2006;177:2610-2620.
248. Kaptein A, Jansen M, Dilaver G, et al. Studies on the interaction between TWEAK and the death receptor WSL-1/TRAMP (DR3). *FEBS letters* 2000;485:135-141.
249. Schwartz N, Michaelson JS, Putterman C. Lipocalin-2, TWEAK, and other cytokines as urinary biomarkers for lupus nephritis. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2007;1109:265-274.
250. Dzink JL, Tanner AC, Haffajee AD, Socransky SS. Gram negative species associated with active destructive periodontal lesions. *Journal of clinical periodontology* 1985;12:648-659.
251. Pei J, Fan L, Nan K, et al. Excessive Activation of TLR4/NF- $\kappa$ B Interactively Suppresses the Canonical Wnt/ $\beta$ -catenin Pathway and Induces SANFH in SD Rats. *Scientific reports* 2017;7:11928.
252. Napimoga MH, Nametala C, da Silva FL, et al. Involvement of the Wnt- $\beta$ -catenin signalling antagonists, sclerostin and dickkopf-related protein 1, in chronic periodontitis. *Journal of clinical periodontology* 2014;41:550-557.



