



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**GENERALİZE AGRESİF PERİODONTİTİSLİ
BİREYLERDE DÜŞÜK DOZ LASER
UYGULAMASININ VE/VEYA AZİTROMİSİN
TEDAVİSİNİN DİŞ ETİ OLUĞU SIVISI
RANKL/OPG ORANI VE IL-1 α DÜZEYLERİNE
ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Malike ASLAN KEHRİBAR

DOKTORA TEZİ

Doç. Dr. Esra BALTACIOĞLU

TRABZON-2013

ONAY

Bu tez Doktora Tezi Standartlarına Uygun Bulunmuştur.

Prof. Dr. Hasan DİNÇ

Periodontoloji Anabilim Dalı Başkanı

..........

Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Periodontoloji Anabilim Dalı Doktora öğrencisi Malike ASLAN KEHRİBAR'ın hazırladığı “Generalize Agresif Periodontitisli Bireylerde Düşük Doz Laser Uygulamasının ve/veya Azitromisin Tedavisinin Diş Eti Oluğu Sıvısı RANKL/OPG Oranı ve IL-1 α Düzeylerine Etkisinin Değerlendirilmesi” başlıklı tez KTÜ Lisansüstü Eğitim - Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca kapsam ve bilimsel kalite yönünden değerlendirilerek Yüksek Lisans/Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman Doç. Dr. Esra BALTACIOĞLU

Yüksek Lisans/Doktora Sınavı Jüri Üyeleri

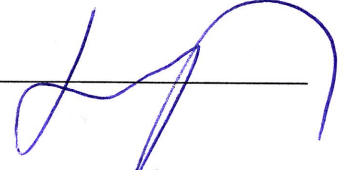
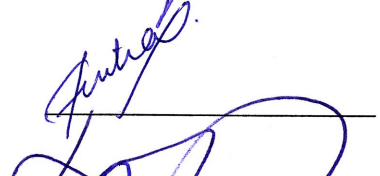
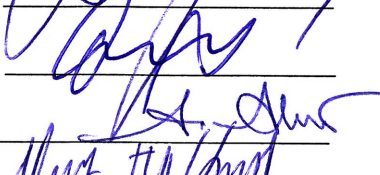
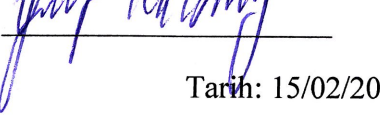
Prof. Dr. Feriha ÇAĞLAYAN

Doç. Dr. Esra BALTACIOĞLU

Doç. Dr. Cenk Fatih ÇANAKÇI

Doç. Dr. Ahmet ALVER

Yrd. Doç. Dr. Y. Tolga KORKMAZ





Tarih: 15/02/2013

Bu tez KTÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun / / tarih ve ... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

.....
Prof. Dr. Ahmet KALKAN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

BEYAN

Bu tez çalışmasının KTÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü tez yazım kılavuzu standartlarına uygun olarak yazıldığını, tezin akademik ve etik kurallara bağlı kalınarak gerçekleştirilmiş özgün bir bilimsel araştırma eserim olduğunu, tezde yer alan ve bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve kaynakların kaynaklar listesinde yer aldığını, tezin çalışılması ve yazımı aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih:

Malike ASLAN KEHRİBAR

İthaf

Serüvenimin diplomasız kahramanlarına; anneme, babama

ve

“Yol arkadaşım” a

TEŞEKKÜR

Mesleğine olan tutkusunu, yeteneğini ve özgüvenini hayranlıkla izlediğim, her daim yaşantısıyla, dürüstlüğün ve güvenilirliğin bütün vasıflardan önce geldiğini hatırlatan, büyük şansım, çok kıymetli hocam Doç. Dr. Esra BALTACIOĞLU'na bütün emekleri ve özverisi için sonsuz teşekkürü bir borç bilirim.

Doktora eğitimim sırasında kısa bir dönem de olsa çalışma fırsatı bulduğum değerli hocalarım Prof. Dr. Varol ÇANAKÇI, Prof. Dr. Recep ORBAK ve Doç. Dr. Cenk Fatih ÇANAKÇI'ya,

Tezimin laboratuvar aşamasındaki özverili çalışmalarından ötürü kıymetli hocalarım Doç. Dr. Ahmet ALVER ve Yrd. Doç. Dr. Fulya BALABAN YÜCESAN ile Arş.Gör. Serap ÖZER'e,

Birlikte çalıştığımız süre içerisinde stresli - keyifli tüm anlardaki paylaşımları için; Dr. Dt. Pınar YUVA, Dr. Dt. Özlem SARAÇ ATAGÜN, Dt. Güven AYDIN ve Dt. Mümin YILMAZ'a,

Hayatım boyunca benden hiçbir fedakarlığı esirgemeyen, vazgeçilmezlerim olan canım annem ve babama,

Desteklerini hep yanımda hissettiğim canım ağabeylerim Abdullah ASLAN ve Mümin ASLAN ile kıymetli eşlerine,

Hayatın bana verdiği en güzel hediye, verdiğim kararların en doğrusu, en iyi arkadaşım, biricik dostum, eşim Yüksel'e

Ve son olarak, doktora eğitimim boyunca sağladıkları maddi-manevi destek için TUBİTAK'a

Tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

Dt. Malike ASLAN KEHRİBAR

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
İç Kapak Sayfası	
KABUL ve ONAY	
BEYAN	
İthaf	
TEŞEKKÜR	
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ	xiv
1. ÖZET	1
2. SUMMARY	2
3. GİRİŞ ve AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	6
4.1. Periodontitis	6
4.2. Periodontal Hastalıkların Sınıflandırılması	6
4.2.1. Agresif Periodontitis	7
4.3. Periodontal Hastalık Patogenezi	10
4.4. Periodontal Hastalık Aktivitesi	14
4.5. Diş Eti Oluğu Sıvısı	15
4.6. Periodontal Hastalıklarda Sitokinlerin Rolü	16
4.6.1. İnterlökin-1	18
4.6.1.1. IL-1'in İmmün Sistem ve Hücrel Metabolizma Üzerindeki Etkileri	19

4.6.1.2.	Periodontal Dokular Üzerindeki Etkileri	21
4.6.2.	İnterlökin-6	23
4.6.3.	İnterlökin-8	24
4.6.4.	Tümör Nekrozis Faktör- α	24
4.7.	Osteoimmunoloji	25
4.7.1.	Kemik Metabolizmasının Düzenlenmesinde RANK/RANKL/OPG Eksen	27
4.7.1.1.	RANK, RANKL ve OPG'nin Keşfi	27
4.7.1.2.	RANK, RANKL ve OPG'nin Biyolojisi	28
4.7.2.	Osteoklast Farklılaşması ve Aktivasyonunda RANK/RANKL/OPG Triadı	32
4.7.3.	Periodontal Hastalığın Patogenezinde RANKL ve OPG'nin Etkisi	36
4.7.3.1.	Periodontitisli Dokulardan RANKL ve OPG Ekspresyonu	36
4.7.3.2.	Periodontal Ligament Fibroblastlarından RANKL ve OPG Ekspresyonu	37
4.7.3.3.	Diş Eti Fibroblastlarından RANKL ve OPG Ekspresyonu	38
4.7.3.4.	Periodontal Hastalığın Klinik Şiddetinin Değerlendirilmesinde RANKL/OPG Oranı	40
4.7.4.	RANKL ve OPG Ekspresyonunu İn Vitro Olarak Düzenleyen Faktörler	42
4.7.5.	Periodontal Hastalık ve Sistemik Kemik Kaybı	43
4.8.	Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavi	45
4.9.	Periodontal Hastalıkta Sistemik Antibiyotik Tedavisi	48
4.9.1.	Azitromisin	49
4.9.1.1.	Yapısı ve Etki Mekanizması	49
4.9.1.2.	Periodontal Hastalıklarda Kullanımı	52
4.10.	LASER	54
4.10.1.	Genel Bilgiler	54

4.10.2.	Diş Hekimliğinde Kullanılan LASER Tipleri	58
4.10.2.1.	Argon İyon LASER	58
4.10.2.2.	CO ₂ LASER	58
4.10.2.3.	Nd: YAG LASER	59
4.10.2.4.	Erbiyum LASER	59
4.10.2.5.	Diode LASER	59
4.10.3.	Düşük Doz LASER Tedavisi	59
4.10.3.1.	Genel Bilgiler	59
4.10.3.2.	Biyostimülasyonun Mekanizması	61
4.10.3.3.	Periodontolojide Düşük Doz LASER Tedavisi Uygulamaları	62
4.10.3.4.	Düşük Doz LASER'in Kemik Metabolizması ve Kemik Yıkımı Üzerindeki Etkisi	64
5.	BİREYLER ve YÖNTEM	66
5.1.	Çalışma Gruplarının Belirlenmesi	66
5.1.1.	Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	66
5.1.2.	Çalışma Gruplarının Seçimi	66
5.1.2.1.	Generalize Agresif Periodontitis Grupları	66
5.1.2.2.	Kontrol Grubu	67
5.1.3.	Hastaların Periodontal Durumlarının Belirlenmesi	67
5.1.3.1.	Periodontal Cep Derinliği ve Klinik Ataşman Düzeyi Ölçümleri	67
5.1.3.2.	Gingival İndeks	68
5.1.3.3.	Kanama İndeksi	68
5.1.3.4.	Plak İndeksi	68
5.1.3.5.	Radyografik Değerlendirmeler	68
5.1.4.	Örnekleme İşlemleri	68
5.1.4.1.	Örnek Alınacak Dişlerin Tespiti	68

5.1.4.2.	Diş Eti Oluğu Sıvısı Örnekleri	69
5.1.5.	Araştırma Planı	69
5.1.5.1.	Tedavi Planı	69
5.2.	Laboratuvar Çalışmaları	73
5.2.1.	Diş Eti Oluğu Sıvısı Örneklerinin Analizi	73
5.2.1.1.	RANKL Düzeyinin Belirlenmesi	73
5.2.1.2.	OPG Düzeyinin Belirlenmesi	74
5.2.1.3.	IL-1 α Düzeyinin Belirlenmesi	74
5.3.	İstatistiksel Yöntem	75
6.	BULGULAR	76
6.1.	Demografik Bulgular	76
6.2.	Klinik Bulgular	78
6.3.	Laboratuvar Bulguları	81
6.4.	Korelasyonlar	90
7.	TARTIŞMA	99
8.	SONUÇLAR ve ÖNERİLER	123
9.	KAYNAKLAR	126
10.	EKLER	156
10.1.	EK 1. Aydınlatılmış Hasta Onam Formu	157
11.	ETİK KURUL ONAYI	164
12.	ÖZGEÇMİŞ	167

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo	sayfa
Tablo 4.1. İnterlökin ailesi	19
Tablo 4.2. İn vitro olarak RANKL ve OPG yapımını düzenleyen faktörler	43
Tablo 6.1. Gruplararası yaş dağılımları	76
Tablo 6.2. Gruplararası cinsiyet dağılımları	77
Tablo 6.3. Klinik bulguların grup içi ve gruplararası karşılaştırılması	79
Tablo 6.4. Diş eti oluğu sıvısı hacminin grup içi ve gruplararası karşılaştırılması	80
Tablo 6.5. RANKL, OPG ve RANKL/OPG düzeylerinin grup içi ve gruplararası karşılaştırılması	84
Tablo 6.6. IL-1 α düzeylerinin grup içi ve gruplararası karşılaştırılması	88
Tablo 6.7. Tüm bireyler için başlangıç klinik parametreler ile laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyonlar	92
Tablo 6.8. Tüm bireyler için 3. ay klinik parametreler ile laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyonlar	93
Tablo 6.9. Kontrol grubu için klinik parametreler ile laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyonlar	94
Tablo 6.10. TAKYD grubu için klinik parametreler ile laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyonlar	94
Tablo 6.11. AZM grubu için klinik parametreler ile laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyonlar	94
Tablo 6.12. DDL grubu için klinik parametreler ile laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyonlar	95

Tablo 6.13.	AZM+DDL grubu için klinik parametreler ile laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyonlar	96
Tablo 6.14.	Tüm bireyler için başlangıç IL-1 α , RANKL, OPG arasındaki korelasyonlar	97
Tablo 6.15.	Tüm bireyler için 3. ay IL-1 α , RANKL, OPG arasındaki korelasyonlar	98

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil		Sayfa
Şekil 4.1.	Periodontal hastalık mekanizması	11
Şekil 4.2.	Osteoimmünolojinin temeli	26
Şekil 4.3.	RANK'ın moleküler yapısı	28
Şekil 4.4.	TNF Ailesinin Üyesi Olan RANKL'ın 3 İzofomu	30
Şekil 4.5.	Osteoklastik farklılaşma	31
Şekil 4.6.	Osteoprotegerin'in moleküler yapısı	32
Şekil 4.7.	RANK/RANKL/OPG Triadı	33
Şekil 4.8.	Osteoklast farklılaşması ve fonksiyonunun düzenlenme mekanizması	34
Şekil 4.9.	RANK/RANKL/OPG etkileşimi	35
Şekil 4.10.	RANK/RANKL/OPG yolu aracılığıyla kemik turnoverı	36
Şekil 4.11.	IL-1 ile uyarılmış PL fibroblastlarındaki RANKL ve OPG ekspresyonu	39
Şekil 4.12.	IL-1 ile uyarılmış diş eti fibroblastlarındaki OPG ekspresyonu	39
Şekil 4.13.	RANKL/OPG oranı ile kemik metabolizması arasındaki ilişki	40
Şekil 4.14.	RANK/RANKL/OPG etkileşiminin osteoklast olgunlaşması üzerine etkisi	41
Şekil 4.15.	Azitromisinin yapısı	49
Şekil 4.16.	Makrolidlerin etki mekanizması	50
Şekil 4.17.	LASER'lerde uyarılmış emisyon	55

Şekil 4.18.	LASER dalga boyları	56
Şekil 4.19.	Işığın madde ile etkileşimi	57
Şekil 4.20.	Işığın dokuda zamana ve güç yoğunluğuna bağlı etkileri	57
Şekil 4.21.	Laser ışığının farklı doku komponentlerindeki absorpsiyon eğrisi	58
Şekil 4.22.	Arndt-Schultz kuralı	61
Şekil 5.1.	Çalışma planı	71
Şekil 5.2.	Ezlaze LASER	72
Şekil 5.3.	Düşük Doz LASER uygulaması	72
Şekil 6.1.	Gruplararası yaş dağılımları	77
Şekil 6.2.	Gruplararası cinsiyet dağılımları	77
Şekil 6.3.	DOS hacminin grup içi ve gruplararası karşılaştırılması	81
Şekil 6.4.	RANKL konsantrasyonunun grup içi ve gruplararası karşılaştırılması	85
Şekil 6.5.	Total RANKL düzeyinin grup içi ve gruplararası karşılaştırılması	85
Şekil 6.6.	OPG konsantrasyonunun grup içi ve gruplararası karşılaştırılması	86
Şekil 6.7.	Total OPG miktarının grup içi ve gruplararası karşılaştırılması	86
Şekil 6.8.	RANKL/OPG oranının grup içi ve gruplararası karşılaştırılması	87
Şekil 6.9.	IL-1 α konsantrasyonunun grup içi ve gruplararası karşılaştırılması	89
Şekil 6.10.	Total IL-1 α düzeyinin gruplararası karşılaştırılması	89

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

AAP	American Academy of Periodontology
<i>A.actinomycescomitans</i>	<i>Aggregatibacter actinomycescomitans</i>
AlGaAs	Alüminyum:Galyum:Arsenid
ATP	Adenozin trifosfat
AP	Agresif Periodontitis
AZM	Azitromisin
b-FGF	Temel fibroblast büyüme faktörü
BKYD	Bölgesel diş yüzey temizliği ve kök yüzey düzleştirilmesi
c-fms	M-CSF reseptörü
COX	Siklooksijenaz
CRP	C-reaktif protein
CTX	C-terminal telopeptide
D3(25OHD)	25-hidroksivitamin
DDL	Düşük Doz Lazer
DOS	Diş eti oluğu sıvısı
Er,Cr:YSGG	Erbium Chromium: Yittrium, Scandium,Gallium, Garnet
Er:YAG	Erbium: yttrium aluminum garnet
GAP	Generalize Agresif Periodontitis
ICAM	İntrasellüler adezyon molekülü
ICTP	Tip I kollagen telopeptid

IGF	İnsülin benzeri büyüme faktörü
IFN- γ	İnterferon γ
Ig	İmmunoglobulin
IL-1Ra	IL-1 reseptör antagonisti
kDa	Kilo dalton
KP	Kronik Periodontitis
KYD	Kök yüzey düzleştirme
LASER	Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation
LPS	Lipopolisakkarit
M-CSF	Makrofaj koloni stimüle edici faktör
MIC	Minimal inhibitör konsantrasyon
MMP	Matriks metalloproteinaz
NADH	Nikotinamid adenin dinükleotid
NAP-1	Nötrofil aktive edici peptit-1
Nd:YAG	Neodymium: yttrium aluminum garnet
NF-κB	Nükleer faktör kappa beta
OPG	Osteoprotegerin
PDGF	Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
PGE₂	Prostaglandin E2
<i>P.gingivalis</i>	<i>Porphyromonas gingivalis</i>
PKA	Protein kinaz A
PL	Periodontal ligament

PMNL	Polimorfonükleer Lökositler
PTH	Paratroid hormon
RANK	Nükleer faktör kappa beta'nın reseptör aktivatörü
RANKL	Nükleer faktör kappa beta'nın reseptör activator ligandı
RANTES	TNF ilişkili aktivasyonca indüklenmiş sitokin
RT-PCR	Reverse transkripsiyon-polimeraz zincir reaksiyonu
TAD	Tüm ağız dezenfeksiyonu
TAKYD	Tüm ağız dış yüzey temizliği ve kök yüzey Düzleştirmesi
<i>T. forshythia</i>	<i>Tannerella forshythia</i>
<i>T. denticola</i>	<i>Treponema denticola</i>
TGF	Transforming büyüme faktörü
Th	Yardımcı T hücre
TIMP	Metalloproteinaz doku inhibitörü
TIR	Toll/Interleukin-1 receptor
TLR	Tool-like reseptör
TNF	Tümör Nekrozis Faktör
TNFSF	Tümör Nekrozis Faktör Süper Ailesi
Tregs	Düzenleyici T hücreler
VEGF	Vasküler endotelyal growth faktör
1α25(OH)$_2$D3	1 α , 25 dihydroxyvitamin D3

1. ÖZET

Generalize Agresif Periodontitisli Bireylerde Düşük Doz Laser Uygulamasının ve/veya Azitromisin Tedavisinin Diş Eti Oluğu Sıvısı RANKL/OPG Oranı ve IL-1 α Düzeylerine Etkisinin Değerlendirilmesi

Bu çalışmanın amacı, generalize agresif periodontitisli (GAP) bireylerde tüm ağız kök yüzey düzleştirme (TAKYD) ile kombine uygulanan azitromisin (AZM) ve/veya düşük doz laser (DDL) tedavisinin diş eti oluğu sıvısı kemik rezorbsiyon parametrelerine olan etkisinin incelenmesidir. Çalışmaya 77 GAP'lı ve 20 periodontal olarak sağlıklı olmak üzere toplam 97 birey dahil edildi. GAP'lı bireyler sadece mekanik tedavi uygulanan TAKYD grubu ve mekanik tedaviye ilave AZM ve/veya DDL uygulanan gruplar [AZM, DDL ve AZM+DDL grupları] olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Klinik periodontal parametreler ve diş eti oluğu sıvısı (DOS) nükleer faktör kappa beta (NF- κ B)'nın reseptör aktivatörü (RANK), onun ligandı RANKL, osteoprotegerin (OPG) ve interlökin (IL) -1 α düzeyleri başlangıçta ve 3.ayda ölçüldü. Klinik parametrelerde başlangıç değerlerinde GAP grupları ile kontroller arasında istatistiksel olarak önemli bir fark saptanmaz iken, 3.ayda genel olarak tedavi gruplarındaki en düşük değerler antibiyotik gruplarında [AZM ve AZM+DDL] gözlemlendi. Osteoimmünolojik parametreler başlangıç değerlerinde GAP grupları ile kontroller arasında istatistiksel olarak önemli bir fark göstermedi (RANKL total hariç). Bununla birlikte; 3.ayda genel olarak tedavi gruplarındaki en yüksek RANKL ve OPG konsantrasyon ve total değerleri laser [DDL ve AZM+DDL] ve antibiyotik gruplarında, en yüksek RANKL/OPG oranı ve en düşük IL-1 α konsantrasyon ve total düzeyleri DDL grubunda gözlemlendi. Tüm klinik parametreler, osteoimmünolojik parametreler ve DOS hacmi arasında istatistiksel olarak önemli pozitif ve negatif yönde ilişkiler gözlemlendi. GAP'ın tedavisinde ilave DDL uygulayımı RANKL düzeylerini arttırırken, IL-1 α düzeylerini azaltmakta, ilave AZM kullanımı OPG düzeylerini arttırmaktadır. Bunun yanı sıra; GAP'de TAKYD ile kombine AZM+DDL tedavisi, ilave klinik ve immünolojik yararlılık göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: Agresif Periodontitis, Biyostimülasyon, Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavi, Düşük Doz Laser, Osteoimmunoloji

2. SUMMARY

The analysis of the effects of low level LASER application and/or azithromycin treatment on the RANKL/OPG ratio and IL-1 α levels in gingival crevicular fluid in individuals with generalized aggressive periodontitis.

The aim of this study is to analyze the effect of low level LASER application and/or azithromycin therapy in combination with full mouth scaling and root planning (FMSRP) on bone resorption parameters gingival crevicular fluid (GCF) in individuals with generalized aggressive periodontitis. Seventy seven patients with generalized aggressive periodontitis and 20 periodontally healthy individuals were included in the study. Patients with periodontitis were divided into 4 groups; the FMSRP group which received only FMSRP therapy and the AZM, DDL, AZM+DDL Groups which received combined low level LASER application and/or azythromycin therapy together with FMSRP. Clinical periodontal parameters and receptor activator of n cleer factor kappa beta (NF- B); (RANK), its ligand RANKL, osteoprotegerin (OPG) and interleukin (IL)-1 α levels in gingival crevicular fluid were measured at the beginning and third month of the therapy. Although no significant differences were found in clinical parameters at the baseline between the generalized aggressive periodontitis groups and control group ($p>0.05$), in general the lowest values were observed in antibiotic groups at the third month. No significant differences were found in osteoimmunological parameters at the baseline between the generalized aggressive periodontitis groups and control group (except RANKL total) ($p>0.05$). However highest RANKL and OPG concentration and total values in LASER [DDL and AZM+DDL] and Antibiotic groups; highest RANKL/OPG ratio and lowest IL-1 α concentration and total values in DDL group were observed at third month. Significant positive and negative correlations between all clinic parameters and osteoimmunologic parameters, GCF volume were observed. Additionally application of DDL in the treatment of GAP increases the RANKL levels while reduces IL-1 α ; use of AZM increases OPG levels. Also, LASER application and azithromycin therapy in combination FMSRP shows that additional clinical and immunological beneficial efficacy.

Key Words: Aggressive periodontitis, Biostimulation, Low level LASER, Non-surgical periodontal treatment, Osteoimmunology

3. GİRİŞ

Generalize agresif periodontitis; bağ dokusu ve alveol kemiğini de içeren destek periodontal dokuların episodik ve hızlı yıkımı nedeniyle erken diş kaybı ile sonuçlanan ve aynı zamanda sistemik semptomlar da gösterebilen periodontal hastalığın özel bir formudur (1). GAP'ın patojenik mekanizmasında periodontopatojenik bakterilerin temel etken olduğu uzun yıllardır bilinmekle birlikte; konağın immün-inflamatuvar yanıtı ve mikroorganizmalar arasındaki kompleks etkileşim, hastalığın kronik periodontitise göre daha şiddetli gelişmesinde önemli rol oynamaktadır (2, 3). GAP'da çevresel, genetik ve sistemik faktörlere bağlı gelişen bu hiper inflamatuvar yanıt, periodontal kemik yıkımdan da sorumlu tutulmaktadır (4,5,6,7).

Konak yanıtının periodontal yıkımındaki rolü oldukça komplekstir ve hala tam olarak aydınlanmamış bir çok mekanizmanın olduğu düşünülmektedir (4,7). Son yıllarda “osteoimmünoloji” olarak ifade edilen ve immün sistem ile kemik metabolizması arasındaki ilişkiyi inceleyen bir kavram ya da araştırma alanı üzerinde yoğunlaşmıştır. Osteoimmünolojinin anlaşılmasının; kemik rezorpsiyonu ile ilgili patolojik mekanizmaların ortaya çıkarılmasına ve tanı ve tedaviye yönelik yeni bakış açılarına olanak sağlayacağı düşünülmektedir (7). Bu kavramdan hareketle, özellikle osteoklast fonksiyonu ile ilişkili periodontitisin de dahil olduğu çeşitli kemik hastalıklarının kontrolünde 3 önemli molekülün keşfi dönüm noktası olmuş, kemik metabolizması ve kemik yıkımı ile ilgili araştırmalar yeni bir boyut kazanmıştır. Bu moleküller: Tümör nekrozis faktör - α (TNF- α) ailesinin üyelerinden olan, NF- $\kappa\beta$ 'nın reseptör aktivatörü RANK, onun ligandı RANKL ve RANKL'ı inhibe eden OPG'dir (8). Aynı zamanda, konağın immün-inflamatuvar yanıtı sonucu ortaya çıkan proinflamatuvar sitokinlerin de periodontal kemik yıkımından sorumlu oldukları düşünülmektedir.

İnterlökin-1, çok sayıda hücreyi, güçlü inflamatuvar ve uyarıcı özellikleri ile etkileyebilen çok fonksiyonlu bir sitokindir (9). İnterlökin-1'in 2 farklı formundan biri olan IL-1 α ; kollojen yıkımı ve osteoklast aktivasyonuna yol açan TNF- α gibi proinflamatuvar mediatörlerin üretimine neden olmaktadır (10).

Periodontal hastalığın diğer formlarında olduğu gibi GAP'ın tedavisinde de önerilen standart tedavi protokolü; mekanik tedavi [diştaşı temizliği ve tüm ağız/bölgesel uygulanan kök yüzey düzleştirilmesi (TAKYD/BKYD) veya periodontal cerrahi], mekanik tedavi ile kombine uygulanan antibiyotik tedavisi ve düzenli aralıklar ile uygulanan destekleyici periodontal tedavi'dir (11). GAP'ın patojenik mekanizmasında önemli rol oynayan virülans özelliği yüksek mikroorganizmaların eliminasyonunda, cerrahi olmayan tedavi ile kombine uygulanan antibiyotiklerin, başarılı tedavi sonuçları son yıllarda yapılan çalışmalarda belirtilmiştir (12-17). Bununla birlikte; bu hastalığın multifaktoriyal yapısı ve zamanla antibiyotiklere karşı direnç gelişmesi gibi nedenlerle, günümüzde GAP'ın tedavisinde farklı antibiyotik tedavi yaklaşımları kullanılmaktadır (18, 19, 20, 21). Azitromisin; periodontitiste kullanımının klinik, mikrobiyolojik ve immünolojik yararlılığı çeşitli araştırmalarda gösterilen, azalid grubu geniş spektrumlu bir antibiyotiktir (22). Aynı zamanda; GAP'daki konak duyarlılığının hastalığın kronik formuna göre daha yüksek olması ve konak ilişkili faktörlerin elimine edilmesindeki güçlülere nedeniyle, GAP'ın tedavisinde farklı kombine tedavilerin uygulanımı son yıllarda daha sık gündeme gelmeye başlamıştır. Düşük doz laser tedavisi, biyostimülasyon olarak da bilinen ve diğer cerrahi olmayan tedavilere göre bazı klinik üstünlükleri kanıtlanmış, güncel tedavi seçeneklerinden biridir (23-26).

Periodontolojideki son gelişmeler, şiddetli periodontal yıkımın gözlendiği ve konak ilişkili faktörler nedeniyle; tedavisi KP'ye göre daha komplike olan GAP'da çeşitli cerrahi olmayan farklı tedavi yaklaşımlarının kombine kullanılmasının yararlı olabileceğine işaret etmektedir (27, 28). GAP'da; TAKYD'ye ilave uygulanan AZM ve/veya DDL tedavilerinin klinik parametreler üzerinde nasıl yararlılık göstereceğinin saptanması alternatif bir tedavi seçeneği olabilir. Aynı zamanda, uygulanan bu tedavilerin RANKL, OPG ve IL-1 α gibi osteoimmünolojik markırlar üzerindeki etkinliğinin araştırılması, GAP'ın tanı ve tedavisine yönelik yeni bir bakış açısı

oluşturacaktır. Literatürde, AZM ve/veya DDL'nin mekanik tedavi üzerindeki klinik ve immünolojik etkisini inceleyen herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmanın amacı; Generalize agresif periodontitisli bireylerde mekanik tedaviye ilave uygulanan AZM ve DDL tedavilerinin dişeti oluğu sıvısındaki RANKL, OPG, IL-1 α düzeylerine ve RANKL/OPG oranına etkisinin incelenmesidir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Periodontitis

Periodontitis; spesifik mikroorganizmaların sebep olduğu ve dişleri destekleyen dokuların harabiyetiyle sonuçlanan kronik, inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığa bağlı olarak periodontal ligament (PL) ve alveol kemiğinde görülen ileri derece hasar sonucu diş kaybı meydana gelmektedir (29). Periodontal dokuların yıkımı, spesifik anaerob gram (-) bakterilerle, immün yanıtı oluşturan hücreler arasındaki etkileşim sonucu gerçekleşir. Hastalığın klinik bulguları; diş etinde meydana gelen renk, şekil ve kıvam değişikliği, sondlamada kanama gibi inflamasyon bulgularının yanı sıra, periodontal cep oluşumu ve/veya diş eti çekilmesiyle birlikte gözlenen ataçman kaybı, kemik kaybı, dişlerde mobilité ve diş kaybı olarak özetlenebilir. Aynı zamanda, periodontitisin histopatolojik özellikleri; periodontal cebe komşu dokularda kronik iltihabi hücre birikimi, kök yüzeyini bağ dokusuna bağlayan kollajen lifler ve alveoler kemikte yıkım, epitelyal ataçmanın apikale migrasyonu olarak tanımlanabilmektedir (30).

4.2. Periodontal Hastalıkların Sınıflandırılması

Periodontal hastalıklar; yaş, biyokimyasal ve immünolojik özellikler, klinik ve radyodiagnostik bulgular, prognoz gibi çok sayıda kriter göz önüne alınarak ve bilimsel ilerlemelere paralel şekilde kapsamı genişletilerek tarihsel süreç içinde farklı şekillerde sınıflandırılmıştır. “American Academy of Periodontology (AAP) ” tarafından 1999 yılında yapılan sınıflandırma günümüzde en geçerli sınıflandırma olarak kabul edilmektedir (31). Bu sınıflandırmaya göre periodontal hastalıklar aşağıdaki şekilde 8 ana başlık altında toplanmıştır (32).

1) Gingival Hastalıklar

Plağa bağlı gingival hastalıklar

Plağa bağlı olmayan gingival lezyonlar

2) Kronik Periodontitis

Lokelize

Generalize

3) Agresif Periodontitis

Lokelize

Generalize

4) Sistemik Hastalıkların Bulgusu Olarak Periodontitisler

5) Nekrotizan Periodontal Hastalıklar

Nekrotizan ülseratif gingivitis

Nekrotizan ülseratif periodontitis

6) Periodonsiyum Apseleri

Gingival apseler

Periodontal apseler

Perikoronar apseler

7) Endodontik Lezyonlarla İlişkili Periodontitisler

Endodontik-periodontal lezyon

Periodontal-endodontik lezyon

Kombine lezyon

8) Gelişimsel veya Edinsel Deformiteler ve Durumlar

Plağa bağlı gingival hastalıkları veya periodontitisi predispoze eden, diş ile ilişkili

Lokelize faktörler

Dişler etrafındaki mukogingival deformiteler ve durumlar

Dişsiz kretlerdeki mukogingival deformiteler ve durumlar

Okluzal travma

4.2.1. Agresif Periodontitis

Agresif periodontitis (AP), sistemik açıdan sağlıklı genç bireylerde görülen, periodontal dokuların hızlı ve şiddetli yıkımı ile karakterize, spesifik bir periodontal hastalıktır. AP'li bireyler, mikrobial, çevresel ve genetik risk faktörlerinin etkisi

altındadır (3,33). Hastalığın etyolojisindeki temel etken patojenik bakteriler olmakla birlikte; konak yanıtındaki değişikliklere bağlı olarak, hastalık bireylerde farklı şiddette ilerleyebilmektedir (34,3).

Hastalığın erken yaşlarda başlaması ve periodontal doku yıkımının şiddetli olması sebebiyle, bu hastalığa karşı meydana gelen konak duyarlılığının nasıl olduğunun tayin edilmesinde; ailesel yatkınlık, gen polimorfizmleri, immün sistem hücrelerinin işleyiş mekanizmaları ve sigara, stres gibi çevresel faktörler odaklı çalışmalardan oluşan birçok derleme yapılmıştır (3,35). Araştırmacılar, AP'li bireylerdeki konak duyarlılığı artışının çevresel faktörlerle etkileşimdeki çeşitli genlerin kombine etkisi sebebiyle olabileceğini tahmin etmektedirler (36).

Agresif periodontitisli bireylerde yapılan genetik incelemeler, hastalığın X'e bağlı dominant ya da otozomal resesif/dominant geçiş gösterdiğini ortaya koymaktadır (37, 38, 33). Otozomal dominant kalıtımda karakteristik olarak tüm jenerasyonlar hastalıktan etkilenirken, otozomal resesif kalıtımda hastalık bütün jenerasyonlarda görülmez. (33). Melnick ve arkadaşları çalışmalarında agresif periodontitisin X'e bağlı olarak dominant kalıtım gösterdiğini, kadın ve erkeklerin hastalıktan etkilenme oranlarının 2:1 olduğunu bildirmişlerdir (39). Vaka raporları ve küçük çaplı çalışmalar bu sonucu desteklerken daha kapsamlı çalışmalar hastalık dağılımının her iki cinsiyette eşit olduğunu rapor etmişlerdir. Bu sebeple cinsiyetler arası farklılık henüz netlik kazanmamıştır (40).

Konak savunma sistemindeki defektler ve mikrobiyal flora arasındaki kompleks etkileşim, periodontal destek dokuların yıkım şiddetini, ilerleme hızını ve tedaviye verilen cevabı etkileyebilmektedir (41). Agresif periodontitiste nötrofil kemotaksisi ve fagositozunda doğal ve/veya kazanılmış defektler üzerine birçok çalışma yapılmış; ancak şiddetli periodontal yıkım mekanizması hala tam olarak açıklanamamıştır (35). Bazı çalışmalarda (42, 43, 35) nötrofil kemotaksisi ile periodontal yıkım arasında korelasyon saptanamazken, diğer bazı çalışmalarda (44, 45) nötrofil kemotaksisinin arttığı sonucuna ulaşılmıştır. Son dönemde elde edilen veriler, nötrofil adezyonunda, enzim salınımında belki de en önemlisi *oksidatif burst*'te artışı ifade eden *hiperaktif nötrofil konsepti*'nin, periodontitisin agresif formlarındaki artmış doku yıkımına sebep olabileceği hipotezini desteklemektedir (3).

Bakteriyel lipopolisakkaritler (LPS), konak hücrelerinden prostoglandin, IL-1 β , TNF- α gibi inflamatuvar mediyatörlerin salgılanmasını uyarırlar. Bu mediyatörlerin bireysel farklılıklara bağlı olarak farklı seviyelerde bulunması, hastalığa olan yatkınlığı etkilemektedir. Konak immün-inflamatuvar cevabının esas düzenleyicileri olarak gösterilen IL-1 β , IL-1 α , TNF- α genlerindeki polimorfizmin AP'e olan yatkınlığı açıklayabileceği düşünülmektedir. IL-1 β (+3953) IL-1 α (-889) gen çiftlerinin AP ile ilgili olduğu ve bu bireylerde IL-1 β ve prostoglandin E2 (PGE₂) düzeylerinde artış gözlemlendiği bildirilmiştir (46, 32).

Puberte öncesinde, sırasında veya sonrasında ortaya çıkabilen AP, lezyonların dağılımına göre lokalize ve generalize olmak üzere ikiye ayrılmıştır:

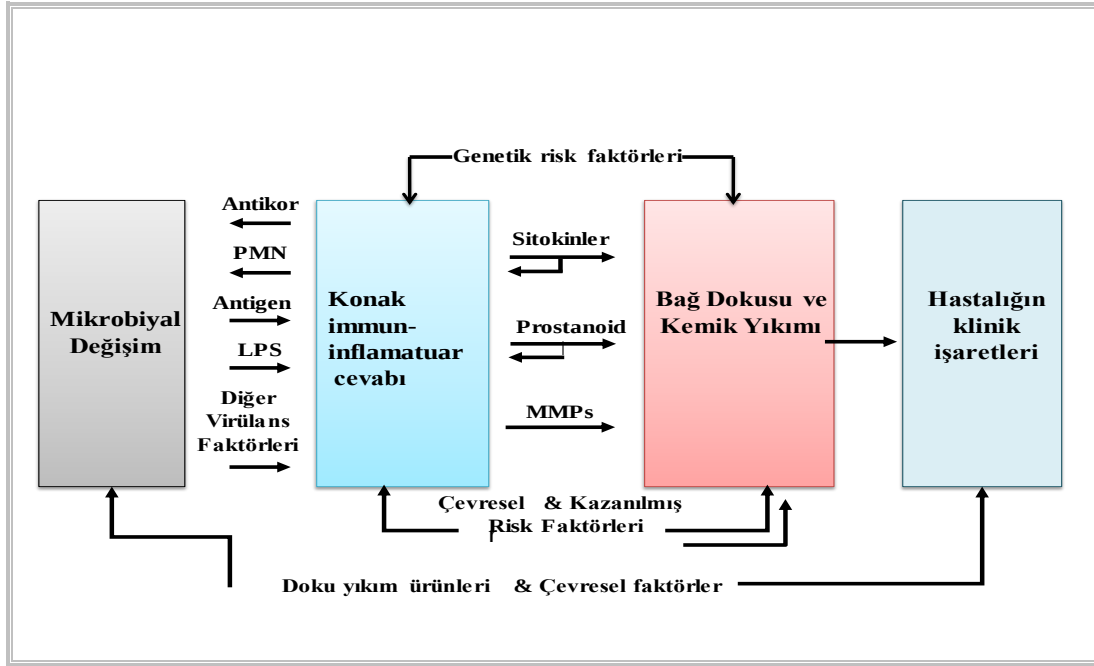
1. Lokalize AP; enfeksiyon ajanlarına karşı güçlü serum antikor yanıtının meydana geldiği, birisi birinci molar diş olmak üzere, en az 2 daimi dişte ataçman ve kemik kaybı ile karakterizedir.
2. Generalize AP; enfeksiyon ajanlarına karşı zayıf serum antikor yanıtının meydana geldiği, 1. molar ve kesici dişler ile birlikte en az 3 daimi diş etkileyen, yaygın ataçman ve kemik kaybı ile karakterizedir (47).

Generalize AP, genel olarak 35 yaş altındaki bireyleri etkilese de, 35 yaşın üstündeki hastalarda da tespit edilmiştir. Bu hastalarda *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A.actinomycetemcomitans*) ve *Porphyromonas gingivalis* (*P.gingivalis*)'in yükselmiş oranlarına ve fagosit anomalilerine rastlanmaktadır (31, 41, 32). Hastalık aktif ve pasif dönemleri içermektedir. Aktif dönemlerin sıklığı ve uzunluğu, periodontal yıkımın miktarı ile doğru orantılıdır. Kemik ve ataçman kaybının görüldüğü aktif dönemlerde, diş eti kırmızı, prolifer ve ülseredir; ayrıca süpürasyon görülebilir. Pasif dönemde ise, sağlıklı, pembe, iltihabi olmayan bir diş eti görüntüsü ile karşılaşılır. Bazı GAP hastalarında kilo kaybı ve mental depresyon gibi sistemik bulgulara da rastlanmıştır (48).

4.3. Periodontal Hastalık Patogenezi

Kronik inflamatuvar bir hastalık olan periodontitisin oluşabilmesi ve ilerleyebilmesi için hastalığa yol açabilecek mikroorganizmaların ortamda bulunması gerekliliği uzun yıllardır bilinmektedir (50, 51). Periodontal cep içerisinde 500'ü aşkın türde mikroorganizma tespit edilmiş; ancak bunların küçük bir kısmı etyolojik ajan olarak tanımlanmıştır. Daha önceleri yapılan araştırmalar periodontitis patogenezinde bakteriyel enfeksiyonun rolü üzerine odaklanmışken; son 20 yıldır hastalığın oluşması ve ilerlemesinde konak ilişkili faktörlerin rolü araştırmacılar için ilgi alanı haline gelmiştir. Yapılan çalışmalarla periodontitis patogenezinde immün ve inflamatuvar yanıtın kritik önemi olduğu ve bu yanıtın konak ilişkili faktörlerle (genetik, çevresel...) şekillendiği anlaşılmıştır (52,7). Bu bilgiler ışığında; infeksiyöz etyolojiye sahip periodontal hastalıkların oluşabilmesi için mikrobial dental plağın bulunmasının zorunlu, ancak yeterli olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Bakteriler ve konak yanıtı arasındaki kompleks etkileşime bağlı olarak periodontal hastalıkların oluşabilmesi için, duyarlı bir konağa ve onun göstereceği inflamatuvar cevaba ihtiyaç vardır (53).

Çoğu mikroorganizmanın dokuya invaze olarak ya da hücre ölümü ve doku nekrozuna sebep olabilecek zararlı maddeler üreterek direkt yolla doku yıkımına sebep olduğu bilinmekle birlikte; bakterilerin konak inflamatuvar hücrelerini aktive ettiği indirekt yol, periodontal doku yıkımından esas olarak sorumlu tutulmaktadır (54). Periodontal patojenlerin direkt olarak doku hasarına yol açabilen virulans faktörleri olsa da periodontal hastalıktaki doku yıkımı, periodontal enfeksiyonun tetiklediği, konağa ait yıkıcı ve koruyucu mekanizmalar arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklanmaktadır (53).



Şekil 4.1. Periodontal hastalık mekanizması (55)

Periodontitisin agresif ve kronik formunun her ikisinde de, subgingival biyofilmin mikrobial komponentine karşı spesifik bir inflamatuvar yanıt gelişir (51). Bakteriyel enfeksiyona karşı verilen ilk cevap lokaldır ve başlangıç immün yanıtı aktive eder. Bu lokalize yanıtının ilerlemesi, bir dizi sitokin ve mediyatörün salınımına sebep olur. Sonuçta, inflamatuvar yanıt komşu alveol kemiğine doğru yayılır. Bu süreci takiben oluşan bağ dokusu ve alveol kemiği yıkımı periodontal hastalığın esas belirteçleridir (4, 7).

Gram (–) bakterilerin hücre membranında bulunan ve önemli bir virülans faktör olan LPS, başlangıç immün yanıtın güçlü bir aktivatörüdür. Bu aktivasyonu Toll-like reseptör-4 (TLR-4) adı verilen ve bakteriyel ürünleri tanıyan bir hücre yüzey proteini aracılığıyla gerçekleştirir (56, 57, 53). Yapılan son çalışmalar TLR-2 ve TLR-4’ün, *A.actinomycetemcomitans*, *P.gingivalis*, *Tannerella forsythia* (*T.forsythia*) gibi periodontopatojenlerin tanınmasında önemli rolü olduğunu göstermiştir. TLR aktivasyonu ile birlikte hücre içi sinyalizasyon stimüle olur. Bu durum transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu, takiben inflamatuvar sitokin salınımı, lökosit migrasyonu ve osteoklastogenezis ile sonuçlanır (58-64). TLR sistemi, enfeksiyonlara karşı savunmanın ilk hattını yönetirken; adaptif immün yanıt için ikincil uyarı sağlar.

LPS'ler, periodontal dokularda bulunan makrofaj, lenfosit, fibroblast ve osteoblast/osteoklast gibi birçok hücre tipi üzerinde önemli etkilere sahiptir. Periodontal hastalık fizyopatolojisi, genel olarak LPS'lerin lokal biyolojik aktivitesi olarak açıklanabilmektedir (56, 57, 53).

Diş eti dokusu ve DOS'daki inflamatuvar hücre infiltrasyonu ağırlıklı olarak; nötrofiller, B lenfositler ve plazma hücrelerinden oluşur. Periodontal cep içerisindeki esas hücre tipi olan nötrofiller, periodontopatojenik bakterilere karşı verilen konak savunmasının ilk hattını oluşturur. Periodontal iltihabın akut döneminde mikrobiyal tehdide karşı en önemli lokal yanıt, endotellerden göç eden çok sayıda nötrofil tarafından verilir. İltihabi damarı terk eden nötrofiller, kemoatraktan yoğunluğunu takip ederek damar epitelinden çıkar, bağ dokusu boyunca ilerler ve diş eti oluğunda birikerek subgingival plak ve gingival doku arasında bir bariyer oluşturur. Fagositik hücreler olan monositler, konak savunmasının 2. hattını oluştururlar ve sadece enfeksiyonun devam ettiği, nötrofillerin etkisiz kalmaya başladığı durumlarda aktive olurlar. İnflamasyona karşı koruyucu ilk bariyer nötrofiller tarafından oluşturulduğundan, periodontal yıkıma karşı gösterilen konak direncinin esas elemanı olarak nötrofiller gösterilmektedir (12). Lökosit adezyon yetmezliği sendromu gibi lökosit fonksiyonlarının bozulduğu hastalıklarda hızlı ve şiddetli bir periodontal yıkım gözlenir (65, 66, 53).

Brandtzaeg ve Kraus, 1965 yılında yaptıkları çalışmalarında periodontal hastalıklı bireylerin diş eti dokularında immünglobulin üreten plazma hücrelerinin varlığını göstermişlerdir. Bu bulgu, periodontal inflamasyon patogeneğinde adaptif immün mekanizmaların rol oynadığına dair ilk kanıttır (67).

Başlangıç immün yanıtı ilave olarak; periodontal bakteriler, adaptif immün mekanizmaların harekete geçmesine yol açar. Konak adaptif cevabı, dentritik hücreler gibi antijen sunan hücrelerce putatif patojenlerin tanınması ile başlar. Aktivasyondan sonra olgun dentritik hücreler ko-stimülatör molekülleri eksprese eder ve antijene özgü lenfositlerin polarizasyon ve aktivasyonunu belirleyecek olan sitokinlerin farklı paternlerini oluşturur. İmmün cevap polarizasyonu; her bir paternin prototipik sitokinlerince belirlenir, ayrıca CD4+T yardımcı alt kümelerin selektif migrasyonunu ve takiben karakteristik sitokinlerin yapımını içerir (68-71, 63).

İmmün ilişkili mekanizmaların kontrolünde merkezi rol oynayan T hücreler, periodontal enfeksiyona karşı verilen immün yanıtın da ana komponentlerinden biridir. Bu hücreler hem başlangıç hem de adaptif immün yanıtın fonksiyonel aktivitesini kontrol ederler (68). Antijenik stimulasyondan sonra CD4+T hücreler aktive ve proliferasyon olarak spesifik sitokin yapım profilleri ve fonksiyonlarına göre karakterize edilmiş, farklı etkili hücre alt kümelerine farklılaşır. CD4+T hücreler başlangıçta sitokin yapım paternleri baz alınarak iki alt sınıfa ayrılmıştır. Yardımcı T hücre 1 (Th1) ve 2 (Th2) olarak adlandırılan bu hücreler arasındaki denge kritik öneme sahiptir. Yardımcı T1 hücreler, ağırlıklı olarak hücre immün yanıtı kontrol ederken; ikincil olarak da B lenfositlerin ve plazma hücrelerinin baskılanmasında görev alır. Th1 hücreler, interferon γ (IFN- γ), IL-2, IL-12, TNF- α ve TNF- β salgılamasıyla ve hücre içi patojenlerin yok edilmesiyle karakterizedir. T1 tip fenotip, karakteristik olarak hücre immünite ile ilişkili ve proinflamatuar özelliklere sahip iken Th2, humoral immünite ile ilişkilidir ve antiinflamatuar özellik gösterir. Yardımcı T hücre 2, IL-4, IL-5 ve IL-10 salgılaması ile humoral immün cevaptan sorumlu B hücreleri indükler ve ikincil fonksiyon olarak da T hücre ilişkili cevapları baskılar. Th2 hücreler, ayrıca mikroorganizmaların eliminasyonunda bulunmalarıyla da karakterizedirler (72). Bu nedenle immünregulator durum, bu iki T hücre alt grubu arasındaki dengeyle yakından ilişkilidir. Konakta Th1 ya da Th2 hücrelerden hangisinin aktivasyon göstereceği konusu, mikrobiyal değişimin doğasıyla ilişkili görüldüğü kadar genetik ve çevresel faktörlerle de açıklanmaya çalışılmaktadır (65, 74, 68). Son dönemde yapılan çalışmalarda yardımcı T17 hücreler ve düzenleyici T hücreler (Tregs) adında iki yeni CD4+T hücre alt kümesi daha tanımlanmıştır. Antagonist etki gösteren bu iki hücre sırasıyla efektör ve baskılayıcı etkilere sahiptirler (75, 76, 77).

Akut iltihabi cevabın başlamasından hemen sonra T ve B lenfositler doku infiltratı içinde yoğunlaşmaya başlar. Antijen ve yoğun sitokin varlığında bu hücreler genişleyip çoğalarak CD4+ ve CD8+ T hücrelerini oluştururlar. B hücreleri ise antikor sentezleyen plazma hücrelerine dönüşür. Diş eti oluşu veya cep duvarında biriken çok sayıda plazma hücresi bakterilere özgü spesifik antikorlar üreterek bakteri fagositozuna neden olur (65).

Makrofajlar, konak cevabını, akut inflamatuvar durumdan bağışıklık sistemine ait aracı moleküllerin konak cevabını şekillendirdiği kronik bir patolojiye dönüştürerek, periodontal hastalığın ilerlemesinde anahtar rol oynarlar. Sağlıklı dokuda çok az sayıda olan makrofajlar, bakteriyel tehditle birlikte antijene özgü olmayan mekanizmalarla aktive olurlar (78). Makrofajlar doku içinde LPS ile karşılaşarak aktif hücreler haline geldiklerinde bir grup sitokin ve yüzey reseptörü salgırlar. Bu ürünler patojeni direkt olarak hedef alan, antijene özgü immün cevabı başlatır ve inflamatuvar yanıtı şiddetlendirir (65).

Mikrobiyal antijenler ve virölans faktörleri konak dokularında immediat olarak, immün-inflamatuvar cevaba sebep olur. Konak, ürettiği sitokinler, eikosonaidler, kininler, kompleman aktivasyon ürünleri ve matriks metalloproteinazlar (MMP) aracılığıyla mikrobiyal uyarana reaksiyon gösterir. Bu inflamatuvar mediyatörlerin bazıları periodontal ligament ve kemik yıkımına katılır. İnflamatuvar cevap, genetik ve çevresel faktörlerce düzenlenmektedir (36). Periodontitis gelişiminde bakteri mevcudiyeti zorunlu; ancak yeterli değildir (50). Bununla birlikte kalıtım ve sigara gibi çevresel etkenlerden oluşan konağa bağlı değişkenler, hastalığın görülme olasılığını ve şiddetini belirleyen önemli faktörlerdir. Bakteriler konak savunma sisteminin çeşitli komponentlerini aktive ederek dolaylı yoldan periodontal doku yıkımına sebep olabilmektedir (36).

Sonuç olarak denebilir ki; tüm bu immün-inflamatuvar mekanizmaların rol oynadığı yıkıcı periodontal hastalıkların oluşabilmesi için mikroorganizmaların varlığı esastır; ancak hastalığın gelişebilmesi için periodontopatojen olarak kabul edilen mikroorganizmalara karşı duyarlı bir konağa ve onun göstereceği immün-inflamatuvar yanıtı ihtiyaç vardır (79).

4.4. Periodontal Hastalık Aktivitesi

Periodontitis, kısa aktif dönemler ve daha uzun pasif dönemler gösteren episodik karakterli bir hastalıktır. Aktif dönemlerde doku yıkımı gerçekleşirken, pasif dönemlerde yıkım durmakta hatta bir miktar doku tamiri gerçekleşmektedir (80).

Periodontal hastalıkların tanısı, ilk olarak periodontal doku yıkımının klinik ve radyografik ölçümü ile konulmaktadır; ancak bu parametreler geçmişte oluşmuş yıkımın ölçümüne de izin verdiğinden sınırlı kullanım alanına sahiptir (81). Değerlendirilen klinik parametrelerin çoğu, hastalık aktivitesini belirlemede yetersiz kalmaktadır. Örneğin artan cep derinliğinin ölçümü, yıkımın olduğu zaman hakkında bilgi vermemekte ve zayıf bir tanı yöntemi olmaktan öteye geçememektedir (82, 83).

Klinik parametrelerin hastalık aktivitesini değerlendirmede yetersiz kalması sebebiyle, periodontal hastalık aktivitesinin tespitinde ileri tanı yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu yöntemlerde konaktan elde edilen tükürük, serum, DOS ve bakteri plağı gibi örnekler incelenmektedir.

4.5. Diş Eti Oluğu Sıvısı

Diş eti oluğu sıvısı, konak-biyofilm etkileşimi inflamatuvar dinamiklerinin bir sonucu olarak ortaya çıkan; mikrobiyal ve konak ürünleri ile zenginleştirilmiş serum transudasıdır (84). DOS üzerine yapılan çalışmalar elli yıldır devam etmektedir. Waerhaug, 1950'lerin başında diş eti oluğunun anatomisi ve periodontitis oluşumu sırasında sağlıklı sulkustan periodontal cebe geçişi araştıran öncü çalışmalar yapmıştır. DOS'un kompozisyonu ve fizyolojisi 1950'lerin sonu, 1960'ların başında yapılan seri çalışmalarla yeni yeni anlaşılırken; DOS, periodontal hastalığın önemli bir belirteci olarak kullanılmaya başlanmıştır. Enzimler başta olmak üzere DOS'daki proteinlerin varlığı ve fonksiyonları araştırma konusu olmuştur. Hasar görmüş periodontal dokulardan açığa çıkan enzimlerin, periodontal tanıdaki güçlü potansiyelleri sonradan anlaşılmıştır. DOS'daki kollajenaz ve elastazın daha çok nötrofillerden köken aldığı ve aktivitelerinin, diş etindeki inflamasyon ve cep derinliğiyle ilişkili olduğu saptanmıştır (85).

Serum, elektrolitler, küçük organik moleküller, proteinler, sitokinler, spesifik antikorlar, bakteriyel antijenler ve konak ve bakteri orjinli enzimlerden oluşan bu kompleks sıvı, periodontal hastalıklara bakış için bir penceredir. DOS'un içeriğindeki bu maddeler periodontal hastalığın ve tedaviden sonra görülen iyileşmenin bir göstergesidir. *P. gingivalis* ve *Treponema denticola* (*T. denticola*) gibi bazı periodontopatojenler geniş spektrumlu nötral proteinazlar üretirler. Bu proteinazlar

periodontitis hastalarının plak ve DOS örneklerinde saptanabilir. Tüm bu maddeler periodontal doku yıkımını yansıtır ve periodontal durumun belirteçleri olarak kullanılırlar (66, 85, 86).

4.6. Periodontal Hastalıklarda Sitokinlerin Rolü

Periodontal hastalık patogenezini oluşturan olaylar, inflamasyona ait aracı moleküller tarafından başlatılır, düzenlenir ve sürdürülür. Bu moleküller, bölgede bulunan gingival hücrelerden, gingival dokuya infiltre olan lökositlerden, plazmada bulunan kompleman zinciri ve kinin sistemi tarafından sentezlenir. Şiddetli periodontitise sahip veya periodontitise yatkın bireylerden alınan monositlerde, sitokin sentezinin artmış olduğu gösterilmiştir (87). Periodontal cebi oluşturan iltihaplı diş eti dokusu ile bu bölgeye ait DOS'da bulunan proinflamatuvar sitokinlerin konsantrasyonlarının, sağlıklı bölgelerden alınan diş eti dokusu ve DOS konsantrasyonlarına göre anlamlı oranda arttığı da bilinmektedir (88).

Sitokinler; inflamasyon ve immünitinin başlangıç ve etkin aşamalarına katılan düşük moleküler ağırlıklı proteinlerdir; bir hücreden diğerine bilgi, sinyal ileten moleküller olarak tanımlanır ve “hücre proteini” olarak da isimlendirilirler (89). Bu moleküller, bağışıklıkta veya inflamasyonda konak yanıtının şiddetini ve süresini belirler. Genellikle geçici olarak üretilen ve pikomolar konsantrasyonlarda son derece güçlü etkilere sahip olan bu moleküller, yara iyileşmesi ve iltihabi olayları yönetir ve yönlendirirler. Birçok hücre tarafından üretilmekle birlikte T hücreler ve makrofajlar, sitokinlerin esas kaynağını oluşturur (90).

Çok düşük konsantrasyonlarda etkili olan sitokinler, geçici olarak üretilirler ve üretildikleri dokuda lokal olarak hareket ederler. Salınımları otokrin ya da parakrin yollarla düzenlenir. Sitokinler, hedef hücreleri üzerindeki spesifik reseptörlerine bağlanarak etki gösterirler ve değişkenlik gösteren gen regülasyonu ile fenotipik değişikliklerle sonuçlanan hücre içi ikincil mesajcıları aktive ederler (91). Sitokin yanıtı, diş etine penetre olan bakterilerin hücre yüzey moleküllerine ya da salgıladıkları ürünlere yanıt olarak verilir. İleri yıkımın görüldüğü periodontal hastalıklarda B hücreleri esas rolü oynasa da; makrofajlar, diş eti inflamasyonunun erken aşamalarında bu mediyatörlerin en önemli kaynağı olarak gösterilmektedir (92-94).

Periodontal hastalık patogenezinde sitokin cevabının, hastalığın ilerlemesini saptamada çok kritik bir rolü olduğu öne sürölmüştür (95). Mikrobiyal plağa karşı verilen uygun bir sitokin yanıtının, koruyucu bir immün denge ve stabil bir periodontal hastalık durumuyla ilişkili olduğu kabul edilir. Uygun olmayan bir cevabın ise immün dengeyi, doku yıkımını artırır yönde değıştirerek periodontal hastalığın ilerlemesine neden olabileceğı düşünölmektedir (95). İmmün sistemin belirli bir patojene karşı doğıru cevabı nasıl belirlediğı henüz aydınlatılamamıştır (96). Bu nedenle hem konak hem de patojenin, sitokin sentezleyen hücreleri nasıl yönlendirdiğini saptamak, tüm enfeksiyöz hastalıkların patogenezinin anlamak için gereklidir (90, 96).

Hayvan modelleri ve insan dokuları üzerinde in vivo ve in vitro şartlarda yapılan birçok çalışma, periodontal hastalıkta immün cevabın her aşamasında sitokinlerin anahtar rolü olduğunu ortaya koymuştur (97). Akut inflamasyondan kronik inflamasyona geçişin anahtar mekanizma olarak kabul edildiğı periodontal hastalık, dirençli, kronik bir enfeksiyonun tüm immünolojik ve patolojik özelliklerine sahiptir. Periodontal hastalık patogenezinde önemli rol oynayan sitokinler de bu gerçeğı yansıtmaktadır. Sonuç olarak sitokinler, periodonsiyumda doğıal immünolojik cevabın başlamasında, düzenlenmesinde ve devam etmesinde önemli rol oynarlar (90, 98).

Periodontal mikrobiyolojide bireyler arası görölen farklılıklar ve subgingival plağa verilen konak immün-inflamatuar yanıtın doğası, bireyler arasında belirgin değışiklikler gösterebilir. Yüksek konak duyarlılığına sahip bireylerde plak varlığına karşı konağın verdiğı inflamatuvar cevabın bir parçası olarak inflamatuvar mediyatörlerin ve periodontal yıkım oluşturan sitokinlerin miktarı artar (99, 94).

İnflamatuar sitokin; inflamatuvar yanıt sırasında uyarılan ve inflamasyonun başlaması ve/veya ilerlemesi ile yakından ilişkili olan sitokin olarak tanımlanır. Anti-inflamatuar mediyatörler hastalığın ilerleyişine karşı koyma ve yıkımı azaltma yönünde işlev görürken; proinflamatuvar mediyatörler doku yıkımına sebep olmaktadır. IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin, periodontal hastalıkların önemli göstergelerinden biri olan alveolar kemik yıkımını desteklemeleri sebebiyle, patogeneze sürecindeki rolleri özellikle dikkat çekici olmuştur (97, 63).

Periodontal hastalıktaki kemik yıkımına sebep olabilen önemli bazı inflamatuvar sitokinlerin biyolojik aktiviteleri ise şöyle özetlenebilir:

4.6.1. İnterlökin-1

İnterlökin-1, doku hemostazı, doku yıkımı ve immün-inflamatuvar yanıtta geniş aktivitesi ve rolü olan bir polipeptiddir. İnterlökin-1 sitokin ailesi, 11 farklı gen tarafından kodlanmış 11 proteinden oluşmaktadır (IL-1F1 - IL-1F11). IL-1 tip sitokinler başlangıç immün yanıtın majör mediyatörleri olarak kabul edilmektedir (100). İkinci kromozomun uzun kolu üzerinde konumlanan IL-1 α , IL-1 β ve IL-1 reseptör antagonisti (IL-1Ra) genleri, bakteri hücre duvarı komponentleri, sitokinler ve iltihabi mediyatörler gibi çevresel sinyaller yoluyla transkripsiyonel olarak düzenlenir. İnterlökin-1'in 2 farklı formu olarak tanımlanan IL-1 α ve IL-1 β agonist aktivite gösterirken; IL-1Ra, diğer iki IL-1 molekülüyle fizyolojik olarak antagonist etkiye sahiptir (101-103).

IL-1 α ve IL-1 β 'nın her ikisi de 17 kDa glikoproteindir. Yapısal olarak polipeptitlerle ilişkili olan bu iki form, aminoasit düzeyinde yaklaşık olarak %27 homoloji göstermektedir. IL-1'in bu iki formu ortak biyolojik özelliklere sahiptir; ancak IL-1 β , genel olarak IL-1 α 'dan 10-50 kat daha fazla üretilir ve daha güçlü proinflamatuvar özelliklere sahiptir (104-106).

İnterlökin-1 α , büyük oranda hücre membranı ile ilişkilidir ve nekroz, apoptozis gibi hücre devamlılığının bozulduğu durumlarda salınır. İnterlökin-1 β ise inaktif öncü protein olarak sentezlenir ve spesifik proteinaz IL-1 dönüştürücü enzim salınımıyla aktif forma dönüşür (107, 108, 106).

İnterlökin-1 reseptör ailesi ise 9 farklı gen tarafından kodlanan; koreseptörler, tuzak reseptörler, bağlayıcı proteinler ve inhibitör reseptörlerden oluşmaktadır. İnterlökin-1 reseptör ailesi, her bir üyesinin sitoplazmik segmentindeki Toll/Interleukin-1 receptor (TIR) alanı varlığı sebebiyle Ig (immünglobulin) benzeri reseptörler sınıfında taktır ve TLR'in tamamı ile TIR alanını paylaşır. Bu bilgiler ışığında kabul edilen yeni konsepte göre; başlangıç immün yanıtın, kazanılmış immün yanıt üzerinde önemli etkileri olduğu kabul edilmektedir (109,101).

Tablo 4.1. İnterlökin (IL) ailesi (100)

AİLE İSMİ	İSİM	RESEPTÖR	KORESEPTÖR	ÖZELLİK
L-1F1	IL-1 α	IL-1RI	IL-1RacP	Proinflamatuvar
IL-1F2	IL-1 β	IL-1RI	IL-1RacP	Proinflamatuvar
IL-1F3	IL-1Ra	IL-1RI	NA	IL-1 α/β için antagonist
IL-1F4	IL-18	IL-18R α	IL-18	Proinflamatuvar
IL-1F5	IL-36Ra	IL-1Rrp2	NA	IL-36 α , β , γ için antagonist
IL-1F6	IL-36 α	IL-1Rrp2	IL-1RacP	Proinflamatuvar
IL-1F7	IL-37	IL-18R α	Bilinmiyor	Antiinflamatuvar
IL-1F8	IL-36 β	IL-Rrp2	IL-1RacP	Proinflamatuvar
IL-1F9	IL-36 γ	IL-1Rrp2	IL-1RacP	Proinflamatuvar
IL-1F10	IL-38	-	Bilinmiyor	Bilinmiyor
IL-1F11	IL-33	ST2	IL-1RacP	Th2 cevabı, proinflamatuvar

İnterlökin-1 α ve IL-1 β 'nın her ikisi de sinyal transdüksiyonunu başlatmak için belirli lenfositler (özellikle Th2 hücreler) üzerindeki spesifik reseptörlere bağlanmaya ihtiyaç duyar. Hücre yüzeyinde IL-1 α , IL-1 β ve IL-1Ra' yı tanıyan iki reseptör protein tanımlanmıştır: IL-1RI ve IL-1RII. IL-1 RI (80 kDa), T hücreler, fibroblastlar ve keratinositler üzerinde; IL-1RII (68 kDa) ise B hücreler ve polimorfonükleer lökositler (PMNL) olan nötrofiller üzerinde bulunur (107, 105, 106). Tip I reseptörler, sinyal iletimi ve hücre aktivasyonundan sorumluyken; tip II reseptörler membrana bağlı, çözülebilir ve işlev görmeyen reseptörler olarak tanımlanmıştır. Bununla birlikte IL1Ra'i, IL-1 α ve IL-1 β 'nın aktivitesini spesifik olarak önlemek için IL-1RI'e bağlanır. IL-1RII, TIR alanı bulundurmaz ve IL-1 β 'ya IL-1RI'den daha yüksek afiniteyle bağlanır. Bu nedenle IL-1RII fonksiyonları IL-1 β için bir tuzak reseptör gibi fonksiyon görür. Sonuç olarak, IL-1 reseptör aktivitesi, hem nötralize edici reseptör olarak davranan tip II reseptörler, hem de IL-1Ra tarafından azaltılarak bloke edilir (102, 100).

4.6.1.1. IL-1'in İmmün Sistem ve Hücre Metabolizma Üzerindeki Etkileri

İnterlökin-1, çok sayıda hücreyi, güçlü inflamatuvar ve stimülatör özellikleri ile etkileyebilen, multifonksiyonel bir sitokindir. IL-1'in geniş biyolojik özellikleri, birçok farklı gen regulasyonunda rol oynamasından kaynaklanmaktadır. IL-1, inflamasyon sırasında karakteristik olarak eksprese edilen genlerin büyük çoğunluğunu doğrudan etkiler. IL-1 tarafından etkilenen 90'ın üzerinde gen olduğu gösterilmiştir. Diğer sitokinler, sitokin reseptörleri, akut faz reaktanları, büyüme faktörleri, doku *remodeling*

enzimleri, ekstrasellüler matriks komponentleri ve adezyon moleküllerini kodlayan genler bunlardan bazılarıdır. Bu nedenle IL-1, immün-inflamatuar reaksiyonlarda ve hücre metabolizmasında hem lokal hem de sistemik önemli etkilere sahiptir (9, 110).

İnterlökin-1'in fibroblastlar, keratinositler ve endotelyal hücrelerin proliferasyonunu stimüle ettiği ve fibroblastlardan tip I prokollajen, hyaluronat ve fibronektin sentezini arttırdığı bilinmektedir (97). Bu nedenle; IL-1, periodontal dokuların hemostazında kritik öneme sahiptir. Bununla birlikte; IL-1'in gingival fibroblastları periodontal doku yıkımında görev alan ve immün-inflamatuar cevabın önemli mediyatörleri olan kollajenaz ve PGE₂'yi üretmek üzere in vitro olarak stimüle ettiği ve doku hasarına sebep olduğu gösterilmiştir (111). IL-1, kemik demineralizasyonu için güçlü bir tetikleyicidir. IL-1'in in vitro olarak kemik yıkımına sebep olduğu gösterilmiştir. İnterlökin-1, aynı zamanda TNF gibi kemik yıkımını stimüle eden diğer sitokinlerle de sinerji göstermektedir (104, 112)

İnterlökin-1, inflamasyon alanında üretilen majör bir sitokin olarak, bağ dokusu yıkımının başlaması ve sürdürülmesinde görev alır. IL-1 β ; IL-6, TNF- α , PGE₂, MMP gibi bağ dokusu yıkımı ve kemik yıkımından sorumlu mediyatörleri üreten hücre tiplerinin birçoğunu stimüle etmektedir (9,110,). Antijenle uyarılmış makrofaj ve monositler, IL-1 yapımının büyük kısmından sorumlu hücre tipleri olmakla birlikte; nötrofiller, keratinositler, gingival ve dermal fibroblastlar, endotelyal hücreler gibi birçok farklı hücre tipinden de IL-1 sentezlenebilmektedir (113).

İnterlökin-1 yapımı, mikroorganizmalar, mikrobial ürünler, inflamatuvar ajanlar ve antijenlerce indüklenebilir (114, 115, 106). Stimüle olmuş IL-1, çeşitli hedef hücre ve dokuları üzerinde geniş etkilere sahiptir. Bu etkilerin sonucunda makrofaj sitosidal aktivitesi, prostoglandin yapımı, nötrofil kemotaksisi ve aktivasyonu, B lenfosit proliferasyonu ve antikör yapımında artış görülmektedir (106).

İnterlökin-1, nötrofil akümülayonu ve nötrofillerin damar duvarına adezyonu gibi erken lokal inflamatuvar cevapta kritik olayları yönlendirir. Erken inflamasyonda önemli sistemik fonksiyonları da kontrol eden IL-1, karaciğerden akut-faz proteinlerinin sentezini artırırken; aynı zamanda hipotalamusu uyararak güçlü bir pirojendir (116). Doğal ve özgül immün cevapta rol oynayan antijen sunucu T ve B hücreleri direkt ya da

dolaylı yolla IL-1 tarafından uyarılır. Aynı şekilde T hücreleri de IL-1 salınımını yönlendirerek immün yanıtı şiddetlendirir ya da baskılar. İn vitro koşullarda IL-1'in birçok hücre tipinden PGE₂ ve proteazların üretimini artırdığı; kartilaj ve kemik katabolizmasını indüklediği ve fibroblast proliferasyonunu stimüle ettiği gösterilmiştir. IL-1 α ve IL-1 β , monosit ve fibroblastlardan büyük oranda IL-6, TNF- α , PGE₂, MMP gibi mediyatörlerin üretimine neden olur. Bu mediyatörlerin üretimi kollajen degradasyonu ve osteoklast aktivasyonuna yol açar. Bütün bu olaylar serisi kronik inflamasyonun bir parçasıdır. IL-1 kendi sinyalini güçlendirmek için başka hücrelerden de IL-1 salınımını tetikler. IL-1 aktivitesi, özgün inhibitörü IL-1Ra dışında; kortikosteroidler, prostoglandinler, IL-4, IL-10 ve IL-11 gibi anti-inflamatuar sitokinler tarafından da baskılanabilmektedir (9, 10).

4.6.1.2. Periodontal Dokular Üzerindeki Etkileri

İnterlökin-1'e bağlı mekanizmaların periodontal hastalıkta sert ve yumuşak doku yıkımına yol açabileceği düşüncesinden yola çıkılarak birçok çalışma yapılmıştır. Periodontal olarak iltihaplı bölgelerle sağlıklı bölgeler karşılaştırıldığında, hem DOS hem de diş eti dokusunda IL-1 seviyesinin arttığı ve sitokin seviyesindeki artışın, hastalığın aktivitesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (117). DOS'da bulunan IL-1 β seviyesinin, insanda deneysel gingivitis modelinde ve maymunlarda ligatür yardımıyla oluşturulan deneysel periodontitis modelinde 7-12 kat arttığı belirtilmiş; DOS IL-1 α , IL-1 β ve IL-1Ra miktarlarının periodontitisin şiddetiyle yakından ilişkili olduğu öne sürülmüştür (118).

Literatürde, periodontal hastalıkta DOS ve diş eti dokusundaki IL-1 konsantrasyonunu araştıran çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Yapılan birçok çalışmada IL-1 aktivitesinin inflame diş eti dokularından elde edilen DOS'da, inflamasyon olmayan alanlara oranla daha fazla olduğu gösterilmiştir (119, 117).

IL-1'in total miktarı ve dokudaki konsantrasyonu ile periodontal hastalıkta görülen iltihap ve yıkım arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada (120), IL-1 β 'nın hastalıklı gingival dokuda arttığı, gingival indeks, periodontal cep derinliği ile doku IL-1 β konsantrasyonu ve iltihabi hücre infiltrasyonu yüzdesi arasında pozitif bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuç, iltihaplı dokuda saptanan total IL-1 β düzeyinin

periodontal hastalığın klinik şiddeti ve histopatolojik bulgularıyla uyum gösterdiği şeklinde yorumlanmıştır.

Kronik periodontitisli hastalarda iltihaplı diş eti dokusunda ve serumda bulunan sitokin profiliyle klinik parametreler arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir başka çalışmada, serum ve dokuda periodontal hastalığın başlaması ve ilerlemesinde önemli rol oynadığı düşünülen IL-1 β , IL-2, TNF- α , IFN γ , IL-4 ve IL-10 sitokinlerinin konsantrasyonları incelenmiştir. Çalışmanın sonuçları, IL1 β , IL-2, TNF- α , ve IFN- γ 'nın şiddetli kronik periodontitisi olan hastaların diş eti dokularında sağlıklı dokulara oranla 2-10 kat fazla olduğunu; IL-1 β /IL-10 ve TNF- α /IL-4'ün yüksek oranları ile cep derinliği, klinik ataçman kaybı ve kanama indeksi gibi klinik parametreler arasında ilişki bulunduğunu göstermiştir. Çalışmada hem sağlıklı hem de periodontitisli bireylerde serum sitokin seviyelerinde bireysel farklılıkların olduğu ve serum sitokin seviyeleriyle klinik periodontal parametreler arasında hiçbir ilişkinin saptanmadığı da belirtilmiştir (121)

Periodontal tedavinin IL-1 seviyesi üzerine olan etkisi ile ilgili olarak çelişkili sonuçlar rapor edilmiştir:

Gamonal ve arkadaşları (122) orta ve şiddetli kronik periodontitis hastalarından alınan DOS'daki IL-1 β , IL-8, RANTES ve IL-10'un total miktarlarının periodontal tedaviden 2 ay sonra azaldığını ve klinik parametrelerle zayıf korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir. Araştırmacılar, sitokin miktarındaki azalmanın başarılı bir periodontal tedavi sonrasında periodontal dokuların iyileşmesinin bir kanıtı olduğunu, IL-1 β konsantrasyonundaki artışın ise azalan DOS hacmi ile ilgili olduğunu belirtmişlerdir. Tuter ve arkadaşları (123) yaptıkları çalışmada, KP'li ve periodontal açıdan sağlıklı bireylerden alınan DOS'daki IL-1 β 'nın başlangıç ve faz I periodontal tedaviden 6 hafta sonraki düzeyleri karşılaştırmışlar ve IL-1 β konsantrasyonunun, tedavi öncesi ve sonrasında ayrıca kontrol grubundaki bireylerle karşılaştırıldığında farklılık göstermediğini bulmuşlardır. Bununla birlikte tedavi sonrasında IL-1 β total düzeyinde istatistiksel olarak önemli azalma olduğunu saptamışlardır.

Fernanda ve arkadaşlarının 2008 yılında yapmış oldukları çalışmada Tip II diabeti olan/olmayan bireylerde faz I periodontal tedavinin IL-1 β , MMP-8, MMP-9

üzerine olan etkisi karşılaştırılmıştır. IL-1 β , MMP-8,9 düzeylerinin her 2 grupta da tedavi sonrasında anlamlı derecede azaldığı görülürken; bu azalmaların her 2 grupta da iyileşen klinik periodontal durum ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (124). Thunell ve arkadaşları (125), generalize şiddetli kronik periodontitis hastalarının hastalıklı ve sağlıklı bölgelerinden alınan DOS örneklerinde IL-1 α , IL-1 β 'nın da içinde bulunduğu 16 sitokinin, başlangıç periodontal tedaviden 6-8 hafta sonraki değişimlerini incelemişler; hastalıklı bölgelerdeki başlangıç IL-1 α ve IL-1 β düzeylerinin istatistiksel olarak önemli daha fazla olduğunu saptamışlardır. Tedavi sonrası değerlendirmelerde ise hastalıklı alanlardaki IL-1 α ve IL-1 β 'nın da aralarında bulunduğu 13 sitokinin seviyelerinde anlamlı azalma gözlemlenmiştir. Sonuçlar, periodontal tedavinin pro-inflamatuar sitokinler ve kemokinler üzerinde etkili olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Güncel bir çalışmada (126) kronik periodontitis ve GAP hastalarında cerrahi olmayan periodontal tedavinin 3 aylık klinik, mikrobiyolojik ve immunolojik sonuçları karşılaştırılmıştır. Tedavi sonrası IL-1 β , IL-8 ve IFN γ düzeylerinin GAP'li hastaların derin cep bölgelerinde azaldığı rapor edilmiştir.

Bununla birlikte daha az sayıdaki çalışmada, faz 1 periodontal tedavinin IL-1 düzeyleri üzerine herhangi bir olumlu etkisinin olmadığı bildirilmiştir. Bu çalışmaların sonuçlarına göre:

Al-Shammary ve arkadaşları (127), KP'li hastalardan başlangıç, KYD sonrası 1,3 ve 6. aylarda klinik ölçümler yapmışlar ve DOS örnekleri alarak, Tip I kollagen telopeptid (ICTP) ve IL-1 seviyelerini ölçmüşlerdir. Çalışmanın sonunda, 6 aylık süreç içerisinde ICTP ve IL-1 seviyelerinde anlamlı azalma olmadığını rapor etmişlerdir. Yoshinari ve arkadaşları (112) ise IL-1 β 'nın ortalama miktarı ile IL-1 α IL-1 β ve IL-1Ra konsantrasyonunun KYD'den sonra yavaşça arttığını gözlemlenmişler ve bu sonucu, inflammatuar durumun hala devam ediyor olmasına bağlamışlardır.

4.6.2. İnterlökin- 6

İnterlökin-6 (IL-6), birçok immün cevap ve inflammatuar reaksiyonda görev alan ve esas kaynağı stimüle olmuş monositler, fibroblastlar ve endotelial hücreler olan inflammatuar bir sitokindir (97). IL-6'nın majör fonksiyonlarından biri, B hücrelerinin, immünglobulin salgılayan plazma hücrelerine dönüşümünün indüklenmesidir.

İnterlökin-6, antikor sekresyonunu stimüle eder ve IgG1 seviyesini 120-400 katına çıkarabilir. İlave olarak IL-6'nın kemik turnoverının lokal olarak düzenlenmesinde ve östrojen eksikliğine bağlı kemik kaybının oluşumunda önemli rolü olduğu düşünülmektedir (128). IL-6, osteoklastik kemik yıkımının aktivasyonu ve osteoklast formasyonunun stimülasyonu yoluyla patolojik durumlardaki kemik yıkımında otokrin ve/veya parakrin bir faktör olarak görev alabilir (129, 97).

4.6.3. İnterlökin- 8

Daha önceleri nötrofil aktive edici peptit-1 (NAP-1) olarak bilinen IL-8, lökositler için güçlü bir kemotaktik faktördür. Proinflamatuvar ve nötrofil kemotaktik özellikleri sebebiyle periodontitis patogeneğinde önemli bir role sahiptir (130). Chediak-Higashi sendromu ve lökosit adezyon yetmezliği gibi nötrofil disfonksiyonunun görüldüğü sistemik hastalıklarda ve periodontal yıkımın olduğu bireylerde IL-8 miktarının arttığı bilinmektedir (131, 132 , 97).

4.6.4. Tümör Nekrozis Faktör α (TNF- α)

Tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), esas olarak makrofajlar tarafından üretilen, proinflamatuvar bir mediyatördür. Fibroblastlarca kollajenaz salınımını, kırıkta ve kemik yıkımını indükleyerek periodontisteki doku yıkımına katkıda bulunur (133). TNF- α , makrofajlardan IL-1 ve PGE₂ sentezini indükler. Bunun sonucunda osteoklastlar aktive olur ve kemik yıkımı indüklenir (134). İnterlökin-1'in her iki formu (IL-1 α ve IL-1 β) kemik demineralizasyonunun indüksiyonunda TNF- α 'dan en az 10 kat daha güçlü olsa da; TNF- α , IL-1'in kemik-rezorptif durumuyla sinerjistik etkiye sahiptir. LPS'ler, periferel kan monositlerinden TNF- α yapımını başlatabilir. Bu durum sadece alveolar kemik yıkımına yol açmaz; ayrıca insan diş eti fibroblastlarınca salınan kollajenaz sentezini de artırır. Diş eti fibroblastlarının TNF- α tarafından in vitro olarak stimüle edildiği ve kollajenin yıkıma uğratıldığı gösterilmiştir (135). Yapılan çalışmalarda TNF- α , hastalıklı periodontal dokularda ve DOS'da yüksek seviyelerde bulunur ve MMP ve RANKL ekspresyonu ile pozitif korelasyon gösterir (4, 7, 63).

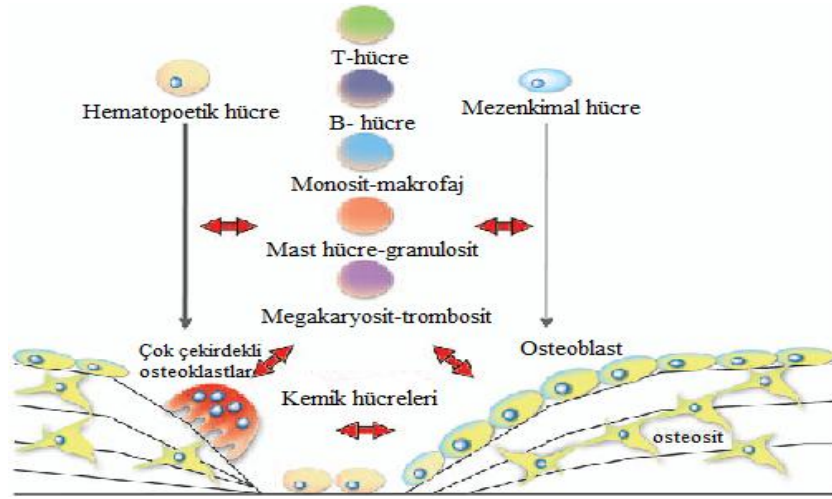
4.7. Osteoimmünoloji

Vücudun yükünü taşıyan kemik, mineral ve organik fazların karışımından oluşmuş, metabolik aktivitesi olan dinamik bir dokudur. Kompakt ve kansellöz olarak çeşitli yoğunlukların kombinasyonu şeklinde bulunur ve stresin yoğun olarak geldiği bölgelerde yapısal olarak daha güçlüdür. Kemik ağırlığının üçte ikisi *mineral fazdan* oluşurken; geri kalan üçte birlik *organik faz* kısmı, esas olarak kollajen, daha az olarak da osteopontin, osteonektin, osteokalsin, proteoglikan ve lipitden meydana gelmektedir. Makroskopik açıdan; kemik dokusu, *kortikal* ve *kansellöz* olarak iki farklı tipte bulunmaktadır. Maksilla ve mandibulada kemiğin bu her iki tipi de bulunmakla birlikte mandibulada kortikal kemik yoğunluktadır. Alveolar kemikte de hem kansellöz hem de kortikal kemik mevcuttur. Vücuttaki kemiklerin %80'i kortikal, %20'si ise kansellöz kemikten oluşmaktadır. Bununla birlikte kansellöz kemik metabolik olarak daha aktiftir. Kemik metabolizması hormonlar, büyüme faktörleri ve çeşitli tedavi yöntemlerinden etkilenmektedir. Kemik metabolizması ile lokal ve sistemik faktörler arasındaki mevcut denge bozulduğunda kemik yoğunluğunda azalma (periodontitis, osteoporoz) ya da artış (Paget's hastalığı) ile karakterize hastalıklar meydana gelir (136).

Kemikte 2 esas hücre tipi bulunur. Organik matriks sentezinde fonksiyon gören ve mineralizasyonla sonuçlanan olaylara direkt olarak katılan *osteoblastlar*, birinci ana hücre tipidir. Mineralize matriksle çevrili osteoblastlar, *osteosit* adını alır. İkinci hücre tipi olan osteoklastlar ise, hem mineral hem de organik yapının yıkımında görev alır. Kemik fonksiyonel adaptasyon ihtiyacına göre sürekli olarak yeniden oluşur. Osteoklastlar, osteoblastlar ve osteositler organizmanın yaşamı boyunca *coupling* olarak bilinen iskeletin yeniden yapımı (remodeling) ve devamlılığında görev alır. Bu süreç, osteoklastlarca kemik matriksinin yıkımı ve osteoblastlarca yeniden yapımı ile karakterizedir (137). Alveol kemiğinde de durum, vücuttaki diğer kemiklerden farklı değildir. Alveolar kemiğin remodelingi; okluzal kuvvetler, diş sürmesi, ortodontik diş hareketi gibi klinik müdahaleleri kapsayan fizyolojik durumlarda ve periodontal ya da periapikal kaynaklı patolojik durumlarda gerçekleşebilmektedir (136, 138).

Son dönemde kemik metabolizması ve yıkımında immün sistemin rolü daha iyi anlaşılmaya başlanmıştır. Hızla gelişen bir araştırma alanı haline gelen

“osteoinmünoloji”, immün sistem ile kemik metabolizması arasındaki ilişkiyi ifade etmek için kullanılmaktadır (139, 140). Osteoinmünoloji, immün sistem hücreleri ve sitokinler ile iskeletsel hücreler arasındaki etkileşimi anlamayı ve tanımlamayı amaçlar. Osteoinmünolojiyi anlamak, periodontitis gibi kemik yıkımı görülen hastalıklarda, kemik kaybının önlenmesi ya da kontrolünde yeni yöntemlerin geliştirilebilmesi açısından kritik öneme sahiptir. (139, 140, 51).



Şekil 4.2. Osteoinmünolojinin temeli. Lokal ve sistemik faktörlere yanıt veren immün sistem hücrelerinden gelen sinyal, kas-iskelet sistemi hücrelerince alınır. Osteoblastlar, osteoklastlar ve onların öncüleri gelen sinyaller doğrultusunda kemik remodelingini kontrol ederler. İki sistem arasındaki çift yönlü etkileşim, yeni bir bilimsel disiplin olan osteoinmünolojinin odak noktasıdır (141).

Diş eti dokusu ve kemik remodelinginin düzenlenmesinde 2 temel yol vardır. Birinci yol; fizyolojik kemik remodeling süreci sırasında kemik formasyonu ve yıkımında görev alan osteoblast ve bağ dokusu arasındaki etkileşimdir. Otokrin ve parakrin düzenlemeler ile trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), temel fibroblast büyüme faktörü (b-FGF) ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) gibi büyüme faktörleri, yeni kemik formasyonunun stimülasyonunda, osteoblastlar üzerindeki reseptörlerine bağlanarak aktivite gösterirler. Buna paralel olarak tiroid, paratiroid hormon, insülin, progesteron, prolaktin, vitamin D3, östrojen ve retinoidler gibi hormonlar da osteoblast yüzeyleri üzerinde tek başlarına ya da sinerjistik olarak etkilerini gösterirler. İkinci yol ise; lokal doku inflamasyonu, travma ya da sistemik durumlar sırasında üretilen inflamatuvar ve/veya osteoklastojenik sitokinler/mediyatörler

ile ilgilidir. Patolojik durumlar (stres, inflamasyon, otoimmünite) altında kemik kaybı mümkündür. Bununla birlikte, osteoklast sayı ya da aktivitesindeki artışın bir sonucu olarak kemik “*remodeling*” inde dengesizlik ya da düzensizliğin görüldüğü periodontitis ve romatoid artrit gibi inflamatuvar kemik hastalıklarında bu hemostaz altüst olur ve geri dönüşü olmayan kemik kaybı, morbidite, hayat kalitesinin düşmesi ve hatta yaşamı tehdit edici durumlarla karşılaşılabilir. Bu durum şiddetli olmayabilir; ancak patolojik durumlarda görülen aktif kemik yıkımına yol açan osteoblast ve/veya bağ dokusu hücrelerinin etkileşimi ile direkt olarak ilgilidir. (142-145).

Son 10 yılda, kemik metabolizmasının altında yatan moleküler mekanizmayı anlamak ve böylelikle kemik kaybı bulunan hastalarda hastalığın seyrini yavaşlatmaya yönelik yeni stratejiler geliştirmek amacıyla çok sayıda çalışma yapılmış ve konuyla ilgili büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. Özellikle osteoklast fonksiyonu; dolayısıyla da osteoporoz ve diğer kemik hastalıklarının kontrolünde esas olan 3 molekülün keşfi, bu konuda dönüm noktası olmuş ve kemikle ilgili araştırmalar yeni bir döneme taşınmıştır. Bu moleküller: NF- κ B’nin reseptör aktivatörü RANK, onun ligandı RANKL ve RANKL için bir tuzak reseptör olan OPG’dir (8).

4.7.1. Kemik Metabolizmasının Düzenlenmesinde RANK/RANKL/OPG Eksen

4.7.1.1. RANK, RANKL ve OPG’nin Keşfi

Simonet ve arkadaşları, TNF reseptörleriyle ilişkili cDNA’ları eksprese eden farelerle çalışırken tesadüfen OPG’yi keşfetmişlerdir. Özel bir cDNA’yı yüksek miktarda eksprese ettiği gözlenen bu farelerin kemiklerinde osteoklastların yokluğuna bağlı olarak osteopetroz gelişmiştir. Bu proteini kodlayan gene “*kemik koruyucu*” anlamına gelen osteoprotegerin ismi verilmiştir (147). OPG, osteoklastik kemik yıkımını sınırlandırarak iskeleti kemik yıkımından koruduğu gözlenmiştir. Bu çalışmadan bağımsız olarak bazı araştırmacılar da standart yaklaşımlar kullanarak, fibroblastlardan osteoklastogenezisi inhibe eden faktörü saflaştıran Rodan ve Martin’in hipotezini test ederlerken, özdeş bir molekül bulduklarını bildirmişler ve hemen arkasından OPG cDNA’sını klonlamışlardır (148).

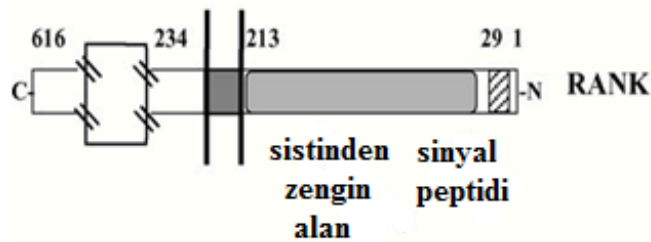
Osteoprotegerin ligandı ise farklı gruplar tarafından OPG ligandı ve osteoklast farklılaşma faktörü olarak tanımlanmıştır (148,149,147). Bu ligand, önce RANKL (150) ve TNF ile ilişkili aktivasyonla tetiklenen sitokin (TRANCE) olarak adlandırılırken; daha sonra TNF ligandı ailesiyle özdeş bir molekül olarak tanımlanmıştır (151). Bir süre sonra OPG ligandı olarak tanımlanan bu molekülün hücresel reseptörünün de (151) tarafından tanımlanan RANK ile özdeş bir molekül olduğu ortaya çıkarılmıştır.

RANKL'in dendritik hücrelerce uyarılmış T hücre proliferasyonunu ve RANK eksprese eden hücrelerin yaşam sürelerini arttırdığı tespit edilmiştir (151, 147). RANKL'in osteoklastogenezis ve T hücre aktivasyonuna katıldığını gösteren bu çalışmalar gelişen osteoimmünoloji alanında birçok çalışmaya öncülük etmeye devam etmektedir.

4.7.1.2. RANK, RANKL ve OPG'nin Biyolojisi

RANK

RANK, osteoklast öncü hücreler, olgun osteoklastlar ve dendritik hücrelerce eksprese edilen, tip 1 homotrimerik bir transmembran proteinidir. RANK proteini, meme bezleri (152), göğüs ve prostat kanseri gibi kemik metastazı yapabilme potansiyeli yüksek kanser hücreleri tarafından da eksprese edilebilmektedir (153,154). RANK'ın ekson 1'deki mutasyonları aktive etmesiyle RANK ile yönlendirilen NF- κ B sinyalleme artar ve bu durum osteoklast aktivitesinin artışıyla sonuçlanır. Bu artış ailesel Paget's hastalığına sahip bazı bireylerdeki osteolizisten sorumlu bulunmuştur (155). RANK'ın tümör hücrelerinin çoğalmasındaki potansiyel rolü araştırılmaktadır ve eğer ispatlanırsa RANK, gelecekteki tümör tedavilerinin hedefleri arasında olacaktır (153).



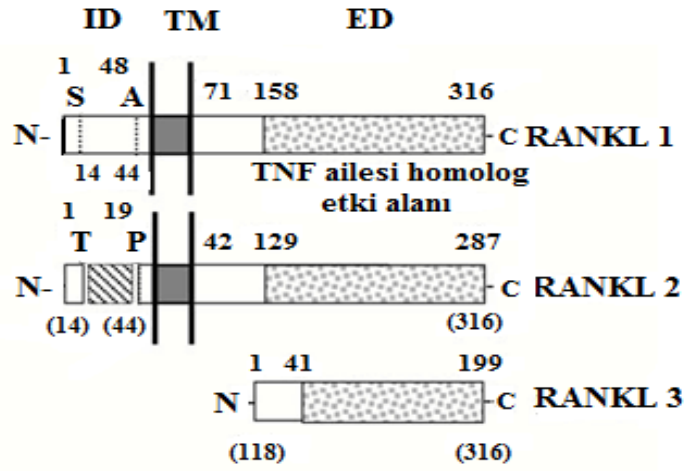
Şekil 4.3. RANK'ın Moleküler Yapısı (156.)

RANKL

RANKL, osteoklast farklılaşma faktörü, osteoprotegerin ligandı, TNF ilişkili aktivasyonca indüklenmiş sitokin (TRANCE) ve TNF süperailisi (TNFSF) 11 olarak da isimlendirilmektedir (157, 158). RANKL, kalsiterol (Vit.D), paratroid hormon (PTH), TNF, glukokortikoidler, PGE₂, IL-1, IL-11, tiroid hormonu, LPS, bakteriyel CpGp-DNA, viral çift iplikli DNA, histamin, bFGF-2, IGF ve düşük yer çekimi gibi çeşitli sinyallere cevap olarak osteoblastlar ve stromal hücrelerce üretilen bir moleküldür. Lenf nodlarında, timusta ve akciğerde yüksek oranlarda eksprese edilen RANKL, dalak ve kemik iliği gibi diğer dokularca daha düşük seviyelerde salınmaktadır (159).

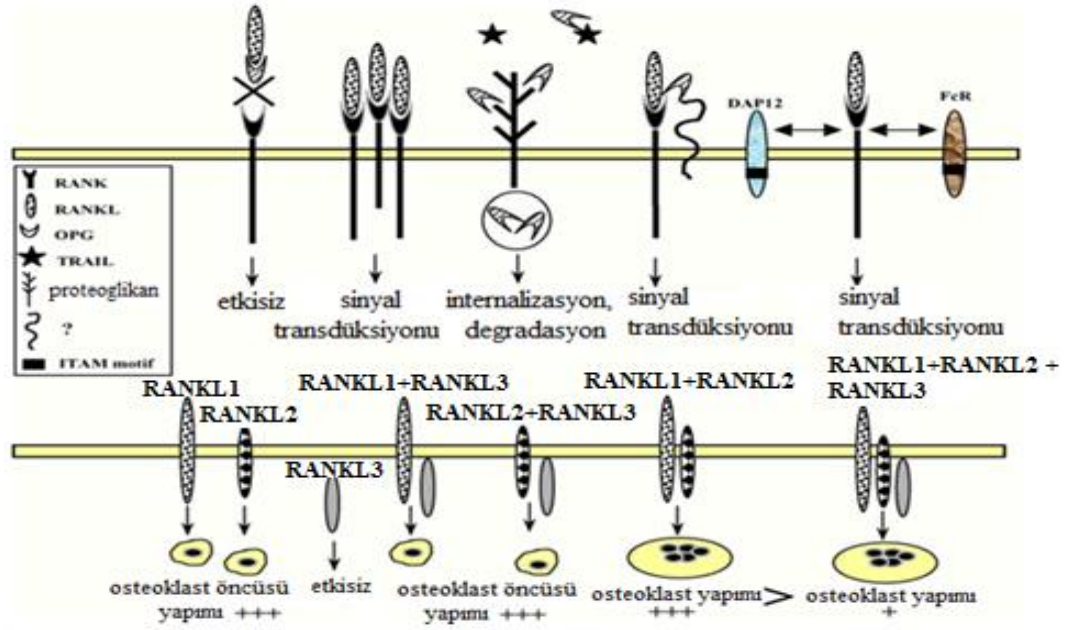
TNF, sistemik olarak dolaşan osteoklast öncülerinin sayıca artmasına ve kemik iliğini terk edip periferel kana ve oradan inflame eklemlere geçişine destek vererek eklemdaki doku yıkımına aracılık etmektedir. Eklemlere geçişi takiben RANKL, IL-1 ile birlikte osteoklast öncülerinin bir araya gelmelerine ve osteoklastlara dönüşmelerine yardımcı olur (6). RANKL da TNF gibi olgunlaşmamış öncü hücrelerin dolaşıma katılmalarını uyarmaktadır; ancak yapılan çalışmalarda RANKL'ın, tirozin fosfataz proteininden yoksun, defektli osteoklastlara sahip farelerde aynı etkiyi gösteremediği rapor edilmiştir (160). Böylece RANKL tarafından tetiklenmiş osteoklast aktivasyonu, konak savunmasının ve hemostazın birer parçası olan öncü hücrelerin ortamda tutulmalarını düzenler.

Ikeda ve arkadaşları (161) tarafından RANKL'ın 3 izoformu tanımlanmıştır (Şekil 4.4). Bunlardan ikisi RANKL1 ve daha kısa hücre içi alana sahip olan RANKL2'dir. Her ikisi, RANKL'ın transmembran formlarını kodlar. RANKL3, transmembran bölgeden yoksundur ve RANKL'ın çözülebilir formuna karşılık gelir. Başlangıçta RANKL'ın membran bağlı ve çözülebilir formlarının osteoklast biyolojisinde benzer roller oynadığı düşünülse de yapılan son çalışmalarda, bu izoformların osteoklastik farklılaşmada nüansları olduğu gösterilmiştir (156). Bu 3 farklı form, osteoklastogenezde farklı rol ve potansiyele sahiptir. RANKL1, osteoklastogenez için güçlü bir indükleyici iken RANKL3'ün, potansiyel bir zayıflatıcı olabileceği düşünülmektedir (162, 138).



Şekil 4.4. TNF ailesinin üyesi olan RANKL 'ın 3 izoformu (156).

Ikeda ve arkadaşları (161) RANKL izoformlarının biyolojik aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Çalışmanın sonuçlarına göre, RANKL1 (tam uzunluk) ve RANKL2 (daha kısa hücre içi bölge bulunduran membran bağlı RANKL), kemik iliği hücrelerinden tek çekirdekli preosteoklast formasyonuna izin verirken; RANKL3 (çözülebilir RANKL), preosteoklastları ve çok çekirdekli osteoklastları indüklememiş, RANKL1 ya da RANKL2'nin mevcut etkisini modifiye etmemiştir. RANKL1 ve RANKL2'nin birlikte ekspresyonu çok çekirdekli osteoklast formasyonunu belirgin bir şekilde güçlendirmiştir. Bununla birlikte RANKL3'ün ekspresyonu RANKL1 ve RANKL2 ile birlikte olduğunda çok çekirdekli hücre oranını belirgin bir şekilde azaltmıştır. RANKL, osteoklastogenezis boyunca çeşitli fonksiyonlarda bulunur. Bunlar: farklılaşma ve tek çekirdekli osteoklast öncülerinin füzyonu (kaynaşması) olduğu kadar çok çekirdekli osteoklastların canlılığı ve aktivasyonudur. Bu bilgiler ışığında denilebilir ki kemik metabolizması, RANKL'ın çoklu yapılarının varlığı ile bağlantılı olarak düzenlenmektedir (156).



Şekil 4.5. Osteoklastik farklılaşma. Osteoklastik farklılaşma, OPG, RANK, RANKL ve diğer sekonder modulatörler arasındaki yüksek kompleks etkileşimlerle kontrol edilir. OPG, RANKL için bir tuzak reseptördür. Etkisi, TRAIL ve proteoglikanlarca kontrol edilir. Osteoklastik hücrelerdeki OPG indüklü sinyal transdüksiyonu kısmen RANKL'a ve kısmen de henüz tanımlanamamış moleküllere bağlıdır. RANKL, RANK'a bağlanır ancak OPG/RANK/RANKL arasındaki etkileşim, bu faktörler arasındaki üçlü kompleks oluşumu yoluyla RANK/RANKL etkileşiminin inhibisyonuna neden olabilir. Her bir RANKL izoformu da osteoklastik farklılaşmanın kontrolüne katılmaktadır.(156)

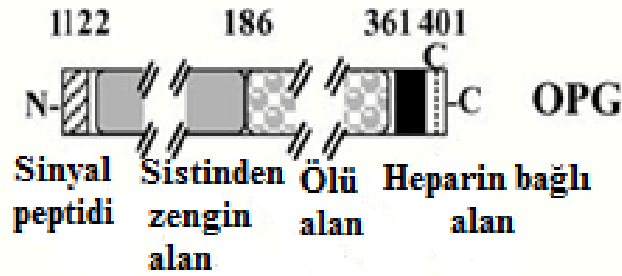
OPG

Osteoprotegerin, RANKL'ı bağlayan çözünür bir tuzak reseptördür. Aynı zamanda osteoklast inhibe edici faktör olarak da bilinen OPG, osteoblastlar dışında, kalp, böbrek, karaciğer, dalak ve kemik iliği gibi birçok doku tarafından da eksprese edilir (159). OPG, biyolojik aktivitesini spesifik olarak etkileyen 3 yapısal bölge bulundurur. Birinci bölge, N-terminal pozisyonundaki, osteoklastogenezisin inhibisyonu için zorunlu ve sisteinden zengin alan ve ikinci bölge çeşitli proteoglikan ile etkileşimde bulunabilen heparin bağlı alan iken, üçüncü bölge homolog bölgeye karşılık gelir (156).

Osteoprotegerin ekspresyonu, RANKL ekspresyonunu tetikleyen pek çok faktör tarafından düzenlenir. Çelişkili veriler olmasına rağmen, genellikle RANKL'ın artışı OPG'nin azalmasıyla ilişkilidir veya en azından OPG'nin daha az uyarılmasına bağlıdır. Sonuç olarak RANKL/OPG oranı arttıkça osteoklastogenezis de artmaktadır. Birçok

çalışma RANKL/OPG oranının, kemik kütlesinin esas belirleyicisi olduğu iddiasını desteklemektedir (163).

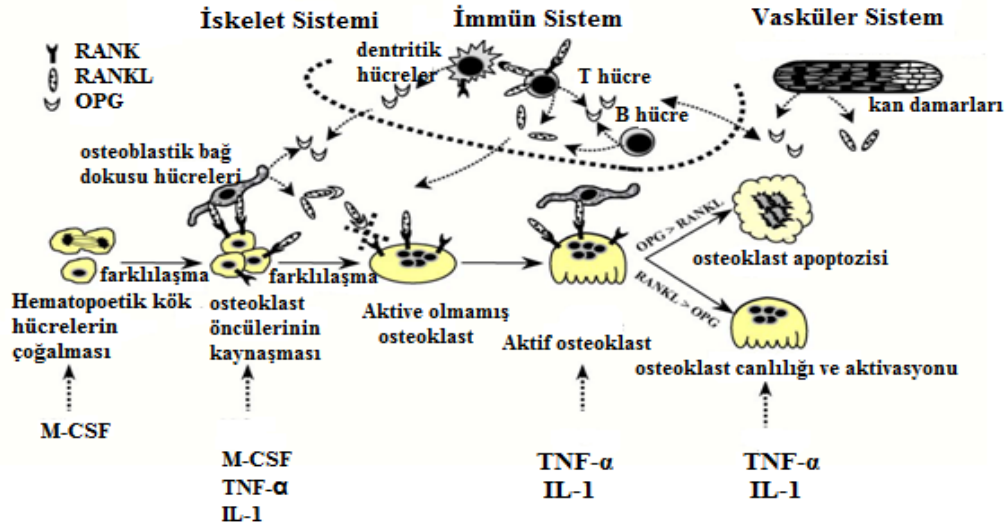
Osteoprotegerin'den yoksun farelerde görülen renal ve aortik kalsifikasyonlara dayanarak, OPG'nin aynı zamanda büyük kan damarlarını kalsifikasyondan koruduğu söylenebilir (164). Kardiyovasküler hastalıklarda, kronik böbrek yetmezliklerinde ve diabetli hastalarda serum OPG düzeyleri yüksek bulunmuştur (165). Bu tip hastaların serumlarındaki OPG, plazma proteinlerine bağlandığı için aktivitesini yitirmiş olabilir; fakat bunun tam olarak anlaşılabilmesi için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir (166).



Şekil 4.6. Osteoprotegerin'in Moleküler Yapısı (156)

4.7.2. Osteoklast Farklılaşması ve Aktivasyonunda RANK-RANKL-OPG Triadı

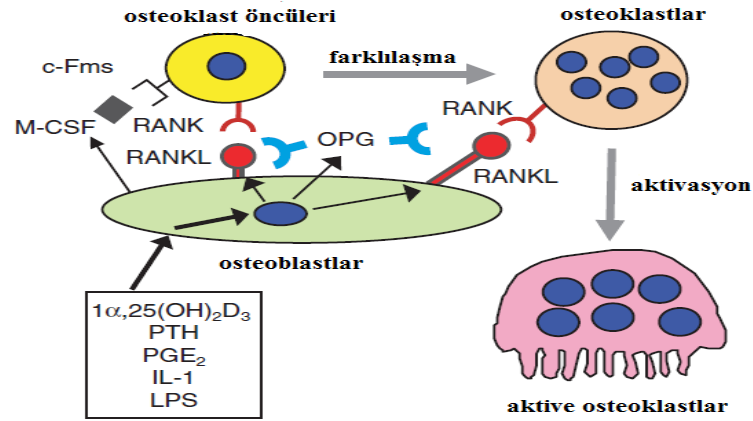
Kemik, immün ve vasküler sistemler üzerinde etkili olan OPG, RANK ve RANKL, lenfosit, osteoblast ve endotelial hücreler gibi çeşitli hücre tiplerince üretilmektedir. RANKL, osteoklastogenezi güçlü bir biçimde indükler ve RANK'a bağlanarak kemik yıkımına sebep olur. OPG ise RANKL/RANK etkileşimini bloke ederek osteolizi inhibe eder. OPG-RANK-RANKL triadı, kemik yapım/yıkımının ana modulatorü olsa da; osteoklastik farklılaşmanın TNF- α ve IL-1 gibi diğer kontrol edici modulatorleri de mevcuttur ve bu triadın biyolojik aktivitesini şekillendirebilmektedir. OPG/RANKL/RANK, osteoimmünomodulator bir kompleks olarak düşünülmelidir (156).



Şekil 4.7. RANK/RANKL/OPG triadı (156)

Kemik yapımı için özelleşmiş ve kemik yıkımında merkezi role sahip olan osteoblastlar, osteoklast farklılaşmasında esas rol oynayan 2 sitokin açığa çıkarırlar: Makrofaj koloni stimüle edici faktör (M-CSF) ve NF-K β 'nın reseptör aktivatörü RANKL (148, 99, 167). M-CSF ve RANKL, birbirlerinin etkisini tamamlayıcı aktiviteye sahiptirler. M-CSF, osteoklast öncülerinin kaynağını artırır. TRANCE olarak da tanımlanan RANKL ise osteoklast öncüleri üzerinde eksprese edilen RANK'a bağlanarak osteoklastları olgunlaştırır, osteoklast farklılaşmasını destekler, apoptozisini inhibe eder ve aktivasyonunu güçlendirir (168, 169). M-CSF, makrofaj/osteoklast öncü hücrelerin çoğalmaları ve yaşamlarını devam ettirebilmeleri için gereklidir. Osteopetrozlu farelerin M-CSF geninde mutasyona rastlanılmıştır (170, 171, 7). M-CSF, yalnızca monosit-makrofaj yolunun ve osteoklast öncülerinin proliferasyonunda görev almaz; ayrıca osteoklast farklılaşmasına da katılır. (148, 157, 167).

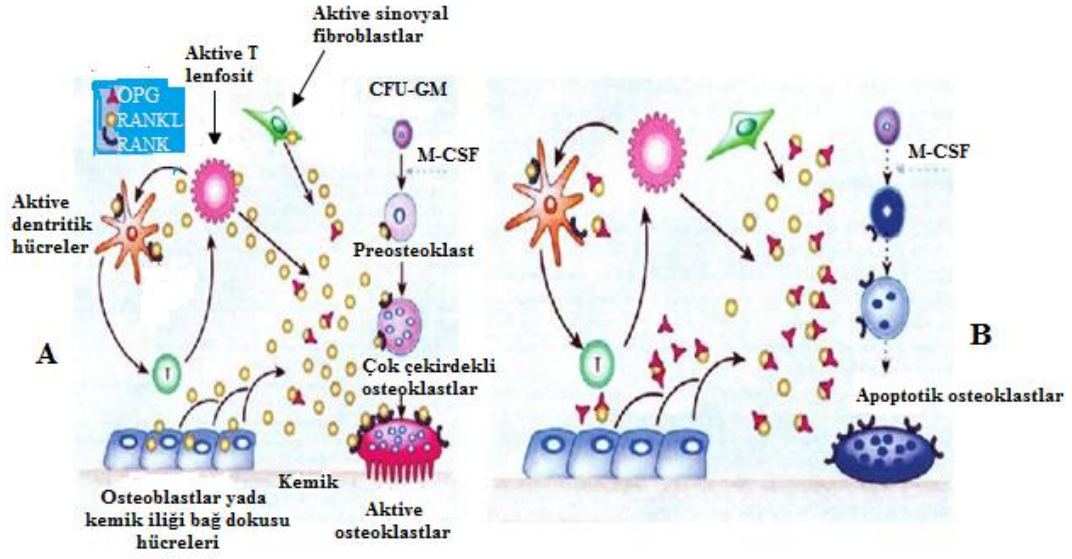
Osteoklast öncüleri ise, M-CSF ve RANKL reseptörü açığa çıkarırlar. Osteoklast öncüleri osteoblastlarla olan hücre-hücre etkileşimi yoluyla RANKL'ı tanır ve M-CSF varlığında osteoklastlar içine farklılaşır. Osteoblastlarca eksprese edilen RANKL ayrıca osteoklastların canlılığını ve kemik rezorbe edici aktivitelerini de stimüle eder (Şekil 4.8.) (172, 167). Bu nedenle RANKL'ın, genel olarak osteoklastların canlılığından sorumlu bir sitokin olduğu söylenebilir.



Şekil 4.8. Osteoklast farklılaşması ve fonksiyonunun düzenlenme mekanizması. (A) Osteoklast farklılaşma ve fonksiyonunun osteoblastlarca düzenlenmesi. LPS'ler gibi kemik yıkımını stimüle eden faktörler, osteoblastlar üzerindeki membran ilişkili bir faktör olan RANKL'ın salınımını indükler. Osteoblastlar yapısal olarak M-CSF üretirler. Osteoklast öncüleri ise RANK ve M-CSF reseptörlerini (c-fms) açığa çıkarır. Öncü hücreler osteoblastlarla olan hücre-hücre etkileşimi aracılığıyla RANKL'ı tanır ve M-CSF varlığında osteoklastlara farklılaşırlar. Olgun osteoklastlar ise RANK açığa çıkarırlar ve RANKL ile olan etkileşim direkt olarak osteoklastların kemik rezorbe edici aktivitesini indükler (167)

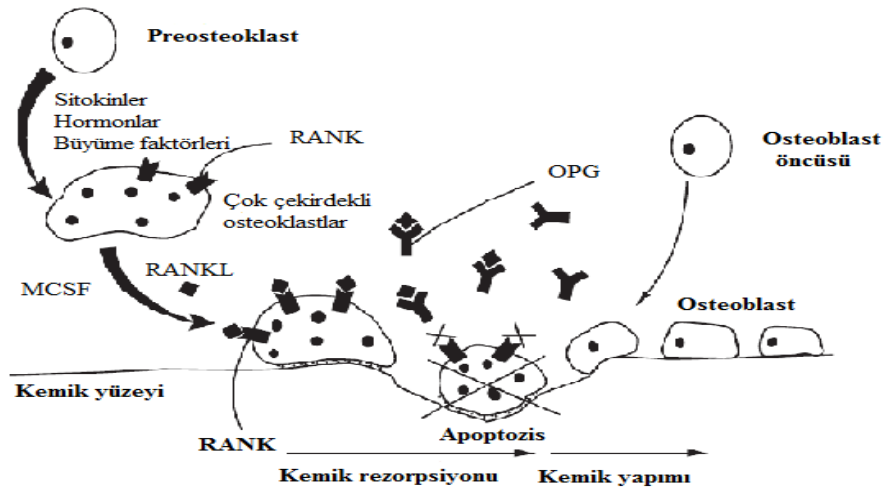
Kemik yıkımı ve formasyonu, çeşitli hücrelerce eksprese edilen RANKL'ın göreceli konsantrasyonunun yanı sıra, RANKL'ın osteoklast öncü hücreleri üzerinde bulunan reseptörü RANK ve çözülebilir tuzak reseptör olan OPG ile de düzenlenir. RANKL ekspresyonunun OPG'e olan göreceli oranı arttığında, RANKL, osteoklast öncü hücrelerinin üzerindeki RANK'a bağlanır, böylece osteoklast formasyonunun aktivasyonu ve kemik yıkımı başlamış olur (Şekil 4.9.A). Olgun osteoklast, polarize bir hücredir ve bu durum ona kemik yüzeyi ile bazal membran arasında *tight junction* formu için izin verir. Olgun osteoklast, alttaki kemiği aşındırmak üzere yıkım çekirdeği içerisindeki litik enzimleri salgılar.

OPG konsantrasyonu RANKL'a oranla daha yüksek konsantrasyona ulaştığında RANKL'a bağlanır ve onun RANK'a bağlanmasını engelleyerek osteoklast formasyonunun azalmasına, önceden mevcut olan osteoklastların da apoptozisine yol açar (şekil 4.9.B) (7).



Şekil 4.9. RANK/RANKL/OPG etkileşimi. Çeşitli hücreler tarafından eksprese edilen RANKL, osteoklast öncüleri üzerinde yer alan RANK'a bağlanarak osteoklastogenezisin gerçekleşmesine neden olur (A). RANKL'a oranla OPG miktarındaki artış RANKL'ın RANK'a bağlanmasını engeller ve ortamdaki osteoklastların apoptozisine öncülük eder (B) (7)

Kemik “turnover”ındaki triad özetle şu şekildedir: OPG tuzak reseptör olarak hareket ederken; RANKL, reseptörü olan RANK'a, osteoklast farklılaşması, aktivasyonu ve canlılığını indüklemek için bağlanır. RANKL, RANK ve OPG arasındaki denge, bu sebeple osteoklastogenezis ve kemik remodelinginin modülasyonunda esastır ve bu sıkı kontrol mekanizması içerisinde, düzenleyici birçok faktör mevcuttur (169).



Şekil 4.10 RANK/RANKL/OPG yolu aracılığıyla kemik turnoverı. Osteoklast öncüleri, sitokinler, hormonlar ve büyüme faktörleri gibi çeşitli faktörlerin etkisi altındaki çok çekirdekli bir hücre içerisinde olgunlaşır. Çok çekirdekli hücre ise M-CSF ve RANKL varlığında aktive olmuş bir osteoklast içerisinde farklılaşır. Bir kez aktive olduğunda, osteoklastlar kemik yüzeyini istila ederek bir boşluk (lakün) oluşturmaya başlarlar. OPG, RANKL'in tuzak reseptörüdür ve RANKL'in RANK'a bağlanmasını inhibe ederek osteoklastların apoptozisine sebep olur. Daha sonra osteoblastlar içerisinde olgunlaşmış preosteoblastlar ile kemik oluşumu başlar (169).

4.7.3. Periodontal Hastalığın Patogenezinde RANKL ve OPG'nin Etkisi

4.7.3.1. Periodontitisli Dokulardan RANKL ve OPG Ekspresyonu

Osteoimmünolojideki son gelişmeler ile birlikte, RANKL ve OPG'nin periodontitis patogenezindeki rolleri ayrıntılı biçimde araştırılmaya başlanmıştır. Periodontitisli dokulardaki RANKL mRNA ekspresyonlarının reverse transkripsiyon-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) kullanılarak değerlendirildiği bir çalışmada, RANKL salınımı olan bölgelerde, RANKL-negatif bölgelere oranla daha derin periodontal ceplerin bulunduğu tespit edilmiştir (173). Bu sonuçlara paralel olarak bir başka çalışmada, şiddetli periodontitis grubundaki RANKL mRNA düzeylerinin orta şiddetli periodontitis ve periodontal olarak sağlıklı gruplara oranla daha yüksek olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada in situ hibridizasyon tekniğiyle RANKL mRNA seviyeleri hücresel düzeyde incelenmiş; RANKL RNA'sının lenfositler ve makrofajlar başta olmak üzere, daha çok inflamatuvar hücrelerce eksprese edildiği gözlenmiştir. Ayrıca inflamatuvar hücrelerin çevresinde proliferen olan epitelin de yüksek miktarda RANKL mRNA'sı eksprese ettiği saptanmıştır (174).

İnflamatuvar cevap sırasında sitokinler, kemokinler ve diğer mediyatörler periosteal osteoblastları stimüle ederek, osteoblast yüzeyindeki RANKL ekspresyon düzeyini değiştirir. Aktive olan T ve B lenfositler, periodontitisli bireylerin diş eti dokularından izole edilen RANKL'ın esas kaynağıdır (175, 176). Yapılan bir çalışmada (175) T ve B lenfositlerin, periodontitisli diş eti dokularında baskın mononükleer hücre tipleri olduğu ve yüksek oranda RANKL eksprese ettiği sonucuna ulaşılmıştır.

Crotti ve arkadaşlarının (177) yapmış oldukları bir çalışmada periodontitisli hastaların kemik kaybı bulunan alanlarına komşu granülamatöz dokuları ve periodontitisi olmayan hastalardan elde edilen dokular immünohistokimyasal yöntemle incelenmiştir. Çalışmanın sonucunda periodontitisli dokulardaki RANKL seviyesi daha yüksek, OPG seviyesi ise daha düşük çıkmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. RANKL proteini lenfositler ve makrofajlarla, OPG proteini ise endotel hücreleriyle ilişkilendirilmiştir (177). Bir başka çalışmada Mogi ve arkadaşları (178) periodontitis hastalarından ve sağlıklı bireylerden topladıkları DOS örneklerinde RANKL ve OPG konsantrasyonlarını değerlendirmiş ve periodontitisli hastaların DOS örneklerinde yüksek RANKL, düşük OPG konsantrasyonlarına rastlanmıştır. DOS RANKL konsantrasyonunun, DOS OPG konsantrasyonuna oranı periodontitisli grupta daha yüksek tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, artan RANKL üretiminin alveoler kemik yıkımıyla ilişkili olduğunu ve lenfositlerin periodontal dokularda RANKL eksprese eden majör hücrelerden biri olduğunu göstermektedir. Osteoblastlar, periodontal ligament fibroblastları, diş eti fibroblastları gibi fibroblastik hücreler üzerinden eksprese olan RANKL ve OPG proteinleri, genellikle in vitro ortamda hücre kültürü yöntemiyle incelenmektedir (178, 6).

4.7.3.2. Periodontal Ligament Fibroblastlarından RANKL ve OPG Ekspresyonu

Diş eti keratinositleri, PL fibroblastları, diş eti fibroblastları ve pulpa hücrelerindeki RANKL ve OPG mRNA ekspresyonlarının incelendiği bir çalışmada diş eti keratinositleri dışındaki tüm hücrelerde OPG mRNA'sı saptanmıştır. RANKL mRNA'sı bu hücrelerde tespit edilememiştir. IL-1 ve TNF- α periodontal ligament

fibroblastlarındaki OPG mRNA'sını arttırırken; IL-6 ve TNF- β 'nin bu hücrelerdeki OPG mRNA seviyesi üzerine etkisi çok az bulunmuştur (179, 6).

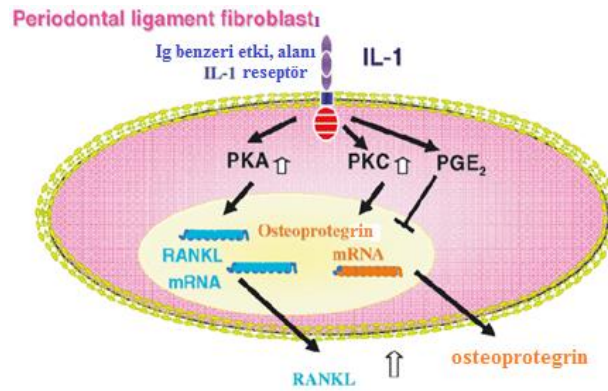
Periodontal ligament, ortodontik ve periodontal tedavilerdeki kemik oluşumunda ve yıkımında önemli rol oynamaktadır. Uygun koşullarda bekletilen PL fibroblastları, fare kemik iliği kültürüne eklendiğinde $1\alpha 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ varlığına rağmen osteoklast oluşumunu engellemiştir. PL fibroblastları tarafından üretilen OPG, osteoklast öncülerinin farklılaşmasını ve fonksiyonlarını bozmuştur (180). Deksametazon ve $1\alpha 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ uygulamaları sonucu PL fibroblastlarındaki OPG mRNA seviyeleri azalmıştır. Ancak, bu bulguya zıt olarak, aynı uygulamayla RANKL mRNA seviyeleri artmıştır. Periodontal ligament fibroblastlarının RANKL ve OPG'nin her ikisini de sentezleyebileceği belirtilmiştir. OPG aktivasyonunun önlenmesinin, osteoklast oluşumunda anahtar rol oynayabileceği düşünülmektedir (181).

Ortodontik diş hareketi sırasında, dişin krununa uygulanan ortodontik kuvvet periodontal ligament ve alveol kemiğine doğru iletilir ve bunun sonucunda basınç altındaki bölgede osteoklast oluşumu gözlenir. Mekanik stresin PL fibroblastları ve osteoklastogenezis üzerindeki etkilerini araştıran bir çalışmada sürekli basınç altında tutulan PL fibroblastları periferel kan monositleriyle kültür edilmiş ve RANKL mRNA ekspresyonları karşılaştırılmıştır. PL fibroblastlarındaki RANKL mRNA ekspresyonu sıkıştırma kuvvetiyle birlikte artmıştır ve bu artış osteoklast oluşumundaki artışla paraleldir. Sıkıştırma kuvvetinin etkisiyle PL fibroblastlarından siklooksijenaz-2 (COX-2) mRNA ekspresyonu da başlamıştır. Sıkıştırma sonucu artış gösteren RANKL seviyeleri indometazin uygulamasıyla inhibe edilmiştir. PL fibroblastlarının PGE₂ sentezi yoluyla, RANKL miktarının artması sonucu osteoklastogenezisi tetikleyebileceği belirtilmiştir (182).

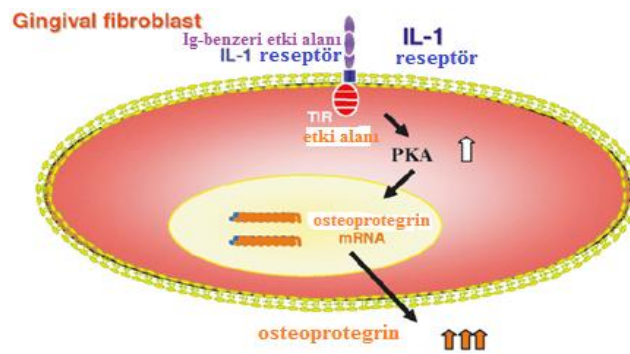
4.7.3.3. Diş Eti Fibroblastlarından RANKL ve OPG Ekspresyonu

Lipopolisakkarit ile uyarılan diş eti fibroblastları, OPG üreterek osteoklastogenezise engel olurlar; ancak bu komponentler PL fibroblastlarına ve osteoblastlara ulaşırsa osteoklastogenezis uyarılır (173). LPS ve bakteriyel DNA, osteoblastlardaki RANKL ekspresyonunu tetikler (183, 184). Protein kinaz-A (PKA) aktivatörü diş eti fibroblastlarında OPG üretimini arttırmış fakat PL fibroblastlarında

etkin olamamıştır. PKC inhibitörü IL-1 ile uyarılmış PL fibroblastlarında OPG üretimini baskılamıştır, PKC aktivatörüyle PL fibroblastlarındaki OPG üretimini arttırmıştır. Diş eti fibroblastlarındaki PKC-bağımlı OPG üretimi osteoblastlardakine benzemektedir (185). Periodontal ligament fibroblastlarının osteoblastların bazı özelliklerini sergilediği saptanmıştır. Diş eti fibroblastlarındaki PKA-bağımlı OPG üretiminin ise bu hücrelerinkinden farklı olduğu bildirilmiştir (6).



Şekil 4.11. IL-1 ile uyarılmış PL fibroblastlarındaki RANKL ve OPG ekspresyonu. IL-1 reseptörü Ig-benzeri etki alanı ve toll-like (TIR) etki alanı olmak üzere iki bölümden oluşur. IL-1 reseptörü PL fibroblastları üzerinden eksprese olur ve IL-1 diş eti fibroblastlarını protein kinaz A (PKA) ve protein kinaz C (PKC) yollarını aktive etmeleri için uyarır. PKA aktivasyonu PL fibroblastlarında RANKL ekspresyonunu artırırken OPG ekspresyonunu azaltır. PKC aktivasyonu ise osteoblastlardan OPG üretimini artırır (6)



Şekil 4.12. IL-1 ile uyarılmış diş eti fibroblastlarındaki OPG ekspresyonu. IL-1 reseptörü Ig-benzeri etki alanı ve TIR etki alanı olmak üzere iki bölümden oluşur. IL-1 reseptörü diş eti fibroblastları üzerinden eksprese olur ve IL-1 diş eti fibroblastlarını PKA yolunu aktive etmeleri için uyarır. PKA'nın aktivasyonu, diş eti fibroblastlarındaki OPG ekspresyonunu artırır (6)

4.7.3.4. Periodontal Hastalığın Klinik Şiddetinin Değerlendirilmesinde

RANKL/OPG Oranı

Fizyolojik durumlar altında kemik yıkımı ve formasyonu arasında bir denge vardır. Bu denge, yapısal bütünlük ve kalsiyum metabolizmasının devamlılığı gibi unsurları içeren kemik hemostazını destekler (139, 170, 7). Belli inflamatuvar kemik durumlarında denge, osteopetroziste olduğu gibi kemik formasyonunun desteklenmesi ya da osteoporoz ve periodontitiste olduğu gibi aşırı kemik yıkımı şeklinde değişikliğe uğrar (144). Buna göre aşırı kemik yapımı, OPG salınımında artış ya da RANKL salınımında azalma sonucu OPG miktarının artması ile ilgili görülebilir. Böylelikle RANKL/OPG oranı azalır. Tersine OPG konsantrasyonundaki göreceli bir azalma ya da RANKL salınımındaki artış, RANKL miktarında ve patolojik kemik yıkımında da artışa neden olur. Böyle bir durumda ise RANKL/OPG oranının arttığı bilinmektedir (7) (Şekil 4.13.).

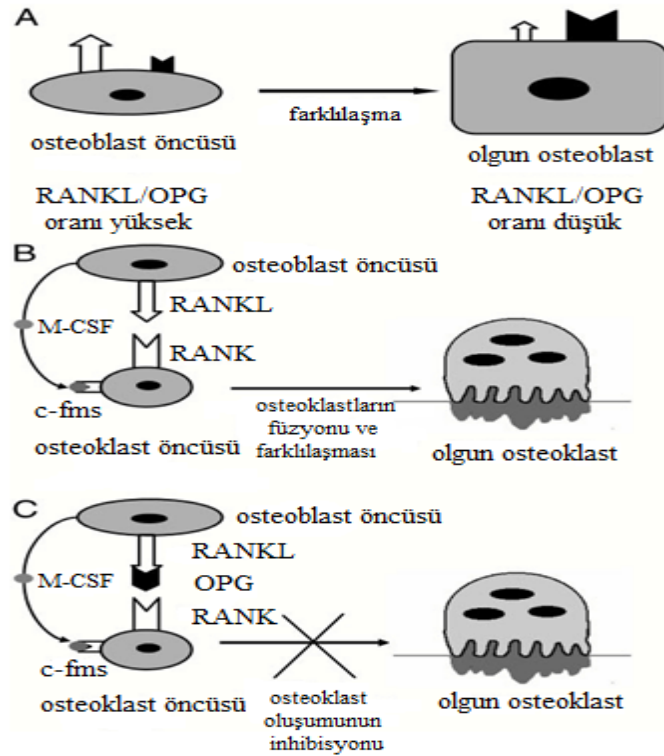


Şekil 4.13. RANKL/OPG Oranı İle Kemik Metabolizması Arasındaki İlişki. Kemik yıkımı ya da formasyonu, RANKL ve OPG'nin göreceli salınım düzeylerinin tayin ettiği RANKL/OPG oranına bağlı olarak gerçekleşir (7).

RANKL ve OPG'nin göreceli salınımları, osteoklast aktivitesinin düzenlenmesi ve kemik remodeling döngüsünün sürdürülmesinde kritik öneme sahiptir (Şekil 4.14.A). Osteoblast öncü hücreler ve olgun osteoblastlar, osteoklast öncü hücrelerin yüzeylerinden eksprese edilen RANK'a bağlanmak üzere RANKL açığa çıkarırlar. Bu sinyal, osteoklast öncü hücrelerin farklılaşması ve kaynaşmasına, sonuç olarak da osteoklast formasyonuna yol açar. Osteoprotegerin, RANKL nötralizasyonu, osteoklastogenezis ve osteoklast aktivasyonunun inhibisyonu, osteoklast apoptozisinin stimülasyonu yoluyla tuzak bir reseptör olarak görev yapar. (Şekil 4.14.C). Osteoblast farklılaşması ile OPG yapımı RANKL'a oranla göreceli olarak artar. Bu sebeple inhibe

olan osteoklast aktivitesi ve sonuç olarak osteoklast apoptozisinin başlaması, remodeling alanının olgun osteoblastlarca doldurulmasına izin verir (Şekil 4.14.B).

Yapılan birçok klinik çalışmada periodontitisli bireylerden elde edilen DOS (178, 185) ya da diş eti dokularındaki (177, 185, 187) RANKL ve OPG konsantrasyonları, RANKL/OPG oranını ölçmek amacıyla değerlendirilmiştir. Bu çalışmalardan bazıları (175, 187) sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kronik periodontitisli bireylerde OPG düzeylerinde bir fark olmaksızın çözülebilir RANKL düzeylerinde artış saptamışlardır. Bununla birlikte diğer bazı çalışmalarda (177) ise periodontal açıdan sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hastalıklı diş eti dokusundaki RANKL salınımının daha yüksek ve OPG düzeyinin ise daha düşük olduğu ters bir orantı göze çarpmaktadır.



Şekil 4.14. RANK/RANKL/OPG etkileşiminin osteoklast olgunlaşması üzerine etkisi. A) RANKL'ın (blok oklar) ve OPG'nin (zik zaklar) göreceli yapımı osteoblastlar olgunlaştıkça değişir. B) RANKL, osteoklastlarca salınan RANK'a bağlanır. C) OPG, RANKL'a bağlanarak tuzak bir reseptör olarak görev yapar (166).

RANKL ve OPG ekspresyonunun tam konsantrasyonu çalışmadan çalışmaya değişiklik gösterse de kabul gören görüş genel olarak aynıdır: RANKL'ın OPG'ye oranı periodontitisli bireylerde sağlıklı periodontal dokulara sahip bireylere oranla daha yüksektir (175, 188). Bu bulgular, periodontal hastalıklarda kemik kaybı ve osteoklastogenezis dinamiğinde RANKL'ın kritik rolünü göstermektedir.

Çalışmalar (175, 177), RANKL'ın OPG'e oranla diş eti dokusundaki konsantrasyonunun periodontitisli grupta daha yüksek düzeyde bulunma eğiliminde olduğunu açıkça göstermiştir. Yapılan bir çalışmada (177) bu iki molekülün immünohistokimyasal olarak semikantitatif analizinin sonucu, şiddetli lokalize kronik periodontitiste 3.33/1.89 ve sağlıklı grupta 1.8/4 olarak bulunmuştur.

Diş eti dokusunda olduğu gibi DOS'da da RANKL/OPG oranındaki artış açıkça gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda (178, 186) periodontal hastalık durumunda, periodontitisli bireylerden elde edilen DOS'da, RANKL düzeyinde yükselme ve OPG oranında azalmanın olduğu saptanmıştır. Çalışmalarda artan RANKL/OPG oranının periodontal hastalığın klinik şiddeti ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Kronik periodontitisli (immünsupresan kullanan/kullanmayan) ya da GAP'lı bireylerden elde edilen DOS'da, gingivitisli ya da sağlıklı grupla karşılaştırıldığında RANKL/OPG oranı daha yüksek bulunmuştur (186). Aynı hasta popülasyonunda diş eti dokusundan elde edilen mRNA analizinde daha ileri periodontal hastalık durumunda RANKL/OPG oranında artış eğilimi olduğu bulunmuştur (188). Bununla birlikte yapılan başka bir çalışmada (178) periodontal hastalığa sahip bireylerde sağlıklı gruba oranla daha yüksek RANKL/OPG oranına rastlanmıştır; ancak bu oranda, hastalık formları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

4.7.4. RANKL ve OPG Ekspresyonunu İn Vitro Olarak Düzenleyen Faktörler

Bağ dokusu ve osteoblast hücre modelleri kullanılarak gerçekleştirilen in vitro deneylerde çeşitli hormonal ve otokrin/parakrin faktörlerin RANKL ve OPG yapımını regüle edebileceği gösterilmiştir (Tablo 4.2.). Bununla birlikte bu sonuçların her zaman in vivo bulgularla tutarlı olmadığı da belirtilmelidir. TNF- α , IL-1, IL-6, IL-11 ve PGE₂, RANKL mRNA ekspresyonunu arttırıcı faktörlerdir. IL-1

ve TNF- α , M-CSF yapımını stimule eder. Bu durum direkt olarak RANKL yapımını arttırdığı gibi osteoklast öncü hücrelerinin birikimini de artırır (189, 166).

Tablo 4.2. *İn vitro olarak RANKL ve OPG yapımını düzenleyen faktörler (166)*

FAKTÖR	OPG	RANKL
1,25 (OH) ₂ vitamin D ₃	Artar	Artar
17 β - Estradiol	Artar	Bilinmiyor
Kemik morfojenik protein-2	Artar	Bilinmiyor
Kalsiyum	Artar	Artar
İmmüsupresanlar	Azalır	Artar
Glukokortikoidler	Azalır	Artar
ICI 182,780	Azalır	Bilinmiyor
IL-1 β	Artar	Artar
IL-6	Bilinmiyor	Artar
Prostaglandin E ₂	Azalır	Artar
PTH	Azalır	Artar
TGF- β	Artar	Azalır
TNF- α	Artar	Artar
Vazoaktif intestinal peptid	Artar	Azalır

İnflamatuvar cevap sırasında IL-1, IL-6, IL-17 ve TNF- α gibi sitokinler, osteoblast ve bağ dokusu hücrelerinde OPG yapımını azaltırken, RANKL ekspresyonunu arttırarak osteoklastogenezisi indükleyebilir. Aksine IL-13 ve IFN- γ gibi antiinflamatuvar mediyatörler RANKL ekspresyonunu azaltıp ve/veya OPG ekspresyonunu arttırarak osteoklastogenezisi inhibe eder (190).

4.7.5. Periodontal Hastalık ve Sistemik Kemik Kaybı

Sistemik kemik kaybı (kemik mineral yoğunluğu) ve alveolar kemik yıkımı arasındaki ilişki üzerine birçok çalışma yapılmıştır (191, 192, 193). Hem cross-sectional (191-195) hem de longitudinal (196,197) çalışmalardan çıkan sonuçlar, bozulan dental sağlık ve kemik yoğunluğundaki generalize kayıp arasında ilişki bulunduğunu göstermiştir.

Periodontal hastalık ile kemik yoğunluğundaki lokalize ve generalize kayıp arasındaki ilişkiyi açıklamak için birçok faktör değerlendirilmiştir. Bu faktörlerden bazıları östrojen eksikliği, genetik polimorfizm (vitamin D reseptör, östrojen reseptör-a, prokollajen (a1) tip I ve OPG), vitamin D eksikliği ve farklı sitokinlerdir (197).

Periodontal hastalıkta OPG ve RANKL'in rolünü değerlendirmek amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmıştır; ancak bu çalışmalar, bu sitokinlerin lokal in situ yapımı üzerine odaklanılmışlar ve çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır.

Postmenapozal kadınlarda RANKL ve OPG konsantrasyonunun arttığına dair güçlü kanıtlar mevcuttur. Periodontal hastalığın osteoporozlu kadınlarda daha fazla görüldüğü göz önüne alındığında, inflamatuvar komponentleri aracılığıyla, RANKL miktarında artış ve RANKL/OPG oranında değişikliğe sebep olan bu iki hastalık durumunun birbiriyle ilişkili olması mümkün görünmektedir. Serum vitamin D, RANKL ve OPG'nin periodontal hastalık ve post-menapozal osteoporoz patogenezindeki rolünü değerlendirmek için yapılan bir çalışmada (199), periodontal hastalık ve osteoporozlu ya da osteoporozu olmayan postmenapozal kadınlardaki plazma OPG, RANKL, 25-hidroksivitamin [D3(25OHD)], kemik "turnover"ının biyokimyasal markırları ve kemik mineral yoğunluğu arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre; osteoporozlu kadınlar kontrol grubundaki kadınlara göre daha düşük estradiol ve D3(25OHD) ve daha yüksek paratroid hormon, c-reaktif protein (CRP), IL-6, RANKL, OPG ve kemik turnover biyokimyasal markırlarına sahip bulunmuştur. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında osteoporozlu kadınların önemli bir kısmında periodontal hastalık tespit edilmiştir. Bu oranlar, test ve kontrol grupları için sırasıyla; aktif periodontal hastalık: %11.9 ve %0.5 ($p < 0.0001$), geçirilmiş periodontal hastalık: %75.7 ve %37.3 ($p < 0.0001$) ve aktif ya da geçirilmiş periodontal hastalık: %87.6 ve 37.8% ($p < 0.0001$) şeklinde rapor edilmiştir.

Post-menapozal kadınlarda kemik mineral yoğunluğu ve kemik turnover ile OPG ve RANKL'in sirkülasyon düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için yapılan cross-sectional bir çalışmaya (200) osteoporozlu 185 kadın ve 185 yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş birey dahil edilmiştir. Osteoporozlu kadınlardaki plazma OPG ve RANKL düzeyleri, kontrol grubundakilere göre anlamlı şekilde daha yüksek bulundu. OPG/RANKL oranı da osteoporozlu kadınlarda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Kemik turnoverının IL-6, CRP, paratroid hormon, osteokalsin ve C-terminal telopeptide (CTX) gibi biyokimyasal markırları, osteoporozlu kadınlarda kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksek bulunurken 25-hidroxyvitamin D ve

estradiol ise daha düşük bulundu. RANKL ve OPG arasında anlamlı korelasyon ve OPG ile CTX'in sirkülasyon düzeyleri arasında pozitif bir ilişki saptandı.

4.8. Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavi

Periodontal hastalık, periodontal biyofilm ilişkili mikroorganizmalar ve konak yanıtı mekanizmaları arasındaki etkileşim sonucu oluşan inflamatuvar bir durumdur (201, 202). Hastalığın tedavisinde cerrahi ve cerrahi olmayan metodları kapsayan birçok tedavi modeli kullanılmaktadır. Periodontitisin bakteriyel etyolojisine göre patojenik periodontal bakteri miktarının gerilemesi, periodontal tedavinin temelini oluşturmaktadır (203). Kronik ve agresif periodontitiste periodontal yıkımın oluşması ve ilerlemesinde *T. forsythia*, *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* ve *T. denticola* gibi subgingival patojen türlerinin düzeyleri önemlidir (204, 205, 126). Hastalık gelişiminde dental plak tek etken olmamasına karşın, periodontal tedavide sert ve yumuşak doku birikimlerinin cerrahi olmayan mekanik yöntemlerle (oral hijyenin iyileştirilmesi, diş yüzey temizliği, kök yüzeyi düzleştirilmesi ve destekleyici periodontal tedavi) uzaklaştırılması periodontitisli hastaların büyük çoğunluğunda etkili terapötik bir strateji olarak kabul edilir ve periodontal tedavinin ilk basamağını oluşturur (206, 202). Hastanın yapacağı günlük plak kontrolü ile hekimin yapacağı diş yüzey temizliği ve kök yüzey düzleştirilmesi (KYD) işlemlerini içeren cerrahisiz periodontal tedavi, periodontal enfeksiyonun giderilmesinde altın standart olarak kabul edilmektedir (207-211). Bu tedavide amaç; biyofilm tabakasını bozmak, periodontopatojen bakterileri uzaklaştırmak ve sağlıklı bölgelerdekine benzer bir mikroflora oluşturmaktır.

Bölgesel diş yüzey temizliği ve kök yüzey düzleştirilmesi (BKYD) sonrasında tedavi edilmeyen ceplerden ve diğer ağız içi rezervuar bölgelerden periodontal patojenlerin geçişi olası bir durumdur. Quirynen ve ark. (212), periodontal ceplerdeki patojenlerin sağlıklı periodontal bölgelere transaminasyonunu engellemek ve böylelikle yüksek çapraz enfeksiyon riski olan şiddetli kronik ve agresif periodontitisli hastalarda periodontal tedavinin etkisini desteklemek amacıyla 24 saat içerisinde 2 saatlik seanslar ile klorheksidin uygulamasını da kapsayan tüm ağız dezenfeksiyonu (TAD) protokolünü önermişlerdir. Bu tedaviyle patojenlerin diğer tüm oro-faringeal yaşam alanlarından (mukoz membranlar, dil, tonsiller ve tükürük) çok kısa bir zaman içerisinde yok

edilmesi, en azından baskılanması amaçlanmıştır. Tedavi edilen ceplerin tedavi edilmeyen alanlardaki bakterilerce çapraz enfeksiyonu geciktirilerek ceplerin daha iyi iyileşmesine fırsat tanınabileceği hipotezi kurulmuştur (213). Yapılan bir dizi prospektif çalışma (212, 214, 215, 216) bu hipotezi doğrulamıştır.

Bununla birlikte tüm ağız diş yüzey temizliği ve kök yüzey düzleştirilmesi (TAKYD)'nin, antiseptik içermeyen formu, tek başına ya da sistemik antimikrobiyal tedavi ile kombine olarak çeşitli araştırmalarda uygulanmıştır. (217, 218, 219, 213, 28, 220, 221, 11). Antiseptik içermeyen tüm ağız dezenfeksiyonu olarak da bilinen bu yöntem, güncel bir mekanik tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır.

Quirynen ve ark. 2000 yılında yaptıkları bir başka çalışmada tüm ağız tedavi yaklaşımının BKYD'ye göre klorheksidin kullanımından bağımsız olarak klinik ve mikrobiyolojik daha üstün sonuçları olduğunu bildirmişlerdir. (222).

Swierkot ve arkadaşları 2009 yılında yaptıkları çalışmada TAD, BKYD ve tüm ağız kök yüzey düzleştirilmesi (TAKYD) uygulamalarının tedaviden 8 ay sonra klinik ve mikrobiyolojik parametreleri iyileştirdiğini; uygulamaların sonuçları arasında anlamlı bir fark bulunmadığını rapor etmişlerdir (223).

Jervøe-Storm ve arkadaşları (224) TAKYD ile karşılaştırıldığında, BKYD işlemindeki tedavi edilmiş bölgelerin, henüz tedavi edilmemiş alanların sebebiyle yeniden enfekte olma riskini arttırdığını teyit edememişler ve iki tedavi yöntemi arasında mikrobiyolojik sonuçlar açısından bir fark olmadığını rapor etmişlerdir.

Eberhard ve arkadaşları 2008 yılında yaptıkları bir derlemede, BKYD, TAD ve TKYD'nin klinik sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığını ve konuyla ilgili daha fazla araştırma yapılmasına gerek bulunmadığını belirtmişlerdir (225).

Teughels ve arkadaşları yılında yaptığı derlemede ise, hiçbir çalışmada TAKYD'nin BKYD'ye göre olumsuz sonuçlarının belirtilmediğini ve çalışmaların çoğunda tedavi zamanının ve maliyetinin anlamlı düzeyde azaldığının gösterildiğini bildirmişlerdir (226).

Bununla birlikte subgingival instrumentasyonun periodontal tedavinin klinik sonuçlarını sınırlandıran eksiklikleri de kabul edilen bir konudur. Cerrahisiz periodontal tedavinin klinik ve mikrobiyolojik etkinliğinin değerlendirildiği çalışmaların sonuçlarına göre; bu tedavinin bazı durumlarda subgingival bölgedeki tüm periodontopatojenlerin uzaklaştırılmasında yetersiz kaldığı bilinmektedir (203).

Periodontal patojenlerin yumuşak dokulara invaze olabilmeleri nedeniyle, mekanik tedavi sonrası bile bu patojenlerin periodontal dokularda bulunabileceği gösterilmiştir (227). Yapılan in vitro çalışmalarda *P.gingivalis* ve *A.actinomycescomitans*'ın epitel ve endotel hücrelerine penetre olabildikleri gösterilmiştir (228). Ayrıca *A.actinomycescomitans*'ın makrofajlar içerisine fagositoz yolu ile girerek bu hücrelerin apoptozuna neden olduğu ortaya konmuştur (229). Bu bakterilerin ağız içi ve periodontal cebin yumuşak duvarına penetrasyonları, bakterilerin cerrahisiz periodontal tedaviden kaçabilmelerini sağlar. Ayrıca bu patojenler, furkasyonlar, dentin tübülleri gibi anatomik noktalarda ve derin kemik içi defektlerde bulunabildiklerinden mekanik instrumentasyondan korunabilirler (83, 230). Bunun yanı sıra mukoza, dil ve tonsiller gibi periodontal olmayan yumuşak dokular üzerinde de bulunabilen periodontal patojenler, mekanik instrumentasyondan sonra periodontal alanları yeniden enfekte edebilirler (222).

Periodontal patojenlerin tam olarak elimine olamaması, tedavinin başarısız olmasına veya çok erken dönemde mikroorganizmaların yeniden kolonize olmalarına bağlı olarak tedavi etkinliğinin kısa sürmesine neden olur. Haffajee ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda (231, 232) *T. Denticola*, *P.gingivalis*, *A.actinomycescomitans*, *P. intermedia* gibi bakterilerin miktarlarının cerrahisiz periodontal tedaviden sonra anlamlı şekilde azaldığını; ancak mikroflora içerisinde hala yer aldıklarını belirlemişlerdir. Bir diğer çalışmada (233) *P.gingivalis*, *A.actinomycescomitans*, *P. intermedia*, *T. forsythia* ve *T. denticola* değerlendirilmiş, tedavi sonrasında bu mikroorganizmaların sayısında azalma gözlenirken, Haffajee ve ark.'nın yaptıkları çalışmalara benzer olarak mikroflora içeriğinde değişiklik meydana gelmediği gözlenmiştir. Diş yüzey temizliği ve kök yüzey düzleştirilmesi ile *P.gingivalis*'in subgingival miktarındaki azalma Takamatsu ve arkadaşlarına göre %66 olarak saptanmıştır. Klinik olarak iyileşmenin olduğu bölgelerde bakteri miktarlarında azalma

saptanırken; tedaviye zayıf cevap alınan bölgelerde bakteri miktarının yüksek olduğu gözlenmiştir (234).

Generalize agresif periodontitis, hastaların çok az bir kısmını etkiler; ancak genç yaştaki bireylerde şiddetli destek periodontal doku yıkımına sebep olur. Nadir görülmesi sebebiyle bu hastalığın tedavisi için kullanılan farklı tedavi protokollerinin değerlendirildiği az sayıda çalışma mevcuttur. Bunların arasında son zamanlarda yapılan bir çalışmada (27), TAKYD ile birlikte sistemik antibiyotik terapisi uygulanmış ve klinik parametrelerde daha fazla iyileşme olduğu saptanmıştır. Bu durum göstermektedir ki GAP'in tedavisindeki başarı, spesifik patojen miktarındaki azalmayla yakından ilişkilidir.

Yukarıda sözü edilen nedenlerden dolayı tam başarıya ulaşamayan cerrahisiz periodontal tedaviye ek olarak antimikrobiyal tedavi uygulaması ile periodontal tedavinin etkinliğinin artacağı çeşitli araştırma bulgularının ışığında desteklenmiştir.

4.9 Periodontal Hastalıkta Sistemik Antibiyotik Tedavisi

Sistemik antimikrobiyaller yararlı etkileri sebebiyle cerrahi ve cerrahi olmayan periodontal tedaviden sonra reçete edilmektedir. Yapılan son çalışmalarda, sistemik antimikrobiyal kullanımının, antimikrobiyal kullanılmadan gerçekleştirilen tedavilere kıyasla daha fazla klinik ataçman kazancı sağladığı belirtilmektedir (230). Periodontal kemoterapide sistemik antimikrobiyallerin KYD'e ilave olarak uygun kullanımının klinik ve mikrobiyolojik tedavi sonuçlarını anlamlı şekilde iyileştirdiği, birçok çalışmada rapor edilmektedir (12, 14, 16, 15, 13).

Sistemik antibiyotik kullanımının; cep içerisine ve periodontal dokulara serum aracılığıyla kolaylıkla ulaşması, tek başına ya da lokal antibiyotikler ile kombine uygulanan cerrahi olmayan periodontal tedaviye göre periodontopatojenik bakterilere daha kolay ulaşabilmesi ve daha sonraki enfeksiyonlar için rezervuar görevi gören dokularda (dil, tonsiller, ağız mukozası ve tükürük) bulunan bakterileri baskılayabilmesi gibi avantajları bulunmaktadır (236).

Sistemik antibiyotik kullanımının yararları; kullanıldığı hastalık grubuna, hangi ajanın verildiğine, kullanım süresi ve dozuna bağlı olarak değişmektedir. Bu amaçla

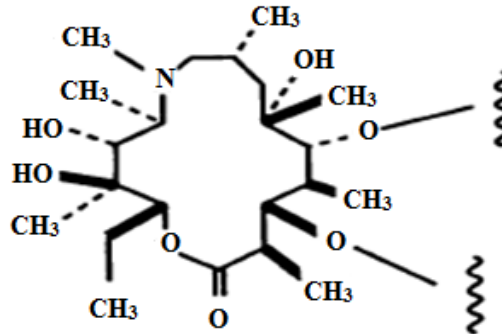
yapılan çok sayıdaki çalışmada, farklı periodontal hastalık gruplarında çeşitli antibiyotiklerin etkinliği değerlendirilmiştir. Periodontal tedavide penisilin, tetrasiklin, metronidazol, makrolid ve fluorokinolon gruplarına dahil çeşitli antimikrobiyaller kullanılmaktadır (12-16).

Periodontal hastalıkların çoklu enfeksiyonlar olması sebebiyle, antibiyotiklerin sinerjistik etkilerinden yararlanabilmek için ilaç kombinasyonları kullanılmaktadır; ancak alınan ilaç miktarının artması, kullanımı zorlaştırmakta ve yan etki riskini arttırmaktadır. Periodontal hastalıklarda cerrahi olmayan periodontal tedaviye yardımcı olarak kullanılan azitromisin, kullanılan ilaç dozunun düşük olması sebebiyle hasta katılımını arttırmaktadır.

4.9.1. Azitromisin

4.9.1.1. Yapısı ve Etki Mekanizması

Periodontal hastalıklarda cerrahisiz periodontal tedaviye yardımcı olarak kullanılan bir diğer antimikrobiyal ilaç, yarı sentetik bir eritromisin analogu olan azitromisindir. Azitromisin, azalidler olarak da bilinen 15 üyeli makrolidler grubunda yer alır (237) ve lakton halkasında metil yerine azot atomu bulundurur. Bu yapısal farklılık sayesinde; klinik kullanımda mikrobiyolojik aktivite bozulmaksızın, 14 üyeli makrolid olan eritromisine karşı mide asidine dayanıklılık, düşük toksisite, uzun etki süresi ve hedef dokulara yüksek oranda penetrasyon gibi üstünlükler sağlanmaktadır (238, 239).

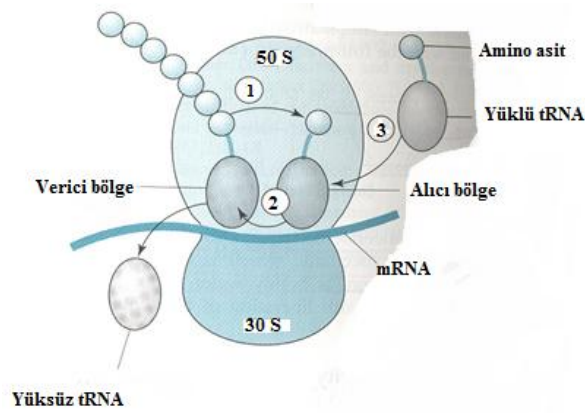


Şekil 4.15. Azitromisinin yapısı (240).

İnsan serum ve periodontal dokularında uzun yarılanma ömrüne sahip olan azitromisin (241, 239, 242) doku konsantrasyonu, serum düzeyinin 10-100 katıdır (243). Doku salınımının yavaş olması sebebiyle 500 mg'lık tek doz sonrası 1 haftadan fazla tonsillerde izlenebileceği rapor edilmiştir (244). Azitromisin, PMNL (245), fibroblastlar ve fagositlerde yüksek oranlarda konsantre olur ve inflamasyon alanlarına fagosit kemotaksisi aracılığıyla ulaşmaktadır. Bu nedenle inflamasyon alanları ilaç için hedeftir ve ilacın sistemik alınımından sonra en az 14 gün süre ile inflame periodontal dokularda izlenebileceği rapor edilmiştir. (239).

Antimikrobiyal Özellikleri

Bütün makrolidler gibi azitromisin de duyarlı organizmalardaki 50s ribozomal alt ünitenin 23s ribozomal RNA'sını hedef alarak, aynı yere bakteri tRNA molekülünün bağlanmasını engeller ve peptid zincirinin uzamasını geri dönüşümlü olarak önler (246, 247). Böylelikle protein sentezi bozulur ve bakteriyostatik etki ortaya çıkar (248).



Şekil 4.16. Makrolidlerin etki mekanizması (248)

Azitromisin, aerobik ve anaerobik gram (-) mikroorganizmalara karşı in vitro aktivitesi gösterilmiş, geniş antimikrobiyal spektrumlu bir antibiyotiktir (249, 242). *Porphyromonas gingivalis* ve bakteriyoides türleri için periodontal dokularda minimal inhibitör konsantrasyona (MIC) ulaşan azitromisin, DOS sıvısında spiroketlere karşı yeterli terapötik konsantrasyonda bulunur (241).

Azitromisin ayrıca *A.actynomicetemcomitans* ve *P.gingivalis* üzerinde kuvvetli inhibisyon yapar ve düşük gastrointestinal toksisiteye sahiptir (250).

Azitromisinin *P. gingivalis*'e karşı yüksek etkinliğe sahip olduğunu rapor eden çalışmalardan bazılarının sonuçlarına göre: 1g/ml de *P.gingivalis*'in tüm suşlarının inhibe olduğu gösterilmiştir. MIC, suşların %50'si için 0.25g/ml olarak test edilirken %90'ı için ise bu değer 0.5 g/ml olarak tespit edilmiştir (251). İn vivo olarak biyofilm içindeki bakterilerin antibiyotiklerin etkisinden korunduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte diğer makrolidler ve tetrasiklinlerin aksine azitromisin, bu bariyere infiltre olarak (252, 253) biyofilm içerisindeki mikroplara karşı daha etkili antimikrobiyal aktiviteye izin verebilmektedir.

İmmünmodulator Özellikleri

Makrolidlerin etki spektrumu, inflamasyonun reduksiyonu, nötrofil ve makrofaj aktivitesinin regülasyonu ve sitokin yapımından fibroblast aktivitesi ve konak cevabının değişimine kadar uzanır. Antiinflamatuvar özelliklerin etkisi, esas olarak kronik inflamatuvar havayolu hastalıklarında çalışılmış; ancak mekanizması net olarak anlaşılamamıştır (254, 255).

Azitromisin, oral alımı takiben geniş sistemik dağılım göstermektedir. Böylelikle serum düzeyi azaldıktan sonra bile dokulardaki konsantrasyonu devam eder ve dokulara iyi penetre olur. Bu durum onu diğer makrolidlerden farklı kılarak favori bir immün modulator yapmaktadır (243). Azitromisin, nötrofil, makrofaj ve fibroblastlarca hızlıca alınır (256), aktivitesini korurken nötrofillerin kemotaksisi aracılığıyla inflame dokular içerisine etkili bir şekilde taşınır (257). Azitromisin, sağlıklı gönüllülerce alındığında (3 gün için, günde 1 kez, 500 mg) son dozundan sonra, tahminen nötrofil öncü hücrelerinde birikmesi sebebiyle 28 gün boyunca nötrofillerdeki devamlılığını sürdürmektedir. Azitromisinin, nötrofil granuler enzim salınımı, oksidatif burst ve oksidatif koruyucu mekanizmalar üzerine akut etkileri olduğu gösterilmiştir (258).

Azitromisinin çeşitli konsantrasyonlardaki önemli immünmodulator etkisi, yapılan in vitro deneylerde gösterilmiştir. Bu çalışmalardan çıkan sonuçlara göre azitromisinin, aktif olarak fagositoz yapan alveolar makrofajların sayısında artış ve

proinflamatuar sitokinler (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α) ile M-CSF gibi büyüme faktörlerinin salınımında azalmaya sebep olmuştur (259, 260). Benzer antiinflamatuvar etkiler, sistik fibrozis havayolu epitel hücrelerinde de bulunmuştur; azitromisin in vitro olarak IL-8 ve proinflamatuvar transkripsiyon faktörü NF- κ B ve AP-1 salınımını azaltmıştır (261).

Yapılan çalışmalarda azitromisinin makrofaj fenotipini değiştirirken; değişken makrofaj polarizasyonunu da aktive fenotipe doğru değiştirdiği gösterilmiştir. Böylece pro-inflamatuar sitokinlerin yapımı baskılanır, antiinflamatuvar sitokin yapımı artar. Azitromisinin in vitro olarak TNF- α indüklü NF- κ B üzerine olan inhibitör etkisi, her ikisi de kortikosteroidler gibi potansiyel antiinflamatuvar ajan olan hidrokortizon ve deksametazonun inhibitör etkisinden anlamlı derecede daha az bulunmuştur (262, 263).

4.9.1.2. Periodontal Hastalıklarda Kullanımı

Literatürde periodontitisin tedavisinde cerrahi olmayan periodontal tedaviye ilave AZM'nin kullanıldığı çalışma sayısı oldukça sınırlı olmakla birlikte, yapılan çalışmaların çoğunda AZM'nin kronik ve agresif periodontitisli hastalarda TAKYD ya da BKYD ile kombine kullanımının klinik periodontal parametreleri olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir (264-266, 18, 242). Aynı zamanda, elde edilen bulgulara zıt olarak son yıllarda yapılan az sayıdaki çalışmada AZM'nin mekanik tedaviye ilave etkisinin bulunmadığı ileri sürülmüştür (199, 20, 21).

Periodontal hastalıkların tedavisinde AZM'nin etkinliğini 2002 yılında ilk defa araştıran Smith ve ark. AZM'nin derin periodontal ceplerde klinik üstünlük gösterdiğini ifade etmişlerdir (264). Bu öncü çalışmayı diğer çalışmalar takip etmiş, AZM+BKYD kombinasyonunun tek başına BKYD'ye göre, orta ve derin ceplerde 3. aydan sonra ve bir diğer çalışmada 12. ay sonunda istatistiksel olarak daha önemli derecede azaldığı gözlenmiştir (265, 252). Gomi ve arkadaşları şiddetli kronik periodontitisin tedavisinde AZM+TAKYD kombinasyonunun Faz-1 periodontal tedavi kapsamında kullanımının CD, DOS hacmi ve Kİ'de azalmaya neden olabildiğini ve bu nedenle klinik yararlılığı bulunduğunu belirtmişlerdir (266).

Haas ve arkadaşları 2008 yılında GAP'li bireylerde cerrahi olmayan periodontal tedaviye kombine AZM'nin klinik etkinliğini araştıran çalışmalarında, 24 GAP'li bireyi 2 farklı gruba ayırarak kontrol grubuna sadece TAKYD, test grubuna AZM+TAKYD uygulamışlar, 6. aydan sonra test grubunda kontrollere göre daha belirgin bir klinik iyileşme olduğunu gözlemlemişlerdir (18).

Yashima ve arkadaşları 2009 yılında kronik periodontitisli bireylerde AZM ile birlikte TAKYD ve BKYD uyguladıklarında, her iki mekanik tedavi seçeneğinde periodontal olarak sağlıklı kontrollere göre benzer klinik üstünlükler gözlemişler ve her iki mekanik tedavi grubu arasında CD, KAD ve derin periodontal ceplerdeki düzelmelerin istatistiksel olarak farklı olmadığını gözlemişlerdir. Her iki tedavi grubunda da *P. gingivalis* 9 ay boyunca elimine edildiğini, ancak kontrollerde sadece 1 ay sonra *P. gingivalis*'in tekrar gözlemlendiği saptanmıştır (221).

Azitromisin'in periodontal tedaviye ilave kullanımının klinik yararlılığını gösteren çalışmaların yanı sıra, mekanik tedaviye herhangi bir katkısı olmadığını vurgulayan çalışmalar da mevcuttur. Sampaio ve arkadaşları (19), generalize kronik periodontitisli bireylerdeki TAKYD+AZM ve TAKYD+plasebo uygulamalarının klinik ve mikrobiyolojik etkilerini değerlendirdikleri çalışmalarında, her iki grup arasında klinik ve mikrobiyolojik parametrelerde anlamlı farklılıklar gözlememiş ve 12 ay sonunda her iki kombine tedavi sonucu eşit şekilde iyileşme sağlandığını ve AZM'nin generalize kronik periodontitis hastalarının tedavisinde ilave kullanımının ilave bir yararlılık sağlamadığı belirtmişlerdir. Benzer bulgular gösteren en son çalışmalarda; Buket Han ve arkadaşları (20) tarafından mekanik tedaviye ilave olarak verilen AZM'nin, tek başına mekanik tedaviye göre bir üstünlüğünün bulunmadığı, bu nedenle periodontal hastalığın tedavisinde konvansiyonel periodontal tedaviye alternatif olarak düşünülmemesi gerektiği belirtilmiştir.

Emingil ve arkadaşları (21) GAP'li bireylerde AZM'nin azitromisinin klinik, mikrobiyolojik parametreler ile MMP-8 ve metalloproteinaz doku inhibitörü (TIMP)-1 düzeylerine etkisi değerlendirdiklerinde; tedaviden 6 ay sonra BKYD+AZM ve BKYD+plasebo gruplarının her ikisinde de tüm klinik ve mikrobiyolojik parametrelerde ve MMP-8 düzeylerinde istatistiksel olarak önemli azalmalar gözlemişlerdir. Sonuçlar doğrultusunda AZM'nin GAP'li bireylerin cerrahi olmayan periodontal tedaviye ilave

kullanımının, klinik, mikrobiyolojik ve DOS biyokimyasal parametreleri üzerine ilave bir yararlılık sağlamadığı bildirilmiştir.

Azitromisin; etkin antibakteriyel özelliğinin yanı sıra, güçlü immünmodulator fonksiyona da sahiptir. Literatürde, AZM'nin pro-inflamatuvar sitokin yapımını düzenlediğine dair birçok çalışma rapor edilmiştir. Bu çalışmalardan sonuçlarına göre;

Periodontal sağlıklı bireylerle yapılan güncel bir çalışmada (267), katılımcılara azitromisin kullanılmış; 0, 2, 4, 7 ve 14. günlerde DOS hacmi ölçülmüş ve inflamatuvar mediyatör içeriği incelenmiştir. Elde edilen bulgulara göre, DOS hacmi, başlangıçtan itibaren 7. güne doğru istatistiksel olarak önemli derecede azalma gösterirken, 14. güne doğru başlangıç değerlerine yaklaşmış; IL-1 β , IL-8, TNF- α ve VEGF (vasküler endotelial growth faktör) seviyelerinde ise 4. günde anlamlı azalma olduğu ve 14. günde tekrar başlangıç seviyelerine ulaştığı gözlenmiştir.

Sonuç olarak; AZM ile ilişkili yukarıda belirtilen güncel araştırmalar, periodontitis patogenezinde ve yeni klinik periodontal tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde, biyofilm, konak hücre ve konak dokularının rolünün nasıl olduğuna dair sorulara ışık tutabilecek niteliktedir. Diş hekimleri antibiyotikleri genel olarak infeksiyon kontrolündeki rolleri sebebiyle reçete etmektedir. Azitromisin ise geniş antimikrobial spektrumunun yanı sıra konak modülasyonu üzerine olan olumlu etkileri ile bir antibiyotikten daha fazlasıdır (268).

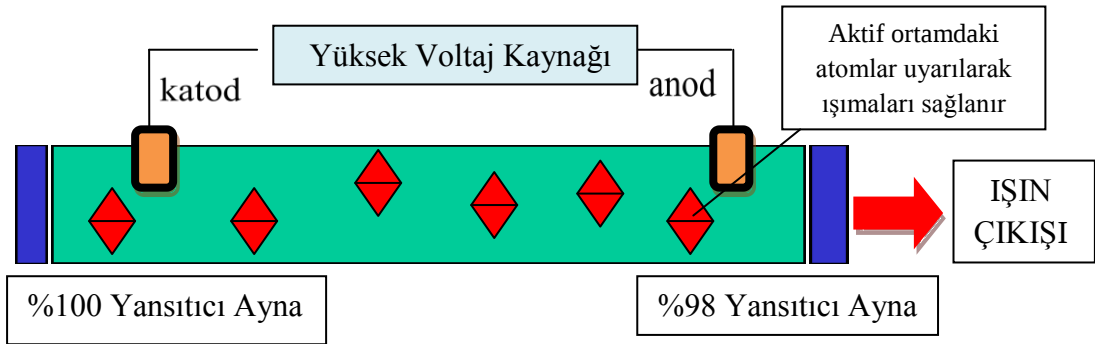
4.10 LASER

4.10.1. Genel Bilgiler

LASER kelimesi, ışığın oluşturulma yolunu açıklayan '*Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*' kelimelerinin baş harfleri kullanılarak oluşturulmuş bir kısaltmadır. İlk olarak 1917 yılında Einstein'ın uyarılmış emisyon bahsetmesiyle ve 1960'da Maiman tarafından yakut laserin geliştirilmesiyle araştırılmaya başlanan laserler, teknolojiye paralel olarak farklı alanlarda kullanılmaya başlanmıştır (269).

Laser ışıkları, güneş ışığından farklı olarak birbirine paraleldir ve aynı dalga boyuna sahip ışık kümelerinden oluşmaktadır. Bu durum ışığın tek küçük bir noktaya odaklanmasını ve çok daha etkili bir güç yoğunluğu elde edilmesini mümkün kılmaktadır. laserler, iki ayna arasına yerleştirilen aktif bir ortamı uyarak çalışan optik kuvvetlendiriciler (*amplifikatör*)'dir.

Laser kaynağı olarak ifade edilen aktif ortamda; gaz, sıvı, katı, yarı iletken, cam materyaller ya da yapay kristaller bulunmaktadır ve böylece farklı laser tipleri ortaya çıkmaktadır. Bu ortamda bulunan atomlara dışarıdan bir enerji verildiğinde, atomların elektronları üst enerji seviyesine çıkarlar; ancak eski konumlarına dönme eğilimindedir. Eski enerji düzeylerine düşerken ise aldıkları enerjiyi foton şeklinde geri verirler. Spontan yayılım (*emiyon*) olarak adlandırılan bu durumda, fotonların dağılımları ve dalga boyları rastlantısaldır. Verilen enerji belli bir değerin üzerinde ise üst enerji düzeyindeki uyarılmış elektronlar bir fotonla çarpışarak erken foton oluştururlar ve belli bir fazda birlikte yol alırlar. Bu durum ise uyarılmış yayılım olarak adlandırılmaktadır (270).

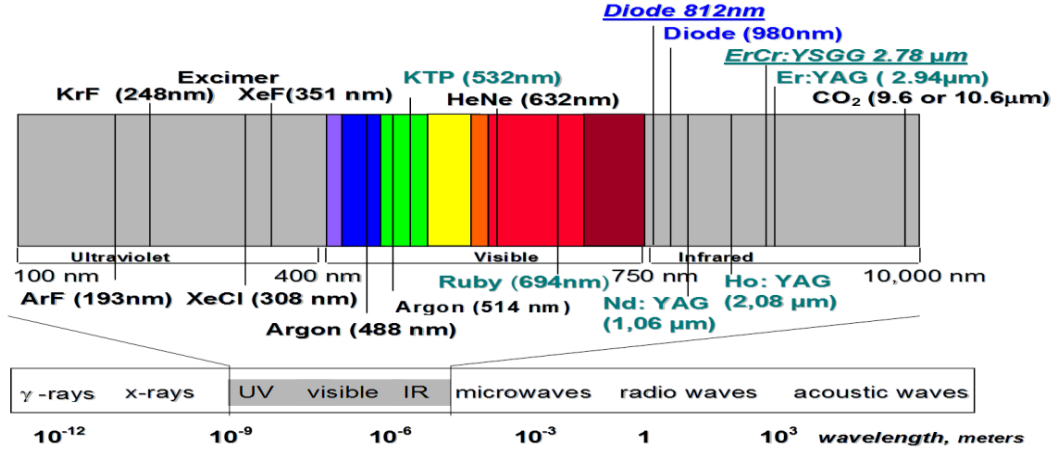


Şekil 4.17. Laserde uyarılmış emiyon (270)

Laserin ışıktan farklı olarak dört önemli özelliği bulunmaktadır (270):

1. Monokromatik özellik; tek bir dalga boyuna sahip olması.
2. Koherent özellik; bir dalga hangi noktada ise diğerlerinin de aynı noktada olması, birlikte hareket etmesi.
3. Kolimasyon özellik; tek hizada ve demetlenmiş şekilde bir yöne ilerlemesi
4. Yüksek yoğunluk

Laserin özellikleri, dalga boyuna bağlıdır. Dalga boyu, laserin şeklini ve klinik uygulamalarını etkilemektedir. Tıp ve diş hekimliğinde kullanılan laserlerin dalga boyları 193 nm ile 10600 nm arasındadır ve mor ötesinden kızıl ötesine kadar geniş bir spektruma sahiptir (269).

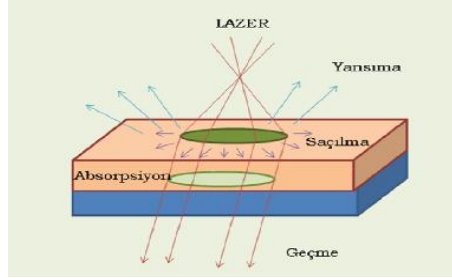


Şekil 4.18. Laser dalga boyları (270)

Laserler devamlı dalga (*continuous wave/CW*) ya da atımlı (*pulsed*) ayarlarda çalışabilmektedir. CW laserler, cihaz açık kaldığı sürece belli bir güçte ışık üretmekte, atımlı laserler ise belirlenmiş süre ve aralıklarda yüksek enerji vererek çalışmaktadır. Laserin çıkış gücü, laser tarafından oluşturulan enerjinin oranını belirtir ve watt ya da miliwatt olarak ölçülür. Enerji, belli bir süredeki güçtür ve joule olarak ölçülür. İşlem yapılan alana verilen enerji miktarı ise enerji yoğunluğudur (joule/cm²). Işık; doku üzerinde yansıma, geçme, saçılma ve absorpsiyon olmak üzere dört farklı davranış gösterir (şekil 4.19.) (270) :

1. Yansıma (refleksiyon): Engele çarpan ışığın dalga şekli değişmeden, aynı düzlemde kalacak şekilde yön değiştirmesidir. Absorpsiyon minimaldir.
2. Geçme (transmisyon): Geçirgen cisme çarpan ışığın girişte ve çıkışta kırılarak karşı tarafa geçmesidir. Absorpsiyon minimaldir.
3. Saçılma (scatter): Işığın cisim içinde ve dışında her yöne rastgele dağılmasıdır.

4. Emilme (absorpsiyon): Cisme çarpan fotonların enerjilerini cismin atomlarına bırakarak kütlelerini yitirmeleridir. Bu enerji dokuda ısı meydana getirir.

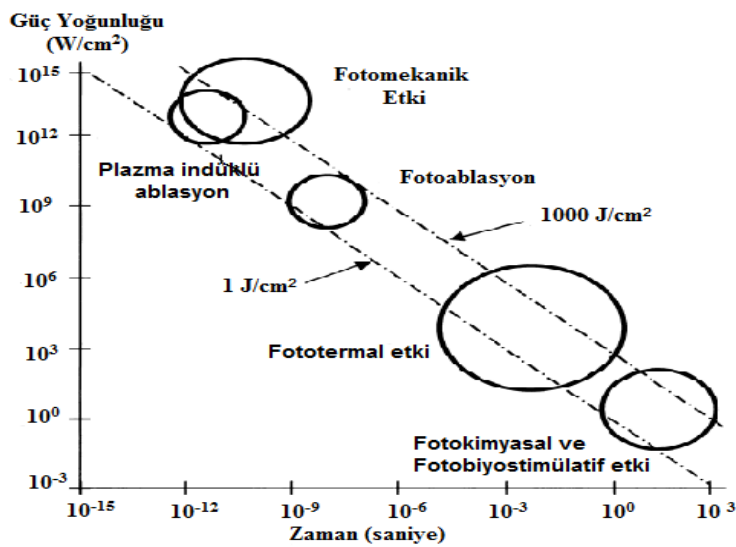


Şekil 4.19. Işığın madde ile etkileşimi (270)

Tıbbi etkiler absorpsiyonla elde edilmektedir. Dokudaki absorpsiyon derecesi dalga boyunun fonksiyonuna ve hedef dokunun optik özelliklerine göre değişmektedir. Uygulamanın amacı, hedef dokuda en fazla, komşu dokularda ise en az absorpsiyonun oluşmasıdır (270).

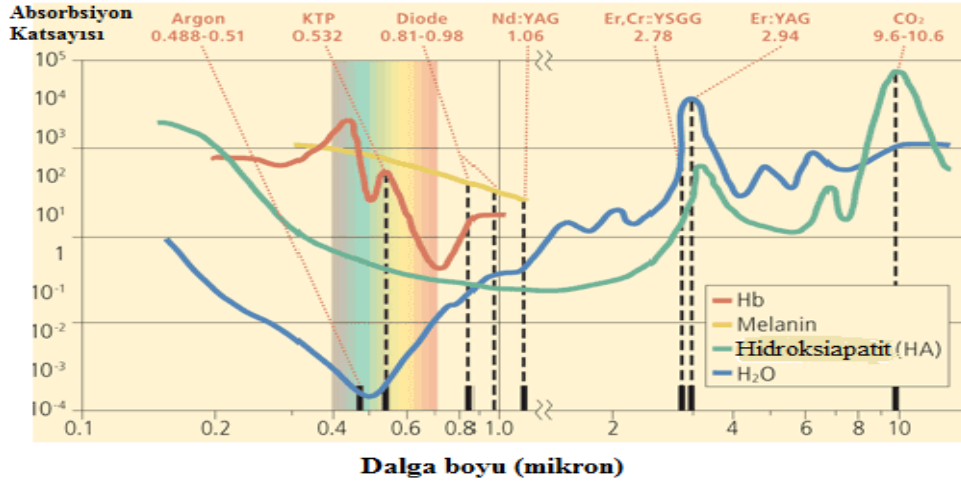
Enerji yoğunluğu ve uygulama süresine bağlı olarak laser ile biyolojik dokular arasında üç temel süreç gelişmektedir (Şekil 4.20.):

- fotokimyasal etki
- fototermal etki
- fotomekanik ve fotoiyonize etki



Şekil 4.20. Işığın dokuda zamana ve güç yoğunluğuna bağlı etkileri (270)

Biyolojik yapılar üzerine laserin etkileri, yayılan enerjinin dalga boyuna, ışığın güç yoğunluğuna, maruz kalma süresi ve soğutma miktarı ile dokunun özelliklerine bağlıdır. Dokuların yapısında, farklı fiziksel özellikler gösteren maddeler değişik oranlarda bulunduğundan, her doku farklı dalga boylarını absorbe etme eğilimindedir (Şekil 4-25) (270).



Şekil 4.21. Laser ışığının farklı doku komponentlerindeki absorpsiyon eğrisi (270)

4.10.2 Diş Hekimliğinde Kullanılan Laser Tipleri

4.10.2.1. Argon İyon Laser

Argon, kripton ve xenon kullanılarak oluşturulmuş soygaz iyon laserler, görünür aralık spektrumundaki en güçlü laserler arasındadır. Özellikle diş hekimliğinde; yumuşak doku cerrahisinde ve foto-polimerizasyonda kullanılmaktadır. Melanin, hemoglobin ve oksihemoglobindeki yüksek Emilimi sebebiyle yumuşak doku cerrahisinde kullanımı uygundur (271).

4.10.2.2. CO₂ Laser

Dalga boyu 10.600 nm olan CO₂ laserler, su ve hidroksiapatitte güçlü şekilde absorbe olurlar. Diş hekimliğinde sert ve yumuşak doku cerrahisinde kullanılmaktadır (270). Israel ve ark. (272) kontrol grubu ile karşılaştırıldığında CO₂ laser uygulamasının flap cerrahisinde kullanılmasının cep epitelinin büyümesine

engel olabileceğini rapor etmişlerdir. Crespi ve ark. ise düşük güçte çalışılması halinde kök yüzeyi üzerine uygulama yapılabileceğini rapor etmişlerdir (273).

4.10.2.3. Nd:YAG Laser

Dalga boyu 1064 nm olan neodymium yttrium aluminum garnet (Nd:YAG) laserlerin sudaki absorpsiyonu karbondioksit (CO₂) ve Erbium Yttrium Aluminium Garnet (Er:YAG)'e göre daha azdır. Sahip olduğu fototermal etki sayesinde yumuşak doku cerrahisinde kullanımı uygundur. Kalın bir koagülasyon tabakası ve güçlü bir hemostaz sağlar (274).

4.10.2.4. Erbiyum Laser

Kavite preparasyonu, yumuşak doku cerrahisi, diş taşı temizliği gibi yaygın kullanım alanına sahip olan Er:YAG laserler, sahip oldukları dalga boyunun (2940nm) özel absorpsiyon karakteristiği sayesinde hem yumuşak hem de sert dokularda yüksek ablasyon olanağı sunar (26-29). Erbiyum laser ailesinin bir diğer üyesi olan Erbium, Chromium: Yittrium, Scandium, Gallium, Garnet (Er,Cr:YSGG) laserler ise 2790 nm dalga boyuna sahiptirler ve sudaki absorpsiyonları Er:YAG laserlerden düşüktür (275).

4.10.2.5. Diode Laser

Semi-konduktör diode laserler, genel olarak ya yakın-kızıl ötesi spektrumda (700-940 nm) dalga yayan Alüminyum:Galyum:Arsenid (AlGaAs) ya da görülebilir spektrum aralığının kırmızı alanında (600-680 nm) dalga yayan cihazların İndiyum:Galyum: Arsenid: Fosfor (InGaAsP) varyanslarıdır (276).

4.10.3. Düşük Doz Laser Tedavisi

4.10.3.1. Genel Bilgiler

İlk olarak 1963'de Mester ve ark. (277) yakut laseri farelerdeki habis tümörlerin tedavisinde kullanmış, tümöre karşı bir etki görülmemesine karşın cerrahi yara bölgelerin iyileşmesinde hızlanma olduğunu gözlemlemişlerdir. Aynı araştırmacılar 1966 yılında yakut laserin (694 nm) fare derisi üzerine stimüle edici etkisini gösteren ilk

bilimsel çalışmayı yayınlamışlardır. 1970 ve 80'lerde biyostimülasyon olarak da bilinen DDL tedavisinin popülaritesi büyümüş ve diode laserler geliştirilmeye başlanmıştır. Bu laserler derin doku penetrasyonuna sahip, taşınabilir, kolay kullanılır ve nispeten ucuz aletlerdir. Araştırmalar bu dalga boylarının, fotobiyostimülasyon olarak bilinen biyolojik etkilerinin; kas-iskelet, sinir-kas, hücresel sistemler ve travma ilişkili durumlar üzerine olan olumlu etkileri üzerine yoğunlaştırılmıştır. Biyostimülasyona bağlı iyileşmedeki temel ilke, hücrelerin ve biyokimyasal ilişkili elemanların stimüle edilmesi olarak bildirilmiştir (278).

Günümüzde DDL tedavisi (*diğer adıyla fotobiyomodülasyon ya da fototerapi*), fizyoterapistler tarafından çeşitli akut ve kronik ağrı ve acının tedavisinde; dermatologlar tarafından ödem, ülser, yanık ve dermatitlerin tedavisinde; romatologlar tarafından ağrının giderilmesi, kronik inflamasyonun ve otoimmün hastalıkların tedavisinde; veteriner hekimlikte; spor ve rehabilitasyon kliniklerinde kullanılırken, diş hekimleri tarafından ise iltihaplı ağız dokularının tedavisi ve farklı tip ülserasyonların iyileştirilmesinde kullanılmaktadır (279).

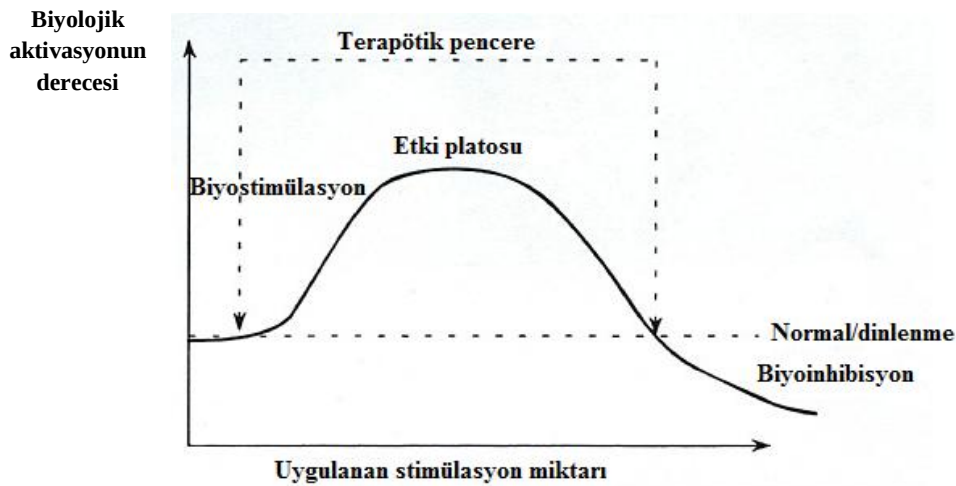
Düşük doz laser tedavisi literatüründe bu başlık üzerine yayınlanmış 1000'den fazla çalışma bulunmakla birlikte, bu çalışmaların metodolojileri ve uygulanan doz konusunda çeşitlilik söz konusudur. Yalnızca dalga boyları değil; uygulama zamanı ve tedavinin sıklığı da çeşitlilik göstermektedir (280). Karu'ya göre stimülasyonun fotobiyolojik etkisi, ışığın dalga boyu, dozu ve yoğunluğu gibi irradyasyon parametrelerine bağlıdır (279).

Düşük doz laserler atımlı ya da devamlı modda, genel olarak kırmızı ya da yakın-kızılötesi spektrumdaki dalga boylarında ve miliwatt aralığında kullanılır. Bu sebeple görünür ve görünmeyen spektrumun her ikisini de kapsamaktadır (23, 281). Düşük doz laserler dokuda kesme ya da ablasyon etkisi yapmazlar. DDL tedavisinin temel prensibi, spesifik dalga boyundaki bir irradyasyonun, hücresel davranışı değiştirmesi anlamına gelen biyostimülasyon ya da biyomodulasyon etkisine dayanmaktadır (276, 282, 283).

4.10.3.2. Biyostimülasyonun Mekanizması

Düşük doz laserlerin etki mekanizması karmaşık olmakla birlikte; özellikle görünür kırmızı ve yakın-kızılötesi dalga boylarının, hücre metabolizması ve proliferasyonunda artışı destekleyen mitokondrial solunum zinciri ya da membran kalsiyum kanalları üzerine etki ederek, hücresel davranışı değiştirmesi esasına dayanır. Spesifik dalga boylarındaki laser ışığı, hücre komponentleri içerisindeki fotoreseptörlerce (özellikle mitokondri membranı içerisindeki elektron transport zinciri) absorbe edilir. Işığın solunum zincir komponentlerince absorpsiyonu, bu zincirin kısa vadeli aktivasyonuna ve NADH oksidasyonuna sebep olur. Oksidatif fosforilasyonun stimülasyonu, hücre stoplazması ve mitokondrinin redoks durumunda değişikliğe yol açar. Elektron transport zinciri, ATP yapımındaki artışın yanısıra, mitokondri membranının elektriksel potansiyeli, sitoplazmanın alkalizasyonu ve nükleik asit sentezinin aktivasyonunda artış sağlayarak hücre gelişimine katkıda bulunabilir. ATP, hücrenin “enerji bankası” olduğundan düşük doz laser tedavisi, hücrenin normal fonksiyonlarının stimülasyonu ile sonuçlanan güçlü bir aktiviteye sahiptir (284).

Arndt-Schultz kuralına uygun olarak fotonik enerjiye karşı dokunun verdiği yanıt, düşük enerjide stimülasyon, yüksek enerjide inhibisyonudur. DDL tedavisi, doku ve hücrelerde bu fotokimyasal ve fotobiyolojik etki temeline dayanmaktadır (Şekil 4.22.) (270).



Şekil 4.22. Arndt-Schultz Kuralı (270)

4.10.3.3. Periodontolojide Düşük Doz LASER Tedavisi Uygulamaları

Biyostimülasyon olarak da bilinen DDL terapisi, DDL enerjisinin canlı hücreler üzerine olan etkisini tanımlamak için kullanılmaktadır. laser, başlangıç proinflatuar ve vazoaaktif faz, granulasyon dokusu, anjiogenezis ve doku remodelingi gibi yara iyileşmesinin birçok aşamasını etkileyebilmektedir (283, 284, 26).

Geleneksel periodontal tedaviye yardımcı olarak düşük doz laser kullanımının değerlendirildiği az sayıda in vivo çalışma vardır:

Quadri ve ark.'nın 2005 yılında yaptıkları split mouth çalışmada, klinik parametreler ve DOS hacminde, DDL uygulanan bölgelerde önemli derecede daha fazla azalma gözlenmiştir. DDL uygulanan bölgelerde MMP-8'in total miktarı daha fazla azalırken; elastaz aktivitesi, IL-1 β konsantrasyonu ve mikrobiyolojik analizler açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (23).

Faz I periodontal tedaviye yardımcı olarak kullanılan DDL'nin etkinliğinin değerlendirildiği bir başka split-mouth çalışmada klinik parametreler, DDL uygulanan bölgelerde uygulanmayan bölgelere göre istatistiksel olarak önemli derecede daha fazla azalma göstermiş, biyokimyasal parametrelerde önemli bir farklılık saptanmamıştır (25).

Güncel bir başka çalışmada, faz I periodontal tedaviye ek olarak fotosensitizer ve laser enerjisinin birlikte kullanıldığı bir teknik olan fotodinamik terapi ile DDL'nin kombine kullanımının etkinliği değerlendirilmiştir. Split-mouth olarak dizayn edilen çalışmanın sonucunda tedaviden sonraki 1. Ayda fotodinamik terapi+DDL uygulanan bölgelerde (test bölgesi), uygulanmayan bölgelere (kontrol bölgesi) göre sondlamada kanama ve ortalama cep derinliğinde istatistiksel olarak önemli daha fazla azalma görülürken; 3. ayda 2 grup arasında farklılık gözlenmemiştir. DOS hacmi, 1. haftada her 2 grupta da istatistiksel olarak önemli azalma gösterirken, 1. ayda sadece test bölgelerinde azalma izlenmiştir. IL-1 β düzeyi 1. Haftada test bölgesinde daha fazla azalma göstermiş; 1. ayda gruplararası önemli farklılık saptanmamıştır (26).

Düşük düzey laser tedavisi ile ilgili yapılan in vitro deneyler ve hayvan çalışmaları, in vivo çalışmalara göre daha fazla yoğunluk göstermektedir:

Saygun ve ark.'nın DDL uygulamasının, ortodontik sebeple çekilen 1. premolar dişlerin etrafındaki diş eti bağ dokusundan elde edilen fibroblastlardan, b-FGF-1, IGF-1 ve IGF-1 reseptörünün salınımına etkisini inceledikleri in vitro çalışmada, hücre proliferasyonunda ve b-FGF, IGF-1 ve IGF-1 reseptörünün ekspresyonunda artış gözlenmiştir (287). Damante ve ark. DDL'nin insan diş eti fibroblastlarından b-FGF ve keratinosit büyüme faktörü (KGF) salınımı üzerine etkilerini inceledikleri çalışmalarında 780 nm GaAlAs ve 660 nm InGaAlP diode laseri 3 J/cm² ve 5 J/cm² enerji yoğunluğunda 6 saat arayla iki kez diş eti hücre kültürüne uygulamışlardır. Sonuç olarak, tüm gruplarda KGF salınımının benzer olmasına karşın b-FGF üretiminin 780 nm dalga boyundaki laserin 3 J/cm² enerji yoğunluğu uygulamasında anlamlı düzeyde arttığını belirtmişlerdir. b-FGF üretimindeki bu artışın kızılötesi laserin yara iyileşmesini stimüle etme mekanizmalarından biri olabileceği sonucuna ulaşmışlardır. (288).

Kim ve ark. 808 nm dalga boyundaki diode laser ile yapılan DDL uygulamasının sıçanlarda diş hareketi süresince periodontal dokulardaki fibronectin ve tip I kollajen turnover'ına etkisini incelemişlerdir. DDL, maksiller kesici dişlere palatinal ve labial üç noktaya toplam 7 gün süresince günde bir kez uygulanarak 21 gün süresince incelenmiştir. Diş hareket miktarlarında DDL uygulanan ve uygulanmayan gruplar arasında fark bulunmazken immunohistokimyasal sonuçlar, DDL uygulanan grupta, fibronectin ve tip I kollajen üretiminin 1. günden itibaren anlamlı düzeyde arttığını ve çalışma süresince bu farkın korunduğunu bildirmişlerdir (289).

Garcia ve ark. deksametazon ile tedavi edilen sıçanlarda, periodontitis oluşturulduktan sonra 660 nm dalga boyunda, bukkal ve lingual üç noktaya uyguladıkları DDL tedavisinin KYD'ye yardımcı etkisini inceledikleri çalışmalarında radyografik ve histometrik değerlendirmeler sonucunda KYK+DDL uygulanan grupta anlamlı düzeyde daha az kemik kaybı olduğunu bildirmişlerdir (290).

Hakkı ve arkadaşları, dalga boyu 940 nm olan diode laserin, farklı ayarlarının hücre proliferasyonu ve tip I kollajen ile büyüme faktörleri: IGF-I, vasküler endotelial

büyüme faktörü; VEGF, transforming büyüme faktörü β ; (TGF- β) mRNA salınımı üzerine etkisini analiz eden güncel çalışmalarında, periodontal inflamasyonun bulunmadığı maksiller anterior bölgeden elde edilen diş eti bağ dokusu fibroblastlarına farklı ayarlarda (periodontal abselerde kullanılan enfekte cep kurulumu, cep dekontaminasyonunda kullanılan perio cep kurulumu, yara iyileşmesinde kullanılan biyostimülasyon kurulumu) laser uygulaması yapmışlardır. Çalışmanın sonuçlarına göre diş eti fibroblastlarının proliferasyonunda laser grupları ve laser uygulanmayan kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık saptanmazken; tip I kollajen mRNA ekspresyonu yalnızca biyostimülasyon ayarında anlamlı artış göstermiştir. Bununla birlikte büyüme faktörlerinin mRNA ekspresyonları laser gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli artış göstermiştir (291).

4.10.3.4. Düşük Doz Laser'in Kemik Metabolizması ve Kemik Yıkımı

Üzerindeki Etkisi

Diş hekimliğinde birçok kullanım alanı bulunan biyostimülasyondan, kemik dokusu ile ilgili olarak, bazı periodontal defektlerin tedavisinde, ortodontik tedavi, diş çekimi, kemik kırıklarının tedavisi ve dental implantların osseointegrasyonunu takiben alveoler onarımın desteklenmesi gibi çeşitli klinik uygulamalarda da faydalanılmaktadır (292-294). DDL'nin kemik metabolizması üzerine olan etkisi ile ilgili olarak yapılan sınırlı sayıdaki in vivo, in vitro ve hayvan çalışmasından çıkan sonuçlar şöyledir:

Deneysel diş hareketi sırasında alveolar kemik remodelingi üzerine DDL'nin etkisini değerlendiren bir çalışmada (295) bilgisayarlı tomografi kullanılarak temporal kemik mineral yoğunluğu analiz edilmiştir. Deneysel periyodun sonunda DDL grubunda, DDL uygulanmayan gruba göre diş hareketlenme miktarı anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Kemik mineral yoğunluğuna bakıldığında ise DDL grubunda daha az kayıp görülmüştür.

Yong Deok Kim ve ark. (296) yaptıkları çalışmada ratlara uygulanan bovine kemik greftindeki RANK, RANKL ve OPG ekspresyonu üzerine DDL'nin etkisini immünohistokimyasal olarak incelemeyi amaçlamışlardır. DDL uygulanan grupta, RANKL ve OPG ekspresyonunda istatistiksel olarak önemli daha fazla artış

saptamışlardır. Titanyum üzerine büyüyen insan osteoblastik hücrelerine 780 nm dalga boyundaki diode laser kullanılarak yapılan in vitro bir çalışmada (297) DDL tedavisinin kemik remodelingi ile ilişkili olan OPG, RANKL ve inrasellüler adezyon molekülü (ICAM) gen ekspresyonu üzerine olan etkisi araştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda OPG, RANKL ve ICAM gen ekspresyonu laser uygulanan ve uygulanmayan her 2 grupta da gerçekleşmiş; DDL, RANKL ve ICAM gen ekspresyonuna'a etki etmezken OPG gen ekspresyonunu azaltmıştır.

Son dönemlerde ortodontik tedavi sırasında, hızlı maksiler ekspansiyon sonrası mid-palatal sutur bölgesinde kemik rejenerasyonu sağlamak ve diş hareketini hızlandırmak için DDL uygulaması yapılabilmektedir (298, 299).Ratlar üzerinde yapılan ve ortodontik diş hareketi sırasında osteoklastik/osteoblastik hücre proliferasyonu/aktivitesi ve RANKL/OPG salınımı üzerine 820 nm diode laserin etkisini değerlendiren bir çalışmada (294) diş hareketliliği açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. İmmunhistokimyasal olarak RANKL pozitif hücrelerin sayı ve yoğunluğu DDL uygulanan gruplarda daha fazla bulunurken; OPG pozitif hücrelerin sayı ve yoğunluğunda gruplararası farklılık saptanmamıştır.

5. BİREYLER VE YÖNTEM

5.1. Çalışma Gruplarının Belirlenmesi ve Klinik Çalışmalar

Çalışmamıza, Karadeniz Teknik Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na periodontal sorunları ya da kontrol nedeniyle başvuran 97 birey dahil edildi. Tüm bireyler çalışmaya başlamadan önce hazırlanmış olan "Aydınlatılmış onam formu" nu okuyarak yazılı onaylarını verdiler. Aynı zamanda 2008 Helsinki deklarasyonu etik kuralları rehberliğinde gerçekleştirilen çalışma için Karadeniz Teknik Üniversitesi Etik Kuruluna başvuruldu ve 2012/7 nolu etik kurul onayı elde edildi.

5.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Agresif periodontitis ve sağlıklı kontrol grubundaki bireylerin medikal ve dental anamnezleri alındı. Çalışmaya 18-40 yaş arası bireyler dahil edildi. Çalışmamıza dahil edilen tüm bireylerde, sistemik olarak sağlıklı olma ön koşulu arandı. Ayrıca son 6 ay içerisinde antibiyotik kullanmış olanlar, düzenli olarak antiinflamatuvar ilaç kullananlar, son 1 yıl içerisinde periodontal tedavi geçirmiş olanlar, gebelik veya laktasyon döneminde bulunanlar, sigara kullananlar, kullanılacak antibiyotiğe karşı bilinen allerji hikayesi olanlar çalışma dışında bırakıldı.

5.1.2. Çalışma Gruplarının Seçimi

5.1.2.1. Generalize Agresif Periodontitis Grupları

Klinik ve radyografik inceleme sonucunda, 1999 yılında yapılmış sınıflamaya uygun olarak generalize agresif periodontitis tanısı konulan bireyler çalışmanın periodontitis gruplarını oluşturdu. GAP tanısı konulmuş olan 77 kişi rastgele olarak 4 gruba ayrıldı.

- I. Tüm Ağız Kök Yüzeyi Düzleştirilmesi (TAKYD) uygulanan grup (TAKYD Grubu): Yaş ortalaması $28,94 \pm 4,2$ olan 13 kadın, 4 erkek toplam 17 birey dahil edildi.
- II. Tüm Ağız Kök Yüzeyi Düzleştirilmesi (TAKYD) + Azitromisin 500 mg verilen grup (AZM Grubu): Yaş ortalaması $28,84 \pm 5,76$ olan 14 kadın, 5 erkek toplam 19 birey dahil edildi.
- III. Tüm Ağız Kök Yüzeyi Düzleştirilmesi (TAKYD) + düşük doz laser uygulanan grup (DDL Grubu): Yaş ortalaması $28 \pm 6,8$ olan 18 kadın, 5 erkek toplam 23 birey dahil edildi.
- IV. Tüm Ağız Kök Yüzeyi Düzleştirilmesi (TAKYD) + Azitromisin 500 mg + düşük doz laser uygulanan grup (AZM+DDL Grubu): Yaş ortalaması $28,39 \pm 5,4$ olan 13 kadın, 5 erkek toplam 18 birey dahil edildi.

5.1.2.2. Kontrol Grubu

Çalışmanın kontrol grubu; periodontal açıdan sağlıklı bireylerden oluşmaktaydı. Periodontal olarak sağlıklı kontrol grubuna, yaş ortalaması $28,1 \pm 4,64$ olan 16 kadın, 4 erkek toplam 20 birey dahil edildi.

5.1.3. Hastaların Periodontal Durumlarının Belirlenmesi

Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerin periodontal cep derinliği (CD), klinik ataçman düzeyi (KAD), gingival indeks (Gİ), kanama indeksi (Kİ) ve plak indeksi (Pİ) ölçümleri kaydedildi. Klinik parametreler, agresif periodontitis gruplarında başlangıç ve TAKYD işlemi sonrası 3. ayda ölçülürken, kontrol grubunda sadece periodontal sağlık tanısı konulduktan sonra gerçekleştirilmiştir. Ölçümler tek bir kişi tarafından (M.A.K.), Williams Periodontal Sondu (Hu-Fridey, Chicago, IL, USA) kullanılarak gerçekleştirildi.

5.1.3.1. Periodontal Cep Derinliği ve Klinik Ataçman Düzeyi Ölçümleri

Periodontal cep derinliği ve klinik ataçman düzeyi ölçümleri mevcut her dişin distobukkal, bukkal, meziobukkal, distolingual, lingual ve meziolingual bölgelerinden olmak üzere 6 noktadan yapıldı. Milimetrik olarak kaydedilen değerlerin toplamı ölçüm

yapılan toplam bölge sayısına bölünerek o birey için ortalama cep derinliği (CD) ve ortalama klinik ataçman düzeyi (KAD) değerleri hesaplandı.

5.1.3.2. Gingival İndeks

Dişetin klinik durumu, Loe ve Silness'in (300) gingival indeksi (Gİ) kullanılarak belirlendi. Her bir dişe ait Gİ değerleri toplanarak diş sayısına bölündü ve her birey için ortalama Gİ değerleri hesaplandı.

5.1.3.3. Kanama İndeksi

Dişeti kanamasının belirlenmesi amacıyla Saxer ve Mühlemann'ın (301) papil kanama indeksi (Kİ) kullanıldı. Hafif bir sondalamayı takiben 20 saniye içerisinde kanama noktası izlenmesi derece 1; hafif bir kanama çizgisi ya da birden fazla kanama noktası izlenmesi derece 2; interdental bölgenin çok veya az miktarda kan ile dolumu, derece 3; hemen sondlama sonrasında interdental alana kan dolması ve diş yüzeyi ya da diş etini kısmen de olsa kapsamaması derece 4 olarak skorlandı. Skorların toplamı diş sayısına bölünerek her birey için Kİ değerleri belirlendi.

5.1.3.4. Plak İndeksi

Bakteri plağı miktarı Silness ve Loe'nin (300) Modifiye Plak İndeksi (Pİ) ile belirlendi. Her bir dişe ait Pİ değerleri toplamı mevcut diş sayısına bölünerek her birey için ortalama Pİ değerleri belirlendi.

5.1.3.5. Radyografik Değerlendirmeler

Tüm bireylerden ortopantomograf ve periapikal radyograflar alındı.

5.1.4. Örneklemeye İşlemleri

5.1.4.1 Örnek Alınacak Dişlerin Tespiti

Hastalardan tedavi öncesi ve başlangıç periodontal tedavi tamamlandıktan 3 ay sonra diş eti oluşu sıvısı örnekleri toplandı. Örnekler, her bireyde üst çenedeki anterior 6 diştan elde edildi. Örneklenen bölgelerde sondlanan cep derinliğinin > 5 mm olmasına

dikkat edildi. Daha rahat olacağı düşünülerek DOS örnekleri öncelikle dişlerin mezial aproksimal bölgelerinden alınmaya çalışıldı.

5.1.4.2. Diş Eti Oluğu Sıvısı Örnekleri

Klinik periodontal parametrelerin ölçümünden 1 hafta sonra diş eti oluğu sıvısı tüm hastalardan kağıt şeritler kullanılarak alındı. Toplama işlemi sabah saatlerinde (08:30-11:00) dişlerin vestibül yüz interproksimal bölgelerinden yapıldı. Örnekleme yapılmadan önce örneklemenin yapılacağı diş yüzeyi pamuk rulo tamponlarla izole edildi ve basınçlı hava ile kurutuldu. Supragingival plak dişetine değmeden pamuk peletlerle uzaklaştırıldı. Kağıt şeritlerin (Oraflow Inc. New York, USA) kan ve salya ile kontamine olmamasına dikkat edildi. Kan ve salya bulaşan kağıt şeritler çalışmaya dahil edilmedi. Şeritler diş eti cebi içine hafif bir direnç hissedilinceye kadar yerleştirilirken, mekanik travma oluşturulmamasına dikkat edildi. Standardizasyonu sağlayabilmek için şeritler, diş eti oluğunda 30 saniye bekletildikten sonra her bir şeridin DOS hacmi µl cinsinden periotron 8000 cihazı (New York, USA) ile ölçüldü. Toplanan şeritler eppendorf tüplere konuldu ve analiz gününe kadar -80°C’de saklandı.

5.1.5. Araştırma Planı

5.1.5.1. Tedavi Planı

Uygulanacak periodontal tedavi öncesinde tüm hastalara mikrobiyal dental plak ve periodontitis ilişkisi anlatılarak yapılması planlanan periodontal tedaviler, dişeti oluğu sıvısı örneklerinin nasıl elde edileceği, kullanılacak olan antibiyotik ve DDL uygulamaları hakkında detaylı bilgi verildi ve hastalardan sözlü ve yazılı onay alındı.

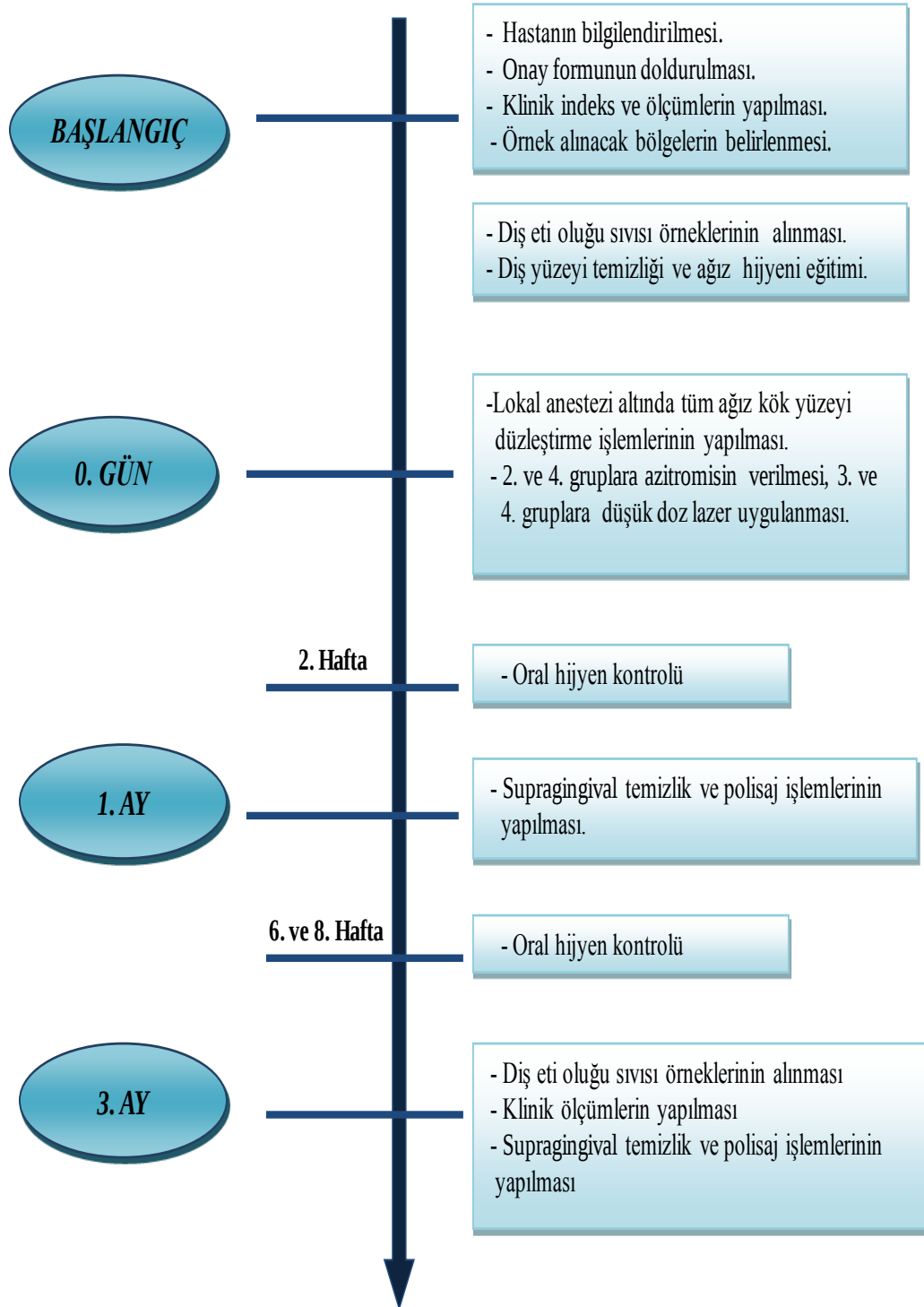
Başlangıç gününde tüm bireylerin klinik ölçümleri yapılarak seri radyografları alındı. Sonraki seansta ise DOS örnekleri elde edildi. Tüm bireylere diş yüzeyi temizleme işlemi yapılarak ağız bakımı ve uygulamaları hakkında ayrıntılı bilgi verildi. Bu kapsamda diş fırçalama yöntemi olarak Modifiye Bass tekniği anlatılarak, arayüz bakımında diş arası fırçaları ile diş ipi kullanımı konusunda eğitim verildi. Bireyler bir hafta sonra kontrole çağrılarak ağız hijyeni kontrolü yapıldı.

Agresif periodontitis gruplarında yeterli ağız hijyeni sağlayabilen hastalara tüm ağız kök yüzey düzleştirme işlemi (TAKYD) yapıldı. Bu işlemler sırasında ultrasonik cihazlar (EMS miniPiezon), Gracey küretleri (Hu-Friede) ve scaler (Hu-Friede) kullanıldı.

Tüm ağız diş yüzey temizliği ve kök yüzeyi düzleştirme (TAKYD) işlemleri lokal anestezi altında, ortalama 80 dakika süren tek seansta tamamlanarak; bu seanstan sonra hastalar rastgele 4 gruba ayrıldı. TAKYD grubuna ilave bir uygulama yapılmazken; antibiyotik gruplarına [AZM ve AZM+DDL] azitromisin (500 mg, 1x1, 3 gün) verildi. Aynı seans laser gruplarındaki [DDL v e AZM+DDL] hastalara 940 nm dalga boyundaki GaAlAs diode laser (Ezlase, Germany) vestibül ve palatinal/lingual diş eti yüzeylerinden, yaklaşık 0.5-1 cm mesafeden uygulandı.

İrradyasyon parametreleri, daha önce yapılmış olan bilimsel çalışmalardan çıkan sonuçlar doğrultusunda ve üretici firmanın önermiş olduğu güvenlik aralığında seçilmiştir. Buna göre 3.78cm^2 yüzey alanına sahip biyostimülasyon başlığının kullanıldığı düşük doz laser terapisi, devamlı modda, 2 watt güç ile 14 sn boyunca (enerji yoğunluğu= $7,4\text{ J/cm}^2$) ve yalnızca 1 seans uygulandı.

Araştırmamızın ayrıntılı planı şekil 5.1.'de ifade edilmiştir. Araştırma kapsamında bulunan tüm hastalar, 3 aylık takip döneminin sona ermesinin ardından flap cerrahisi ve rejeneratif yöntemler açısından değerlendirilmek üzere kliniğimizin rutin hasta protokolüne dahil edildi.



Şekil 5.1. Çalışma Planı



Şekil 5.2. Ezlase Laser



Şekil 5.3. Düşük Doz Laser Uygulaması

5.2. Laboratuvar Çalışmaları

Analizler, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda "Enzyme Linked-Immuno-Sorbent Assay" (ELISA) yöntemi ile ticari kitler kullanılarak gerçekleştirildi.

5.2.1. Diş Eti Oluğu Sıvısı Örneklerinin Analizi

Her bir bireyden elde edilen DOS absorbe olmuş 10 periopaper strip, 0.5 ml 20 mM Tris-HCl tamponu (pH 6.5) içeren reaksiyon tüplerinde oda sıcaklığında 30 dk inkübe edildi, vorteks ve santrifüj işleminden sonra periopaper stripler uzaklaştırıldı ve eluat analizler için kullanıldı.

5.2.1.1. RANKL Düzeyinin Belirlenmesi

Diş eti oluğu sıvısındaki RANKL düzeyleri, ticari total sRANKL ELISA kit (total sRANKL ELISA kit: BioVendor Brno, Czech Republic) kullanılarak "Sandwich ELISA" yöntemiyle belirlendi. Analizde kullanılan çözeltiler, kitte bildirilen prosedüre uygun olarak hazırlandı. RANKL için spesifik olan monoklonal antikorlarla kaplı kuyucuklar, kitin içinde bulunan yıkama tamponu ile yıkandı. Standartların hazırlanması amacıyla kit içerisindeki stok standart, üreticinin direktiflerine uygun olarak sulandırıldı. Plak üzerindeki yerleri daha önceden belirlenmiş olan kuyucuklara 50µl standart ve DOS örnekleri eklendi ve plağın üzeri kapatılarak 16-20 saat 2-8°C'de inkübe edildi. Kuyucuklardaki solüsyonlar uzaklaştırıldıktan sonra yıkama tamponu ile beş defa yıkandı. Bütün kuyucuklara "biotinylated detection antibody" solüsyonundan 100 µl konuldu ve plağın üzeri kapatılarak oda ısısında 1 saat inkübe edildi. İnkübasyon süresi sonunda kuyucuklardaki solüsyonlar uzaklaştırıldı ve yıkama tamponu ile beş defa yıkandı. Tüm kuyucuklara hazırlanan "Streptavidin-peroxidase conjugate" solüsyonundan 100 µl eklendi ve plağın üzeri kapatılarak 2-8°C'de 1 saat inkübe edildi. İnkübasyon süresi sonunda kuyucuklar yıkama tamponu ile beş kez yıkandı. Her bir kuyucuğa 100 µl TMB (Tetramethylbenzidine) substrat solüsyonu eklendi ve plak karanlık bir ortamda, üzeri kapatılmadan 20-30 dakika süre ile oda sıcaklığında inkübe edildi. İnkübasyon süresi sonunda her bir kuyucuğa 100 µl stop solüsyonu eklenerek reaksiyon durduruldu. Mikrotitrasyon plağı 450 nm'lik plak optik okuyucusunda

okunarak abzorbars ölçümleri yapıldı. Standart değerlerin optik okuma sonunda elde edilen verilerine göre standart eğri oluşturuldu. Örneklere ait değerler RANKL konsantrasyonunu yansıtacak şekilde standart grafik yardımı ile hesaplandı. Bu değerler sulandırma katsayısı olan 100 ile çarpılarak dişeti oluğu sıvısındaki konsantrasyon hesaplandı. Pmol/l cinsinden bulunan değer, 62,5 ile çarpılarak Pg/ml'ye çevrildi. Her bir DOS örneğindeki RANKL konsantrasyonu RANKL'ın total miktarının DOS hacmine bölünmesiyle $[RANKL \text{ konsantrasyonu (pg/}\mu\text{l)} = \text{total RANKL (pg) / DOS hacmi (}\mu\text{l)}]$ elde edildi.

5.2.1.2. OPG Düzeyinin Belirlenmesi

Diş eti oluğu sıvısındaki OPG düzeyleri, ticari insan Osteoprotegerin Instant ELISA kit (ELISA kit: eBioscience, Vienna, Austria) kullanılarak "Sandwich ELISA" yöntemiyle belirlendi. Mikro kuyucuklara 100 μl distile su ve 50 μl DOS örneği eklendi. Plağın üzeri kapatılarak oda sıcaklığında (18°-25°C) 100 rpm'de 3 saat inkübe edildi. Kuyucuklar 400 μl yıkama tamponu ile 4 kez yıkandı. Boş kuyucukların tümüne 100 μl TMB substrat solüsyonu eklendi. Mikro kuyucuklar 10 dk için oda sıcaklığında yeniden inkübe edildi. Tüm kuyucuklara 100 μl stop solüsyonu eklenerek reaksiyon durduruldu. 450 nm'lik plak optik okuyucusunda okunarak abzorbars ölçümleri yapıldı. Her bir DOS örneğindeki OPG konsantrasyonu OPG'nin total miktarının DOS hacmine bölünmesiyle $[OPG \text{ konsantrasyonu (pg/}\mu\text{l)} = \text{total OPG (pg) / DOS hacmi (}\mu\text{l)}]$ elde edildi.

5.2.1.3. IL-1 α Düzeyinin Belirlenmesi

Diş eti oluğu sıvısındaki IL-1 α düzeyleri, ticari insan IL-1 α Platinum ELISA kit (ELISA kit: eBioscience, Vienna, Austria) kullanılarak "Sandwich ELISA" yöntemiyle belirlendi. Mikro kuyucuklar 3 kez yıkama tamponu ile yıkandı. 50 μl DOS örneği ve 50 μl Biotin-Conjugate eklendi. Plağın üzeri kapatılarak oda sıcaklığında 2 saat inkübe edildi. Mikro kuyucuklar 4 kez yıkama tamponu ile yıkandı. Tüm kuyucuklara dilüe edilmiş 100 μl Streptavidin-HRP eklendi. Mikro kuyucukların üzeri kapatılarak oda sıcaklığında 1 saat inkübe edildi ve yeniden 4 kez yıkama tamponu ile yıkandı. Daha

sonra tüm kuyucuklara 100 µl TMB substrat solüsyonu eklenerek oda sıcaklığında 10 dk inkübe edildi. Son olarak 100 µl stop solüsyonu eklenerek reaksiyon durduruldu. Plak, 450 nm'lik plak optik okuyucusunda okunarak abzorban ölçümleri yapıldı. Her bir DOS örneğindeki IL-1α konsantrasyonu, IL-1α'nın total miktarının DOS hacmine bölünmesiyle [IL-1α konsantrasyonu (pg/µl) = total IL-1α (pg)/DOS hacmi (µl)] elde edildi.

5.3. İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi ve tüm verilerin normal dağılıma sahip oldukları görüldü. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra gruplararası karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi kullanıldı. Tek Yönlü Varyans Analizi sonucunda anlamlı fark bulunması durumunda, farklı grupları tespit etmek amacı ile Tukey çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Grup içi karşılaştırmalarda, eşlendirilmiş t testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında Ki-kare testi, değişkenlerin birbirleri ile ilişkilerini belirlemede ise Pearson korelasyon testi kullanıldı. P<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

6. BULGULAR

6.1. Demografik Bulgular

Araştırmamıza katılan bireylerin yaşları 18 ile 39 arasında değişmekte olup, yaş ortalamaları $28,42 \pm 5,43$ 'dür. Grupları incelediğimizde; kontrol grubundaki bireylerin yaşlarının 19 ile 36, TAKYD grubundaki bireylerin 20 ile 35 arasında, AZM grubundaki bireylerin 18 ile 38, DDL grubundaki bireylerin 18 ile 39 ve AZM+DDL grubundaki bireylerin 19 ile 38 yaş aralığına sahip olduğu görülmektedir. Bireylerin yaşlarının aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma değerleri tablo 6.1.'de verilmiştir. Grupların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0.05$).

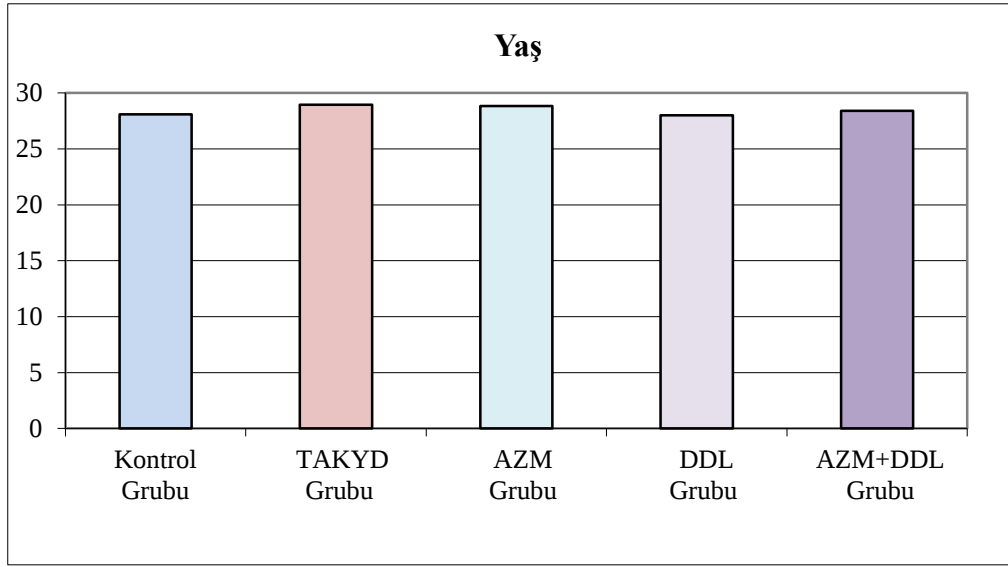
Tablo 6.1. Gruplararası yaş dağılımları

	Genel	Kontrol	TAKYD	AZM	DDL	AZM+DDL
N	97	20	17	19	23	18
$\bar{X} \pm \text{Std. Spm}$	28,4 $\pm$ 5,43	28,1 $\pm$ 4,64	28,94 $\pm$ 4,2	28,84 $\pm$ 5,76	28 $\pm$ 6,8	28,39 $\pm$ 5,4

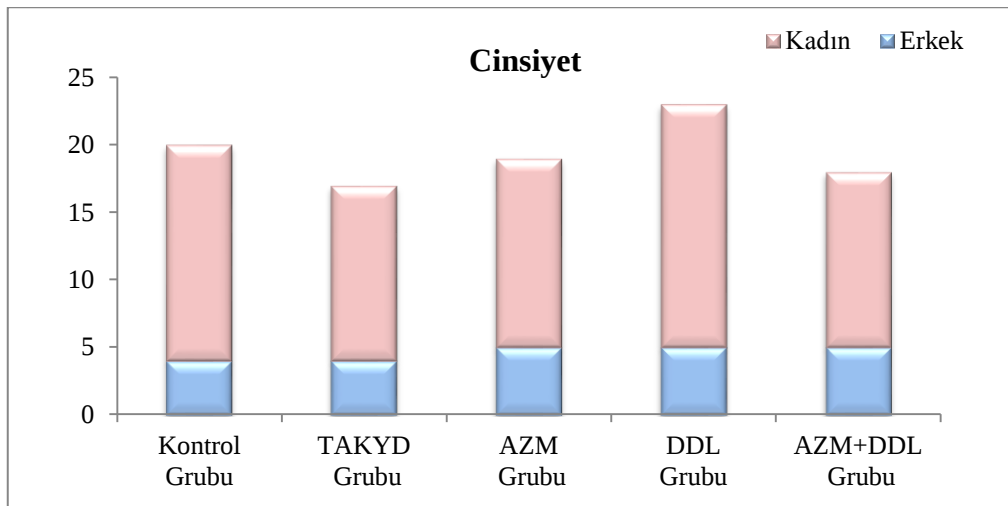
Çalışmamıza katılan bireylerin 74'ü kadın, 23'ü erkektir; kontrol grubunda 16 kadın 4 erkek, TAKYD grubunda 13 kadın 4 erkek, AZM grubunda 14 kadın 5 erkek, DDL grubunda 18 kadın 5 erkek ve AZM+DDL grubunda 13 kadın 5 erkek bulunmaktadır. Grupların cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0.05$). (Tablo 6.2).

Tablo 6.2. Gruplararası cinsiyet dağılımları

	Genel	Kontrol	TAKYD	AZM	DDL	AZM+DDL
Kadın	74	16	13	14	18	13
%	%76,28	%80	%76,5	%73,7	%78,3	%72,2
Erkek	23	4	4	5	5	5
%	%23,72	%20	%23,5	%26,3	%21,7	%27,8



Şekil 6.1. Gruplararası yaş dağılımları



Şekil 6.2. Gruplararası cinsiyet dağılımları

6.2. Klinik Bulgular

Klinik Periodontal Parametreler

Klinik parametrelerin aritmetik ortalama değerleri Tablo 6.3'te verilmiştir.

Tüm bireyler birarada başlangıç klinik periodontal parametre bulguları değerlendirildiğinde;

Generalize agresif periodontitisli bireylerin klinik periodontal parametreleri, periodontal olarak sağlıklı kontrollerden istatistiksel olarak önemli derecede yüksek bulunurken ($p<0.05$), agresif periodontitisli gruplar arasında istatistiksel olarak önemli farklılıklar gözlenmedi ($p>0.05$).

Generalize agresif periodontitis gruplarındaki tüm klinik periodontal parametre bulguları başlangıç ve 3. ay zaman dilimlerinde gruplararası ve grup içi değerlendirildiğinde;

Gruplararası karşılaştırmada; başlangıç klinik periodontal parametre değerleri; 4 GAP grubu arasında istatistiksel olarak önemli bir fark göstermedi ($p >0.05$). Bununla birlikte 3. ay CD, KAD, Pİ değerleri antibiyotik gruplarında [AZM ve AZM+DDL], diğer gruplara göre daha fazla azalırken ($p>0.05$), 4 grup arasında istatistiksel olarak önemli bir fark gözlenmedi ($p>0.05$). 3. Ay Gİ ve Kİ değerleri AZM+DDL grubunda TAKYD grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede daha düşük iken ($p<0.05$), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Tüm klinik parametrelerde genel olarak en düşük değerler antibiyotik gruplarında gözlenirken, en yüksek değerler TAKYD grubunda gözlendi.

Grup içi karşılaştırılmalarda; GAP gruplarının tamamında tedavi sonrası tüm klinik periodontal parametrelerin 3. ay değerleri, başlangıca göre istatistiksel olarak önemli derecede azaldı ($p<0.05$).

Tablo 6.3. Klinik periodontal parametrelerin grup içi ve gruplararası karşılaştırılması

Klinik Parametreler	Gruplar	$\bar{X} \pm \text{Standart Sapma}$		t	P
CD	Kontrol	0,89±0,36			
		Başlangıç	3.ay		
	TAKYD	4,03±0,62 * ‡	2,31±0,57 *	15,85	0,0001
	AZM	4,04±0,61 * ‡	1,94±0,41 *	18,12	0,0001
	DDL	3,78±0,57 * ‡	2,29±0,93 *	11,51	0,0001
	AZM+DDL	3,77±0,59 * ‡	1,93±0,41 *	10,50	0,0001
		F= 117,3 P= 0,0001	F=18,88 P=0,0001		
KAD	Kontrol	1,18±0,43			
		Başlangıç	3. ay		
	TAKYD	4,33±0,62 * ‡	2,5±0,68 *	11,71	0,0001
	AZM	4,37±0,71 * ‡	2,19±0,57 *	16,18	0,0001
	DDL	4,1±0,78 * ‡	2,44±1,05 *	11,56	0,0001
	AZM+DDL	4,11±0,65 * ‡	2,23±0,64 *	8,29	0,0001
		F=86,94 P=0,0001	F=10,87 P=0,0001		
Gİ	Kontrol	0,05±0,08			
		Başlangıç	3. ay		
	TAKYD	2,63±0,36 * ‡	1,24±0,48 * †	10,21	0,0001
	AZM	2,56±0,31 * ‡	1,08±0,48 *	12,07	0,0001
	DDL	2,63±0,36 * ‡	1,08±0,58 *	12,49	0,0001
	AZM+DDL	2,58±0,38 * ‡	0,77±0,37 *	12,74	0,0001
		F= 256,68 P= 0,0001	F= 23,04 P= 0,0001		
Kİ	Kontrol	0,03±0,07			
		Başlangıç	3. ay		
	TAKYD	2,63±0,51 * ‡	0,78±0,34 * †	13,04	0,0001
	AZM	2,49±0,5 * ‡	0,6±0,23 *	17,25	0,0001
	DDL	2,48±0,63 * ‡	0,64±0,37 *	13,92	0,0001
	AZM+DDL	2,46±0,41 * ‡	0,45±0,17 *	17,31	0,0001
		F= 109,89 P= 0,0001	F= 23,48 P= 0,0001		
Pİ	Kontrol	0,04±0,09			
		Başlangıç	3. ay		
	TAKYD	2,17±0,88 * ‡	0,5±0,28 *	8,06	0,0001
	AZM	2,29±0,76 * ‡	0,55±0,23 *	9,24	0,0001
	DDL	2,25±0,62 * ‡	0,47±0,17 *	12,60	0,0001
	AZM+DDL	2,02±0,63 * ‡	0,47±0,14 *	10,52	0,0001
		F= 44,51 P= 0,0001	F= 23,65 P= 0,0001		

* Kontrol Grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark vardır (p<0.05).

† AZM+DDL grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark vardır (p<0.05).

‡ 3. ay değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark vardır (p<0.05).

CD, cep derinliği; KAD, klinik ataçman düzeyi; Gİ, gingival indeks; Kİ, kanama indeksi, Pİ, plak indeksi

DOS Hacmi

Agresif periodontitis grupları ve kontrol grubunun DOS hacim değerlerinin gruplararası ve grup içi karşılaştırmaları Tablo 6.4'te verilmiştir.

Gruplararası karşılaştırmalarda; başlangıç DOS hacim değerleri, GAP gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede yüksek iken ($p<0.05$); 4 periodontitis grubu arasında istatistiksel olarak önemli farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Tedavi sonrası 3. Ay DOS hacim değerleri AZM+DDL grubunda, diğer agresif periodontitis grupları ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede daha düşük iken ($p<0.05$); diğer gruplar arasında istatistiksel önemli bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Grup içi karşılaştırmalarda ise DOS hacim değerleri, 3. ayda tüm agresif periodontitis gruplarında istatistiksel olarak önemli derecede azaldı ($p<0.05$).

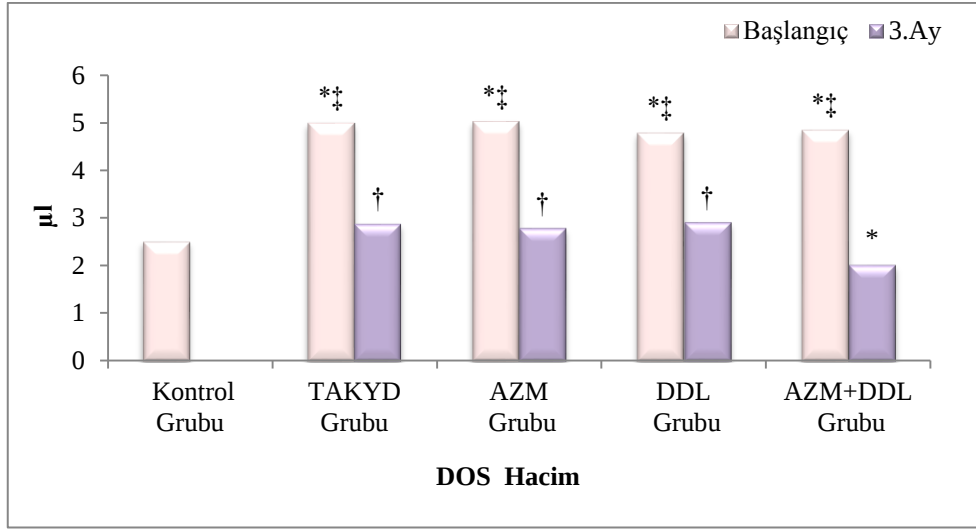
Tablo 6.4. Dişeti oluğu sıvısı hacminin grup içi ve gruplararası karşılaştırılması

	GRUPLAR	$\overline{X} \pm \text{Standart Sapma}$		t	p
	Kontrol	2,52±0,4			
DOS HACİM (µl)		Başlangıç	3.ay		
	TAKYD	5±0,33 * ‡	2,87±0,49 †	13,50	0,0001
	AZM	5,03±0,25 * ‡	2,78±0,59 †	14,05	0,0001
	DDL	4,79±0,4 * ‡	2,9±0,58 †	11,12	0,0001
	AZM+DDL	4,85±0,21 * ‡	2,01±0,3 *	32,09	0,0001
		F= 204,28 P= 0,0001	F=10,45 P=0,0001		

* Kontrol Grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark vardır ($p<0.05$).

† AZM+DDL grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark vardır ($p<0.05$).

‡ 3. ay değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark vardır ($p<0.05$).



Şekil 6.3. DOS hacminin grup içi ve gruplararası karşılaştırılması

* Kontrol Grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark vardır ($p < 0.05$).

† AZM+DDL grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark vardır ($p < 0.05$).

‡ 3. ay değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark vardır ($p < 0.05$).

6.3. Laboratuvar Bulguları

Agresif periodontitis grupları ve periodontal olarak sağlıklı kontroller, gruplararası ve grup içi karşılaştırıldığında; başlangıç ve 3. ay DOS RANKL ve OPG düzeyleri tablo 6.5'te, başlangıç ve 3. ay DOS IL-1 α düzeyleri tablo 6.6'da verilmiştir.

RANKL Düzeyleri

Gruplararası karşılaştırmalarda;

Başlangıç DOS RANKL konsantrasyon düzeylerinde, gruplararası istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$). Tedavi sonrası 3. ay RANKL konsantrasyonu AZM+DDL grubunda diğer gruplara göre önemli derecede yüksek iken ($p < 0.05$); diğer gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Başlangıç ve 3. Ay DOS RANKL total düzeyleri GAP gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede yüksek iken ($p < 0.05$); agresif periodontitis grupları arasında istatistiksel olarak önemli fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Grup içi karşılaştırmalarda;

Tedavi sonrası 3. ay DOS RANKL konsantrasyon değerleri başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında TAKYD grubunda değişmezken ($p>0.05$); diğer GAP gruplarında istatistiksel olarak önemli derecede artış gösterdi ($p<0.05$). 3. ay DOS RANKL total değerleri başlangıç değerlerine göre, tüm agresif periodontitis gruplarında istatistiksel olarak önemli derecede azaldı ($p<0.05$).

OPG Düzeyleri

Gruplararası karşılaştırmalarda;

Başlangıç DOS OPG konsantrasyon düzeylerinde, gruplararası istatistiksel olarak önemli bir fark gözlenmedi ($p>0.05$). Tedavi sonrası 3. ay OPG konsantrasyonu AZM+DDL grubunda, kontrol, TAKYD ve DDL gruplarından istatistiksel olarak önemli derecede daha yüksek iken ($p<0.05$), AZM grubunda DDL grubundan daha yüksek bulundu ($p<0.05$).

Başlangıç DOS total OPG düzeyleri, kontrol grubunda AZM grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede daha düşük iken ($p<0.05$); diğer gruplar arasında istatistiksel olarak önemli farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Tedavi sonrası 3. Ay DOS total OPG düzeyleri, AZM grubunda kontrol ve DDL gruplarına göre istatistiksel olarak önemli derecede daha yüksek iken ($p<0.05$); diğer gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Grup içi karşılaştırmalarda;

3.ay DOS OPG konsantrasyon düzeyleri başlangıca göre TAKYD ve AZM+DDL gruplarında istatistiksel olarak önemli derecede artarken ($p<0.05$), AZM ve DDL gruplarında başlangıca göre istatistiksel olarak herhangi bir farklılık gözlenmedi ($p>0.05$). 3. ay DOS OPG total değeri başlangıca göre, TAKYD ve DDL gruplarında istatistiksel olarak önemli derecede azalırken ($p<0.05$), antibiyotik gruplarında [AZM ve AZM+DDL] istatistiksel olarak değişiklik göstermedi ($p>0.05$).

RANKL/OPG Oranı

Agresif periodontitis grupları ve kontrol grubunun RANKL/OPG değerlerinin gruplararası ve grup içi karşılaştırmaları Tablo 6.5’de verilmiştir.

Gruplararası karşılaştırmalarda;

Başlangıç RANKL/OPG oranı kontrol grubunda en düşük olmakla birlikte gruplararası istatistiksel olarak önemli bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Tedavi sonrası 3. Ay RANKL/OPG oranı DDL grubunda, kontrol, TAKYD ve AZM gruplarına göre istatistiksel olarak önemli derecede daha yüksek iken ($p<0.05$); diğer gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Grup içi karşılaştırmalarda;

RANKL/OPG oranı, 3. Ayda TAKYD ve antibiyotik gruplarında değişiklik göstermez iken ($p>0.05$); DDL grubunda istatistiksel olarak önemli derecede yükseldi ($p<0.05$).

Tablo 6.5. RANKL, OPG ve RANKL/OPG düzeylerinin grup içi ve gruplararası karşılaştırılması

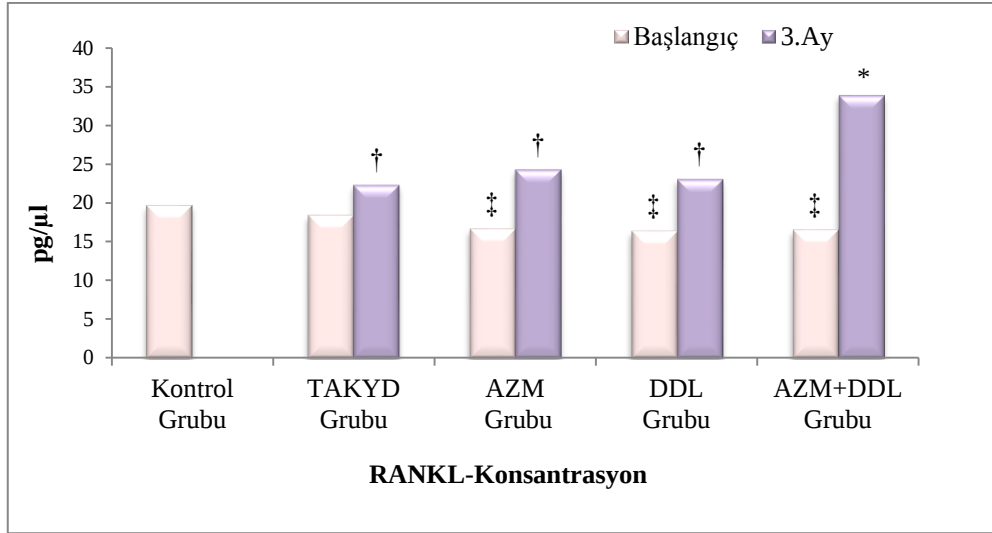
LABORATUAR PARAMETRELERİ	GRUPLAR	$\bar{X} \pm \text{Standart Sapma}$		t	p
		Kontrol	19,63±3,39		
RANKL Konsantrasyon (pg/µl)		Başlangıç	3. ay		
	TAKYD	18,39±7,78	22,35±9,13 †	-1,29	0,215
	AZM	16,63±3,96 ‡	24,34±6,11 †	-5,37	0,0001
	DDL	16,36±3,93 ‡	23,09±4,37 †	-4,88	0,0001
	AZM+DDL	16,49±4,43 ‡	33,85±6,53 *	-10,40	0,0001
		F=1,79 P=0,138	F=14,83 P=0,0001		
RANKL Total (pg/30sn)	Kontrol	48,36±3,23			
		Başlangıç	3. ay		
	TAKYD	83,32±25,28 * ‡	60,84±17,04 *	4,29	0,0001
	AZM	83,52±19,87 * ‡	64,47±5,15 *	3,49	0,002
	DDL	75,50±13,11 * ‡	64,77±5,21 *	2,79	0,013
	AZM+DDL	79,95±21,05 * ‡	66,36±4,83 *		
		F= 13,58 P= 0,0001	F=15,56 P=0,0001		
OPG Konsantrasyon (pg/µl)	Kontrol	6,05±0,99			
		Başlangıç	3. ay		
	TAKYD	4,81±1,49 ‡	6,41±2,36 †	-2,52	0,023
	AZM	5,91±3,92	8,22±4,97 ^q	-1,60	0,127
	DDL	5,44±3,42	4,96±1,81 †	0,87	0,396
	AZM+DDL	5,17±2,81 ‡	9,38±3,3 *	-4,45	0,0001
		F= 0,62 P= 0,65	F= 7,05 P= 0,0001		
OPG Total (pg/30sn)	Kontrol	14,96±1,46			
		Başlangıç	3. ay		
	TAKYD	23,99±7,09 ‡	17,51±3,23	4,10	0,001
	AZM	29,16±17,36 *	21,62±11,23 * ^q	1,64	0,119
	DDL	25,80±17,22 ‡	13,89±4,38	3,87	0,001
	AZM+DDL	25,09±13,38	18,57±6,45	2,00	0,062
		F= 3,24 P= 0,016	F= 4,83 P= 0,001		
RANKL/OPG	Kontrol	3,26±0,39			
		Başlangıç	3. ay		
	TAKYD	3,69±1,25	3,58±1,18 ^q	0,31	0,759
	AZM	3,57±1,69	3,63±1,44 ^q	-0,13	0,901
	DDL	3,75±1,57 ‡	4,9±0,97 *	-3,82	0,001
	AZM+DDL	3,57±1,13	3,94±1,24	-1,09	0,293
		F= 0,44 P= 0,779	F= 7,27 P= 0,0001		

* Kontrol Grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark vardır (p<0.05).

† AZM+DDL grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark vardır (p<0.05).

^q DDL grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark vardır (p<0.05).

‡ 3. ay değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark vardır (p<0.05).

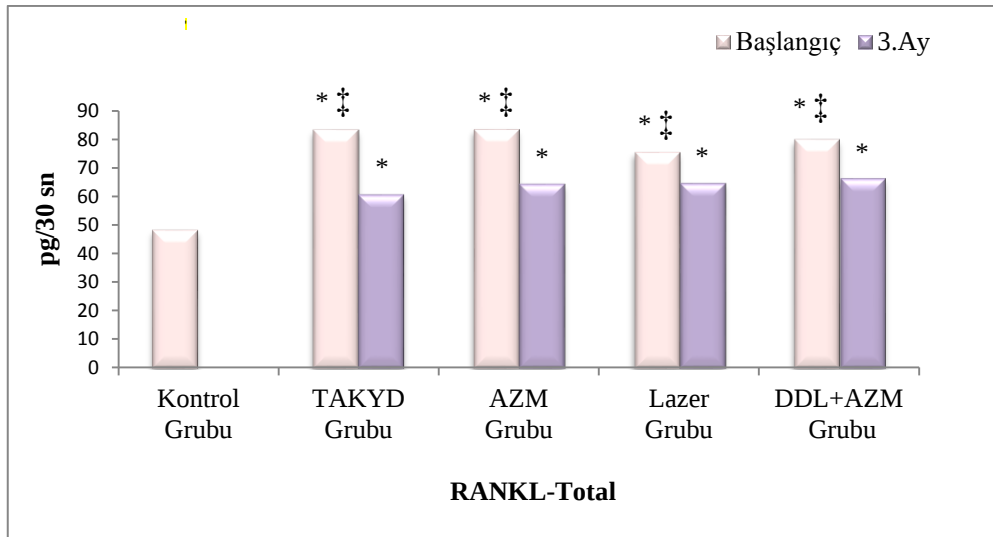


Şekil 6.4. RANKL konsantrasyonunun grup içi ve gruplararası karşılaştırılması

* Kontrol Grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark vardır ($p<0.05$).

† AZM+DDL grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark vardır ($p<0.05$).

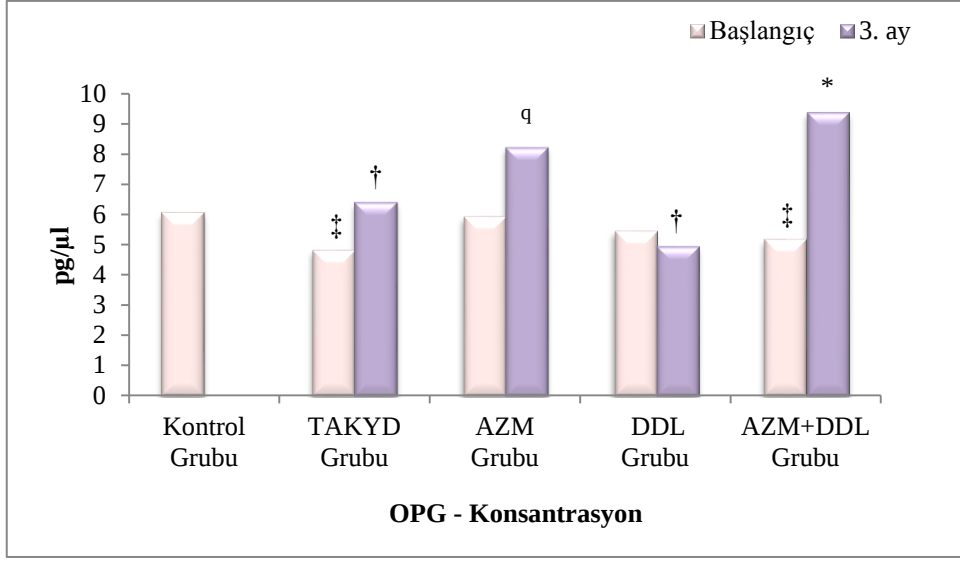
‡ 3. ay değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark vardır ($p<0.05$).



Şekil 6.5. Total RANKL düzeyinin grup içi ve gruplararası karşılaştırılması

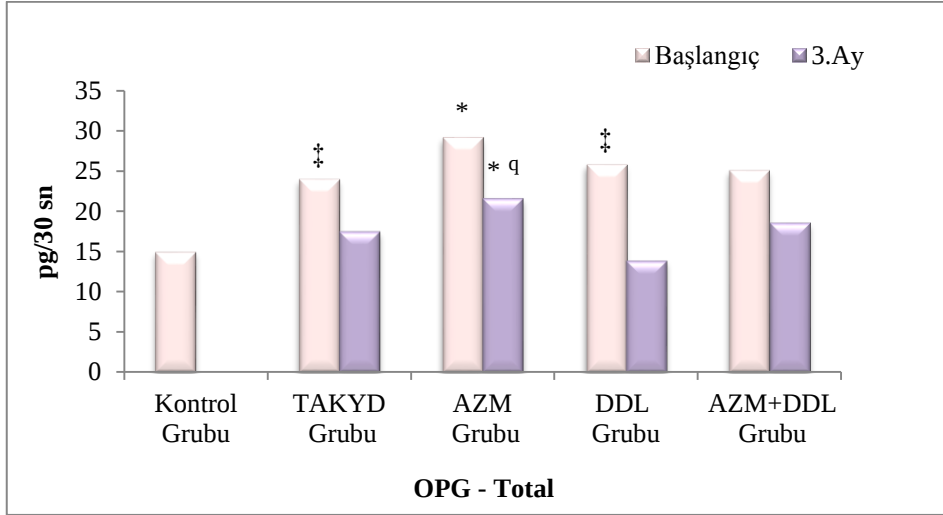
* Kontrol Grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark vardır ($p<0.05$).

‡ 3. ay değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark vardır ($p<0.05$).



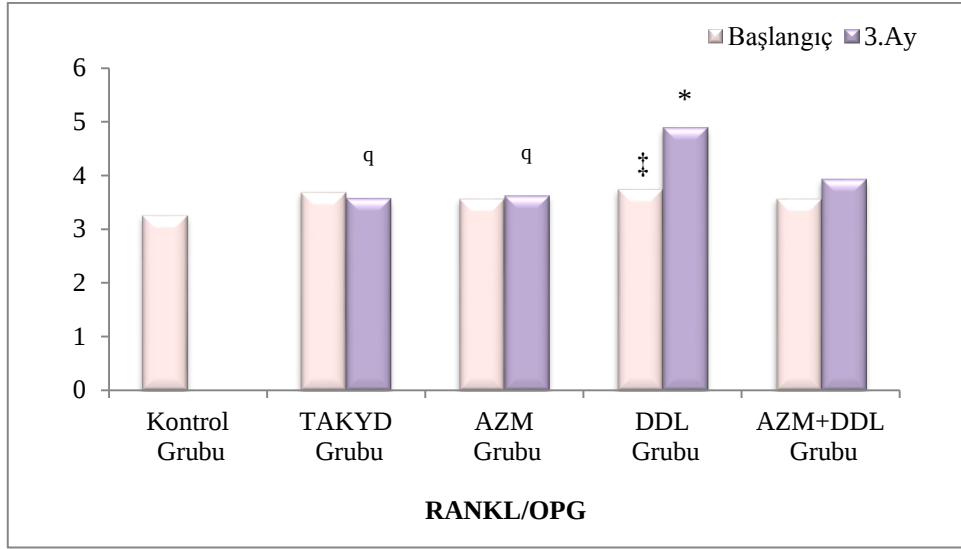
Şekil 6.6. OPG konsantrasyonunun grup içi ve gruplararası karşılaştırılması

- * Kontrol Grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark vardır ($p < 0.05$).
- † AZM+DDL grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark vardır ($p < 0.05$).
- ¶ DDL grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark vardır ($p < 0.05$).
- ‡ 3. ay değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark vardır ($p < 0.05$).



Şekil 6.7. Total OPG miktarının grup içi ve gruplararası karşılaştırılması

- * Kontrol Grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark vardır ($p < 0.05$).
- ¶ DDL grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark vardır ($p < 0.05$).
- ‡ 3. ay değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark vardır ($p < 0.05$).



Şekil 6.8. RANKL/OPG oranının grup içi ve gruplararası karşılaştırılması

* Kontrol Grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark vardır ($p < 0.05$).

^q DDL grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark vardır ($p < 0.05$).

[‡] 3. ay değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark vardır ($p < 0.05$).

DOS IL-1 α Düzeyleri

Gruplararası karşılaştırmalarda;

Başlangıç DOS IL-1 α konsantrasyon değerlerinde, gruplararası istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p > 0.05$). Tedavi sonrası 3. ay IL-1 α konsantrasyonu, kontrol ve DDL gruplarında, TAKYD ve AZM+DDL gruplarına göre istatistiksel olarak önemli derecede azalırken ($p < 0.05$); AZM grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).

Başlangıç DOS total IL-1 α düzeyleri, GAP gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede yüksek iken ($p < 0.05$); agresif periodontitis grupları arasında istatistiksel olarak önemli farklılık bulunmadı ($p > 0.05$). 3. Ay DOS total IL-1 α düzeyleri, TAKYD grubunda, kontrol ve DDL gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulundu ($p < 0.05$). Diğer gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmamakla birlikte ($p > 0.05$), DOS total IL-1 α değerleri, laser gruplarında [DDL ve AZM+DDL] diğer GAP gruplarına göre daha düşük idi.

Grup içi karşılaştırmalarda;

3. ay DOS IL-1 α konsantrasyon düzeyleri; DDL grubu hariç diğer GAP gruplarında başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak önemli derecede yüksek idi ($p<0.05$).

3. ay DOS IL-1 α total düzeyleri; tüm agresif periodontitis gruplarında başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak önemli derecede azaldı ($p<0.05$).

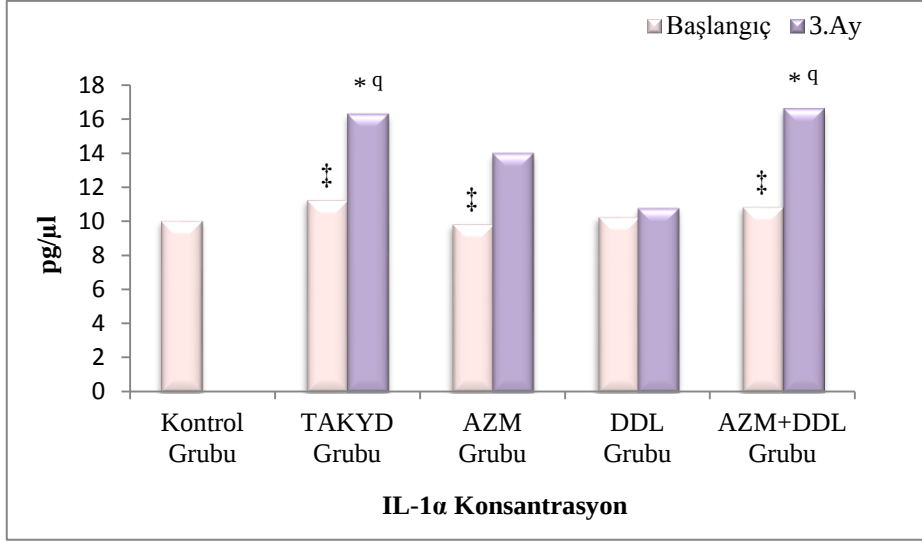
Tablo 6.6. DOS IL-1 α düzeylerinin grup içi ve gruplararası karşılaştırılması

LABORATUAR PARAMETRELERİ	GRUPLAR	$\bar{X} \pm \text{Standart Sapma}$		t	P
IL-1α Konsantrasyon (pg/μl)	Kontrol	10,02 $\pm$ 6,58			
		Başlangıç	3. ay		
	TAKYD	11,25 $\pm$ 2,74 $\ddagger$	16,29 $\pm$ 5,07 * q	-3,83	0,001
	AZM	9,83 $\pm$ 2,19 $\ddagger$	13,99 $\pm$ 6,28	-2,61	0,018
	DDL	10,25 $\pm$ 1,47	10,77 $\pm$ 5,41	-0,49	0,632
	AZM+DDL	10,84 $\pm$ 1,57 $\ddagger$	16,61 $\pm$ 5,43 * q	-4,85	0,0001
		F=0,52 P=0,721	F=5,37 P=0,001		
IL-1α Total (pg/30sn)	Kontrol	25,51 $\pm$ 16,36			
		Başlangıç	3. ay		
	TAKYD	53,34 $\pm$ 6,96 * $\ddagger$	43,49 $\pm$ 11,97 * q	2,91	0,010
	AZM	49,46 $\pm$ 11,69 * $\ddagger$	36,87 $\pm$ 13,15	3,13	0,006
	DDL	48,17 $\pm$ 7,11 * $\ddagger$	30,01 $\pm$ 14,14	7,64	0,0001
	AZM+DDL	52,55 $\pm$ 7,49 * $\ddagger$	33,16 $\pm$ 11,11	7,64	0,0001
		F= 23,01 P= 0,0001	F=4,7 P=0,0002		

* Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark vardır ($p<0.05$).

q DDL grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark vardır ($p<0.05$).

$\ddagger$ 3. ay değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark vardır ($p<0.05$).

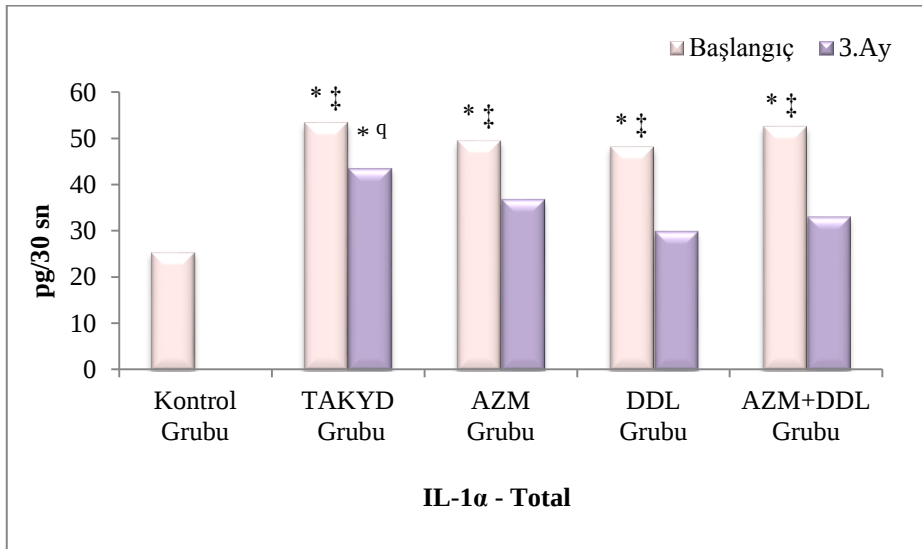


Şekil 6.9. DOS IL-1α konsantrasyonunun grup içi ve gruplararası karşılaştırılması

* Kontrol Grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark vardır ($p < 0.05$).

† DDL grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark vardır ($p < 0.05$).

‡ 3. ay değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark vardır ($p < 0.05$).



Şekil 6.10. Total DOS IL-1α düzeyinin gruplararası karşılaştırılması

* Kontrol Grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark vardır ($p < 0.05$).

† DDL grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark vardır ($p < 0.05$).

‡ 3. ay değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark vardır ($p < 0.05$).

6.4. Korelasyonlar

Klinik parametreler ile DOS RANKL, OPG, RANKL/OPG ve IL-1 α değerleri ve DOS hacmi arasındaki korelasyonlar tüm bireyler bir arada ve gruplar ayrı ayrı olarak değerlendirildi. Klinik parametreler ve kemik rezorbsiyon parametreleri arasındaki korelasyonlar Tablo 6.(7-13)'de verilmiştir.

Tüm bireyler birarada değerlendirildiğinde;

Başlangıç bulgularına göre; tüm klinik periodontal parametreler ile DOS RANKL, OPG ve IL-1 α total düzeyleri ve DOS hacmi arasında istatistiksel olarak önemli pozitif yönde güçlü, orta ve zayıf ilişkiler gözlendi ($p<0.05$). En güçlü ilişki klinik parametreler ile DOS hacmi arasında gözlenirken, en zayıf ilişki klinik parametreler ile DOS OPG arasında gözlendi ($p<0.05$). (Tablo 6.7).

3. ay bulgularına göre; tüm klinik periodontal parametreler ile DOS RANKL ve IL-1 α total ve IL-1 α konsantrasyon düzeyleri ve DOS hacmi arasında istatistiksel olarak önemli pozitif yönde zayıf ilişkiler saptandı ($p<0.05$). (Tablo 6.8).

Gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde;

Kontrol grubunda; KAD ile DOS IL-1 α total arasında pozitif yönde kuvvetli ilişkiler saptandı ($p<0.05$). (Tablo 6.9).

TAKYD grubunda; Başlangıç Gİ ve Kİ ile OPG total ve konsantrasyon değerleri arasında istatistiksel olarak önemli pozitif yönde orta derecede kuvvetli ilişkiler gözlenirken, 3. ay Pİ ile RANKL/OPG arasında negatif yönde orta derecede kuvvetli ilişkiler saptandı ($p<0.05$). (Tablo 6.10).

AZM grubunda; Başlangıç CD ve KAD ile DOS OPG total ve konsantrasyon değerleri arasında ve Pİ ile DOS IL-1 α total ve konsantrasyon değerleri arasında pozitif yönde orta derecede kuvvetli ilişkiler saptandı ($p<0.05$). 3. ay Gİ ve Pİ ile RANKL/OPG oranı arasında orta derecede kuvvetli ilişkiler bulundu ($p<0.05$). (Tablo 6.11).

DDL grubunda; Başlangıç CD ve KAD ile DOS IL-1 α konsantrasyon ve total değerleri arasında pozitif yönde göreceli olarak kuvvetli ilişkiler gözlemlendi ($p<0.05$). 3. ay CD, KAD, Gİ ve Kİ ile DOS RANKL, OPG ve IL-1 α total değerleri ve OPG konsantrasyon değerleri arasında pozitif yönde, KAD ve Kİ ile RANKL/OPG değerleri arasında negatif yönde orta derecede kuvvetli ilişkiler saptandı ($p<0.05$). (Tablo 6.12).

AZM+DDL grubunda; 3. ay KAD ile DOS RANKL konsantrasyon düzeyi arasında negatif yönde ve IL-1 α total düzeyi arasında pozitif yönde kuvvetli ilişkiler saptandı ($p<0.05$). (Tablo 6.13).

DOS RANKL, OPG, RANKL/OPG ve IL-1 α değerleri ve DOS hacmi'nin kendi aralarındaki korelasyonlar tüm bireyler bir arada değerlendirildi. Laboratuvar parametrelerinin korelasyonları Tablo 6.14 ve 6.15'de verilmiştir.

Tüm bireyler birarada değerlendirildiğinde; Başlangıç ve 3. ay laboratuvar parametreleri arasında istatistiksel olarak önemli, pozitif ve negatif yönde ilişkiler gözlemlendi ($p<0.05$).

Başlangıç bulgularına göre; DOS RANKL konsantrasyon ile OPG konsantrasyon ve DOS RANKL total ile OPG total, IL-1 α total ve RANKL/OPG değerleri arasında pozitif yönde zayıf ilişkiler gözlemlendi ($p<0.05$). OPG konsantrasyon ve total değerleri ile RANKL/OPG değerleri arasında istatistiksel olarak önemli negatif yönde göreceli olarak kuvvetli ilişkiler saptandı ($p<0.05$). RANKL, OPG ve IL-1 α total değerleri ve DOS hacmi arasında istatistiksel olarak önemli pozitif yönde orta düzeyde ilişkiler saptanırken, en kuvvetli ilişkinin IL-1 α total değerleri ve DOS hacmi arasında olduğu gözlemlendi ($p<0.05$). Aynı zamanda; DOS RANKL, OPG ve IL-1 α konsantrasyon değerleri ile bu parametrelerin total değerleri pozitif yönde göreceli olarak güçlü ilişkiler gösterdi ($p<0.05$). (Tablo 6.14).

3. ay bulgularına göre; RANKL konsantrasyon, OPG konsantrasyon ile istatistiksel olarak önemli pozitif yönde orta ilişkiler, IL-1 α konsantrasyon ile zayıf ilişkiler gösterdi ($p<0.05$). RANKL konsantrasyon ve total değerleri ile RANKL/OPG oranı arasında pozitif yönde zayıf ilişkiler, OPG konsantrasyon ve total değerleri ile RANKL/OPG oranı arasında negatif yönde göreceli olarak kuvvetli ilişkiler saptandı

($p < 0.05$). Ayrıca RANKL, OPG ve IL-1 α konsantrasyon ve total değerleri DOS hacmi ile istatistiksel olarak önemli pozitif ve negatif yönde zayıf, orta ve kuvvetli ilişkiler gösterdi ($p < 0.05$). (Tablo 6.15).

Tablo 6.7. Tüm bireyler için başlangıç klinik parametreler ile laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyonlar

	Ölçüm Zamanı	r	P
CD- RANKL Total	Başlangıç	0,567	0,0001
CD- OPG Total	Başlangıç	0,399	0,0001
CD-IL-1 α Total	Başlangıç	0,663	0,0001
CD- DOS Hacim	Başlangıç	0,858	0,0001
KAD- RANKL Total	Başlangıç	0,546	0,0001
KAD- OPG Total	Başlangıç	0,389	0,0001
KAD-IL-1 α Total	Başlangıç	0,657	0,0001
KAD- DOS Hacim	Başlangıç	0,839	0,0001
Gİ- RANKL Total	Başlangıç	0,614	0,0001
Gİ- OPG Total	Başlangıç	0,377	0,0001
Gİ-IL-1 α Total	Başlangıç	0,699	0,0001
Gİ-DOS Hacim	Başlangıç	0,906	0,0001
Kİ- RANKL Total	Başlangıç	0,587	0,0001
Kİ-OPG Total	Başlangıç	0,365	0,0001
Kİ-IL-1 α Total	Başlangıç	0,669	0,0001
Kİ- DOS Hacim	Başlangıç	0,836	0,0001
Pİ-RANKL Total	Başlangıç	0,511	0,0001
Pİ-OPG Total	Başlangıç	0,314	0,002
Pİ-IL-1 α Total	Başlangıç	0,637	0,0001
Pİ-DOS Hacim	Başlangıç	0,742	0,0001

CD, cep derinliği; KAD, klinik ataçman düzeyi; Gİ, gingival indeks; Kİ, kanama indeksi, Pİ, plak indeksi; DOS, dişeti oluğu sıvısı; RANKL, nükleer faktör kappa beta ligand reseptör aktivatörü; OPG, osteoprotegerin; IL-1 α , interlökin-1 alfa; DOS, dişeti oluğu sıvısı; r, Pearson korelasyon katsayısı

Tablo 6.8. *Tüm bireyler için 3. ay klinik parametreler ile laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyonlar*

	Ölçüm Zamanı	r	p
CD- RANKL Total	3. ay	0,453	0,0001
CD- IL-1 α Total	3. ay	0,319	0,001
CD-IL-1 α Konsantrasyon	3. ay	0,219	0,031
KAD- RANKL Total	3. ay	0,361	0,0001
KAD- IL-1 α Total	3. ay	0,311	0,002
Gİ- RANKL Total	3. ay	0,393	0,0001
Gİ-IL-1 α Total	3. ay	0,3	0,003
Gİ-IL-1 α Konsantrasyon	3. ay	0,225	0,026
Gİ-DOS Hacim	3. ay	0,203	0,047
Kİ- RANKL Total	3. ay	0,362	0,0001
Kİ-IL-1 α Total	3. ay	0,366	0,0001
Kİ-IL-1 α Konsantrasyon	3. ay	0,255	0,012
Kİ- DOS Hacim	3. ay	0,247	0,015
Pİ- RANKL Total	3. ay	0,33	0,001
Pİ-IL-1 α Total	3. ay	0,317	0,002
Pİ-IL-1 α Konsantrasyon	3. ay	0,28	0,006

CD, cep derinliği; KAD, klinik ataçman düzeyi; Gİ, gingival indeks; Kİ, kanama indeksi, Pİ, plak indeksi; DOS, dişeti oluğu sıvısı; RANKL, nükleer faktör kappa beta ligand reseptör aktivatörü. OPG, osteoprotegerin; IL-1 α , interlökin-1 alfa; DOS, dişeti oluğu sıvısı; r, Pearson korelasyon katsayısı

Tablo 6.9. Kontrol Grubu için klinik parametreler ile laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyonlar

	r	p
KAD-IL-1 α Total	0,765	0,026

Tablo 6.10. TAKYD Grubu için klinik parametreler ile laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyonlar

	Ölçüm Zamanı	r	P
Gİ-OPG Konsantrasyon	Başlangıç	0,53	0,029
Kİ-OPG Total	Başlangıç	0,541	0,025
Kİ- OPG Konsantrasyon	Başlangıç	0,552	0,021

Gİ, gingival indeksi; Kİ, kanama indeksi, Pİ, plak indeksi; RANKL, nükleer faktör kappa beta ligand reseptör aktivatörü.; OPG, osteoprotegerin; IL-1 α , interlökin-1 alfa; r, Pearson korelasyon katsayısı

Tablo 6.11. AZM Grubu için klinik parametreler ile laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyonlar

	Ölçüm Zamanı	r	p
CD- OPG Konsantrasyon	Başlangıç	0,502	0,029
CD-OPG Total	Başlangıç	0,507	0,027
KAD-OPG Total	Başlangıç	0,461	0,047
Pİ-IL-1 α Konsantrasyon	Başlangıç	0,567	0,011
Pİ-IL-1 α Total	Başlangıç	0,552	0,014
Gİ-IL-1 α Total	3. ay	0,182	0,456
Gİ-RANKL/OPG	3. ay	0,53	0,02
Pİ-RANKL/OPG	3. ay	0,476	0,04

CD, cep derinliği; KAD, klinik ataçman düzeyi; Gİ, gingival indeksi; Pİ, plak indeksi; DOS, dişeti oluğu sıvısı; RANKL, nükleer faktör kappa beta ligand reseptör aktivatörü.; OPG, osteoprotegerin; IL-1 α , interlökin-1 alfa; DOS, dişeti oluğu sıvısı; r, Pearson korelasyon katsayısı

Tablo 6.12. DDL Grubu için klinik parametreler ile laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyonlar

	Ölçüm Zamanı	r	P
CD- IL-1 α Konsantrasyon	Başlangıç	0,759	0,0001
CD-IL-1 α Total	Başlangıç	0,681	0,0001
KAD-IL-1 α Konsantrasyon	Başlangıç	0,572	0,004
KAD- IL-1 α Total	Başlangıç	0,574	0,004
CD-RANKL Total	3. ay	0,573	0,004
CD-OPG Konsantrasyon	3. ay	0,648	0,001
CD-OPG Total	3. ay	0,843	0,0001
CD-IL-1 α Total	3. ay	0,465	0,025
CD-RANKL/OPG	3. ay	-0,563	0,005
KAD-RANKL Total	3. ay	0,587	0,003
KAD-OPG Konsantrasyon	3. ay	0,598	0,003
KAD-OPG Total	3. ay	0,821	0,0001
KAD-IL-1 α Total	3. ay	0,512	0,013
KAD-RANKL/OPG	3. ay	-0,545	0,007
Gİ-RANKL Total	3. ay	0,504	0,014
Gİ-OPG Konsantrasyon	3. ay	0,523	0,01
Gİ-OPG Total	3. ay	0,649	0,001
Gİ-IL-1 α Total	3. ay	0,459	0,027
Kİ-RANKL Total	3. ay	0,521	0,011
Kİ-OPG Konsantrasyon	3. ay	0,657	0,001
Kİ-OPG Total	3. ay	0,826	0,0001
Kİ- RANKL/OPG	3. ay	-0,576	0,004

CD, cep derinliği; KAD, klinik ataçman düzeyi; Gİ, gingival indeks; Kİ, kanama indeksi, Pİ, plak indeksi; DOS, dişeti oluğu sıvısı; RANKL, nükleer faktör kappa beta ligand reseptör aktivatörü.; OPG, osteoprotegerin; IL-1 α , interlökin-1 alfa; DOS, dişeti oluğu sıvısı; r, Pearson korelasyon katsayısı

Tablo 6.13. *AZM+DDL Grubu için klinik parametreler ile laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyonlar*

	Ölçüm Zamanı	r	p
KAD-RANKL Konsantrasyon	3.ay	-0,545	0,019
KAD-IL-1 α Total	3. ay	0,484	0,042

KAD, klinik ataçman düzeyi; RANKL, nükleer faktör kappa beta ligand reseptör aktivatörü; IL-1 α , interlökin-1 alfa; DOS, dişeti oluğu sıvısı; r, Pearson korelasyon katsayısı

Tablo 6.14. Tüm bireyler için başlangıç IL-1 α , RANKL, OPG arasındaki korelasyonlar

	Ölçüm Zamanı	r	p
RANKL Konsantrasyon- OPG Konsantrasyon	Başlangıç	0,3	0,003
RANKL Konsantrasyon- IL-1 α Total	Başlangıç	-0,242	0,017
RANKL Konsantrasyon- DOS Hacim	Başlangıç	-0,348	0,0001
RANKL Total-RANKL Konsantrasyon	Başlangıç	0,398	0,0001
RANKL Total- OPG Total	Başlangıç	0,378	0,0001
RANKL Total- IL-1 α Total	Başlangıç	0,408	0,0001
RANKL Total- RANKL/OPG	Başlangıç	0,321	0,001
RANKL Total-DOS Hacim	Başlangıç	0,568	0,0001
OPG Konsantrasyon-RANKL/OPG	Başlangıç	-0,722	0,0001
OPG Total-OPG Konsantrasyon	Başlangıç	0,887	0,0001
OPG Total- IL-1 α Total	Başlangıç	0,337	0,001
OPG Total- RANKL/OPG	Başlangıç	-0,651	0,0001
OPG Total-DOS Hacim	Başlangıç	0,331	0,001
IL-1 α Total- IL-1 α Konsantrasyon	Başlangıç	0,666	0,0001
IL-1 α Total-DOS Hacim	Başlangıç	0,723	0,0001

DOS, dişeti oluğu sıvısı; RANKL, nükleer faktör kappa beta ligand reseptör aktivatörü.; OPG, osteoprotegerin; IL-1 α , interlökin-1 alfa; r, Pearson korelasyon katsayısı

Tablo 6.15. Tüm bireyler için 3. ay IL-1 α , RANKL, OPG arasındaki korelasyonlar

	Ölçüm Zamanı	r	P
RANKL Konsantrasyon- OPG Konsantrasyon	3. ay	0,52	0,0001
RANKL Konsantrasyon- IL-1 α Konsantrasyon	3. ay	0,399	0,0001
RANKL Konsantrasyon- RANKL/OPG	3. ay	0,206	0,043
RANKL Konsantrasyon- DOS Hacim	3. ay	-0,781	0,0001
RANKL Total- RANKL Konsantrasyon	3. ay	0,623	0,0001
RANKL Total- RANKL/OPG	3. ay	0,472	0,0001
OPG Konsantrasyon- IL-1 α Konsantrasyon	3. ay	0,346	0,001
OPG Konsantrasyon- RANKL/OPG	3. ay	-0,618	0,0001
OPG Konsantrasyon- DOS Hacim	3. ay	-0,523	0,0001
OPG Total- OPG Konsantrasyon	3. ay	0,841	0,0001
OPG Total- IL-1 α Konsantrasyon	3. ay	0,201	0,048
OPG Total- RANKL/OPG	3. ay	-0,739	0,0001
IL-1 α Konsantrasyon-DOS Hacim	3. ay	-0,358	0,0001

DOS, dişeti oluğu sıvısı; RANKL, nükleer faktör kappa beta ligand reseptör aktivatörü.; OPG, osteoprotegerin; IL-1 α , interlökin-1 alfa; r, Pearson korelasyon katsayısı

7. TARTIŞMA

Periodontal hastalıkların oluşumunda primer etken olarak kabul edilen bakteri plağının hastalık için tek başına yeterli olmadığı ve plak patojenlerine karşı gelişen konak yanıtının daha önemli rol oynadığı en önemli kavramlardan biri olarak kabul edilse de; tüm periodontal hastalıklarda birincil amaç öncelikle periodontal patojenlerin eliminasyonudur (50, 203, 53). Ancak, GAP gibi periodontopatojenlere karşı konak duyarlılığının yüksek olduğu periodontal hastalık türlerinde, konak-mikroorganizma etkileşimi sonucu açığa çıkan pro-inflamatuar mediyatörlerin doku yıkıcı özellikleri nedeniyle, GAP'ın tedavisi KP'ye göre daha zordur ve ideal tedavi sonuçlarına ulaşılması konak ilişki faktörlerin elimine edilmediği durumlarda imkansız olabilmektedir (41). Bu nedenle, GAP'lı bireylerde kapsamlı tedavi protokollerinin oluşturulması ve başarılı periodontal tedavi sağlamak için, her geçen gün yeni araştırmalar yapılmaktadır (11).

Generalize agresif periodontitisli bireylerdeki periodontopatojenlerin eliminasyonunda ilk yaklaşım, diğer periodontal hastalık türlerinde olduğu gibi mikroorganizmaların mekanik ya da kimyasal yollar ile elimine edilmesidir (11, 212, 27, 264-266, 18, 242). Bununla birlikte; diğer periodontal hastalık türlerine göre daha yüksek düzeyde bulunan, *A. actinomycetemcomitans* ve *P. gingivalis* gibi virülans özelliği güçlü olan mikroorganizmaların sadece mekanik ya da kimyasal yöntemler ile GAP'da yeterli derecede elimine edilemeyeceği düşüncesi çeşitli araştırmalar ile desteklenmiştir (203, 227, 231-234). Son yıllarda yapılan araştırmalar, özellikle Faz 1 periodontal tedavi kapsamında uygulanan antibiyotiklerin GAP'ın tedavisinde klinik, mikrobiyolojik ve immünolojik düzeyde başarılı olabildiğini göstermiştir (27, 18, 21,11). Bununla birlikte, antibiyotiklere karşı direnç oluşması ve bu hasta grubunda yıkıcı konak mekanizmasının çok kolay modüle edilememesi nedeniyle, mekanik ve antimikrobiyal tedaviye kombine olarak farklı tedavi yaklaşımları konusunda çeşitli araştırmalar yapılmaktadır (302, 21). Sadece mekanik tedavi ya da farklı kombine tedavilerin periodontal hastalık patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülen

inflatuar parametreler üzerindeki etkisinin incelenmesi, bu hastalık grubunda farklı tedavi yaklaşımlarını gündeme getirecektir. Bu çalışma; TAKYD ile kombine AZM ve/veya DDL uygulamasının klinik periodontal parametreler ve kemik rezorpsiyon parametreleri üzerindeki etkisini incelemektedir. Çalışmamız; mekanik tedavi ya da AZM ve/veya DDL tedavilerinin RANKL, OPG ve IL-1 α üzerindeki etkisini inceleyen ilk çalışmadır.

Günümüzde spesifik plak hipotezinin önem kazanması ve konak-mikrop etkileşiminde devreye giren genetik, çevresel ve immünolojik mekanizmaların daha net anlaşılması sayesinde; Faz-1 periodontal tedavi içeriği özellikle GAP'da daha fazla önem kazanmıştır. Araştırmalar; GAP'da cerrahi işlemler sonrası rekürrens KP'ye göre daha sık görüldüğüne ve bu durumun GAP'da konak duyarlılığı ile ilişkili olabileceğine işaret etmektedir. Sonuç olarak; GAP'lı bireylerin Faz-1 tedavi sonrasında KP'ye göre daha uzun süre idame fazında takip edilmesi ve cerrahi faz kararının daha sonra gündeme gelmesinin gerekliliği savunulmaktadır (303).

Faz 1 tedavi, periodontal tedavi kritiğinin değerlendirildiği fazdır. Periodontal tedavinin uzun süreli başarısının Faz 1 tedavide ulaşılan sonuçlar ile ilişkili olduğu ve spesifik cerrahi prosedürlerin Faz 1 tedaviden sonra azaldığı gösterilmiştir (304). Periodontal hastalıkların iltihabi tablosu Faz 1 tedavi ile baskılandığında ya da hastalığın şiddeti azaltılıp ilerlemesi durdurulduğunda, klinik parametrelerde ve sert ve yumuşak dokularda kazanç sağlamak amacı ile farklı konservatif ya da rejeneratif cerrahi yaklaşımlar uygulanabilmektedir (304, 305). GAP'da önerilen standart tedavi protokolü; mekanik tedavi (diştaşı temizliği ve kök yüzey düzleştirme (KYD) veya periodontal cerrahi), mekanik tedavi ile kombine uygulanan antibiyotik tedavisi ve düzenli aralıklar ile uygulanan destekleyici periodontal tedavidir (11). Ayrıca DDL'nin, periodontitis hastalarının Faz-1 periodontal tedavisinde kullanımının yararlı olduğu görüşü son zamanlarda önem kazanmaya başlamıştır (23-26). Bu çalışmada; GAP'lı bireylerin tedavisinde Faz-1 periodontal tedavi kapsamında, diştaşı temizliği ve ağız hijyen motivasyonunu takiben, TAKYD'ye ilave olarak sistemik AZM ve/veya DDL uygulanmıştır.

Tüm ağız kök yüzeyi düzleştirme işlemi, kök yüzey düzleştirmesinin tüm ağza aynı anda yapıldığı güncel bir tedavi seçeneğidir (11). TAKYD; bölgesel kök yüzey

düzleştirme (BKVD) işlemi uygulanan bölgelerin, tedavi edilmemiş bölgelerdeki mikroorganizmalar ile tekrar enfekte olabilme ihtimalini engellemeyi amaçlar. Sistemik antibiyotikler ile kombine uygulanabilir (220, 11). Güncel araştırmalar TAKVD'nin BKVD'ye göre klinik ve mikrobiyolojik açıdan üstün olmadığını göstermiş olsa da; TAKVD'nin, enfeksiyonu daha iyi kontrol etmesi, tedavi periyodunu ve zamanını kısaltması ve maliyetinin daha düşük olması gibi avantajları bulunmaktadır (220, 306, 11). TAKVD'nin BKVD'ye göre yukarıda belirtilen üstün özellikleri göz önüne alınarak, bu çalışmada mekanik tedavi seçeneği kapsamında TAKVD uygulanmıştır.

Yashima ve ark. 2009 yılındaki çalışmalarında AZM+TAKVD ve AZM+BKVD tedavi gruplarını 12. ay boyunca takip ettiklerinde, iki grup arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmadığını ve her iki kombine tedavi seçeneğinin CD, KAD düzeylerinde ve $CD \geq 5mm$ olan bölgelerde sadece BKVD uygulanan kontrollere göre benzer klinik üstünlüğe sahip olduğu belirtmişlerdir. Aynı zamanda, her iki tedavi grubundaki DOS seviyesi kontrollere göre istatistiksel olarak önemli derecede düşük bulunmuştur. BKVD'nin, TAKVD ile benzer klinik başarısında; BKVD'nin sistemik olarak uygulanan AZM'nin etkin yarılanma süresinde yani 7 gün içerisinde tamamlanmasının etkili olabileceği ve buna bağlı olarak klinik ve bakteriyolojik açıdan TAKVD ile aynı etkiler gösterebileceği belirtilmiştir (221). Çalışmamızda TAKVD ve BKVD tedavi seçeneklerini karşılaştırmamış olmakla birlikte, sonuçlarımız daha önceki çalışmaların bulguları ve bizim çalışmamıza benzer şekilde AZM+TAKVD kombine tedavi seçeneğinin incelendiği Yashima ve ark. çalışmasının bulguları ile uyumluluk göstermektedir. Özetle; sadece TAKVD'nin bile tüm 3. ay klinik parametrelerinde başlangıca göre istatistiksel olarak önemli derecede azalma sağladığını gösteren sonuçlarımız, TAKVD'nin etkin bir tedavi seçeneği olduğuna işaret etmektedir.

Sistemik antimikrobiyal tedavi; subepitelial dokulara invaze olan *A. actinomycetemcomitans* ve diğer önemli periodontopatojenik bakterilerin neden olduğu periodontal enfeksiyonların eliminasyonunu sağlamak amacıyla periodontal hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (228, 229). Ancak, periodontal hastalıkların multifaktoriyal özelliği ve hastalığı oluşturan spesifik bir mikroorganizmanın bulunmaması nedeniyle, periodontal hastalıkların tedavisinde uygulanabilecek antibiyotikler ile ilgili kesin tedavi protokolü bulunmamaktadır (11).

Bununla birlikte; periodontolojide antibiyotik kullanımı, daha derin dokulara invaze olan mikroorganizmaların eliminasyonunu sağlayabilmesi ve antiinflamatuvar özellikleri nedeniyle etkin bir tedavi seçeneğidir (307, 308, 236). Antibiyotiklerin, mekanik tedavinin etkisini arttırmak amacı ile Faz 1 periodontal tedaviye ilave olarak kullanımı önerilmektedir (309). Son yıllarda sık kullanılan antibiyotiklere karşı direnç gelişmesi nedeniyle periodontolojide kullanılan bazı antibiyotiklerin etkinliğinin azaldığı gözlenmiş ve periodontal inflamasyonu daha fazla çözebilmek ve daha fazla ataçman kazancı sağlamak amacı ile periodontal hastalıkların tedavisinde farklı antibiyotik türleri kullanılmaya başlanmıştır (239, 18, 252, 221, 242, 22).

Azitromisin; antibakteriyal ve immün modülatör özellikleri nedeniyle periodontal tedavide başarılı olduğu sınırlı sayıdaki çalışmada gösterilmiş ve periodontolojide yeni kullanılmaya başlanan makrolid grubu bir antibiyotiktir. Literatürdeki sınırlı sayıdaki çalışmada, AZM'nin kronik ve agresif periodontitisli hastalarda klinik, mikrobiyolojik ya da immüolojik profili olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir (264-266, 18, 242). Bunun yanı sıra; en güncel çalışmalarda ise AZM'nin TAKYD ya da BKYD'ye ilave etkisinin olmadığı rapor edilmiştir (19-21).

Azitromisin'in periodontal hastalıklar üzerindeki etkisi öncelikle klinik periodontal parametreler üzerinde incelenmiş ve ilk araştırmalar orta ve şiddetli düzeyde KP'li bireyler üzerinde yapılmıştır. 2002 yılında Smith ve ark. tarafından, AZM+KYD ve plasebo+KYD grupları 22 hafta süreyle takip edildiğinde, AZM grubunda plasebo grubuna göre orta ya da derin periodontal ceplerde 6, 10 ve 12. haftalarda daha fazla gerileme olduğu gözlenmiş, AZM ilave kullanımının derin ceplerde daha iyi klinik yararlılık gösterdiği belirtilmiştir (264). Bir diğer öncü çalışmada; Mascarenhas ve ark. AZM+BKYD kombinasyonu ya da sadece BKYD uygulananan KP hastalarının tedavi sonrası 3. ve 6. CD değerlerinde, AZM+BKYD grubunun BKYD grubu ile karşılaştırıldığında, orta ve derin periodontal ceplerin daha fazla azaldığını işaret etmişlerdir (265). Benzer bir araştırmada, 13 ve 25. hafta değerlerinde, AZM+TKYD'nin sadece TAKYD'ye göre DOS hacmi, CD ve Kİ'de daha önemli derecede azalmaya neden olduğu saptanmıştır (266). Aynı zamanda bu çalışmada, uygulanan tedavilere bağlı mikrobiyolojik profilde meydana gelen değişiklikler incelendiğinde, siyah pigmentli rodler AZM grubunda 13. haftaya kadar izlenmezken,

BKYD grubunda gözlenmiştir. Çalışmanın sonunda AZM'nin TAKYD ile birlikte önerilebilecek üstün ve istenilen özelliklere sahip etkin bir antibiyotik olduğu; bu kombine metodun şiddetli KP hastalarında, Faz 1 tedavi kapsamında kullanımının yararlı olabileceği ve tedavi süresini kısaltabileceği belirtilmiştir (266). Haffajee ve ark., mekanik tedavi ile birlikte farklı antibiyotiklerin uygulandığı KP'li bireyleri tedavi sonrası 3, 6 ve 12 ay boyunca takip ettiklerinde, tüm gruplarda 12 ay sonunda istatistiksel olarak önemli klinik iyileşme gözlerken, antibiyotik gruplarında tedaviye yanıtın daha iyi olduğu saptanmıştır. Ayrıca AZM ya da metronidazol kullanan bireylerdeki ataçman kazancının diğer gruplardakinden daha fazla olduğu bulunmuştur (252).

Azitromisin'in KP'li bireylerde mekanik tedaviye ilave kullanımının klinik yararlılığı yukarıda belirttiğimiz çalışmalarda ifade edilse bile; en güncel araştırmalarda AZM'nin KP'li bireylerde mekanik tedaviye herhangi bir katkısı olmadığı vurgulanmış ve bu nedenle periodontal hastalığın tedavisinde konvansiyonel periodontal tedaviye alternatif olarak düşünülmemesi gerektiği belirtilmiştir (19, 20).

Literatürde AZM'nin GAP'lı bireylerde klinik, mikrobiyolojik ve immünolojik etkisini inceleyen sadece 2 çalışma bulunmaktadır. Haas ve ark. 2008 yılındaki çalışmalarında 24 GAP'lı bireyi AZM+BKYD ve sadece BKDYD olarak 2 gruba ayırdıklarında; AZM grubunda 6. aydan 12. aya doğru KAD'de devamlı bir iyileşme gözlerken, sadece BKDYD uygulanan grupta ataçman kaybına eğilim artmıştır. AZM kullanımı sonrasında CD'de daha fazla azalma gözlenmiştir. Aynı zamanda, AZM'in mekanik tedaviye kombine kullanımının diğer antibiyotiklerden daha iyi bir alternatif olabileceği ve agresif periodontitisli bireylerin periodontal sağlığını iyileştirme potansiyeline sahip olduğu vurgulanmıştır (18).

Azitromisinin GAP üzerindeki olumlu etkilerini gösteren bu çalışmadan daha sonra, Emingil ve ark. 2012 yılındaki yine GAP'lı bireylerde yaptıkları çalışmada Haas ve ark.'nın çalışmasından daha farklı sonuçlar elde etmişlerdir. Bu araştırmada, BKDYD'ye ilave olarak uygulanan AZM'nin klinik, mikrobiyolojik ve immünolojik parametreler üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Tedaviden 6 ay sonra tüm klinik ve mikrobiyolojik parametrelerde ve DOS MMP-8 düzeylerinde önemli azalmalar saptanmıştır. İki grup karşılaştırıldığında benzer sonuçlar bulunduğu görülmüştür.

Sonuçlar doğrultusunda AZM'nin GAP'lı bireylerin cerrahi olmayan periodontal tedavisine yardımcı olarak kullanımının, klinik, mikrobiyolojik ve DOS içerisindeki biyokimyasal parametreler üzerine ilave bir yararlılık sağlamadığı bildirilmiştir (21).

Yukarıdaki çalışmaları genel olarak değerlendirdiğimizde, mekanik tedavi ile AZM kombinasyonunun sadece mekanik tedaviye göre klinik ve mikrobiyolojik profilde üstün olup olmadığı ile ilgili literatürde çelişkili sonuçların bulunduğu gözlenmektedir (18-21, 242, 252, 264-266). Bununla birlikte, AZM'nin 6. aydan sonra daha net bir klinik yararlılık gösterdiği ve derin ceplerde daha anlamlı bir azalma meydana geldiği bu çalışmaların sonuçlarına göre ifade edilebilir.

Çalışmamızda TAKYD'nin tek başına ya da AZM ile kombinasyonunun GAP'daki klinik etkilerini inceleyen bulgularımız; başlangıç değerleri 3. ay klinik parametreleri ile karşılaştırıldığında, her iki grup arasında istatistiksel olarak önemli bir farklılık saptanmamakla birlikte, PI hariç 3. ay değerlerinin antibiyotik gruplarında daha belirgin azaldığını göstermiştir. Çalışma süremizin diğer çalışmalara göre daha kısa bir süreyi içermesi nedeniyle, sonuçlarımızı diğer araştırma bulguları ile net olarak karşılaştıramamız uygun değildir. GAP'lı bireylerde AZM etkinliğini inceleyen çalışmalarda; AZM+BKYD kombinasyonunun sadece BKYD'ye göre klinik üstünlüğünün 6 ay sonra arttığını (264-266, 232 18, 221, 242) ya da değişmediğini (20, 21) görmekteyiz. Aynı zamanda AZM ile ilgili diğer araştırmaların çoğu, konak duyarlılığı yüksek olan ve patojenik mekanizması GAP'a yakın olan şiddetli kronik periodontitisli bireyler üzerinde yapılmıştır. Bu nedenle araştırmamızın bulguları tartışılırken, AZM'nin şiddetli kronik periodontitis'teki ilave etkisinin de değerlendirilmesi uygun görülmüştür. Araştırmalarda, AZM'nin şiddetli kronik periodontitisli bireylerde 6. ay ve daha sonrasında ilave klinik yararlılık gösterdiği ya da herhangi bir etkisi olmadığı gözlenmiştir. Her ne kadar 6. ay tedavi bulgularına sahip olmasak bile, bulgularımız GAP'ın yanı sıra şiddetli kronik periodontitis ile ilgili çalışmaların bulguları ile uyumluluk göstermektedir.

Agresif periodontitiste cerrahi olmayan tedavi yaklaşımlarının güncel tedavi seçenekleri olduğunun kabul görmesinden bu yana, Faz 1 tedavinin daha nitelikli olması amacıyla mekanik tedaviye kombine farklı yaklaşımlar düşünülmektedir. Bu amaçla uygulanan bir diğer cerrahi olmayan tedavi seçeneği de DDL'dir. DDL'nin kollajen

yapımını hızlandırarak ve bağ dokusunun genel stabilitesini kuvvetlendirerek, doku tamirini desteklediği düşünülmektedir. (285, 286).

Literatürde GAP'lı bireylerde DDL tedavisi ile ilgili klinik düzeyde çalışma bulunmamakla birlikte, diğer in vivo çalışmaların da sınırlı olduğu görülmektedir. DDL tedavisinin klinik periodontal parametrelerdeki etkisinin incelendiği az sayıda çalışmanın sonuçları farklılık göstermektedir. Bir grup araştırmacı, DDL'nin gingival inflamasyonu azalttığını ileri sürülmüştür (23, 26). Fotodinamik terapi ve DDL kombinasyonunun klinik periodontal parametreler ve inflamatuvar mediyatörler üzerindeki kısa dönem etkilerinin araştırıldığı en güncel çalışmada ise, uygulanan kombine tedavi sonucu kontrol bölgesine göre 1. ay CD ve Kİ 'de ve DOS IL-1 β düzeylerinde daha fazla azalma gözlenirken, 3. ay değerlerinde test ve kontrol bölgesi arasında herhangi önemli bir fark olmadığı belirtilmiştir (26).

Düşük doz laser tedavisi ile ilgili araştırmalar daha çok in vitro ya da hayvan deneyleri üzerinde yoğunlaşmıştır. Farklı DDL uygulamalarının insan gingival fibroblastlar üzerindeki etkisini inceleyen in vitro öncü çalışmalarda; DDL uygulamasının ve laser fototerapisinin dişeti fibroblastlarında hücre proliferasyonunda ve b-FGF, IGF-1 ve IGF-1 reseptörlerinin ekspresyonunda artış meydana getirdiği gösterilmiştir (287). Bir diğer çalışmada KGF düzeylerinin farklı dalga boylarındaki diode laserde benzer olmasına karşın, b-FGF üretiminin 780 nm GaAlAs diode laser uygulamasında daha fazla arttığı saptanmıştır (288). Hakkı ve ark.'nın uyguladıkları en güncel çalışmada ise, tip I kollajen mRNA ekspresyonunun diode laserin biyostimülasyon ayarında önemli derecede arttığı, diğer farklı laser ayarları uygulanan gruplarda biyostimülasyon grubuyla karşılaştırıldığında, büyüme faktörleri mRNA ekspresyonunun daha fazla olduğu gösterilmiştir (291). DDL uygulaması ile ilgili hayvan deneyleri incelendiğinde; DDL'nin ortodontik diş hareketi sırasında fibronektin ve Tip 1 kollajen üretimini arttırdığı (289), ve mekanik tedavi ile kombine DDL uygulaması sonucu daha az kemik kaybı meydana geldiği gözlenmiştir (290).

Özetle; literatürdeki DDL bulgularını incelediğimizde, DDL tedavisine ilişkin sonuçların tartışmalı olduğu ve laserin yararlı etkiler oluşturabildiği ya da herhangi bir ilave etkisinin bulunmadığı bildirilmiştir (282). Denemelerin başarısız oluşunun, genel olarak yanlış parametrelerin seçimi nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Bu düşünceden

hareketle; tüm çalışmaları bir arada değerlendirirken, uygulama dozu, farklı dalga boylarının kullanılması ve özellikle hayvan modellerinde farklı laser uygulamalarında farklı doku etkileşimleri meydana gelebildiği göz önüne alınmalıdır. DDL tedavisi ile ilgili bilimsel veriler hala tamamlanabilmiş değildir. Laserin tipi, uygulama modu (temas ya da temas olmayan), doz, irradyasyonun dalga boyu ve sıklığı gibi değişkenler, farklı çalışmalar arasında karşılaştırma yapmayı zorlaştırmaktadır (282). Bunun yanı sıra, laserde ideal biyostimülasyon aralığı $2-12 \text{ J/cm}^2$ olarak kabul edilmektedir. Bizim çalışmamızda 940 nm dalga boyundaki diode laser kullanıldı ve enerji yoğunluğu ideal biyostimülasyon aralığında, $7,4 \text{ J/cm}^2$ olarak seçildi. Çalışmamızda ideal çalışma aralığı olarak bu aralığı seçmemizde, kullandığımız diode laserin yüzey alanı, üretici firmanın önerileri ve literatür bilgileri rehber olmuştur. Bizim DDL bulgularımız, mekanik tedaviye ilave uygulanan laserin 3. ay klinik bulgularının başlangıç değerlerine göre azaldığını göstermektedir. Ancak DDL ilave tedavisi, sadece TAKYD ile karşılaştırıldığında tüm klinik parametrelerde daha belirgin bir azalma göstermekle birlikte, bu farklılık istatistiksel olarak önemli değildir.

Biz çalışmamızda, AZM'nin ve DDL'nin sadece mekanik tedaviye ilave etkisini değil, aynı zamanda AZM+DDL kombinasyonunun mekanik tedaviye ilave etkisini de araştırdık. Böylelikle, GAP'lı bireylerde ideal bir cerrahi olmayan kombine tedavi yaklaşımı oluşturmayı ve farklı tedavi seçeneklerinin birbirine göre herhangi bir üstünlüğünün bulunup bulunmadığını klinik ve osteoimmünolojik açıdan saptamayı amaçladık. Klinik bulgularımıza göre; tedavi gruplarımızın tamamında başlangıç değerlerine göre 3. ay değerlerinde istatistiksel olarak önemli derecede azalma gözlenirken, 4 grup arasında en belirgin klinik iyileşmenin AZM+DDL grubunda olduğunu gözlemledik.

Mekanik tedaviye ilave AZM ve/veya DDL'nin klinik etkinliği ile ilgili sonuçlarımızı gruplar arası değerlendirdiğimizde; 3. ay CD ve KAD değerleri hiçbir tedavi grubunda istatistiksel olarak önemli bir fark göstermez iken, en düşük CD ve KAD değerlerinin AZM+DDL grubunda olduğu ve antibiyotik gruplarının [AZM, AZM+DDL], DDL grubuna göre daha fazla azalma gösterdiği saptanmıştır. Aynı zamanda inflamatuvar markırlar olarak bilinen Gİ ve Kİ'nin 3. ay değerlerinde, AZM+DDL grubunda TAKYD'ye göre istatistiksel olarak önemli bir azalma

gözlenirken, diğer gruplar arasında fark oluşmadığı ve AZM ve DDL grupları arasındaki azalmanın benzer düzeylere sahip olduğu belirlenmiştir. Sonuç olarak; 3. ay bulgularımızı genel olarak değerlendirdiğimizde, tüm tedavi grupları arasında AZM'nin DDL ile kombine tedavisi inflamatuvar markırlarda daha belirgin bir iyileşme sağlarken, CD ve KAD düzeylerinde de daha üstün klinik yararlılık göstermektedir. DDL'nin mekanik tedavi ile kombinasyonu aynı klinik etkinin gözlenmesinde yeterli değildir, hatta AZM'nin mekanik tedavi ile kombinasyonu, DDL kombinasyonuna göre daha başarılı olabilmektedir.

Generalize agresif periodontitiste farklı tedavi protokollerinin geliştirilmesini amaçlayan çalışmamızda, bu tedavi protokollerinin klinik yararlılığının yanı sıra immünolojik yararlılığı ve özellikle kemik rezorpsiyon markırları üzerinde nasıl etki gösterdiği RANKL, OPG ve IL-1 α düzeyleri ile saptanmaya çalışılmıştır.

Periodontal hastalıklarda kemik rezorpsiyonunun patojenik mekanizmasının anlaşılmasında, immün sistem ve kemik metabolizması arasındaki etkileşimi inceleyen özel bir araştırma alanı olan osteoimmünolojinin önemli rol oynadığına dair bulgular mevcuttur (139, 140, 51). Özellikle kemik rezorpsiyonun kronik forma göre daha şiddetli olduğu GAP'da osteoimmünolojik markırların incelenmesi güncel bir araştırma konusudur (186, 187).

Periodontal hastalıklardaki kemik yıkım mekanizmasında, RANKL ve OPG düzeylerinin ve RANKL/OPG'nin oranının etkisinin olup olmadığı güncel çalışmalarda araştırılmaktadır (138). Literatürde periodontal hastalıklı ve periodontal olarak sağlıklı bireylerdeki RANKL ve OPG düzeylerinin incelendiği çalışmaların bulguları farklılık gösterse bile, sonuçlar genel olarak periodontitisli bireylerdeki dişeti dokuları ve DOS'da RANKL düzeylerinin arttığı ve OPG düzeylerinin azaldığı şeklindedir (177, 178, 186-188). Bunun yanı sıra, çalışmaların sonuçları dikkate alındığında, RANKL/OPG oranının kemik rezorpsiyonunu derecesini yansıtabildiği ve bu amaçla kullanılabilecek uygun bir parametre olduğu konusunda genel bir fikir birliği bulunmaktadır (310, 186, 187).

Çalışmamızın başlangıç RANKL ve OPG bulgularını incelediğimizde; GAP ve kontrol gruplarının başlangıç RANKL ve OPG değerlerinin, konsantrasyon düzeyleri

açısından gruplar arasında herhangi bir fark göstermez iken, RANKL total düzeylerinin GAP gruplarında ve OPG total düzeylerinin AZM grubunda kontrollere göre önemli derecede yüksek olduğunu gözlemledik. Ayrıca, en düşük RANKL/OPG değeri kontrol grubunda gözlenmekle birlikte, gruplar arası istatistiksel olarak önemli bir farklılık saptanmadı. Her ne kadar, literatürde RANKL ve OPG düzeylerinin ve RANKL/OPG oranının GAP'dan nasıl etkilenebileceğine dair sınırlı sayıda çalışma bulunsa da, bulgularımız bu osteoimmünolojik parametreler ve periodontitis arasındaki ilişkiyi inceleyen önceki çalışmalar ile kısmen uyumludur. Bulgularımızın, literatür ile farklılık gösteren sonuçları daha çok RANKL ve OPG'nin konsantrasyon değerleridir. DOS konsantrasyon değerleri, total değerlerinin DOS hacmine oranlanması ile elde edilen değerlerdir. Ve genellikle DOS hacminin periodontitisin şiddet derecesine bağlı olarak arttığı ya da periodontal sağlık durumlarında azaldığı gözlenmiştir (122, 123, 112, 124, 311, 125, 312). Bizim çalışmamızda da, inflamasyon nedeniyle DOS hacminin kontrollerden yüksek olduğu ve klinik iyileşmeye bağlı olarak önemli derecede azaldığı gözlenmiştir. DOS hacmindeki farklılıkların DOS total değerlerine ya da DOS konsantrasyon değerlerine yansımaları nedeniyle, çalışma bulguları değerlendirilirken total ve konsantrasyon değerlerinin aynı anda değerlendirilmesinin daha uygun olduğu düşünülmektedir (313). Bu nedenle DOS konsantrasyon değerlerinin yanı sıra DOS total değerleri de bu çalışmada beraber incelenmiştir. Çalışmamızda, GAP'lı bireylerdeki DOS hacminin sağlıklı kontrollerden 2 kat kadar yüksek olmasına bağlı olarak biyokimyasal parametrelerin dilüe edilmesi nedeniyle, GAP DOS RANKL konsantrasyon değerleri kontrollere göre istatistiksel olarak önemli fark göstermemiş olabilir. Özellikle hacmin arttığı durumlarda, konsantrasyon değerleri yerine total değerlerin hesaplanması bazen tercih edilen bir yöntemdir (314). Ancak bu durum, OPG konsantrasyon ve total değerleri için farklılık göstermektedir. GAP gruplarındaki OPG konsantrasyon değerleri, total değerlerin DOS hacmine oranlanması ile hesaplandığından, DOS hacmindeki artışa göre azalmaktadır. Elde ettiğimiz tüm bu bulgular; DOS hacminin laboratuvar parametre sonuçlarında nasıl farklılıklar oluşturabileceğini açıkça ortaya koymaktadır. Sonuç olarak; başlangıç RANKL ve OPG konsantrasyon değerlerinde GAP grupları ile kontroller arasında fark çıkmamasında DOS hacmindeki artışın önemi olabilir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz bulguların literatüre göre bazı farklılıklar göstermesi, aynı zamanda GAP'ın patojenik mekanizmasında hala netlik kazanmamış, RANKL ve OPG dışında farklı inflamatuvar mekanizmaların ya da moleküllerin devrede olması nedeniyle de olabilir. Bunun yanı sıra bulgularımız, GAP'daki kemik yıkımı ile ilgili patojenik mekanizmada RANKL ve OPG ile ilgili özellikle moleküler düzeyde dişeti dokularını da içeren daha fazla çalışma yapılması gerektiği gerçeğini de ortaya koymaktadır. Özetle; GAP'ın etyopatojenik mekanizmasının her ne kadar KP'e benzer olduğu düşünülse de, GAP'da konak duyarlılığının daha yüksek olduğu, konak-mikrop etkileşimi sonucu açığa çıkan mediyatörlerin dokuda hasar meydana getirme kapasitesini etkileyen çok sayıda faktörün devrede olduğu düşünülmektedir (32, 44-46). GAP'da sert ve yumuşak doku hasarını etkileyen bu mekanizmaların çoğu henüz aydınlatılmamış gerçekler olarak kabul edilmektedir (51). RANKL ve OPG, lenfosit, osteoblast ve endotelial hücreler gibi çeşitli hücre tiplerince üretilmektedir (174-176). GAP'da bu immün-inflamatuvar yanıt mekanizmasında KP'ye göre yetersizlik/farklılıklar görülmesi, ya da RANK/RANKL sinyalizasyonu gibi bazı moleküler mekanizmaların incelenmesindeki eksiklikler (315), GAP'daki kemik yıkım mekanizmasında RANKL ve OPG'nin rolünün nasıl olabileceğine dair soruların tam olarak netleşmediği hipotezini bir kez daha ortaya koymaktadır.

Literatürde RANKL ve OPG düzeyleri ile ilgili genel kabul gören bulgular dışındaki yayınları incelediğimizde, bizim çalışmamıza benzer bulguların farklı şekillerde yorumlanabildiklerini görmekteyiz. Mogi ve ark. 2004 yılında RANKL ve OPG düzeyini DOS' da ilk olarak incelediklerinde, periodontitiste kontrollere göre RANKL'ın artarken OPG düzeyinin azaldığını, ancak periodontal hastalığın şiddeti arttıkça RANKL ve OPG konsantrasyonunun azalma gösterdiğini saptamışlardır. Bu durumun, şiddetli periodontitis hastalarında daha az kemik ve kemik çevresi doku bulunması sebebiyle, RANKL ve OPG'nin daha az sayıda üretilmesine bağlı olabileceğini bildirmişlerdir (178). Bir diğer çalışmada; sağlıklı kontrollerde DOS OPG tespit edilemezken, periodontal hastalıkta inflamasyonun şiddetinde artış olduğu halde ölçülen DOS OPG düzeyinin değişmediği ve RANKL düzeyinin periodontal hastalıktaki inflamasyonun şiddetine göre arttığı tespit edilmiştir (185). Aynı zamanda bu çalışmada, RANKL'daki artışın IL-6 ve onkostatın-M ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir.

Bostancı ve ark. gingivitis, immunsupresif tedavi altındaki KP, sistemik sağlıklı KP, GAP ve sağlıklı bireylerdeki RANKL ve OPG mRNA ekspresyon düzeyleri ve onların göreceli ekspresyon oranlarını karşılaştırdıkları çalışmalarında, periodontitiste kontrollere göre RANKL ve RANKL/OPG oranının arttığını ve OPG'nin azaldığını saptamakla birlikte, hastalığın çeşitli formlarındaki ilişkili genlerin farklı şekillerde düzenlenmiş olabileceğini belirtmişlerdir. Aynı zamanda, periodontitisin farklı formlarında osteolitik sitokinlerin kontrolü baz alınarak bireysel tedavi yaklaşımlarına gidilebileceği bildirilmiştir (186).

Bu çalışmada aynı zamanda, güçlü inflamatuvar ve stimülatör özelliği bulunan ve inflamasyon alanında üretilen major sitokinlerden olan IL-1 α 'nın GAP'ın patojenik mekanizmasındaki yeri ve Faz 1 tedavi sonrası TAKYD ile birlikte AZM ve/veya DDL'nin kombine tedavisinden nasıl etkilendiği incelenmiştir.

IL-1 periodontal hastalıkta bağ dokusu ve kemik yıkımından sorumlu en önemli sitokinlerden biri olarak kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalar, DOS ve dişeti IL-1 düzeyinin periodontal hastalıkta arttığını ve bu artışın hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır (117-121). Bununla birlikte periodontal tedavinin IL-1 seviyesi üzerine olan etkisi ile ilgili olarak çelişkili sonuçlar da rapor edilmiştir. Bu sonuçlar; inflamasyonda artan DOS hacminin mediyatörlerin etkisini dilue etmesine bağlı olarak, ölçülen IL-1 β , IL-1 α ya da IL-Ra miktarının azalması şeklinde açıklanabilir (112).

Çalışmamızın IL-1 α başlangıç bulguları; DOS IL-1 α konsantrasyon değerlerinde kontroller ile GAP grupları arasında herhangi bir önemli farklılık bulunmadığını, DOS total değerlerinde ise GAP gruplarının kontrollerden önemli derecede yüksek iken, kendi aralarında önemli bir farklılık olmadığını ortaya koymaktadır. Bulgularımız DOS total değerleri açısından literatür ile uyumluluk gösterirken, DOS konsantrasyon değerlerimiz Yoshinari ve ark. (112) çalışmalarında olduğu gibi ve bizim RANKL ve OPG bulgularımıza benzer şekilde GAP'da hacmin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olması nedeniyle, GAP'lı bireylerde sağlıklı kontrollere göre daha düşük IL-1 α konsantrasyon düzeylerinin elde edilmesi ile ilişkili olabilir.

Literatüre uyumlu ya da uyumlu olmayan bulguların değerlendirilmesinde, korelasyonların incelenmesinin ayrı bir önemi olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada; GAP'daki kemik rezorpsiyon parametrelerinin hastalığın şiddetindeki rolünü tespit etmek amacı ile, başlangıç klinik parametreler ve RANKL, OPG ve IL-1 α arasındaki ilişkiler de incelenmiştir.

Başlangıç korelasyon bulguları tüm bireyler bir arada incelendiğinde; tüm klinik periodontal parametreler ile DOS RANKL, OPG ve IL-1 α total düzeyleri ve DOS hacmi arasında istatistiksel olarak önemli pozitif yönde zayıf, orta ve güçlü ilişkiler olduğu gözlenmiştir. En güçlü ilişki klinik parametreler ile DOS hacmi arasında gözlenirken, en zayıf ilişki klinik parametreler ile DOS OPG total düzeyleri arasında saptanmıştır. Klinik parametreler ile DOS hacmi arasındaki pozitif yöndeki güçlü ilişkiler hastalığın şiddeti arttıkça DOS hacminin arttığını net olarak ortaya koymaktadır. Bunun yanı sıra, tüm klinik parametreler ile bu osteoimmünolojik parametrelerin total değerleri korelasyon gösterirken, konsantrasyon değerleri ile herhangi bir korelasyonun bulunmaması, total değerlerin güçlü veriler elde etmemizde daha fazla yardımcı olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle periodontitisli bireyler ve sağlıklı kontroller arasındaki farklılıkları RANKL, OPG ve IL-1 α total düzeyleri açısından değerlendirdiğimizde, bulgularımız literatür ile uyumluluk göstermektedir. Klinik parametreler ve OPG total düzeyleri arasında gözlenen zayıf ilişkiler, periodontal hastalığın şiddetinde OPG dışında farklı mekanizmaların devrede olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda aynı zamanda, tüm bireyler bir arada başlangıç DOS RANKL, OPG ve IL-1 α konsantrasyon ve total düzeyleri ve DOS hacminin kendi aralarındaki korelasyonlar da değerlendirilmiştir. Bu ilişkiler içinde yine en önemli korelasyonlar, RANKL, OPG ve IL-1 α total değerleri ve DOS hacmi arasındaki pozitif yönde orta düzeydeki ilişkilerdir. Bu bulgular, kemik rezorpsiyon parametreleri DOS total değerlerinin DOS hacmi ile ilişkili olduğunu ve DOS hacmi arttıkça DOS total değerlerinin arttığını ve bu artışın sonuçlara yansıdığını göstermektedir. Ayrıca DOS OPG ve IL-1 α konsantrasyon ve total değerleri arasındaki güçlü ilişkiler, konsantrasyon değerlerinin total değerlerinden etkilendiğini göstermektedir. Bununla birlikte; OPG konsantrasyon ve total değerleri ile RANKL/OPG oranı arasındaki negatif yönde güçlü

ilişkiler, OPG'nin kemik yıkım mekanizmasındaki rolü hakkında literatürle uyumlu olacak şekilde bilgi vermektedir. Ve RANKL arttıkça OPG oranının azalabildiği ile ilgili bulguları doğrular niteliktedir.

Özetle; tüm başlangıç bulgularımızı toplu olarak değerlendirdiğimizde, GAP'da kemik rezorpsiyon markırları ile ilgili sınırlı veriler olmasına karşın, GAP'da sağlıklı kontrollere göre DOS RANKL total değerlerinin artarken OPG total değerlerinin değişmediğini, bunun yanı sıra DOS RANKL ve OPG konsantrasyonun değerlerinin ise yine sağlık ve hastalıkta fark göstermediğini görmekteyiz. Aynı zamanda DOS IL-1 α total değerlerinin GAP'da sağlığa göre artarken, konsantrasyon değerlerinin değişmemesi bir diğer önemli bulgumuzdur. Klinik ve kemik rezorpsiyon parametreleri arasında en güçlü ilişki klinik parametreler ile DOS hacmi ve klinik parametreler ile kemik rezorpsiyon parametrelerinin total değerleri arasında gözlenmiştir.

Çalışmamız; agresif periodontitisin patojenik mekanizmasında RANKL, OPG ve IL-1 α 'nın rolünün yanı sıra, bu kemik rezorpsiyon parametrelerinin mekanik tedavi ile kombine farklı tedavi yaklaşımları üzerindeki etkisini de değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Bu nedenle; bu çalışmada mekanik tedavi tek başına ya da farklı yaklaşımlar ile kombine uygulanmış, tedavi öncesi ve sonrası RANKL, OPG düzeylerinde meydana gelen değişiklikler incelenmiştir. Sadece mekanik tedavi bulgularımız; TAKYD grubunda 3. ayda RANKL konsantrasyon düzeylerinin değişmezken RANKL total düzeylerinin azaldığını ve OPG konsantrasyon düzeylerinin artarken OPG total değerlerinin azaldığını göstermiştir. Aynı zamanda, sadece mekanik tedavi grubundaki RANKL/OPG oranında tedavi sonrasında artış olmakla birlikte, istatistiksel olarak herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. Elde ettiğimiz sonuçlardaki konsantrasyon ve total düzeylerindeki farklılıklarda, DOS hacminin tedavi öncesinde sonrasına göre istatistiksel olarak önemli derece azalmasının önemli rol oynadığını düşünmekteyiz. Tedavi sonrası 3. ay DOS hacminin kontrol grubu hacmine yakın olacak şekilde azalması, RANKL değerlerinin tedavi öncesine göre değişmemesi/azalması ve OPG düzeylerinin artması/azalması etkili rol oynamış olabilir. 3. ay RANKL ve OPG konsantrasyon düzeyleri ile DOS hacmi arasındaki negatif yönde güçlü korelasyonlar, bu düzeylerin hacim azaldıkça arttığını göstermektedir.

Buduneli ve ark. 2009 yılındaki çalışmalarında sigara kullanan/kullanmayan KP'li bireylerde sRANKL ve OPG düzeylerini inceledikleri çalışmalarında, her iki grupta mekanik tedavinin 4. haftasındaki sonuçların benzer olduğunu, OPG düzeylerinin tedavi sonrasında azaldığını ve RANKL oranının değişmediğini gözlemişlerdir. OPG'deki azalma tam olarak açıklanamamakla birlikte, tedavi öncesi ve sonrası RANKL ve OPG düzeylerinde gruplar arasında farklılık izlenmemesinin, DOS örnekleme yapılan bölgelerdeki inflamatuvar sürecin inaktif dönemde olması nedeniyle olabileceğini bildirmişlerdir (311).

Dereka ve ark. şiddetli KP'li bireylerde, mekanik tedavi sonrası dişeti RANKL ve OPG mRNA düzeylerini sağlıklı dokulara göre karşılaştırdıkları çalışmalarında, tedaviden 4-6 hafta sonra cerrahi uygulanan hastalardan aldıkları dişeti dokularında KP'li bireylerde sağlığa göre RANKL ve OPG düzeylerinin azaldığını göstermişlerdir. Elde edilen sonuçlar, mekanik tedavinin başarısına bağlanıp, bu zaman diliminin periodontal dokuların mekanik tedaviye olan cevabını değerlendirmek için en uygun zaman olduğu belirtilmiştir. Ayrıca RANKL/OPG oranının KP grubundaki tedavi sonrası değerleri sağlıklı grupla karşılaştırıldığında artış eğilimi göstermekle birlikte, bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Çalışmada aynı zamanda immünohistokimyasal analiz yapılmış, sağlıklı grupta RANKL düzeylerinin hastalığa göre daha yüksek olduğu kesin olarak doğrulanamamakla birlikte, bu durum inflamatuvar hücrelerin RANKL sentezlemek için genetik bilgi ile donatılmış olsalar bile, post-transkripsiyonel değişiklikler sebebi ile protein üretme yeteneklerinin olmayışına bağlanmıştır (201).

Bostancı ve ark., GAP ve KP'li bireylerde BKVD sonrası 2, 3 ve 4. aylarda DOS RANKL, OPG ve RANKL/OPG düzeylerini değerlendirdikleri çalışmalarında, KP RANKL total değerlerinde hiç bir zaman diliminde değişiklik olmadığını ve RANKL konsantrasyonunun tedavi sonrası 2. aydan sonra önemli derecede arttığını gözlemişlerdir. GAP RANKL'ın total değerleri ise tedavi sonrası 3. aya kadar değişiklik göstermezken, 4. aydan sonra anlamlı artış göstermiş ve RANKL konsantrasyonu tedavi sonrası artış gösterirken, bu artış sadece 4. ayda önemli bulunmuştur. Aynı zamanda, KP ve GAP arasında RANKL seviyeleri karşılaştırıldığında önemli bir farklılık bulunmamıştır. OPG düzeyleri değerlendirildiğinde; KP grubundaki tedavi sonrası OPG

konsantrasyon ve total değerleri ile GAP DOS OPG total düzeyi değişiklik göstermemiştir. Bununla birlikte GAP OPG konsantrasyonu tedavi sonrası artış göstermiş; istatistiksel anlamlılık 4. ayda saptanmıştır. Bunun yanı sıra, RANKL/OPG oranının her iki periodontitis grubunda tedavi sonrası değişmeden kaldığı ve hiçbir zaman diliminde gruplar arası önemli farklılık olmadığı saptanmıştır. Klinik parametrelerle olan korelasyonlar, DOS hacminin etkisini elimine etmek için total miktara bakılarak hesaplanmıştır (312).

Mekanik tedaviden 3 ay sonraki RANKL ve OPG konsantrasyon/total bulgularımız, yukarıda belirttiğimiz sınırlı sayıdaki literatür ile uyumluluk göstermektedir. Benzer çalışma sonuçlarını işaret eden Bostancı ve ark. (312) RANKL/OPG oranının potansiyel bir tanı parametresi olmasına rağmen mekanik tedavi sonrası değişmeden kalması nedeniyle; bu oranının periodontal durum ve klinik iyileşmenin etkin bir göstergesi olamayacağını ileri sürmüşlerdir. Aynı zamanda, başarılı mekanik tedavi sonrası bile RANKL/OPG oranının yüksek çıkması, doku iyileşmesinin kemik rezorpsiyonunun moleküler mekanizmaları ile her zaman ilişkili olamayacağını göstermektedir (312). Başlangıç periodontal tedaviden sonra RANKL/OPG oranının ısrarla yüksek kalması, periodontal hastalık yönetiminde konak cevabını modüle eden yardımcı tedavilere ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir (316). Bu tür tedaviler spesifik olarak RANKL-OPG sistemini hedef alabilir böylece daha fazla kemik kaybını önler ve yavaşlatır. Son dönemlerde omega-3 yağ asitlerinin bu amaca hizmet edebileceği düşünülmektedir (317). Alternatif olarak kemik yıkım hastalıklarının tedavisinde RANKL'a karşı yeni bir monoklonal antikor olarak kullanılan Demosunab'ın periodontitiste yardımcı tedavi olarak kullanılıp kullanılamayacağı konusunda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (318).

Sonuç olarak, bulgularımız diğer araştırma sonuçlarına paralel olacak şekilde, mekanik tedavi sonrasındaki iyileşme sürecinde çok farklı mekanizmaların devrede olabileceğini, ya da konak duyarlılığı yüksek olan GAP'lı bireylerde mekanik tedavinin tek başına yeterli olmadığını ve Bostancı ve ark. nın ifade ettiği gibi konak cevabını modüle edecek farklı tedavi yaklaşımlarının uygulanması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda, GAP’da uyguladığımız kombine tedavilerde aynı zamanda bir diğer önemli kemik rezorpsiyonu markırı olan IL-1 α düzeyleri de ölçülmüştür. Sadece TAKYD grubunda 3. ayda IL-1 α konsantrasyon düzeylerinin artarken, total düzeylerinin azaldığı gözlenmiştir. Bu tablo yine RANKL ve OPG düzeylerinde olduğu gibi, 3. ay DOS hacminin kontrollere yakın olacak şekilde azalması ve buna bağlı olarak konsantrasyon düzeylerinin artması ile ilişkili olabilir. Ancak bu bulgumuzu kuvvetlendirecek herhangi bir korelasyon gözlenmemiştir.

Literatürde IL-1 α ya da IL-1 β düzeylerinin incelendiği çalışmaların bir kısmında IL-1 düzeylerinin cerrahi olmayan periodontal tedaviden sonra azaldığı, değişmediği ya da arttığı belirtilmiş ve bu farklılığın metodolojik farklılıklar, takip zamanı, örnek miktarı, tedavi şekli gibi faktörlere bağlı olabileceği belirtilmiştir (112, 122-127).

Yoshinari ve ark. 2004 yılındaki çalışmalarında, KP’li 7 birey üzerinde uygulanan cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası DOS ve dişeti dokularında IL-1 α , IL-1 β ve IL-1Ra düzeylerini incelediklerinde, tedaviden 1 ay sonra tüm klinik parametrelerde önemli derecede azalma gözlerken, DOS IL-1 düzeylerinin arttığını saptamışlardır. IL-1 seviyelerindeki artışın inflamatuvar durumun devam etmesi ile ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir (112). Rosalem ve ark. KP’li ve GAP’lı bireylerde cerrahi olmayan periodontal tedaviye verilen klinik, mikrobiyolojik ve immunolojik cevaplardaki farklılığı karşılaştırdıkları çalışmalarında, 3 ay sonrasında her 2 grupta da klinik parametrelerde anlamlı iyileşmeler gözlemişlerdir. Ayrıca tedaviden 3 ay sonra, GAP’da IL-1 β , IL-8 ve IFN γ düzeylerinin derin periodontal ceplerde azalırken, KP’de arttığı rapor edilmiştir (126). Thunell ve ark., şiddetli KP’li bireylerin hastalıklı ve sağlıklı bölgelerinden alınan DOS örneklerinde, IL-1 α , IL-1 β ’nın da içinde bulunduğu 16 sitokinin Faz-1 periodontal tedaviden 6-8 hafta sonraki değişimlerini incelemiştir. Başlangıç DOS örneklerinde sadece IL-1 α ve IL-1 β , hastalıklı ve sağlıklı alanlarda farklılık göstermiştir. Hastalıklı bölgeler sağlıklı bölgeler ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli derecede daha fazla IL-1 α ve IL-1 β düzeyleri saptanmıştır. Tedavi sonrası değerlendirmelerde ise; hastalıklı alanlardaki 16 sitokinin, IL-1 α ve IL-1 β ’nın da aralarında bulunduğu 13’ünün seviyelerinde anlamlı azalma görülmüştür. Çıkan sonuçlar, periodontal tedavinin, pro-inflamatuvar sitokinler ve kemokinler

üzerinde etkili olduğu şeklinde yorumlanmıştır (125). Bizim sadece mekanik tedavi sonrası IL-1 α total değerlerimiz literatürdeki, tedavi sonrası IL-1 α düzeylerinin genel olarak azaldığını gösteren bulgulara benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda, TAKYD ve DDL kombinasyonunun kemik rezorpsiyon parametreleri üzerindeki etkisi de incelenmiştir. Bulgularımız; mekanik tedavi ile DDL uygulanan grupta; 3. ayda RANKL konsantrasyon düzeylerinin artarken total düzeylerinin azaldığını ve OPG konsantrasyon düzeylerinin değişmezken OPG total düzeylerinin azaldığını göstermiştir. Aynı zamanda RANKL/OPG oranları da tedavi sonrası 3. ayda artmıştır.

Mekanik tedavi ve DDL uygulamalarının RANKL ve OPG düzeyleri üzerindeki etkisini inceleyen herhangi bir insan çalışması bulunmamakla birlikte; araştırmalar daha çok hayvan deneyleri ya da in vitro çalışmalar şeklindedir (294-299).

Petri ve ark. insan osteoblastik hücrelerine diode laser kullanılarak DDL tedavisinin etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında, kemik remodelingi ile ilişkili olan OPG, RANKL ve ICAM gen ekspresyonunu DDL uygulanan ve uygulanmayan her 2 grupta da gerçekleştirmiştir. DDL'in, RANKL ve ICAM'a etki etmezken, OPG ekspresyonunu azalttığı gözlenmiştir. Bu sonuçlar, laserle ırrade edilmiş osteoblastik hücrelerin, osteoklastik aktiviteyi arttırabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Bununla birlikte osteoblastik hücreler tarafından üretilen çeşitli sitokinlerin osteoklastlar üzerine düzenleyici fonksiyonlarının, kemik yıkımında olası bir artışa sebep olabileceği şeklinde algılanmaması gerektiği belirtilmiştir. İrradyasyon parametrelerine ilave olarak, farklı hücre tipleri ve kültür durumlarının çalışmalar arasındaki sonuç farklılıklarını açıklayabileceği, osteoblast-osteoklast coupling üzerine DDL'nin etkisini anlamak için ileri çalışmalara ihtiyaç bulunduğu da belirtilmiştir (297).

Kim ve ark. ratlara uygulanan bovine kemik greftinde DDL'nin RANK, RANKL ve OPG ekspresyonu üzerindeki etkisini immunohistokimyasal olarak inceledikleri çalışmada; RANKL ekspresyonunun 7.günden 21. güne doğru güçlü bir şekilde arttığını, bu artışın DDL grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu gözlemişlerdir. Birinci haftada her 2 grupta da OPG ekspresyonunda artış olduğu, ancak bu artışın DDL grubunda daha fazla olduğu saptanmıştır. Çalışmanın bulgularına göre

DDL'nin şiddetli doku yıkımına sebebiyet vermeksizin, kemik turnoverına bağlı olarak kemik metabolizmasını hızlandırdığı düşünülmektedir. Kemik rezorpsiyonu indirekt olarak etkileyen bu mekanizma tam olarak anlaşılamadığından daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu bildirilmiştir (296).

Altan ve ark. tarafından, ortodontik diş hareketi sırasında, 820 nm diode laserin osteoklastik ve osteoblastik hücre proliferasyonu-aktivitesi ve RANKL/OPG salınımı üzerine etkisinin değerlendirildiği çalışmada 38 albino rat üzerinde çalışılmıştır. 1. gruba DDL uygulanmazken, 2. ve 3. gruba diode laser (2 mm çaplı fiber uç ile 5 noktadan çalışmanın 1. 2 ve 3. günlerinde) uygulanmıştır. 2. gruba total laser enerjisi 54 J, 3. gruba ise 15 J olacak şekilde uygulanmıştır. Deney 8 günde sonlandırılmıştır. Osteoklastlar, osteoblastlar, inflamatuvar hücreler ve kapiller ile yeni kemik formasyonu histolojik olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca RANKL ve OPG monoklonal antikorları ile immunohistokimyasal boyama yapılarak, bu faktörlerin immunoreaktivitelerindeki değişiklikler tanımlanmaya çalışılmıştır. Çıkan bulgulara bakıldığında; diş hareketliliği açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. İmmunhistokimyasal olarak RANKL pozitif hücrelerin sayısı ve yoğunluğu DDL uygulanan gruplarda daha fazla bulunmuştur. OPG pozitif hücrelerin sayısı ve yoğunluğunda gruplar arası farklılık saptanmamıştır. Araştırmacılar, DDL tedavisinin etkisinin dalga boyuna, doza bağlı olduğunu ve hücresel etki için moleküler absorpsiyonun bir ön koşul olduğunu bildirmişlerdir. Bununla birlikte; hayvanlar ve insanlar arasındaki biyolojik farklılık sebebiyle laser irradyasyonunun insan fizyolojik durumu üzerine olan etki mekanizmasını karakterize etmenin mümkün olmadığını, bu sebeple bu doz ve dalga boyunun insan için uygun olduğunu söylemenin mümkün olmadığını belirtmişlerdir. Ayrıca DDL'nin ortodontik diş hareketi sırasında osteoblast ve osteoklast hücre proliferasyonunu stimüle ederek kemik remodeling sürecini hızlandırmış olabileceğini, klinik olarak avantaj sağlayacak uygun dozun belirlenmesi için farklı dozlarla yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğunu bildirmişlerdir (294).

Mekanik tedaviye ilave DDL grubu RANKL ve OPG bulgularımızı değerlendirdiğimizde; diğer gruplarda olduğu gibi, 3. aydaki DOS hacminin başlangıça göre önemli derecede azalmasının, RANKL ve OPG düzeylerinin değişiklik/değişmezlik bulgularında etkisi olabileceğini düşünmekteyiz. Bunun yanı

sıra; diğer çalışmalarda olduğu gibi DDL'nin osteoblast ve osteoklast hücre proliferasyonunu stimüle etmesi sonucu kemik metabolizmasının artması nedeniyle, RANKL ve OPG'nin bu durumdan etkilendiğini düşünebiliriz. Ancak, DDL ile ilgili bu bulgunun netleşmesi için, diğer araştırmacıların da ifade ettiği gibi daha ileri moleküler düzeyde çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda mekanik tedavi ile DDL kombinasyonunun tedavi sonrası 3. ayda, IL-1 α konsantrasyon düzeylerinin değişmezken total düzeylerinin azaldığı gözlenmiştir. Bulgularımız; DDL'nin, inflamasyonu arttırıcı bir sitokin olan IL-1 α total düzeylerini azalttığını ve antiinflamatuvar bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir.

Literatürde laserin IL-1 α üzerindeki etkisini gösteren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bununla birlikte DDL'nin diğer bazı immünolojik parametreler üzerindeki etkisini inceleyen sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Lui ve ark., KP'nin tedavisinde DDL ve fotodinamik terapinin kombine kullanımının kısa dönem sonuçlarını incelediklerinde, 1. ay IL-1 β düzeylerinin KP'de değişmediğini, ancak bu yöntemin periodontal inflamasyonda etkili olabilmekle birlikte, daha uzun dönem sonuçlara ihtiyaç duyulduğunu bildirmişlerdir (26). Qadri ve ark. DDL'nin klinik, biyokimyasal ve mikrobiyolojik etkinliğini değerlendirdiklerinde; CD, Pİ ve Gİ'nin DDL uygulanan bölgelerde istatistiksel olarak önemli derecede azaldığını gözlemişlerdir. Ayrıca; DDL bölgesindeki DOS hacmi ve MMP-8 düzeylerinde de azalma gözlenmiştir (23). Literatürde laser irradyasyonunun sitokin yapımını azalttığına dair in vitro bulgular, bu çalışmayla desteklenememiştir. Bu durum in vitro çalışmalarda gerçek enerji yoğunluğunun hedefe iletebilmesinin daha etkin olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Bunun yanı sıra; literatürde yeterli çalışma bulunmaması nedeniyle uygun laserin ve tedavi parametrelerinin seçiminin her zaman mümkün olmadığı bildirilmiş, bu çalışmada seçilen dozajın “terapotik pencere” dahilinde olduğu ancak optimum olmadığı belirtilmiştir.

Çalışmamızda klinik parametreler ve laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyonlar tüm bireyler bir arada incelendiği gibi, gruplar ayrı ayrı da değerlendirilmiş ve en fazla ilişki DDL grubunda gözlenmiştir. 3.ay klinik parametreleri ile RANKL ve OPG konsantrasyon ve total düzeyleri arasında göreceli olarak pozitif yönde orta ya da kuvvetli ilişkiler gözlenmiştir. Aynı zamanda, başlangıç ve 3. ay CD

ve KAD değerleri IL-1 α konsantrasyon ve total düzeyleri arasında pozitif yönde orta ve güçlü ilişkiler gözlenmiştir. Bu sonuçlar ilave DDL uygulamasının kemik rezorpsiyon parametreleri ile pozitif yönde yakın ilişkide olduğunu, tedavi sonucu klinik parametrelerde meydana gelen düzelmenin RANKL, OPG ve IL-1 α düzeylerinde değişiklik/değişmezlikten etkilendiğini göstermektedir.

Literatürde mekanik tedaviye ilave AZM ve AZM+DDL'nin kemik rezorpsiyon parametreleri üzerindeki etkisini inceleyen herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim 3. ay AZM bulgularımız; tedavi sonrası RANKL ve IL-1 α konsantrasyonunun artarken, RANKL ve IL-1 α total düzeylerinin azaldığını ve OPG konsantrasyon ve total düzeylerinin değişmediğini göstermektedir. Yine diğer gruptaki değerlendirmemizde olduğu gibi, elde ettiğimiz 3. ay bulgularımızın DOS hacmindeki azalmadan etkilendiğini düşünmekteyiz. Ancak, total düzeyler ile ilgili bulgularımızı rehber aldığımızda AZM'nin inflamasyonu azaltıcı etki gösterdiğini ve kemik rezorpsiyon parametrelerini inhibe ettiğini düşünebiliriz.

Çalışmamızda mekanik tedaviye ilave uygulanan en komplike tedavi AZM+DDL kombinasyonudur. Bulgularımıza göre; RANKL, OPG, IL-1 α konsantrasyon düzeyleri artarken, RANKL, IL-1 α total düzeyleri azalmakta ve OPG total düzeyleri değişmemektedir. Aynı zamanda RANKL/OPG oranı değişmemiştir. Diğer araştırmaların DDL bulgularını rehber aldığımızda, DDL'nin kemik turnoveri üzerindeki arttırıcı etkisi RANKL düzeylerini arttırmış olabilir. Ancak total düzeylerini değerlendirdiğimizde; AZM+DDL'nin RANKL/OPG oranını değiştirmemekle birlikte, RANKL'ı azalttığı gözlenmiştir.

Çalışmamızda tüm bireyler bir arada 3.ay DOS RANKL, OPG ve IL-1 α konsantrasyon ve total düzeyleri ve DOS hacminin kendi aralarındaki korelasyonlar da değerlendirilmiştir. En güçlü ilişkiler RANKL ve OPG konsantrasyon ve total düzeyleri arasında gözlenmiştir. Aynı zamanda, konsantrasyon değerleri ile DOS hacmi arasında negatif ilişkiler gözlenirken, aynı ilişkiler total düzeyleri ile gözlenmemiştir. Ve sonuç olarak hacim azaldıkça konsantrasyon düzeyinin arttığı gözlenmiştir. Bu bulgular, başlangıç bulgularımızda olduğu gibi sonuçların DOS hacminden etkilendiğini ortaya koymaktadır.

Bu çalışmada GAP'lı bireylerde mekanik tedaviye ilave 3 farklı tedavi yöntemi uygulanmış, her tedavi yönteminin ilave yararlılığı olup olmadığı test edilerek GAP'lı bireylerde ideal bir tedavi protokolü oluşturulmaya çalışılmıştır. Her üç tedavi grubundaki DOS RANKL düzeyleri ile ilişkili gruplar arası değerlendirmelerde; tedavi sonrası 3. ay DOS RANKL konsantrasyonları AZM+DDL grubunda diğer gruplardan önemli derecede yüksek iken, diğer gruplar arasında önemli bir fark saptanmamıştır. DOS RANKL total düzeyleri tüm GAP gruplarında sağlığa göre yüksek iken, GAP gruplarında önemli bir fark bulunmamaktadır. DOS OPG düzeyleri ile ilişkili gruplar arası değerlendirmelerde; 3. ay DOS OPG konsantrasyonları AZM+DDL grubunda, AZM grubu hariç diğer gruplardan istatistiksel olarak önemli derecede daha yüksek iken, AZM grubunda DDL grubundan daha yüksek bulundu. DOS total OPG düzeyleri, AZM grubunda kontrol ve laser gruplarına göre istatistiksel olarak önemli derecede daha yüksek iken; diğer gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir farklılık bulunmadı. Ayrıca; DOS IL-1 α konsantrasyon ve total düzeyleri açısından en düşük değerler DDL grubunda gözlenmiştir.

Tüm bulguları toplu olarak bir arada değerlendirdiğimizde; sadece mekanik tedavi ya da mekanik tedavi ile birlikte AZM ve/veya DDL tedavilerinin, osteoimmünolojik parametrelerde RANKL, IL-1 α ve RANKL/OPG değerlerini azaltırken OPG düzeylerini artırma konusunda net bir üstünlüğü olmadığı gözlenmiştir. Bununla birlikte; her üç gruptaki tedavi yöntemleri sonucu elde edilen osteoimmünolojik parametreleri, total ve konsantrasyon değerleri olarak ayrı ayrı değerlendirdiğimizde su sonuçları elde etmekteyiz. En ideal tedavi grubu olarak düşündüğümüz AZM+DDL grubunda, DOS RANKL ve OPG konsantrasyonu artmaktadır. Ayrıca, AZM grubunda DOS OPG konsantrasyonu DDL grubundan daha yüksek iken, DDL grubundaki IL-1 α konsantrasyonu diğer gruplara göre daha düşük seviyelerdedir. Total düzeyler değerlendirildiğinde; en yüksek DOS OPG AZM grubunda ve en düşük DOS IL-1 α DDL grubunda gözlendi.

Sonuç olarak; GAP'daki farklı tedavi kombinasyonlarında, AZM tedavisi DOS OPG düzeyini arttırırken, DDL tedavisi DOS IL-1 α düzeyini azaltmaktadır. Bununla birlikte DDL'nin RANKL düzeylerini arttırdığı gözlenmiştir.

Çalışmamızın klinik ve osteoimmünolojik parametreler ile ilgili bulgularını bir arada değerlendirdiğimizde; tüm tedavi grupları arasında AZM'nin DDL ile kombine tedavisi inflamatuvar markırlarda daha belirgin bir iyileşme sağlarken, CD ve KAD düzeylerinde de daha üstün klinik yararlılık göstermektedir. DDL'nin mekanik tedavi ile kombinasyonu aynı klinik etkinin gözlenmesinde yeterli değildir, hatta AZM'nin mekanik tedavi ile kombinasyonu, tedavide DDL kombinasyonuna göre daha başarılı olabilmektedir. AZM 'nin DDL ile kombine tedavisi ile ilişkili benzer üstünlük kemik rezorpsiyon parametrelerinde de ortaya çıkmıştır. AZM+DDL tedavisi, OPG düzeyini arttırmakta, IL-1 α düzeylerini azaltmaktadır. AZM+DDL tedavisinin RANKL üzerindeki arttırıcı etkisi DDL'nin kemik metabolizmasını arttırıcı özelliği ile ilişkili olabilir.

Generalize agresif periodontitisin patogeneğinde mikrobiyal patojenlerin etkinliğinin yanı sıra konak duyarlılığının çok önemli bir rol oynadığı ve konak modulator ajanların hastalığın tedavisinde kullanılmasının yararlılık göstereceği düşünülmektedir. Ancak şiddetli periodontal yıkım gösteren bu hastalık formunda moleküler immünolojik düzeyde hala aydınlatılmamış mekanizmaların olduğu düşünülmektedir (35). Çalışmamızda bu hastalıktaki osteoimmünolojik profili belirlemeyi amaçlarken, aynı zamanda farklı kombine tedavi yaklaşımlarının hastalığın immünolojik mekanizmasında ne tür etkiler oluşturabileceğini incelemeyi amaçladık. Bu çalışma GAP'ın patojenik mekanizmasında, kemik rezorpsiyon parametreleri olarak bilinen RANKL ve OPG'nin bir diğer önemli mediyatör olan IL-1 α ile ilişkisinin incelendiği ilk çalışmadır. Her ne kadar, kemik apozisyon/rezorpsiyonunun ana modulatorü olarak RANK-RANKL-OPG triadı kabul edilse de; osteoklastik farklılaşmanın TNF- α ve IL-1 gibi mediyatörler tarafından da kontrol edilmektedir ve bu moleküller triadın biyolojik aktivitesini şekillendirebilmektedir (189, 190, 166). Bulgularımız RANKL ve OPG'nin IL-1 α ile yakın ilişkide olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda aynı zamanda, agresif periodontal yıkım gösteren bu hastalığın rekürrensini önlemek, kemik yıkımı ve inflamasyonu daha fazla azaltmak/elimine etmek amacı ile farklı tedavi yaklaşımları uygulanmış, bu tedavi yöntemlerinin mekanik tedavi ilave uygulanımının klinik ve immünolojik açıdan herhangi üstünlüğü olup olmadığı incelenmiştir. Çalışmamız, antibakteriyal özelliklerinin yanı sıra, konak

modulator etkileri de olduğu bilinen AZM ve DDL tedavilerinin GAP'lı bireylerde klinik ve osteoimmünolojik parametreler üzerindeki etkilerini değerlendiren ilk çalışmadır. Bulgularımız bu farklı tedavi yöntemlerinin her birinin GAP'ın tedavisinde kullanılabileceğini ve başarılı klinik sonuçlara sahip olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda klinik ve immünolojik parametreler arasındaki gözlenen yakın ilişki, klinik düzelmenin osteoimmünolojik parametrelerden etkilendiğini ve tedaviye bağlı olarak DOS hacminin azalmasının immünolojik parametre bulgularına yansıdığını ortaya koymaktadır. Aynı zamanda, mekanik tedaviye ilave olarak AZM ve DDL'nin farklı tedavi metodları olarak uygulanması klinik ve immünolojik yararlılık gösterdiği gibi, bir arada kombine uygulanması sonucu daha üst düzey başarı elde edilebilir. Bununla birlikte, GAP'ın etyopatojenik doğasında osteoimmünolojik açıdan hala tam olarak netliğe kavuşmamış bazı gerçeklerin aydınlatılması, hastalığın tanısının konulması ve uygulanacak tedavinin niteliği açısından önem taşıyacağı için, daha ileri düzeyde çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

8. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Tez çalışmamızın sonuçlarını değerlendirdiğimizde;

1. Bütün klinik periodontal parametreler başlangıç ve 3. ayda, GAP'lı hastalarda [(TAKYD Grubu), (AZM Grubu), (DDL Grubu), (AZM+DDL Grubu)], periodontal olarak sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak önemli derecede yüksek bulunmuştur.
2. CD, KAD ve Pİ değerlerinde, 3. ayda GAP Grupları arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamıştır.
3. Gİ ve Kİ değerleri 3. ayda AZM+DDL Grubunda TAKYD Grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede düşük iken; diğer gruplar arasında istatistiksel olarak önemli farklılık bulunmamıştır.
4. Başlangıç DOS hacmi, GAP gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede yüksek iken; 4 periodontitis grubu arasında istatistiksel olarak önemli farklılık bulunmamıştır.
5. Tedavi sonrası 3. Ay DOS hacmi, AZM+DDL grubunda diğer agresif periodontitis grupları ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli daha düşük iken; diğer gruplar arasında istatistiksel olarak önemli farklılık bulunmamıştır.
6. Başlangıç RANKL konsantrasyon düzeylerinde gruplararası istatistiksel olarak önemli bir farklılık bulunmamıştır.

7. Tedavi sonrası 3. Ay RANKL konsantrasyonu, AZM+DDL grubunda diğer gruplara göre istatistiksel olarak önemli derecede yüksek iken; diğer gruplar arasında istatistiksel olarak önemli farklılık bulunmamıştır.
8. Başlangıç RANKL total düzeyleri GAP gruplarında, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede yüksek iken; AP grupları arasında istatistiksel olarak önemli fark bulunmamıştır.
9. Tedavi sonrası 3. ay RANKL total düzeyleri GAP gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede yüksek iken; agresif periodontitis grupları arasında istatistiksel olarak önemli fark bulunmamıştır.
10. Başlangıç OPG konsantrasyon düzeylerinde, gruplararası istatistiksel olarak önemli bir fark gözlenmemiştir.
11. Tedavi sonrası 3. ay OPG konsantrasyonu AZM+DDL grubunda, kontrol, TAKYD ve DDL gruplarından istatistiksel olarak önemli derecede daha yüksek iken, AZM grubunda DDL grubundan daha yüksek bulunmuştur.
12. Başlangıç OPG total düzeyleri, kontrol grubunda AZM grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede daha düşük iken; diğer gruplar arasında istatistiksel olarak önemli farklılık bulunmamıştır.
13. Tedavi sonrası 3. ay OPG total düzeyleri, AZM grubunda kontrol ve DDL gruplarına göre istatistiksel olarak önemli derecede daha yüksek iken; diğer gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir farklılık bulunmamıştır.
14. Başlangıç RANKL/OPG oranı kontrol grubunda en düşük olmakla birlikte gruplararası istatistiksel olarak önemli bir farklılık saptanmamıştır.
15. Tedavi sonrası 3. Ay RANKL/OPG oranı DDL grubunda, kontrol, TAKYD ve AZM gruplarına göre istatistiksel olarak önemli derecede daha yüksek iken; diğer gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir farklılık bulunmamıştır.

16. Başlangıç IL-1 α konsantrasyon değerlerinde, gruplararası istatistiksel olarak önemli bir farklılık bulunmamıştır.
17. Tedavi sonrası 3. ay IL-1 α konsantrasyonu, kontrol ve DDL gruplarında, TAKYD ve AZM+DDL gruplarına göre istatistiksel olarak önemli derecede azalırken; AZM grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir farklılık saptanmamıştır.
18. Başlangıç IL-1 α total düzeyleri, GAP gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede yüksek iken; agresif periodontitis grupları arasında istatistiksel olarak önemli farklılık bulunmamıştır.
19. Tedavi sonrası 3. ay IL-1 α total düzeyleri, TAKYD grubunda, kontrol ve DDL gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek iken; diğer gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir farklılık bulunmamıştır.

Sonuç olarak; GAP'ın tedavisinde, TAKYD'nin tek başına ya da AZM ve/veya DDL ile kombine kullanımı klinik periodontal parametrelerde belirgin düzelme sağlamaktadır. Aynı zamanda, çalışmamızın sınırlı bulgularına göre TAKYD'ye ilave olarak AZM ve/veya DDL kullanımı, periodontal dokulardaki inflamasyonda azalmaya neden olmaktadır. IL-1 α total düzeylerindeki azalma göz önüne alındığında AZM ve/veya DDL tedavilerinin TAKYD ile kombine kullanımının sadece mekanik tedaviye göre daha üst düzey başarı gösterdiği düşünülebilir.

9. KAYNAKLAR

1. Armitage GC (2000). Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Northwest Dent* 79:31-5.
2. Kinane DF, Hart TC (2003). Genes and gene polymorphisms associated with periodontal disease. *Crit Rev Oral Biol Med* 14:430-49.
3. Huanxin M, Li X, Qiyan L, Jie H, Yibing Z (2007). Determinants of host susceptibility in aggressive periodontitis. *Periodontology* 2000 43:133–159.
4. Graves DT, Cochran D (2003). The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *J Periodontol* 74:391.
5. Takayanagi H (2005). Mechanistic insight into osteoclast differentiation in osteoimmunology. *J Mol Med* 83: 170– 179.
6. Nagasawa T, Makoto KJ, Yashiro R, Hormdee D, He L, Kunze M, Suda T, Koshy G, Kobayashi K, Oda S, Nitta H, Ishikawa I (2007). Roles Of Receptor Activator Of Nuclear Factor- κ B Ligand (RANKL) and osteoprotegerin in periodontal health and disease. *Periodontology* 2000 43: 65–84.
7. Cochran DL (2008). Inflammation and Bone Loss in Periodontal Disease. *J Periodontol* 79:1569-1576.
8. Leibbrandt A, Penninger JM (2008). RANK/RANKL: Regulators of Immune Responses and Bone Physiology. *Ann NY Acad Sci* 1143: 123-150.
9. Dinarello CA (1996). Biologic Basis for Interleukin-1 in Disease. *J Am Soc Hem* 87: 2095-2147.
10. Opal SM, DePalo VA (2000). Anti-Inflammatory Cytokines *Am Coll Chest Physc* 17:1162-1172.

11. Baltacıoglu E, Aslan M, Saraç Ö, Saybak A, Yuva P (2011). Analysis of clinical results of systemic antimicrobials combined with nonsurgical periodontal treatment for generalized aggressive periodontitis: a pilot study. *J Can Dent Assoc* 77: 97.
12. Haffajee AD, Dibart S, Kent RL, Socransky SS (1995). Factors associated with different responses to periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 22:628-636.
13. Palmer RM, Matthews JP, Wilson RF (1999). Non-surgical periodontal treatment with and without adjunctive metronidazole in smokers and non-smokers. *J Clin Periodontol* 26(3):158-63.
14. Haffajee AD, Socransky SS, Gunsolley JC (2003). Systemic anti-infective periodontal therapy. A systematic review. *Ann Periodontol* 8(1):115-81.
15. Slots J (2004). Systemic antibiotics in periodontics. *J Periodontol* 75:1553-1565.
16. Beikler T, Abdeen G, Schnitzer S, Sälzer S, Ehmke B, Heinecke A, Flemmig TF (2004). Microbiological shifts in intra- and extraoral habitats following mechanical periodontal therapy. *J Clin Periodontol*. 31(9):777-83.
17. Xajigeorgiou C, Sakellari D, Slini T, Baka A, Konstantinidis A (2006). Clinical and microbiological effects of different antimicrobials on generalized aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol* 33: 254–264.
18. Haas AN, de Castro GD, Moreno T, Susin C, Albandar JM, Oppermann RV, Rosing CK (2008). Azithromycin as an adjunctive treatment of aggressive periodontitis: 12-months randomized clinical trial. *J Clin Periodontol* 35: 696–704.
19. Sampaio E, Rocha M, Figueiredo LC, Faveri M, Duarte PM, Lira EAG, Feres M (2011). Clinical and microbiological effects of azithromycin in the treatment of generalized chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 38: 838–846.
20. Han B, Emingil G, Özdemir G, Tervahartiala T, Vural C, Atilla G, Baylas H, Sorsa T (2012). Azithromycin as an adjunctive treatment of generalized severe chronic periodontitis: clinical, microbiologic, and biochemical parameters. *J Periodontol* 83:1480-91.
21. Emingil G, Han B, Özdemir G, Tervahartiala T, Vural C, Atilla G, Baylas H, Sorsa T (2012). Effect of azithromycin, as an adjunct to nonsurgical periodontal treatment, on microbiological parameters and gingival crevicular fluid biomarkers in generalized aggressive periodontitis. *J Periodontal Res* 47:729-39.

22. Hirsch R, Deng H, Laohachai MN (2012). Azithromycin in periodontal treatment: more than an antibiotic. *J Periodont Res* 47: 137–148.
23. Qadri T, Miranda L, Tune'r J, Gustafsson A (2005). The short-term effects of low-level lasers as adjunct therapy in the treatment of periodontal inflammation. *J Clin Periodontol* 32: 714–719.
24. Lai SM, Zee KY, Lai MK, Corbet EF (2009). Clinical and radiographic investigation of the adjunctive effects of a low-power He-Ne laser in the treatment of moderate to advanced periodontal disease: a pilot study. *Photomed Laser Surg.* 27(2):287-93.
25. Aykol G, Baser U, Maden I, Kazak Z, Onan U, Tanrikulu S, Ademoglu E, Issever H, Yalcin F (2010). The Effect of Low Level Laser Therapy as an Adjunct to Non-Surgical Periodontal Treatment. *J Periodontol* 10:1-11.
26. Lui J, Corbet EF, Jin L (2011). Combined photodynamic and low-level laser therapies as an adjunct to nonsurgical treatment of chronic periodontitis. *J Periodont Res* 46: 89–96.
27. Guerrero A, Griffiths GS, Nibali L (2005). Adjunctive benefits of systemic amoxicillin and metronidazole in non-surgical treatment of generalized aggressive periodontitis: A randomized placebo controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 32:1096-1107.
28. Moreira RM, Feres-Filho EJ (2007). Comparison Between Full-Mouth Scaling and Root Planing and Quadrant-Wise Basic Therapy of Aggressive Periodontitis: 6-Month Clinical Results. *J Periodontol* 78:1683-1688.
29. Flemmig TF (1999). Periodontitis. *Ann Periodontol* 4(1):32-8.
30. Carranza FA, Takei HH. Bone loss and patterns of bone destruction Carranza's Clinical Periodontology 10. edition. (Ed: Carranza FA). China, 452-466.
31. Armitage GC (2004) Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases. *Periodontol 2000* 34: 9-21.
32. Colin B, Wiebe CB, Putnins EE (2000). The periodontal disease classification system of the American Academy of Periodontology--an update. *J Can Dent Assoc* 66:594-7.

33. Huanxin M, Xiuyun R, Yu T, Xianghui F, Li X, Li Z, Ruifang L, Dong S, Zhibing C (2011). Genetic study of families affected with aggressive periodontitis. *Periodontol 2000* 56: 87–101.
34. Kinane DF, Shiba H, Hart TC (2005). The genetic basis of periodontitis. *Periodontol 2000* 39: 91–117.
35. Ryder MI (2010). Comparison of neutrophil functions in aggressive and chronic periodontitis. *Periodontol 2000* 53: 124–137.
36. Ishikawa I (2007). Host responses in periodontal diseases: a preview. *Periodontol 2000* 43: 9–13.
37. Fourel J (1972). Periodontosis: a periodontal syndrome. *J Periodontol* 43: 240–255.
38. Jorgenson RJ, Levin LS, Hutcherson ST, Salinas CF (1975). Periodontosis in sibs. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 39:396–402.
39. Melnick M, Shields ED, Bixler D (1976). Periodontosis: a phenotypic and genetic analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 42: 32–41.
40. Saxby MS (1998). Sex ratio in juvenile periodontitis: The value of epidemiological studies. *Com Dent Healt* 1:29.
41. Tonetti M, Mombelli A (1999). Early-onset periodontitis. *Ann Periodontol* 4:39-53.
42. Kinane DF, Cullen CF, Johnston FA, Evans CW (1989). Neutrophil chemotactic behaviour in patients with early-onset forms of periodontitis (I) Leading front analysis in Boyden chambers. *J Clin Periodontol* 16: 242–246.
43. Chinwalla J, Tosi M, Bissada NF (1998). Severity of localized juvenile periodontitis as related to polymorphonuclear chemotaxis and specific microbial isolates. *Periodontal Clin Investig* 20: 6–11.
44. Roland S, Katharina WS (2001). Defective Gi Protein Coupling in Two Formyl Peptide “Receptor Mutants Associated with Localized Juvenile Periodontitis. *The American Society for Biochemistry and Molecular Biology* 276: 42043–42049.
45. Karima M, Kantarci A, Ohira T, Hasturk H, Jones VL, Nam BH, Malabanan A, Trackman PC, Badwey JA, Van Dyke TE (2005). Enhanced superoxide release and elevated protein kinase C activity in neutrophils from diabetic patients: association with periodontitis. *J Leuk Bio* 78:862-870.

46. Diehl SR, Wang Y, Brooks C, Burmelster JA, Caltfano JV, Shengblao W, Schenkeln HA (1999). Linkage disequilibrium of interleukin-1 genetic polymorphisms with early-onset periodontitis. *J Periodontol* 70:418-430.
47. Papapanou PN (1996). Periodontal diseases: epidemiology. *Ann Periodontol* 1:1.
48. Guspteri FA, Mombelli A, Lang NP, Minder CE (1990). Changes in subgingival microbiota during puberty: a 4-year longitudinal study, *J Clin Periodontol* 17: 685.
49. Haffajee AD, Socransky SS, Lindhe J (1991). Clinical risk indicators for periodontal attachment loss. *J Clin Periodontol* 18:117.
50. Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE, Seymour GJ, Kornman KS (1998). Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontol* 2000 14: 216–248.
51. Bartold PM, Cantley MD, Haynes DR (2010). Mechanisms and Control of Pathologic Bone Loss in Periodontitis. *Periodontol* 2000 53:55-69.
52. Taubman MA, Kawai T, Han X (2007). The new concept of periodontal disease pathogenesis requires new and novel therapeutic strategies. *J Clin Periodontol* 34:367–369.
53. Bascones-Martínez A, Muñoz-Corcuera M, Noronha S, Mota P, Bascones- Ilundain C, Campo-Trapero J (2009). Host defence mechanisms against bacterial aggression in periodontal disease: Basic mechanisms. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 12:680-685.
54. Williams RC (1990). Periodontal disease. *N Engl J Med* 322:373-82.
55. Kornman KS (2008). Mapping the Pathogenesis of Periodontitis: A New Look. *J Periodontol* 79:1560-1568.
56. Dixon DR, Bainbridge BW, Darveau RP (2004). Modulation of the innate immune response within the periodontium. *Periodontol* 2000 35:53-74.
57. Pussinen PJ, Paju S, Mäntylä P, Sorsa T (2007). Serum microbial and host derived markers of periodontal diseases: a review. *Curr Med Chem* 14:2402-12.

58. Kikkert R, Laine ML, Aarden LA, Van Winkelhoff AJ (2007). Activation of Toll-like receptors 2 and 4 by Gram-negative periodontal bacteria. *Oral Microbiol Immunol* 22:145-151.
59. Nakamura H, Fukusaki Y, Yoshimura A, Shiraishi C, Kishimoto M, Kaneko T (2008). Lack of Toll-like receptor 4 decreases Lipopolysaccharide Induced bone resorption in C3H/HeJ mice in vivo. *Oral Microbiol Immunol* 23:190-195.
60. Ukai T, Yumoto H, Gibson FC 3rd, Genco CA (2008). Macrophage-Elicited osteoclastogenesis in response to bacterial stimulation requires Tolllike receptor 2 dependent tumor necrosis factor-alpha production. *Infect Immun* 76:812-819.
61. Nussbaum G, Ben-Adi S, Genzler T, Sela M, Rosen G (2009). Involvement of Toll-like receptors 2 and 4 in the innate immune response to *Treponema denticola* and its outer sheath components. *Infect Immun* 77: 3939-3947.
62. Gelani V, Fernandes AP, Gasparoto TH, Garlet TP, Cestari TM, Lima HR (2009). The role of Toll-like receptor 2 in the recognition of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. *J Periodontol* 80:2010-2019.
63. Garlet GP (2010). Destructive and protective roles of cytokines in periodontitis: A re-appraisal from host defense and tissue destruction viewpoints. *J Dent Res* 12:1349-1363.
64. Lima HR, Gelani V, Fernandes AP, Gasparoto TH, Torres SA, Santos CF (2010). The essential role of Toll like receptor-4 in the control of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* infection in mice. *J Clin Periodontol* 37:248-254.
65. Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE, Seymour GJ, Kornman KS (1997). Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontol* 2000 14:216-48.
66. Ebersole JL (2003). Humoral immune responses in gingival crevice fluid: local and systemic implications. *Periodontol* 2000 31:135-66.
67. Gemmell E, Yamazaki K, Seymour GJ (2007). The role of T cells in periodontal disease: homeostasis and autoimmunity. *Periodontol* 2000 43:14-40.
68. Murphy KM, Reiner SL (2002). The lineage decisions of helper T cells. *Nat Rev Immunol* 2:933-944.

69. Cutler CW, Jotwani R (2004). Antigen-presentation and the role of dendritic cells in periodontitis. *Periodontol* 2000 35:135-157.
70. Kalinski P, Moser M (2005). Consensual immunity: success-driven development of T-helper-1 and T-helper-2 responses. *Nat Rev Immunol* 5:251-260.
71. Bluestone JA, Mackay CR, O'Shea JJ, Stockinger B (2009). The functional plasticity of T cell subsets. *Nat Rev Immunol* 9:811-816.
72. Mosmann TR, Coffman RL (1989). Th1 and Th2 cells: Different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Ann Rev Immunol* 7:145-173.
73. Hernández M, Dutzan N, García-Sesnich J, Abusleme L, Dezerega A, Silva N, González FE, Vernal R, Sorsa T, Gamonal J (2011). Host-pathogen interactions in progressive chronic periodontitis *J Dent Res* 90(10):1164-70.
74. Jankovic D, Liu Z, Gause WC (2001). Th1- and Th2-cell commitment during infectious disease: asymmetry in divergent pathways. *Trends Immunol* 22:450-457.
75. Appay V, Van-Lier RA, Sallusto F, Roederer M (2008). Phenotype and function of human T lymphocyte subsets: consensus and issues. *Cytometry A* 73:975-983.
76. Sallusto F, Lanzavecchia A (2009). Heterogeneity of CD4⁺ memory T cells: functional modules for tailored immunity. *Eur J Immunol* 39:2076-2082.
77. Weaver CT, Hatton RD (2009). Interplay between the TH17 and TReg cell lineages: a (co-)evolutionary perspective. *Nat Rev Immunol* 9:883-889.
78. Taubman MA, Kawai T, Watanabe H, Eastcott JW, Smith DJ (1997). Cytokine/endothelial regulation of T lymphocyte transmigration produces anergy: a protective mechanism in periodontal disease. *Immunol Cell Biol* 75(1): A6 S1.1.5.
79. Kinane DF, Lippin DF (2002). Immun processes in periodontal disease: A Review *Ann Periodontol* 7:62-71.
80. Marakoğlu İ, Ataoğlu T, Kurtoğlu F, Serpek B (1998). Periodontitisli bireylerde non-steroid antiinflamatuar ilaç (Tenoxicam)'ın dişeti cep sıvısı beta-glukuronidaz ve laktat dehidrogenaz aktivitelerine etkisi. *Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi* 1:1-10.

81. Takane M, Sugano N, Ezawa T, Uchiyama T, Ito K (2005). A marker of oxidative stress in saliva: association with periodontally-involved teeth of a hopeless prognosis. *J Oral Science* 47: 53-57.
82. Renvert S, Persson GR (2002). A systematic review on the use of residual probing depth, bleeding on probing and furcation status following initial periodontal therapy to predict further attachment and tooth loss. *J Clin Periodontol* 29:82–89.
83. Kaner D, Bernimoulin J-P, Dietrich T, Kleber BM, Friedmann A (2011). Calprotectin levels in gingival crevicular fluid predict disease activity in patients treated for generalized aggressive periodontitis. *J Periodont Res* 46: 417–426.
84. Offenbacher S, Barros S, Mendoza L, Mauriello S, Preisser J, Moss K, Jager M, Aspiras M (2010). Changes in gingival crevicular fluid inflammatory mediator levels during the induction and resolution of experimental gingivitis in humans. *J Clin Periodontol* 37: 324–333.
85. Uitto VJ (2003). Gingival crevice fluid-an introduction. *Periodontol* 2000 31: 9–11.
86. Delima AJ, Van Dyke TE (2003). Origin and function of the cellular components in gingival crevice fluid. *Periodontol* 2000 31:55–76.
87. Garrison SW, Nichols FC (1989). LPS elicited secretory response in monocytes: altered release of PGE₂ but not IL-1 beta in patients with adult periodontitis. *J Periodontol Res* 24:88-95.
88. Offenbacher S, Heasman PA, Collins JG (1993). Modulation of host PGE₂ secretion as a determinant of periodontal disease expression. *J Periodontol* 64:432-444.
89. Balkwill FR, Burke E (1989). The cytokine network. *Immunol Today* 9: 299-304.
90. Gemmell E, Marshal RI, Seymour GJ (1997). Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease. *Periodontol* 2000 14: 112-143.
91. Birkedal-Hansen H (1993). Role of cytokines and inflammatory mediators in tissue destruction. *J Periodontol Res* 28:500-510.

92. Derveau RP (2000). Oral innate host defense responses: interactions with microbial communities and their role in the development of disease in oral bacterial ecology: The molecular Basis 169-218.
93. Seymour GJ, Gemmell E (2001). Cytokines in periodontal disease: where to from here? *Acta Odontol Scand* 59: 167-173.
94. Taylor JJ, Preshaw PM, Donaldson PT (2004). Cytokine gene polymorphism and immunoregulation in periodontal disease. *Periodontol* 2000 35: 158-182.
95. Kelso A (1990). Cytokines in infectious disease. *Aust Microbiol* 11: 372-376.
96. Mosmann TR (1991). Cytokines: is there biological meaning? *Curr Opin Immunol* 3: 311-314.
97. Okada H, Murakami S (1998). Cytokine expression in periodontal health and disease. *Int Am Assoc Dent Res* 9: 248-266.
98. Darveau RP (2009). Oral microbial interactions the oral microbial consortium's interaction with the periodontal innate defense system. *DNA and Cell Bio* 28:389-395.
99. Offenbacher S (1996). Periodontal diseases: pathogenesis. *Ann Periodontol* 1: 821-878.
100. Dinarello CA (2011). Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood* 117: 3720-3732.
101. Dinarello CA (1997). Interleukin-1. *Cytokine Growth Factor Rev* 8:253-65.
102. Dinarello CA (1998). Interleukin-1 beta, interleukin-18, and the interleukin-1 beta converting enzyme. *Ann N Y Acad Sci* 856:1-11.
103. Dinarello CA (2009). Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Ann Rev Immunol* 27:519-550.
104. Tatakis DN. Interleukin-1 bone metabolism: a review. *J Periodontol* 1993;64: 416-431.
105. Tizard IA (1995). *Immunology: an introduction*. 4th edition. Saunders College Publishing, Florida.

106. Rawlinson A, Dalati MH, Rahman S, Walsh TF, Fairclough AL (2000). Interleukin-1 and IL-1 receptor antagonist in gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol* 27:738–743.
107. Dinarello CA, Thompson RC (1991). Blocking IL-1: interleukin 1 receptor antagonist in vivo and in vitro. *Immunol Today* 12:404-10.
108. Tocci, M.I. Schmidt, JA (1997). Interleukin-1: Structure and function. D.G. Remich, JS. Friedland (Ed.) New York: Marcel Dekker Cytokines in Health and Disease (1-28).
109. O'Neill LA, Bryant CE, Doyle SL (2009). Therapeutic targeting of toll-like receptors for infectious and inflammatory diseases and cancer. *Pharmacol Rev.* 61:177-197.
110. Boch JA, Wara-aswapati N, Auron PE (2001). Interleukin 1 signal transduction-current concepts and relevance to periodontitis. *J Dent Res* 80:400-7.
111. Richards D, Rutherford RB (1988). The effects of interleukin-1 on collagenolytic activity and prostaglandin-E secretion by human periodontal-ligament and gingival fibroblast. *Arch Oral Biol* 33:237–243.
112. Yoshinari N, Kawase H, Mitani A, Ito M, Sugiishi S, Matsuoka M, Shirozu N, Ishihara Y, Bito B, Hiraga M, Arakawa K, Noguchi T (2004). Effects of scaling And root planing on the amounts of interleukin-1 and interleukin-1 receptor antagonist and the mRNA expression of interleukin-1b in gingival crevicular fluid and gingival tissues. *J Periodont Res* 39:158–167.
113. Delaleu N, Bickel M (2004). Interleukin-1 β and interleukin-18: regulation and activity in local inflammation. *Periodontol* 2000 35: 42-52.
114. Dagmar, SP, Meley J (1994). Interleukin-1 β concentration of gingival crevicular fluid. *J Periodontol* 65:423–428.
115. Auron PE, Webb AC (1994). Interleukin-1: a gene expression system regulated at multiple levels. *Eur Cytokine Netw* 5:573-592.
116. Ebersole JL, Cappelli D (2000). Acute-phase reactants in infections and inflammatory diseases. *Periodontol* 2000 23: 19–49.

117. Ishihara Y, Nishihara T, Kuroyanagi T (1997). Gingival crevicular interleukin-1 and interleukin-1 receptor antagonist levels in periodontally healthy and diseased sites. *J Periodont Res* 32:524–529.
118. Smith MA, Braswell LD, Collins JG, Boyd DL, Jeffcoat MK, Reddy M, Li KL, Wilensky S, Vogel R, Alfano M, Offenbacher S (1993). Changes In Inflammatory Mediators In Experimental Periodontitis In The Rhesus Monkey. *Infection And Immunity* 61: 1453-1459.
119. Matsuki Y, Yamamoto T, Hara K (1991). Localization of interleukin-1 (IL-1) mRNA-expressing macrophages in human inflamed gingival and IL-1 activity in gingival crevicular fluid. *J Periodont Res* 28:35–42.
120. Lester SR, Bain JL, Serio FG, Johnson RB (2009). Relationship between the gingival sulcus depth and interleukin-1 isoform concentrations within the adjacent gingival tissue. *J Periodont Res* 44: 323–329.
121. Gorska R, Gregorek H, Kowasky J, Laskus-Perendyk A, Syczewska M, Madalinski K (2003). Relationship between clinical parameters and cytokine profiles in inflamed gingival tissue and serum samples from patients with chronic periodontitis. *J. Clin.Periodontol* 30: 1046-1052.
122. Gamonal J, Acevedo A, Bascones A, Jorge O, Silva A (2000). Levels of interleukin-1 β , -8 and -10 and RANTES in gingival crevicular fluid and cell populations in adult periodontitis patients and the effect of periodontal treatment. *J Periodontol* 71: 1535-1545.
123. Tuter G, Kurtis B, Serdar M (2001). Interleukin- 1 beta and thiobarbituric acid reactive substance (TBARS) levels after phase I periodontal therapy in patients with chronic periodontitis. *J Periodontol* 72:883–838.
124. Correa FOB, Goncalves D, Figueredo CMS, Gustafsson A, Orrico SRP (2008). The Short-Term Effectiveness of Non-Surgical Treatment in Reducing Levels of Interleukin-1 β and Proteases in Gingival Crevicular Fluid From Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Periodontitis. *J Periodontol* 79:2143-2150.
125. Thunell DH, Tymkiw KD, Johnson GK, Joly S, Burnell KK, Cavanaugh JE, Brogden KA, Guthmiller JM (2010). A multiplex immunoassay demonstrates reductions in gingival crevicular fluid cytokines following initial periodontal therapy. *J Periodont Res* 45: 148–152.

126. Rosalem W, Rescala B, Teles RP, Fischer RG, Gustafsson A, Figueredo CM (2011). Effect of Non-Surgical Treatment on Chronic and Aggressive Periodontitis: Clinical, Immunologic, and Microbiologic Findings. *Periodontol* 2011;82:979-989.
127. Al-Shammari KF, Giannobile WV, Aldredge WA, Iacono VJ, Eber RM, Wang HL, Oringer RJ (2001). Effect of non-surgical periodontal therapy on C-telopeptide pyridinoline cross-links (ICTP) and interleukin-1 levels. *J Periodontol* 72:1045-51.
128. Horowitz MC (1993). Cytokines and estrogen in bone: Anti-osteoporotic effects. *Science* 260:626-627.
129. Lowik C, Van der Pluijm G, Bloys H, Hoekman K, Bijvoet LM, Aarden LA (1989). Parathyroid hormone (PTH) and PTH like protein (PLP) stimulate interleukin-6 production by osteogenic cells: a possible role of interleukin-6 in osteoclastogenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 162:1546-1552.
130. Bickel M (1993). The role of interleukin-8 in inflammation and mechanisms of regulation. *J Periodontol* 64:456- 460.
131. Skerka C, Irving SG, Bialonski A, Zipfel PF (1993). Cell type specific expression of members of the IL-8/NAP- 1 gene family. *Cytokine* 5:112-116.
132. Gemmell E, Seymour G (1995). T lymphocytes in human periodontal disease tissue. *J Periodontol* 66:780-785.
133. Chaudhary LR, Spelsberg TC, Riggs BL (1992). Production of various cytokines by normal human osteoblast-like cells in response to interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha: lack of regulation by 17 beta-estradiol. *Endocrinology* 130:2528-34.
134. Van Der Pluijm G, Most W, Van Der Wee-Pals L, De Groot H, Papapoulos S, Löwik C (1991). Two distinct effects of recombinant human tumor necrosis factor-alpha on osteoclast development and subsequent resorption of mineralized matrix. *Endocrinology* 129:1596-604.
135. Meikle MC, Atkinson SJ, Ward RV, Murphy G, Reynolds JJ (1989). Gingival fibroblasts degrade type I collagen films when stimulated with tumor necrosis factor and interleukin 1: evidence that breakdown is mediated by metalloproteinases. *J Periodontal Res* 24:207-13.

136. Schwartzos Z, Goultschind E, Vidd A (1992). Mechanisms Of Alveolar Bone Destruction In Periodontitis Periodontol 2000 14:158-172.
137. Lerner UH (2004). New Molecules In The Tumor Necrosis Factor Ligand And Receptor Superfamilies With Importance For Physiological And Pathological Bone Resorption. Am As Dent Res 15:64-81.
138. Belibasakis GN, Bostanci N (2012). The RANKL-OPG system in clinical periodontology. J Clin Periodontol 39: 239–248.
139. Arron JR, Choi Y (2000). Bone versus immune system. Nature 2000 408: 535-536.
140. Takayanagi H (2005). Mechanistic insight into osteoclast differentiation in osteoimmunology. J Mol Med 83: 170– 179.
141. Reinhard G (2010). Cell biology of osteoimmunology Wien Med Wochenschr 18: 438–445.
142. Taubman MA, Kawai T (2001). Involvement of T-lymphocytes in periodontal disease and in direct and indirect induction of bone resorption. Crit Rev Oral Biol Med 12: 125–135.
143. Hadjidakis DJ, Androulakis (2006). II. Bone remodelling. Ann N Y Sci 1092: 385–396.
144. Lerner UH (2006). Inflammation induced bone remodeling in periodontal disease and the influence of post-menopausal osteoporosis. J Dent Res 85: 596–607.
145. Yen-Chun G. Liu, Ulf H. Lerner, Yen-Tung A Teng (2010). Cytokine Responses Against Periodontal Infection: protective And Destructive Roles Periodontol 2000 52:163–206.
146. Simonet WS (1997). Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. Cell 89: 309–319.
147. Boyce BF, Xing L (2007). Biology Of RANK, RANKL And Osteoprotegerin Arth Res Ther 9:1-7.
148. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Yamaguchi K, Kinoshita M, Mochizuki S, Tomoyasu A, Yano K, Goto M, Murakami A, Tsuda E, Morinaga T, Higashio K, Udagawa N, Takahashi N, Suda T (1998) Osteoclast Differentiation Factor Is A

Ligand For Osteoprotegerin Osteoclastogenesis-Inhibitory Factor And Is Identical To Trancey rankl. *Proc Natl Acad Sci Usa* 95:3597–3602.

149. Lacey DL, Timms E, Tan HL, Kelley MJ, Dunstan CR, Burgess T, Elliott R, Colombero A, Elliott G, Scully S (1998). Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 93:165-176.
150. Anderson DM, Maraskovsky E, Billingsley WL, Dougall WC, Tometsko ME, Roux ER, Teepe MC, DuBose RF, Cosman D, Galibert L (1997). A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. *Nature* 390:175-179.
151. Wong BR, Rho J, Arron J, Robinson E, Orlinick J, Chao M, Kalachikov S, Cayani E, Bartlett FS III, Frankel WN (1997). TRANCE is a novel ligand of the tumor necrosis factor receptor family that activates c-Jun N-terminal kinase in T cells. *J Biol Chem* 272:25190-25194.
152. Fata JE, Kong YY, Li J, Sasaki T, Irie-Sasaki J, Moorehead RA, Elliott R, Scully S, Voura EB, Lacey DL (2000) The osteoclast differentiation factor osteoprotegerin-ligand is essential for mammary gland development. *Cell* 2000, 103:41-50.
153. Kim NS, Kim HJ, Koo BK, Kwon MC, Kim YW, Cho Y, Yokota Y, Penninger JM, Kong YY (2006). Receptor activator of NF-kappaB ligand regulates the proliferation of mammary epithelial cells via Id2. *Mol Cell Biol* 26:1002-1013.
154. Chen Z, Wu Z, Guo X, Wu Z, Jiang M (2006). Expression of telomerase reverse transcriptase and its relationship with expression of c-myc in laryngeal squamous cell carcinomas. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi* N 20:963-6.
155. Hughes AE, Ralston SH, Marken J, Bell C, MacPherson H, Wallace RG, van Hul W, Whyte MP, Nakatsuka K, Hovy L (2000). Mutations in TNFRSF11A, affecting the signal peptide of RANK, cause familial expansile osteolysis. *Nat Genet* 24:45-48.
156. Theoleyre S, Wittrant Y, Tat SK, Fortun Y, Redini F, Heymann D (2004). The molecular triad OPG/RANK/RANKL: involvement in the orchestration of pathophysiological bone remodeling. *Cytokine & Growth Factor Reviews* 15: 457–475.

157. Suda T (1999). Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. *Endocr. Rev.* 20:345–357.
158. Kong YY (1999). OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. *Nature* 397:315–323.
159. Wada T, Nakashima T, Hiroshi N, Penninger JM (2006). RANKL–RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease *Trends in Molecular Medicine* 12: 17-25.
160. Kollet O, Dar A, Shivtiel S, Kalinkovich A, Lapid K, Szteinberg Y, Tesio M, Samstein RM, Goichberg P, Spiegel A, Elson A, Lapidot T (2006). Osteoclasts degrade endosteal components and promote mobilization of hematopoietic progenitor cells. *Nat Med.*12:657-64.
161. Ikeda T, Kasai M, Suzuki J, Kuroyama H, Seki S, Utsuyama M, Hirokawa K (2003). Multimerization of the receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand (RANKL) isoforms and regulation of osteoclastogenesis. *J Biol Chem.* 278:47217-22.
162. Suzuki, J., Ikeda, T., Kuroyama, H., Seki, S., Kasai, M., Utsuyama, M., Tatsumi, M., Uematsu, H. & Hirokawa, K. (2004) Regulation of osteoclastogenesis by three human RANKL isoforms expressed in NIH3T3 cells. *Biochem and Biophys Res Comm* 314:1021–1027.
163. Hofbauer LC, Schoppet M, (2004). Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases *JAMA* 292:490-95.
164. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, Morony S, Tarpley J, Capparelli C, Scully S, Tan HL, Xu W, Lacey DL, Boyle WJ, Simonet WS (1998). Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev* 12:1260-68.
165. Collin-Osdoby P (2004). Regulation of vascular calcification by osteoclast regulatory factors RANKL and osteoprotegerin. *Circ Res* 95:1046-57.
166. Rogers A, Eastell R (2005). Circulating Osteoprotegerin and Receptor Activator for Nuclear Factor kappa B Ligand: Clinical Utility in Metabolic Bone Disease Assessment Circulating Osteoprotegerin and Receptor Activator for Nuclear Factor. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 90:6323-6331.

167. Koide M, Kinugawa S, Takahashi N, Udagawa N (2010). Osteoclastic bone resorption induced by innate immune responses. *Periodontol 2000* 54(1):235-46.
168. Schoppet M, Preissner KT, Hofbauer LC (2002). RANK ligand and osteoprotegerin: paracrine regulators of bone metabolism and vascular function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22: 549-53.
169. Trouvin AP, Goëb V (2010). Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand and osteoprotegerin: maintaining the balance to prevent bone loss *Clinical Interventions in Aging* 5:345–354.
170. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL (2003). Osteoclast differentiation and activation 423:337-342.
171. Bar-Shavit Z (2007). The osteoclast: A multinucleated, hematopoietic-origin, bone-resorbing osteoimmune cell. *J Cell Biochem* 102:1130-1139.
172. Hsu H, Lacey DL, Dunstan CR, Solovyev I, Colombero A, Timms E, Tan HL, Elliott G, Kelley MJ, Sarosi I, Wang L, Xia XZ, Elliott R, Chiu L, Black T, Scully S, Capparelli C, Morony S, Shimamoto G, Bass MB, Boyle WJ. Tumor necrosis factor receptor family member RANK mediates osteoclast differentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 3540–3545.
173. Nagasawa T, Kobayashi H, Kiji M, Aramaki M, Mahanonda R, Kojima T, Murakami Y, Saito M (2002). LPS-stimulated human gingival fibroblasts inhibit the differentiation of monocytes into osteoclasts through the production of osteoprotegerin *Clin Exp Immunol* 130:338–344.
174. Liu D, Xu JK, Figliomeni L (2003). Expression of RANKL and OPG mRNA in periodontal disease: Possible involvement in bone destruction. *Int J Mol Med* 11: 17-21.
175. Kawai T, Matsuyama T, Hosokawa Y, Makihira S, Seki M, Karimbux NY, Goncalves RB, Valverde P, Dibart S, Li Y, Miranda LA, Ernst CW, Izumi Y, Taubman MA (2006). B and T Lymphocytes Are the Primary Sources of RANKL in the Bone Resorptive Lesion of Periodontal Disease. *The American Journal of Pathology* 169: 987-998 .
176. Han X, Kawai T, Eastcott JW, Taubman MA (2006). Bacterial-responsive B lymphocytes induce periodontal bone resorption. *J Immunol* 176(1):625-31.

177. Crotti T, Smith MD, Hirsch R, Soukoulis S, Weedon H, Capone M, Ahern MJ, Haynes D. Receptor activator NF kappaB ligand (RANKL) and osteoprotegerin (OPG) protein expression in periodontitis (2003). *J Periodontal Res* 38:380–87.
178. Mogi M, Otogoto J, Ota N, Togari A (2004). Differential expression of RANKL and osteoprotegerin in gingival crevicular fluid of patients with periodontitis. *J Dent Res* 83:166-169
179. Sakata M, Shiba H, Komatsuzawa H, Fujita T, Ohta K, Sugai M, Suginaka H, Kurihara H (1999). Expression Of Osteoprotegerin (Osteoclastogenesis Inhibitory Factor) In Cultures Of Human Dental Mesenchymal Cells And Epithelial Cells. *J Bone Min Res Number* 14:1486-1492.
180. Wada N, Maeda H, Tanabe K, Tsuda E, Yano K, Nakamuta H, Akamine A(2001).Periodontal ligament cells secrete the factor that inhibits osteoclastic differentiation and function: the factor is osteoprotegerin/osteoclastogenesis inhibitory factor. *J Periodont Res* 36:56-63.
181. Hasegawa T, Yoshimura Y, Kikuri T, Yawaka Y, Takeyama S, Matsumoto A, Oguchi H, Shirakawa T (2002). Expression of receptor activator of NF-kappa B ligand and osteoprotegerin in culture of human periodontal ligament cells. *J Periodont Res* 37:405–411.
182. Kanzaki H, Chiba M, Shimizu Y, Mitani H (2002). Periodontal ligament cells under mechanical stress induce osteoclastogenesis by receptor activator of nuclear factor kappaB ligand up-regulation via prostaglandin E2 synthesis. *J Bone Miner Res* 17:210–20.
183. Kikuchi T, Yoshikai Y, Miyoshi J, Katsuki M, Musikacharoen T, Mitani A, Tanaka S, Noguchi T, Matsuguchi T (2003). Cot/Tpl2 is essential for RANKL induction by lipid A in osteoblasts. *J Dent Res* 82:546–50.
184. Zou W, Amcheslavsky A, Bar-Shavit Z (2003). CpG oligodeoxynucleotides modulate the osteoclastogenic activity of osteoblasts via Toll-like receptor 9. *J Biol Chem* 278:16732–40.
185. Lu H-K, Chen Y-L, Chang H-C, Li C-L, Kuo MY-P (2006). Identification of the OPG/RANKL system in gingival crevicular fluid and tissue of patients with chronic periodontitis. *J Periodont Res* 41: 354–360.
186. Bostancı N, İlgenli T, Emingil G, Afacan B, Han B, Toz H, Atilla G, Hughes FJ, Belibasakis GN (2007). Gingival crevicular fluid levels of RANKL and OPG in

- periodontal diseases: implications of their relative ratio. *J Clin Periodontol* 34: 370–376.
187. Bostancı N, Ilgenli T, Emingil G, Afacan B, Han B, Toz H, Berdeli A, Atilla G, McKay IJ, Hughes FJ, Belibasakis GN (2007). Differential expression of receptor activator of nuclear factor- κ B ligand and osteoprotegerin mRNA in periodontal diseases. *J Periodont Res* 42: 287–293.
 188. Wara-aswapati N, Surarit R, Chayasodom A, Boch JA, Pitiphat W (2007). RANKL Upregulation Associated With Periodontitis and *Porphyromonas gingivalis*. *J Periodontol* 78:1062-1069.
 189. Hofbauer LC, Lacey DL, Dunstan CR, Spelsberg TC, Riggs BL, Khosla S (1999). Interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α but not interleukin-6, stimulate osteoprotegerin ligand gene expression in human osteoblastic cells. *Bone* 25:255–259.
 190. Burgess TL, Qian Y, Kaufman S, Ring BD, Van G, Capparelli C, Kelley M, Hsu H, Boyle WJ, Dunstan CR, Hu S, Lacey DL (1999). The ligand for osteoprotegerin (OPGL) directly activates mature osteoclasts. *J Cell Biol* 145:527–538.
 191. Gur A, Nas K, Kayhan O, Atay MB, Akyuz G, Sindal D (2003). The relation between tooth loss and bone mass in postmenopausal osteoporotic women in Turkey: a multicenter study. *J Bone Miner Metab* 21:43–47.
 192. Takaishi Y, Okamoto Y, Ikeo T (2005). Correlations between periodontitis and loss of mandibular bone in relation to systemic bone changes in postmenopausal Japanese women. *Osteoporos Int* 16:1875–1882.
 193. Nicopoulou-Karayianni K, Tzoutzoukos P, Karayiannis A (2009). Tooth loss and osteoporosis: the osteodent study. *J Clin Periodontol* 36:190–197.
 194. Yoshihara A, Seida Y, Hanada N (2005). The relationship between bone mineral density and the number of remaining teeth in community-dwelling older adults. *J Oral Rehabil* 32:735–740.
 195. Inagaki K, Kurosu Y, Yoshinara N (2005). Efficacy of periodontal disease and tooth loss to screen for low bone mineral density in Japanese women. *Calcif Tissue Int* 77:9–14.

196. Famili P, Cauley J, Suzuki JB, Weyant R (2005). Longitudinal study of periodontal disease and edentulism with rates of bone loss in older women. *J Periodontol* 76:11–15.
197. Yoshihara A, Seida Y, Hanada N, Miyazaki H. A longitudinal study of the relationship between periodontal disease and bone mineral density in community dwelling older adults. *J Clin Periodontol* 2004; 31:680–684.
198. Rodan GA, Martin TJ. Therapeutic approaches to bone disease. *Science* 2000;289:1508–1514.
199. Jabbar S, Drury J, Fordham JN, Datta HK, Francis RM, Tuck SP (2011). Osteoprotegerin, RANKL and bone turnover in postmenopausal osteoporosis *J Clin Pathol* 64:354-357.
200. Jabbar S, Drury J, Fordham J, Datta HK, Francis RM, Tuck SP (2011). Plasma vitamin D and cytokines in periodontal disease and postmenopausal osteoporosis. *J Periodont Res* 46: 97–104.
201. Taubman MA, T. Kawai, and X. Han. 2007. The new concept of periodontal disease pathogenesis requires new and novel therapeutic strategies. *J Clin Periodontol* 34: 367–369.
202. Xanthippi ED, Markopoulou CE, Fanourakis G, Balafouta ST, Vrotsos IA (2010). RANKL and OPG mRNA Level after Non-Surgical Periodontal Treatment. *Inflammation* 33:200-206.
203. Kaner D, Christan C, Dietrich T, Bernimoulin JP, Kleber BM, Friedmann A (2007). Timing Affects the Clinical Outcome of Adjunctive Systemic Antibiotic Therapy for Generalized Aggressive Periodontitis. *J Periodontol* 78:1201-1208.
204. Ximenez-Fyvie LA, Almaguer-Flores A, Jacobo-Soto V, Lara-Cordoba M, Moreno-Borjas J, Alcantara-Maruri E (2006). Subgingival microbiota of periodontally untreated Mexican subjects with generalized aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol* 33: 869–877.
205. Teles RP, Patel M, Socransky SS, Haffajee AD (2008). Disease Progression in Periodontally Healthy and Maintenance Subjects. *Periodontol* 2000; 79:784-794.
206. Cobb CM (1996). Non-surgical pocket therapy: Mechanical. *Ann Periodontol* 1:443-490.

207. Lindhe J, Westfelt E, Nyman S, Socransky SS, Haffajee AD (1984). Long-term effect of surgical/non-surgical treatment of periodontal disease. *J Clin Periodontol* 11(7):448-58.
208. Ramfjord SP, Caffesse RG, Morrison EC, Hill RW, Kerry GJ, Appleberry EA, Nissle RR, Stults DL (1987). Four modalities of periodontal treatment compared over five years. *J Periodont Res* 22(3):222-3.
209. Newman MG, Kornman KS, Doherty FM (1994). A 6-month multi-center evaluation of adjunctive tetracycline fiber therapy used in conjunction with scaling and root planing in maintenance patients: clinical results. *J Periodontol* 65:685–691.
210. Drisko, CL, Cobb CM, Killoy WJ, Michalowicz BS, Pihlstrom BL, Lowenguth RA, Caton JG, Knowles M, Encarnacion M, Goodson JM (1995). Evaluation of periodontal treatment using controlled-release tetracycline fibers: clinical response. *J Periodontol* 66: 692–699.
211. Cugini MA, Haffajee AD, Smith C, Kent Jr. RL, Socransky SS (2000). The effect of scaling and root planing on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases: 12-month results. *J Clin Periodontol* 27: 30–36..
212. Quirynen M, Bollen CM, Vandekerckhove BN, Dekeyser C, Papaioannou W, Eyssen H (1995). Full- vs. partial-mouth disinfection in the treatment of periodontal infections: short-term clinical and microbiological observations. *J Dent Res* 74(8):1459-67.
213. Quirynen M, Teughels W, van Steenberghe D (2006). Impact of antiseptics on one-stage, full-mouth disinfection. *J Clin Periodontol* 33: 49–52.
214. Bollen CM, Mongardini C, Papaioannou W, Van Steenberghe D, Quirynen M (1998). The effect of a one-stage full-mouth disinfection on different intra-oral niches. Clinical and microbiological observations. *J Clin Periodontol* 25:56-66.
215. Mongardini C, van Steenberghe D, Dekeyser C, Quirynen M (1999). One stage full- versus partial-mouth disinfection in the treatment of chronic adult or generalized early onset periodontitis. I. Long-term clinical observations. *J Periodontol* 70:632-645.
216. De Soete M, Mongardini C, Peuwels M, Haffajee A, Socransky S, van Steenberghe D, Quirynen M (2001). One-stage full-mouth disinfection. Long-term microbiological results analyzed by checkerboard DNA-DNA hybridization. *J Periodontol* 72(3):374-82.

217. Apatzidou DA, Kinane DF (2004). Quadrant root planing versus same-day full-mouth root planing. *J Clin Periodontol* 31(3):152-9.
218. Koshy G, Kawashima Y, Kiji M, Nitta H, Umeda M, Nagasawa T, Ishikawa I (2005). Effects of single-visit full-mouth ultrasonic debridement versus quadrantwise ultrasonic debridement. *J Clin Periodontol* 32(7): 734-43.
219. Wennstrom JL, Tomasi C, Bertelle A, Dellasega E (2005). Full-mouth ultrasonic debridement versus quadrant scaling and root planing as an initial approach in the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 32: 851–859.
220. Lang NP, Tan WC, Krahenmann MA, Zwahlen M (2008). A systematic review of the effects of full-mouth debridement with and without antiseptics in patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 35: 8–21.
221. Yashima A, Gomi K, Maeda N, Arai T (2009). One-Stage Full-Mouth Versus Partial-Mouth Scaling and Root Planing During the Effective Half-Life of Systemically Administered Azithromycin. *Periodontol* 2000 80:1406-1413.
222. Quirynen M, Mongardini C, de Soete M, Pauwels M, Coucke W, van Eldere J, van Steenberghe D (2000). The rôle of chlorhexidine in the one-stage full-mouth disinfection treatment of patients with advanced adult periodontitis. Long-term clinical and microbiological observations. *J Clin Periodontol* 27(8): 578-89.
223. Swierkot K, Nonnenmacher CI, Mutters R, Flores-de-Jacoby L, Mengel R (2009). One-stage full-mouth disinfection versus quadrant and full-mouth root planing. *J Clin Periodontol* 36(3): 240-9.
224. Jervøe-Storm PM, AlAhdab H, Semaan E, Fimmers R, Jepsen S (2007). Microbiological outcomes of quadrant versus full-mouth root planing as monitored by real-time PCR. *J Clin Periodontol* 34(2): 156-63.
225. Eberhard J, Jepsen S, Jervøe-Storm PM, Needleman I, Worthington HV (2008). Full-mouth disinfection for the treatment of adult chronic periodontitis. *Cochrane Database Syst Rev* 1: CD004622.
226. Teughels W, Dekeyser C, Van Essche M, Quirynen M (2009). One-stage, full-mouth disinfection: fiction or reality? *Periodontol* 2000 50: 39-51.
227. Christersson LA, Albini B, Zambon JJ, Wikesjö UM, Genco RJ (1987). Tissue localization of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in human periodontitis. I. Light, immunofluorescence and electron microscopic studies. *J Periodontol* 58(8):529-39.

228. Blix IJ, Hars R, Preus HR, Helgeland K (1992). Entrance of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* into HEp-2 cells in vitro. *J Periodontol* 63: 723–728.
229. Muro M, Koseki T, Akifusa S, Kato, Kowashi Y, Ohsaki Y, Yamato K, Nishijima M, Nishihara T (1997). Role Of Cd14 Molecules In Internalization Of *Actinobacillus Actinomycetemcomitans* By Macrophages And Subsequent Induction Of Apoptosis 65:1147-1151.
230. Pradeep AR, Kathariya R (2011). Clarithromycin, as an adjunct to non surgical periodontal therapy for chronic periodontitis: a double blinded, placebo controlled, randomized clinical trial. *Arch Oral Biol* 56(10):1112-9.
231. Haffajee AD, Cugini MA, Dibart S, Smith C, Kent Jr. RL. Socransky SS (1997). The effect of SRP on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 24: 324-334.
232. Haffajee AD, Cugini MA, Dibart S, Smith C, Kent Jr. RL. Socransky SS (1997). Clinical and microbiological features of subjects with adult periodontitis who responded poorly to scaling and root planing. *J Clin Periodontol* 24: 767-776.
233. Darby IB, Mooney J, Kinane DF (2001). Changes in subgingival microflora and humoral immune response following periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 28:796–805.
234. Takamatsu N, Yano K, He T, Umeda M, Ishikawa I (1999). Effect of initial periodontal therapy on the frequency of detecting *Bacteroides forsythus*, *Porphyromonas gingivalis* and *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *J Periodontol* 70: 574–580.
235. Darby IB, Mooney J, Kinane DF: Changes in subgingival microflora and humoral immune response following periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 2001; 28:796–805.
236. Umeda M, Takeuchi Y, Noguchi K, Huang Y, Koshy G, Ishikawa I (2004). Effects Of Nonsurgical Periodontal Therapy On The Microbiota. *Periodontol* 2000 36: 98–120.
237. Greenwood D (2008). *Antimicrobial Drugs: Chronicle of a Twentieth Century Medical Triumph*. Oxford: Oxford University Press xxix, 429.
238. Miller RS, Wongsrichanalai C, Buathong N (2006). Effective treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria with azithromycin-quinine

- combinations: a randomized, dose-ranging study. *Am J Trop Med Hyg* 74:401–406.
239. Gomi K, Yashima A, Iino F, Kanazashi M, Nagano T, Shibukawa N, Ohshima T, Maeda N, Arai T (2007). Drug Concentration in Inflamed Periodontal Tissues After Systemically Administered Azithromycin. *J Periodontol* 78:918-923.
 240. Hardy DJ, Hensey DM, Beyer JM, Vojtko C (1988). Comparative In Vitro Activities Of New 14-, 15-, And 16- membered Macrolides, (Edith J. McDonald) 1710-1719.
 241. Blandizzi C, Malizia T, Luppeti A (1999). Periodontal tissue disposition of azithromycin in patients affected by chronic inflammatory periodontal diseases. *J Periodontol* 70: 960-966.
 242. Oteo A, Herrera D, Figuero E, O'Connor A, Gonzalez I, Sanz M (2010). Azithromycin as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of Porphyromonas gingivalis associated periodontitis: a pilot study. *J Clin Periodontol* 10: 1-11.
 243. Foulds G, Shepard RM, Johnson RB (1990). The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissues. *J Antimicrob Chemother* 25:73–82.
 244. Lalak NJ, Morris DL (1993). Azithromycin clinical pharmacokinetics. *Clinical Pharmacokinetics* 25:370–374.
 245. Amsden GW (2001). Advanced-generation macrolides: tissue-directed antibiotics. *Int J Antimicrob Agents* 18:11-15.
 246. Lopez-Boado YS, Rubin BK (2008). Macrolides as immunomodulatory medications for the therapy of chronic lung diseases. *Curr Opin Pharmacol* 8:286–291.
 247. Shinkai M, Henke MO, Rubin BK (2008). Macrolide antibiotics as immunomodulatory medications: proposed mechanisms of action. *Pharmacol Ther* 117:393–405.
 248. Ozalp Dural EA (2002) Farmakoloji. Üçüncü baskı. İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı. İstanbul, 407-466.

249. Muller H, Holderrieth S, Burkhardt U, Hoffler U (2002). In vitro antimicrobial susceptibility of oral strains of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* to seven antibiotics. *J Clin Periodontol* 29:736–742.
250. Goldstein EJ, Citron DM, Merriam CV, Warren Y, Tyrrell K (1999). Activities of telithromycin compared to those of erythromycin, azithromycin, clarithromycin, roxithromycin, and other antimicrobial agents against unusual anaerobes. *Antimicrob Agents Chemother* 43:2801-2805
251. Pajukanta R (1993). In vitro antimicrobial susceptibility of *Porphyromonas gingivalis* to azithromycin, a novel macrolide. *Oral Microbiol Immunol* 8:325–326.
252. Haffajee AD, Patel M, Socransky SS (2008). Microbiological changes associated with four different periodontal therapies for the treatment of chronic periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 23:148–157.
253. Tamura A, Ara T, Imamura Y, Fujii T, Wang PL (2008). The effects of antibiotics on in vitro biofilm model of periodontal disease. *Eur J Med Res* 13:439–445.
254. Tamaoki J, Kadota J, Takizawa H (2004). Clinical implications of the immunomodulatory effects of macrolides. *Am J Med* 117:5–11.
255. Giamarellos-Bourboulis EJ (2008). Macrolides beyond the conventional antimicrobials: a class of potent immunomodulators. *Int J Antimicrob Agents* 31:12–20
256. McDonald PJ, Pruul H (1991). Phagocyte uptake and transport of azithromycin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 10: 828–833.
257. Schentag JJ, Ballow CH (1991). Tissue-directed pharmacokinetics. *Am J Med* 91:5–11.
258. Culic O, Erakovic V, Cepelak I (2002). Azithromycin modulates neutrophil function and circulating inflammatory mediators in healthy human subjects. *Eur J Pharmacol* 450:277–289.
259. Hodge S, Hodge G, Brozyna S, Jersmann H, Holmes M, Reynolds PN (2006). Azithromycin increases phagocytosis of apoptotic bronchial epithelial cells by alveolar macrophages. *Eur Respir J* 28:486–495.
260. Bosnar M, Bosnjak B, Cuzic S (2009). Azithromycin and clarithromycin inhibit

lipopolysaccharide-induced murine pulmonary neutrophilia mainly through effects on macrophage-derived granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukin-1beta. *J Pharmacol Exp Ther* 331:104–113.

261. Nicolis E, Pasetto M, Assael BM, Melotti P (2006). Anti-inflammatory effects of azithromycin in cystic fibrosis airway epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 350:977–982.
262. Murphy BS, Sundareshan V, Cory TJ, Hayes D Jr, Anstead MI, Feola DJ (2008). Azithromycin alters macrophage phenotype. *J Antimicrob Chemother* 61:554–560.
263. Cheung PS, Si EC, Hosseini K (2010). Antiinflammatory activity of azithromycin as measured by its NF-kappaB, inhibitory activity. *Ocul Immunol Inflamm* 18:32–37.
264. Smith SR, Foyle DM, Daniels J, Joyston-Bechal S, Smales FC, Sefton A (2002). A double-blind placebo-controlled trial of azithromycin as an adjunct to nonsurgical treatment of periodontitis in adults: clinical results. *J Clin Periodontol* 29: 54–61.
265. Mascarenhas P, Gapski R, Al-Shammari K, Hill R, Soehren S, Fenno JC, Giannobile WV, Wang HL (2005). Clinical Response of Azithromycin as an Adjunct to Non-Surgical Periodontal Therapy in Smokers. *J Periodontol* 76:426-436.
266. Gomi K, Yashima A, Nagano T, Kanazashi M, Maeda N, Arai T (2007). Effects of Full-Mouth Scaling and Root Planing in Conjunction With Systemically Administered Azithromycin. *J Periodontol* 78:422-429.
267. Ho W, Eubank T, Leblebicioglu B, Marsh C, Walters J (2010). Azithromycin Decreases Crevicular Fluid Volume and Mediator Content *J Dent Res* 89: 831-835.
268. Hirsch R (2010). Periodontal healing and bone regeneration in response to Azithromycin. *Australian Dental Journal* 55: 193–199
269. Gupta S, Jathal BS (1996). Lasers In Periodontics. *J Dent Sci* 2:12-14.
270. Reza F, Katayoun KAM, Farzaneh A, Nikoo T (2011). Principles in Contemporary Orthodontics Laser in Orthodontics 129-180.

271. Anderson, AM, Kao E, Gladwin M, Benli O, Ngan P (2002). The effects of argon laser irradiation on enamel decalcification: An in vivo study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 122:251-259
272. Israel M, Cobb CM, Rossmann JA, Spencer P (1997). The effects of CO₂, Nd:YAG and Er:YAG lasers with and without surface coolant on tooth root surfaces. An in vitro study. *Journal of Clinical Periodontology* 24, 595–602.
273. Crespi R, Cappare P, Toscanelli I, Gherlone E, Romanos GE (2007). Effects of Er:YAG laser compared to ultrasonic scaler in periodontal treatment: a 2-year follow-up split-mouth clinical study. *J Periodontol* 78:1195–1200.
274. Yiğit ŞC, Gürsel M (2007). Periodontolojide Laser. *SÜ Diş Hek Fak Derg* 16:67-73.
275. Pourzarandian A, Watanabe H, Ruwanpura S, Aoki A, Ishikawa I (2005). Effect of Low-Level Er:YAG Laser Irradiation on Cultured Human Gingival Fibroblasts. *J Periodontol* 76:187-193.
276. Walsh LJ (1997). The current status of low level laser therapy in dentistry. Soft tissue applications. *Australian Dental Journal* 42:247-54.
277. Mester E, Spy T, Sander N, Tito J (1971). Effect of Laser ray on wound healing. *Am J Sur* 122: 523-535
278. Parker S (2007). Laser-tissue interaction. *British Dental Journal* 202: 73-81.
279. Karu TI (2003). Low-Power Laser Therapy *Biomedical Photonics Handbook* 1-20.
280. Walsh LJ (2006). Low Level Laser Therapy. Professor Of Dental Science, School Of Dentistry, The University Of Queensland, Brisbane, Australia.
281. Fukuda TY, Jesus JF, Santos MG, Junior CC, Tanji MM, Plapler H (2010). Calibration of low-level laser therapy equipment. *Rev Bras Fisioter* 14:303-308.
282. Damante CA, Gregghi SLA, Sant'ana ACP, Passanezi E (2004). Clinical Evaluation of the Effects of Low intensity Laser (GaAlAs) on Wound Healing After Gingivoplasty in Humans. *J Appl Oral Sci* 12:133-6.

283. Ozcelik O, Haytac MC, Kunin A, Seydaoglu G (2008). Improved wound healing by low-level laser irradiation after gingivectomy operations: a controlled clinical pilot study. *J Clin Periodontol* 35: 250–254.
284. Yu W, Naim JO, Lanzafame RJ (1997). MD Effects of Photostimulation on Wound Healing in Diabetic Mice. *Lasers in Surgery and Medicine* 20:56–63.
285. Reddy GK, Stehno-Bittel L, Enwemeka CS (2001). Laser photostimulation accelerates wound healing in diabetic rats. *Wound Repair Regen* 9:248–255.
286. Medrado AR, Pugliese LS, Reis SR, Andrade ZA (2003). Influence of low level laser therapy on wound healing and its biological action upon myofibroblasts. *Lasers Surg Med* 32:239–244.
287. Saygun I, Karacay S, Serdar M, Ural AU, Sencimen M, Kurtis B (2007). Effects of laser irradiation on the release of basic fibroblast growth factor (bFGF), insulin like growth factor-1 (IGF-1), and receptor of IGF-1 (IGFBP3) from gingival fibroblasts. *Lasers Med Sci* 23:211–215.
288. Damante CA, Micheli GD, Miyagi SPH, Feist IS, Marques MM (2009). Effect of laser phototherapy on the release of fibroblast growth factors by human gingival fibroblasts. *Lasers Med Sci* 24:885–891.
289. Kim YD, Kim SS, Kim SJ, Kwon DW, Jeon ES, Son WS (2010). Low-level laser irradiation facilitates fibronectin and collagen type I turnover during tooth movement in rats. *Lasers Med Sci* 25:25–31.
290. Garcia VG, Fernandes LA, Almeida JM, Bosco AF, Nagata MJH, Martins TM, Okamoto T, Theodoro LH (2010). Comparison between laser therapy and non-surgical therapy for periodontitis in rats treated with dexamethasone. *Lasers Med Sci* 25:197–206.
291. Hakki S, Bozkurt SB (2011). Effects of different setting of diode laser on the mRNA expression of growth factors and type I collagen of human gingival fibroblasts. *Lasers Med Sci* 27(2):325-31.
292. Yaakobi T, Maltz L, Andoron U (1996). Promotion of bone repair in the cortical bone of the tibia in rats by low energy laser (He-Ne) irradiation. *Calcif Tissue Int* 59:297-300.

293. Kawasaki K, Shimizu N (2000). Effects of low-energy laser irradiation on bone remodeling during experimental tooth movement in rats. *Laser Surg Med* 26:282-291.
294. Altan BA, Sokucu O, Ozkut MM, Inan S (2012). Metrical and histological investigation of the effects of low-level laser therapy on orthodontic tooth movement. *Lasers Med Sci* 27:131-40.
295. Yoshida T, Yamaguchi M, Utsunomiya T, Kato M, Arai Y, Kaneda T, Yamamoto H, Kasai K (2009). Low-energy laser irradiation accelerates the velocity of tooth movement via stimulation of the alveolar bone remodeling. *Orthod Craniofac Res*. 12:289-98.
296. Kim YD, Kim SS, Hwang DS, Kim SG, Kwon YH, Shin SH, Kim UK, Kim JR, Chung IK (2007) Effect of low-level laser treatment after installation of dental titanium implant-immunohistochemical study of RANKL, RANK, OPG: an experimental study in rats. *Lasers Surg Med*. 39:441-50
297. Petri AD, Teixeira LN, Crippa GE, Beloti MM, de Oliveira PT, Rosa AL (2010). Effects of low-level laser therapy on human osteoblastic cells grown on titanium. *Braz Dent J* 21:491-8.
298. Yamaguchi M, Fujita S, Yoshida T, Oikawa K, Utsunomiya T, Yamamoto H, Kasai K (2007) Low-energy laser irradiation stimulates the tooth movement velocity via expression of M-CSF and c-fms. *Orthod Waves* 66:139–148
299. Youssef M, Ashkar S, Hamade E, Gutknecht N, Lampert F, Mir M (2008) The effect of low-level laser therapy during orthodontic movement: a preliminary study. *Lasers Med Sci* 23(1):27–33.
300. Loe H (1967). The gingival index, the plaque index and the retention index systems. *J Clin Periodontol* 38: 61-70
301. Saxer UP, Mühlemann HR (1975). Motivation and education. *SSO Schweiz Monatsschr Zahnheilkd* 85(9):905-19.
302. Caton J, Bleiden T, Ciancio S (2000). Treatment with Subantimicrobial Dose Doxycycline improves the efficacy of Scaling and Root planing in Patients with Adult Periodontitis. *J Periodontol* 71:521.
303. Merin RL (2006). Supportive Periodontal Treatment. Carranza's Clinical Periodontology 10. Edition. Ed: Carranza FA). China, 1194-1205

304. Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR (2006). Phase I periodontal therapy. Carranza's Clinical Periodontology 10. edition. (Ed: Carranza FA). China, 722-728.
305. Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR (2006). Phase II periodontal therapy. Carranza's Clinical Periodontology 10. edition. (Ed: Carranza FA). China, 881-887
306. Herrera D, Alonso B, León R, Roldán S, Sanz M (2008). Antimicrobial therapy in periodontitis: the use of systemic antimicrobials against the subgingival biofilm. J Clin Periodontol 35(8): 45-66.
307. Slots J, Jorgensen MG (2002). Effective, safe, practical and affordable periodontal antimicrobial therapy: where are we going, and are we there yet? Periodontol 2000 28: 298-312.
308. Slots J (2002). The search for effective, safe and affordable periodontal therapy. Periodontol 2000 28:9-11.
309. Sgolastra F, Gatto R, Petrucci A, Monaco A (2012). Effectiveness of Systemic Amoxicillin/Metronidazole as Adjunctive Therapy to Scaling and Root Planing in the Treatment of Chronic Periodontitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Periodontol 83(10):1257-69.
310. Vernal R, Chaparro A, Graumann R, Puente BJ, Valenzuela MA, Gamonal J (2004). Levels of cytokine receptor activator of nuclear factor kappaB ligand in gingival crevicular fluid in untreated chronic periodontitis patients. J Periodontol 75:1586–1591.
311. Buduneli N, Buduneli E, Kutukculer N (2009). Interleukin-17, RANKL and Osteoprotegerin Levels in Gingival Crevicular Fluid From Smoking and Non-Smoking Patients With Chronic Periodontitis During Initial Periodontal Treatment. Periodontol 80:1274-1280.
312. Bostanci N, Saygan B, Emingil G, Atilla G, Belibasakis GN (2011). Effect of periodontal treatment on receptor activator of NF-kB ligand and osteoprotegerin levels and ratio in gingival crevicular fluid. J Clin Periodontol 38: 428–433.
313. Baltacıoğlu E, Akalin FA, Alver A, Değer O, Karabulut E (2008). Protein carbonyl levels in serum and gingival crevicular fluid in patients with chronic periodontitis. Arch Oral Biol 53(8):716-22.
314. Layik M, Yamalik N, Caglayan F, Kiliç K, Etikan I, Eratalay K (2000). Analysis of human gingival tissue and gingival crevicular fluid beta-glucuronidase activity in specific periodontal diseases. J Periodontol 71(4):618-24.

315. Khosla S (2001). Minireview: the OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology* 142(12):5050-5.
316. Salvi GE, Lang NP (2005) Host response modulation in the management of periodontal diseases. *Journal of Clinical Periodontology* 6:108–129.
317. El-Sharkawy H, Aboelsaad N, Eliwa M, Darweesh M, Alshahat M, Kantarci A, Hasturk H, Van Dyke TE (2010) Adjunctive treatment of chronic periodontitis with daily dietary supplementation with omega-3 Fatty acids and low-dose aspirin. *J Periodontol* 81:1635-1643.
318. Rizzoli R, Yasothan U, Kirkpatrick P (2010). Denosumab. *Nature Reviews Drug Discovery* 9:591–592.

10. EKLER

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Agresif periodontitis, erken yaşlarda görülen, dişlerin çevresindeki dokuların hızlı bir şekilde yıkımına ve sonuçta diş kayıplarına neden olabilen inflamatuvar bir dişeti hastalığıdır. Bu hastalığın tedavisinde diş taşı temizliği ve kök yüzey düzleştirilmesi olarak bilinen mekanik tedavi esas olmakla birlikte, son yıllarda bazı antibiyotiklerin ve hücrel aktiviteyi arttırarak iyileşmeye yardımcı olduğu düşünülen düşük doz LASER tedavilerinin mekanik tedaviye yardımcı olarak başarılı sonuçlar verdiği çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir. Biz çalışmamızda yardımcı antibiyotik tedavisinin ve/veya düşük-düzy LASER uygulamalarının, iyileşmenin klinik sonuçlarını ve bu hastalıkta etkili olduğu düşünülen bazı değerleri (RANKL/OPG, IL-1 α) nasıl etkilediğini araştıracağız.

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

Bu çalışmaya dahil edilebilmeniz için 18-40 yaşları arasında bulunmak, sistemik bir hastalığa sahip olmamak, gebelik yada laktasyon (emzirme) dönemlerinde bulunmamak, son 6 ay içerisinde periodontal tedavi görmemiş ve antibiyotik kullanmamış olmak, düzenli olarak antiinflamatuvar ilaç kullanmıyor olmak ve sigara kullanmamak gibi koşullar aranmaktadır. Ayrıca kullanılacak olan antibiyotiğe karşı alerjinizin bulunmaması gerekmektedir..

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Çalışma kriterlerine uyan hastalara diş taşı temizliği yapılarak ağız hijyen eğitimi verilecek ve hastalar kontrol seansları ile takip edilecektir. Yeterli plak kontrolünün

sağlanması ardından hastalara lokal anestezi altında, daha derin periodontal dokuları kapsayan diş taşı temizlikleri ve kök yüzey düzleştirme işlemleri uygulanacaktır. Rastgele seçilecek olan bazı hastalara yardımcı tedavi olarak azitromisin isimli antibiyotik reçete edilecektir. Azitromisin tedavisi uygulanacak hastalardan rastgele seçilecek olan bir gruba ise ilave olarak düşük doz LASER uygulaması gerçekleştirilecektir. Tedavi öncesi ve sonrası klinik parametreler ile dişeti oluğu sıvısı, kan ve tükürükteki kemik yıkımından sorumlu molekül (RANKL/OPG, IL-1 α) düzeylerini karşılaştırmak için başlangıçta ve tedaviden sonraki 1. ve 3. aylarda klinik ölçümler yapılacak, diş eti oluğu sıvısı, kan ve tükürük örnekleri alınacaktır.

(Araştırmada gönüllüye uygulanacak tedaviler/(varsa invaziv girişimler belirtilerek) yöntemler hastanın anlayabileceği şekilde anlatılmalıdır.)

SORUMLULUKLARIM NEDİR?

Araştırma ile ilgili olarak çalışma doktorunuzun size söylemiş olduğu ziyaret tarihlerine/kurallara uymaya istekli olmalısınız. Çalışma ilacını size söylenen şekilde almanız çok önemlidir. uygulama süresi boyunca hiçbir ilaç kullanmama ancak zorunlu olarak ilaç almak durumunda kalındığında mutlaka sorumlu araştırmacıyı bilgilendirme, uygulanan tedavi şemasına özen gösterme, araştırmacının önerilerine uyma, doktorunuza çalışma dışında kullandığınız ilaçları bildirmeniz sizin sorumluluklarınızdır *(örn., ilaç kutularını getirme, vb.)*. Bu koşullara uymadığınız durumlarda araştırmacı sizi uygulama dışı bırakabilme yetkisine sahiptir.

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 100 'dür.

KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre ortalama 4 aydır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

Periodontolojideki son gelişmeler, özellikle şiddetli periodontal yıkımın gözlendiği ve tedavisi oldukça zor ve zahmetli olan agresif periodontitiste, çeşitli cerrahi olmayan tedavi yaklaşımlarının kombine kullanılmasının yararlı olabileceğini işaret etmektedir. Bu nedenle bu hastalık grubunda, faz-1 periodontal tedavi kapsamında uygulanan mekanik tedavi, düşük düzey LASER ve/veya azitromisin kombinasyonu alternatif ve başarılı bir tedavi seçeneği olabilir. Bu nedenle, bu araştırmada sizin için beklenen

yararlar, düşük doz LASER uygulaması ve/veya azitromisin tedavisinin lokal ve sistemik RANKL/OPG oranı ve IL-1 α düzeylerine ve dolayısıyla dişleri destekleyen kemik dokusu üzerine olumlu etkisinin hastalığın kontrol altına alınma olasılığını arttırması şeklinde özetlenebilir.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

Size bu araştırmada mekanik tedaviye ilave olarak azitromisin verilecektir. Düşük yan etki insidansı ile iyi tolere edilen bu ilaç/uygulama ile ilgili gözlenebilecek istenmeyen etkiler arasında bulantı, kusma/diyare, kaşıntı, döküntü, gibi alerjik reaksiyonlar sayılabilir. Yine uzun süreli tedavi sonrası ortaya çıkan bulgular arasında nadiren görülen eritema multiforme, Steven Johnson Sendromu gibi deri reaksiyonları sayılabilir. Kan alma işlemi ile ilgili riskler arasında bayılma, ağrı ve/veya morarma sayılabilir. Ender durumlarda iğne deliğinin yerinde enfeksiyon ya da küçük bir kan pıhtısı olabilir. Olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızdan alınacaktır.

GEBELİK

Azitromisinin doğmamış fetus ya da anne sütü emen çocuk için riskleri bilinmemektedir. Gebe ya da çocuk emziren kadınlar bu çalışmaya katılamazlar. En iyisi gebe olmadığınızdan ve çalışma boyunca gebe kalmamaya niyetli olduğunuzdan emin olmalısınız. Çocuk doğurma potansiyeliniz varsa çalışma doktoru sizinle uygun doğum kontrol yöntemlerini konuşacaktır. Çalışma sırasında gebe kaldığınızdan şüphelenirseniz, hemen çalışma doktoruna haber vermelisiniz. Gebe iseniz izniniz alınmadan araştırmadan çıkarılacaksınız. (Varsa, embriyo, fetus veya anne sütü ile beslenen yenidoğan için tahmin edilebilir riskler veya uygunsuzluklar; gerekiyorsa gebe kalınmaması yönünde uyarı ve bu çalışma için kabul edilebilir gebelikten korunma yöntemleri koyu renkte yazılmalıdır)

ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCALI OLDUĞU BİLİNER İLAÇLAR/BESİNLER NELERDİR?

Çalışma süresince birlikte kullanımının sakıncalı olduğu ilaç, antasitlerdir.

İLACIN SAKLAMA KOŞULLARI: 30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?

Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilecek olan değerlendirmede osteoporoz tanısı konulması halinde, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız, gebe kalmanız veya çalışma ilacı ile ilgili bir yan etkiye maruz kalmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle doktorunuz sizin izniniz olmadan sizi çalışmadan çıkarabilir.

DİĞER TEDAVİLER NELERDİR?

Alternatif tedavi seçeneği olarak antibiyotik/LASER kullanmadan yalnızca mekanik tedavi uygulanabilir.

HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK/SORUMLULUK KİMDEDİR VE NE YAPILACAKTIR?

Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bu durumun tedavisi sorumlu araştırmacı tarafından yapılacak, ortaya çıkan masraflar Sosyal Güvenlik Kurumu ve sorumlu araştırmacı Malike Aslan KEHRİBAR tarafından karşılanacaktır. Uygulama sırasında gelişebilecek herhangi bir hasara karşı (ölüm/sakatlanma dahil) güvence altına alınmaktasınız, oluşabilecek hasar size tarafımızdan yapılan sigorta ile tazmin edilecektir (Sağlık Bakanlığı'ndan izin alınması gerekli olmayan araştırmalar için zorunlu değildir).

YENİ BULGULAR

Araştırma sürecinde yapılan tedavi/uygulamaya yönelik sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Uygulama süresi boyunca, zorunlu olarak araştırma dışı ilaç almak durumunda kaldığınızda Sorumlu Araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 05069218937 no.lu telefondan Dt. Malike Aslan Kehribar'a başvurabilirsiniz.

ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR ?

Çalışmayı destekleyen kurum Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi Koordinasyon Birimi'dir.

ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır. Araştırmacı, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle isteğiniz dışında ancak bilginiz dahilinde sizi araştırmadan çıkarabilir. Bu durumda da sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır.

Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilecektir.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz (tedavinin gizli olması

durumunda, gönüllüye kendine ait tıbbi bilgilere ancak verilerin analizinden sonra ulaşabileceği bildirilmelidir).

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 5 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

ARAŞTIRMA EKİBİ DIŞINDAN YETKİN BİR HEKİM		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		

RIZA ALMA İŞLEMİNE BAŞINDAN SONUNA KADAR GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIKLIK EDEN KURULUŞ GÖREVLİSİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		

“BU KISIM YALNIZCA BAYAN GÖNÜLLÜLER TARAFINDAN DOLDURULACAKTIR”

Dt.Malike Aslan KEHRİBAR tarafından, araştırılmakta olan yeni bir ilacı alacağım ve bu ilacın gebelik durumunda özellikle ilk 3 ayda bebeğin organ gelişimi sırasında zararlı olabileceği nedeni ile klinik araştırma süresince gebe kalmamam gerektiği bana etraflıca açıklandı. Bu nedenle,

- Gebeysem ya da gebe kalmış olabileceğimi düşünüyorsam,
- Adet görmezsem ya da adetim gecikirse ya da normal adet düzenimde bir değişiklik (örneğin adet sırasında fazla kanama veya iki adet dönemi arası kanama) olursa,
- Doğum kontrol yöntemimi değiştirir ya da değiştirmeyi planlarsam,
- Ya da araştırma ilacı dışında herhangi bir ilacı kullanmak zorunda kalırsam

mutlaka Dt. Malike Aslan KEHRİBAR 'a haber vermemin gerekli olduğunu biliyorum.

BAYAN GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		

11. ETİK KURUL ONAYI

T.C. KARADENİZ
TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ KLİNİK
ARAŞTIRMALAR
ETİK KURUL BAŞKANLIĞI



KARADENİZ
TECHNICAL UNIVERSITY
FACULTY OF MEDICINE
ETHIC COUNCIL

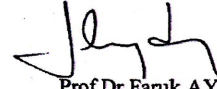
Sayı:B302KTÜ0200000/ 324
Konu:

Tarih:22/03/2012

Sayın; Doç.Dr.Esra BALTACIOĞLU
Periodontoloji ABD

“Generalize Agresif Periodontitisli Bireylerde Düşük-Düzey LASER Uygulamasının ve/veya Azitromisin Tedavisinin Serum, Tükürük ve Dişeti Oluğu Sıvısı RANKL/OPG Oranı ve IL-1α Düzeylerine Etkisinin Değerlendirilmesi” başlıklı etik kurul 2012/7 no’lu tez çalışmasının raportör ve etik kurul görüşleri doğrultusunda; tıbbi etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilginizi ve gereğini rica ederim.


Prof.Dr.Faruk AYDIN
Etik Kurul Başkanı

Eki : 1 onay belgesi



KTÜ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Generalize Agresif Periodontitisli Bireylerde Düşük-Düzye LASER Uygulamasının ve/veya Azitromisin Tedavisinin Serum, Tükürük ve Dişeti Oluğu Sıvısı RANKL/OPG Oranı ve IL-1α Düzeylerine Etkisinin Değerlendirilmesi"			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	2012/7			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Esra BALTACIOĞLU			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Periodontoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	KTÜ Diş Hekimliği Fakültesi			
	TEZ SAHİBİ VE DİĞER ARAŞTIRICILAR UNVANI/ADI/SOYADI	Arş.Gör.Dt.Malike ASLAN KEHRİBAR, Doç.Dr.Ahmet ALVER, Öğr.Gör.Dr.Fulya BALABAN YÜCESAN, Y.Doç.Dr.Murat KARKUCAK			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☒			
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon	☐			
	Yüksek Doz Araştırması	☐			
	DİĞER İSE BELİRTİNİZ				
	UZMANLIK TEZİ ☒	AKADEMİK AMAÇLI ☐			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	Belge Adı		Açıklama	
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	☐		
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BIYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	☐		
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		



Sayfa 1

KTÜ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

KARAR BİLGİLERİ	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	Diğer:	☐	
	Karar No: 3	Tarih: 05/03/2012	
Doç.Dr.Esra BALTACIOĞLU'nun sorumluluğunda yapılması tasarlanan Arş.Gör.Dr.Malike A. KEHRİBAR'a ait "Generalize Agresif Periodontitisli Bireylerde Düşük-Düzye LASER Uygulamasının ve/veya Azitromisin Tedavisinin Serum, Tükürük ve Dişeti Oluğu Sıvısı RANKL/OPG Oranı ve IL-1a Düzeylerine Etkisinin Değerlendirilmesi" başlıklı 2012/7 no'lu yukarıda bilgileri verilen tez klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üyelerinin Oybirliği ile karar verilmiştir.			

KTÜ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU ONAY BELGESİ	
ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr.Faruk AYDIN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	İlişki *	Katılım **	İmza
Prof.Dr.Faruk AYDIN Başkan:	Tıbbi Mikrobiyoloji	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	İzinli
Prof.Dr.Gamze ÇAN Başkan Yrd.	Halk Sağlığı	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.S.Caner KARAHAN Üye:	Tıbbi Biyokimya	Özel Yıldızlı Güven Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	İzinli
Prof.Dr.Ümit ÇOBANOĞLU Üye:	Patoloji	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Yüksel ALIYAZICIOĞLU Üye:	Tıbbi Biyokimya	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	İzinli
Doç.Dr.S. Murat KESİM Raporör:	Farmakoloji	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr.Hülya ULUSOY Üye:	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	İzinli
Doç.Dr.Hafız AYDIN Üye:	Ortopedi ve Travmatoloji	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr. Murat LİVAOĞLU Üye:	Plastik, Rekons. ve Estetik Cer.	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr. Ahmet TIRYAKI Üye:	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	İzinli
Doç.Dr.Gülay KARAGÜZEL Üye:	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr.Fatih Mehmet GÖKÇE Üye:	Fizyoloji	Rize Üniv. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Mirac ÇELİK Üye:	Hukuk	KTÜ Hukuk Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Tufan SAĞLAM Üye:	Sağlık mesleği mensubu olmayan üye	Serbest (Tekstil Mühendisi)	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

* :Araştırma ile İlişki



Sayfa 2

12. ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

T.C. Kimlik No : 15623136692
Soyadı, Adı : ASLAN KEHRİBAR, Malike
Uyruğu : T.C.
Doğum tarihi ve yeri : 22.01.1986 / Giresun
Medeni hali : Evli
Telefon : 05069218937
E-Posta : malikeaslan@hotmail.com
Yazışma adresi : KTÜ Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji AD TRB

EĞİTİM BİLGİLERİ

Derece	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet yılı
Lisans ve Y. Lisans	İSTANBUL Üniv. Diş Hekimliği Fak.	2008
Lise	Gümüşhane Mareşal Çakmak And. Öğr. Lisesi	2003

AKADEMİK / MESLEKİ DENEYİMİ

Görevi	Kurum	Süre
Araş. Gör.	KTÜ Diş Hekimliği Fak Periodontoloji AD	2008-Halen

YABANCI DİL

İngilizce

UZMANLIK ALANI

Periodontoloji

YAYINLAR / BİLDİRİLER

A. Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler :

A1. Baltacıoğlu E, Aslan M, Saraç Ö, Saybak A, Yuva P (2011). Analysis of clinical results of systemic antimicrobials combined with nonsurgical periodontal treatment for generalized aggressive periodontitis: a pilot study. J Can Dent Assoc 77: b97.

A2. Baltacıoğlu E, M. Aslan Kehribar, P. Yuva, Ö. Saraç Atagün, G. Aydın, N. Bağış, B. Bağış (2012). Assessment of Clinical and Periodontal Conditions of Patients Suffering Chronic Kidney Failure before Kidney Transplantation. The Internet Journal of Dental Science ISSN: 1937-8238.

B. Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında (Proceedings) basılan bildiriler :

B1. Baltacıoğlu E, Aslan Kehribar M, Göker (Yuva) P, Saraç Atagün Ö, Alver A, Kahraman C, Karabulut E (2012). Relationship between total oxidant status and bone resorption markers in serum and gingival crevicular fluid in patients with periodontitis. J Clin Periodontol 39(13): 89.

B2. Baltacıoğlu E, Aslan Kehribar M, Göker (Yuva) P, Saraç Atagün Ö, Alver A, Aydın G, Karabulut E, Akalın A (2012). Protein Carbonyl Levels in Serum, Saliva and Gingival Crevicular Fluid in Chronic and Aggressive Periodontitis Patients. J Clin Periodontol 39(13): 258.

B3. Saraç Atagün Ö, Baltacıoğlu E, Göker (Yuva) P, Alver A, Balaban Yücesan F, Aslan Kehribar M, Aydın G (2012). Effect of smoking on total antioxidant capacity, total oxidant status and lipid peroxidation levels in serum and saliva in patients with chronic periodontitis. J Clin Periodontol 39(13): 272.

B4. Baltacıoğlu E, Bağış B, Korkmaz FM, Yuva P, Aslan Kehribar M, Aydın G, Yılmaz M. Evaluation of peri-implant plastic surgery approaches after implant. Journal of Periodontal Research, AADR, Seattle, 2013.

C. Ulusal hakemli dergilerde yayımlanan makaleler :

C1. Baltacıoğlu E, Aslan Kehribar M, Saraç Ö, Saybak A, Yuva P, Aydın G, Bağış B Siklosporine bağlı dişeti büyümelerinin tedavisi. Atatürk Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi, kabul edildi.

D. Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler :

D1. Baltacıoğlu, E., M. Aslan, Ö. Saraç, A. Şaybak, P. Yuva, “Generalize agresif periodontitisin cerrahi-olmayan tedavisinde sistemik antimikrobiyal yaklaşımların klinik etkinliğinin incelenmesi”, 39. Periodontoloji Bilimsel Kongresi, Ankara, 2009.

D2. Şaybak, A., M. Aslan, P. Yuva, Ö. Saraç, O. Köse, E. Baltacıoğlu, “Böbrek transplantasyonu uygulanacak kronik böbrek yetmezliği hastalarının klinik ve periodontal durumlarının değerlendirilmesi”, 39. Periodontoloji Bilimsel Kongresi, Ankara, 2009.

D3. Baltacıoğlu, E., P. Yuva, Ö. Saraç, M. Aslan, “Siklosporine bağlı dişeti büyümelerinin periodontal tedavisi: Olgu Serisi”, 39. Periodontoloji Bilimsel Kongresi, Ankara, 2009.

D4. Saraç, Ö., E. Baltacıoğlu, P. Yuva, M. Aslan, “Kronik periodontitisli bireylerde sigara kullanımının cerrahi olmayan periodontal tedavinin klinik sonuçları üzerindeki etkisi”, 40. Periodontoloji Bilimsel Kongresi, İzmir, 2010.

D5. Baltacıoğlu, E., M Sönmez, Ö Saraç Atagün, M Aslan Kehribar. “Tip I Von-Willebrand Hastalığı ve Periodontal Yaklaşım” 40. Periodontoloji Bilimsel Kongresi, İzmir, 2010.

D6. Baltacıoğlu, E., P. Göker (Yuva), Ö. Saraç Atagün, M. Aslan Kehribar ; B. Bağış, S. H. Altuntaş, E Baltacıoğlu, “İmplant çevresi sert ve yumuşak doku defektlerinin tedavisinde, rejeneratif ve plastik periodontal cerrahi yaklaşımlarının kombine uygulanması” 41. Periodontoloji Bilimsel Kongresi, İstanbul, 2011.

D7. Saraç Atagün, Ö., E. Baltacıoğlu, A. Alver, F. Balaban Yücesan, P. Göker (Yuva), C. Kahraman, M. Aslan Kehribar, G. Aydın, “Kronik periodontitisli bireylerde sigara kullanımının oksidatif stres parametreleri üzerindeki etkisinin incelenmesi” 41. Periodontoloji Bilimsel Kongresi, İstanbul, 2011.

D8. Baltacıoğlu, E., P. Göker (Yuva), Ö. Saraç Atagün, M. Aslan Kehribar, G. Aydın, E. Ercan, ”OLGU SUNUMU: Ortodontik tedaviye bağlı meydana gelen generalize dişeti çekilmelerinde endodontik tedavi ile kombine plastik periodontal cerrahi yaklaşım” 41. Periodontoloji Bilimsel Kongresi, İstanbul, 2011.

D9. Aslan Kehribar M., E. Baltacıoğlu, , Ö Saraç Atagün, G. Aydın, C Uysal, “OLGU SUNUMU: Ortodontik tedaviye bağlı meydana gelen diş eti büyümesinin cerrahi ve

cerrahi olmayan yaklaşımlarla tedavisi” 41. Periodontoloji Bilimsel Kongresi, İstanbul, 2011.

D10. Baltacıoğlu E., M. Aslan Kehribar, SM. Ateş, Ö. Saraç Atagün, B. Bağış, “OLGU SUNUMU: İnvazif duktal karsinomalı bir hastanın oral rehabilitasyonu” 41. Periodontoloji Bilimsel Kongresi, İstanbul, 2011.

D11. Baltacıoğlu E., G. Aydın, P. Yuva, M. Aslan Kehribar, M. Yılmaz, C. Uzun, “İmplant uygulaması ile ilişkili Oro-antral perforasyonun rejeneratif ve plastik periodontal cerrahi kombinasyonu ile tedavisi” 42. Periodontoloji Bilimsel Kongresi, Ankara, 2012.

D12. Baltacıoğlu E., B. Bağış, A. Arslan, M. Aslan Kehribar, P. Yuva G. Aydın, M. Yılmaz, “İmplant cerrahisi sonrası mandibulanın avasküler nekrozunda peri-implant plastik cerrahi ve hiperbarik oksijen tedavisinin etkisi” 42. Periodontoloji Bilimsel Kongresi, Ankara, 2012.

D13. Baltacıoğlu E., M Sönmez, M Aslan Kehribar, P. Yuva, G. Aydın, M. Yılmaz, “Tip I Von-Willebrand Hastalığı ve Periodontal Yaklaşımın iki yıllık takip sonuçları” 42. Periodontoloji Bilimsel Kongresi, Ankara, 2012.

D14. Aslan Kehribar M., E. Baltacıoğlu, SM. Ateş, Ö. Saraç Atagün, P. Yuva G. Aydın, M. Yılmaz, “Sklerodermanın Oral Rehabilitasyonu” 42. Periodontoloji Bilimsel Kongresi, Ankara, 2012.

D15. Baltacıoğlu E., F. Korkmaz, B. Bağış, A. Pampu, P. Yuva, M. Aslan Kehribar, Ö. Saraç Atagün, “ Serbest diş eti grefti ve horizontal ridge augmentasyonu işlemlerini takiben papil rejenerasyon tekniği ve oral implant uygulaması” 42. Periodontoloji Bilimsel Kongresi, Ankara, 2012.

D16. Baltacıoğlu E., F. Korkmaz, B. Bağış, P. Yuva, M. Aslan Kehribar, G. Aydın, M. Yılmaz, “İmplant cerrahisi sonrası posterior bölgedeki mukogingival stresin eliminasyonunda modifiye serbest diş eti grefti tekniklerinin klinik sonuçlarının incelenmesi” 42. Periodontoloji Bilimsel Kongresi, Ankara, 2012.

D17. Baltacıoğlu E., M. Aslan Kehribar, P. Yuva, S. Ustaömer, G. Aydın, M. Yılmaz, “Mesnetsiz kretin apikale pozisyone flap ile tedavisi ve protetik rehabilitasyon” 42. Periodontoloji Bilimsel Kongresi, Ankara, 2012.

D18. Yuva P., E. Baltacıoğlu, A. Alver, F. Balaban Yücesan, F. Kardiye, Ö. Saraç Atagün, M. Aslan Kehribar. Kronik Periodontitisli Bireylerde Metronidazol + Amoksisilin Tedavisinin Serum ve Tükürük Total Antioksidan Kapasite Ve Süperoksit Dismutaz Enzim Aktivite Düzeylerine Etkisi. 42. Periodontoloji Bilimsel Kongresi. Ankara, 2012.