



T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**980 nm DİYOT LAZERİN PERİODONTAL TEDAVİYE ETKİSİNİN
KLİNİK VE BİYOKİMYASAL OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dt. Hasan GÜNDOĞAR
DOKTORA TEZİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Kemal ÜSTÜN

ORTAK TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet YALIM

Gaziantep
2014

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**980 nm DİYOT LAZERİN PERİODONTAL TEDAVİYE ETKİSİNİN KLİNİK
VE BİYOKİMYASAL OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dt. Hasan GÜNDOĞAR

Tez Savunma Tarihi: 21. 11. 2014
Sağlık Bilimleri Enstitü Onayı

Prof. Dr. Mehmet TARAKÇIOĞLU
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez çalışmasının bir 'Doktora' derecesi için uygun ve yeterli olduğunu onaylıyorum.

Doç. Dr. Kamile ERCİYAS
Periodontoloji Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir 'Doktora' tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Kemal ÜSTÜN
Tez Danışmanı

Prof. Dr. Mehmet YALIM
Ortak Tez Danışmanı

Bu tez tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir 'Doktora' tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

Prof. Dr. Mehmet YALIM

Prof. Dr. Nilgün Özlem ALPTEKİN

Doç. Dr. Kamile ERCİYAS

Doç. Dr. Kemal ÜSTÜN

Yrd. Doç. Dr. A. Semih ÖZSEVİK

İmzası

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışının olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışının olmadığı beyan ederim.

Kasım 2014

Dt. Hasan GÜNDOĞAR

İTHAF

*Akademik hayat için beni her zaman cesaretlendiren
Babam'a*

TEŞEKKÜR

Bilgisini esirgemeyerek bana her konuda yardımcı olan, destek veren ve kendisinden hem klinik hem de akademik hayat noktasında çok şey öğrendiğim sayın hocam

Prof. Dr. Mehmet YALIM'a;

Bilgi, görüş ve tecrübelerini paylaşmaktan çekinmeyen, tez sürecinde her türlü sorunda yanımda olan sevgili hocam ve anabilim dalı başkanı

Doç. Dr. Kamile ERCİYAS'a

Tezimin başlangıç aşamalarında beni yönlendiren ve yol gösteren sayın hocam

Doç. Dr. Ufuk SEZER' e;

Gazi Üniversitesi Periodontoloji AD. rotasyon dönemimde bilgi ve görüşlerini paylaşmaktan çekinmeyen değerli hocam

Doç. Dr. Ahu URAZ'a

Tezimin biyokimyasal analizlerinde bana yardımcı olan sayın

Doç. Dr. Yasemin BASKIN ve Mahdi AKBARPOUR'a

Tezimin istatistiksel analizlerini yapan sayın hocam

Doç. Dr. Seval KUL' a;

Tez çalışmam süresince her ihtiyaç duyduğumda yanımda olan ***asistan arkadaşlarıma;***

Doktora eğitimim süresince arkamda olduklarını hissettiğim ve eğitimim için her türlü fedakarlığı yapan değerli aileme;

Tüm akademik hayatım boyunca yanımda olan ve olacağını hissettiren eşim

Dt. Zübeyde UÇAR GÜNDOĞAR'a ve kızım ***Mirace'ye***

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez, Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi Komisyonu Başkanlığı tarafından DHF. 12. 09 proje no ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

SİMGE ve KISALTMALAR	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
TABLolar LİSTESİ	xi
ÖZET	1
ABSTRACT.....	2
1 GİRİŞ ve AMAÇ	3
2 GENEL BİLGİLER	4
2.1 Periodontal Hastalıklar	4
2.1.1 Periodontal Hastalıkların Sınıflandırılması	4
2.2 Kronik Periodontitis	5
2.2.1 Periodontal Hastalıkların İmmünopatolojisi.....	6
2.2.2 Kronik Periodontitiste Mikrobiyal Dental Plağa Karşı İmmün Sistem Yanıtı.....	8
2.2.3 Kronik Periodontitiste Tedavi Yaklaşımları.....	15
2.3 Periodontal Yara İyileşmesi	16
2.3.1 Cerrahisiz periodontal tedavi Sonrası Yara İyileşmesi	18
2.3.2 Yara İyileşmesinde Sitokinler ve Kemokinlerin Önemi.....	19
2.3.3 Yara İyileşmesinde Büyüme Faktörlerinin Rolü	20
2.4 Lazerler	24
2.4.1 Tanım ve Tarihçe.....	24
2.4.2 Lazer Fiziği.....	25
2.4.3 Düşük Doz Lazer uygulaması ve Biyostimülasyon.....	30
2.4.4 Periodontolojide Düşük Doz Lazer Uygulamaları	33
3 GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1 Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri	35
3.2 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	35
3.3 Periodontal Değerlendirme	36
3.4 Araştırma Grupları.....	37
3.4.1 Tedavi Protokolü	37
3.5 Biyokimyasal Analizler	40
3.5.1 Dişeti Oluğu Sıvısı Örneklerinin Toplanması ve Miktarlarının ölçülmesi	40
3.5.2 Dişeti Oluğu Sıvısı Örneklerinin Analiz İçin Hazırlanması.....	40

3.5.3	Dışeti Oluğu Sıvısı Örneklerinin Biyokimyasal Analizi	41
3.5.4	İstatistiksel Analizler	44
4	BULGULAR	45
4.1	Demografik Bulgular	45
4.2	Klinik Bulgular	45
4.2.1	Sondalama cep derinliği (SCD) verilerinin değerlendirilmesi	46
4.2.2	Klinik ataşman seviyesi (KAS) verilerinin değerlendirilmesi.....	47
4.2.3	Plak indeksi (PI) verilerinin değerlendirilmesi.....	48
4.2.4	Gingival indeks (GI) verilerinin değerlendirilmesi	49
4.2.5	Dışeti Oluğu Sıvısı Hacmi verilerinin değerlendirilmesi	50
4.3	Biyokimyasal Bulgular	51
4.3.1	Dışeti Oluğu Sıvısı IL-1 β Verilerinin Değerlendirilmesi.....	52
4.3.2	Dışeti Oluğu Sıvısı IL-1-Ra verilerinin değerlendirilmesi	53
4.3.3	Dışeti Oluğu Sıvısı IL-2 verilerinin değerlendirilmesi.....	54
4.3.4	Dışeti Oluğu Sıvısı IL-4 verilerinin değerlendirilmesi.....	55
4.3.5	Dışeti Oluğu Sıvısı IL-5 verilerinin değerlendirilmesi.....	56
4.3.6	Dışeti Oluğu Sıvısı IL-6 verilerinin değerlendirilmesi.....	57
4.3.7	Dışeti Oluğu Sıvısı IL-7 verilerinin değerlendirilmesi.....	58
4.3.8	Dışeti Oluğu Sıvısı IL-8 verilerinin değerlendirilmesi.....	59
4.3.9	Dışeti Oluğu Sıvısı IL-9 verilerinin değerlendirilmesi.....	60
4.3.10	Dışeti Oluğu Sıvısı IL-10 verilerinin değerlendirilmesi	61
4.3.11	Dışeti Oluğu Sıvısı IL-12 verilerinin değerlendirilmesi	62
4.3.12	Dışeti Oluğu Sıvısı IL-13 verilerinin değerlendirilmesi	63
4.3.13	Dışeti Oluğu Sıvısı IL-15 verilerinin değerlendirilmesi	64
4.3.14	Dışeti Oluğu Sıvısı IL-17 verilerinin değerlendirilmesi	65
4.3.15	Dışeti Oluğu Sıvısı Eotaxin verilerinin değerlendirilmesi	66
4.3.16	Dışeti Oluğu Sıvısı FGF-b verilerinin değerlendirilmesi	67
4.3.17	Dışeti Oluğu Sıvısı G-CSF verilerinin değerlendirilmesi	68
4.3.18	Dışeti Oluğu Sıvısı GM-CSF verilerinin değerlendirilmesi.....	69
4.3.19	Dışeti Oluğu Sıvısı IP-10 verilerinin değerlendirilmesi.....	70
4.3.20	Dışeti Oluğu Sıvısı MIP-1 α verilerinin değerlendirilmesi.....	71
4.3.21	Dışeti Oluğu Sıvısı MIP-1 β verilerinin değerlendirilmesi	72
4.3.22	Dışeti Oluğu Sıvısı PDGF verilerinin değerlendirilmesi	73
4.3.23	Dışeti Oluğu Sıvısı RANTES verilerinin değerlendirilmesi	74
4.3.24	Dışeti Oluğu Sıvısı TNF- α verilerinin değerlendirilmesi	75
4.3.25	Dışeti Oluğu Sıvısı VEGF verilerinin değerlendirilmesi	76

4.3.26	Dışeti Oluğu Sıvısı IFN- γ verilerinin değerlendirilmesi	77
4.3.27	Dışeti Oluğu Sıvısı MCP-1 verilerinin değerlendirilmesi	78
5	TARTIŞMA	79
5.1	Araştırma Dizaynı ve Yöntem	79
5.2	Kullanılan Ölçme ve Değerlendirme Yöntemleri	80
5.2.1	Periodontal Değerlendirme Yöntemleri	80
5.2.2	Dışeti Oluğu Sıvısı Toplama ve Ölçme Yöntemi	81
5.2.3	Dışeti Oluğu Sıvısı Biyokimyasal Değerlendirme Yöntemi	81
5.3	Periodontal Değerlendirme Bulguları	82
5.4	Biyokimyasal Bulgular	84
6	SONUÇ ve ÖNERİLER	94
7	KAYNAKLAR	96
EKLER	105	
EK-1	Aydınlatılmış Onam Formu	105
EK-2	Etik Kurul Onayı	108
EK-3	ÖZGEÇMİŞ	110

SİMGE ve KISALTMALAR

CPT	Cerrahisiz periodontal tedavi
DDLT	Düşük doz lazer tedavisi
DOS	Dişeti oluğu sıvısı
Eotaxin	Eozinofil için kemoatraktan protein “eosinophil chemotactic protein”
FGF	fibroblast büyüme faktörü “fibroblast growth factor”
ELISA	Enzim bağlı immün yöntem “enzyme linked immunoassay”
Gİ	Gingival İndeks
G-CSF	granülosit koloni sitimüle edici faktör “granulocyte-macrophage stimulating factor” (GM-CSF)
GM-CSF	granülosit-makrofaj koloni sitimüle edici faktör “granulocyte-macrophage stimulating factor” (GM-CSF)
IL	İnterlökin
IP	İnterferon gamanın uyardığı protein “interferon-gamma-induced protein (IP)
KAS	Klinik ataşman seviyesi
MCP-1 protein”	Monosit kemoatraktant protein-1 “monocyte chemoattractant protein”
MIP	Makrofaj enflamatuvar protein “macrophage-inflammatory protein”
MMP	Matriks metalloproteinaz “matrix metalloproteinase”
NK	Doğal öldürücü hücre “natural killer
PI	Plak indeksi
PDGF	Trombosit kaynaklı büyüme faktörü “platelet derived growth factor” ()
PMNL	Polimorfonükleer lökosit “polymorphonuclear leukocyte”
RANTES	Normal T hücre ekspresyon ve salgılanmasının düzenlenmesi “regulated on activation, normal T cell expressed and secreted”
rpm	Dakikadaki devir sayısı “rotation per minute”
Ra	Reseptör antagonisti “receptor antagonist”
SCD	Sondalama cep derinliği
SKİ	Sondalamada kanama indeksi
TLR	Toll-like reseptör
TNF	Tümör nekroz faktör “tumor necrosis factor”
Th	Yardımcı T “T helper” hücre
T _{reg}	Düzenleyici T “T regulator” hücre

VEGF

Vasküler endotelyal büyüme faktörü “vascular endothelial growth factor” (VEGF)

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2-1: Periodontal Hastalıkta Hücre ve Sitokin İlişkisi [4, 23].....	14
Şekil 2-3: Yara İyileşme Fazları	17
Şekil 4-1: Sondalama Cep Derinliği Verilerinin Tedavi Zamanlarına Göre Değişimi... 46	
Şekil 4-2: Klinik ataşman seviyesinin Tedavi Zamanlarına Göre Değişimi	47
Şekil 4-3: Plak İndeksi Verilerinin Tedavi Zamanlarına Göre Değişimi	48
Şekil 4-4: Gingival İndeks Verilerinin Tedavi Zamanlarına Göre Değişimi.....	49
Şekil 4-5: Dişeti Oluğu Sıvısı Hacminin Zamana Göre Değişimi.....	50
Şekil 4-6: IL-1 β Total Miktarının Zamana Göre Değişim Grafiği	52
Şekil 4-7: IL-1Ra Total Miktarlarının Zamana Göre Değişimi.....	53
Şekil 4-8: IL-2 Total Miktarının Zamana Göre Değişimi.....	54
Şekil 4-9: IL-4 Total Miktarının Zamana Göre Değişimi.....	55
Şekil 4-10: IL-5 Total Miktarının Zamana Göre Değişimi.....	56
Şekil 4-11: IL-6 Total Miktarının Zamana Göre Değişimi.....	57
Şekil 4-12: IL-7 Total Miktarının Zamana Göre Değişimi.....	58
Şekil 4-13: IL-8 Total Miktarının Zamana Göre Değişimi.....	59
Şekil 4-14: IL-9 Total Miktarının Zamana Göre Değişimi.....	60
Şekil 4-15: IL-10 Total Miktarının Zamana Göre Değişimi.....	61
Şekil 4-16: IL-12 Total Miktarının Zamana Göre Değişimi.....	62
Şekil 4-17: IL-13 Total Miktarının Zamana Göre Değişimi.....	63
Şekil 4-18: IL-15 Total Miktarının Zamana Göre Değişimi.....	64
Şekil 4-19: IL-17 Total Miktarının Zamana Göre Değişimi.....	65
Şekil 4-20: Eotaxin Total Miktarının Zamana Göre Değişimi	66
Şekil 4-21: FGF-b Total Miktarının Zamana Göre Değişimi	67
Şekil 4-22: G-CSF Total Miktarının Zamana Göre Değişimi	68
Şekil 4-23: GM-CSF Total Miktarının Zamana Göre Değişimi.....	69

Şekil 4-24: IP-10 Total Miktarının Zamana Göre Değişimi.....	70
Şekil 4-25: MIP-1 α Total Miktarının Zamana Göre Değişimi	71
Şekil 4-26: MIP-1 β Total Miktarının Zamana Göre Değişimi	72
Şekil 4-27: PDGF Total Miktarının Zamana Göre Değişimi	73
Şekil 4-28: RANTES Total Miktarının Zamana Göre Değişimi	74
Şekil 4-29: TNF- α Total Miktarının Zamana Göre Değişimi.....	75
Şekil 4-30: VEGF Total Miktarının Zamana Göre Değişimi	76
Şekil 4-31: IFN- γ Total Miktarının Zamana Göre Değişimi	77
Şekil 4-32: MCP-1 Total Miktarının Zamana Göre Değişimi.....	78

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Periodontal Hastalıkların Sınıflaması	5
Tablo 2-2: Periodontal Hastalık Patogenezinde Rol Oynayan Sitokinler[1, 23, 27, 30]12	
Tablo 2-3: Yara İyileşmesinde Rol Alan Büyüme Faktörleri.....	23
Tablo 2-4: Dişhekimliğinde Kullanılan Lazerler	29
Tablo 3-1: Tedavi Akış Şeması	39
Tablo 3-2: Flow Sitometri Çalışma Akış Şeması	43
Tablo 4-1: Klinik Periodontal Parametreler.....	45
Tablo 4-2: Gruplar Arası DOS Hacmi Verileri	50
Tablo 4-3: Biyokimyasal Parametreler	51
Tablo 5-1: DDLT Çalışmaları.....	83

RESİMLER LİSTESİ

Resim 3-1: Diyot lazer	38
Resim 3-2: MAGPIx Cihazı ve Kullanılan Kitler	42

ÖZET

980 nm DÜŞÜK DOZ DİYOT LAZERİN PERİODONTAL TEDAVİYE ETKİSİNİN KLİNİK VE BİYOKİMYASAL OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ.

Dt. Hasan GÜNDOĞAR

Doktora Tezi, Periodontoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanları: Doç. Dr. Kemal ÜSTÜN, Prof. Dr. Mehmet YALIM

Kasım 2014, 124 Sayfa

Lazerler diş hekimliğinde 1980'lerden günümüze kadar kullanılmasına rağmen, lazer biyostimülasyonu olarak da bilinen düşük doz lazer tedavisinin periodontoloji de kullanımı çok yaygın değildir. Bu split mouth tek kör kontrollü klinik çalışmanın amacı 980 nm dalga boyundaki düşük doz diyot lazerin cerrahisiz periodontal tedaviye etkisinin değerlendirilmesidir. En az iki yarım çenede periodontal cep derinliği ≥ 5 mm olan simetrik premolar dişi mevcut 25 sistemik olarak sağlıklı kronik periodontitis hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların periodontal muayenesinde sondalama cep derinliği (SCD), gingival indeks (Gİ), plak indeksi (Pİ), Klinik ataşman seviyesi (KAS) ve sondalamada kanama indeksi (SKİ), başlangıçta, tedaviden sonra 1. ay, 3. ay ve 6. ayda kaydedilmiştir. Dişeti oluğu sıvısı (DOS) örnekleri ise başlangıçta, 1. haftada ve 1. ayda alınmıştır. Periodontal muayeneleri tamamlandıktan 1 hafta sonra hastalara diş yüzey temizliği ve kök yüzey düzleştirme işlemi uygulanmıştır. Cerrahisiz periodontal tedavi sonrasında lazer uygulanacak bölge rastgele belirlenmiş ve başlangıç, tedavi sonrası 1. gün, 3. gün ve 7. günde enerji yoğunluğu 7.64 J/cm^2 olacak şekilde düşük doz lazer uygulanmıştır. Klinik ve laboratuvar bulgularının grup içi karşılaştırılmalarında Wilcoxon testi kullanılırken, gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Tedavi sonrasında SCD verilerinde gruplar arası karşılaştırmada başlangıç hariç olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık mevcut iken, Gİ ve KAS verilerinde 3. ve 6. ayda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık mevcuttu. Pİ ve dişeti oluğu sıvısı örneklerindeki biyokimyasal analitler; gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel olarak bir farklılık göstermemiştir. Bu çalışma sonrasında cerrahisiz periodontal tedaviye ek 980 nm düşük doz diyot lazer kullanımının klinik parametreler üzerine olumlu etkisi olduğu düşünülmektedir.

Anahtar sözcükler: lazer, düşük doz lazer tedavisi, periodontal tedavi, dişeti oluğu sıvısı, biyostimülasyon.

ABSTRACT

A CLINICAL AND BIOCHEMICAL EVALUATION OF A 980 nm LOW-LEVEL DIODE LASER THERAPY AS AN ADJUNCT TO NON-SURGICAL PERIODONTAL THERAPY

Hasan GÜNDOĞAR, DDS

PhD Thesis, Department of Periodontology

Supervisors: Assoc. Prof. Kemal ÜSTÜN, DDS, PhD, Prof. Mehmet YALIM, DDS, PhD

November 2014, 124 pages

While lasers have been used in dentistry since 1980s, low-level laser therapy (also known as laser bio-stimulation) has been utilized less frequently in periodontology. The aim of this split-mouth, single blinded controlled clinical trial was to evaluate the effect of low-level laser therapy (LLLT) (diode laser 980 nm) as an adjunct to non-surgical periodontal treatment (NSPT). Twenty-five systemically healthy patients with probing pocket depth (PPD) ≥ 5 mm involving at least 2 premolar teeth in two split quadrant were included. Bleeding on probing (BOP), gingival index (GI), plaque index (PI) clinical attachment level (CAL) and PPD were recorded at baseline and at 1, 3 and 6 month. Gingival crevicular fluid (GCF) samples were taken at baseline and, 1 week and 1 month after the treatment. One week after the clinical examination all teeth were scaled and root planned. After the non-surgical periodontal treatment (NSPT), the test side selected randomly and treated with low laser (LLLT) four times (0th, 1st, 3rd and 7th days). Energy density was adjusted 7,64 J/cm². In statistical analysis Wilcoxon tests were used within the groups while Mann Whitney U tests were used between the groups. Both treatment modalities resulted in significant improvements in clinical and biochemical parameters. There were statistically significant differences in PPD scores between test (LLLT+NSPT) and control (NSPT) ($P < 0.005$) during the follow up period, except from baseline. GI and CAL in LLLT group were significantly higher than NSPT at 3rd and 6th month ($P < 0.005$). No statistically significant differences were observed between two treatment regimens in all biochemical markers in GCF and PI levels at baseline, 1-, 3- and 6-month visits. We concluded that LLLT (980 nm, 7,64J/cm²) in the treatment of chronic periodontitis was effective in the reduction of the clinical periodontal parameters. Further studies investigating biochemical markers in GCF are required to determine the role of LLLT in the periodontal wound healing.

Key words: laser, low-level laser therapy, periodontal treatment, gingival crevicular fluid, biostimulation.

1 GİRİŞ ve AMAÇ

Periodontal hastalık patojenik bakteriler ile konak doku arasındaki spesifik ve karmaşık etkileşim sonrasında gelişen enfeksiyöz özellikte, diş ve destek dokuların kaybı gibi enflamasyon bulgularının görüldüğü bir hastalıktır (1). Mikrobiyal biyofilm periodontal hastalıkların etiolojisinde yer alan en büyük etkenlerden biridir. Doku yıkımının ana kaynağı dental biyofilm içerisindeki gram negatif anaerobik ve/veya fakültatif bakteriler ile konak savunma sisteminin bu bakterilere karşı yapmış olduğu savunmada, salgıladığı enzimlerdir (2).

Periodontal hastalıkların tedavisinde temel hedef öncelikle etiyolojik faktörlerin uzaklaştırılmasıdır. Bu amaçla periodontal hastalıkların tedavisinde birincil basamak cerrahisiz periodontal tedavidir. Cerrahisiz periodontal tedavi bakteriyel biyofilmin ve bakteri yan ürünlerinin ortamdan uzaklaştırılıp kök yüzeyindeki pürüzlülük ve düzensizliklerin ortadan kaldırılmasını içermektedir. Bunun sonucunda periodontal cep derinliğinde ve dişeti iltihabında pozitif değişiklikler meydana gelir ve hastanın etkin plak kontrolü yapabilmesi için uygun ortam sağlanmış olur.

Lazerlerin icadı ile birlikte hem tıp hem de Diş hekimliği alanında, lazer araştırmaları başlamıştır. Cerrahisiz periodontal tedaviye ek olarak lazer kullanımı yeni olmasına karşın, literatürde birçok araştırma yer almaktadır. Ancak lazer ile tedavi metotlarından bir tanesi olan düşük doz lazer tedavisi (DDLTT), periodontoloji alanında fazlaca araştırılmamış ve DDLTT'nin cerrahisiz periodontal tedaviye etkisi kesinlik kazanmamıştır.

Bu bağlamda araştırmamızda, cerrahisiz periodontal tedaviye ek olarak düşük doz diyet lazer (980 nm) kullanımının klinik ve biyokimyasal etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Periodontal Hastalıklar

Periodontal hastalık mikrobiyal dental plakta mevcut patojenik bakteriler ile konak doku arasındaki spesifik ve karmaşık etkileşim sonrasında gelişen enfeksiyöz özellikte, diş ve destek dokularının kaybı gibi enflamasyon bulgularının görüldüğü bir hastalıktır (1). Periodontal hastalığın oluşmasındaki primer etiyolojik faktör mikrobiyal dental plaktır. Mikrobiyal dental plak içerisindeki gram negatif (-) anaerobik ve/veya fakültatif bakteriler ile konak savunma sisteminin bu bakterilere karşı yapmış olduğu savunmada salgıladığı mediyatörler doku yıkımının ana kaynağıdır (2). Ayrıca primer etiyolojik faktör mikrobiyal dental plak olmasına rağmen periodontal hastalığın şiddetini ve doku yıkım hızını değiştirebilen; diyabet, stress, sigara vb. gibi lokal ve sistemik faktörler de vardır (3).

2.1.1 Periodontal Hastalıkların Sınıflandırılması

Periodontal hastalıkları konu alan epidemiyolojik, immünolojik ve patogenezi çalışmaları çerçevesinde; en son 1999 yılında Amerikan Periodontoloji Akademisi “American Academy of Periodontology” çalıştayında günümüzde de geçerli olan periodontal hastalıklar sınıflaması yapılmıştır (4). Sınıflamada periodontal hastalık sekiz ana başlık altında incelenmiştir (Tablo 2-1).

Tablo 2-1: Periodontal Hastalıkların Sınıflaması

1) Gingival Hastalıklar	• Plağa bağlı gingivitisler • Plağa bağlı olmayan gingivitisler
2) Kronik Periodontitis	• Lokalize kronik periodontitis • Generalize kronik periodontitis
3) Agresif Periodontitis	• Lokalize agresif periodontitis • Generalize agresif periodontitis
4) Sistemik Hastalıkların Bir Bulgusu Olarak Periodontitis	
5) Nekrozitan Periodontal Hastalıklar	• Nekrozitan ülseratif gingivitis • Nekrozitan ülseratif periodontitis
6) Periodonsiyum Abseleri	• Gingival abseler • Periodontal abseler • Perikoronar abseler
7) Endodontik Lezyonlar ile İlişkili Periodontitis	• Endodontik-periodontal lezyon • Periodontal-endodontik lezyon • Kombine lezyon
8) Gelişimsel veya Kazanılmış Deformiteler ve Durumlar	• Plağa bağlı gingivitis veya periodontitis tetikleyen, lokalize diş ile ilgili faktörler • Dişler etrafındaki mukogingival deformiteler ve durumlar • Dişsiz kretlerdeki mukogingival deformiteler ve durumlar • Oklüzal travma

2.2 Kronik Periodontitis

Kronik periodontitis, diş destek dokularında alveolar kemik kaybı ve ataçman kaybı gibi enflamasyon bulgularının görüldüğü enfeksiyöz bir hastalıktır (4). Ayrıca, en sık görülen periodontitis tipidir ve genellikle yavaş ilerleyen enflamasyon özelliği gösterir

(1). Ancak, diabet, sigara gibi sistemik ve çevresel durumlar konak cevabını etkileyerek hastalığın ilerleyiş hızını arttırabilir (5).

Tedavi edilmemiş kronik periodontitisin klinik bulguları arasında;

- Supragingival ve subgingival diştaşı,
- Gingival ödem, kızarıklık ve portakal kabuğu görüntüsünün kaybı,
- Cep formasyonu,
- Sondalamada kanama,
- Ataçman kaybı,
- Kemik kaybı,
- Furkasyon tutulumları,
- Dişlerde mobilite,
- Dişlerde pozisyon kaybı ve
- Diş kaybı yer almaktadır (1, 6).

Bu klinik belirtilerin yanında kronik periodontitis hastaları; ağrı, gıda sıkışması, kök çürükleri, dişlerde hassasiyet, estetik problemler gibi durumlardan yakınabilirler ancak hastalığın genellikle ağrısız ilerlemesi hastalığın göz ardı edilmesine neden olmaktadır (1, 7).

2.2.1 Periodontal Hastalıkların İmmünopatolojisi

Literatür incelendiğinde; periodontopatojen bakterilerin virulansını kabul edilmekte, ancak tek başına mikrobiyal dental plağın olması periodontitis oluşması için yeterli değildir vurgusu yapılmaktadır (8). Ayrıca bazı çalışmalarda periodontal olarak sağlıklı bölgelerde de periodontopatojenlerin varlığı gösterilmiştir (9, 10). Yani dental plağın ya da biofilmin varlığı periodontal hastalıkların başlaması için gerekli bir unsur iken, hastalığın ilerlemesi ve doku yıkımının oluşması daha çok konak savunma sistemi ile ilişkilidir (5).

Page ve Schroder; periodontal hastalıkların patogenezi histolojik ve klinik değişimleri göz önüne alınarak dört ana başlık altında sınıflandırılmışlardır (1). Bunlar;

- Başlangıç lezyonu,
- Erken lezyon,
- Yerleşmiş lezyon,
- İlerlemiş lezyondur.

Başlangıç Lezyonu

Oral hijyen uygulamalarının bırakılmasından sonra 2-4 gün içinde oluşan plak birikimi histolojik değişimlere neden olur. Bunlar; damarların genişlemesi “vasodilatation”, perivasküler kollajen kaybı, periodontal dokulara nötrofil ve monositlerin aktif migrasyonu ve bağlantı epitelinin hücreler arası adezyon molekülü “intercellular adhesion moleküle” aracılığı ile uyarılmasıdır. Kapiler damarların genişlemesi ve serum proteinlerinin dişeti oluğu sıvısı (DOS) içine çıkması sonucu sıvısı akış hızında da artış meydana gelmektedir (1).

Erken Lezyon

Plak birikimden 7-14 gün sonra meydana gelir. Klinik olarak gingivitis görüntüsü mevcuttur. İleri düzeyde genişlemiş damarlar ve ekstra-vasküler alanda nötrofiller gözlenir. Histolojik olarak enflamatuvar infiltrat, özellikle T hücre olmak üzere çok sayıda lenfosit içerir (11). Konak ve patojen bakteriler tarafından üretilen matriks metalloproteinazlar sayesinde dişeti bağ dokusu yıkımı ve bağlantı epitelinin bazal hücrelerinin proliferasyonu gözlenir (1).

Yerleşmiş Lezyon

İlerlemiş lezyona benzer şekilde; enflamatuvar infiltrat ve enflamatuvar hücre popülasyonunda artış meydana gelir. İlginç bir şekilde yaşlı hastalarda baskın hücre tipi plazma hücreleri iken, gençlerde daha çok lenfositler gözlenmektedir (12). Klinik olarak enflamasyonun artışı ile birlikte kanamada artış ve ödeme bağlı pseudo-cep formasyonu gözlenmektedir. Ayrıca, dişeti oluğu sıvısında ve dişeti hücreler arası boşlukta T ve B hücreleri ile plazma hücreleri mevcuttur.

İlerlemiş Lezyon

Gingivitisin periodontitise dönüştüğü yani enflamatuvar olayların periodontal ligament ve alveolar kemiğe sıçradığı safhadır. Bağlantı epitelinin apikale migrasyonu başlamış

ve periodontal ligament ile alveolar kemikte yıkım meydana gelmektedir. Periodontal ligamentte ve alveolar kemikte meydana gelen yıkımın ana nedeni matriks metalloproteinazlar ve aktive olan osteoklastlardır. Direk doku yıkımı bakteriyel ürünlerin (örneğin proteinazlar, kollajenazlar, epitelotoksin, hemolizin ve hidrojen sulfide) sitotoksitesi ile meydana gelirken, dolaylı olarak konak hücreleri tarafından salınan başta matriks metalloproteinazlar olmak üzere yıkıcı konak enzimleri tarafından yapılır (13).

2.2.2 Kronik Periodontitiste Mikrobiyal Dental Plağa Karşı İmmün Sistem Yanıtı

Periodontal hastalıkta doğal immün sistemin birincil görevi; lipopolisakkarit, bakteriyel DNA ve peptidoglikan gibi mikrobiyal komponentlerin tanınması ve enflamatuvar mediyatörlerin üretimidir. Toll-like reseptörler (TLR); lökositler ve diğer periodontal dokulardaki mevcut hücreden eksprese edilirler ve mikrobiyal komponentlere bağlanarak doğal immün sistemi aktive edebilirler (14). Diş yüzeyindeki biyofilm başlangıçta daha çok gram (+) koklardan oluşurken, biyofilmin gelişmesi ile beraber ortamda gram (-) anaeroblar daha baskın bakteri topluluğu haline gelir (15). Gram (-) bakterilerin hücre duvarı endotoksini olan lipopolisakkaritler Toll-like reseptör 4'ü aktive edebilir ve böylece doğal immün sistemi harekete geçirebilirler. Ayrıca gram (-) bakteriler hücre membran proteinleri ile TLR 2'yi ve flagellaları ile de TLR 5'i aktive edebilirler. TLR sistemi özellikle doğal immün sistemi doğrudan etkilerken, adaptif immün sistemi de dolaylı olarak harekete geçirebilir (16). Lipopolisakkaritler periodontal dokularda mevcut bulunan makrofaj, monosit gibi enflamatuvar hücrelerin yanı sıra fibroblast, osteoklast ve osteoblast hücreleri üzerinde de etkiye sahiptir. TLR sisteminin aktivasyonundan sonra hücreler arası sinyal mekanizması harekete geçerek, transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonuna neden olur. Bu aktivasyon da enflamatuvar sitokinlerin ekspresyonuna, lökosit migrasyona ve doku yıkımına neden olur (17).

Periodontal dokularda ve dişeti oluşu sıvısında ağırlıklı olarak enflamatuvar hücrelerden; nötrofiller, B hücreleri, T hücreleri ve plazma hücreleri bulunmaktadır. Periodontal hastalıklarda periodontal cebin epitel duvarında esas enflamatuvar hücre tipi nötrofillerdir ve nötrofiller mikrobiyal dental plağa karşı ilk hattı oluştururlar. Akut enflamasyon döneminde salgılanan kemotaktik ajanlar ve diğer mediyatörler sayesinde genişlemiş damardan epitel içine doğru ilerleyen nötrofiller hem fagositik aktiviteleri hem de mediyatör salgılama özellikleri ile savunmanın önemli hücresel elemanlarıdır

(18). Periodontal hastalıktaki diğer önemli fagositik hücreler ise monositlerdir. Monositler genelde enflamasyon devam ettiği ve nötrofillerin tek başlarına yeterli olmadığı durumlarda ortaya çıkarlar (18).

Birleşim epiteli; oral mikroflora ile konak arasında immünolojik etkileşim hattıdır. Gingival epitel hücrelerinin mikroorganizmaları tanımlamak için TLR 2,3,4,5,6 ve 9'u içerdiği çalışmalarda gösterilmiştir (19). Dentritik hücreler ve langerhans hücreleri dişetinde ve altındaki bağ dokusunda mevcuttur. Bu hücreler immun sistemin aktive olması için diğer hücrelere antijen sunarlar. Periodontal hastalıkta adaptif immun sistem mekanizmalarının rol oynadığına dair ilk kanıt Brandzaeg ve Kraus tarafından 1965 yılında yapılan çalışmadır. Bu çalışmada araştırmacılar periodontal hastalıklı dokularda plazma hücrelerinin varlığını göstermişlerdir. Periodontal hastalıklı bireylerde dişetinde bulunan dendritik hücreler ve langerhans hücreleri antijen sunarak adaptif immun sistem mekanizmalarının aktivasyonunu sağlarlar (18).

T hücreleri periodontal enfeksiyona karşı adaptif immun yanıtta rol oynayan önemli faktörlerden bir tanesidir. T hücrelerinin en önemli özelliği hem doğal hem de adaptif immun sistemin fonksiyonel aktivitelerini kontrol edebilmeleridir (20).

Antijen sunulumundan sonra CD4 T hücreleri aktive ve prolifer olurlar. Proliferasyon safhasında spesifik sitokin profilleri ve fonksiyonlarına göre alt kümelere farklılaşırlar. Bu noktada CD4 T hücreleri iki alt grupta incelenmektedir. Bunlardan birincisi yardımcı T1 (Th₁) hücreleridir ve ağırlıklı olarak hücre sel immün cevabı kontrol ederler. Bunun yanında ayrıca B hücrelerinin ve plazma hücrelerinin süpresyonunda da görev alırlar. Th₁ hücreler interferon-gamma (IFN- γ), interlökin-2 (IL-2), IL-12, tümör nekroz faktör-alfa “tumor necrosis factor-alpha” (TNF- α) ve TNF- β salgılayarak T hücre sayısının artmasında ve hücre içi patojenlerin yok edilmesinde görev alırlar (20). Th₁ karakteristik olarak pro-enflamatuvar özelliklere sahipken ikinci alt grup olan Th₂ hücreler anti-enflamatuvar özellik gösterirler. Bu hücreler IL-4, IL-5 ve IL-13 salgılayarak B hücrelerini uyarır ve T hücre ile ilişkili immun yanıtı da baskılar. Konak cevabındaki yardımcı Th₁ ve Th₂ hücrelerinden hangisinin daha aktif olduğu periodontal hastalığın oluşmasını, seyrini ve şiddetini etkilemektedir. Ayrıca yapılan çalışmalarda yardımcı T “T helper” hücre 17 (Th₁₇) ve düzenleyici T “T regulator” hücreleri (T_{reg}) adı altında iki adet CD4 T hücre alt kümesi tespit edilmiştir. Th₁₇ hücreleri immun sistemde efektör hücre olarak görev yaparken, T_{reg} hücreleri de baskılayıcı olarak görev yaparlar(13, 18, 20).

Yapılan çalışmalarda cebin epitel duvarında enflamasyonla beraber, plazma hücresi infiltrasyonun da olduğu ve bu plazma hücrelerinin spesifik antikorlar üreterek bakterilerin fagositozuna neden olduğu gösterilmiştir (18).

Sağlıklı dokuda çok az miktarda bulunan makrofajlar doku içinde yabancı bir madde ile karşılaştırıldıklarında aktif hale gelirler. Periodontal hastalıkta bakteri lipopolisakkaritleri ile karşılaşan makrofajlar hem sitokin ve yüzey reseptörü salgılayarak hem de fagositoz yaparak antijene özgü immun yanıtı başlatırlar ve enflamasyonun şiddetlenmesini sağlarlar (13, 21, 22).

2.2.2.1 Periodontal Hastalıkta Sitokinler

Sitokinler; interlökinler, koloni stimule edici faktörler “colony stimulating factors” (CSF), büyüme faktörleri ve sitotoksik faktörlerden oluşan geniş mediyatör ailesinin genel adıdır. Enflamasyon başta olmak üzere; proliferasyon, rejenerasyon, farklılaşma “diferandiation” ve hemostaz gibi birçok önemli biyolojik olayda görev alırlar. Başta T hücre ve makrofajlar olmak üzere bir çok hücre tarafından üretilmektedirler (23).

Geçici olarak üretilen sitokinler; çok düşük konsantrasyonlarda otokrin veya parakrin etki gösterirebilirler. Enflamatuvar sitokin terimi; enflamasyonun başlaması, ilerlemesi, yavaşlaması ve durması ile ilişkili olan sitokinlere verilen genel isimdir. Pro-enflamatuvar sitokinler doku yıkımını ve enflamasyonu arttırıcı yönde etki gösterirken, anti-enflamatuvar sitokinler doku yıkımının azalması yönünde etki gösterir (18, 23, 24).

Pro-enflamatuvar sitokinler

İnerlökin-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8 ve TNF- α pro-enflamatuvar grubun önemli sitokinlerindendir. Bu grubun diğer üyeleri arasında ise IL-20, IL-33, IFN- γ , TGF- β , granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör “granulocyte-macrophage stimulating factor” (GM-CSF), IL-11, IL-12, IL-17, IL-18 yer almaktadır. Birçok literatürde, kemotaktik sitokinler olan kemokinler de sitokin grubu içinde incelenmektedir.

IL-1 α ile IL-1 β ; IL-1 ailesine ait sitokinlerdir ve immunitede, enflamasyonda ve doku yıkımı ile hemostazisinde önemli mediyatörlerdir (18, 23, 25). IL-1 çok çeşitli hücrelerden sentezlenebilmektedir. Bu hücreler arasında fibroblast, lenfosit, makrofaj, monosit, endotel ve kemik hücreleri yer almaktadır. IL-1 ailesinin diğer bir üyesi ise interlökin-1 reseptör antagonisti (IL-1Ra)’dır. IL-1Ra; IL-1 α ve IL-1 β ’ya antagonist

etki gösterir. IL-1 ailesi sitokinlerinden IL-1 α/β ve Ra için özellikle Th₂ hücreleri üzerinde iki farklı tip reseptör tanımlanmıştır (23).

IL-6 sitokin grubu; IL-6 ile beraber IL-11, lösemi baskılayıcı factor “leukemia inhibitory factor” (LIF) ve onkostatin M’yi içerir. Bu sitokinlerin hepsi sinyal yolağı olarak benzer mekanizmayı kullanır. Pro-enflamatuvar özelliğinden dolayı IL-6 bu grupta en çok incelenen sitokindir. IL-6; T hücre, B hücre, dentritik hücre ve makrofaj gibi immün hücrelerde üretildiği gibi keratinositler, endotel hücreleri, fibroblastlar ve osteoblastlardan da üretilirbilir. Bu üretim mekanizması IL-1 β ve TNF- α tarafından kontrol edilir (18). IL-6 monositleri etkileyerek onların osteoklastlara dönüşmesini sağlar ve kemik yıkımına neden olur, ayrıca B hücre ve T hücrelerinin farklılaşması “diferantiation” ve artışını “proliferation” tetikleyerek periodontal hastalık immünolojisinde önemli bir rol oynar. IL-6 dişeti oluğu sıvısı ve periodontal dokularda tespit edilmiştir (26).

TNF- α ; periodontal hastalıkta anahtar rol oynayan sitokinlerin başında gelir. IL-1 β ile benzer immünolojik etkileri vardır. Bu etkilerin başında, nötrofil aktivasyonunun ve doku turn-over hızının artırılması gelmektedir. TNF- α ; özellikle patojen bakterilerin lipopolisakkaritleri ile karşılaşan makrofajlardan salgılanmaktadır. Prostoglandin E₂, IL-1 β salınımını uyarak pro-enflamatuvar özellik gösterir (26).

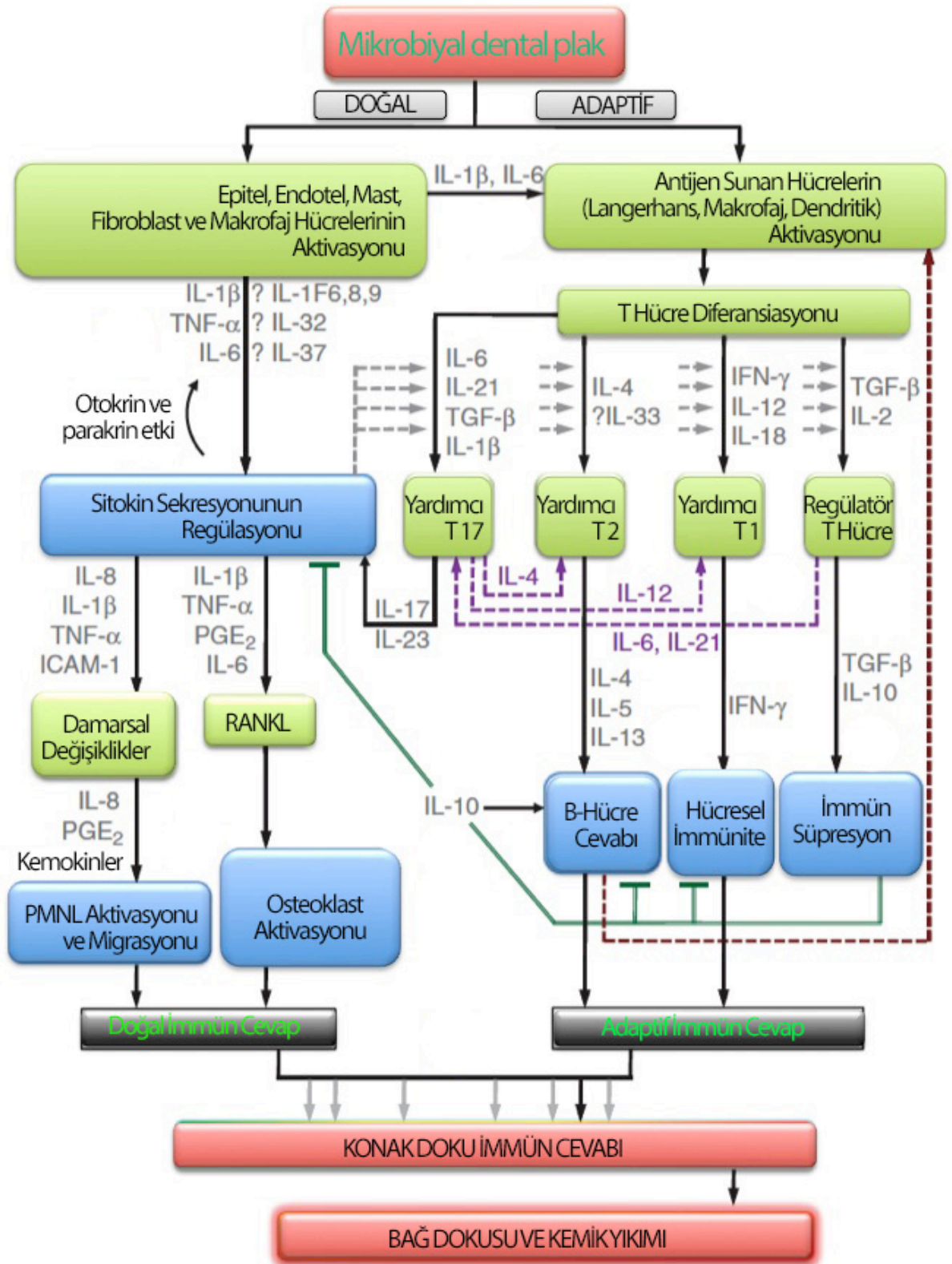
IL-8 kemoatraktan özelliğinden dolayı *kemokin* grubu altında incelenmektedir. Kemokinler ise kemotaksis olayını tetikleyen moleküller olarak tanımlanır (18, 23). IL-8 genel olarak polimorfo-nüveli lökositler (PMNL) için kemoatraktan maddedir ve erken periodontal lezyon varlığında dişetinde ve dişeti oluğu sıvısında tespit edilebilir. Bazı araştırmacılar tarafından IL-8’in yüksek oranda bulunması periodontal hastalık şiddeti ile ilişkilendirilmiştir ve özellikle Chediak-Higashi ile lökosit adezyon yetersizliği bulunan hastalarda IL-8 oranında artış gözlenmiştir (27). Tablo 2-2’de periodontal hastalık patogenezinde rol oynayan sitokinler, salgılandıkları hücre ve görevleri ile verilmiştir.

In vivo, *in vitro* ve hayvan modelleri üzerinde yapılan birçok çalışmada sitokinlerin periodontal hastalığın patogenezinde kilit bir rol oynadığı gösterilmiştir (Şekil 2-1). Ayrıca akut enflamasyondan kronik enflamasyon geçişin çok tipik bir örneği olan periodontal hastalık, kronik enflamasyona ait tüm immünolojik, fizyolojik ve patolojik özellikleri göstermektedir, sitokinler de bu karmaşık durumun yapı taşları konumundadır(20).

Tablo 2-2: Periodontal Hastalık Patogenezinde Rol Oynayan Sitokinler[1, 23, 27, 30]

SİTOKİN	SALGILANDIĞI HÜCRE	GÖREV
IL-1 β	• Makrofaj • Dendritic hücre • Fibroblast • Endotel hücresi • Keratinosit • Hepatosit	• Endotel hücrelerinde enflamasyon ve koagülasyon aktivasyonu • Ateş artışı • Akut faz protein üretimi • T hücre farklılaşması
TNF- α	• Makrofaj • T Hücre • NK Hücre	• Nötrofil aktivasyonu • Endotel hücrelerinde enflamasyon ve koagülasyon
IL-1Ra	• Makrofaj	• IL-1 reseptör antagonisti “receptor antagonist” (Ra)
IL-2	• T Hücre	• T Hücre diferansiasyonu ve proliferasyonu ile beraber <i>regulator T Hücre</i> gelişimi, B hücre proliferasyonu ve antibody üretimi
IL-4	• T Hücre ve Mast Hücre	• B Hücre diferansiasyonu ve proliferasyonu, • Mast hücre proliferasyonu
IL-5	• T hücre • Lenfoid hücreler	• Eozunofil aktivasyonu • B hücre proliferasyonu
IL-6	• Makrofaj • Endotel hücreleri • T Hücre	• Akut faz protein sentezinin tetiklenmesi • B Hücre proliferasyonu
IL-7	• Fibroblastlar • Kemik iliği hücreleri	• T ve B hücre proliferasyonu ve hafıza hücrelerinin tetiklenmesi
IL-9	• T hücre	• Mast, T Hücre ve B Hücre aktivasyonu
IL-10	• Makrofaj • Regülatör T hücre	• Makrofajlardan ve Dendritik hücrelerden IL-12 salınımının inhibisyonu
IL-12	• Makrofaj • Dendritik hücre	• T hücre farklılaşması
IL-13	• Mast hücre • Lenfoid hücreler • T hücre	• B hücre izotip değişimi • Fibroblastlarda kollajen sentezi artışı • Makrofaj aktivasyonu
IL-15	• Makrofajlar	• NK hücre proliferasyonu

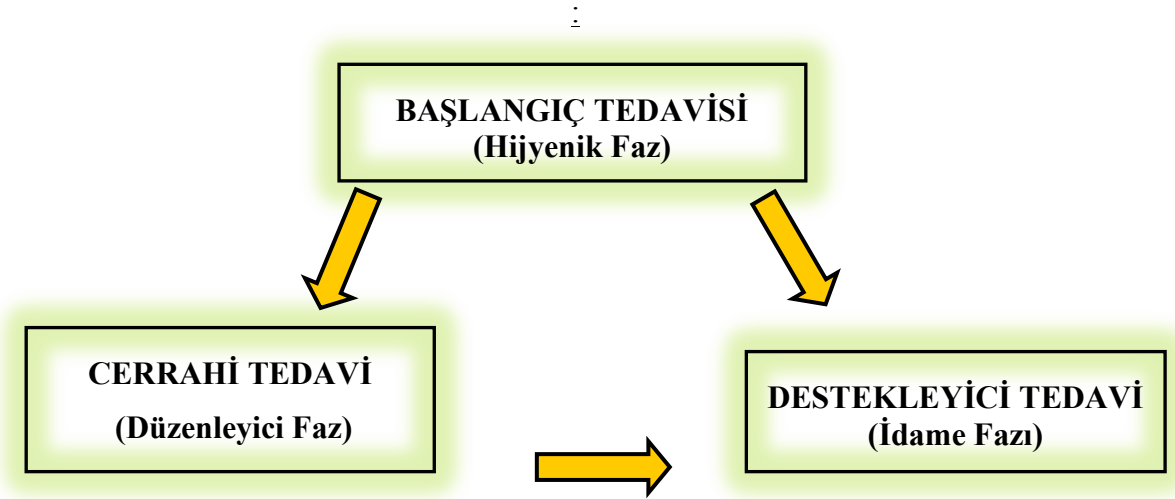
IL-17		T Hücre proliferasyonu
	- T hücre - Lenfoid hücreler	- Endotel hücrelerinde kemokin üretiminin tetiklenmesi - Makrofajlarda kemokin ve sitokin üretiminin artması - Epitel hücrelerinde granülosit koloni uyarıcı faktör “granulocyte-colony stimulating factor” (G-CSF) ve (GM-CSF) üretiminin artışı
IP-10	- Endotel - Fibroblast - Monosit	İnterferon gamanın uyardığı protein faktör “interferon induced protein” (IP) Monosit, Makrofaj, NK hücre, T hücre ve Dendritik hücre için kemoatraktan
MCP-1	- Monosit - Makrofaj - Dendritic hücre	Monosit kemoatraktan protein “monocyte chemoattractant protein” (MCP) Monosit için kemoatraktan
MIP-1 α	Makrofaj	- Makrofaj enflamatuvar protein “macrophage-inflammatory protein” (MIP) - Granülosit aktivasyonu - Pro-enflamatuvar sitokin salınımı
MIP-1 β	Makrofaj	- Granülosit aktivasyonu - Pro-enflamatuvar sitokin salınımı
RANTES	T hücre	- Normal T hücre ekspresyon ve salgılanmasının düzenlenmesi “regulated on activation, normal T cell expressed and secreted” - T hücre, Bazofil ve lökositler için kemoatraktan
“Eotaxin”	- Makrofaj, - Fibroblast	Eozinofil için kemoatraktan protein “eosinophil chemotactic protein”
IFN- γ	- Dendritik Hücreler - Makrofajlar	- Tüm hücrelerde anti-viral etki - MHC sınıf I aktivasyonu
G-CSF	- Makrofaj - Fibroblast - Endotel hücreleri	Granülosit olgunlaşması
GM-CSF	- T Hücre - Makrofaj - Endotel hücreleri - Fibroblastlar	Granülosit, monosit ve makrofaj aktivasyonu



Şekil 2-1: Periodontal Hastalıkta Hücre ve Sitokin İlişkisi [4, 23]

2.2.3 Kronik Periodontitiste Tedavi Yaklaşımları

Periodontal tedavinin temel amacı; aktif hastalığın durdurulması ile beraber, hastalık sürecinde kaybedilen destek dokuların önceki yapısına benzer bir biçimde rejenerasyonunun sağlanması ve hastanın ağız hijyenini en uygun şekilde sağlayabileceği bir ortamın oluşturulmasıdır (28, 29). Bu bağlamda cerrahisiz periodontal tedavi (CPT); oral hijyen eğitimi, diş yüzey temizliği ile kök yüzey düzleştirme işlemini “scaling and root planing” , okluzal uyumlamaları, cerrahi operasyonlarla daha sağlıklı bir ağız ortamının oluşturulmasını ve hastanın risk düzeyine göre düzenli kontrol randevuları ile mevcut sağlık durumunun korunmasını içermektedir (30–32). Periodontal tedaviler genel olarak üç basamaktan oluşmaktadır:



Şekil 2-2: Periodontal Tedavi

Başlangıç periodontal tedavi

Başlangıç periodontal tedavi, konvansiyonel periodontal tedavi, hijyen fazı, mekanik periodontal tedavi ve nedene yönelik periodontal tedavi de denilen cerrahisiz periodontal tedavi; diş yüzey temizliği, kök yüzeyi düzleştirme işlemleri ile oral hijyen eğitimlerini ve risk faktörlerinin uzaklaştırılmasını içerir. Başlangıç tedavi fazı başlı başına bir tedavi yöntemi olmakla birlikte diğer iki fazında temelini oluşturur. Buradaki diş yüzeyi temizliği; supragingival ve subgingival bölgedeki plak, diş taşı ve kalsifiye olmamış eklentilerin sonik/ultrasonik aletler ve/veya el aletleri ile kaldırılması işlemlerini tanımlarken, kök yüzeyi düzleştirme işlemi; enfekte sementin ve gerekli ise dentin dokusunun kaldırılıp düz bir kök yüzeyi elde etme işlemini tanımlamaktadır (18).

Cerrahisiz periodontal tedavinin hedefi etkili bir plak kontrolünün sağlanmasıdır. Bu tedavilerle; kronik periodontitisin primer etkeni olan mikrobiyal biyofilmin ve bakteriyan ürünlerinin uzaklaştırılması, kök yüzeyindeki pürüzlülük ve düzensizliklerin ortadan kaldırılarak etkin plak kontrolü için uygun bir ortamın hazırlanması ve bu sayede periodontal enflamasyonun azaltılarak hastalığın tedavisi amaçlanmaktadır (33). Birçok çalışmada biyofilmin uzaklaştırılmasını takiben periodontal enflamasyonun ortadan kalktığı, periodontal cep derinliklerinin azaldığı, doku yıkımlarının azaldığı veya durduğu bildirilmiştir (34) .

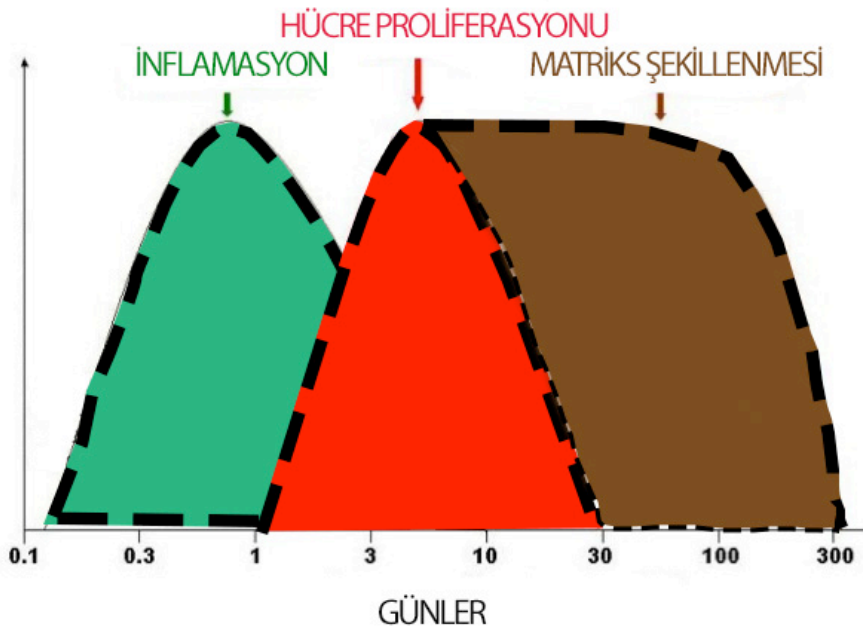
Cerrahisiz periodontal tedavinin; özellikle derin ceplerde uygulama zorluğuna karşın, subgingival alanda biyofilm ve kalsifiye eklentilerin kaldırılması ile beraber cep derinliğinde azalmaya neden olabilmektedir (35). Ancak cerrahisiz periodontal tedavinin başarısını etkileyen faktörler vardır. Bunlar; kök anatomisi, furkasyon tutulumu varlığı, mevcut periodontal cebin derinliği, kemik defekti morfolojisi, dişlerin çene arkı içindeki pozisyonu ile hekimin bilgi ve becerisidir (31, 34, 36). Özellikler çok köklü dişlerde mevcut olan furkasyon tutulumları ve 6 mm'den büyük cep varlığında cerrahisiz periodontal tedaviye ek cerrahi periodontal tedavi önerilmektedir (33). Günümüzde çalışmaların ilerlemesi ve yeni tedavi protokollerinin geliştirilmesine bağlı olarak, cerrahisiz periodontal tedavinin etkinliğinin artırılması ve cerrahi periodontal tedaviye olan ihtiyacın azaltılması amacı ile, cerrahisiz periodontal tedaviye ek olarak yeni uygulamalar gelişmiştir. Bu gelişmelerden bir tanesi de lazerlerdir. Lazerlerin bakterisidal etki gösterdikleri, tedavi edilmiş kök yüzeylerine periodontal doku atışmanı için ideal ortam sağladıkları, tedavi sonrasında meydana gelen iyileşmenin kaybedilen periodontal dokuların rejenerasyonu şeklinde olduğu rapor edilmiştir (37, 38)

2.3 Periodontal Yara İyileşmesi

Yara iyileşmesi; nötrofil, makrofaj, lenfosit, endotel hücresi ve fibroblast gibi birçok hücrenin etkili olduğu, remodeling ve ekstraselüler matriks sentezinin de yapıldığı önemli ve karmaşık bir olaydır (39). Her ne kadar enflamasyon yara iyileşmesinin başlangıcında gerekli ise de artmış enflamasyon yara iyileşmesinin gecikmesine neden olmaktadır. Yara iyileşmesi üç faza ayrılır;

- Enflamasyon (Erken ve geç dönem)
- Granülasyon doku formasyonu (Hücre proliferasyonu)
- Matriks formasyonu ve remodeling (18) (Şekil 2-2).

Vücutta oluşan doku hasarından sonra, hasar bölgesindeki damarlarda geçirgenlik “permeability” artışı, trombosit yığılması, pıhtılaşma ve fibrin-pıhtı oluşumu gözlenir. Pıhtı oluşumundan sonra enflamasyon safhası başlar. Erken dönemde ağırlıklı olarak nötrofil ve monosit olmak üzere enflamatuvar hücre göçü vardır. Bu enflamatuvar hücreler, yaranın bakteriler tarafından enfekte olmasını engeller ve nekroze dokuları fagosit ederek bölgeden uzaklaştırır. Üç gün içinde enflamasyon safhasının geç dönemine geçilir. Bu dönemde aktif hücreler makrofajlardır ve mediyatörler salgılayarak yara iyileşmesinde görevli hücrelerin tetiklenmesini sağlarlar. Böylece granülasyon doku formasyonu safhasına geçilir. Makrofajlar granülasyon doku oluşumunda anahtar rol oynarlar. Makrofajlardan salınan sitokinler ve büyüme faktörleri fibroblast ile epitel hücrelerinin yaraya göçünü ve proliferasyonunu sağlar. Fibroblastlar yeni kollajen ve ekstra-selüler matriks sentezinden sorumludur. Yara oluşumundan yaklaşık bir hafta sonra yara içinde kollajen sentezi başlar. Bazı fibroblastlar miyofibroblastlara dönüşerek yara kontraksiyonunu sağlarlar. Endotel hücreleri ise anjiogenezisten sorumludur ve görevleri bittiğinde apoptozise uğrarlar (40).



Şekil 2-3: Yara İyileşme Fazları

(<http://www.worldwidewounds.com/2004/august/Enoch/images/enochfig1.jpg>)

Yara epitelizasyonu yara oluştuktan kısa bir süre sonra başlar. Bazal tabakadaki epitel hücreleri proliferasyona, ayrıca fibrin pıhtıya doğru migrasyona başlarlar ve böylece yara yüzeyinin epitelizasyonu başlamış olur. Granülasyon dokusunun olgunlaşması

yanarının rejenerasyonunu veya onarımını (skar dokusu) sağlar. Rejenerasyon ya da skar ile iyileşmesi birçok faktöre bağlıdır. Bunlar arasında; hücrelerin sinyal iletişimi ve rejenerasyon kabiliyetleri önemli olanlarıdır (41).

2.3.1 Cerrahisiz periodontal tedavi Sonrası Yara İyileşmesi

Cerrahisiz periodontal tedavi sonrasında cep epiteli ile kök yüzeyi arasında yara yüzeyi meydana gelir. Cep epitelinde yara sonrası iyileşmede kollajen sentezi, garnülasyon dokusu oluşumu ve enflamasyon safhası diğer cerrahi yara iyileşmeleri ile benzerlik göstermektedir (18).

Cerrahisiz periodontal tedaviden hemen sonra periodontal cep içerisindeki epitel duvarının büyük bir bölümü kaldırılmış olur. Bu durum özellikle bağ dokusundaki hücreler özellikle de fibroblastlar için önem taşımaktadır. Periodontal cep içerisinde oluşan pıhtı periodontal yara iyileşmesinin temel öncü elemanıdır (42). Pıhtı her ne kadar cep içerisini doldursa da kök yüzeyine ile temastadır ve kök yüzeyine tutunur. Bu noktada pıhtı stabilizasyonu periodontal yara iyileşmesi için oldukça önemlidir (39). Periodontal tedavi sonrasında oluşan yara yüzeyine saatler içinde enflamatuvar hücreler gelmeye başlar ve enflamatuvar faz başlamış olur. Enflamatuvar faz yaklaşık 3-4 gün kadar devam eder. Enflamatuvar fazdaki baskın hücre tipi nötrofiller ve monositlerdir. Bu hücreler özellikle kök yüzeyine birikmeye başlarlar. Enflamasyon fazının başlamasından üç gün sonra geç faz başlar ve olaya makrofajlar da dahil olur. Makrofajlar cep içerisinde garnülasyon doku oluşumuna başlarlar (43).

Periodontal tedaviden yaklaşık 12 saat sonra epitel migrasyonu başlar, epitel hücreleri günlük 0.5-1 mm'lik hızla göç ederler ve yeni oluşan bağ dokusunun üzerini örterler. Yara oluşumundan yedi gün sonra bağ dokusu ataçmanı gözlenebilir ancak bu fibrin pıhtının büyüklüğü ve stabilizasyonu ile kollajen sentezine bağlıdır. Bağ dokusu organizasyonu ise 2-3 hafta sonra meydana gelir (39).

Cerrahisiz periodontal tedaviden sonra 2. güne kadar ödematöz ve kırmızı/morumsu görüntü devam eder. 4. günden sonra fizyolojik olarak granülasyon safhası başladığından dolayı klinik olarak da dişeti yavaş yavaş daha sağlıklı bir görüntü kazanmaya başlar. Yedinci günden sonra artık dişeti pembe rengini almaya başlar ve yaklaşık 14. günde klinik olarak sağlıklı bir görüntü kazanır (18).

2.3.2 Yara İyileşmesinde Sitokinler ve Kemokinlerin Önemi

Pro-enflamatuvar sitokinler yara iyileşmesinde önemli role sahiptirler. Nötrofil ve makrofajlar pro-enflamatuvar sitokinlerin temel kaynak hücreleridir. IL-1 α , IL-1 β , TNF- α IL-6 ve IL-8 yara iyileşmesinin enflamasyon fazının erken döneminde önemli rol oynayan sitokinlerdir. Bu sitokinler ve kemokinler enfeksiyonun önlenmesi ve immün sistemin harekete geçirilmesinin yanında, epitel ve fibroblastları da etkileyerek doku onarımına katkıda bulunurlar (39).

2.3.2.1 İnterlökin (IL)- 1

IL-1 yara iyileşmesinin enflamatuvar fazındaki en önemli sitokinlerden bir tanesidir. Keratinositler, endotel hücreleri ve aktive olmuş makrofaj, nötrofil, T hücre, B hücre ve doğal öldürücü “natural killer” (NK) hücrelerinden salgılanır (44). Yaralanma olduktan sonra, keratinositlerden salgılanan IL-1’ler yara bölgesine nötrofil göçünü sağlar. Yine benzer şekilde bölgeye göç etmiş olan nötrofiller de IL-1 α ve IL-1 β salgılayarak yara bölgesine makrofaj migrasyonunu sağlar. IL-1 migrasyon ve keratinosit proliferasyonu üzerine hem parakrin hem de otokrin yolla etki gösterebilir (45).

2.3.2.2 İnterlökin-6

Dokuda hasar oluşuktan sonra salgılanan bir diğer önemli sitokin IL-6’dır. IL-6 nötrofil, monosit, fibroblast ve aktive olmuş matür makrofajlardan salgılanabilir (46). IL-6 keratinositler üzerinde proliferatif, nötrofiller üzerinde ise kemoatraktan etkiye sahiptir ayrıca B hücreleri üzerinde de differansiyasyon etkisine sahiptir (44). Fareler üzerinde yapılan deneylerde; IL-6 üretim defektli farelerin yara iyileşmelerinin üç kat daha hızlı olduğu gözlenmiştir (47).

2.3.2.3 İnterlökin-8

İnterlökin-8 özellikle akut yaralarda yüksek oranda bulunur ve nötrofiller için güçlü kemoatraktan özelliğe sahiptir. Yara iyileşme olayının enflamasyon fazının önemli kemokinlerindendir (43).

2.3.2.4 Tümör Nekroz Faktör (TNF)- α

TNF- α yara iyileşmesinin enflamasyon fazında etkilidir. Diğer sitokinlerden farklı olarak doza bağlı etki gösterir. Yara bölgesindeki düşük dozlardaki TNF- α yara iyileşmesini hızlandırırken, yüksek dozlardaki TNF- α yara iyileşme sürecini uzatmakta

ve kesintiye uğratmaktadır. TNF- α ekstraselüler matriks yapımını baskılarken, matriks metalloproteinaz yapımını da uyarır (44).

2.3.2.5 Monosit kemoatraktan protein “monocyte chemoattractant protein” (MCP)

Monosit kemoatraktan protein “macrophage chemoattractant protein” MCP-1 kemokin grubunun üyesidir. Yara iyileşmesi esnasında keratinositler ve makrofajlardan salgılanır. Monosit, makrofaj, T hücre ve mast hücreleri için kemoatraktan özelliğe sahiptir (43). MCP-1 eksikliğinin çalışıldığı hayvan çalışmalarında yara iyileşmesinin geciktiği özellikle epitelizasyon ve anjiogeneziste aksaklıkların olduğu gözlenmiştir (48).

2.3.2.6 İnterferon Gamanın Uyardığı Protein (IP-10)

İnterferon gamanın uyardığı protein, yara iyileşmesinin geç fazında etkili bir kemoatraktan moleküldür. Monosit ve T hücre için kemoatraktan olan IP-10 endotel hücrelerinin proliferasyonunu baskılar. Ayrıca, çalışmalarda IP-10’nun anjiogenezi baskıladığı gösterilmiştir (43, 44).

2.3.3 Yara İyileşmesinde Büyüme Faktörlerinin Rolü

Yara iyileşmesi birçok spesifik hücre ile onların salgıladıkları sitokinler ve büyüme faktörleri arasındaki etkileşim sonucu tamamlanan karmaşık bir durumdur. Yaralanma sonucu bütünlüğü kaybolan epitel tabakasındaki keratinositlerden IL-1 salgılanır (23). IL-1 hem sitokinler hem de büyüme faktörleri için ilk domino taşı gibidir. Kan elemanları damar dışına çıkıp pıhtıyı oluşturmaya başladığında trombositler de büyüme faktörlerini salgılamaya başlar. Bu büyüme faktörlerinin arasında epidermal büyüme faktörü “epidermal growth factor” (EGF), trombosit kaynaklı büyüme faktörü “platelet-derived growth factor (PDGF) ve transforming büyüme faktörü “transforming growth factor” (TGF- β) bulunur. PDGF büyüme faktörü özelliğinin yanında IL-1 benzeri kemoatraktan özelliğe de sahiptir ve yara bölgesine nötrofil göçünü kolaylaştırır. TGF- β monositlerin makrofajlara dönüşmesine yardım ederek enflamasyonun artışına neden olur (44). Yara iyileşmesinin granülasyon fazında yara bölgesine gelen makrofajlar; IL-1 ve IL-6 gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin yanı sıra fibroblast büyüme faktörü “fibroblast growth factor” (FGF), EGF, PDGF, TGF- β gibi büyüme faktörleri salgırlar (45).

Trombositlerden salınan vasküler endotelial büyüme faktörü “vascular endothelial growth factor” (VEGF) ve FGF sayesinde endotel hücrelerinin proliferasyonu ve anjiogenezis sağlanır. Bu olay özellikle ekstraselüler matriks formasyonu ve organizasyonu için gereklidir. Daha sonrasında ortama salgılanan FGF, TGF- β ve PDGF fibroblast infiltrasyonuna izin verir ve bu büyüme faktörlerinin etkisi ile fibroblastlar miyofibroblastlara dönüşür. Miyofibroblastlar da yara kontraksiyonunu sağlar (49). Yara oluştuktan saatler sonra EGF, FGF, TGF- α salgılanması ile beraber epitel hücrelerinin migrasyonu ve proliferasyonu başlar (44).

Matriks formasyonu için revaskülerize olmuş olan granülasyon dokusunun yeni kollajen ve elastine dönüşmesi gerekmektedir. Bu olay PDGF tarafından eski kollejenin yıkımı ve TGF- β tarafından yeni kollajen sentezinin stimülasyonu ile sağlanır. Bu yara iyileşmesi sonucunda skar yani tamir dokusu oluşur (45).

2.3.3.1 Fibroblast büyüme faktörü “fibroblast growth factor” (FGF)

FGF ailesi 23 tane büyüme faktöründen oluşmaktadır. Bunların en önemlisi FGF-2 ya da diğer adı ile bazik-FGF (FGF-b)’dir. FGF keratinositlerden, fibroblastlardan, endotel hücrelerinden, kas hücrelerinden, kondrositlerden, ve mast hücrelerinden salgılanabilir(44).

FGF-b seviyesi akut yarada artış gösterir ve granülasyon doku formasyonu, re-epitelizasyon ve doku remodelinginde önemli büyüme faktörüdür. Ayrıca, fibroblastların aktive olup kollajen ve ekstraselüler matriks yapımını da uyarır (43).

Takayama ve ark.’nın periodontal ligament (PDL) üzerinde yaptıkları bir çalışmada; hücre büyüme fazında PDL hücrelerinin FGF-b için reseptör ekspresyonu yaptığı ve bu reseptörlere FGF-b’nin özel olarak bağlandığını göstermişlerdir (50).

FGF-b’ bu mitojenik aktivitesinden dolayı araştırmacılar bu büyüme faktörünün lokal olarak kullanılıp kullanılamayacağını araştırmışlardır (45, 51). Ayrıca ilaca bağlı dişeti büyümesi olan hastalarda hem serum hem de DOS’daki FGF seviyesinin yüksekliği araştırmacılar tarafından bulunmuştur (52).

2.3.3.2 Trombosit kaynaklı büyüme faktörü “platelet derived growth factor” (PDGF)

PDGF; trombositlerden, makrofajlardan, endotel hücrelerinden, fibroblastlardan ve keratinositlerden salgılanır. PDGF’ler yara iyileşmesinin her fazında görev alan

iyileşme faktörleridir. Damar dışına çıkan plateletlerden salgılandıktan sonra; nötrofil, makrofaj, fibroblast ve kas hücreleri üzerinde proliferatif etki gösterir. Ayrıca makrofajları TGF- β üretmeleri için uyarırlar. Ayrıca, *in vivo* çalışmalarda vaskülarizasyon için PDGF'nin gerekliliği bulunmuştur (44).

2.3.3.3 Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF)

VEGF endotel hücresi, fibroblast, trombosit, nötrofil, ve makrofajlar tarafından salgılanır. Endotel hücrelerinin farklılaşmasından sorumlu olan VEGF yara iyileşmesinin erken dönem anjiogenezisini sağlar. Ayrıca yara iyileşmesinin erken döneminde hücre migrasyonu ve proliferasyonunu uyarır (44).

Tablo 2-3: Yara İyileşmesinde Rol Alan Büyüme Faktörleri

BÜYÜME FAKTÖRÜ	SALGILANDIĞI HÜCRE	GÖREVİ
FGF	• Keratinosit • Mast • Fibroblast • Endotel • Kas • Kondrosit	• Granülasyon dokusu formasyonu • Reepitelizasyon • Matriks formasyonu ve remodeling
PDGF	• Platelet • Keratinosit • Makrofaj • Endotel • Fibroblast	• Enflamasyon • Granülasyon dokusu formasyonu • Reepitelizasyon • Matriks formasyonu ve remodeling
VEGF	• Platelet • Nötrofil • Makrofaj • Endotel • Kas • Fibroblast	• Granülasyon dokusu formasyonu

2.4 Lazerler

Lazerler; 1960 yılında Mainman'ın çalışan ilk lazeri icadından sonra hem tıp alanında hem de Diş hekimliği alanında kullanılmıştır. 1990'ların başından itibaren de, cerrahisiz periodontal tedaviye ek olarak kullanımı gündeme gelmiş ve hala güncelliğini korumaktadır.

2.4.1 Tanım ve Tarihçe

“LASER” kelimesi “Ligth Amplification by Stimulated Emission of Radiation” kelimelerinden türetilmiş bir akronimdir ve Türkçe'ye “Uyarılmış Salınım Işınması ile Işığın Güçlendirilmesi” şeklinde çevrilmiştir.

Lazerin tarihi 1916 yılında ünlü fizikçi Albert Einstein (1879-1955) uyarılmış salınımdan ilk defa bahseden “İşmanın Kuantum Teorisi – *Zur Quantum Theorie Der Strahlung*” isimli bir makale yayınlaması ile başlamıştır. Einstein bu makalesinde uyarılmış salınım sadece teorik açıklamalar getirmiş ancak uygulamaya ve pratiğe dönük hiçbir çalışma yapmamıştı (53).

İkinci Dünya Savaşının ardından Aleksandr Prokharov, Nikolay Basov ve Charles Townes isimli üç araştırmacı uyarılmış salınım konusunda pratik çalışmalar yapmaya başlamış ve lazere benzer bir alet olan MASER'i icat etmişlerdir. MASER “Microwave Amplification by Stimulated Emission of Radiation” kelimelerinin baş harflerinden oluşan bir tanımlama idi. Bu çalışmalarından dolayı bu üç bilim adamı 1964 yılında Nobel Ödülüne layık görüldüler (54).

Ancak 1957 yılında Colombia Üniversitesinde doktora yapmakta olan Gordon Gould'da uyarılmış salınım ile çalışmakta idi. Daha sonra hem patent davasında kanıt olacak hem de LASER kelimesinin kaynağı olacak olan dokuz sayfalık çizimlerden ve açıklamalardan oluşan teorik çalışmasını yaptı ve bu çalışmasını notere onaylattı. Gould ve Townes arasındaki patent savaşı 30 yıl sürdü ve kitaplara konu oldu. Amerikan Patent Dairesi lazerin patentini 30 yıl sonra Gould'a verdi (55).

Hughes Araştırma Laboratuarında çalışan Amerikalı fizikçi Theodore Mainman (1927-2007) 1960 yılında lazerin pratik çalışmalarını yaptı ve ilk çalışan lazeri icat etti. Bu lazerde Mainman ana madde olarak yakut kristallerini kullanmıştı ve lazer “yakut lazer” olarak adlandırılıyordu. Yakut lazerin icadından sonra Snitzer tarafından Neodymiun lazer icat edildi ancak o dönem için yakut lazer kadar meşhur olamadı. Yakut lazerin

dişler üzerindeki termal etkisi 1965 yılında Goldman ve Taylor isimli iki araştırmacı tarafından farklı iki makalede açıklandı (56, 57). Bu iki makaleye göre yakut lazer hem dişin kendisinde hem de komşu dişlerde sıcaklık artışına neden oluyordu (54, 55).

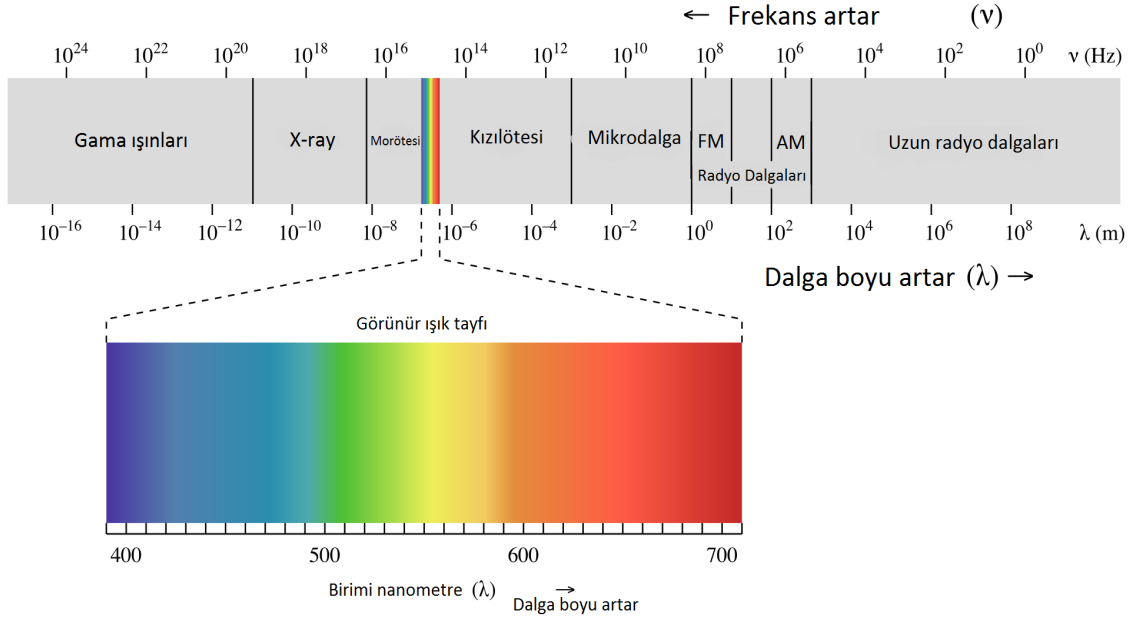
İlk yakut lazerin keşfinden ve diş hekimliği uygulamalarından sonra çok çeşitli lazerler icat edildi ve ağız içinde hem yumuşak doku hem de sert doku tedavilerinde kullanıldı. Bunlar içinde günümüze kadar gelen ve popüler kullanım alanı kazananlar ise *Neodymium:yttrium-aluminum-garnet lazer*, *Diyot (gallium-aluminum-arsenid) lazer*, *Erbium:yttrium-aluminum-garnet lazer*, *Erbium,Chromium:yttrium-scandium gallium-garnet* ve *karbondioksit* lazerdir.

2.4.2 Lazer Fiziği

Lazer ışığı normal ışık ile birçok ortak özelliğe sahip olmasına rağmen eşsiz bazı özelliklere sahiptir. Lazerin bu eşsiz özelliğini anlayabilmek için ışığın temel özelliklerinin bilinmesi gerektir.

Işık aslında saniyede yaklaşık 300 bin km hıza sahip hareket eden bir enerjidir. Bunun en güzel örneği güneş ışınlarıdır ve güneş ışınlarına maruz kalan camları kapalı bir arabada kısa bir süre içinde sıcaklık artışı meydana gelir. Christian Huygens (1629-1695), ışık konusunda çalışmalar yapmış ve ışığın dalgalardan oluştuğu teorisini ileri sürmüştür. Diğer taraftan, Isaac Newton (1643-1727) ise ışığın parçacıklardan oluştuğu teorisini ortaya atmıştır. Bu iki teorinin 20.yy kadar zıt olduğu düşünülmekteyken, daha sonra her iki teorinin de ışığın yayılımını açıkladığı tespit edildi.

Işığın dalga yapısı incelendiğinde bazı kavramlar ortaya çıkar. Bu kavramlar; dalga boyu, frekans ve genliktir. Dalga boyu; ışık dalgasının tepe noktaları arasındaki mesafedir, “ λ ” ile gösterilir ve nanometre (*nm*) birimi ile ifade edilir. Frekans ise birim zamanda belirli bir noktadan geçen dalga tepesi sayısını verir, “ ν ” ile gösterilir ve hertz (*hz*) birimi ile ifade edilir. Genlik ise bir dalganın tepe ile çukur noktaları arasındaki mesafenin yarısıdır. İnsan gözü farklı frekanstaki ışıkları farklı renklerde algılar. Düşük frekanslı yani yüksek dalga boylu ışıklar kırmızı veya turuncu renkler olarak algılanırken, yüksek frekanslı ışıklar daha çok mavimsi ve morumsu renkler olarak algılanır (54) (Şekil 2-4).



Şekil 2-4: Işığın Dalga Boyları

Kızılötesi, kırmızı ışıktan daha uzun dalga boyuna sahiptir, morötesi ışınlar ise mor ışıktan daha az dalga boyuna sahiptir. Ve bu iki grupta insan gözü ile görülemezler.

Lazer ışığını anlayabilmek için bilinmesi gereken diğer husus atomdur. Atom maddenin bilinen en küçük yapı taşıdır ve çekirdek kısmında bulunan proton ile nötron ile yörüngelerde bulunan elektronlardan oluşur. Atomun elektronları en düşük enerji seviyesinde iken, dışarıdan enerji alındığında bu enerjinin etkisi ile elektronlar bir üst enerji seviyesine çıkar. Bu süreç tersine çevrilebilir bir süreçtir yani yüksek enerji seviyesindeki bir atom düşük enerji seviyesine geçebilir. Bu geçiş esnasında da ortama enerji ve foton yayarlar. Bu olaya “*kendiliğinden salınım*” denir. Yüksek enerji seviyesinde bulunan bir atomunun dışarıdan tekrar uyarılarak bir üst seviye daha çıkıp tekrar daha alt enerji seviyesine düşmesine de “*uyarılmış salınım*” denir. Uyarılmış salınımda çıkan fotonlar aynı dalga boyuna sahiptir.

Lazer ışığını eşsiz bir ışık haline getiren özellikleri vardır. Bunlar;

1. Lazer ışığı normal bir ışık kaynağından çıkan ışığa göre oldukça yoğun ve şiddetlidir.
2. Normal ışık ilerlerken dağılma ve yayılım yaparken, lazer ışığı dağılmaz ve odaklanabilir. Lazer ışığındaki sapma yok denecek kadar azdır.
3. Lazer ışığı tek dalga boyludur bu da lazere monokromatik özellik (tekevrelik/eşevrelik) özelliği verir.

4. Lazer ışını tek renkli ve aynı fazda paralel dalgalar halinde ilerler. Bu paralellik sadece zamansal bir paralellik değil aynı zamanda üç boyutlu uzaysal bir paralelliktir.

Lazer ışığını bu özellikleri ile üretebilmek için özel ışık kaynaklarına ihtiyaç vardır. Lazer kaynağı genelde dört bölümden oluşur;

1. Aktif Ortam: Ana ortam da denilen bu alan gazlar, katı madde kristalleri, camlar, sıvılar ve yarı iletkenlerden oluşabilir. Bu bölümde bir dış enerji kaynağından gelen etki ile bünyesindeki atomların elektronlarını daha yüksek bir enerji seviyesine uyartabilecek kabiliyette moleküller kullanılır.
2. Enerji Kaynağı ya da Uyarma Mekanizması: bu bölüm aktif ortam için enerji temin eder ve enerjiyi aktif ortama ulaştırır. Bu bölüm sadece elektriksel bir bölüm olmayıp aynı zamanda optik ve kimyasal komponentler de içerebilir.
3. Yansıtıcı Ayna: Lazer cihazı içinde aktif ortamın etrafında ve birbirine paralel iki ayna mevcuttur. Bu ayanlardan bir tanesinin %100 yansıtıcı özellikte olması diğerinin ise %100'e yakın ancak tam %100 olmaması istenmektedir. Tıp ve Diş hekimliğinde kullanılanlarda bir taraf %100 iken diğer tarafta büyük oranda %98'lik yansıtıcı ayna kullanılır.

Aktif ortama, enerji kaynağından enerji geldikten sonra ana madde içerisindeki atomlardan fotonlar salınmaya başlar. Bu olay uyarılmış salınım (emisyon, yayılım) olarak adlandırılır. Daha sonra salınan fotonlar bir yarı bir diğeri tam yansıtıcı olan aynalar arasında yansyarak dalga boyları paralel hale gelirler. Bu monokromatik özelliğin kazanılmasıdır. Daha sonra hem paralellik kazanan hem de şiddeti artan lazer ışın demeti lazer aletini terk eder. Böylelikle tek dalga boyuna sahip lazer ışını elde edilmiş olur.

Lazer ışınları, doku ile temas ettiği zaman; dokunun cinsi ile kalınlığına ve lazerin dalga boyu ile gücüne bağlı olarak dört farklı davranış sergiler (54);

1. Emilme “absorption”: Dokuya çarpan ışının enerjisinin büyük bir kısmını doku içindeki moleküllere iletmesi ve ışının dokuda emilmesi,
2. Geçme “transmission”: Dokuya çarpan ışının dokudan sadece hava ve doku kırılma indisleri farklı olduğundan kırılarak geçmesi,
3. Saçılma “scattering”: Lazer ışınının dokuya çarptıktan sonra doku içinde veya dışında rastgele dağılmasıdır.

4. Yansıma “reflection”: Dokunun ayna etkisi göstererek doku ile temas eden ışının dalga özelliklerinde bir değişiklik olmadan sadece açısının değişerek yansıması olayıdır. Minimal düzeyde de olsa farklı dokularda emilim gözlenebilir.

Lazerin biyolojik dokularda etki gösterebilmesi için sıklıkla emilime uğraması gerekmektedir. Ancak emilim dokunun fiziksel ve kimyasal özellikleri ile ilişkilidir (18, 54, 58). Emilim sonrası dokuda aşağıdaki etkiler oluşur;

1. Fototermal etki,
2. Fotomekanik etki
3. Fotokimyasal etki
4. Fotobiyomodülasyon veya Biyostimülasyon etki.

Bu etkiler lazer ışınının uygulanma süresine, dalga boyuna, gücüne bağlı iken dokunun özellikleri de önemlidir.

Lazerin doku ile ilişkisi kadar önemli olan bir diğer konu da lazerin gücü konusudur. Güç kavramının öncesinde bilinmesi gereken kavram “enerji” kavramıdır. Enerji, iş yapabilme yeteneği olarak tanımlanır. Ya da başka bir tabir ile suyun sıcaklığını arttırmak yada dolu bir kasayı kaldırmak için gereken enerjidir. Enerji “Joule, (J)” birimi ile ifade edilir. Güç kavramı ise birim zamanda yapılan iş (ya da harcanan enerji) manasına gelir. Güç “Watt (W)” ile gösterilir ve enerjinin zamana bölünmesi ile elde edilir. Lazerler için önemli bir diğer kavram ise enerji yoğunluğudur. Enerji yoğunluğu birim alan düşen enerji miktarını ifade eder, “J/cm²” ile gösterilir.

Diş hekimliğinde farklı dalga boylarında ve farklı ana madde içeren lazerler kullanılmıştır. Tabloda güncel olarak Diş hekimliğinde kullanılan lazerler, dalga boyları ve özellikleri verilmiştir (Tablo 2-4).

Tablo 2-4: Dişhekimliğinde Kullanılan Lazerler

Lazer Ana Madde	Dalgaboyu (nm)	Absorbe madde	olduğu Kullanım Alanı
Karbondiyoksit lazer (CO₂)	10,600	Su	Gingivektomi/Gingivoplasti
Neodymium : yttrium -aluminum-garnet	1064	Melanin	Gingivektomi/Gingivoplasti Biyopsi Aftöz ülser Dentin Hipersensitivitesi
Erbium : YAG	2940	Hidroksiapatit, Su	Gingivektomi/Gingivoplasti Biyopsi Aftöz ülser Dentin Hipersensitivitesi Sert doku işlemleri (mine, dentin)
Erbium, chromium : yttrium	2780	Hidroksiapatit, Su	Gingivektomi/Gingivoplasti Biyopsi Aftöz ülser Dentin hipersensitivitesi Sert doku işlemleri (mine, dentin)
Diyot	655-980	Melanin	Gingivektomi/Gingivoplasti Biyopsi Aftöz ülser Dentin hipersensitivitesi

2.4.3 Düşük Doz Lazer uygulaması ve Biyostimülasyon

Düşük doz lazer tedavisi; enflamasyonu azaltmak, doku onarımını ve ağrı kesici “analjezik” etkiyi arttırmak için kullanılan bir tedavi metodudur. Düşük doz lazeri diğer lazer tedavi metotlarından ayıran en büyük özelliğinin dokuda herhangi bir termal ve ablatif etki yapmamasıdır. Fotodinamik tedavi yöntemi ile de farklılıkları vardır. Fotodinamik tedavide spesifik boyalar ile boyanan bakterilere lazer ışınları yönlendirilir ve aktive olan boyalar bakterilerin ölmesine neden olur. DDLT’de ise etki, doğrudan konak hücresi üzerinedir. Lazer ışını ile aktive olan hücrede, enflamasyonda azalma ve yara iyileşmesinde hızlanma gibi bir takım değişiklikler oluşur (59).

DDLT tedavisinde genellikle Diyot lazerler ve LED kullanılmaktadır. Genel olarak dalga boyu 600-1000nm arasındaki cihazlar tercih edilmekte ve enerji yoğunluğu 5mW/cm^2 ‘den 5W/cm^2 ’e kadar değişmektedir. Düşük doz lazer tedavisinin (DDLT) Diş hekimliğindeki sınırları iskeletsel ve kas hastalıklarına göre tam olarak çizilememiştir ancak güncel çalışmaların çoğu bu alana yönelmektedir (59).

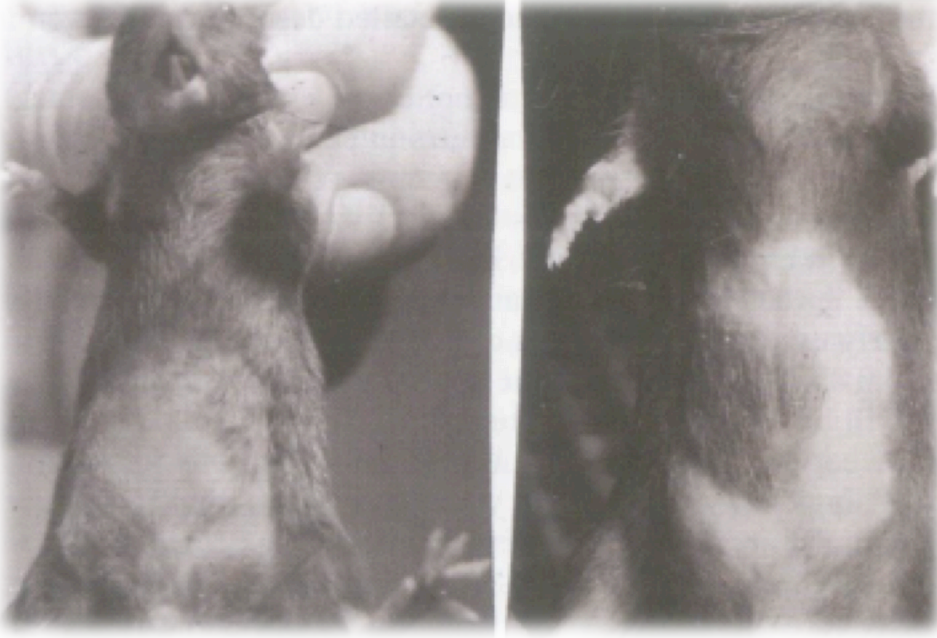
2.4.3.1 Tarihçe

Lazerin biyostimülatif etkisi 1967 yılında, Macaristanlı Dr. Endre Mester lazer ve kanser ile ilgili araştırma yaparken, tesadüfi şekilde bulunmuştur. Mester’in araştırması sıçanlarda kanser oluşumu ile ilgili idi ve lazer verilen tedavi grubu ile hiçbir uygulama yapılmayan kontrol grubu şeklinde iki grubu vardı. Mester’in tezine göre yakut lazer verilen sıçanlarda kanser oluşması bekleniyordu ancak gelişmedi, ancak Mester araştırma esnasında ilginç bir bulgu ile karşılaştı. Lazer verilen rat grubunda kontrol grubuna göre göbek tüyleri daha fazla uzamıştı (Şekil 2-10). Mester bunu lazerin biyostimülatif etkisi olarak açıkladı. Bu olay günümüzde lazerin biyostimülatif etkisinin gösterildiği ilk çalışma olarak kabul edilmektedir. Dr. Mester’in araştırmasından sonra literatüre binlerce yayın katıldı ve günümüzde DDLT’nin enflamasyonun azaltılması, yara iyileşmesinin hızlandırılması ve ağrı azaltılması ile ilgili olaylara etkisi araştırılmaya devam etmektedir (54, 59, 60).

2.4.3.2 Düşük doz lazerin etki mekanizması

Düşük doz lazer tedavisinin birçok etkisi mitokondri tarafından ışığın absorpsiyonu ile açıklanmaktadır. Hücreler binlerce mitokondri içerebilir ve bunlar hücrenin enerji sentezinde birebir görev alırlar. Ek olarak iskemik hücrelerde mitokondriler nitrik oksit sentezler. Nitrik oksit sitokrom-c oksidaza (elektron transport zincirindeki terminal

enzim) bağlanarak oksijenin bağlanmasını engeller. Böylelikle hem enerji sentezini azaltır hem de oksidatif stresi artırır. Oksidatif stresin artması da enflamatuvar durumun önemli anahtarlarından NF- κ B'nin aktivasyonuna neden olur (61) (Şekil 2-11).



Resim 2-1: Dr. Endre'nin Çalışmasındaki Sıçanlar (60)

Primer etki: sitokrom c oksidaz tarafından lazer ışınlarının emilmesi

Kırmızı ve yakın kızılötesine kadar olan ışınların fotoreseptörü olarak sitokrom c oksidaz görülmektedir. Lazer ışınlarının enzim tarafından emilmesinden sonra şekilde gösterilen etkiler meydana gelir(62).

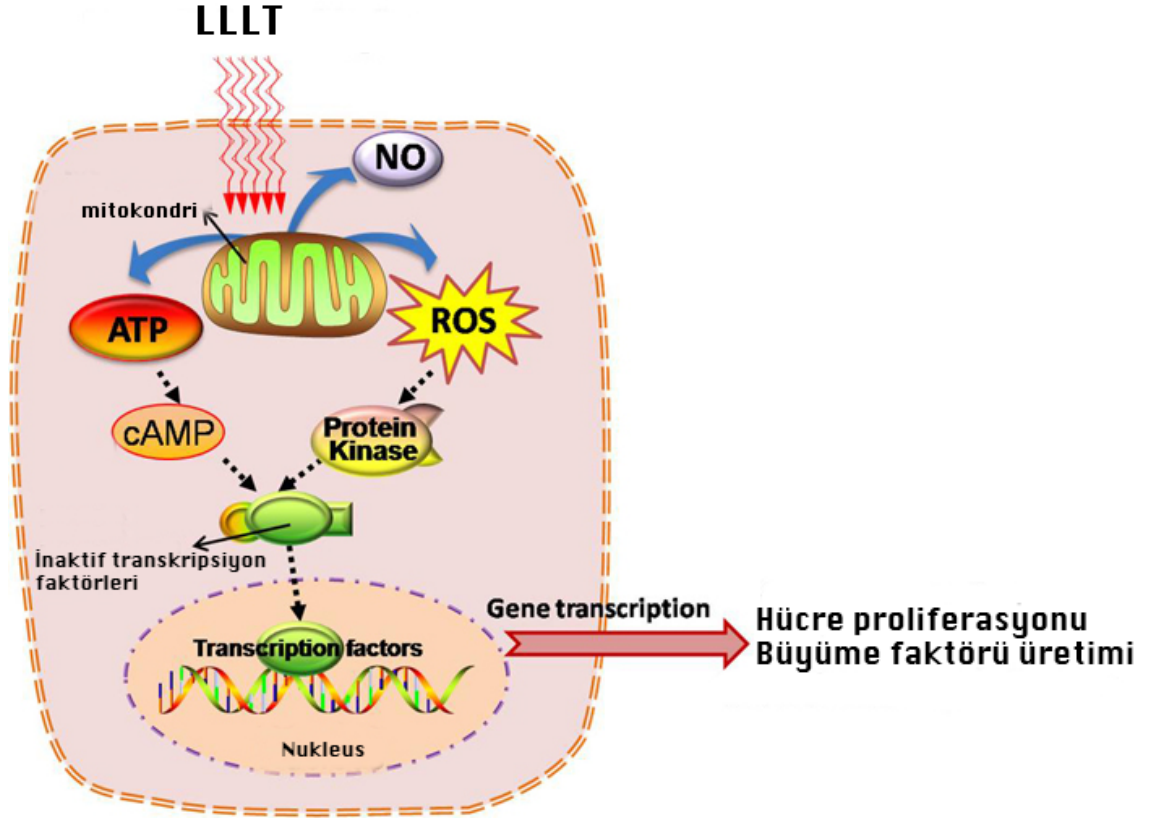
Sekonder etki: ATP, NO ve diğer reaktif oksijen türlerinin sentezi

Sitokrom c oksidazın ışığı absorbe etmesinden sonra ATP, reaktif oksijen türleri ve nitrik oksitte değişiklikler meydana gelir. Bu değişiklikler redoks durumuna ve ışık dozuna bağlıdır. DDLT sonrasında hücrelerde sitokrom c oksidazlardan nitrik oksit salgılanması, ATP sentez artışı ve oksidatif strese azalma gözlenmektedir(59, 63).

Tersiyel etki: gen transkripsiyonu ve hücresel sinyal iletimi

DDLTL sonrasında hücre içerisinde olan ATP sentezi artışı, oksidatif strese azalma ve nitrik oksit salgılanması gibi olaylar direk yoldan veya indirect olarak hücre içindeki

gen transkripsiyonunu pozitif olarak etkiler. Bunu sonucunda da hücre içinde DNA, RNA sentezinde artış, hücre proliferasyonu, büyüme faktörlerinde artış, fibroblastlar tarafından kollajen sentezinde artış, lökosit aktivitesinde artış ve nörotransmitter salınımında artış meydana gelir (64).



Şekil 2-5: DDLT nin hücresel düzeyde etkisi (59)

2.4.4 Periodontolojide Düşük Doz Lazer Uygulamaları

Periodontolojide DDLT ile ilgili az sayıda çalışma mevcuttur (59) ancak araştırmacılar için çok geniş bir alan gibi görünmektedir. Bunun nedeni; verilen dozun uyarıcı ya da baskılayıcı etki mi göstereceği dokuya ve doza bağlı olarak değişmektedir.

Ryden ve ark. (1994); deneysel gingivitis sonrasında hastalara DDLT uygulamış ve klinik açıdan değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada dişetini stereofotografik olarak incelendiğinde DDLT'nin enflamatuvar süreci etkilemediği sonucu rapor edilmiştir (65). Lagan ve ark. (2001) 830nm lik diyet lazer ile minör cerrahi sonrası deneklere 11 hafta boyunca haftada bir $9\text{J}/\text{cm}^2$ DDLT uygulanmışlar, ancak yara iyileşmesine bir katkısı olmadığını belirtmişlerdir (66). Gingivoplasti sonrası DDLT etkisini inceleyen başka bir çalışmada ise 670nm dalga boyunda ve $4\text{J}/\text{cm}^2$ enerji yoğunluğundaki DDLT diyet lazer iki günde bir ve bir hafta boyunca uygulanmış, ancak yara iyileşmesini hızlandırmadığı saptanmıştır (67).

Cerrahisiz periodontal tedavi ile DDLT uygulamasının kullanıldığı Qadri ve ark. çalışmasında tedaviye ek olarak DDLT kullanımının klinik parametrelerden gingival indeks ve sondalanabilir cep derinliği ile dişeti oluğu hacmi ve MMP-8 düzeyinde değişim gözlemlendiği bildirilmiştir (68).

Amorim ve ark. (2006) gingivektomi sonrası 685nm dalga boyunda ve $4\text{J}/\text{cm}^2$ enerji yoğunluğunda lazeri gingivektomi sonrası uygulamışlar ve yara iyileşmesini hızlandırdığını belirtmişlerdir (69). Benzer çalışma, 588nm diyet lazer ile yapıldığında ve gingivektomi ve gingivoplasti sonrası yedi gün boyunca DDLT uygulanmasının yara iyileşmesine olumlu katkısı olduğu gözlenmiştir (70).

Riberio ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada 660nm lazer $8.8\text{J}/\text{cm}^2$ enerji yoğunluğunda periodontal tedaviden bir gün ve iki gün sonra olmak üzere iki kez uygulanmıştır. Bu çalışmada yazarlar DDLT uygulamasının CPT'ye ek klinik bir yarar sağlamadığını bildirmişlerdir (71). Lai ve ark. 632 nm diyet lazeri $1.7\text{J}/\text{cm}^2$ enerji yoğunluğunda periodontal tedaviden sonra uyguladıkları çalışmada klinik bir yararı olmadığını saptamışlardır (72).

Yapılan literatür araştırmaları sonrasında 980 nm diyet lazer ile cerrahisiz periodontal tedaviye ek olarak uygulanan DDLT'nin etkisini klinik ve biyokimyasal parametreler ışığında değerlendiren çalışmaya rastlanmadı. Tüm bu bilgiler ışığında; kronik periodontitis hastalarına uygulanan cerrahisiz periodontal tedaviyle kombine DDLT

uygulamasının yara iyiyeşmesini hızlandıracağı ve antienflamatuar etkinliğı olacağı hipotezi ile cerrahisiz periodontal tedaviye ek uygulanacak DDLT'nin klinik ve biyokimyasal veriler ışığında değeriendirilmesi amaçlandı.

3 GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamıza 2013 Ekim– 2014 Ocak tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na periodontal muayene amacıyla başvurmuş bireylerden “*kronik periodontitis*” teşhisi konulmuş toplam 25 birey dahil edildi. Çalışma randomize kontrollü split-mouth olarak tasarlandı. Çalışmaya dahil edilen tüm bireylere çalışmanın amacı ve yöntemi hakkında bilgi verildikten sonra imzalı gönüllü oluru (EK-1) alındı. Çalışma için Gaziantep Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Yerel Etik Kuruluna başvuruldu ve 03.04.2012 tarih 152 karar nolu etik kurul onayı alındı (EK-2).

3.1 Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

Periodontal hastalığı ve tedavi sonuçlarını etkilediği bilinen aşağıdaki durumlar dahil edilmeme kriterleri olarak belirlendi.

1. 18-65 yaş aralığında olmaması
2. Bireylerin sigara kullanması (sigara içme hikayesi olan ancak bırakan hastalar da dahil edilmedi)
3. Bayan hastaların hamilelik ve emzirme döneminde olması
4. Herhangi bir sistemik hastalığının bulunması,
5. Ağız ile ilişkili herhangi bir parafonksiyonel alışkanlığının olması,
6. Son altı ay içerisinde periodontal tedavi görmüş olması
7. Periodontal cerrahi işlem görmüş olması,
8. Hareketli protez kullanması,
9. Dişeti oluğu sıvısı alınacak diş ile bu dişe komşu dişlerde çürük, restorasyon veya protez bulunması,
10. Son 6 ay içinde antibiyotik ve düzenli anti-enflamatuvar ilaç kullanmış olması,
11. Periodontal dokuları etkileyen (siklosporin, fenitoin, sodyum valporat vb.) ilaç kullanması.

3.2 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Kronik periodontitis teşhisi konmuş ve simetrik olarak en az iki yarım çenede (mandibulada veya maxillada) periodontal cep derinliği ≥ 5 mm olan ve en az 2'şer adet premolar dişin bulunması esas alındı.

3.3 Periodontal Değerlendirme

Çalışma kapsamına alınan tüm bireylerin klinik periodontal muayeneleri yapıldı. Klinik muayenede her bir bireyin periodontal durumunu saptamak amacıyla plak indeksi (Pİ), sondalama cep derinliği (SCD), gingival indeks (Gİ), klinik ataşman seviyesi (KAS) ve çekilme derinliği (ÇD) her bir dişin 6 yüzeyinden (meziobukkal, midbukkal, distobukkal, meziopalatinal, midpalatinal, distopalatinal) ölçülerek skorlar kaydedildi (EK 3). Bu ölçümler milimetrik olarak kalibre edilmiş Williams periodontal sondu (Hu-Friedy, Chicago, IL, USA) gerekli ise WHO sondu (Hu-Friedy, Chicago, IL, USA) ile farklı bir araştırmacı Dt. Süleyman Ziya Şenyurt (S.Z.Ş.) tarafından yapıldı. İndeks skorları aşağıdaki şekilde değerlendirildi.

Plak İndeksi (73):

0: Diş yüzeyinde bakteri plağı yok

1: Çıplak gözle fark edilmeyen ancak sond ucunun gingival sulkus yüzeyinde gezdirilmesiyle ortaya çıkarılan plak varlığı.

2: Gözle görülür şekilde dişeti kenarında ve diş yüzeyinde orta dereceli plak varlığı.

3: Dişetinde ve diş yüzeyinde yoğun yumuşak birikintilerin mevcudiyeti. İnterdental bölge plak ile kaplıdır.

Sondalama Cep Derinliği (SCD) Ölçümü ve Klinik Ataşman Seviyesi (KAS)

Sondalama cep derinliği ölçümünde gingival marjin ile cep tabanı arasındaki mesafenin ölçümü yapıldı. Klinik ataşman seviyesi ölçümü yapılırken ise mine-sement sınırı ile cep tabanı arasındaki mesafe ölçülüp, kaydedildi. Ölçümler yapılırken sondun (Williams) dişin uzun aksına paralel olmasına ve uygulanan kuvvete dikkat edildi.

Gingival İndeks (74):

0: Sağlıklı dişeti

1: Hafif iltihap, hafif renk değişikliği hafif ödemle karakterize dişeti, sondalamada kanama yok.

2: Orta dereceli iltihap, dişeti parlak, kırmızı ve ödemlidir. Sondalamada kanama mevcuttur.

3: Şiddetli iltihap, belirgin kızarıklık ve ödem vardır. Ülserasyonlar ve spontan kanamaya meyil mevcuttur.

3.4 Araştırma Grupları

Bu çalışma randomize, kontrollü, tek kör, split-mouth klinik bir çalışma olarak dizayn edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların çeneleri split-mouth tedavi protokolü çerçevesinde iki bölüme ayrılmış olup, hangi çeneye DDLT uygulanacağı yazı/tura randomizasyon tekniği ile belirlenmiştir. Hasta çeneleri kendi içerisinde test ve kontrol grubu olarak iki gruba ayrılmıştır. sadece cerrahisiz periodontal tedavi yapılan alanlar (CPT) kontrol bölgesini ve ilave DDLT uygulanan alanlar ise test bölgesini oluşturmaktadır.

Çalışma Grupları:

- **Grup I (Kontrol bölgesi) [CPT]:** Cerrahisiz periodontal tedavi (Diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirme) (CPT)
- **Grup II (Test bölgesi) [CPT+DDLT]:** Cerrahisiz periodontal tedavi (CPT) + Düşük doz lazer uygulaması (DDLT)

3.4.1 Tedavi Protokolü

Periodontal tedaviye başlanmadan önce tüm hastalara mikrobiyal dental plak ile periodontal hastalıklar arasındaki ilişki anlatıldı ve hastalara oral hijyen eğitimi verildi. Hastalardan dişlerini günde iki defa fırçalamaları istendi. Ayrıca, hastalara diş eti oluşu sıvısının nasıl alınacağı, diş yüzeyi temizliğinin nasıl yapılacağı ve lazer uygulamasının nasıl olacağı yazılı, sözlü ve görsel olarak anlatıldı ardından onayları alındı.

Araştırmaya dahil olan hastaların periodontal tedavileri ve DDLT uygulamaları tek bir hekim (H.G) tarafından yapıldı. Başlangıç tedavisinden önce oral hijyen eğitimi verildikten sonra aynı seansta hastaların klinik ölçümleri S.Z.Ş. tarafından yapıldı. S.Z.Ş.'ye hangi çeneye DDLT uygulandığı bildirilmedi. Oral hijyen eğitiminden bir hafta sonra hastalar kontrole çağrıldı ve önceden belirlenen premolar dişlerden, kontrol ve test bölgesinde bir diş olmak üzere DOS örnekleri alındı.

DOS örneği alınan hastalarda diş yüzey temizliği ve kök yüzeyi düzleştirme işlemleri lokal anestezi altında ortalama 45 dakika sabah seansında ve 45 dakika öğleden sonra olmak üzere iki yarım çeneye de 24 saat içinde uygulandı. Bu işlemler ultrasonik cihazlar (Piezon, OEM Built-in Kit, EMS, Switzerland) ve küretler (Gracey Küret, SG 1/2, 3/4, 5/6, 7/8, 11/12, 13/14; Gracey Minifive Küret, SAS 3/4, 11/12, 13/14; Hu-Friedy, USA) ile yapıldı sonra diş yüzeyleri pat (Sultan Prophylaxy paste, Topex,

Türkiye) ve lastik fırça (Kerr Manufactor, Co., Romulus, MI, USA) ile cilalandı. Bundan sonra her hastanın ağzı kendi içinde kontrol ve tedavi bölgesi olacak şekilde yazı tura atılarak ikiye bölündü. Kontrol grubuna diş yüzey temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi (CPT) işleminden başka bir işlem uygulanmadı. Lazer grubuna ise CPT işlemine ek olarak DDLT uygulandı.



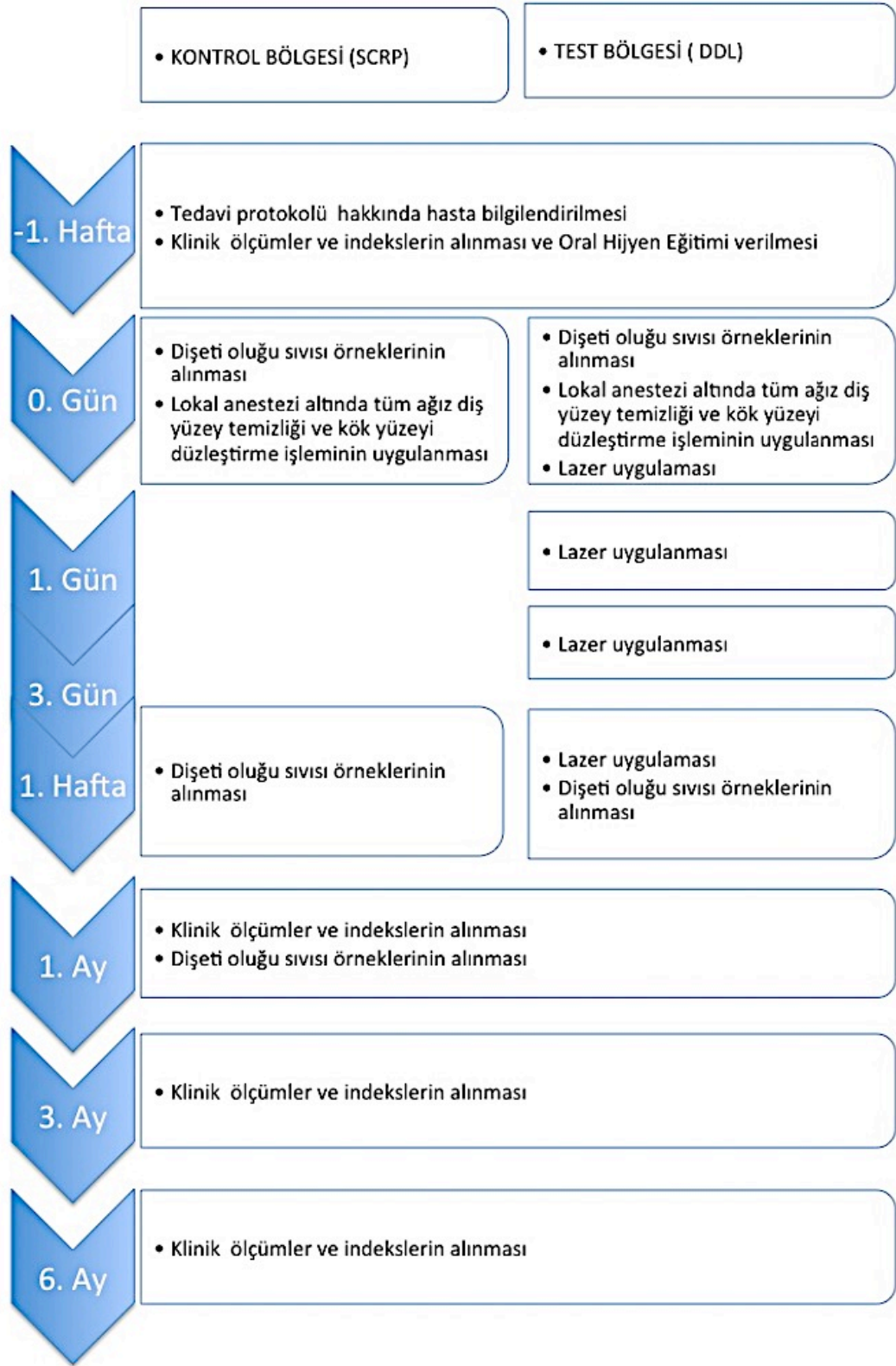
Resim 3-1: Diyet lazer

Düşük doz lazer tedavisi 980 nm dalga boyundaki GaAlAs diyot lazer (CHEESE™, GIGAA Laser, Wuhan Gigaa Optronics Technology Co., Ltd., China) ve DDLT uygulama ucu (Therapy handpiece, Wuhan Gigaa Optronics Technology Co., Ltd., China) ile bukkal yüzeyden kendi standart mesafesinden spot çapı 10mm'ye ayarlanarak verildi.

DDLT uygulanacak yarım çenedeki (alt ve üst çenedeki) her dişe 15 sn boyunca devamlı modda, 0.4 watt gücünde, uygulama ucu 1 cm çapında iken verildi. Uygulama ucundan çıkan ışın demetinin kapladığı alan yaklaşık olarak 0.785 cm^2 iken ($\pi=3.14$) uygulanan enerji yoğunluğu 7.64 J/cm^2 idi. DDLT uygulaması başlangıç tedavisinden hemen sonra (0. Gün), 1. günde, 3. günde ve 7. günde olmak üzere 4 seans uygulandı.

Araştırma planı daha detaylı olarak akış şemasında belirtilmiştir.

Tablo 3-1: Tedavi Akış Şeması



3.5 Biyokimyasal Analizler

Araştırmamızda toplanan dişeti oluğu sıvısı örneklerinde; *IL-1 β* , *IL-1 α* , *IL-2*, *IL-4*, *IL-5*, *IL-6*, *IL-7*, *IL-8*, *IL-9*, *IL-10*, *IL-12 (p70)*, *IL-13*, *IL-15*, *IL-17*, *basic FGF*, *eotaxin*, *G-CSF*, *GM-CSF*, *IFN- γ* , *IP-10*, *MCP-1*, *MIP-1 α* , *MIP-1 β* , *PDGF-BB*, *RANTES*, *TNF- α* , *VEGF* düzeyleri değerlendirildi.

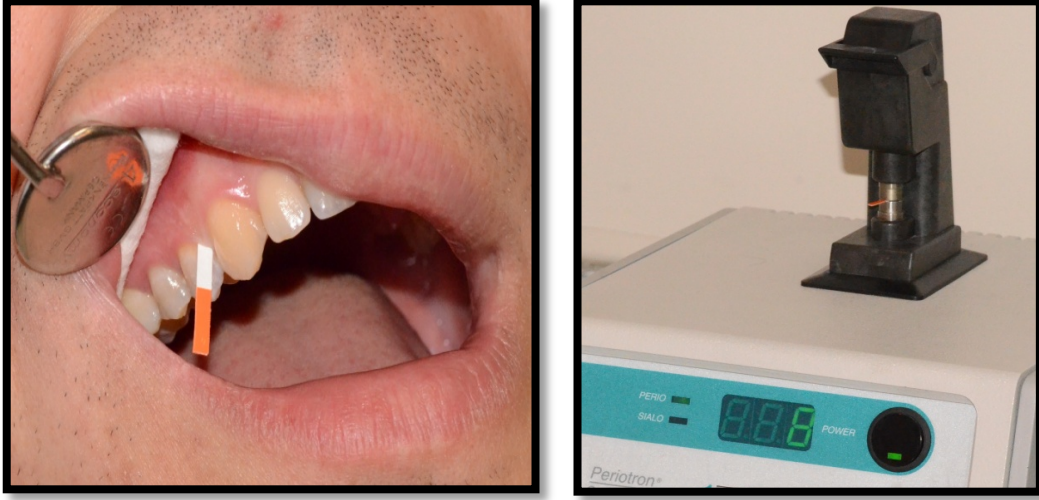
3.5.1 Dişeti Oluğu Sıvısı Örneklerinin Toplanması ve Miktarlarının ölçülmesi

Hastalardan tedavi öncesinde, başlangıç periodontal tedavi tamamlandıktan 1 hafta ve 1 ay sonra dişeti oluğu sıvısı örnekleri alındı. Örnekler için üst çene ve 5-7 mm arası cep derinliği ve simetriği olan premolar dişler tercih edildi. DOS alınacak bölgede pamuk rulolarla dişler izole edildikten sonra plak olan bölgelerden sond yardımıyla plak uzaklaştırıldı. Bölge hava spreyi ile hem vestibül hem de palatinal bölgeden dışın uzun aksına dik olacak şekilde dikkatlice kurutuldu ve kağıt stripler (Periopaper[®], OraFlow Inc., PlainView, New York, USA) oluk içerisine yerleştirildi. 30 sn beklendikten sonra stripler DOS volumünü ölçmek amacıyla önceden kalibre edilmiş Periotron 8000 (Orafow Inc., Plainview, New York, USA) cihazına yerleştirilerek volümleri ölçülüp kaydedildi. Periotron skoru her Periotron cihazına özgü olarak farklı kalibrasyona sahiptir ve her periotron skoru logaritmik veya lineer bir denklem ile mikro litreye (μ l) çevrilir. Bu çevirme işlemi; Periotron 8000 'de ölçüm değerleri PERIOTRON programının bulunduğu bir bilgisayara seri bağlantı ile gönderildikten sonra ikinci parti (MLCONVRT.exe) bir program yardımı ile yapıldı.

Kan veya tükürük bulaşmış olan yedi örnek incelemeye katılmadı. Kağıt stripler 1.5 ml'lik endorff tüplere konularak analiz gününe kadar -80 °C saklandı.

3.5.2 Dişeti Oluğu Sıvısı Örneklerinin Analiz İçin Hazırlanması

Dişeti oluğu sıvısı örneklerinin analize hazırlanması Teles ve ark.'nın çalışmalarında (75) kullandıkları teknik ile yapıldı. Donmuş filtre kağıtlarını içeren endorff tüpleri en az 20 dakika oda sıcaklığında bekletildikten sonra her bir endorff tüpüne kit içeriğinde mevcut bulunan 60 μ l assay buffer eklendi ve 30 dakika shaker cihazına kondu. Daha sonra tüpler 11.200 rpm de 10 dakika santirfüj edildi. Filtre kağıtlarındaki DOS'un assay buffer'a geçişi sağlandıktan sonra temiz polipropilen bir uca sahip pipetör vasıtasıyla endorff içerisindeki assay buffer alınarak, üretici firmanın talimatlarına uygun olarak çalışıldı.



Resim 3-1: Dişeti oluğu sıvısı örneği alınması ve Periotron cihazı

3.5.3 Dişeti Oluğu Sıvısı Örneklerinin Biyokimyasal Analizi

Dişeti oluğu sıvısı içerisindeki *IL-1 β* , *IL-1 α* , *IL-2*, *IL-4*, *IL-5*, *IL-6*, *IL-7*, *IL-8*, *IL-9*, *IL-10*, *IL-12 (p70)*, *IL-13*, *IL-15*, *IL-17*, *basic FGF*, *eotaxin*, *G-CSF*, *GM-CSF*, *IFN- γ* , *IP-10*, *MCP-1*, *MIP-1 α* , *MIP-1 β* , *PDGF-BB*, *RANTES*, *TNF- α* ve *VEGF*'nin analizi Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı laboratuvarında; Bio-Rad Pro™ (Bio-Plex Pro Human Cytokine 27-plex Assay, Bio-Rad, Hercules, CA, USA) kitleri kullanılarak MAGPIX® (Luminex Corporation, Austin, TX, USA) cihazında yapılmıştır.

MAGPIX® cihazı (Şekil 3-4); Luminex100/200™ cihazlarında olduğu gibi xMAP (multi analyte profiling beads) teknolojisini kullanır. Luminex100/200™ sisteminde; mikrokürecikler (beads) ve bunlara bağlı araştırılmak istenen analiti yakalayacak olan antikor mevcuttur. Mikrokürecikler üzerindeki antikor, analiti yakaladıktan sonra kuyucuklara eklenen tespit antikoruna “detection antibody” ve streptavidin-PE de kompleks oluşturarak analite bağlanır bu işlemden sonra oluşan yapı (antikor-analit-antikor-streptavidin) floresan özellikli boya ile boyanır. Boyama işleminden sonra Luminex100/200™ cihazlarında farklı iki lazer ışını arasından MAGPIX® cihazında ise LED ışınları arasından geçen mikroküreciklerin üzerindeki floresan renk kodları okunur. Okunan bu renk kodları MAGPIX® cihazı için üretici firma tarafından yapılmış xPonent® isimli yazılımı ile analitin tipi ile sulandırma oranına göre konsantrasyon (pg/ml veya ng/ml) veya total miktar (pg, ng) şeklinde verilir.

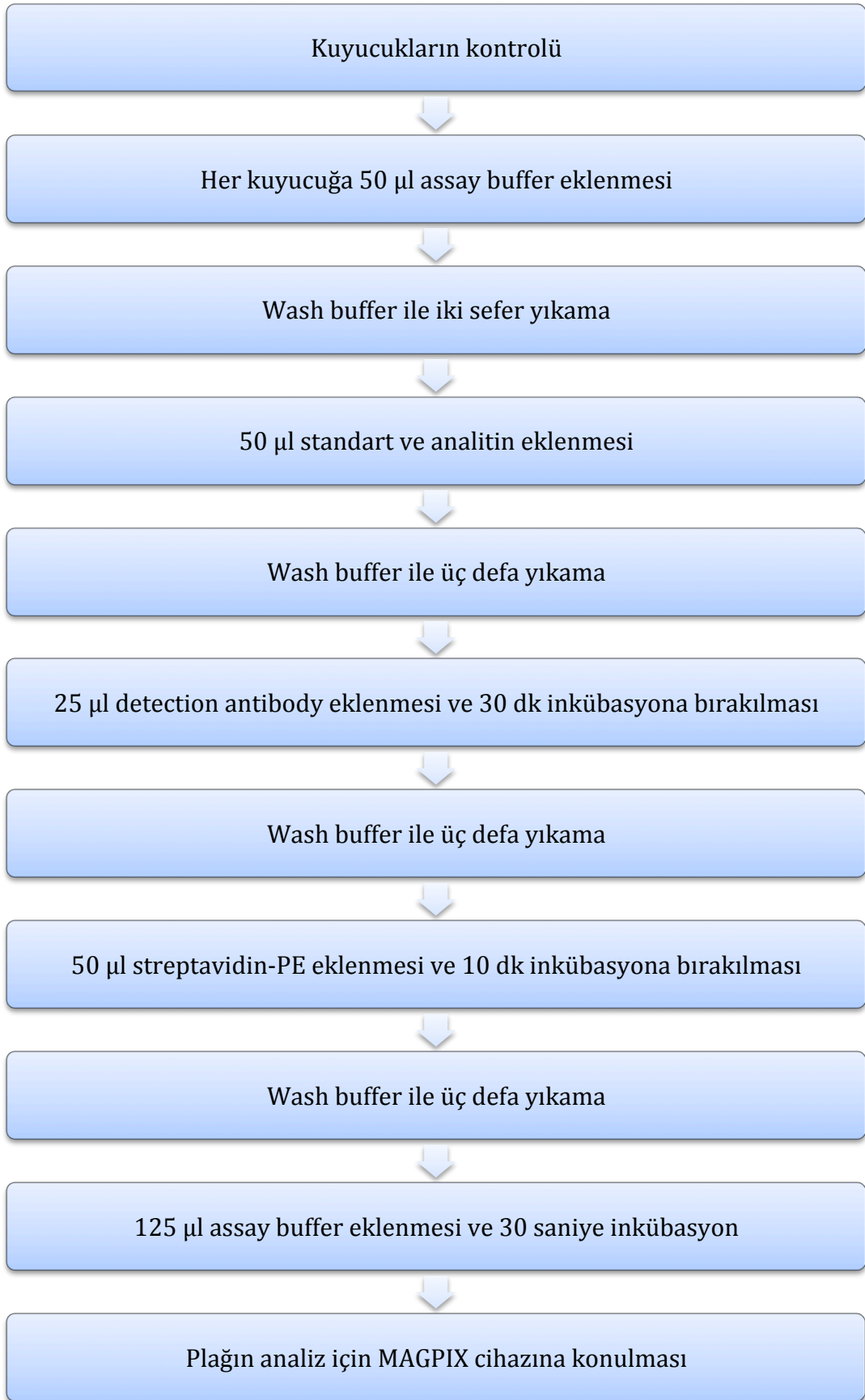


Resim 3-2: MAGPIX Cihazı ve Kullanılan Kitler

Araştırmada kullanılan Bio-Rad ProTM (Bio-Plex Pro Human Cytokine 27-plex Assay, Bio-Rad, Hercules, CA, USA) kit içeriği aşağıda verilmiştir.

- Magnetic mikrokürecikler “magnetic beads”: Test edilmek istenilen analitlere özel hazırlanmış magnetic mikrokürecikleri içeren solüsyon,
- Tespit antikorları “detection antibodies”: Test edilen analite özel hazırlanmış spesifik antikorları içeren solüsyon,
- Standartlar “standards”: Test edilecek her bir analit için hazırlanmış standart,
- Deney tamponu “assay buffer”: Okuma için gerekli solüsyon,
- Yıkama tamponu “wash buffer”: Yıkama için gerekli solüsyon
- Örnek sulandırma solusyonu “sample diluent”: Örnekleri sulandırmak için solüsyon
- Standart sulandırma solusyonu “standard diluent”: Standartları sulandırmak için solüsyon
- Tespit antikorunu sulandırma solusyonu “detection antibody diluent”: Analite özgü spesifik antikorları sulandırmak için solüsyon
- Streptavidin-PE: Streptavidin Fikoeritin
- Filtreli plak “filter plate”: 96 adet boşluk içeren tabanı filtre özellikli plak,
- Yapışkan kaplama “sealing tape : Analiz esnasında filter plate üzerine yapıştırılacak olan yapışkan plastik kaplama.

Tablo 3-2: Flow Sitometri Çalışma Akış Şeması



3.5.4 İstatistiksel Analizler

Çalışmamızdan elde edilen verilerin analizi için SPSS for Windows version 22.0 paket programı kullanılmıştır ve $P<0.05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma sahip olup olmadığı Kolmogorov Smirnov testi kullanılarak kontrol edilmiştir. Normal dağılıma sahip olmayan değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi, 2 bağımlı ölçümün ardışık olarak karşılaştırılmasında ise Wilcoxon testi kullanılmıştır. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman rank korelasyon katsayısı ile test edilmiştir. Tanımlayıcı istatistik olarak ise ortalama $\pm$ std. sapma değerleri verilmiştir.

3.5.4.1 Güç Analizi (Power Analizi)

Klinik ataşman seviyesi değerlerinin 3. ay ölçümlerinin kontrol ve lazer grupları karşılaştırmasında $0,3\pm0,3$ birimlik değişimin anlamlı bulunması için minimum örnek genişliği $\alpha=0.05$, testin gücü $(1-\beta)$ 0.80 iken her grupta 17 olarak hesaplanmıştır. Takip kayıpları ve biyokimyasal yöntem hataları olabileceğinden örnek genişliği yaklaşık % 50 arttırılarak 25 olarak belirlenmiştir.

4 BULGULAR

4.1 Demografik Bulgular

Çalışmamıza 28-57 yaş aralığında 16 kadın, 9 erkek kronik periodontitis hastası dahil edilmiştir. Çalışma kapsamındaki 25 hastanın tamamı çalışmayı tamamlamıştır. Tedavi sonrası iyileşme tüm olgularda sorunsuz gerçekleşmiştir. Lazer ile ilgili herhangi bir yan etki rapor edilmemiştir. Katılımcıların ortalama yaş $\pm$ standart sapma değeri 40.44 ± 8.69 'dur.

4.2 Klinik Bulgular

Tablo 4-1: Klinik Periodontal Parametreler

	Başlangıç	1. AY	3. AY	6. AY
<u>SCD(mm)</u>				
Kontrol	4.26 ± 0.41	$2.86 \pm 0.40^{\dagger}$	$2.67 \pm 0.31^{\dagger, \Omega}$	$2.47 \pm 0.35^{\dagger, \Omega, \mathcal{K}}$
Deney	4.33 ± 0.41	$2.61 \pm 0.36^{\dagger, *}$	$2.24 \pm 0.25^{\dagger, *, \Omega}$	$2.15 \pm 0.29^{\dagger, *, \Omega}$
<u>KAS(mm)</u>				
Kontrol	4.26 ± 0.44	$2.89 \pm 0.45^{\dagger}$	$2.69 \pm 0.31^{\dagger, \Omega}$	$2.49 \pm 0.37^{\dagger, \Omega, \mathcal{K}}$
Deney	4.35 ± 0.37	$2.79 \pm 0.66^{\dagger}$	$2.43 \pm 0.45^{\dagger, *, \Omega}$	$2.31 \pm 0.54^{\dagger, *, \Omega, \mathcal{K}}$
<u>Pİ</u>				
Kontrol	2.09 ± 0.60	$0.77 \pm 0.33^{\dagger}$	$0.61 \pm 0.41^{\dagger}$	$0.78 \pm 0.34^{\dagger}$
Deney	2.14 ± 0.68	$0.81 \pm 0.34^{\dagger}$	$0.62 \pm 0.39^{\dagger, \Omega}$	$0.84 \pm 0.39^{\dagger, \mathcal{K}}$
<u>Gİ</u>				
Kontrol	2.03 ± 0.34	$1.20 \pm 0.22^{\dagger}$	$1.15 \pm 0.17^{\dagger}$	$1.12 \pm 0.16^{\dagger}$
Deney	2.03 ± 0.45	$1.10 \pm 0.17^{\dagger, *}$	$1.05 \pm 0.12^{\dagger, *}$	$1.05 \pm 0.14^{\dagger, *}$

* Gruplar arası istatistiksel anlamlılık ($p < 0.05$).

† Başlangıca göre tedavi seansları arasındaki grup içi istatistiksel anlamlılık ($p < 0.05$).

$^{\Omega}$ Tedavi Sonrası (T.S.) 1. ay'a göre tedavi seansları arasındaki grup içi istatistiksel anlamlılık ($p < 0.05$).

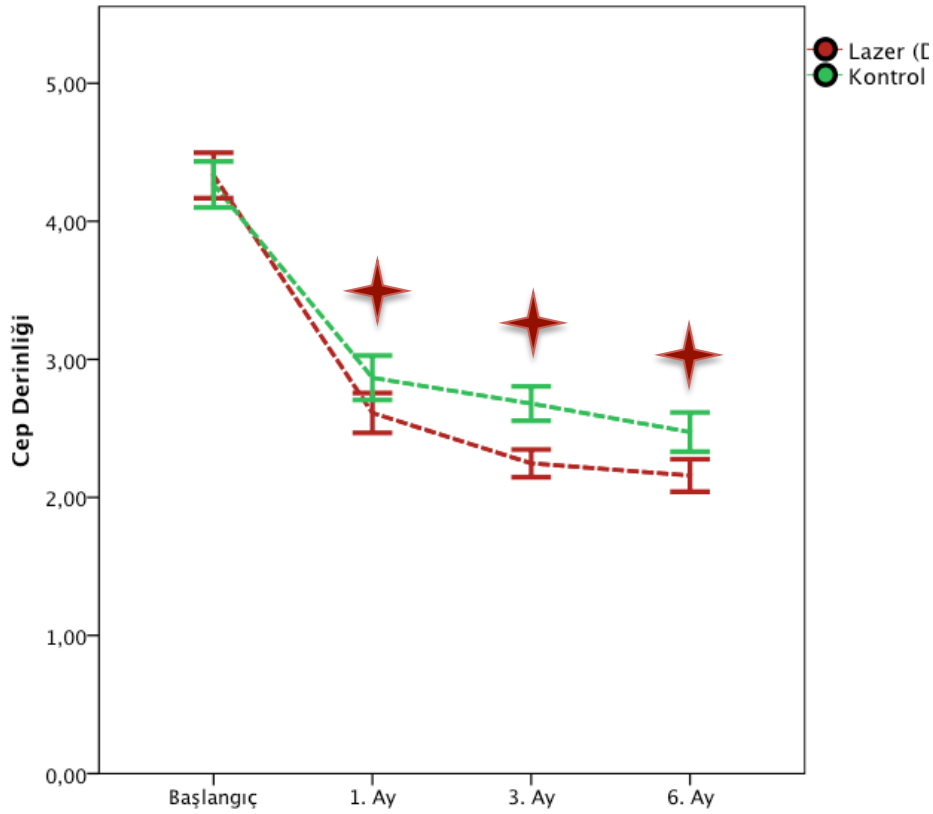
$^{\mathcal{K}}$ T.S. 3. ay'a göre tedavi seansları arasındaki grup içi istatistiksel anlamlılık ($p < 0.05$).

Araştırmamızda; gruplar arası periodontal klinik verilerin (SCD, Pİ, Gİ, KAS) değişimleri ve kıyaslamaları tablo 4-1 'de verilmiştir.

4.2.1 Sondalama cep derinliği (SCD) verilerinin değerlendirilmesi

Kontrol ve deney grupları arasında başlangıç sondalama cep derinliği verilerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ancak; tedavi sonrasındaki 1., 3. ve 6. aylarda sondalama cep derinliği değerleri test uygulanan grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az olarak saptanmıştır ($p<0,05$).

Kontrol ve deney grupları kendi içlerinde başlangıç değerlerine göre tedavi sonrası 1., 3. ve 6. aylarda; tedavi sonrası 1. aya göre, 3. ve 6. aylarda istatistiksel olarak anlamlı oranda azalma tespit edilmiştir ($p<0,05$).

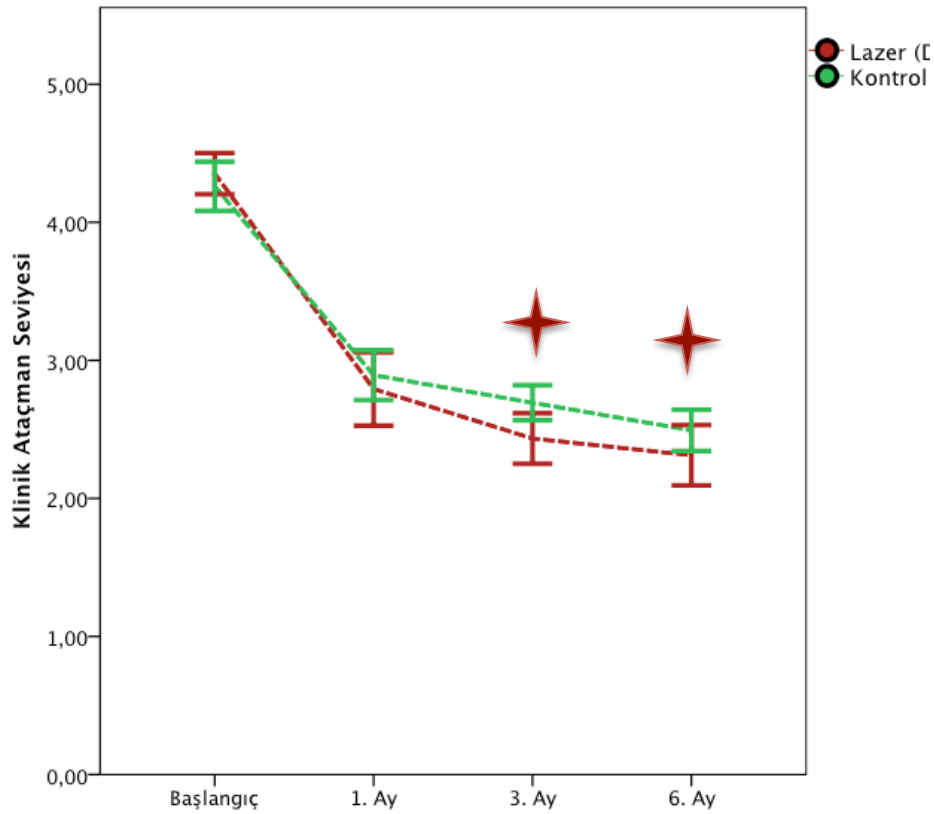


Şekil 4-1: Sondalama Cep Derinliği Verilerinin Tedavi Zamanlarına Göre Değişimi

4.2.2 Klinik ataşman seviyesi (KAS) verilerinin değerlendirilmesi

Kontrol ve deney grupları arasında tedavi öncesinde ve tedaviden sonraki 1. ayda klinik ataşman seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcut değildi ancak; tedavi sonrasındaki 3. ve 6. aylarda klinik ataşman seviyesi, CPT ve DDLT uygulanan kısımda sadece CPT uygulanan alana göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha az saptandı. ($p<0,05$).

Kontrol ve deney gruplarında başlangıç değerlerine göre Klinik ataşman seviyesi verileri 1., 3. ve 6. aylarda istatistiksel olarak anlamlı oranda azalma gösterdi ($p<0,05$). Her iki grupta da tedavi sonrasındaki 1. aya göre 3. ve 6. aylarda istatistiksel olarak anlamlı oranda azalma tespit edildi ($p<0,05$). Ayrıca her iki grupta da 3. aya göre 6. ayda istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p<0,05$).

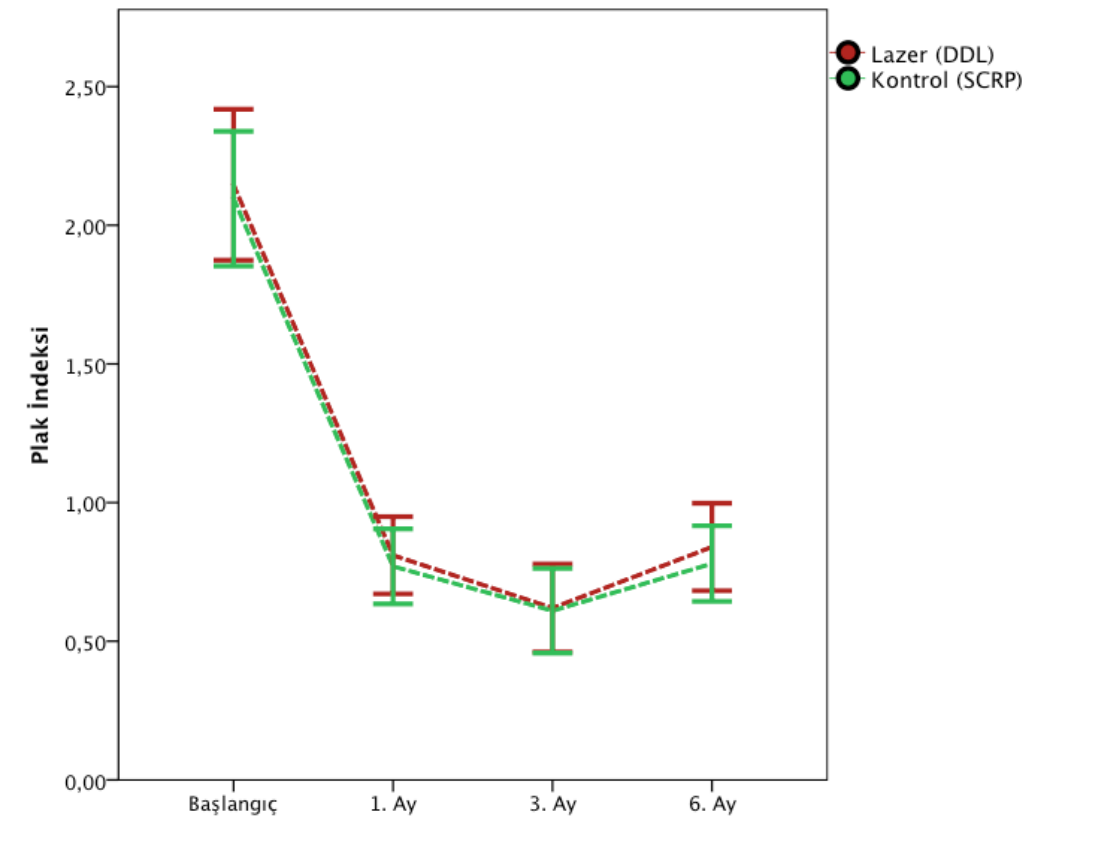


Şekil 4-2: Klinik ataşman seviyesinin Tedavi Zamanlarına Göre Değişimi

4.2.3 Plak indeksi (PI) verilerinin değerlendirilmesi

Kontrol ve deney grupları arasında başlangıç ve tedavi sonrasındaki 1., 3., 6. aylarda Pİ verileri istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık barındırmıyordu.

Kontrol ve deney gruplarında tedavi öncesi başlangıç verilerine göre 1., 3. ve 6. aylarda istatistiksel olarak anlamlı oranda azalma gösterdi ($p<0,05$), ancak CPT uygulanan alandatedavi sonrasındaki 1., 3., ve 6. ayların birbirlerine göre değerlendirilmesinde istatistiksel olarak bir fark yok iken; test grubunda tedavi sonrası 1. aya göre 3. ayda ve 3. aya göre de 6. ayda istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu ($p<0,05$). .

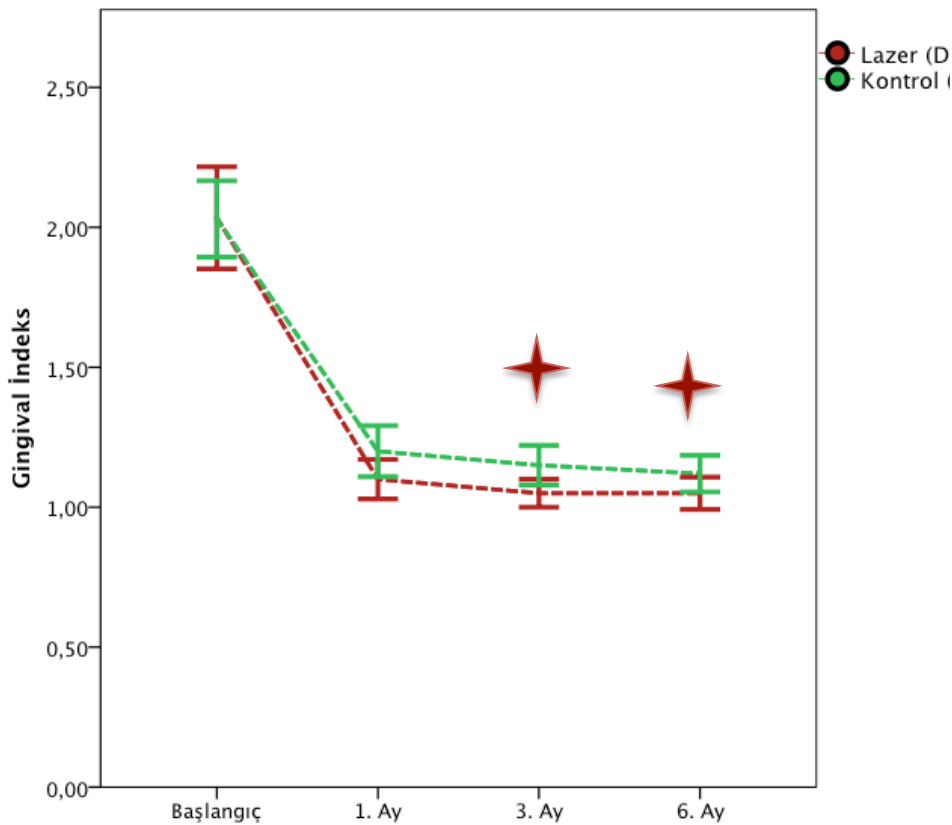


Şekil 4-3: Plak İndeksi Verilerinin Tedavi Zamanlarına Göre Değişimi

4.2.4 Gingival indeks (Gİ) verilerinin değerlendirilmesi

Kontrol ve deney grupları arasında başlangıç ve tedaviden sonra 1. ayda Gİ değerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamasına karşın; tedavi sonrasındaki 3. ve 6. aylarda CPT ve DDLT uygulanan bölgedeki Gİ değerleri, sadece CPT uygulanan alana göre istatistiksel anlamlı azalma bulundu ($p<0,05$).

Kontrol ve deney gruplarında tedavi öncesi başlangıç değerine göre 1., 3. ve 6. aylarda istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenmiştir ($p<0,05$). Her iki grupta da tedavi sonrasındaki 1., 3., ve 6. ayların birbirlerine göre değerlendirilmesinde istatistiksel olarak bir fark saptanamamıştır.



Şekil 4-4: Gingival İndeks Verilerinin Tedavi Zamanlarına Göre Değişimi

4.2.5 Dişeti Oluğu Sıvısı Hacmi verilerinin değerlendirilmesi

DOS hacmi değerlendirildiğinde gruplar arası istatistiksel bir farklılığın olmadığı ($p<0,05$), ancak kontrol ve deney gruplarında tedavi öncesi başlangıç değerine göre 1. hafta ve 1. ayda istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenmiştir ($p<0,05$).

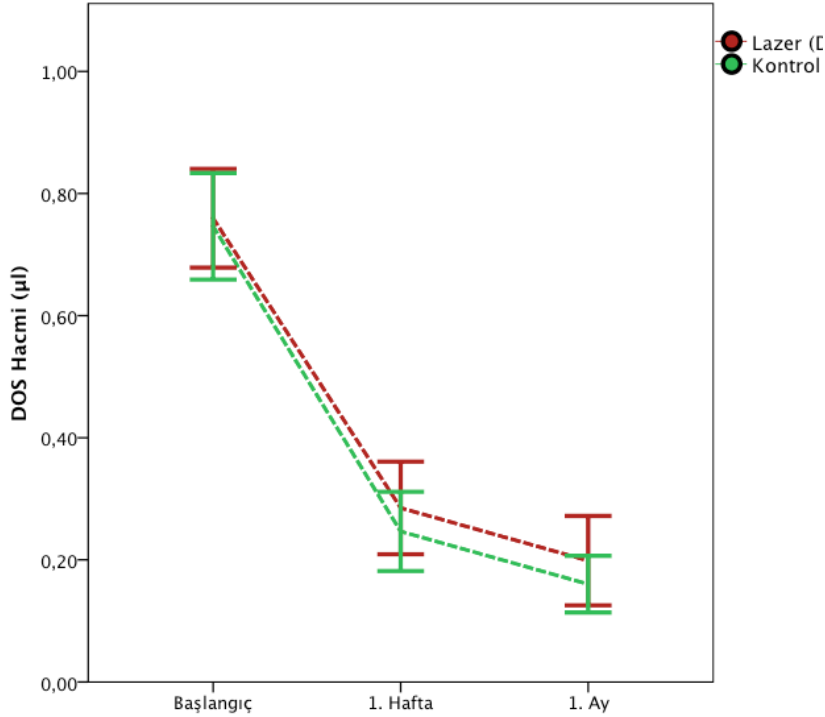
Tablo 4-2: Gruplar Arası DOS Hacmi Verileri

	Başlangıç	1. HAFTA	1. AY
DOS (μl)			
Kontrol	0.74 $\pm$ 0.21	0.24 $\pm$ 0.16 [†]	0.16 $\pm$ 0.11 ^{†,Ω}
Deney	0.75 $\pm$ 0,20	0.28 $\pm$ 0,18 [†]	0.19 $\pm$ 0,18 ^{†,Ω}

* Gruplar arası istatistiksel anlamlılık ($p<0.05$).

[†] Başlangıca göre tedavi seansları arasındaki grup içi istatistiksel anlamlılık ($p<0.05$).

^Ω T.S. 1. hafta'ya göre 1. ay arasındaki grup içi istatistiksel anlamlılık ($p<0.05$).



Şekil 4-5: Dişeti Oluğu Sıvısı Hacminin Zamana Göre Değişimi

4.3 Biyokimyasal Bulgular

Araştırmamızda gruplara arası biyokimyasal parametreler (*IL-1 β* , *IL-1ra*, *IL-2*, *IL-4*, *IL-5*, *IL-6*, *IL-7*, *IL-8*, *IL-9*, *IL-10*, *IL-12 (p70)*, *IL-13*, *IL-15*, *IL-17*, *FGF-b*, *Eotaxin*, *G-CSF*, *GM-CSF*, *IFN- γ* , *IP-10*, *MCP-1*, *MIP-1 α* , *MIP-1 β* , *PDGF-BB*, *RANTES*, *TNF- α* ve *VEGF*) arasındaki değişimleri gösterir tablo aşağıda verilmiştir.

Tablo 4-3: Biyokimyasal Parametreler

pg/ 30sn	BAŞLANGIÇ		1. HAFTA		1. AY	
	DDLT	CPT	DDLT	CPT	DDLT	CPT
IL-1β	104.82 $\pm$ 55.18	79.01 $\pm$ 63.89	57.56 $\pm$ 66.36 [†]	49.28 $\pm$ 39.13 [†]	32.84 $\pm$ 26.97 [†]	48.17 $\pm$ 35.28 [†]
IL-1 Ra	35.21 $\pm$ 43.03	35.66 $\pm$ 47.15	37.14 $\pm$ 43.72	48.57 $\pm$ 74.83	24.68 $\pm$ 31.39	31.18 $\pm$ 38.91
IL-2	2.12 $\pm$ 1.68	3.53 $\pm$ 2.65	3.66 $\pm$ 5.69	6.79 $\pm$ 13.70	2.35 $\pm$ 2	3.46 $\pm$ 4.91
IL-4	1.13 $\pm$ 1.15	1.43 $\pm$ 1.14	1 $\pm$ 0.98 [†]	1.31 $\pm$ 1.71	0.96 $\pm$ 1.19 [†]	1.61 $\pm$ 1.32
IL-5	4.54 $\pm$ 4.86	6.57 $\pm$ 9.28	4.83 $\pm$ 5.48 [†]	4.09 $\pm$ 5.04 [†]	3.62 $\pm$ 4.86 [†]	6.33 $\pm$ 6.84 [†]
IL-6	6.14 $\pm$ 6.42	9.50 $\pm$ 9.86	6.50 $\pm$ 8.59	8.35 $\pm$ 8.46	6.3 $\pm$ 9.1	4.35 $\pm$ 4.76 ^{†, Ω}
IL-7	8.13 $\pm$ 13.53	7.60 $\pm$ 8.32	7.43 $\pm$ 9.42	6.88 $\pm$ 9.91	6.96 $\pm$ 9.57	5.74 $\pm$ 8.60
IL-8	130.23 $\pm$ 106.56	135.65 $\pm$ 125.42	112.69 $\pm$ 164.95	75.91 $\pm$ 63.48 [†]	42.91 $\pm$ 29.32 ^{†, Ω}	59.13 $\pm$ 65.99 [†]
IL-9	1.75 $\pm$ 1.49	1.90 $\pm$ 2.19	1.33 $\pm$ 0.82	2.59 $\pm$ 4.82	1.70 $\pm$ 1.38	1.78 $\pm$ 2.04
IL-10	6.49 $\pm$ 4.20	6.67 $\pm$ 5.47	6.34 $\pm$ 4.96	8.32 $\pm$ 5.98	4.96 $\pm$ 2.97	4.36 $\pm$ 2.70 [†]
IL-12	17.80 $\pm$ 12.23	17.13 $\pm$ 15.29	20.13 $\pm$ 10.44	20.42 $\pm$ 19.17	12.79 $\pm$ 11.70 ^{Ω}	12.69 $\pm$ 12.54
IL-13	2.78 $\pm$ 2.79	1.17 $\pm$ 1.57	2.22 $\pm$ 3.44	2.453.81 $\pm$	2.98 $\pm$ 4.10	2.53 $\pm$ 3.87
IL-15	4.05 $\pm$ 2.69	3.92 $\pm$ 3.21	7.65 $\pm$ 11.07	4.61 $\pm$ 3.70	8.57 $\pm$ 11.09 ^{Ω}	6.22 $\pm$ 9.03
IL-17	4.65 $\pm$ 2.05	5.01 $\pm$ 2.98	3.43 $\pm$ 2.58	4.80 $\pm$ 2.81	5.24 $\pm$ 3.96 ^{Ω}	6.36 $\pm$ 5.51 ^{Ω}
Eotaxin	5.55 $\pm$ 8.48	5.62 $\pm$ 8.31	6.18 $\pm$ 12.24 [†]	3.38 $\pm$ 3.64 [†]	2.16 $\pm$ 1.63 ^{†, Ω}	2.27 $\pm$ 1.53 ^{†, Ω}
FGF-b	2.85 $\pm$ 1.58	2.91 $\pm$ 2.62	1.76 $\pm$ 0.88	1.94 $\pm$ 2.01	1.96 $\pm$ 1.44 ^{Ω}	4.37 $\pm$ 4.07 ^{Ω}
G-CSF	36.47 $\pm$ 48.22	31.08 $\pm$ 59.13	12.73 $\pm$ 15.37 [†]	11.21 $\pm$ 13.44 [†]	9.85 $\pm$ 8.40	8.08 $\pm$ 14.78
GM-CSF	22.64 $\pm$ 14.69	18.90 $\pm$ 12.78	18.54 $\pm$ 13.88	21.39 $\pm$ 11.28	18.49 $\pm$ 16.93	15.14 $\pm$ 12.26
IP-10	6.88 $\pm$ 5.49	22.44 $\pm$ 64.06	24.70 $\pm$ 55.72	18.93 $\pm$ 19.67	9.01 $\pm$ 7.86 ^{Ω}	22.36 $\pm$ 55.98
MIP-1α	6.65 $\pm$ 7.91	5.32 $\pm$ 6.04	5.16 $\pm$ 6.39	6.38 $\pm$ 6.01	5.12 $\pm$ 6.89	4.78 $\pm$ 6.55
MIP-1β	8.21 $\pm$ 17.89	12.20 $\pm$ 31.63	8.64 $\pm$ 10.50	8.92 $\pm$ 20.81	5.15 $\pm$ 6.73	6.97 $\pm$ 15.74 ^{Ω}
PDGF	4.54 $\pm$ 6.11	5.75 $\pm$ 8.75	7.02 $\pm$ 8.53	5.60 $\pm$ 6.81	2.86 $\pm$ 5.11	4.82 $\pm$ 7.12
RANTES	18.27 $\pm$ 45.16	14.18 $\pm$ 15.57	15.32 $\pm$ 24.84	8.94 $\pm$ 17.84	4.31 $\pm$ 5.74	14.83 $\pm$ 24.19
TNF-α	17.04 $\pm$ 15.21	23.29 $\pm$ 17.62	22.62 $\pm$ 38.94	18.92 $\pm$ 18.01	19.53 $\pm$ 17.90	13.71 $\pm$ 15.71
VEGF	21.15 $\pm$ 19.77	15.67 $\pm$ 15.61	9.69 $\pm$ 9.28 [†]	11.90 $\pm$ 10.81 [†]	6.61 $\pm$ 6.05 [†]	7.05 $\pm$ 8.43 [†]
IFN-γ	7.69 $\pm$ 2.84	5.97 $\pm$ 3.25	6.16 $\pm$ 3.78	5.72 $\pm$ 3.55	4.90 $\pm$ 3.83	5.34 $\pm$ 3.90
MCP-1	9.6 $\pm$ 16.54	12.85 $\pm$ 15.36	6.73 $\pm$ 15.44	12.50 $\pm$ 20.08	5.32 $\pm$ 7.51	7.93 $\pm$ 11.72

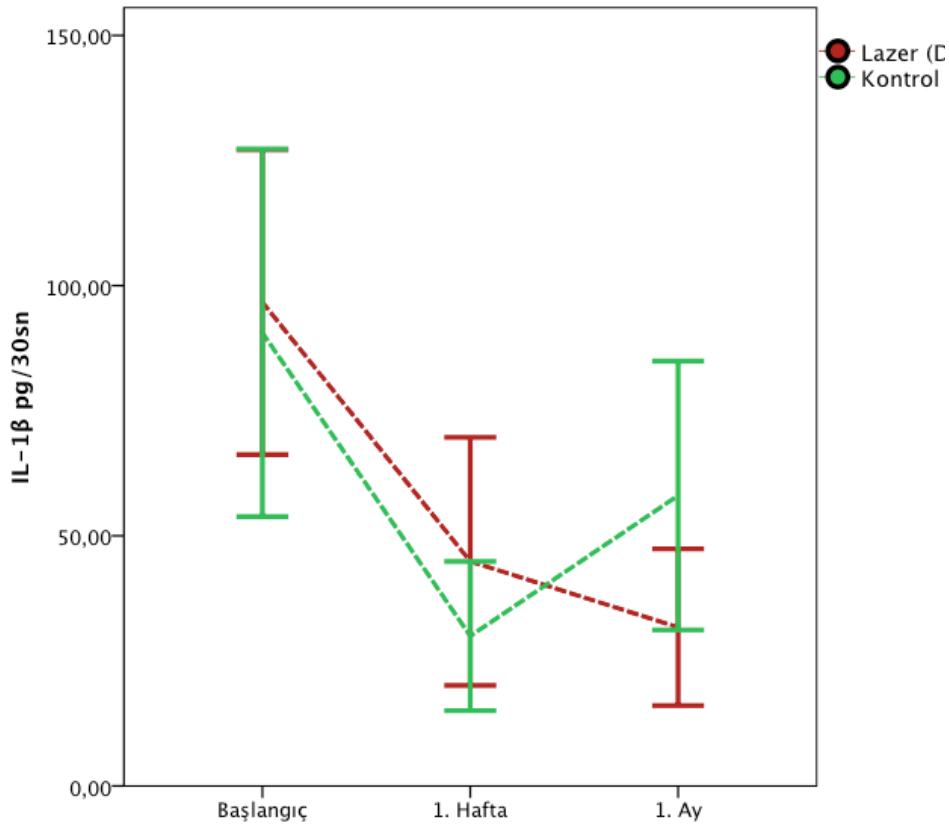
* Gruplar arası istatistiksel anlamlılık (p<0.05).

[†] Başlangıca göre tedavi seansları arasındaki grup içi istatistiksel anlamlılık (p<0.05).

^{Ω} T.S. 1. hafta'ya göre 1. ay arasındaki grup içi istatistiksel anlamlılık (p<0.05).

4.3.1 Dişeti Oluğu Sıvısı IL-1 β Verilerinin Değerlendirilmesi

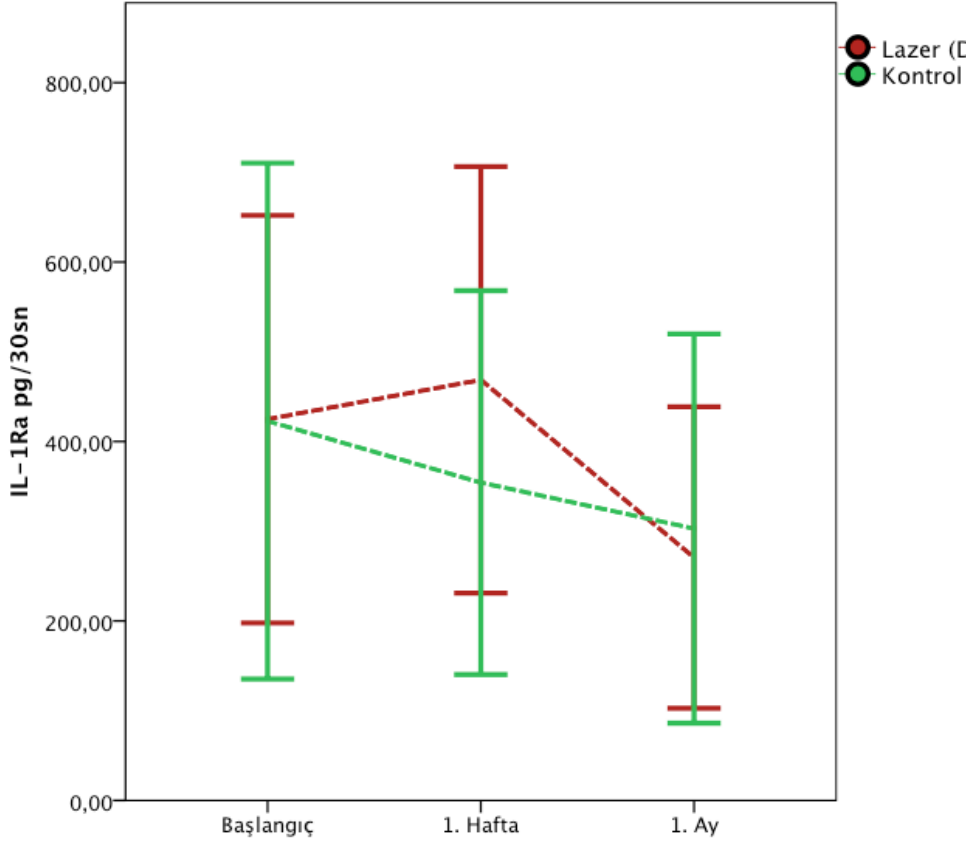
DOS içerisindeki IL-1 β total miktarları değerlendirildiğinde gruplar arası istatistiksel bir farklılığın olmadığı ($p<0,05$), ancak DDLT ve CPT gruplarında tedavi öncesi başlangıç değerine göre 1. hafta ve 1. ayda istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenirken, her iki grubun 1. hafta ve 1. ay IL-1 β total miktarları arasında istatistiksel bir farklılık gözlenmedi($p<0,05$). CPT uygulanan alanda IL-1 β total miktarları 1. haftadan 1. aya geçerken hafif bir artış gösterirken, ilave DDLT uygulanan alanda düşmeye devam etti.



Şekil 4-6: IL-1 β Total Miktarının Zamana Göre Değişim Grafiği

4.3.2 Dişeti Oluğu Sıvısı IL-1-Ra verilerinin değerlendirilmesi

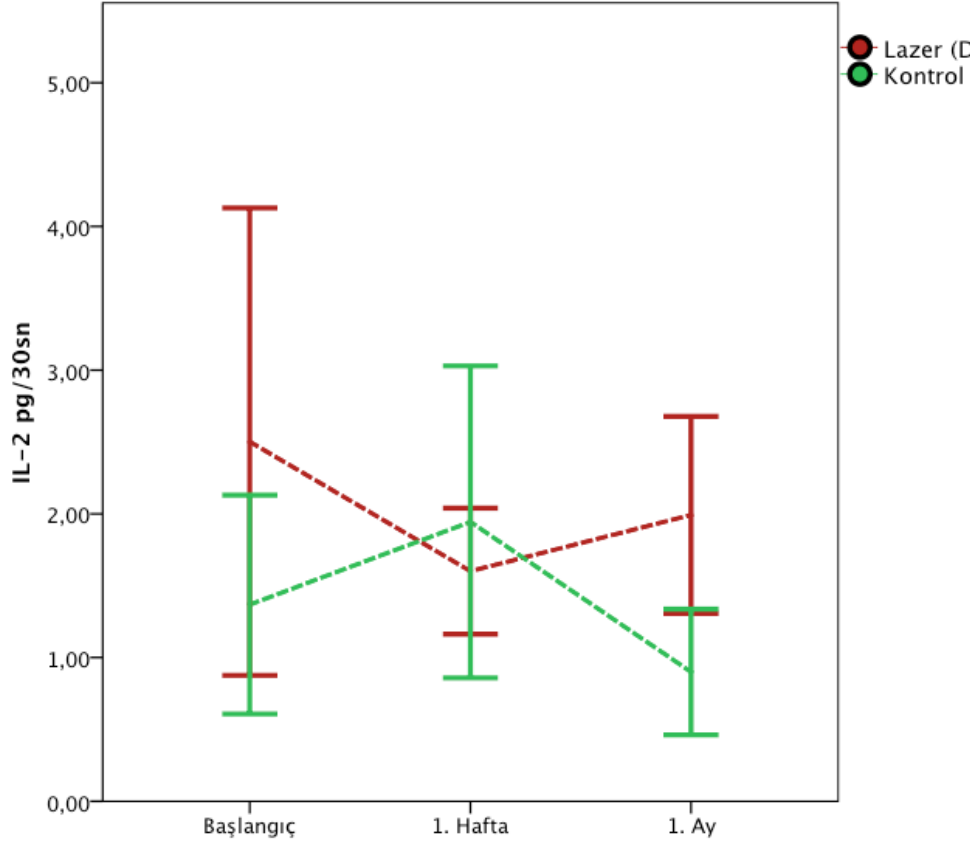
DOS IL-1-Ra total miktarları değerlendirildiğinde gruplar arası ve grup içi istatistiksel bir farklılığın olmadığı gözlemlendi ($p < 0,05$), ancak DDLT uygulanan kısımda lazer uygulama süresi boyunca ortalama değerlerde hafif bir artış gözlenirken, sadece CPT uygulanan alanda grubunda düşüş eğilimi mevcut idi.



Şekil 4-7: IL-1Ra Total Miktarlarının Zamana Göre Değişimi

4.3.3 Dişeti Oluğu Sıvısı IL-2 verilerinin değerlendirilmesi

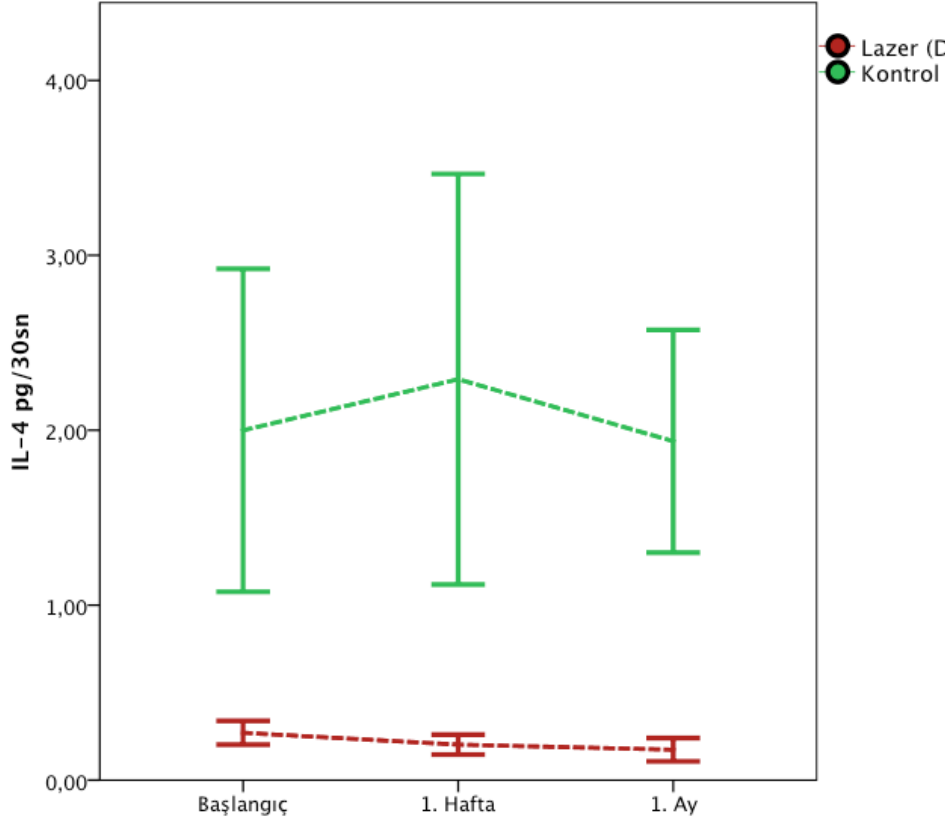
DOS IL-2 total miktarları değerlendirildiğinde gruplar arası ve grup içi istatistiksel bir farklılığın olmadığı gözlemlendi ($p < 0,05$), ancak DDLT uygulanan alanda lazer uygulama süresi boyunca ortalama değerlerde düşüş gözlenirken, sadece CPT uygulanan alanda artış eğilimi mevcut idi.



Şekil 4-8: IL-2 Total Miktarının Zamana Göre Değişimi

4.3.4 Dişeti Oluğu Sıvısı IL-4 verilerinin değerlendirilmesi

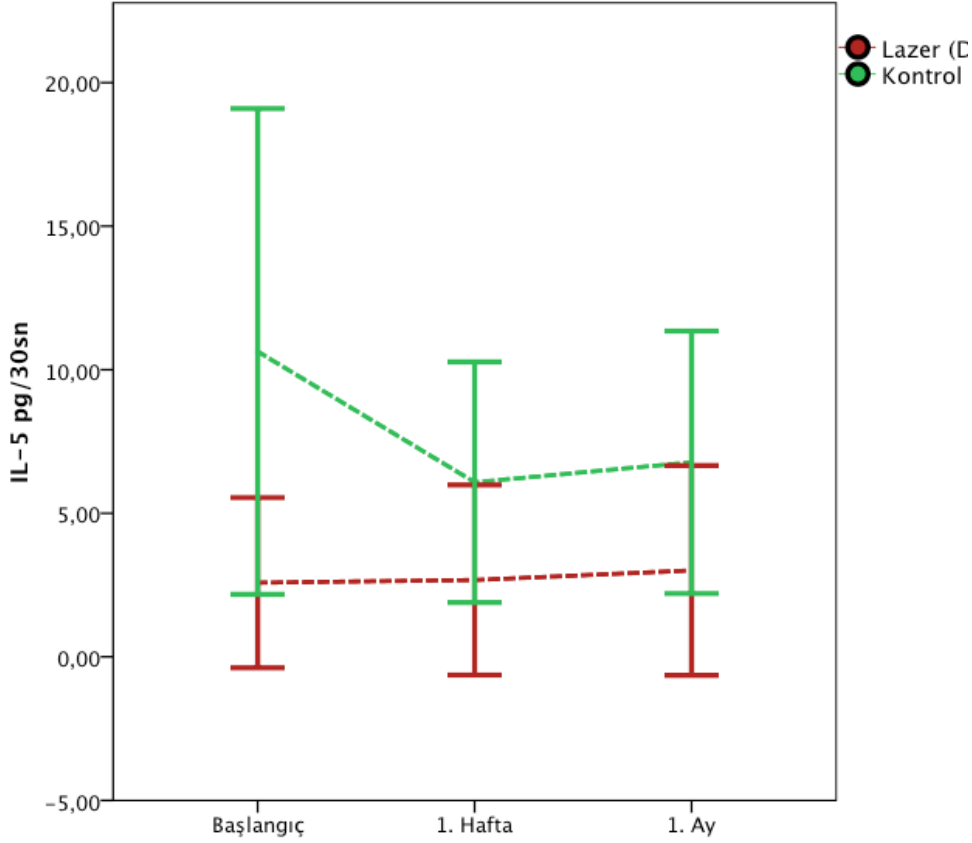
DOS IL-4 verileri değerlendirildiğinde gruplar arası istatistiksel bir farklılığın olmadığı ($p<0,05$), ancak DDLT uygulanan alanda tedavi öncesi başlangıç değerine göre 1. hafta ve 1. ayda istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenirken sadece CPT uygulanan kısımda grubunda anlamlı bir sonuç bulunmadı ($p<0,05$).



Şekil 4-9: IL-4 Total Miktarının Zamana Göre Değişimi

4.3.5 Dişeti Oluğu Sıvısı IL-5 verilerinin değerlendirilmesi

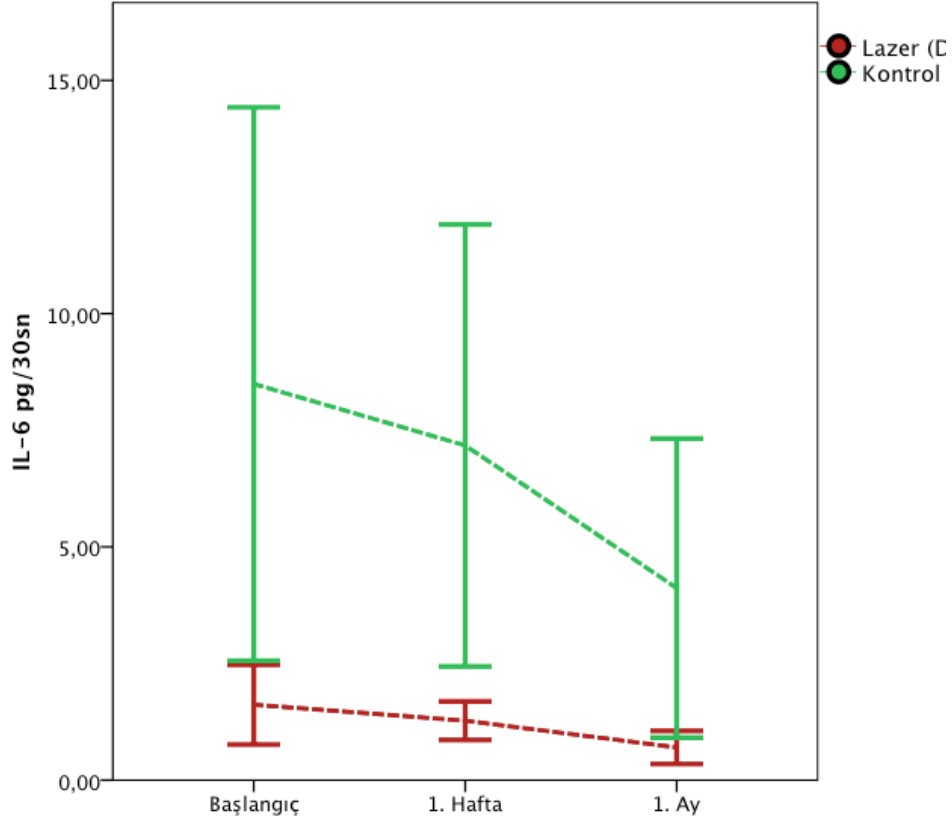
DOS IL-5 verileri değerlendirildiğinde gruplar arası istatistiksel bir farklılığın olmadığı ($p<0,05$), ancak CPT ve ilave DDLT uygulanan alanlarda tedavi öncesi başlangıç değerine göre 1. hafta ve 1. ayda istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenmiştir ($p<0,05$).



Şekil 4-10: IL-5 Total Miktarının Zamana Göre Değişimi

4.3.6 Dişeti Oluğu Sıvısı IL-6 verilerinin değerlendirilmesi

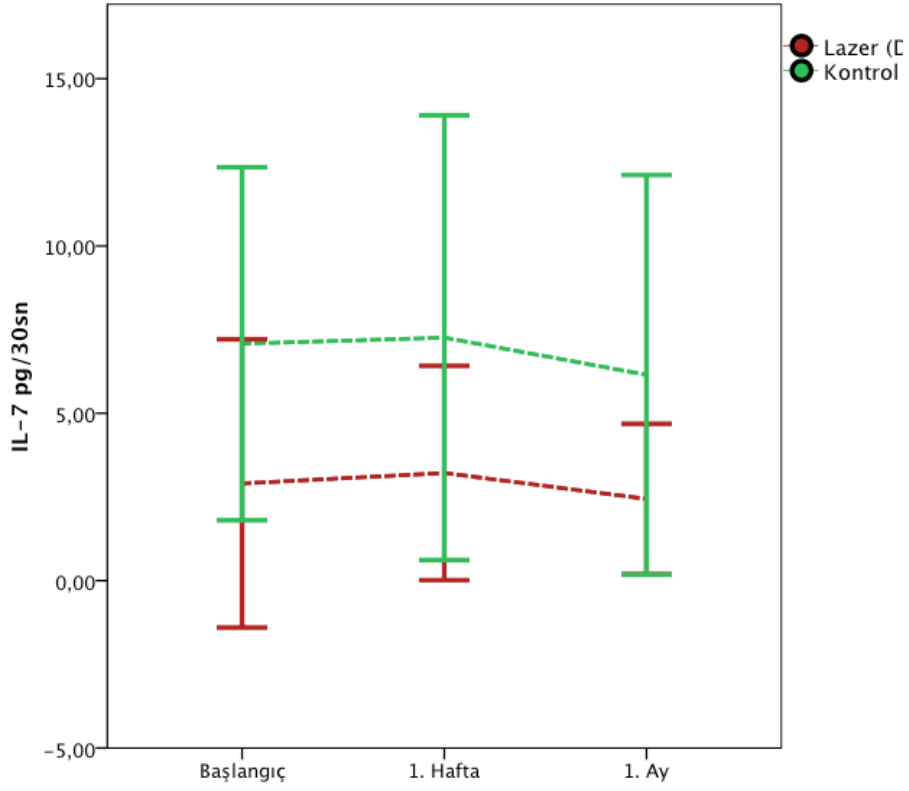
DOS IL-6 verileri değerlendirildiğinde gruplar arası istatistiksel bir farklılığın olmadığı ($p<0,05$) ancak sadece CPT uygulanan alanda başlangıca göre 1. ay ve 1. haftaya göre 1. ay değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma gözlenirken ($p<0,05$), ilave DDLT uygulanan kısımda istatistiksel olarak anlamlı olmayan azalma gözlemlendi.



Şekil 4-11: IL-6 Total Miktarının Zamana Göre Değişimi

4.3.7 Dişeti Oluğu Sıvısı IL-7 verilerinin değerlendirilmesi

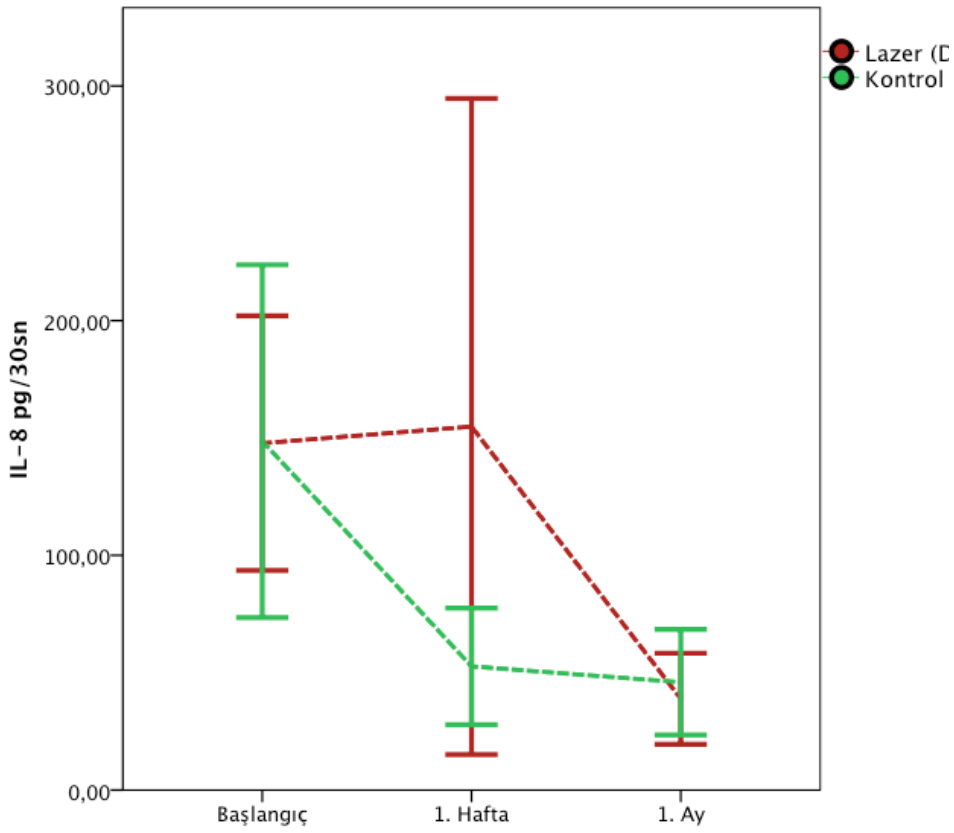
DOS IL-7 verileri değerlendirildiğinde gruplar arası ve grup içi istatistiksel bir farklılığın olmadığı gözlemlendi ($p < 0,05$).



Şekil 4-12: IL-7 Total Miktarının Zamana Göre Değişimi

4.3.8 Dişeti Oluğu Sıvısı IL-8 verilerinin değerlendirilmesi

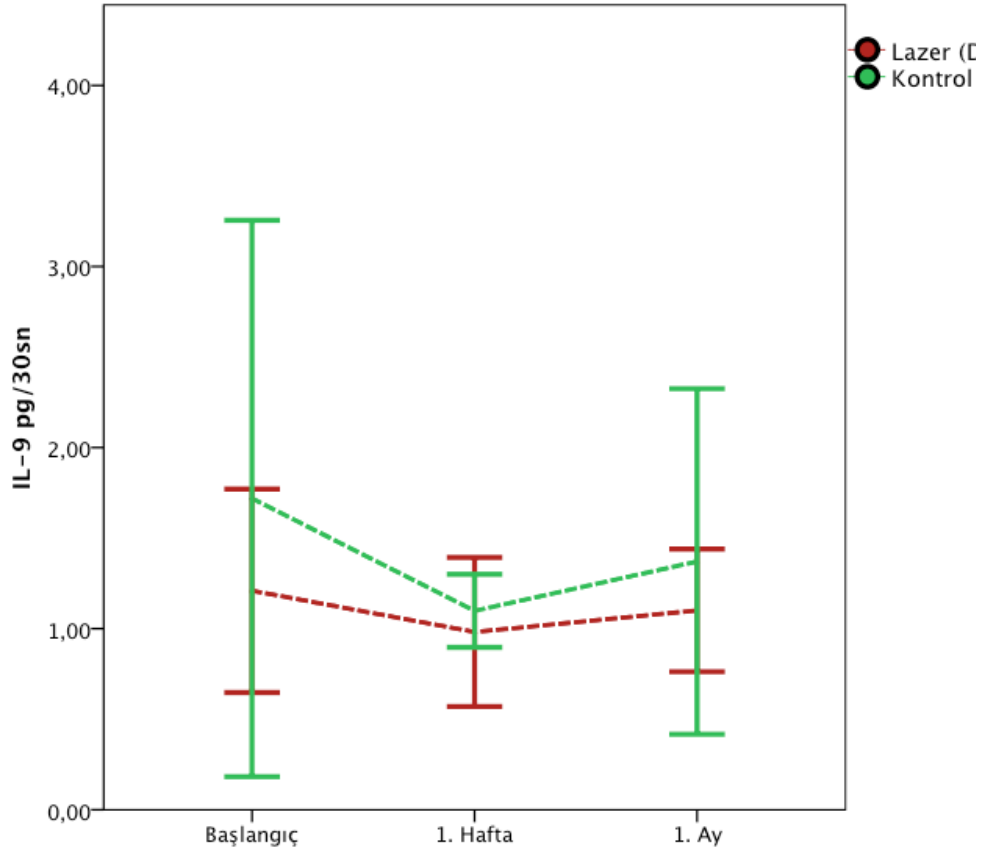
DOS IL-8 verileri değerlendirildiğinde gruplar arası istatistiksel bir farklılığın olmadığı ($p<0,05$), ancak ilave DDLT uygulanan alanda tedavi öncesi başlangıç değerine göre 1. ayda ve 1. hafta değerlerine göre 1. ayda istatistiksel olarak anlamlı azalma, sadece CPT uygulanan kısımda ise başlangıç değerlerine göre 1. haftada ve 1. ayda istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi ($p<0,05$).



Şekil 4-13: IL-8 Total Miktarının Zamana Göre Değişimi

4.3.9 Dişeti Oluğu Sıvısı IL-9 verilerinin değerlendirilmesi

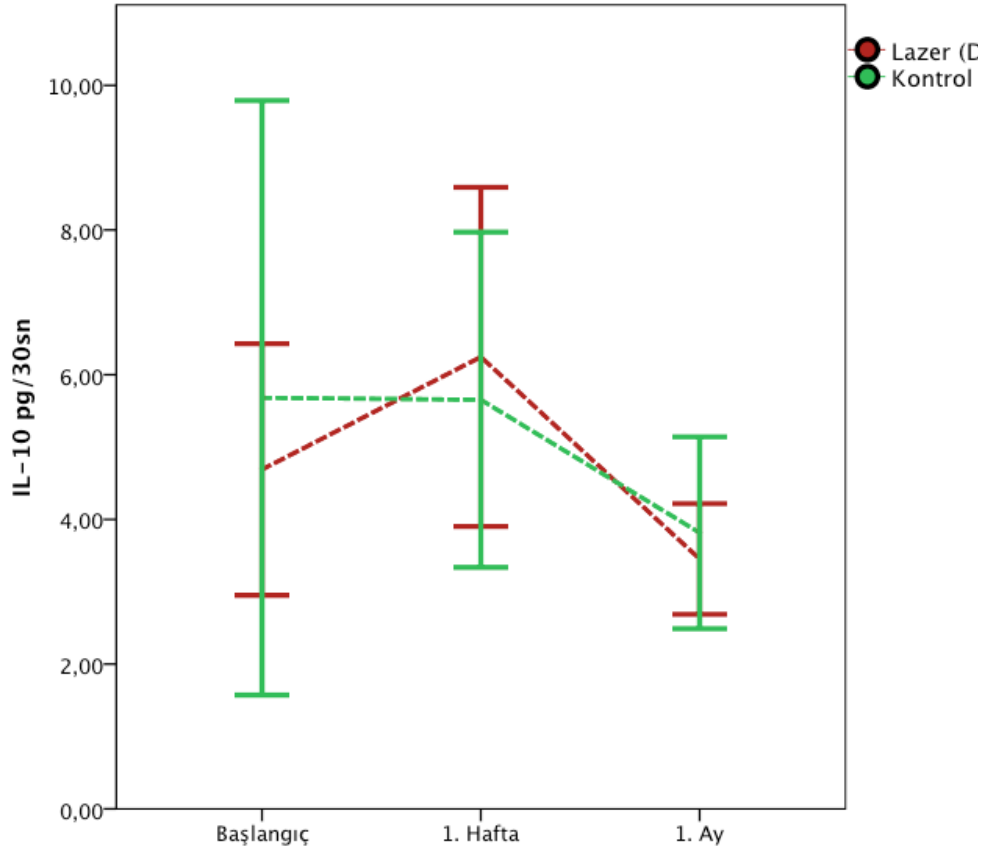
DOS IL-9 verileri değerlendirildiğinde gruplar arası ve grup içi istatistiksel bir farklılığın olmadığı ($p < 0,05$) gözlemlendi.



Şekil 4-14: IL-9 Total Miktarının Zamana Göre Değişimi

4.3.10 Dişeti Oluğu Sıvısı IL-10 verilerinin değerlendirilmesi

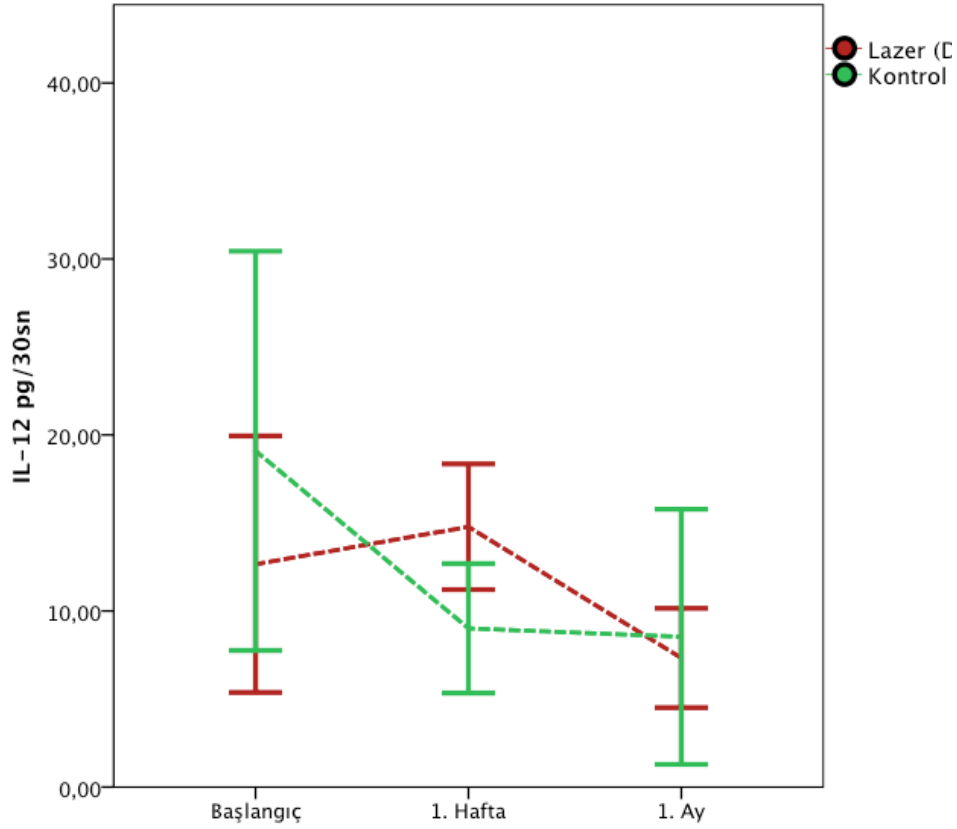
DOS IL-10 verileri değerlendirildiğinde gruplar arası istatistiksel bir farklılığın olmadığı ($p<0,05$), ancak sadece CPT uygulanan alanda tedavi öncesi başlangıç değerine göre 1. ayda istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenmiştir ($p<0,05$).



Şekil 4-15: IL-10 Total Miktarının Zamana Göre Değişimi

4.3.11 Dişeti Oluğu Sıvısı IL-12 verilerinin değerlendirilmesi

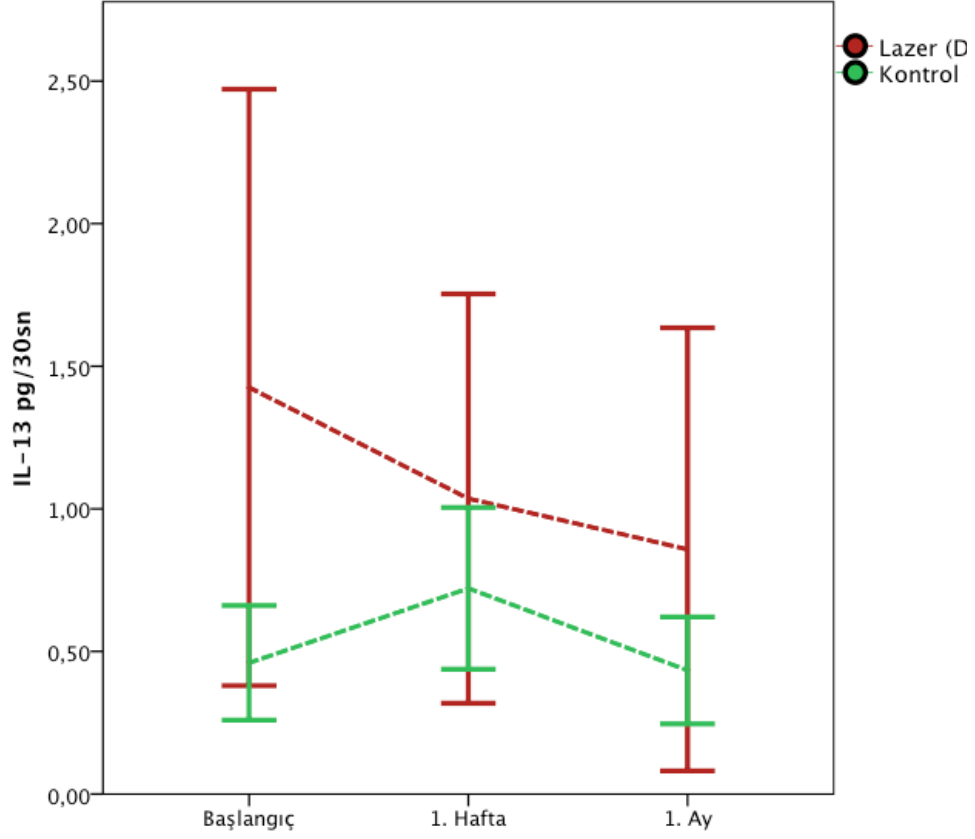
DOS IL-12 verileri değerlendirildiğinde gruplar arası istatistiksel bir farklılığın olmadığı ($p<0,05$), ancak ilave olarak DDLT uygulanan alanda tedavi sonrası 1. hafta değerlerine göre 1. ayda istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi ($p<0,05$).



Şekil 4-16: IL-12 Total Miktarının Zamana Göre Değişimi

4.3.12 Dişeti Oluğu Sıvısı IL-13 verilerinin değerlendirilmesi

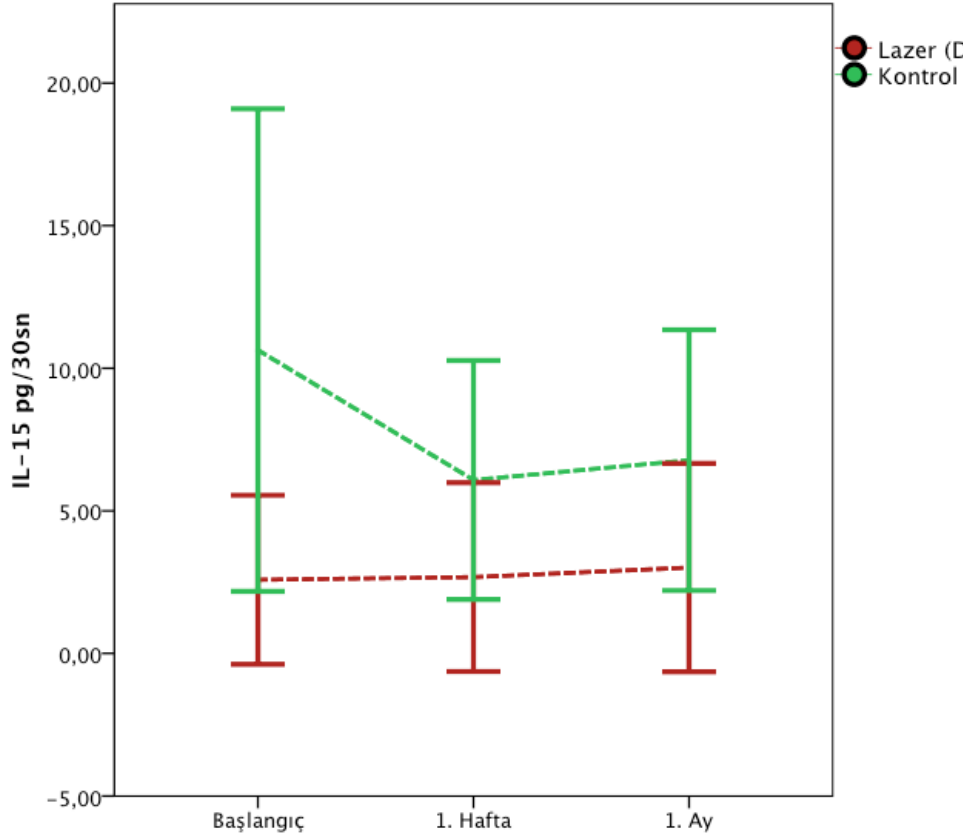
DOS IL-13 verileri değerlendirildiğinde gruplar arası ve grup içi istatistiksel bir farklılığın olmadığı ($p<0,05$) gözlemlendi.



Şekil 4-17: IL-13 Total Miktarının Zamana Göre Değişimi

4.3.13 Dişeti Oluğu Sıvısı IL-15 verilerinin değerlendirilmesi

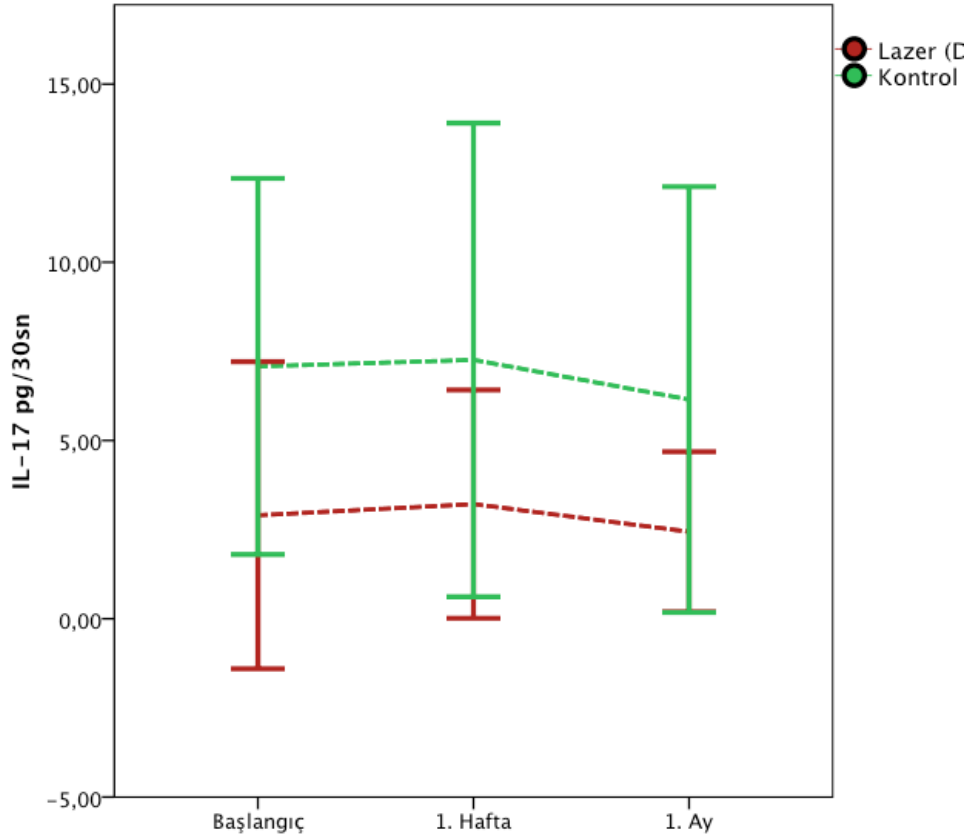
DOS IL-15 verileri değerlendirildiğinde gruplar arası istatistiksel bir farklılığın olmadığı ($p<0,05$), ancak ilave olarak DDLT uygulanan alanda tedavi öncesi başlangıç değerine göre 1. hafta ve 1. ayda istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gözlenmiştir ($p<0,05$).



Şekil 4-18: IL-15 Total Miktarının Zamana Göre Değişimi

4.3.14 Dişeti Oluğu Sıvısı IL-17 verilerinin değerlendirilmesi

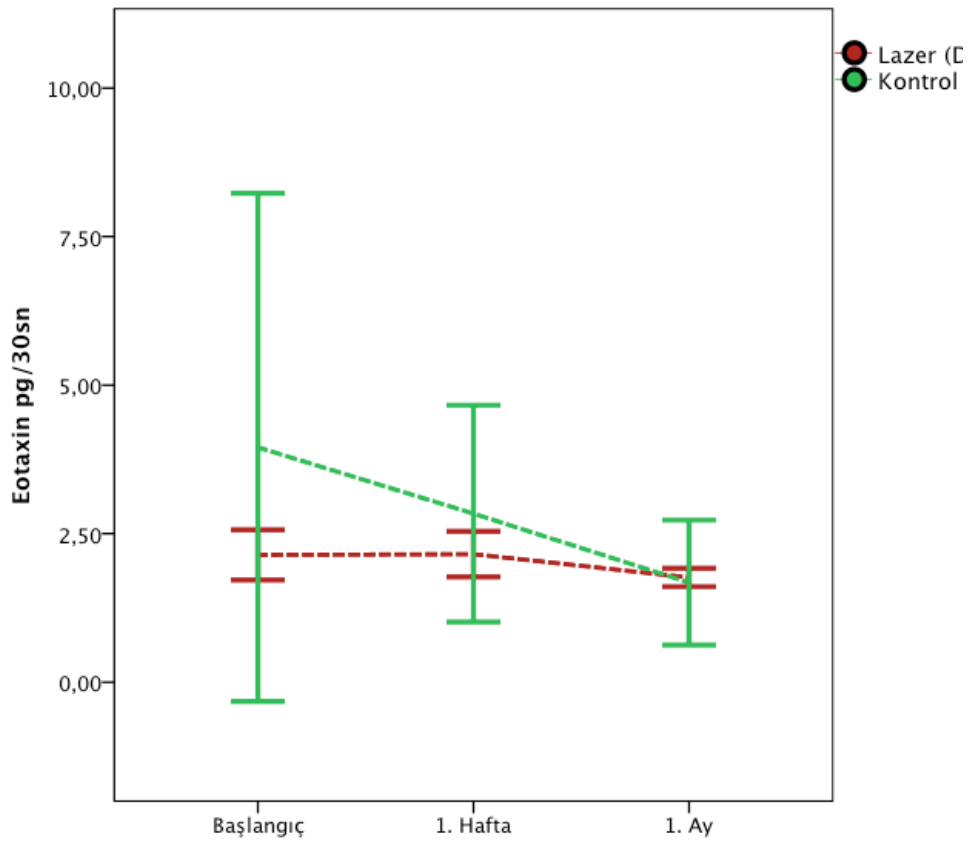
DOS IL-17 verileri değerlendirildiğinde gruplar arası istatistiksel bir farklılığın olmadığı ($p<0,05$), ancak sadece CPT ve ilave DDLT uygulanan alanlarda tedavi sonrası 1. hafta verilerine göre ve 1. ayda istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenmiştir ($p<0,05$).



Şekil 4-19: IL-17 Total Miktarının Zamana Göre Değişimi

4.3.15 Dişeti Oluğu Sıvısı Eotaxin verilerinin değerlendirilmesi

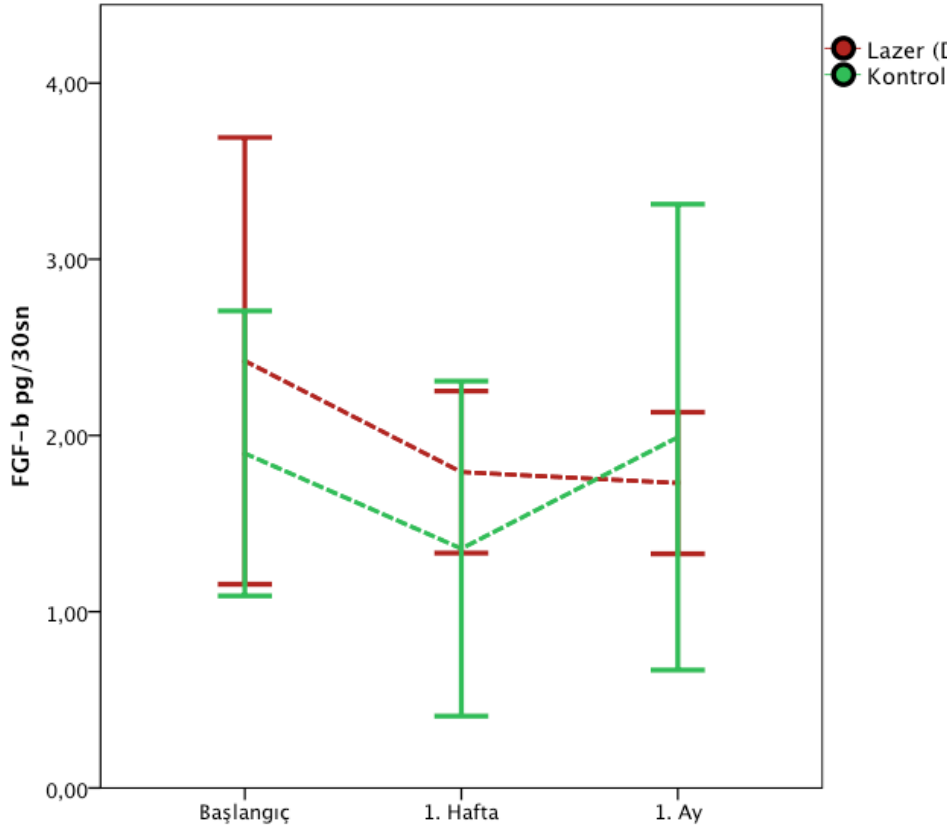
DOS Eotaxin verileri değerlendirildiğinde gruplar arası istatistiksel bir farklılığın olmadığı ($p<0,05$), ancak sadece CPT ve ilave olarak DDLT uygulanan alanlarda tedavi öncesi başlangıç değerine göre 1. ayda ve tedavi sonrası 1. hafta değerlerine göre 1. ayda istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi ($p<0,05$).



Şekil 4-20: Eotaxin Total Miktarının Zamana Göre Değişimi

4.3.16 Dişeti Oluğu Sıvısı FGF-b verilerinin değerlendirilmesi

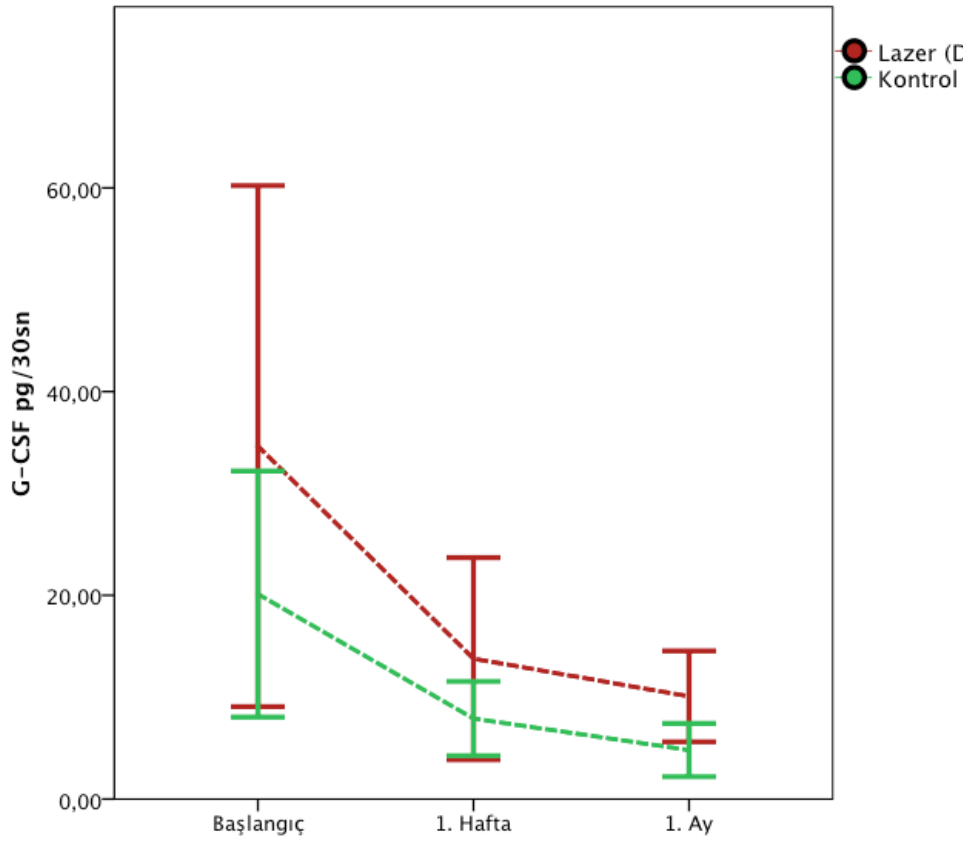
DOS FGF-b verileri değerlendirildiğinde gruplar arası istatistiksel bir farklılığın olmadığı ($p<0,05$), ancak sadece CPT ve ilave olarak DDLT uygulanan alanlarda tedavi sonrası 1. hafta değerlerine göre 1. ayda istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gözlemlendi ($p<0,05$).



Şekil 4-21: FGF-b Total Miktarının Zamana Göre Değişimi

4.3.17 Dişeti Oluğu Sıvısı G-CSF verilerinin değerlendirilmesi

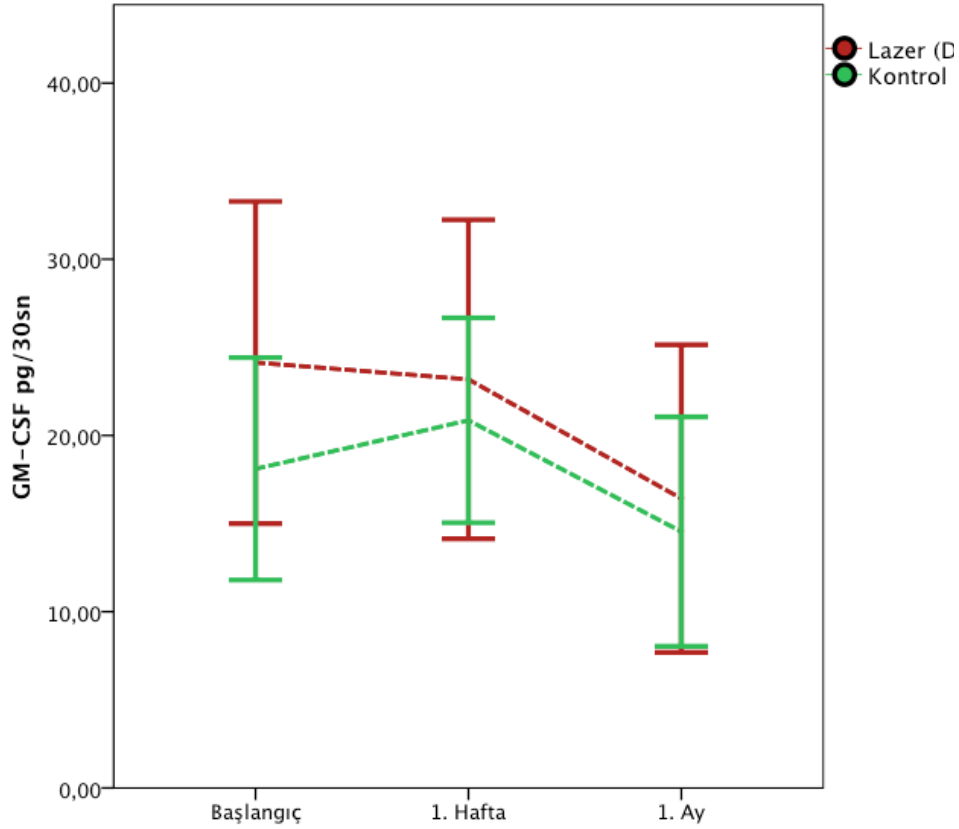
DOS G-CSF verileri değerlendirildiğinde gruplar arası istatistiksel bir farklılığın olmadığı ($p<0,05$), ancak sadece CPT ve ilave olarak DDLT uygulanan alanlarda tedavi öncesi başlangıç değerine göre 1. haftada istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenmiştir ($p<0,05$).



Şekil 4-22: G-CSF Total Miktarının Zamana Göre Değişimi

4.3.18 Dişeti Oluğu Sıvısı GM-CSF verilerinin değerlendirilmesi

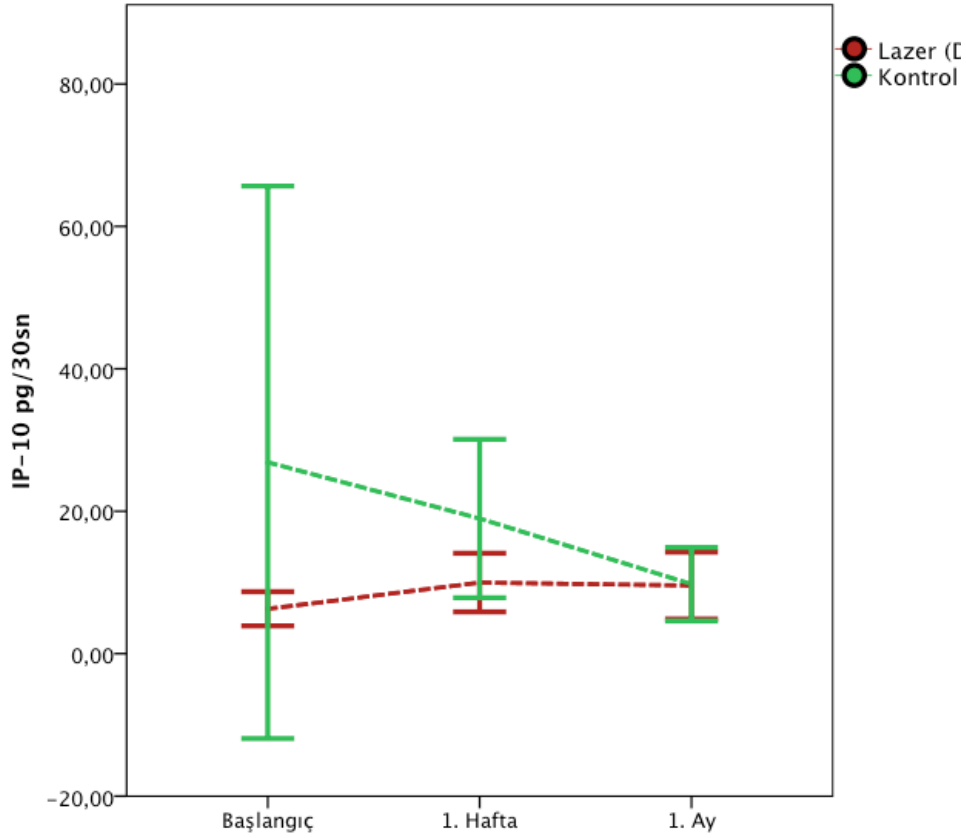
DOS GM-CSF verileri değerlendirildiğinde gruplar arası ve grup içi değerlerde istatistiksel bir farklılığın olmadığı gözlemlendi ($p < 0,05$).



Şekil 4-23: GM-CSF Total Miktarının Zamana Göre Değişimi

4.3.19 Dişeti Oluğu Sıvısı IP-10 verilerinin değerlendirilmesi

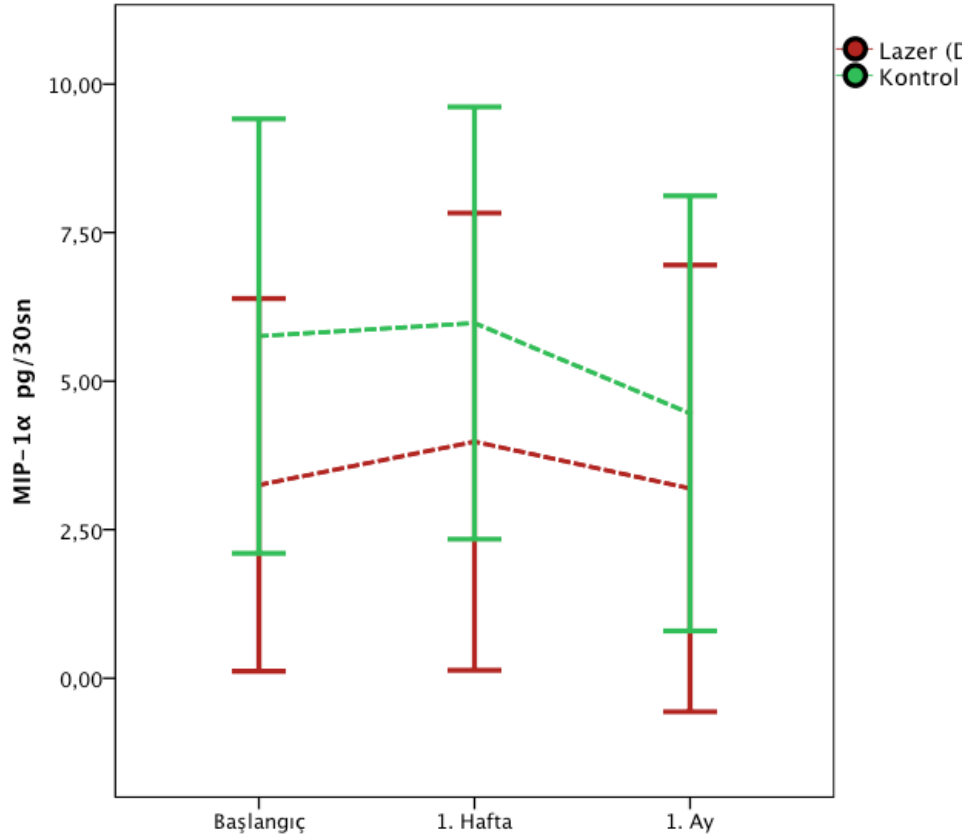
DOS IP-10 verileri değerlendirildiğinde gruplar arası istatistiksel bir farklılığın olmadığı ($p<0,05$), ancak CPT'ye ilave olarak DDLT uygulanan alanda tedavi sonrası 1. hafta değerine göre 1. ayda istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlemlendi ($p<0,05$).



Şekil 4-24: IP-10 Total Miktarının Zamana Göre Değişimi

4.3.20 Dişeti Oluğu Sıvısı MIP-1 α verilerinin değerlendirilmesi

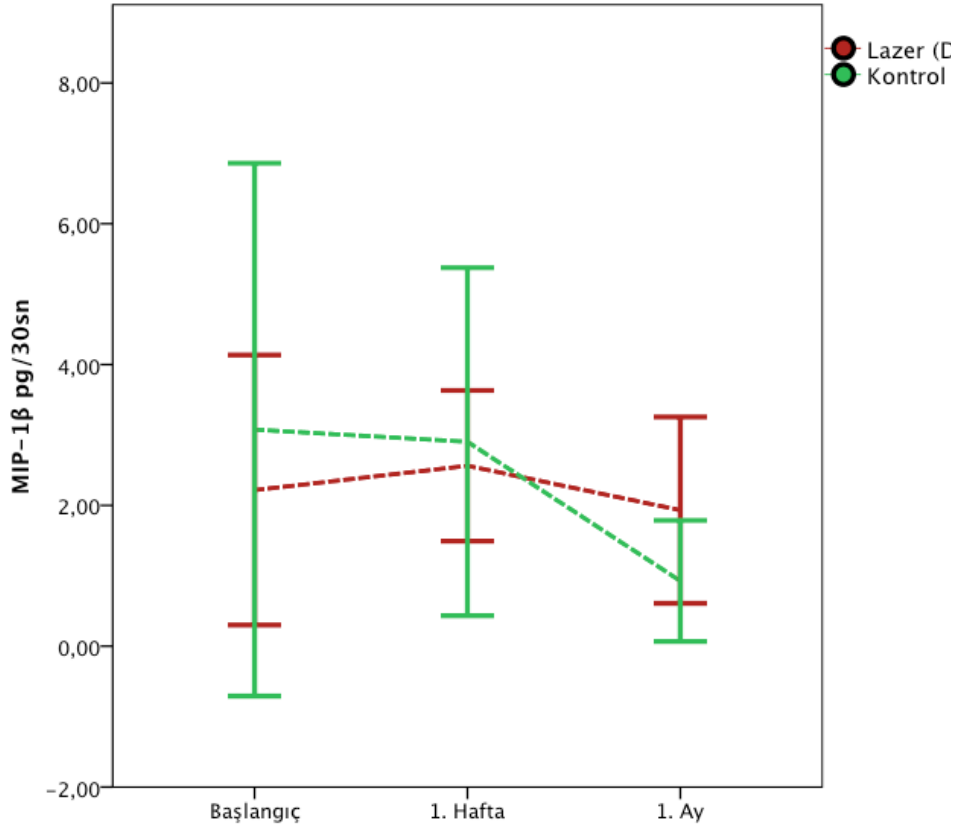
DOS MIP-1 α verileri değerlendirildiğinde gruplar arası ve grup içi değerlerde istatistiksel bir farklılığın olmadığı ($p<0,05$) gözlemlendi.



Şekil 4-25: MIP-1 α Total Miktarının Zamana Göre Değişimi

4.3.21 Dişeti Oluğu Sıvısı MIP-1 β verilerinin değerlendirilmesi

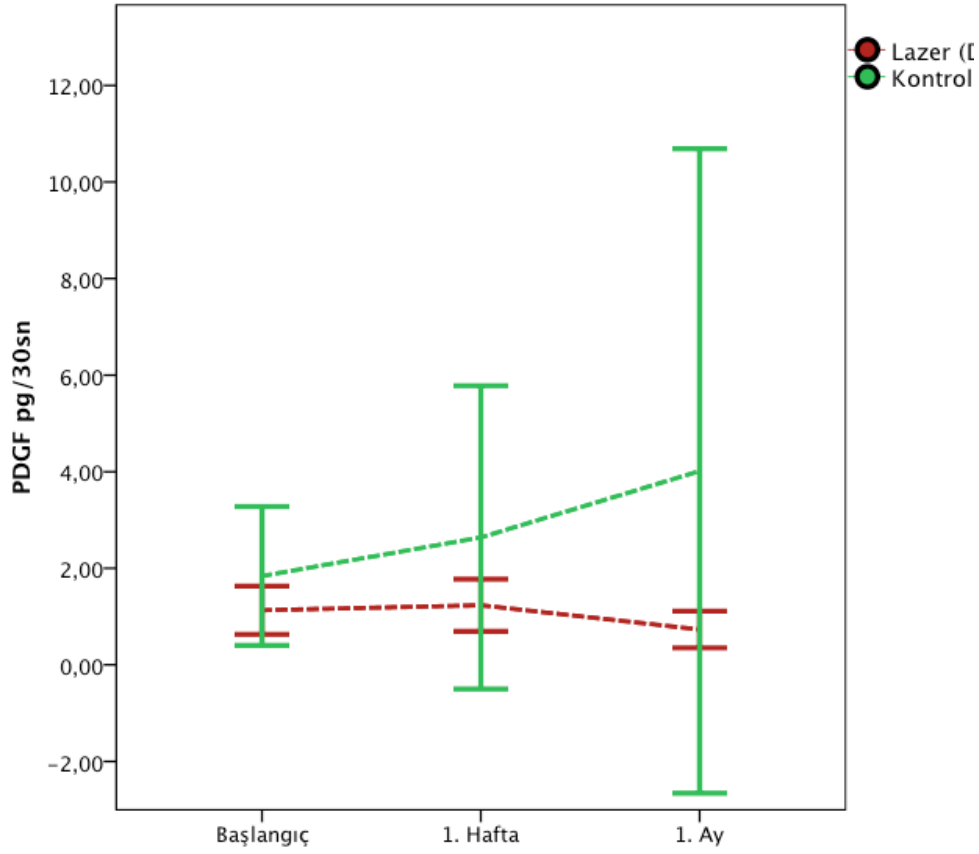
DOS MIP-1 β verileri değerlendirildiğinde gruplar arası istatistiksel bir farklılığın olmadığı ($p<0,05$), ancak sadece CPT uygulanan alanda tedavi sonrası 1. hafta verilerine göre 1. ayda istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi ($p<0,05$).



Şekil 4-26: MIP-1 β Total Miktarının Zamana Göre Değişimi

4.3.22 Dişeti Oluğu Sıvısı PDGF verilerinin değerlendirilmesi

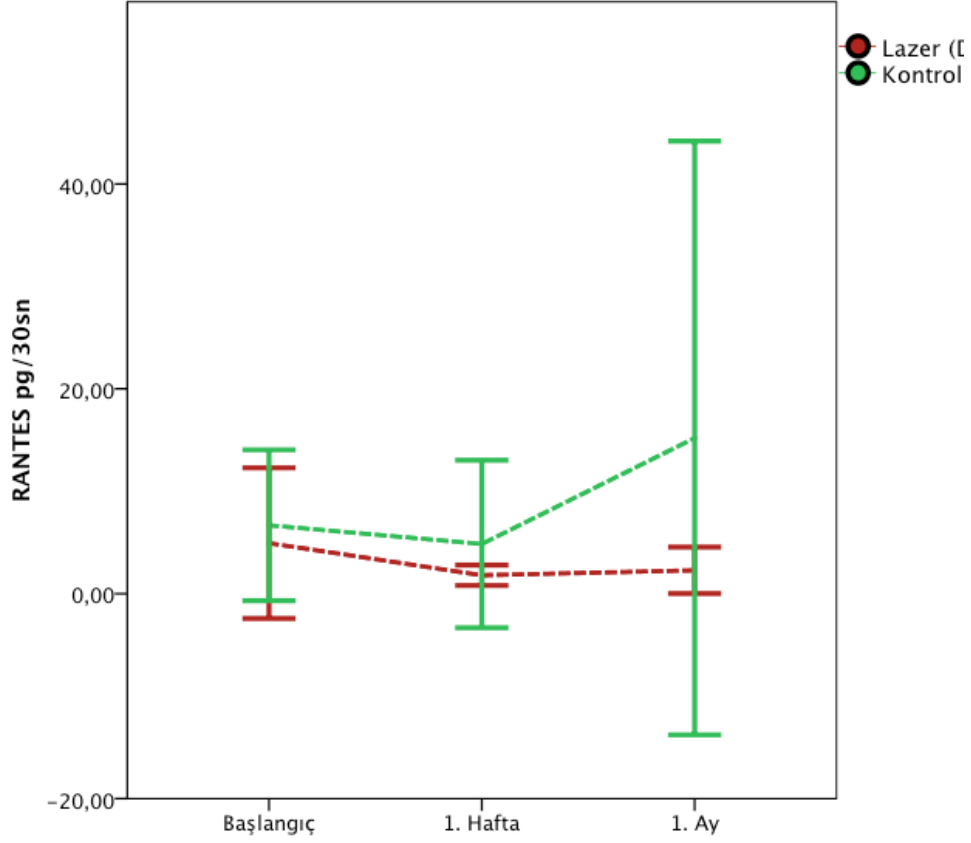
DOS PDGF verileri değerlendirildiğinde gruplar arası grup içi değerlerde istatistiksel bir farklılığın olmadığı ($p<0,05$) gözlemlendi.



Şekil 4-27: PDGF Total Miktarının Zamana Göre Değişimi

4.3.23 Dişeti Oluğu Sıvısı RANTES verilerinin değerlendirilmesi

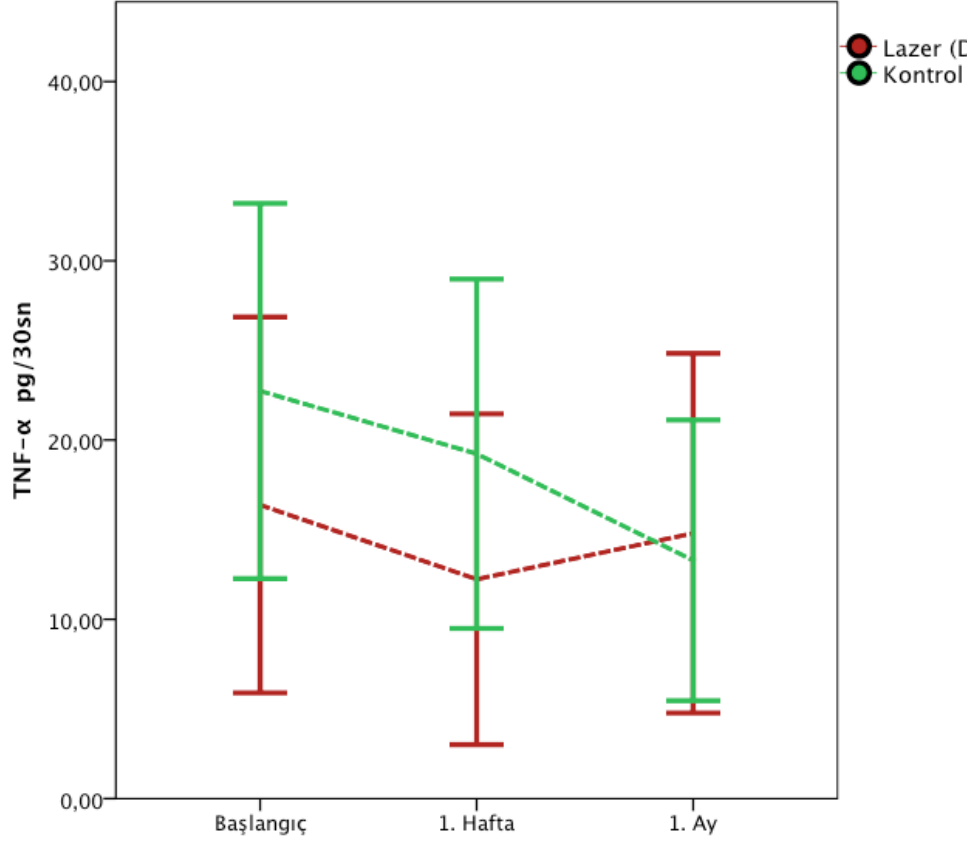
DOS RANTES verileri değerlendirildiğinde gruplar arası ve grup içi değerlerde istatistiksel bir farklılığın olmadığı ($p<0,05$) gözlemlendi.



Şekil 4-28: RANTES Total Miktarının Zamana Göre Değişimi

4.3.24 Dişeti Oluğu Sıvısı TNF- α verilerinin değerlendirilmesi

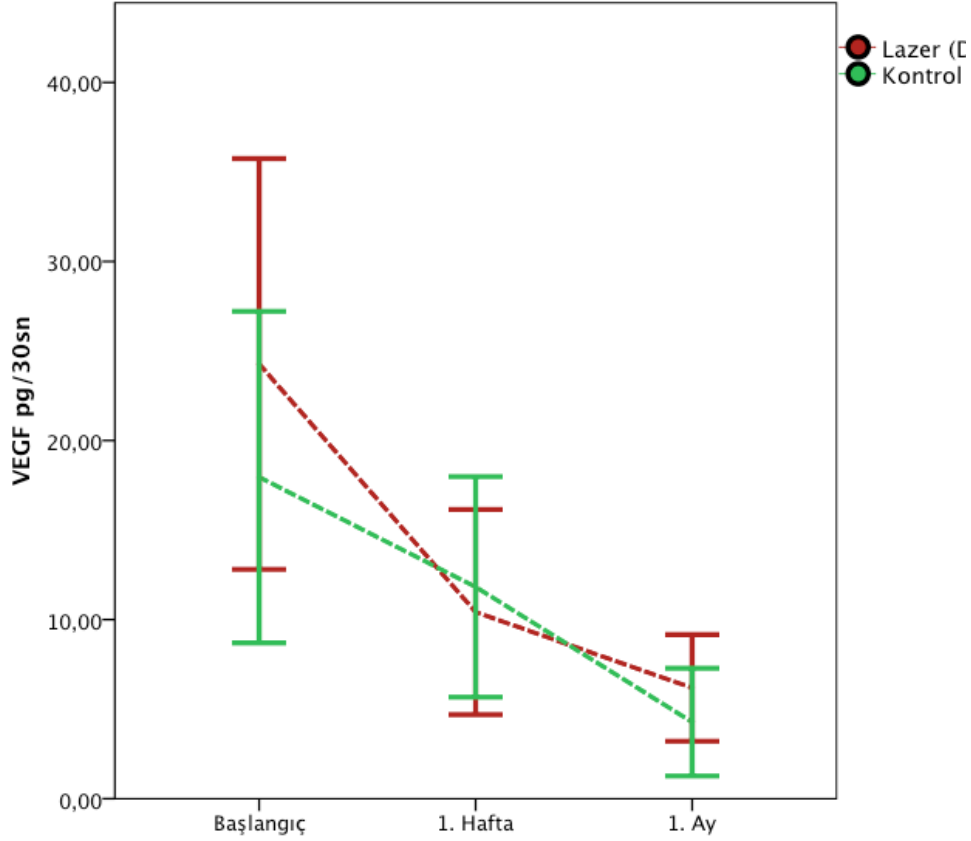
DOS TNF- α verileri değerlendirildiğinde gruplar arası ve grup içi istatistiksel bir farklılığın olmadığı ($p<0,05$) gözlemlendi.



Şekil 4-29: TNF- α Total Miktarının Zamana Göre Değişimi

4.3.25 Dişeti Oluğu Sıvısı VEGF verilerinin değerlendirilmesi

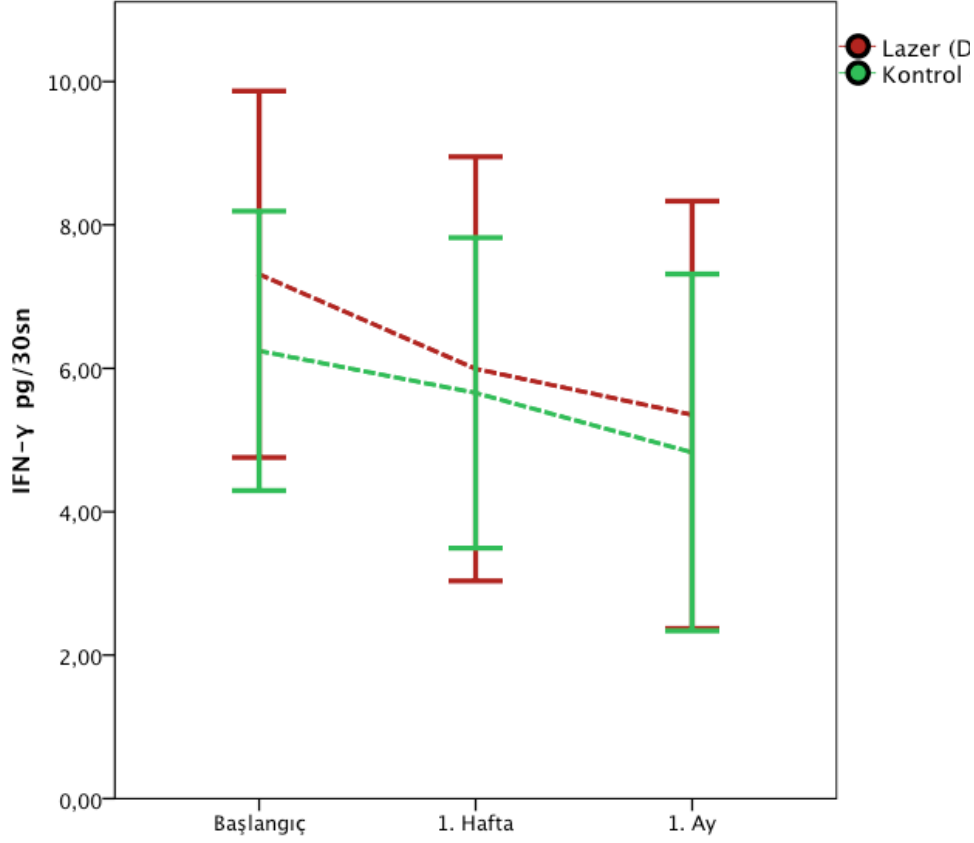
DOS VEGF verileri değerlendirildiğinde gruplar arası istatistiksel bir farklılığın olmadığı ($p<0,05$), ancak sadece CPT ve ilave olarak DDLT uygulanan alanlarda tedavi öncesi başlangıç değerine göre 1. hafta ve 1. ayda istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi ($p<0,05$).



Şekil 4-30: VEGF Total Miktarının Zamana Göre Değişimi

4.3.26 Dişeti Oluğu Sıvısı IFN- γ verilerinin değerlendirilmesi

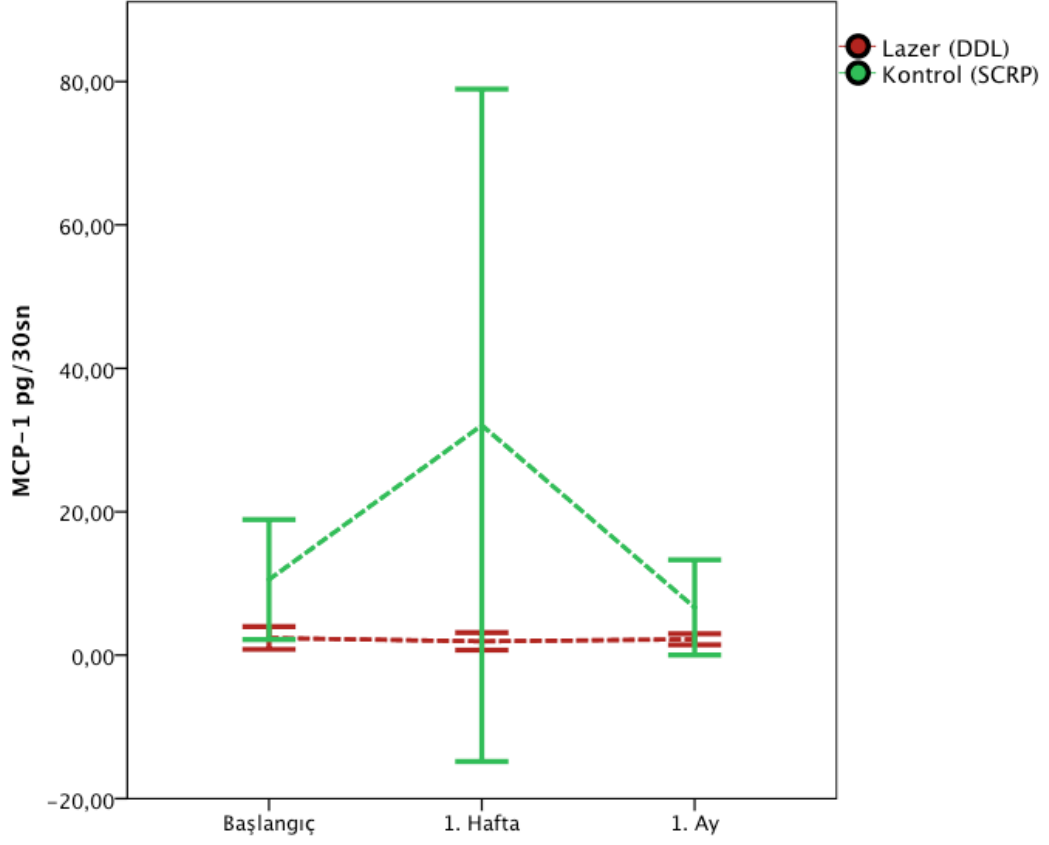
DOS IFN- γ verileri değerlendirildiğinde gruplar arası ve grup içi değerlerde istatistiksel bir farklılığın olmadığı ($p < 0,05$) gözlemlendi.



Şekil 4-31: IFN- γ Total Miktarının Zamana Göre Değişimi

4.3.27 Dişeti Oluğu Sıvısı MCP-1 verilerinin değerlendirilmesi

DOS MCP-1 verileri değerlendirildiğinde gruplar arası ve grup içi istatistiksel bir farklılığın olmadığı ($p<0,05$) gözlemlendi.



Şekil 4-32: MCP-1 Total Miktarının Zamana Göre Değişimi

5 TARTIŞMA

Periodontal hastalık; primer etiyolojik faktörün mikrobiyal dental plak olduğu kronik infeksiyöz karakterde ve enflamatuvar doku yıkımının görüldüğü hastalıktır. Ancak her ne kadar mikrobiyal dental plak primer etiyolojik faktör olsa da hastalığın başlamasında ve ilerlemesinde dental plak ile konak cevabı arasındaki etkileşim çok önemlidir. Her bireyin mikrobiyal dental plağa karşı yanıtı tıpkı parmak izi gibi her bireye özgü olmaktadır ve her bireyde enflamasyonun şiddeti ve enflamasyonun markırları olan sitokin miktarları da farklı olmaktadır. Periodontal hastalıkların tedavisinde de ana mantık etkenin yani mikrobiyal dental plağın ortandan kaldırılmasıdır. Bunun için oral hijyen uygulamalarının yanında yapılan işlem diş yüzey temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesidir. Konağın dental plağa karşı yanıtı bireyden bireye değiştiği gibi periodontal tedaviler sonrasında iyileşme profilleri de farklı olmaktadır. Bu bağlamda hem tedavi etkinliğinin artırılması hem de yara iyileşme süresinin kısaltılması amacı ile CPT'ye ek protokollerin uygulanması gündeme gelmiştir. Bu protokoller içinde en yaygın kullanılan ve umut vadeden lazer uygulamalarıdır (28, 76).

Bu araştırmamızda, kronik periodontitisli hastalarda konvansiyonel periodontal tedavilere ek olarak uygulanan DDLT'nin, hastaların klinik periodontal parametreleri ile (Pİ, Gİ, SCD, KAS), dişeti oluşu sıvısındaki *IL-1 β* , *IL-1 α* , *IL-2*, *IL-4*, *IL-5*, *IL-6*, *IL-7*, *IL-8*, *IL-9*, *IL-10*, *IL-12 (p70)*, *IL-13*, *IL-15*, *IL-17*, *basic FGF*, *eotaxin*, *G-CSF*, *GM-CSF*, *IFN- γ* , *IP-10*, *MCP-1*, *MIP-1 α* , *MIP-1 β* , *PDGF-BB*, *RANTES*, *TNF- α* ve *VEGF* üzerine etkisinin incelenmesi amaçlandı. Bildiğimiz kadarı ile araştırmamız CPT'ye ilave olarak 980 nm diyet lazer ile DDLT uygulamasının klinik ve biyokimyasal parametreler üzerine etkisini inceleyen ilk araştırma özelliğini taşımaktadır.

5.1 Araştırma Dizaynı ve Yöntem

Araştırmamız split mouth olarak planlandı. Literatürde split-mouth dizaynda araştırmalar (68) olduğu gibi paralel dizaynda (77) da araştırmalar bulunmaktadır. Ancak paralel dizaynda hastaların yaş, cinsiyet ve özellikle konak cevaplarının standardizasyonu split-mouth dizayna göre daha zordur. Yapılan bir derlemede iki dizayn arasında veriler açısından bir farklılık olmamasına karşın yazarlar split-mouth dizaynın daha uygulanabilir olduğunu vurgulamışlardır (78). Konak savunma sistemi

periodontal hastalıklar için çok önemlidir bu bağlamda araştırmanın standardizasyonunun sağlanması ve konağa bağlı faktörlerin eliminasyonu için çalışmamızda split-mouth araştırma dizaynı tercih edildi.

Araştırmamızda tüm hastalara oral hijyen eğitimi verildikten sonra 24 saat içinde tüm ağız CPT işlemi tamamlanmıştır. Tüm ağız CPT işleminin 24 saat içinde yapılması tekniği Quirryen ve ark.'na aittir (79) ve yapılan ilk çalışmalarda klinik olarak daha etkili olduğu vurgulanmıştır. Ancak günümüze değin yapılan diğer birçok çalışmada tüm ağız CPT işleminin, geleneksel birer hafta ara ile yarım çeneye uygulanan CPT işlemine göre klinik parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığının olmadığı (29, 79–82) fakat tedavi seans sayısının hekim ve hastalar tarafından daha kabul edilebilir düzeyde olduğu belirtilmiştir (82). Araştırmamızda, iki tedavi grubu arasında senkronizasyon sağlamak ve tedavi sonuçlarının aynı ağız içinde aynı günde değerlendirebilmek için, tüm ağız CPT tercih edildi.

Diş yüzey temizliği ve kök yüzeyi düzleştirme işlemleri sonrasında dişetinde yara yüzeyleri meydana gelmektedir. DDLT uygulamalarının yara iyileşme periyodunu hızlandırdığı, klinik, hayvan ve hücre çalışmalarında gösterilmiştir. DDLT'nin periodontal yara iyileşmesini hızlandırdığı hipotezi ile yapılan çalışmamızda, 980 nm dalga boyundaki, diyet lazer, 7.64 J/cm^2 enerji yoğunluğunda ve 0.4 W olarak başlangıç, 1., 3. ve 7. günlerde olmak üzere 4 kez verildi. Üniversitemizde yapılan ve dört farklı lazer dalga boyunun oral yara iyileşmesini inceleyen bir araştırma sonucunda en etkili lazer dalga boyunun 980 nm olduğu rapor edildiğinden (83), araştırmada bu dalga boyu tercih edildi. Tedavide kullanılacak enerji yoğunluğunun belirlenmesinde ise Arndt-Schultz kuralı göz önüne alındı. Yara iyileşme periyodu boyunca, özellikle enflamasyonun 1. günde pik yapması ve hücre proliferasyonun da 3. günde pik yapması, DDLT uygulanacak günlerin belirlenmesinde referans alındı. Periodontal tedavi sonrasında DDLT uygulaması ile ilgili çalışmalar sınırlı sayıdadır ve henüz en etkin dalga boyu ile enerji yoğunluğu belirlenememiştir (68, 71, 72, 77, 84–86).

5.2 Kullanılan Ölçme ve Değerlendirme Yöntemleri

5.2.1 Periodontal Değerlendirme Yöntemleri

Hastaların ağız bakımlarının ve periodontal durumlarının değerlendirilmesi amacı ile plak indeksi (Sillness ve Loe, 1964) (Pİ), sondalama cep derinliği (SCD), gingival indeks (Loe ve Silness, 1963) (Gİ) ve Klinik ataşman seviyesi (KAS); ölçülerek

kaydedildi. Kullanılan bu indeksler yaygın olarak kullanılmaları ve diğer çalışmalar ile karşılaştırma imkanı vermesinden dolayı tercih edildi. Ayrıca çalışma yanlılık olmaması amacı ile tek kör olarak planlandı.

5.2.2 Dişeti Oluğu Sıvısı Toplama ve Ölçme Yöntemi

DOS, dişeti oluğu içinden veya dişeti kenarından farklı teknikler ile toplanabilen, eksuda veya transudadır. DOS örneklerinin biyokimyasal olarak incelenmesi, periodontal hastalığa karşı oluşan immün yanıtın incelenmesinde önemlidir. Lamster ve ark. elde edilen DOS içeriğinin değerlendirilmesinin, periodontal dokularda meydana gelen değişimler hakkında bilgi verebileceğini belirtmişlerdir (87). Literatürde DOS örneklerinin toplanması için farklı yöntemler bildirilmiş olup, en sık kullanılan yöntem kağıt şerit tekniğidir. Çalışmamızda kağıt şerit tekniğinin Brill tarafından tanımlanan derin oluk içi tipi, az miktarda olan mediyatörlerin tespitine yardımcı olacak miktarda DOS toplayabilmesi, hasta tarafından kabul edilebilir olması ve literatürde daha sık kullanılması nedeni ile tercih edildi (72, 79. 92).

Yapılan çalışmalarda DOS toplama yöntemi kadar önemli bir konunun da kağıt stripin oluk içerisinde kalış süresidir. Çok çeşitli zamanlar önerilmesine rağmen en geçerli olan 30 sn boyunca kağıt strip'in oluk içinde tutulmasıdır (85, 88–90). Çalışmalarda bu süreyi aşan durumlarda DOS içeriğinin serum içeriğine döndüğü gösterilmiştir (91).

5.2.3 Dişeti Oluğu Sıvısı Biyokimyasal Değerlendirme Yöntemi

DOS içeriğindeki biyolojik markırların tespitinde genel olarak enzim bağlı immün yöntem “enzyme linked immunoassay” (ELISA), polimeraz zincir reaksiyonu “polymerase chain rezction” ve flow sitometri “flow cytometry” teknikleri kullanılmaktadır. Her tekniğin avantajları ve dezavantajları mevcuttur. Ancak flow sitometri tabanlı gelişen xMAP (multi analyte profiling bead) teknolojisi aynı anda tek örnek içerisinde birçok parametreyi tespit etme olanağı sağlamaktadır. Ayrıca xMAP sisteminde çalışabilmek için 25-50 µl örnek sıvının yeterli olması, dişeti oluğu sıvısı gibi az miktardaki vücut sıvılarında önemlidir. ELISA'ya göre DOS'un daha az dilüe edilmesinden dolayı, bu sistem düşük konsantrasyonlarda bulunan analitlerin tespitinin daha hassas yapılmasına olanak sağlamaktadır. Araştırmamızda; örnek sayısını azaltması, fayda-maliyet analizlerinin olumluluğu, tek örnekte birçok biyokimyasal parametrenin standart olarak incelenmesine ve karşılaştırılmasına olanak sağlaması sebebi ile; xMAP (Luminex 100/200) teknoloji tabanlı MAGPIX® (Luminex

Corporation, Austin, TX, USA) cihazı kullanıldı. Kit olarak; sitokin, kemokin ve büyüme faktörlerini (*IL-1 β* , *IL-1ra*, *IL-2*, *IL-4*, *IL-5*, *IL-6*, *IL-7*, *IL-8*, *IL-9*, *IL-10*, *IL-12 (p70)*, *IL-13*, *IL-15*, *IL-17*, *basic FGF*, *eotaxin*, *G-CSF*, *GM-CSF*, *IFN- γ* , *IP-10*, *MCP-1*, *MIP-1 α* , *MIP-1 β* , *PDGF-BB*, *RANTES*, *TNF- α* ve *VEGF*) tek panelde inceleyebilen Bio-Rad ProTM kiti (Bio-Plex Pro Human Cytokine 27-plex Assay, Bio-Rad, Hercules, CA, USA), biyokimyasal verileri kendi içinde kıyaslayabilmek için tercih edildi.

5.3 Periodontal Değerlendirme Bulguları

Kronik periodontitis hastalarına uygulanan cerrahisiz periodontal tedavi sonrasında SCD, Gİ, Pİ ve KAS değerlerinde azalma olduğu, literatürdeki birçok araştırmada ortaya konmuştur (31, 92, 93). Araştırmamızda tüm gruplarda periodontal tedavi sonrasında SCD, Pİ, Gİ ve KAS değerlerinde anlamlı azalma meydana geldi. Bu sonuçlar diğer araştırmacıların çalışmaları ile uyumludur. Literatür incelendiğinde, CPT'ye ek olarak DDLT uygulamasının, klinik parametreler üzerine etkisini araştıran çalışmaların az olduğu ve farklı sonuçlara ulaştıkları gözlemlendi. Bu çalışmalar; Qadri ve ark.(68), Lai ve ark. (72)., Aykol ve ark. (77). ile Makhoul ve ark. (85).’nın yapmış oldukları çalışmalardır. Bu çalışmaların dizaynları, kullanılan lazer türü ve takip süreleri ile ilgili bilgiler Tablo 5-1’de yer almaktadır. Her ne kadar bu çalışmalar kullanılan lazer tipi ve dozu ile enerji yoğunlukları açısından çalışmamızı tam karşılamamalarına rağmen tartışmada literatürdeki eksiklikten dolayı yer almışlardır.

Tablo 5-1: DDLT Çalışmaları

Araştırmacılar	Aykol ark.(77)	ve Makhoul ark.(85)	ve Lai. ark.(72)	ve Qadri ark.(68)
Araştırma Dizaynı	Randomize, Paralel	Randomize, Split-mouth, Çift kör	Randomize, Split-mouth	Split-mouth, Çift kör
Hasta Sayısı	22 E/ 14 K	4 E/12 K	1 E/ 13 K	7 E/ 10 K
Yaş	31-58	22-50	33-57, ort:43.6	35-70, ort:53
Sigara/Sistemik Hastalık	(+) sigara grubu mevcut/ (-)	(-)/(-)	(-) / (-)	5 hasta sigara (+) / (-)
Periodontal Durum	Kronik Periodontitis (orta ve ileri)	Kronik Periodontitis	Kronik Periodontitis (orta ve ileri)	Kronik Periodontitis (orta)
Lazer Tipi	Diyot lazer	Diyot lazer	He-Ne lazer	
Lazer Dalga Boyu	808 nm	830 nm	632 nm	635nm 830 nm
Lazer Enerji Yoğunluğu	4 J/cm ²	3 J/cm ²	1.7 J/cm ²	4.5 J/cm ² 8.8 J/cm ²
Uygulama Aralığı	CPT'den sonra 1., 2. ve 7. günlerde	CPT'den sonra 1. ve 2. hafta 3 seans, 3. hafta 2 seans, 4. ve 5. Hafta 1 seans olmak üzere 10 seans	3 ay boyunca 8 defa	CPT'den 1 hafta sonra ve haftada bir kez 6 hafta boyunca
Takip Süresi	6 ay	12 ay	12 ay	8 hafta

Qadri ve ark.'nın çalışmasında SCD, Pİ ve Gİ skorlarında DDLT uygulanan alanlarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma meydana gelirken (68), Lai ve ark., çalışmalarında SCD verileri açısından gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel bir değişim bulmamışlardır (72). Aykol ve ark.'nın yaptığı paralel dizaynli çalışmada klinik veriler karşılaştırıldığında; SCD ve KAS değişimlerinin DDLT uygulanan alanlarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olduğu belirtilmiştir (77), Makhoul ve ark.'nın split-mouth çalışmasında Pİ ve Gİ skorlarında istatistiksel bir farklılığın olmadığı belirtilmiş ayrıca SCD skorları için kısa dönemde istatistiksel bir farklılığın olduğu ancak uzun dönemde bir farklılığın olmadığı bildirilmiştir (85). Bizim araştırmamızda ise; Pİ skorlarında iki grup arasında istatistiksel bir anlamlılık mevcut değilken, SCD skorlarında 1., 3. ve 6. ayda, KAS ve Gİ skorlarında 3. ay ve 6. ay skorlarında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edildi. Elde edilen bu sonuç Aykol ve ark. (77) ve Qadri ve ark. (68)'nin yaptığı çalışma ile uyumlu iken, Makhoul ve ark (85)'nin çalışmasından farklı bulunmuştur. Çalışmamızın bazı veri değişimlerinin diğer çalışmalar ile uyumlu olmaması, araştırma popülasyonu ve lazer parametrelerindeki farklılıktan kaynaklanabileceğini düşündürmektedir.

5.4 Biyokimyasal Bulgular

Periodontal hastalık patogeneğinde önemli etkileri olan DOS içerisindeki *IL-1 β* , *IL-1Ra*, *IL-2*, *IL-4*, *IL-5*, *IL-6*, *IL-7*, *IL-8*, *IL-9*, *IL-10*, *IL-12*, *IL-13*, *IL-15*, *IL-17*, *FGF-b*, *Eotaxin*, *G-CSF*, *GM-CSF*, *IFN- γ* , *IP-10*, *RANTES*, *MCP-1*, *MIP-1 α* , *MIP-1 β* , *PDGF-BB*, *TNF- α* ve *VEGF* moleküllerin değerlendirilmesi MAGPIX cihazı ile yapıldı.

Sağlıklı dişetlerinde DOS hacmi minimum düzeyde iken dişeti sağlığının bozulması ve gingival enflamasyonun artmasıyla birlikte DOS miktarının da arttığı belirtilmiştir (91). Araştırmamızda DOS hacmi değerleri grup içi değerlendirmelerde hem kontrol hem lazer grubunda başlangıç verilerine göre 1. hafta ve 1. ayda istatistiksel olarak anlamlı azalma göstermiştir. Bu sonuçlarımız Aykol ve ark.'nın (77), Qadri ve ark.'nın (68, 94) ve Lai ve ark.'nın (72) çalışmalarıyla uyumludur. Ayrıca her iki grupta 1. hafta verilerine göre 1. ayda da istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenmiştir, bu bulgu da Lui ve ark. (90) 2011 yılında yapmış oldukları çalışma ile uyumludur. Bu çalışmada Lui ve ark. DOS örneklerini başlangıç, birinci hafta ve birinci aylarda almışlardır.

İnterlökin-1 beta, immünoenflamatuvar yanıtta kilit rol oynayan, ayrıca kemik yıkımında artış sağlayan pro-enflamatuvar bir sitokindir (26). Sağlıklı bireylerde

periodontitisli bireylere oranla IL-1 β düzeyinin düşük olduğu ve periodontitisli bireylerde tedaviden sonra IL-1 β seviyesinde düşüş olduğu belirtilmiştir (95). Araştırmamızda IL-1 β 'nın DOS miktarları gruplar arası değerdendirmelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamışken, grup içi değerdendirmelerinde hem kontrol hem lazer grubunda başlangıç verilerine göre tedavinin 1. hafta ve 1. ayında istatistiksel olarak anlamlı oranda azalma meydana geldi. Bu bulgular Lui ve ark. (90), Makhoul ve ark. (85), Qadri ve ark. (68) çalışmaları ile uyum göstermektedir.

İnterlökin-1 Ra (IL-1Ra), periodontal enflamasyonda IL-1 reseptör antogonisti olarak işlev görür ve IL-1 reseptörlerine bağlanarak enflamasyonun baskılanmasına yardımcı olur (96). Literatürde kronik periodontitis hastalarına uygulanan periodontal tedavi sonrası IL-1Ra seviyeleri ile ilgili bir çalışma bulunamadı. Ancak Toker ve ark. 2008 yılında generalize agresif periodontitis hastalarında yaptıkları çalışmada, periodontal tedavinin IL-1 β , IL-10 ve IL-1Ra seviyelerine etkisini incelemişleridir. Bu çalışmada başlangıç ve 6. hafta seviyeleri değerdendirilmiş olup istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmuştır. Çalışmamızda gruplar arası ve grup içi istatistiksel anlamlı bir farklılık olmamasına karşın başlangıç verilerine göre IL-1Ra seviyesinde düşüş gözlenmiştir (97). Bu düşüşün IL-1 β seviyesindeki düşüş ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

İnterlökin-2, Th1 lenfositlerden salınan ve TGF- β ile beraber Th₀ hücresinin T_{reg} hücreğine dönüşümünü sağlayan önemli sitokinlerdendir. Literatürde DDLT uygulamasının DOS IL-2 seviyesine etkisi ile ilgili bulunamadı, ancak Thunell ve ark. (98) 2010 yılında multiplex kürecik sistemini kullanarak yaptıkları çalışmada tedavi sonrasında IL-2 seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma bulmuşlardır. Bizim çalışmamız da grup içi ve gruplar arası istatistiksel bir farklılık tespit edilemedi. Bunun nedeni olarak; Thunell ve ark.'nın dört bölgeden aldıkları örnekleri birleştirerek tek okuma yapmaları, çalışma popülasyonunun küçük olması (8 hasta) ve popülasyonların farklı olmasına bağlı olabilir.

İnterlökin-4, Th₀ ve Th₁₇'nin Th₂'ye dönüşmesini sağlayan ayrıca B hücre cevabının oluşmasını tetikleyen sitokinlerdendir. Periodontitisli hastalarda artış gösterdiği ve kemik yıkımı için engelleyici rolü olduğu gösterilmiştir (26). Literatürde DDLT uygulamasının DOS IL-4 seviyesine etkisini inceleyen araştırma bulunamamıştır. Ancak, Kolbe ve ark. (99) fotodinamik tedavi ile konvansiyonel tedaviyi kıyasladıkları çalışmada IL-4 seviyesi de incelenmiş olup, konvansiyonel tedavide IL-4 seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Çalışmamızda gruplar arası

istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamasına karşın; kontrol grubunda başlangıca göre istatistiksel bir değişim mevcut değil iken, deney grubunda başlangıç verilerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma meydana gelmiştir. CPT uygulanan alanlardaki sonuçlar Kolbe ve ark. çalışması ile uyumlu iken, DDLT uygulanan alanlarda oluşan farkın lazer dozunun yara iyileşmesinin enflamasyon fazında etkili olmasından kaynaklanıyor olabileceğini düşünmekteyiz.

İnterlökin-5, B hücre olgunlaşmasını B hücre cevabının oluşmasında etkili olduğu düşünülen bir sitokindir(23). Periodontal tedavinin DOS IL-5 seviyesine etkisini inceleyen herhangi bir araştırma literatürde bulunamamıştır. Araştırmamızda deney ve kontrol gruplarında grup içi başlangıç değerlerine göre 1. hafta ve 1. ayda istatistiksel olarak anlamlı azalma meydana gelmiştir. Bu azalmanın her iki grupta da tedavi sonrası enflamasyonun azalması ve B hücre aktivasyonun azalmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

İnterlökin-6 (IL-6), proenflamatuvar ve antienflamatuvar etkinliği olan sitokindir. B ve T hücre aktivasyonu ile farklılaşması, lokal akut faz olayların gerçekleşmesi ve osteoklastların gelişmesinin stimülasyonu gibi olaylarda anahtar rol oynar. Dişeti oluşturma sıvısı IL-6 seviyesi konusunda çalışmalar yapılmış ve periodontal hastalıklar açısından diagnostik bir belirteç olabileceği düşünülmüştür (26). Araştırmamızda gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmamasına karşın sadece CPT uygulanan alanlarda başlangıç verilerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma meydana gelirken, ilave olarak DDLT uygulanan alanlardaki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi. Literatürde DDLT'nin DOS IL-6 seviyesinin değerlendirildiği bir çalışma mevcut değildir. Ancak Thunell ve ark. (98) konvansiyonel periodontal tedavinin etkilerini değerlendirdikleri çalışmalarında tedavi öncesine göre tedavinin 6-8 haftalarında IL-6 miktarının anlamlı oranda azaldığı, Kolbe ve ark.'nın (99) yaptığı çalışmada ise konvansiyonel tedavi sonrası IL-6 seviyesinde 3. ve 6. aylarda istatistiksel olarak anlamlı bir değişimin olmadığı rapor edilmiştir. Araştırmamız; Thunell ve ark. çalışması ile uyumlu olup, CPT grubuna kıyasla DDLT uygulanan alanlardaki istatistiksel olarak önemli olmayan azalmanın uygulanan DDLT dozunun anti-enflamatuvar etkisiyle açıklanabileceği düşünülmektedir.

İnterlökin-7, yapılan *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda, kemik yıkımı ile ilişkili olduğu gösterilmiş bir sitokindir (26). Thunell ve ark.'nın çalışmasında DOS IL-7 seviyesi tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma göstermiştir. Araştırmamızda

gruplar arası ve grup içi dişeti oluğu IL-7 seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ancak her iki grupta da düşüş gözlemlendi. Bunun nedeni olarak kemik yıkımının immünolojik mekanizmalarının, araştırmamızdaki DOS alma süreleri içerisinde yer almadığı, ayrıca molekülün DOS içerisindeki miktarından ziyade doku içerisindeki miktarının önemli olduğu düşünöldü.

İnterlökin-8, hem pro-enflamatuvar hem kemoatraktan özellikleri sitokin grubu içerisindeki tek kemokindir. Enfeksiyon ve enflamasyonda epitel ile makrofajlardan salgılanarak, dolaşımda ve dokuda bulunan nötrofilleri ve diğeri savunma hücrelerini (monosit, lenfosit) aktive etmede, ilgili bölgeye göç etmelerini sağlamada etkin rolleri bulunmaktadır (100) IL-8'in DOS seviyesi kontrol hastalarına göre periodontitis hastalarında daha yüksek tespit edilmiştir (27). Araştırmamızda gruplar arası istatistiksel bir farklılığın olmadığı, ancak DDLT uygulanan alanlarda tedavi öncesi başlangıç değerine göre 1. ayda ve 1. hafta değerlerine göre 1. ayda istatistiksel olarak anlamlı azalma ile CPT uygulanan alanlarda ise başlangıç değerlerine göre 1. haftada ve 1. Ayda istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi. Literatürde periodontal tedavi sonrasında DOS IL-8 seviyesi ile ilgili çelişkili sonuçlar mevcuttur. Kolbe ve ark.'nın yaptığı çalışmada IL-8 düzeyinde konvansiyonel tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma bulunamamışken, Thunell ve ark. (98) yaptığı çalışmada ise IL-8 düzeyinde düşüş gözlemlenmiştir. Çalışmamız Thunell ve ark.'nın çalışması ile uyum göstermektedir.

İnterlökin-9, immünolojik olarak farklı hücrelerde farklı etkilere sahip bir sitokindir. Özellikle mast hücre aktivasyonu, antijen sunan hücrelerin aktivasyonu ile beraber T_{reg} hücreleri üzerinde etkiye sahiptir (101). Literatürde periodontal tedavinin DOS IL-9 seviyesine etkisini inceleyen araştırma bulunamadı. Araştırmamızda gruplar arası ve grup içi IL-9 seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değışiklik meydana gelmedi. Bildiğimiz kadarı ile çalışmamız periodontal tedavinin ve DDLT'nin DOS IL-9 seviyesine etkisini inceleyen ilk araştırmadır.

İnterlökin-10, kazanılmış ve doğal immün sistem üzerine anti-enflamatuvar etki gösteren, özellikle makrofaj kökenli pro-enflamatuvar sitokinlerin baskılanmasında rol alan sitokindir. Ayrıca osteoklast progenitör hücrelerini direkt etkileyerek baskılar (26). Araştırmamızda gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmamasına rağmen, grup içi değıerlendirmede CPT uygulanan alanda tedavi öncesi başlangıç değerine göre 1. ayda istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlenmiştir. Toker ve ark.'nın (97)

yaptıkları çalışmada IL-10 seviyesinin periodontal tedaviden sonra başlangıç ile benzer kaldığını belirtmişlerdir, benzer bulgular Kolbe ve ark.'nın (99) yapmış olduğu çalışmada da belirtilmiştir. Çalışmamız Kolbe ve ark. ile Toker ve ark. çalışması ile uyum göstermemektedir. Ayrıca çalışmamızda CPT grubundaki değişimin tersine DDLT uygulanan alanlarda başlangıç değerine göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış söz konusudur, bu artış tahminimizce verilen enerji yoğunluğunun periodontal dokular için antienflamatuvar pencerede olduğunu düşünmekteyiz.

İnterlökin-12, miyeloid seri hücrelerden salınabilen, T hücre diferansiasyonunda görevli sitokindir. Araştırmamızda gruplar arası istatistiksel bir farklılığın olmadığı, ancak DDLT uygulanan alandatedavi sonrası 1. hafta değerlerine göre 1. ayda istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi. Deney grubunda 1. hafta değerleri başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan yükseliş göstermiştir. Literatürde DDLT'nin IL-12 düzeyine etkisini inceleyen araştırma bulunamadı. Ancak Kolbe ve ark.'nın (99) yapmış oldukları çalışmada, konvansiyonel periodontal tedavinin IL-12 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmadığını belirtmişlerdir. Bu bağlamda çalışmamızın kontrol grubunun sonuçları Kolbe ve ark.'nın çalışması ile uyum göstermektedir.

İnterlökin-13, IL-4 benzeri etki gösteren, özellikle T yardımcı hücrelerinden salgılanan sitokindir (26). Araştırmamızda gruplar arası ve grup içi istatistiksel bir farklılığın olmadığı gözlemlendi. Literatürde DDLT uygulamasının veya konvansiyonel periodontal tedavinin DOS IL-13 seviyesine etkisini inceleyen araştırma bulunamamıştır. Araştırmamız bildiğimiz kadarı ile CPT'nin ve buna ek uygulanan DDLT'nin DOS IL-13 seviyesine etkisini inceleyen ilk araştırmadır.

İnterlökin-15, IL-2 ailesinin üyesi bir sitokindir, osteoklast progenitör hücre proliferasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (102). Araştırmamızda gruplar arası istatistiksel bir farklılığın olmadığı, ancak DDLT uygulanan alanlarda tedavi öncesi başlangıç değerine göre 1. hafta ve 1. ayda istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gözlemlenmiştir. Literatürde periodontal tedavinin IL-15 üzerine etkisini inceleyen herhangi bir yayın bulunamamıştır. Ancak deney grubundaki mevcut değişimin kemik yıkım mekanizmalarının bastırıldığı ve dozun anti-enflamatuvar özellikte olduğunu düşündürmektedir.

İnterlökin-17, T yardımcı hücreleri (Th17) tarafından sentezlenen ve mast ile nötrofiller için kemoatraktan özelliği olan sitokindir (14). TNF- α ve IL-1 β ile sinerjistik etki

gösteren pro-enflamatuvar aileye dahildir. Araştırmamızda gruplar arası istatistiksel bir farklılığın olmadığı, ancak kontrol ve deney gruplarında tedavi sonrası 1. hafta verilerine göre ve 1. ayda istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenmiştir. Cheng ve ark. (103) yayınladıkları makalede IL-17'nin şiddetli periodontal hastalıklarda yüksek olabileceğini ve hastalığın şiddeti için kullanılabilecek bir belirteç olduğunu belirtmişlerdir. Bu bağlamda her iki grupta da düşüş göstermesi, konvansiyonel periodontal tedavinin yansıması olarak düşünülebilir.

Eotaxin, eozinofiller için kemoatraktan sitokindir (98). Queiroz ve ark. (104) yaptığı çalışmada periodontal olarak sağlıklı bireylerde eotaxin düzeyinin hastalıklı bireylere göre DOS içerisinde daha az bulunduğunu belirtmişlerdir. Araştırmamızda eotaxin değerlerinde gruplar arası istatistiksel bir farklılığın olmadığı, ancak kontrol ve deney gruplarında tedavi öncesi başlangıç değerine göre 1. ayda ve tedavi sonrası 1. hafta değerlerine göre 1. ayda istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi. Bu azalma Thunell ve ark.'nın yapmış olduğu çalışma ile uyumluluk göstermektedir (98).

Bazik fibroblast büyüme faktörü, keratinositlerden, fibroblastlardan, endotel hücrelerinden, kas hücrelerinden, kondrositlerden, ve mast hücrelerinden salgılanabilen, yara iyileşmesinde, angiogeneze görevli büyüme faktörüdür (44). Araştırmamızda FGF-b verileri değerlendirildiğinde gruplar arası istatistiksel bir farklılığın olmadığı, ancak kontrol ve deney gruplarında tedavi sonrası 1. hafta değerlerine göre 1. ayda istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gözlemlendi. Bu bulgular CPT'ye ilave olarak DDLT uygulamasının konvansiyonel periodontal tedaviye etkisinin değerlendirildiği Aykol ve ark. (77) çalışması ile uyumludur.

Granülosit koloni uyarıcı faktör, kemik iliğini stimüle ederek granülosit ve kök hücre üretimini arttıran glikoprotein yapıda moleküldür. Granülosit-makrofaj stimüle edici faktör (GM-CSF) ise kemik iliğinin stimüle edip granülositlerin yanında makrofaj üretimini de tetikleyen moleküldür. Ayrıca pro-enflamatuvar aile arasında yer almaktadırlar (99). Teles ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada generalize agresif periodontitisli bireylerde GM-CSF seviyesi sağlıklı bireylere göre daha yüksek bulunmuştur (75). Araştırmamızda, G-CSF verileri değerlendirildiğinde gruplar arası istatistiksel bir farklılığın olmadığı, ancak kontrol ve deney gruplarında tedavi öncesi başlangıç değerine göre 1. haftada istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi. GM-CSF verileri değerlendirildiğinde ise gruplar arası ve grup içi değerlerde istatistiksel bir farklılığın olmadığı gözlemlendi. Kolbe ve ark. yapmış oldukları çalışmada konvansiyonel

tedaviye ek lazer uygulanan bölgeler ile sadece konvansiyonel tedavi uygulanan bölgelerde başlangıç değerlerine göre 6. ayda GM-CSF düzeylerinde istatistiksel bir azalma belirtmişleridir.

İnterferon gamanın uyardığı protein-10 monosit, makrofaj ve endotel hücreleri gibi çeşitli hücrelerden salgılanan moleküldür. Monosit ve makrofajlar için kemoatraktan özelliğinin yanı sıra T hücrenin endotel hücrelerine adezyonunu kontrol eder (23). Araştırmamızda IP-10 verileri değerlendirildiğinde gruplar arası istatistiksel bir farklılığın olmadığı, ancak DDLT uygulanan alanlarda tedavi sonrası 1. hafta değerine göre 1. ayda istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi. Literatürde periodontal tedavinin ve CPT'ye ek olarak uygulanan DDLT'nin DOS IP-10 seviyesine etkisini inceleyen bir araştırmaya rastlanmadı, ancak Shimada ve ark.'nın yaptığı çalışmada SKİ (+) hastalıklı bölgelerde IP-10 seviyesinin yüksek olduğu bildirilmiştir (105).

Makrofaj enflamatuvar protein-1 α ve MIP-1 β makrofajlardan salgılanan ve granülosit aktivasyonu ve pro-enflamatuvar sitokin salınımını tetikleyen moleküllerdir (23). Araştırmamızın MIP-1 α verileri değerlendirildiğinde gruplar arası ve grup içi değerlerde istatistiksel bir farklılığın olmadığı gözlemlendi ayrıca MIP-1 β verileri değerlendirildiğinde gruplar arası istatistiksel bir farklılığın olmadığı, ancak sadece CPT uygulanan alanda tedavi sonrası 1. hafta verilerine göre 1. ayda istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi. Thunell ve ark. çalışmalarında hastalıklı bölgelerde tedavi sonrasında başlangıca kıyasla çok az miktarda düşüş gösteren MIP-1 α düzeyi belirtmişlerdir (98).

Trombositlerden, makrofajlardan, endotel hücrelerinden, fibroblastlardan ve keratinositlerden salgılanan PDGF yara iyileşmesinin bütün fazlarında rol oynayan moleküldür (44). Ayrıca rejeneratif periodontal cerrahide rekombinant PDGF kullanımı ile ilgili çalışmalar mevcuttur (106). Literatürde CPT'ye ek olarak DDLT uygulamasının DOS PDGF seviyesine etkisini inceleyen çalışma mevcut değildir. Ancak Safavi ve ark. (107) ratların dişeti ve mukozalarında yaralar oluşturarak DDLT'nin etkisini araştırmışlardır. Çalışma raporlarına göre yara bölgesinde kontrol grubuna göre PDGF gen ekspresyonunda istatistiksel olarak bir fark bulamamışlardır. Çalışmamızda verilen lazer enerji yoğunluğunun klinik parametrelerin değişimi üzerinde olumlu etkisinin olmasına karşın, DOS PDGF miktarlarına hem grup içi kıyaslamada hem de gruplar arası kıyaslamada istatistiksel olarak etkisi gözlenmemiştir.

RANTES, T hücrelerinde, eozunofillerden ve bazofillerden salgılanan, lökositler için kemoatraktan özellik taşıyan bir moleküldür (23). Araştırmamızda gruplar arası ve grup içi istatistiksel bir değişim gözlenmemiştir. Souto ve ark.'nın (108) yapmış olduğu immünohistokimyasal çalışmada periodontitisli bireylerden alınan örneklerde RANTES oranı sağlıklılara nazaran daha yüksek bulunmuştur. Thunell ve ark.'nın (98) çalışmasında ise periodontal tedavi sonrasında RANTES seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı azalma bildirilmiştir.

Tümör nekroz faktör alfa, fibroblastların stimüle edilip kollejenaz salınımından, pro-enflamatuvar sitokinlerin salınmasına kadar birçok görevi olan sitokindir. Osteoklast farklılaşmasını indükler ve vasküler permeabilityi artırır (18). Araştırmamızda TNF- α verileri değerlendirildiğinde gruplar arası ve grup içi istatistiksel bir farklılığın olmadığı ancak başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir düşüş gözlemlendi. Kolbe ve ark.'nın (99) çalışmasında konvansiyonel tedavi uygulanan bölgede TNF- α düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlenmemiş ancak Pesevska ve ark.'nın (109) yapmış olduğu CPT'ye ek olarak 630-670 nm DDLT tedavisi sonrasında papil biyopsileri alınmış ELISA ile incelenmiş ve yazarlar tedavi sonrasında TNF- α ekspresyonunda azalma bildirmişlerdir. Araştırmamız Kolbe ve ark. çalışması ile uyumlu iken Pesevska ve ark. çalışması ile uyum göstermemektedir. Bu uyumsuzluğun çalışmalarında kullandıkları lazer dozunun ve uygulama süresinin farklı olmasından ve ayrıca incelenen materyalin dişeti papil dokusu olmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Vasküler endotelial büyüme faktörü, endotel, fibroblast, platelet, nötrofil, ve makrofajlar tarafından salgılanabilen, endotel hücrelerinin farklılaşmasında ve yara iyileşmesinin erken dönem anjiogenezisinde rol alır (23). Prapulla ve ark.'nın (110) yapmış oldukları çalışmada, periodontitisli bireylerde sağlıklı bireylere göre VEGF seviyesinin yüksek olduğunu ve tedavi sonrasında konsantrasyonunda azalma olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmamızda VEGF değerlerinde gruplar arası istatistiksel bir farklılığın olmadığı, ancak kontrol ve deney gruplarında tedavi öncesi başlangıç değerine göre 1. hafta ve 1. ayda istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi. Araştırmamız literatür ile uyum göstermektedir.

İnterferon gamma (IFN- γ), aktive olmuş T hücrelerinden ve NK hücrelerinden salgılanan, özellikle makrofajların lizozomal etkinliklerini arttıran ve NK hücrelerin aktivasyonunu sağlayan moleküldür. Araştırmamızda IFN- γ verileri

değerlendirildiğinde gruplar arası ve grup içi değerlerde istatistiksel bir farklılığın olmadığı gözlemlendi. Literatürde DDLT'nin DOS IFN- γ seviyesine etkisi ile ilgili çalışma mevcut değil iken, Thunell ve ark. (98) konvansiyonel tedavinin DOS IFN- γ düzeyine etkisini incelemişlerdir, bu çalışmada istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenmiştir. Bizim çalışmamız ile oluşan farklılık muhtemelen araştırmaların farklı popülasyonda çalışılmış olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Monosit kemoatraktan protein, monosit migrasyonu sırasında kemotaksis için gerekli olan integrinlerin sentezini uyarmaktadırlar (23). Araştırmamızda DOS MCP-1 verileri değerlendirildiğinde gruplar arası ve grup içi istatistiksel bir farklılığın olmadığı gözlemlendi. Thunell ve ark. (98) yapmış oldukları çalışmada MCP-1 konvansiyonel tedavi sonrası düşüş göstermiştir. Literatürde DDLT'nin MCP-1 üzerine etkisini inceleyen çalışma mevcut değildir.

Düşük doz lazer ile ilgili çalışmalar daha çok *in vitro* veya hayvan çalışması düzeyindedir. Değişik dozlarda DDLT uygulamalarının insan gingival fibroblastlar üzerine olan etkisini inceleyen *in vitro* çalışmalarda; DDLT uygulamasının dişeti fibroblastlarında hücre proliferasyonuna pozitif etki gösterdiği ve FGF-b ekspresyonunda artış meydana getirdiği gösterilmiştir (111–113). Başka bir çalışmada FGF-b düzeylerinin 780 nm GaAlAs diyot lazer uygulanması ile daha fazla arttığı saptanmıştır (114). Ayrıca Tuby ve ark. sıçanlar üzerinde yapmış oldukları çalışmada, kök hücre ile birlikte DDLT uygulamasının kardiyomiyosit oluşumuna pozitif etki gösterdiğini belirtmişlerdir (115). Hakkı ve ark.'nın yaptığı çalışmada tip I kollajen mRNA ekspresyonunun, diyot lazerin biyostimülasyon ayarında uygulandığında, önemli derecede arttığı vurgulanmıştır (116). Ancak literatür incelendiğinde klinik çalışmaların azlığının yanı sıra hayvan ve *in vitro* çalışmaların da benzer şekilde az olduğu gözlenmektedir. Bunun nedenleri arasında sadece lazerin yeni olması değil, lazerin hem dalga boyu hem de ana madde çeşitliliğinin fazla olması gösterilmektedir.

Lazerler periodontal hastalıkların tedavisinde sadece enfekte cep epitelinin uzaklaştırılmasında değil, düşük dozlarda yara iyileşmesini hızlandırmak amacı ile de kullanılabilirler (68, 77, 94). Ayrıca periodontal dokulara lazer uygulamasının; dokulardaki enflamasyonun azalmasına, hücre proliferasyonuna, lenf akışının hızlanmasına, post-operatif ağrıların azalmasına da etkisi olduğu gösterilmiştir (32, 117–119). Ancak literatürdeki çalışmalar arasında çelişkiler mevcuttur. Bu çelişkilerin

temel nedenlerinden bir tanesi lazer cihazlarının çeşitliliği ile lazer dozlarının farklılığı iken bir diğeri çalışma dizaynlarından kaynaklanmaktadır (38).

Araştırmamızda CPT'ye ek olarak uygulanan DDLT'nin klinik ve biyokimyasal parametreler üzerine etkisi incelenmiş olup, DDLT'nin klinik parametreler üzerinde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fayda sağladığı, ancak DOS içerisindeki biyokimyasal parametreler üzerinde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı gözlenmiştir. Bunun nedenleri arasında, kullanılan lazer dozunun ve enerji yoğunluğunun ve araştırma popülasyonunun etkili olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca deney grubunun kendi içerisinde değerlendirilmesinde bazı biyokimyasal parametrelerde kontrol grubuna kıyasla istatistiksel değişim göstermesi de bunu desteklemektedir. Elde edilen sonuçların literatürdeki bazı çalışmalar ile çelişkili olması çalışma gruplarının özelliklerinden, örnekleme metodundaki değişikliklerden, örneklenen materyalin cinsinden ve kullanılan klinik-biyokimyasal değerlendirme yöntemlerindeki farklılıklardan kaynaklanabileceğini düşündürmektedir.

Lazerler güncel olarak hem cep içi dezenfeksiyon yöntemleri ile kombine olarak hem de yara iyileşmesinin hızlandırılması ve anti-enflamatuvar etkinlik için kullanılmakta ve araştırılmaktadır. Bu araştırmanın sınırları içerisinde, CPT'ye ek ideal bir DDLT uygulaması henüz mevcut olmamakla birlikte, CPT'ye ilave olarak DDLT uygulamasının tedavi etkinliğini arttıracak ileri sürülebilir. Literatürde periodontal dokulardaki değişimlerin hangi hücrel mekanizmalar ile gerçekleştiğine dair çok merkezli yürütülen randomize klinik araştırmalara ihtiyaç vardır.

6 SONUÇ ve ÖNERİLER

Kronik periodontitisli hastalarda cerrahisiz periodontal tedaviye ek olarak uygulanan DDLT tedavisinin; hastaların klinik periodontal parametreleri (Pİ, Gİ, SCD, KAS) ve DOS'daki IL-1 β , IL-1ra, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17, FGF-b, Eotaxin, G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , IP-10, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , PDGF-BB, RANTES, TNF- α ve VEGF düzeyleri üzerine etkisinin 6 aylık klinik, 1 aylık biyokimyasal takip sürecinde incelenmesi ile aşağıdaki sonuçlara ulaşıldı.

- 1- Tüm hastalarda grup içi değerlendirmede her iki grupta da klinik periodontal parametre değerlerinde (SCD, KAS, Gİ ve Pİ) istatistiksel olarak anlamlı oranda azalma meydana geldi ($p<0.05$).
- 2- Sonuçların gruplar arası değerlendirilmesinde sadece CPT ve ilave olarak DDLT uygulanan alanlarda tedavi öncesinde SCD, Pİ, Gİ ve KAS değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Tedavilerin 1. ayında SCD değeri test bölgesinde anlamlı oranda az bulunmasına rağmen ($p<0.05$), KAS değerlerinde gruplar arası anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Tedavilerin 3. ve 6. aylarında ise SCD ve KAS değerleri test bölgesinde anlamlı oranda az bulundu ($p<0.05$). Bu sonuçların, DDLT uygulamasının dokular üzerindeki biostümlatör etkilerinden ve anti-enflamatuvar etkinliğinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.
- 3- Kontrol ve deney grupları arasında tedavi öncesinde Gİ değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamasına karşın ($p>0.05$); Tedavilerin 1. ve 3. aylarında Gİ değerleri test bölgesinde anlamlı oranda az ($p<0.05$) bulundu. Bu sonuçların, DDLT uygulamasının periodontal dokular üzerindeki anti-enflamatuvar etkisinden kaynaklanıyor olabilir.
- 4- Hastaların tümünde Kontrol ve deney grupları kıyaslandığında biyokimyasal parametre değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı oranda değişim meydana gelmedi ($p<0.05$). Bazı değerler, IL-4, IL-12, IL-15 ve IP-10, sadece DDLT uygulanan alanlarda istatistiksel olarak anlamlı değişkenlik gösterirken, IL-6, IL-10, MIP-1 β değerleri sadece CPT uygulanan alanlarda istatistiksel olarak anlamlı değişkenlik göstermiştir. Bu değişikliklerin özellikle DDLT uygulamasının anti-enflamatuvar özelliğinden kaynaklanıyor olabileceğini düşünmekteyiz.
- 5- Grup içi değerlendirmelerde, IL-1 β , IL-5, IL-8, G-CSF, FGF-b, Eotaxin, IL-17, VEGF parametreleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde her iki grupta da

başlangıca veya 1. haftaya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler göstermişlerdir. Bu değişikliklerin her iki tarafa da uygulanan CPT'den kaynaklandığını düşünmekteyiz.

- 6- FGF-b, PDGF ve VEGF büyüme faktörlerinin DOS miktarlarında gruplar arası kıyaslamada istatistiksel değişiklik göstermemesine rağmen klinik kazanç sağlanmasını, DDLT uygulamasının doku boyutunda etkili olmasına ve bu parametrelerin DOS içerisindeki değişimlerinin istatistiğe yansımamasından kaynaklanıyor olabileceğini düşünmekteyiz.
- 7- Tüm bu sonuçlar kronik periodontal hastalıkların tedavisinde ek uygulanan DDLT tedavisinin dokuların iyileşme potansiyellerine ve enflamasyonun azaltılmasına ek olumlu faydaları olduğunu klinik olarak gösterdiği kanaatindeyiz.
- 8- Araştırmamızda DOS'un biyokimyasal analizinde xMAP teknolojisine sahip MAGPIX cihazının kullanılmasının, örnek miktarının çok az olduğu DOS gibi örneklerde yüksek hassasiyette değerlendirme yapabileceğini ve kıyaslamaya imkan sağladığını düşünmekteyiz. Ayrıca ELISA gibi diğer yöntemlere göre zaman ve maliyet açısından avantaj sağladığı gözlemlendi.
- 9- Periodontal hastalıkların tedavisine ek olarak son yıllarda kullanılmaya başlayan DDLT tedavisinin DOS sitokinleri üzerine etkisini değerlendiren ilk kapsamlı biyokimyasal ve klinik çalışma olması sebebiyle, konuyla ilgili ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7 KAYNAKLAR

1. Newman MG, Takei H, Klokkevold PR, Carranza FA. 2011. *Carranza's Clinical Periodontology*
2. Kinane DF. 2000. Regulators of tissue destruction and homeostasis as diagnostic aids in periodontology. *Periodontol. 2000.* 24:215–25
3. Kinane DF, Podmore M, Murray MC, Hodge PJ, Ebersole J. 2001. Etiopathogenesis of periodontitis in children and adolescents. *Periodontol. 2000.* 26:54–91
4. Armitage GC. 1989. Development of a classification system classification system for. , pp. 1–6
5. Kinane DF, Peterson M, Stathopoulou PG, Authors T, Munksgaard B. 2006. Environmental and other modifying factors of the periodontal diseases. *Periodontol. 2000.* 40(25):107–19
6. Armitage GC. 2002. Classifying periodontal diseases--a long-standing dilemma. *Periodontol. 2000.* 30:9–23
7. Rees TD. 2003. A profile of the patient with periodontal disease ? . 32(12):9–10
8. Ezzo PJ, Cutler CW. 2003. Microorganisms as risk indicators for periodontal disease. . 32:24–35
9. Giannobile W V. 2008. Host-response therapeutics for periodontal diseases. *J. Periodontol.* 79(8 Suppl):1592–1600
10. Berezow AB, Darveau RP. 2011. Microbial shift and periodontitis. *Periodontol. 2000.* 55(1):36–47
11. Takahashi K, Nagai A. 1995. Studies on the phenotypic and functional characterization of peripheral blood lymphocytes from patients with early-onset periodontitis*. ... *Periodontol.*
12. Fransson C. 1996. The effect of age on the development of gingivitis. ... *Clin. Periodontol.*
13. Kornman K. 2008. Mapping the pathogenesis of periodontitis: a new look. *J. Periodontol.*
14. Garlet G. 2010. Destructive and protective roles of cytokines in periodontitis: a re-appraisal from host defense and tissue destruction viewpoints. *J. Dent. Res.*
15. Socransky S, Haffajee A. 1997. The nature of periodontal diseases*. *Ann. Periodontol.*

16. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. 2006. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell*
17. Gelani V. 2009. The role of toll-like receptor 2 in the recognition of aggregatibacter actinomycetemcomitans. ... *Periodontol.*
18. Newman MG, Takei H, Klokkevold PR, Carranza FA. 2014. *Carranza's Clinical Periodontology*
19. Taylor JJ. 2010. Cytokine regulation of immune responses to porphyromonas gingivalis. *Periodontol. 2000.* 54(1):160–94
20. Preshaw PM, Taylor JJ. 2011. How has research into cytokine interactions and their role in driving immune responses impacted our understanding of periodontitis? *J. Clin. Periodontol.* 38 Suppl 1:60–84
21. Dyke TE Van. 2008. The management of inflammation in periodontal disease. . 2008(August):
22. Van Dyke TE. 2007. Control of inflammation and periodontitis. *Periodontol. 2000.* 45:158–66
23. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. 2014. Cellular and molecular immunology: with student consult online access
24. Van Dyke TE, Kornman KS. 2008. Inflammation and factors that may regulate inflammatory response. *J. Periodontol.* 79(8 Suppl):1503–7
25. Lang NP, Kinane DF, Lindhe J, Sanz M, Tonetti MS. 2008. Sixth european workshop on periodontology of the european academy of periodontology at the charterhouse at ittingen, thurgau, switzerland. *J. Clin. Periodontol.* 35(8 Suppl):1–2
26. Liu Y-CG, Lerner UH, Teng Y-T a. 2010. Cytokine responses against periodontal infection: protective and destructive roles. *Periodontol. 2000.* 52(1):163–206
27. Gamonal J, Acevedo A, Bascones A, Jorge O, Silva A. 2000. Levels of interleukin-1 beta, -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(10):1535–45
28. Sanz M, Teughels W. 2008. Innovations in non-surgical periodontal therapy: consensus report of the sixth european workshop on periodontology. *J. Clin. Periodontol.* 35(8 Suppl):3–7
29. Darby I. 2009. Non-surgical management of periodontal disease
30. Hämmerle CH, Joss A, Lang NP. 1991. Short-term effects of initial periodontal therapy (hygienic phase). *J. Clin. Periodontol.* 18(4):233–39

31. 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
32. Drisko CL. 2014. Periodontal debridement: still the treatment of choice. *J. Evid. Based. Dent. Pract.* 14 Suppl:33–41.e1
33. Heitz-Mayfield LJA, Lang NP. 2013. Surgical and nonsurgical periodontal therapy. learned and unlearned concepts. *Periodontol.* 2000. 62(1):218–31
34. Delatola C, Adonogianaki E, Ioannidou E. 2014. Non-surgical and supportive periodontal therapy: predictors of compliance. *J. Clin. Periodontol.* 41(8):791–96
35. Sherman PR, Hutchens LH, Jewson LG, Moriarty JM, Greco GW, McFall WT. 1990. The effectiveness of subgingival scaling and root planning. i. clinical detection of residual calculus. *J. Periodontol.* 61(1):3–8
36. Drisko CH. 2001. Nonsurgical periodontal therapy. *Periodontol.* 2000. 25(1):77–88
37. Aoki A, Sasaki KM, Watanabe H, Ishikawa I. 2004. Lasers in nonsurgical periodontal therapy. *Periodontol.* 2000. 36(5):59–97
38. Ishikawa I, Aoki A, Takasaki A a, Mizutani K, Sasaki KM, Izumi Y. 2009. Application of lasers in periodontics: true innovation or myth? *Periodontol.* 2000. 50:90–126
39. Munksgaard B, Polimeni G, Xiropaidis A V, Wikesjö UME. 2006. Biology and principles of periodontal wound healing/regeneration. *Periodontol.* 2000. 41(24):30–47
40. Aukhil I. 2000. Biology of wound healing. *Periodontol.* 2000. 22(10):44–50
41. Häkkinen L, Uitto VJ, Larjava H. 2000. Cell biology of gingival wound healing. *Periodontol.* 2000. 24:127–52
42. Palmer RM, Cortellini P. 2008. Periodontal tissue engineering and regeneration: consensus report of the sixth european workshop on periodontology. *J. Clin. Periodontol.* 35:83–86
43. *Oral Wound Healing: Cell Biology and Clinical Management.* 2012. John Wiley & Sons
44. Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS, Brem H, Tomic-Canic M. 2009. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair Regen.* 16(5):585–601
45. Barrientos S, Brem H, Stojadinovic O, Tomic-Canic M. 2014. Clinical application of growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair Regen.*

46. Gallucci RM, Sloan DK, Heck JM, Murray AR, O'Dell SJ. 2004. Interleukin 6 indirectly induces keratinocyte migration. *J. Invest. Dermatol.* 122(3):764–72
47. Gallucci RM, Sugawara T, Yucesoy B, Berryann K, Simeonova PP, et al. 2001. Interleukin-6 treatment augments cutaneous wound healing in immunosuppressed mice. *J. Interferon Cytokine Res.* 21(8):603–9
48. Low QE, Drugea IA, Duffner LA, Quinn DG, Cook DN, et al. 2001. Wound healing in mip-1alpha(-/-) and mcp-1(-/-) mice. *Am. J. Pathol.* 159(2):457–63
49. Hantash BM, Zhao L, Knowles JA, Lorenz HP. 2008. Adult and fetal wound healing. *Front. Biosci.* 13:51–61
50. Takayama S, Murakami S, Nozaki T, Ikezawa K, Miki Y, et al. 1998. Expression of receptors for basic fibroblast growth factor on human periodontal ligament cells. *J. Periodontal Res.* 33(6):315–22
51. Sae-Lim V, Ong WY, Li Z, Neo J. 2004. The effect of basic fibroblast growth factor on delayed-replanted monkey teeth. *J. Periodontol.* 75(12):1570–78
52. Kuru L, Yilmaz S, Kuru B, Köse KN, Noyan U. 2004. Expression of growth factors in the gingival crevice fluid of patients with phenytoin-induced gingival enlargement. *Arch. Oral Biol.* 49(11):945–50
53. GOLDMAN L, HORNBY P, MEYER R, GOLDMAN B. 1964. Impact of the laser on dental caries. *Nature.* 203:417
54. Blayden J, Mott A. 2012. *Soft-Tissue Lasers in Dental Hygiene.* John Wiley & Sons
55. Taylor N. 2002. Laser: the inventor, the nobel laureate, and the thirty-year patent war
56. GOLDMAN L, GRAY JA, GOLDMAN J, GOLDMAN B, MEYER R. 1965. Effect of laser beam impacts on teeth. *J. Am. Dent. Assoc.* 70:601–6
57. Taylor R, Shklar G, Roeber F. 1965. The effects of laser radiation on teeth, dental pulp, and oral mucosa of experimental animals. *Oral Surgery, Oral Med. Oral Pathol.*
58. *LASER LASER.* Copyright © 2011 by Mosby, Inc., an affiliate of Elsevier Inc. First Edit ed.
59. Carroll JD, Milward MR, Cooper PR, Hadis M, Palin WM. 2014. Developments in low level light therapy (lllt) for dentistry. *Dent. Mater.* 30(5):465–75
60. Mester E, Szende B, Gärtner P. 1968. [the effect of laser beams on the growth of hair in mice]. *Radiobiol. Radiother. (Berl).* 9(5):621–26

61. Prindeze NJ, Moffatt LT, Shupp JW. 2012. Minireview mechanisms of action for light therapy : a review of molecular interactions
62. Avci P, Gupta A, Sadasivam M, Vecchio D, Pam Z, et al. 2013. Low-level laser (light) therapy (lllt) in skin: stimulating, healing, restoring. *Semin. Cutan. Med. Surg.* 32(1):41–52
63. Carroll JD. 2010. Introduction to low level light therapy (llLt) for wound healing
64. Gao X, Xing D. 2009. Molecular mechanisms of cell proliferation induced by low power laser irradiation. *J. Biomed. Sci.* 16:4
65. Rydén H, Persson L, Preber H, Bergström J. 1994. Effect of low level energy laser irradiation on gingival inflammation. *Swed. Dent. J.* 18(1-2):35–41
66. Lagan KM, Clements BA, McDonough S, Baxter GD. 2001. Low intensity laser therapy (830nm) in the management of minor postsurgical wounds: a controlled clinical study. *Lasers Surg. Med.* 28(1):27–32
67. Damante C. 2004. Histomorphometric study of the healing of human oral mucosa after gingivoplasty and low - level laser therapy. *Lasers Surg. ...*
68. Qadri T, Miranda L. 2005. The short - term effects of low - level lasers as adjunct therapy in the treatment of periodontal inflammation. ... *Clin. Periodontol.*
69. Amorim JF. 2006. Clinical study of the gingiva healing after gingivectomy and low-level laser therapy. ... *Laser Ther.*
70. Ozcelik O, Haytac MC. 2008. Improved wound healing by low - level laser irradiation after gingivectomy operations: a controlled clinical pilot study. ... *Periodontol.*
71. Ribeiro IWJ, Sbrana MC, Esper LA, Almeida ALPF. 2008. Evaluation of the effect of the gaalas laser on subgingival scaling and root planing. *Photomed. Laser Surg.* 26(4):387–91
72. Lai SML, Zee K-YK, 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
73. Silness J, Løe H. 1964. Periodontal disease in pregnancy ii. correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol.*
74. Løe H, Silness J. 1963. Periodontal disease in pregnancy i. prevalence and severity. *Acta Odontol.*

75. Teles RP, Gursky LC, Faveri M, Rosa EA, Teles FRF, et al. 2010. Relationships between subgingival microbiota and gcf biomarkers in generalized aggressive periodontitis. *J. Clin. Periodontol.* 37(4):313–23
76. Schwarz F, Aoki A, Sculean A, Becker J. 2009. The impact of laser application on periodontal and peri-implant wound healing. *Periodontol.* 2000. 51:79–108
77. Aykol G, Baser U, Maden I, Kazak Z, Onan U, et al. 2011. The effect of low-level laser therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment. *J. Periodontol.* 82(3):481–88
78. Smaïl-Faugeron V, Fron-Chabouis H, Courson F, Durieux P. 2014. Comparison of intervention effects in split-mouth and parallel-arm randomized controlled trials: a meta-epidemiological study. *BMC Med. Res. Methodol.* 14(1):64
79. Teughels W, Dekeyser C, Van Essche M, Quirynen M. 2009. One-stage, full-mouth disinfection: fiction or reality? *Periodontol.* 2000. 50:39–51
80. Lang NP, Tan WC, Krähenmann M a, 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 Suppl):8–21
81. Cionca N, Giannopoulou C, Ugolotti G, Mombelli A. 2010. Microbiologic testing and outcomes of full-mouth scaling and root planing with or without amoxicillin/metronidazole in chronic periodontitis. *J. Periodontol.* 81(1):15–23
82. Eberhard J, Jervøe-Storm P-M, Needleman I, Worthington H, Jepsen S. 2008. Full-mouth treatment concepts for chronic periodontitis: a systematic review. *J. Clin. Periodontol.* 35(7):591–604
83. Usumez A, Cengiz B, Oztuzcu S, Demir T, Aras MH, Gutknecht N. 2013. Effects of laser irradiation at different wavelengths (660, 810, 980, and 1,064 nm) on mucositis in an animal model of wound healing. *Lasers Med. Sci.*, pp. 1–7
84. Qadri T, Bohdanecka P, Tunér J, Miranda L, Altamash M, Gustafsson a. 2007. The importance of coherence length in laser phototherapy of gingival inflammation: a pilot study. *Lasers Med. Sci.* 22(4):245–51
85. Makhoul M, Dahaba MM, Tunér J, Eissa S a, Harhash T a-H. 2012. Effect of adjunctive low level laser therapy (lllt) on nonsurgical treatment of chronic periodontitis. *Photomed. Laser Surg.* 30(3):160–66
86. Khadra M, Rønold H. 2004. Low - level laser therapy stimulates bone–implant interaction: an experimental study in rabbits. *Clin. oral Implant.* ...
87. Lamster IB, Oshrain RL, Gordon JM. 1986. Enzyme activity in human gingival crevicular fluid: considerations in data reporting based on analysis of individual crevicular sites. *J. Clin. Periodontol.* 13(8):799–804

88. Saglam M, Kantarci A, Dundar N. 2012. Clinical and biochemical effects of diode laser as an adjunct to nonsurgical treatment of chronic periodontitis : a randomized , controlled clinical trial
89. Teles R, Sakellari D, Teles F, Konstantinidis A, Kent R, et al. 2010. Relationships among gingival crevicular fluid biomarkers, clinical parameters of periodontal disease, and the subgingival microbiota. *J. Periodontol.* 81(1):89–98
90. Lui J, Corbet E, Jin L. 2011. Combined photodynamic and low - level laser therapies as an adjunct to nonsurgical treatment of chronic periodontitis. *J. Periodontal Res.*
91. Griffiths GS. 2003. Formation, collection and significance of gingival crevice fluid. *Periodontol.* 2000. 31:32–42
92. Badersten A, Nilveus R, Egelberg J. 1984. Effect of nonsurgical periodontal therapy. ii. severely advanced periodontitis. *J. Clin. Periodontol.* 11(1):63–76
93. Apatzidou DA, Kinane DF. 2004. Quadrant root planing versus same-day full-mouth root planing. i. clinical findings. *J. Clin. Periodontol.* 31(2):132–40
94. Qadri T, Javed F, Poddani P, Tunér J, Gustafsson A. 2011. Long-term effects of a single application of a water-cooled pulsed nd : yag laser in supplement to scaling and root planing in patients with periodontal inflammation. , pp. 763–66
95. Munksgaard C. 2002. Gcf il-1b profiles in periodontal disease. . 1:48–53
96. Gilowski L, Wiench R, Płocica I, Krzemiński TF. 2014. Amount of interleukin-1β and interleukin-1 receptor antagonist in periodontitis and healthy patients. *Arch. Oral Biol.* 59(7):729–34
97. Toker H, Poyraz O, Eren K. 2008. Effect of periodontal treatment on il-1beta, il-1ra, and il-10 levels in gingival crevicular fluid in patients with aggressive periodontitis. *J. Clin. Periodontol.* 35(6):507–13
98. Thunell DH, Tymkiw KD, Johnson GK, Joly S, Burnell KK, et al. 2010. A multiplex immunoassay demonstrates reductions in gingival crevicular fluid cytokines following initial periodontal therapy. *J. Periodontal Res.* 45(1):148–52
99. Kolbe MF, Ribeiro F V, Luchesi VH, Casarin RC, Sallum EA, et al. 2014. Photodynamic therapy during supportive periodontal care: clinical, microbiologic, immunoinflammatory, and patient-centered performance in a split-mouth randomized clinical trial. *J. Periodontol.* 85(8):e277–86
100. Ebersole JL, Cappelli D. 2000. Acute-phase reactants in infections and inflammatory diseases. *Periodontol.* 2000. 23(78):19–49
101. Noelle RJ, Nowak EC. 2010. Cellular sources and immune functions of interleukin-9. *Nat. Rev. Immunol.* 10(10):683–87

102. Saeed S, Revell PA. 2001. Production and distribution of interleukin 15 and its receptors (il-15 α and il-15 β) in the implant interface tissues obtained during revision of failed total joint replacement. *Int. J. Exp. Pathol.* 82(3):201–9
103. Cheng W-C, Hughes FJ, Taams LS. 2014. The presence, function and regulation of il-17 and th17 cells in periodontitis. *J. Clin. Periodontol.* 41(6):541–49
104. Queiroz AC de, Taba Jr. M, O’Connell PA, Nóbrega PB da, Costa PP, et al. 2008. Inflammation markers in healthy and periodontitis patients: a preliminary data screening. *Braz. Dent. J.* 19(1):3–8
105. Shimada Y, Tabeta K, Sugita N, Yoshie H. 2013. Profiling biomarkers in gingival crevicular fluid using multiplex bead immunoassay. *Arch. Oral Biol.* 58(6):724–30
106. Javed F, Al-Askar M, Al-Rasheed A, Al-Hezaimi K. 2011. Significance of the platelet-derived growth factor in periodontal tissue regeneration. *Arch. Oral Biol.* 56(12):1476–84
107. Safavi SM, Kazemi B, Esmaeili M, Fallah A, Modarresi A, Mir M. 2008. Effects of low-level he-ne laser irradiation on the gene expression of il-1 β , tn α , ifn- γ , tg β , bfgf, and pdgf in rat’s gingiva. *Lasers Med. Sci.* 23(3):331–35
108. Souto GR, Queiroz CM, Costa FO, Mesquita RA. 2014. Relationship between chemokines and dendritic cells in human chronic periodontitis. *J. Periodontol.* 85(10):1416–23
109. Pesevska S, Nakova M, Gjorgoski I, Angelov N, Ivanovski K, et al. 2012. Effect of laser on tn α expression in inflamed human gingival tissue. *Lasers Med. Sci.* 27(2):377–81
110. Prapulla D V, Sujatha PB, Pradeep AR. 2007. Gingival crevicular fluid vegf levels in periodontal health and disease. *J. Periodontol.* 78(9):1783–87
111. Saygun I, Nizam N, Ural A. 2012. Low-level laser irradiation affects the release of basic fibroblast growth factor (bfgf), insulin-like growth factor-i (igf-i), and receptor of igf-i (igfbp3) from osteoblasts. ... *laser Surg.*
112. Saygun I, Karacay S, Serdar M. 2008. 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. *Lasers Med.* ...
113. Peplow P V, Chung T-Y, Baxter GD. 2010. Laser photobiomodulation of proliferation of cells in culture: a review of human and animal studies. *Photomed. Laser Surg.* 28 Suppl 1:S3–40
114. Damante C, Micheli G De, Miyagi S. 2009. Effect of laser phototherapy on the release of fibroblast growth factors by human gingival fibroblasts. *Lasers Med.* ...

115. Tuby H, Yaakobi T, Maltz L. 2013. Effect of autologous mesenchymal stem cells induced by low level laser therapy on cardiogenesis in the infarcted area following myocardial infarction in rats. *J. Biomed. ...*
116. Hakki SS, Bozkurt SB. 2012. 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
117. Giannopoulou C. 2012. Effect of photodynamic therapy, diode laser, and deep scaling on cytokine and acute-phase protein levels in gingival crevicular fluid of residual periodontal pockets. ... *Periodontol.*
118. Kreisler M, Christoffers A. 2002. Low level 809 - nm diode laser - induced in vitro stimulation of the proliferation of human gingival fibroblasts. *Lasers Surg. ...*
119. AlGhamdi K, Kumar A, Moussa N. 2012. Low-level laser therapy: a useful technique for enhancing the proliferation of various cultured cells. *Lasers Med. Sci.*

EKLER

EK-1 Aydınlatılmış Onam Formu

Sayın katılımcı; Nd-YAG lazerin cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek olarak kullanımının klinik, mikrobiyolojik ve biyokimyasal olarak değerlendirilmesi ile ilgili yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın adı “980 nm Diyot Lazerin Periodontal Tedaviye Etkisinin Klinik, Mikrobiyolojik ve Biyokimyasal Olarak Değerlendirilmesi”dir.

Bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni, Periodontal hastalıkların cerrahi olmayan tedavisine ek olarak uygulanan Diyot lazerin etkinliğini değerlendirerek, aydınlatılmamış noktaları açığa çıkararak ve en etkili tedavi prosedürünü saptanmaya çalışmaktır.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Dt. Hasan GÜNDOĞAR veya onun görevlendireceği bir hekim tarafından muayene edileceksiniz ve bulgularınız kaydedilecektir. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız. Yine izniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için tedavi öncesinde, sonunda ve kontrol randevusunda uygun görülen dişlerinizden filtre kağıdı vasıtasıyla acısız olarak Diş eti oluşu sıvınız (DOS) alınacak ve biyokimyasal yöntemlerle incelenecektir. Yine; tedavi öncesinde, sonunda ve kontrol randevusunda dişlerinizden ve/veya periodontal ceplerinizden alınan dental plak “aggregatibacter actinomycetemcomitans”, Fusobacterium nucleatum, provetalla intermedia, Porphyromonas gingivalis.. gibi” moleküler tabanlı sistemle bakteriler açısından incelenecektir. Ayrıca tedavinin her seansında, rutin periodontal muayeneniz yapılarak klinik durumunuz kayıt edilecektir.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik

olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında, onayınızı çekmek hakkına sahipsiniz ve araştırmadan ayrılabilirsiniz

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dt. Hasan GÜNDOĞAR tarafından Gaziantep Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalında tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin özenle korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim)* Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dt. Hasan GÜNDOĞAR’ı 0342 3606060-76600(iş) veya 0(505)2793080 (cep) no’lu telefonlardan ve Periodontoloji Anabilim Dalı/Kliniği adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek)

olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı: Dt. Hasan GÜNDOĞAR

Adres: Gaziantep Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji A.D.

Tel. 0.342.3606060

İmza

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	980 nm Diyet Lazerin Periodontal Tedaviye Etkisinin Klinik , Mikrobiyolojik ve Biyokimyasal Olarak Değerlendirilmesi			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	152			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Kamile Erciyas			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Periodontoloji Anabilim Dalı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Gaziantep Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi-Periodontoloji Anabilim Dalı			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon	☐			
	Yüksek Doz Araştırması	☐			
	Diğer ise belirtiniz:				
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 ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama	
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	☐		
	SIGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
DİĞER:	☐			

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 03.04.2012/152	Tarih: 03.04.2012
	Yukarıda bilgileri verilen 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 üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.	
	Sağlık Bakanlığına Bildirilecek	Evet ☐ Hayır ☐

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Doç.Dr. Belgin ALAŞEHİRLİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç.Dr.Belgin ALAŞEHİRLİ	FARMAKOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K x ☐	E ☐	H x ☐	E x ☐	H ☐	
Prof.Dr.Vedat DAVUTOĞLU	KARDİYOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E x ☐	K ☐	E ☐	H x ☐	E ☐	H ☐	KATILMADI
Doç.Dr.Ercan SIVASLI	PEDİATRİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E x ☐	K ☐	E ☐	H x ☐	E x ☐	H ☐	
Doç.Dr.A.Mesut ONAT	İÇ HASTALIKLARI Romatoloji	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E x ☐	K ☐	E ☐	H x ☐	E x ☐	H ☐	
Doç.Dr.Yasemin ZER	MİKROBİYOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K x ☐	E ☐	H x ☐	E ☐	H ☐	
Yrd.Doç.Dr.Nejdet ADANIR	DIŞ HEKİMLİĞİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E x ☐	K ☐	E ☐	H x ☐	E x ☐	H ☐	
Yrd.Doç.Dr.Beyhan CENGİZ	FİZYOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E x ☐	K ☐	E ☐	H x ☐	E x ☐	H ☐	KATILMADI
Yrd.Doç.Dr. Arif TÜRKMEN	Plastik Rek. ve Est. Cerrahi	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E x ☐	K ☐	E ☐	H x ☐	E x ☐	H ☐	KATILMADI
Yrd.Doç.Dr.Seval KUL	BİYOİSTATİSTİK	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K x ☐	E ☐	H x ☐	E x ☐	H ☐	
Uzm.Dr. Cahide Elif ORHAN	FARMAKOLOJİ	Gaziantep İl Sağlık Müdürlüğü	E ☐	K x ☐	E ☐	H x ☐	E x ☐	H ☐	
Eyüp ÇELİK	AVUKAT	Gaziantep Barosu	E x ☐	K ☐	E ☐	H x ☐	E x ☐	H ☐	KATILMADI
Baha Günhan GÜNGÖRDÜ	İNŞ.MÜH (sivil Üye)	GASKİ	E x ☐	K ☐	E ☐	H x ☐	E ☐	H ☐	

* :Toplantıda Bulunma

H. Hasan GÖNDOĞAR 30/04/2012
 Elben Zeslim Aldum.

DT. HASAN GÜNDOĞAR

Telefon: +905052793080

hgundogar@yahoo.com

hgundogar@gantep.edu.tr

Adres: Gaziantep Üniversitesi Diş

Hekimliği Fakültesi

Şehitkamil/Gaziantep/TURKEY

EĞİTİM

ÖNLİSANS: Anadolu Üniversitesi, Sağlık Kurumları İşletmeciliği,
2006-2008

LİSANS: Ankara Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, 2003-2009

DOKTORA: Gaziantep Üniversitesi - Gazi Üniversitesi,
Periodontoloji AD. Ortak Doktora Programı, 2010-

ÜYELİKLER

Türk Periodontoloji Derneği