



Universitatea  
Transilvania  
din Brasov

**ȘCOALA DOCTORALĂ INTERDISCIPLINARĂ**  
**Facultatea de Medicină**

**Dr. Codruța Elena CHIRA (CIURESCU)**

**STUDII COMPARATIVE ALE LASERTERAPIEI ȘI TERAPIEI  
FARMACOLOGICE ÎN AFECȚIUNI INFLAMATORII ALE  
CAVITĂȚII BUCALE**

**COMPARATIVE STUDIES OF LASER THERAPY AND  
PHARMACOLOGICAL THERAPY IN INFLAMMATORY  
DISEASES OF THE ORAL CAVITY.**

**REZUMAT**

**Conducător științific**

Prof.univ.dr. Lorena Dima

**BRAȘOV, 2024**

## INTRODUCERE

Parodontita, cea mai provocatoare dintre afecțiunile inflamatorii ale cavității bucale are o prevalență în creștere dar pe de altă parte un impact social important. Din acest motiv terapiile acestei afecțiuni sunt din ce în ce mai mult dezbatute în rândul specialiștilor din domeniu. Ghidurile de practică recomandă cu tarie tratamentul mecanic local, tratament nechirurgical ca abord principal în tratamentul acestei afecțiuni.

Afecțiunile inflamatorii ale cavității orale sunt grupate în afecțiuni ale mucoasei orale, afecțiuni ale parodontiului și afecțiuni ale oaselor maxilare. Dintre acestea, afecțiunile parodontiului ies în evidență semnificativ datorită complexității, frecvenței cu care sunt diagnosticate în rândul populației, impactului social și nu în ultimul rând datorită interconectării cu un număr mare de afecțiuni sistemice: diabetul zaharat, bolile metabolice, bolile autoimune – poliartrita reumatoidă, nașterea prematură, depresia și tulburările anxioase, ateroscleroza.

Printre factorii favorizanți se numără: răspunsul imun alterat, vârsta, fumatul, stressul și predispoziția genetică (Eke P., et al., 2012)/(Hajishengallis G., et al., 2014).

În Europa, prevalența afecțiunilor parodontale este una alarmantă, aproximativ 37% din populație este afectată de diverse forme ale acestei boli (Bruce A. D., et al., 2011). Conform "National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2009-2012" (Eke P., et al. 2012), prevalența parodontitei cronice la populația adultă din SUA este de 46%, reprezentând 64,7 milioane de persoane.

Boala parodontală este o boală complexă multifactorială, cu un debut insidios apărut în urma unui dezechilibru între speciile microbiene prezente în mod curent la nivelul cavității orale. Acest dezechilibru este favorizat de un răspuns imun alterat fie printr-o deficiență imună minoră IL-1 $\beta$  (predispoziție genetică) (Lopez-Castejon G. et al, 2022), fie prin prezența afecțiunilor generale enumerate mai sus care alterează capacitatea organismului de a face față agresiunii speciilor patogene prezente în cantitate suficientă la nivelul cavității orale. Igiena orală inadecvată are ca și consecință depunerea de placă bacteriană la nivelul suprafețelor dentare smalț și cement în imediata vecinătate a parodontiului marginal. Construcția unui placard din multiple straturi de celule bacteriene permite organizarea unui consorțiu microbial într-un mediu protectiv și propice dezvoltării speciilor patogene în detrimentul celor saprofite, alterând în acest fel echilibrul dintre speciile prezente la nivelul cavitatii orale.

Parodontita este inițiată de acumularea de biofilm bacterian la și sub marginea gingivală, care activează răspunsul imun-inflamatoriu al gazdei. Disbioza orală instalată este cea care declanșează o dereglare a proceselor imuno-inflamatorii (Meyle J., et al., 2015) și concură în cele din urmă la distrugerea țesutului parodontal (Hajishengallis G., et al., 2021). Ea este practic primul stadiu de boală parodontală care poate fi diagnosticat prin metode clasice, de cultură microbiologică, dar și prin metode moleculare reprezentate de analize PCR (Real-time polymerase

chain reaction) care se remarcă printr-o acuratețe sporită și un timp de lucru redus (4-5 zile), sau mai nou prin analiză clonală de tip 16SrADN care folosesc metode de extracție ADN, așa cum este evidențiat în studiul Akyiama T., et al., 2010, încă înainte ca leziunile să poată fi evidențiate clinic prin pierdere de atașament peridental.

În acest context, boala parodontală ar trebui abordată ca o reală problemă de sănătate publică, iar terapia parodontală este crucială în contextul politicilor privind sănătatea orală și a stomatologiei în general. În evoluție, boala duce la pierderea atașamentului țesuturilor de suport: parodontiu și os alveolar de la nivelul peretelui radicular, având ca și consecință pierderea secvențială a dinților afectați (Papapanou PN., et al., 2018).

Datorită prevalenței crescute și interconectării acestei afecțiuni cu un număr important de afecțiuni generale, se remarcă o creștere a interesului specialiștilor în domeniu pentru alternative terapeutice conservative în comparație cu cele anterioare convenționale, respectiv intervenții chirurgicale de asanare și rezective, respectiv extracția dinților afectați de boală.

Repopularea plăcii dentare pe suprafețele radiculare cu microorganisme patogene este foarte rapidă și implică o rată de recuperare de cel puțin 80% și un timp de recuperare de cel mult 12 săptămâni. De aceea este absolut necesară păstrarea rezultatelor obținute după tratament în sensul îndepărtării selective a speciilor patogene și prin urmare prevenirea recurențelor locale, aspect care poate fi obținut doar cu tratamente adjuvante de reducere a încărcării bacteriene locale.

Dintre acestea, terapia laser este cea mai inovativă terapie parodontală pentru controlul disbiozei și prevenirea recidivelor, presupunând secvențe de manopere terapeutice mult mai bine tolerate de către pacienți și neagresive pentru țesuturi, dar în același timp cu eficiență comparabilă cu preparatele farmacologice recomandate ca adjuvante în aceste afecțiuni.

Un număr variat de tratamente adjuvante sunt însă propuse în scopul de a augmenta rezultatele terapeutice. Dintre acestea, tratamentele cu laser ies în evidență ca cele mai noi și promițătoare alternative de tratament adjuvant la terapia mecanică. În plus o afecțiune mai recent apărută, mucozita periimplantară, cu caracteristici foarte asemănătoare parodontitei, ia la rândul ei amploare ca prevalență dar, la fel și ca impact social.

Din aceste considerente și prescripția de antibiotice și antiseptice ca terapii adjuvante în tratamentul acestor afecțiuni a luat amploare. În contextul escaladării rezistenței la antibiotice, la antiseptice și a apariției inclusiv a rezistențelor încrucișate între acestea, explorarea unor terapii care ar putea reduce încărcarea bacteriană local și ar aduce îmbunătățiri clinice semnificative evitând în același timp prescripția preparatelor farmacologice care pot crește riscul dezvoltării rezistenței este un lucru necesar.

Prin urmare, implicațiile laserilor în terapia acestei afecțiuni sunt investigate de asemenea în scopul de a oferi informații asupra opțiunilor terapeutice existente în acord cu cunoașterea actuală în domeniu.

*Tema a fost aleasă, din domeniul medicină cu scopul de a acoperi lacune informaționale în privința acestei opțiuni terapeutice de viitor. Până în prezent, studiile referitoare la terapiile laser versus terapiile farmacologice, dar mai ales variantele de conjugări de lasere sunt extrem de limitate, iar evitarea remisiunii pe termen lung și foarte lung este dezideratul major al unei terapii laser.*

### **Structura tezei**

Teza cuprinde o treime parte generală și două treimi contribuție personală și este structurată în 8 capitole, dintre care partea generală este constituită din primele 4 capitole, urmată de capitolul 5 care cuprinde partea de contribuții personale evidențiată prin cele 3 studii realizate, apoi capitolul de discuții generale, cel de concluzii generale și ultimul- Noutățile aduse de lucrare și posibilitățile de valorificare ulterioară a rezultatelor.

## **CAPITOLUL 1 ASPECTE ANATOMICE ȘI FIZIOLOGICE ALE ȚESUTURILOR PARODONTALE ȘI PERIIMPLANTARE**

Asemănările și deosebirile dintre țesuturile parodontale și periimplantare preocupă grupurile de cercetare și practicienii, în condițiile în care interfața dintre implanturile dentare și țesuturile moi are rolul de a proteja osul alveolar de mediul oral, astfel că de calitatea acestuia depinde succesul terapiei implanto-protetice, iar datele din literatură arată că țesuturile peri-implantare sunt mult mai sensibile la agresiuni care provin din mediul oral, comparativ cu țesuturile parodontale. Această sensibilitate crescută a țesuturilor peri-implantare este asociată cu vascularizație scăzută și proporție crescută de fibre de colagen, comparativ cu țesuturile parodontale. Există numeroase aspecte similare între țesuturile moi care înconjoară implantul și țesuturile moi care înconjoară dinții naturali. În condițiile în care dimensiunile epitelului jonțional și ale țesutului conjunctiv reprezintă lățimea biologică a țesuturilor moi peri-implantare, lățimea biologică la nivelul implanturilor dentare este similară cu lățimea biologică de la nivelul dinților naturali. În ceea ce privește relația dintre epiteliu și șanțul crevicular, epiteliul oral este bine keratinizat și continuă epiteliul șanțului crevicular atât în cazul dinților naturali cât și în cazul implanturilor dentare. Extinderea la nivel apical a epitelului peri-implantar variază în funcție de tehnica de implantare. Deasupra nivelului osos crestal, se află o zonă de țesut conjunctiv care include fibre circulare dense avasculare mărginite de țesut conjunctiv vascular lax (Cochran D., 2000). În timp ce la nivelul dinților naturali, țesutul conjunctiv de la nivelul acestora este atașat de suprafața dentară, fibrele de colagen ce pornesc de la nivelul osului crestal au traiectorii paralele cu suprafața implanturilor dentare, către epiteliul oral. Absența cementului și orientarea fibrelor de colagen sunt responsabile de variabilitatea „rezistenței la sondare” a situsurilor implantare (Araujo MG., et al., 2018). Materialele din care se realizează bonturile protetice influențează calitatea țesuturilor moi peri-implantare (Abrahamsson I., et al., 1998).

## **CAPITOLUL 2. PLACA BACTERIANĂ. MICROBIOMUL ORAL ÎN PARODONTITE ȘI PERIIMPLANTITE**

Biofilmul bacterian parodontal este caracterizat de micromedii heterogene, determinate de gradienti de nutrienți, oxigen și reziduuri metabolice, care oferă condiții de creștere pentru specii bacteriene diverse sau bacterii cu trăsături fenotipice distincte ale aceleiași specii (Bernard CS., et al., 2012). Teles R., et al., (2013) atrag atenția că, deși în ultimii ani s-a acordat o atenție deosebită rolului esențial al inflamației și altor mecanisme imune în patogeneza bolii parodontale, sunt necesare noi studii privind modul în care au loc interacțiunile dintre microbiota subgingivală și mecanismele defensive ale gazdei. Autorii consideră că în ultimii ani câmpul cunoașterii s-a extins în acest domeniu, datorită modului în care datele obținute prin tehnicile moleculare au avut impact asupra cunoașterii etiologiei bolii parodontale, înțelegerea rolului unor virusuri în etiopatogeneza bolii parodontale, extinderea conceptelor de ecologie microbiană în contextul interacțiunilor dintre gazdă și bacteriile patogene parodontale, înțelegerea rolului inflamației în patogeneza bolii parodontale, respectiv impactul acestor noi concepte asupra abordărilor preventive și terapeutice în boala parodontală. Se preconizează că sunt necesare studii care se vor extinde pe câteva decenii pentru a identifica toți patogenii parodontali sau combinațiile de patogeni parodontali implicați în patogeneza diverselor tipuri de afecțiuni parodontale. Există o serie de dificultăți de a stabili rolul unor componente specifice microbiotei parodontogene subgingivale datorate următoarelor aspecte (Teles R., et al., 2013): 1. Diversitatea speciilor microbiene subgingivale, unele dintre ele încă necultivabile prin tehnicile actuale, 2. dificultatea de a obține mostre reprezentative în cursul recoltării probelor bacteriene subgingivale asociate cu 3. dificultăți de identificare a situsurilor active la nivelul cărora au loc procese de distrucție parodontală, și nu în ultimul rând 4. înțelegerea conceptului de infecție mixtă care include numeroase combinații de patogeni asociați cu boala, parodontita.

În concluzie, momentul inițierii bolii parodontale nu coincide în mod necesar cu detecția sau diagnosticul bolii, intervalul de timp dintre cele două fiind denumit „perioadă latentă”. Perioada latentă poate fi redusă prin îmbunătățirea metodelor de detecție a bolii, respectiv prin utilizarea unor metode paraclinice care pot detecta semne subclinice sau markeri asociați cu inițierea bolii parodontale (Teles R., et al., 2013).

### **CAPITOLUL 3. INTERCONETAREA AFECȚIUNILOR INFLAMATORII PERIDENTARE ȘI PERIIMPLANTARE CU AFECȚIUNILE GENERALE**

Conform Academiei Americane de Parodontologie, numeroase studii asociază boala parodontală cu diferite boli sistemice. Deși evidențierea dovezilor concludente ale unei relații cauzale sunt la început, cercetările sugerează că boala parodontală poate fi legată de debutul și progresia afecțiunilor sistemice.

Pacienții ale căror valori glicemice depășesc limitele fiziologice, prezintă aceeași creștere glicemică și la nivelul fluidului crevicular, secretat la nivelul șanțului gingival.

Tratamentul afecțiunii parodontale și reducerea încărcării cu placă bacteriană la nivelul suprafețelor dentare se reflectă benefic în controlul indicelui glicemic și vice-versa.

Mai multe studii au arătat că boala parodontală poate crește riscul bolilor cardiovasculare. Boala parodontală poate exacerba, de asemenea, afecțiunile cardiace existente. Pacienții cu risc de endocardită bacteriană necesită antibioterapie anterior procedurilor dentare.

Cercetările au descoperit că bacteriile asociate cu boala parodontală pot fi aspirate în plămâni și pot contribui la boli respiratorii, cum ar fi pneumonia (Brock M., et. al., 2022).

Terapia parodontală este eficientă în reducerea leucocitozei, dar studiile sunt limitate în ceea ce privește liniile roșii și plachetare. În plus, pacienții cu parodontită care suferă de tulburări ale celulelor albe din sânge par a fi mai predispuși la distrugerea parodontală severă, având în vedere fiziopatologia parodontitei și rolul imun al leucocitelor.

Pe măsură ce cercetările cu privire la pandemia de COVID-19 avansează, mai multe date se bazează pe relația potențială dintre parodontită și COVID-19. Cu toate acestea, studiile sunt departe de a fi finalizate.

Riscul de a dezvolta artrita reumatoidă crește la persoanele cu parodontită moderată până la severă, așa cum se constată în studii. Deși pot exista diferențe în etiologia ambelor boli, mecanismele patogene de bază sunt izbitor de asemănătoare, și se constată că persoanele care au parodontită și artrită reumatoidă ar putea fi afectate de o rearanjare sistemică sincronă a răspunsului inflamator (Mercado FB.et.al, 2003).

Cercetările au demonstrat corelație notabilă dintre nașterea prematură asociată greutateii scăzute la naștere și parodontită, indiferent de sex, rasă și vârsta maternă (Sánchez AR.et al., 2004). Nașterile premature sau spontane sunt mai probabile la mamele cu boală parodontală.

Cel mai recent studiu a demonstrat că nivelul ridicat de colesterol poate fi printre cauzele principale ale modificărilor celulare imune cauzate de diabet. Studii recente pe subiecți umani au asociat niveluri sanguine ridicate de lipide și parodontită. Unele dovezi susțin ideea că parodontita poate provoca niveluri mai ridicate de lipoproteine cu densitate scăzută (LDL) și trigliceride (TRG).

Există dovezi puternice între prezența bolii renale cronice (CKD) și infecția parodontală (PO), și mai mult decât atât, există studii care sugerează o corelație între cele două boli și evidențiază posibile legături puternice între boala renală cronică și boala parodontală.

Parodontita a fost asociată cu o prevalență crescută a diverselor boli cronice netransmisibile, inclusiv cancere gastro-intestinale. Într-adevăr, disbioza microbiomului oral și a căilor imun-inflamatorii legate de parodontită pot afecta fiziopatologia tractului gastro-intestinal și a organelor sale accesorii prin așa-numita "gum-gut axis".

Întrucât parodontita este o afecțiune infecțioasă orală asociată cu bacteriile anaerobe gram negative și poate fi considerată o boală sistemică de grad "scăzut prin eliberarea citokinelor proinflamatorii în circulația sistemică și creșterea proteinei C reactive (CRP)". Inflamația joacă un rol esențial atât în procesul bolii, cât și în legătura dintre parodontită și Boala Alzheimer.



## **CAPITOL 4. ABORDĂRI TERAPEUTICE NON-INVAZIVE ÎN MANAGEMENTUL PARODONTITELOR ȘI PERIIMPLANTITELOR**

Grupurile de cercetare se orientează către depistarea și combaterea factorilor de risc și pe abordări moderne non-invazive în terapia bolii parodontale.(Costa F.O: et al., 2018).Terapia parodontală de menținere la pacienții diagnosticați cu parodontită în oricare dintre stadii, post tratamentul parodontal, asigură reducerea indicilor de inflamație parodontală, a proceselor de liză alveolară și conservarea dinților pe arcadă perioade cât mai lungi de timp (Mârțu S., et al., 2010). Pentru stadiul 4 și stadiul 3 punctual, terapii chirurgicale regenerative pot fi indicate. (Nibali L.,et al.,2020)

### **CLASE DE MEDICAMENTE UTILIZATE ÎN TERAPIA PARODONTALĂ CLASICĂ**

- **Antiinflamatoare nesteroidiene**

Răspunsul imun-este un proces complex care se declanșează atunci când celulele specializate ale sistemului imunitar recunosc și răspund la agenți străini sau substanțe antigenice. Acest proces poate fi inițiat în contextul unei inflamații acute sau cronice, implicând eliberarea unei serii de molecule bioactive, cum ar fi eicosanoizii, lipoxigenazele, leucotrienele, citokinele și chemokinele. Aceste substanțe mediază interacțiuni complexe între diferite celule imune, inclusiv eozinofile, neutrofile, celule dendritice, limfocite, macrofage și subtipurile lor.

Principalul mecanism de acțiune al AINS rezultă din inhibarea ciclooxigenazei, cu reducerea consecutivă a biosintezei prostaglandinelor, mecanism care stă la baza efectelor lor antiinflamatoare, analgezice și antipiretice.

- **Antibioticele**

Antibioticele utilizate în tratamentul bolii parodontale ar trebui selectate astfel încât să acopere spectrul pariopatogenilor implicați în boală, iar efectul bactericid sau bacteriostatic ar trebui să-și dovedească eficiența la doze terapeutice astfel încât să aibă un beneficiu clinic dovedit în reducerea patogenității biofilmului subgingival. O bună distribuție tisulară ar fi o cerință implicită și de asemenea să fie bine tolerat și să nu dezvolte rezistență (Luchian I., et al., 2021). Cea mai frecventă formă de administrare acceptată este cea pe cale generală, în special prin administrare orală, însă și formele de administrare locală în pungile parodontale sunt luate în considerare ca terapie adjuvantă pentru mai multe preparate.

- **Antisepticele**

Soluțiile iodate (Povidone-iodine) și Clorhexidina sunt cele mai cunoscute și utilizate antiseptice în tratamentul adjuvant al afecțiunilor inflamatorii ale cavității bucale. (Yuvashree M et al., 2023).

## **TRATAMENTELE LASER – TERAPII ADJUVANTE ÎN TRATAMENTUL PARODONTITELOR ȘI AFECȚIUNILOR INFLAMATORII PERIIMPLANTARE (MUCOZITE ȘI PERIIMPLANTITE)**

Laserterapia prezintă beneficii pentru pacient, prin reducerea stressului psihic, a disconfortului și durerii postoperatorii (în proceduri de chirurgie parodontală/periimplantară) acest aspect crescând și complianța la terapie (Coluzzi DJ., et al., 2016). În chirurgia parodontală/periimplantară asistată laser, ablația, dezinfectia și hemostaza tuturor țesuturilor implicate sunt mai ușor de obținut comparativ cu tehnica clasică (Aoki A., et al., 2015).

Ca și metode alternative la terapiile adjuvante farmacologice au fost dezvoltate terapii laser cu lungimi de undă diferite dar și cu efecte clinice specifice în acord cu lungimea de undă și cromoforul specific: dezinfectia fotochimică (sau terapia fotodinamică) cu laseri de putere mică (650nm) utilizând albastru de metilen sau toluidină ca și cromofor, terapia laser de decontaminare cu diode (455-980nm) având melanina și hemoglobina ca și cromofor, laseri din spectrul mediu infraroșu erbium 2780-2940 nm respectiv combinațiile de 2 laseri: 2780 nm și 940 nm (Ciurescu et al., 2018).

## **CAPITOLUL 5. CONTRIBUȚIILE PERSONALE**

Având în vedere stadiul actual al cunoașterii din literatura științifică internațională, evidențiat în capitolele părții generale, terapia laser adjuvantă tratamentului mecanic al bolilor parodontale este un subiect încă controversat și de actualitate. Prin urmare, prezenta teză de doctorat, prin intermediul celor 3 studii realizate, își propune să aducă o contribuție substanțială și date concrete în domeniul comunității științifice dar și practicienilor din domeniul sănătății orale.

### **METODOLOGIE GENERALĂ**

Studiile desfășurate pe parcursul cercetărilor din această teză, în număr de 3, sunt un studiu de urmarire pe durata a doi ani de zile urmarea unui studiu clinic randomizat și două studii clinice randomizate. Subiecții incluși în studii au fost pacienți diagnosticați cu afecțiuni inflamatorii ale cavitații bucale, respectiv parodontită și mucozită periimplantară. Vârsta de includere a subiecților a fost 30-75 ani, cu excepția primului studiu unde limita inferioară de vârstă pentru includerea în studiu a fost 25 ani. Criteriile de includere au fost prezența leziunilor specifice de boală, parodontită respectiv mucozită periimplantară, iar criteriile de excludere au implicat prezența afecțiunilor generale care pot modifica evoluția bolii, și implicit a rezultatelor cercetării, antibioterapie primită în ultimele 3 luni sau tratamente ale afecțiunii pentru care subiecții au fost incluși în studiu tratată în ultimele 12 luni.

Studiile au fost efectuate în conformitate și respectând principiile " Declarației de la Helsinki", iar fiecare protocol clinic aplicat a fost aprobat de "Comitetul de Etică al Universității Transilvania", Brașov prin Decizia nr 01/14/2018 a Comisiei de Etica a Cercetării Științifice Medicale, cod identificare 101E. Toți pacienții incluși în studii au semnat Consimțământ informat.

Pentru analiza datelor statistice s-a folosit programul de software statistic (MedCalc Statistical Software versiunea 17.6, MedCalc Software). S-a folosit testul Wilcoxon, testul U Mann-Whitney, t-test, dar s-a utilizat și programul Python 3.0 (Python Software Foundation, Wilmington, DE, SUA)". Valoarea  $p < .05$  a fost considerate semnificativă din punct de vedere statistic.

Cercetarea a fost proiectată pentru a evalua rezultatele clinice obținute prin aplicarea tratamentului nechirurgical pentru parodontită, respectiv mucozita periimplantară prin instrumentare manuală conform recomandării ghidurilor de practică EEP și WWCP cu sau fără tratament adjuvant laser după cum urmează : În primul studiu tratamentul laser cu 2 lungimi de undă adjuvant la tratamentul mecanic a fost comparat cu tratamentul

mecanic standard, iar menținerea rezultatelor clinice obținute au fost evaluate la 2 ani post terapie, în cel de-al 2-lea studiu rezultatele tratamentului mecanic cu adjuvant farmacologic au fost comparate cu ale tratamentului mecanic cu adjuvant laser cu o singură lungime de undă, respectiv 2780nm ( un laser pentru care există foarte puține studii publicate până în prezent în tratamentul parodontitei), rezultatele fiind urmarite pe durata a 4 ani. În cel de-al 3-lea studiu rezultatele tratamentului laser cu două lungimi de undă adjuvant la tratamentul mecanic în mucozita periimplantară au fost evaluate comparativ cu cele ale tratamentului farmacologic adjuvant la tratamentul mecanic în această afecțiune, rezultatele fiind evaluate la 6 luni post terapie.

Laserul Er:Cr:YSGG este cunoscut pentru potențialul său de a reduce încărcatura bacteriană de pe suprafața radiculară fără a îndepărta stratul protector de cement radicular, dar și suprafața implantului dentar fără a deteriora invelișul de oxid de titan de pe suprafața acestuia datorită afinițatii specifice pentru moleculele de apă, în condițiile în care toate depozitele organice rezidente pe suprafața rădăcinii sau a implantului dentar contaminat au conținut de apă. Pe de alta parte Laserul InGaAsP, care are ca și cromofor melanina și hemoglobina, are proprietăți bactericide recunoscute asupra bacteriilor cu conținut de melanină, principalii patogeni implicați în declansarea și progresia afecțiunilor inflamatorii periimplantare dar are în plus și o capacitate de penetrare intratisulară mare, care poate excede în anumite condiții 900 micrometri, ceea ce permite obținerea unei decontaminări considerabile intratisulare, dar și la nivelul suprafețelor care sunt greu accesibile cu mijloace mecanice datorită topografiei sau spațiului de lucru redus.

Dozele terapeutice utilizate în această cercetare au fost atent calculate astfel încât să excedă limitei inferioare la care se evidențiază efecte clinice la nivelul țesuturilor moi (să nu fie doze subablativ), de asemenea dozele să aibă eficiență terapeutică la nivelul țesuturilor moi și la nivelul țesutului osos fără însă să inducă supraîncalzirea acestuia, și de asemenea s-a luat în considerare ca dozele de energie administrate să aibă și un efect bactericid și să îndepărteze resturile celulare, endo/exotoxine de pe suprafața peretelui radicular, respectiv de pe suprafața implantului. S-a considerat și efectul de condiționare și readucere a hidrofiliilor suprafeței implantare fără a deteriora sau modifica porozitatea de suprafață a stratului de oxid de titan care învelește implantul.

Toți subiecții incluși în studiu au fost supuși examinării clinice, anamnezei și examinării radiografice. Variabile evaluate, respectiv adâncimea de sondare periimplantară (PID), indicele de sângerare la sondare (BOP) și Indicele de placa local (PI) după Silness-Loe au fost evaluate inițial de către un evaluator calibrat (AG). Examinarea radiologică tip ortopantomografie s-a efectuat în cel de-al treilea studiu în scopul încadrării corecte în cercetare. RBL – pierderea de os periimplantar evidențiată radiologic a fost notată pentru cel de-al treilea studiu.

Subiecții au fost repartizați aleatoriu în 2 grupuri, urmând o listă de randomizare computerizată. Pentru continuarea cercetării și analiza statistică comparativă între loturi, implanturile au fost subîmpărțite în alte 2 subgrupe în cel de-al treilea studiu: implanturi cu o vechime mai mica sau egală cu 5 ani în cavitatea bucala și implanturi cu o vechime de peste 5 ani în cavitatea bucală. Topografia implanturilor afectate a fost de asemenea notată în scopul de a evalua dacă topografia implanturilor poate fi un factor care modifică răspunsul la terapie pentru implanturile evaluate. De asemenea prezenta sau absența gingiei keratinizate periimplantar a fost de asemenea luată în considerare în evaluare.

Tratamentul a fost efectuat de un operator calificat (CC), altul decat cel care a efectuat măsurătorile clinice și radiologice (AG). Cei doi operatori au fost instruiți să nu comunice între ei nici un fel de aspect legat de cercetarea curentă în toate cele 3 studii efectuate.

*Primul studiu* este un studiu de urmărire, continuarea unui studiu clinic randomizat, care a avut ca scop evaluarea potențialelor beneficii ale terapiei laser adjuvante tratamentului parodontal clasic nechirurgical la îmbunătățirea parametrilor clinici în boala parodontală. Obiectivele studiului au fost de a evalua comparativ evoluția pe termen lung a parametrilor clinici respectiv adâncimea de sondare (PPD), nivelul de atașament clinic (CAL) și sângerarea la sondare (BOP) pentru monitorizarea rezultatelor obținute și a eventualelor recidive ale subiecților tratați de parodontită prin debridare supragingivală și subgingivală cu tratament adjuvant laser sau fără acesta din urmă la un an și doi ani după tratamentul inițial. Ipoteza de lucru a studiului de față a fost aceea că tratamentul laser asociat tratamentului parodontal nechirurgical aduce îmbunătățiri în rezoluția bolii și în prevenirea recidivelor.

Până în prezent nu există date din studii clinice randomizate controlate care să evalueze efectele clinice și microbiologice potențiale ale unei combinații de laser Er,Cr:YSGG și laser diodă InGaAsP utilizate în asociere cu debridarea mecanică pentru tratamentul pacienților cu parodontită. Prin urmare, scopul acestui studiu a fost să evalueze clinic și microbiologic rezultatele obținute după aplicarea combinată a laserului InGaAsP și a laserului Er,Cr:YSGG pentru tratamentul nechirurgical al parodontitei cronice ca adjuvant la tratamentul mecanic prin comparație cu tratamentul mecanic standard fără adjuvant.

Combinația de laser erbiu cu laser diodă se bazează pe faptul că laserii Er:YAG, Er,Cr:YSGG sunt eficienți în îndepărtarea tartrului restant, în timp ce laserii diodă sunt eficienți în reducerea bacteriilor și deepitelizarea pereților pungii parodontale.

Scopul acestui studiu a fost de a investiga rolul terapiei laser adjuvante tratamentului parodontal clasic nechirurgical la îmbunătățirea parametrilor clinici în boala parodontală pe termen lung. Obiectivul acestui studiu a fost evaluarea comparativă a evoluției clinice pe termen lung a menținerii rezultatelor obținute, și/sau evidențierea eventualelor recidive ale subiecților tratați de parodontită prin debridare supra și subgingivală cu tratament adjuvant laser sau fără, prin evaluarea parametrilor clinici respectiv adâncimea de sondaj PPD, nivelul de atașament clinic CAL, sângerarea la sondare BOP la un an și 2 ani după tratamentul inițial. Ipoteza de lucru a studiului de față a fost aceea că tratamentul laser asociat tratamentului parodontal nechirurgical aduce îmbunătățiri în rezoluția bolii și în prevenirea recidivelor.

Studiul de față a fost conceput ca un studiu de urmărire a rezultatelor clinic obținute la 1 an și 2 ani după terapie ale unui studiu clinic controlat, randomizat, publicat anterior.

Pacienții au fost randomizați inițial în două grupuri conform unei liste generate de un computer în două grupuri de cercetare, debridare mecanică cu tratament adjuvant laser sau fără, randomizare care a fost menținută și în studiul longitudinal prezent.

Cele două loturi de subiecți participanți au fost evaluați prin înregistrarea variabilelor anterior investigate și notate respectiv adâncimea de sondare parodontală PPD, nivelul de atașament clinic CAL și sângerarea la sondare BOP la 1 an și 2 ani după tratament și variabilele au fost comparate între grupuri dar și în interiorul grupului pentru evaluarea menținerii rezultatelor obținute și/sau a eventualelor recidive apărute post tratament.

Rezultate: la 6 luni ambele grupuri de tratament au prezentat reduceri microbiologice semnificative statistic pentru toți patogenii parodontali evaluați. Cu excepția lui *E. nodatum*, care a fost prezent în număr semnificativ mai mare în grupul tratat cu laser, toate celelalte bacterii nu au prezentat diferențe inițial între grupuri.

“*P. gingivalis*, *T. denticola*, *T. forsythia*, *P. intermedia*, *P. micros*, *F. nucleatum* și *E. nodatum*” au fost semnificativ reduse statistic în grupul de testare în comparație cu grupul de control la 6 luni. Analiza statistică nu a relevat diferențe statistic diferențiale între loturi pentru *A. actinomycetemcomitans* la niciun moment, analizele calitative au arătat că *A. actinomycetemcomitans* a fost detectabil înainte de tratament doar la un subiect în grupul de control și la cinci în grupul de testare, în timp ce la 6 luni nu au fost pacienți în grupul de testare și doi subiecți din grupul de control au fost pozitivi pentru această bacterie.

Similar analizei cantitative, rezultatele microbiologice calitative au arătat reduceri semnificativ mai mari statistic în numărul/procentajul de pacienți pozitivi pentru " P gingivalis, T forsythia, T denticola, P intermedia, P micros și F nucleatum".

Ulterior s-a evaluat menținerea acestor rezultate obținute la 6 luni pentru 1 respectiv 2 ani post terapie și lipsa recidivelor.

Rezultatele studiului indică faptul că, la pacienții cu parodontită de stadiul III și IV, gradul B, utilizarea laserului InGaAsP și a laserului Er,Cr:YSGG într-un protocol care combină aceste două lungimi de undă complementare ca adjuvant la debridarea subgingivală poate îmbunătăți semnificativ rezultatele clinice în comparație cu debridarea mecanică pe o perioadă de 24 de luni reprezentând astfel o abordare valoroasă în terapia parodontală nechirurgicală.

Rezultatele obținute, respectiv îmbunătățirea semnificativă a parametrilor clinici în urma terapiei aplicate au fost menținuti într-o proporție superioară celor prin comparație cu parametri obținuți în lipsa tratamentului adjuvant la 24 luni.

*Cel de-al doilea studiu* este un studiu clinic controlat, randomizat care a avut ca scop evaluarea rolului tratamentului adjuvant cu laser Er,Cr YSGG în evoluția pe termen lung a parodontitei, comparativ cu tratamentul farmacologic adjuvant cu antiseptic clorhexidină, considerat în prezent standardul de bună practică conform ghidurilor de specialitate, ambele asociate tratamentului parodontal nechirurgical. Obiectivele studiului au fost să evalueze comparativ pe o durată de 4 ani evoluția parametrilor clinici respectiv adâncime de sondaj parodontală (PPD), nivel de atașament clinic (CAL), sângerarea la sondare (BOP) și a numărului de punji reziduale (PPD superior valorii de 4 mm post tratament) la subiecții tratați de parodontită cu tratament mecanic de debridare și tratament adjuvant farmacologic și cei tratați cu tratament mecanic de debridare și tratament adjuvant laser Er,Cr:YSGG. Ipoteza de lucru a fost aceea că tratamentul adjuvant laser la terapia mecanică poate aduce rezultate clinice comparabile cu terapia mecanică cu tratament adjuvant farmacologic în îmbunătățirea parametrilor clinici și reducerea numărului de punji reziduale.

Scopul studiului a fost acela de a evalua potențialul terapeutic al tratamentului cu laser Er,Cr:YSGG, în evoluția pe termen lung a parametrilor clinici ai pacienților tratați de parodontită comparativ cu cei tratați cu tratament farmacologic cu antiseptic clorhexidină, considerată în prezent "standard of care" conform ghidurilor de practică de specialitate, ambele utilizate ca adjuvanți în tratamentul parodontal nechirurgical. Studiul de față a fost proiectat ca un studiu clinic controlat, randomizat întins pe o perioadă de 4 ani.

Obiectivul specific al acestui studiu clinic randomizat a fost să evalueze prospectiv pe durata a 4 ani evoluția adâncimilor de sondaj parodontale (PPD), a nivelului de atașament clinic (CAL), a sangerării la sondare (BOP) și a numărului de punji reziduale în 5 momente temporale: inițial, la 6 luni, la 12 luni, la 24 luni, respectiv la 48 luni de la evaluarea inițială. Am pornit de la ipoteza că tratamentul parodontal nechirurgical cu adjuvant laser aduce rezultate cel puțin egale cu tratamentul parodontal nechirurgical în tratamentul parodontitei, și de asemenea reduce în proporție egală sau mai mare numărul de punji reziduale restante după efectuarea tratamentului.

Studiul a fost conceput ca un studiu clinic randomizat în care 2 loturi de pacienți au primit tratament parodontal nechirurgical cu tratament adjuvant laser sau farmacologic conform alocării în grup și au fost urmăriți pe durata a 4 ani. Pacientii au fost instruiți să respecte un protocol de igienă strict astfel încât indicele de placă dentară să ajungă la o valoare sub 0.3 acceptabilă pentru începerea terapiei, și să îl mențină pe toată durata cercetării.

În etapa inițială detartraj supra și subgingival urmat de chiuretaj cu chiurete manuale în toate pungile parodontale cu adâncimi superioare valorii măsurate de 4 mm a fost efectuat în ambele grupuri de cercetare urmate imediat de tratament adjuvant conform alocării în grup. După 6 luni un nou detartraj supragingival fost efectuat urmat de chiuretaj manual și tratament adjuvant pentru toate adâncimile de sondaj mai mari de 4 mm evidențiate prin parodontometrie la acest moment temporal. Procedura s-a repetat de aceeași manieră la 1 an și 2 ani. Evaluările parametrilor clinici s-au realizat în 5 momente temporale: inițial, la 6 luni, la 12 luni, la 24 luni, respectiv la 48 luni de la evaluarea inițială. Variabilele evaluate sunt PPD (PPD $\geq$ 5mm), CAL, BOP și numărul de punji reziduale. Radiografiile tip ortopantomografie au fost efectuate ca parte a examinării inițiale.

**Rezultate.** Toți coeficienții estimați oferă dovezi empirice noi că PPD, CAL, BOP și PI sunt indicatori pozitivi care asigură sănătatea parodontală în terapia cu laser pentru parodontită. Dintre aceștia, PPD are cele mai puternice estimări, urmat de CAL și BOP, în timp ce PI are cea mai mică putere de influență, fiind folosit ca un marker pentru a evalua calitatea igienei orale, urmărirea sa fiind importantă deoarece o igienă orală deficitară ar altera rezultatele tratamentului.

Ambele protocoale de tratament, SRP+CHX și SRP+Er,Cr:YSGG laser, au fost confirmate ca fiind eficiente. Tratamentul parodontal SRP+Er,Cr:YSGG laser a demonstrat îmbunătățiri clinice semnificative și a oferit un rezultat clinic mai bun în comparație cu SRP+CHX, după 4 ani. În plus, s-au observat diferențe semnificative între grupuri la urmărirea T2, T3, T4. PPD, CAL, BOP și PI se dovedesc a fi indicatori esențiali pentru succesul terapiei parodontale, după cum arată GGM-urile și SEM-ul.



Tratamentul pungilor parodontale restante după etapa primară de tratament parodontal reprezintă un element sensibil în menținerea rezultatelor și prevenirea recidivelor. Laserul ErCr:YSGG datorită impactului terapeutic pe care îl are nu doar asupra țesuturilor moi, peretelui mucos al pungilor parodontale supracrestale dar și asupra peretelui radicular se dovedește a fi un adjuvant valoros în terapia parodontală nechirurgicală.

**Cel de-al treilea studiu** este un studiu clinic controlat care a avut ca scop evaluarea rolului tratamentului adjuvant cu laser comparativ cu tratamentul adjuvant farmacologic la pacienții cu mucozită periimplantară. Obiectivele tratamentului au fost să evalueze comparativ evoluția parametrilor clinici respectiv adâncime de sondare periimplantară (PID) și sângerarea la sondare (BOP) pe durata a 6 luni la pacienții tratați prin debridare mecanică cu adjuvant farmacologic sau tratați prin terapie de debridare mecanică și adjuvant laser, respectiv doi laseri cu acțiuni terapeutice complementare Er.Cr:YSGG și InGaAsP. Ipoteza de lucru a fost aceea ca tratamentul adjuvant laser la terapia mecanică aduce rezultate comparabile clinic cu terapia mecanică cu tratament adjuvant farmacologic.

Scopul acestei cercetări este de a evalua potențialul a 2 lasere complementare în reducerea încărcăturii bacteriene cu potențial patogen la nivelul spațiului periimplantar și, ulterior, în reducerea semnelor de inflamație din jurul implanturilor diagnosticate cu mucozită și de a compara eficiența acestora cu un tratament larg acceptat, folosind pulbere abrazivă cu aer comprimat și clorhexidină soluție, ca tratament adjuvant farmacologic.

Obiectivul specific al acestui studiu clinic randomizat a fost să evalueze prospectiv pe durata a 6 luni evoluția adâncimilor de sondaj periimplantare (PPD), a sângerării la sondare (BOP) și a nivelului de os periimplantar (evaluat) radiologic (RBL) în două loturi de subiecți purtători ai unor implanturi dentare afectate de mucozită tratate cu terapie mecanică și adjuvant farmacologic (clorhexidină) respectiv terapie mecanică și adjuvant laser în două loturi de tratament anterior randomizate. Adâncimea de sondare inferioară valorii de 5mm asociată cu negativarea indicelui de sângerare fiind considerați parametri de succes terapeutic.

În aceasta cercetare pornim de la ipoteza că tratamentul adjuvant laser la terapia mecanică în tratamentul mucozitelor periimplantare ar aduce beneficii clinice cel puțin egale tratamentului adjuvant farmacologic la terapia mecanică în tratamentul mucozitelor periimplantare acesta fiind tratamentul cel mai popular între clinicieni și cel mai documentat și susținut de publicațiile existente: tratamentul local cu pulbere de glicină și soluție clorhexidină 0,2%.

*Rezultatele* acestei cercetări indică faptul că tratamentul laser cu 2 lungimi de undă complementare în scopul reducerii încărcării bacteriene locale și gestionarea disbiozei în spațiul periimplantar este un tratament care poate fi considerat o alternativă terapeutică viabilă iar rezultatele probate de acest studiu pot fi considerate încurajatoare.

Intervenția terapeutică asupra țesuturilor moi periimplantare ale laserelor este una benefică și cu efecte clinice certe.

Utilizarea unui tratament adjuvant cu doua lasere cu interacțiuni tisulare sinergice din unele perspective dar complementare din altele poate fi consideră o alternativă oportună în tratamentul afecțiunilor inflamatorii ale țesurilor periimplantare.

Rezultatele studiului evidentiază un potential mai mare de rezoluție a mucozitei perimplantare în cazul în care sunt folosite adițional doua lasere complementare.

În situația unei afecțiuni cu prevalența în creștere confirmarea unor noi tehnici terapeutice care pot crește posibilitățile de rezoluție a bolii este mai mult decât îmbucurător.

## CAPITOLUL 6. DISCUȚII FINALE

Lucrarea de față a avut ca scop evaluarea potențialului terapeutic al laserilor în afecțiunile inflamatorii ale cavității bucale, în special parodontita și mucozita periimplantară, afecțiuni cu înaltă prevalență între afecțiunile stomatologice ale populației.

Odată cu creșterea calității vieții și a interesului mai mare al populației actuale comparativ cu generațiile anterioare față de sănătatea orală dar și a creșterii speranței de viață a populației, numărul de afecțiuni parodontale diagnosticate este în creștere. Afecțiunile parodontale sunt frecvent diagnosticate la subiecți care au o multitudine de alte afecțiuni organice și nu numai. Foarte frecvent subiecții afectați de boală sunt în căutarea unor soluții terapeutice cât mai actuale și cât mai potente ca rezultat terapeutic, dar există și o categorie de subiecți care resping ideea de a accepta tratamente medicamentoase, de exemplu tratamente medicamentoase adjuvante în afecțiunile parodontale și periimplantare, au alergii sau contraindicații diverse. În plus numărul mare de rezistențe la antibiotice și de rezistențe încrucișate antiseptice-antibiotice semnalate de organismele de sănătate mondiale și centrele de control ale bolilor limitează și mai mult posibilitățile de utilizare a terapiei adjuvante farmacologice în susținerea terapiei mecanice de bază, asta în condițiile în care terapiile adjuvante sunt o componentă extrem de importantă a terapilor nechirurgicale pentru tratamentele afecțiunilor parodontale și periimplantare și este recunoscut faptul ca aduc îmbunătățiri importante în rezoluția acestor afecțiuni. Acest lucru atrage după sine un focus mai mare al clinicienilor de a găsi soluții terapeutice inovative care să poată acoperi nevoile de tratament parodontal, dar în același timp tratamente adjuvante care îmbunătățesc rezultatele tratamentelor deja acceptate sau care nu pot fi înlocuite. În acest context tratamentele adjuvante cu laseri vin să aducă soluții pentru cazurile clinice greu de gestionat din motive medicale și pot fi considerate o alternativă de luat în considerare în tratamentele parodontale sau periimplantare nechirurgicale în scopul de a augmenta și prelungi rezultatele clinice obținute și a reduce riscurile dezvoltării unor rezistențe la antibiotice și antiseptice.

Încă de la introducerea antibioticelor în medicină, acestea acestora li s-a alocat un rol special în tratamentele bolilor infectioase. Antibioticele reprezintă o componentă importantă a terapilor din sanatare deoarece au permis supraviețuirea și vindecarea pentru afecțiuni care în trecut conduceau spre decesul pacienților. Pe de altă parte, mecanismele prin care acestea acționează atât din perspectiva subiectului uman cât și al microorganismelor implicate au multe aspecte critice. Spectrul afecțiunilor cauzate

de microorganisme este într-o creștere îngrijorătoare dar și apariția rezistenței la utilizarea acestora. Referitor la rezistența apărută consecutiv administrării antibioticelor, în Statele Unite în 2019 Centrul de Control al Bolilor a raportat peste 2.8 milioane îmbolnaviri cu microorganisme rezistente și peste de 3500 de decese din această cauză. (Shrestha J., et al, 2023)

Pentru administrarea antibioticelor, în medicina dentară la fel ca și în medicina generală, mai multă prudență ar fi de dorit, și un set simplu și clar de măsuri pentru a preveni administrarea incorectă și a preveni riscul de dezvoltare a rezistenței. Toti practicienii din domeniul sănătății ar trebui să devină mai conștienți asupra riscurilor și consecințelor administrării abuzive sau nepotrivite a antibioticelor. Centrul de Control al Bolilor din Statele Unite raportează 20%-50% administrări incorecte sau inutile ale antibioticelor în centrele de tratamente, respectiv 40-75% administrări incorecte sau inutile ale antibioticelor în centrele de îngrijire. Procentele sunt îngrijorătoare. Programele Centrului de Supraveghere asupra Rezistenței Antimicrobiene (AMS) parcurg următoarea strategie prin care își propun să atingă o mai buna gestionare a administrării antibioticelor și diminuarea riscurilor de dezvoltare a rezistenței bacteriene cu toate neplăcerile care decurg din aceasta, strategie care se adresează în primul rand echipelor medicale dar are în vedere și conștientizarea pacienților în a evita autoadministrarea. Clinicienii e de dorit să fie pregătiți să facă prescripția antibioticului potrivit, a dozei corecte, a modalității de administrare celei mai potrivite, a duratei optime a terapiei și să considere inclusiv reducerea intervalului de timp până la evidențierea eficienței terapeutice antibacteriene consecutive administrării. (Shrestha J. et al.,2023).

Rezistența bacteriana dezvoltată la antibiotic este un mecanism complex. Tipul acesta de rezistență bacteriană este mediată genetic de fragmente sau chiar gene specifice care codifică aceste proteine transmembrane specifice. Uneori, aceste gene care conferă fenotipul de rezistență microbială sunt mobile de la bacterie la alta, dând o rezistență prin transfer orizontal de gene. Mai mult decât atât, potrivit mai multor studii, cavitatea orală este un mediu foarte bogat pentru genele de rezistență la antibiotice (Abbood H M., et al., 2023; Alekshun M N., et al., 2007).

Încă neexplorată complet însă este corelația dintre rezistența bacteriilor la antiseptice și cea la antibiotice. Din aceste motive este foarte importantă gestionarea prevenției rezistenței la antibiotice și antiseptice prin reducerea utilizării antibioticelor și clorhexidinei și prin utilizarea ozonului, terapiei laser, peroxidului de hidrogen și a substanțelor naturale ca alternative de tratament adjuvant în gestionarea infecțiilor parodontale și periimplantare. (Sevi S., et al., 2024).

Rezistența diferitelor specii bacteriene la CHX a fost raportată în studii în ultimele decenii, chiar la concentrații mult sub cele utilizate în contextul clinic. Conformitatea cu procedurile standard de laborator pentru testarea susceptibilității la biocide împiedică sinteza acestor constatări. Între timp, studiile asupra bacteriilor adaptate la CHX in vitro au raportat rezistență încrucișată între CHX și alte antimicrobiene. Este posibil ca acest lucru să fie legat de mecanismele comune de rezistență ale CHX și ale altor antimicrobiene, precum și de presiunea selectivă creată de utilizarea intensivă a CHX. În timp ce studiile clinice care susțin ipoteza rezistenței încrucișate CHX cu antibioticele lipsesc în prezent, este important de evidențiat impactul potențial negativ al utilizării neîngrădite a CHX asupra combaterii rezistenței antimicrobiene. (Abbood Hm., et al., 2023). Efectul clorhexidinei asupra deteriorării membranei citoplasmice bacteriene este urmată de scurgerea materialului citoplasmatic. Astfel că, mecanismele care conferă rezistență la CHX includ pompe de eflux multidrog și modificări ale membranei celulare. Recente studii au identificat modificări în proteinele membranei exterioare și profilurile lipopolizaharidelor implicate în rezistența la CHX și rezistența încrucișată la antibiotic (Cieplik F., et al., 2019).

Având în vedere aceste aspecte am cercetat metode alternative antibioterapiei și administrării de antiseptice locale pentru a reduce încărcarea bacteriană și patogenitatea florei de la nivelul spațiului periodontal și periimplantar ca potențiale alternative de tratament adjuvant în parodontită și mucozita periimplantară. Studiul scoate la lumină capacitatea laserilor diodă și erbium în efect sinergic sub anumite aspecte și complementar sub alte aspecte de îndepărtare a parodontopatogenilor de la nivelul pungilor parodontale. Corectarea disbiozei fiind un element extrem de important în vindecarea parodontitei și prevenirea recidivelor, rezultatele cercetării vin să scoată la lumină capacitatea laserilor de a modula eficient proporția dintre speciile patogene și nepatogene în pungile parodontale imediat post tratament și de asemenea capacitatea acestora de a aduce rezultate terapeutice care sunt stabile și durabile în timp.

De asemenea parametrii clinici obținuți post tratament sunt net superiori în grupul cu laser comparativ cu grupul de control, câștigul de atașament fiind semnificativ mai mare. Un element esențial în acest tratament este calitatea noului atașament clinic obținut post terapie. Calitatea acestuia este net superioară, atașamentul clinic nou obținut prin tratament adjuvant cu laser fiind de tip conjunctiv, apropiat din punct de vedere histologic de atașamentul autentic înainte de declanșarea bolii, spre deosebire de atașamentul de tip epiteliu lung de jonțiune obținut cu tratamentele parodontale cunoscute, respectiv tratamentul mecanic fără tratamente adjuvante sau cu adjuvante

farmacologice. Atașamentul clinic obținut post terapie este în fapt cel mai important vector de succes pe termen lung.

Reducerea adâncimii pungilor parodontale este principalul element clinic evaluat în contorizarea evoluției bolii, iar beneficiile tratamentului adjuvant cu laser sunt cert confirmate ca superioare comparativ cu tratamentul adjuvant farmacologic. Adâncimi de sondaj mult diminuate consecutiv tratamentului mecanic nechirurgical cu adjuvant laser au fost obținute, dar mai ales reducerea semnificativă a numărului de pungi reziduale, acesta fiind un important factor de recidivă în boala parodontală datorită menținerii unui teritoriu unde periopatogenii se pot multiplica și pot recoloniza ulterior spațiile periodontale anterior tratate și vindecate. Corectarea disbiozei este de asemenea un element extrem de important în menținerea rezultatelor pe termen lung. Disbioza nu poate fi corectată doar prin terapie mecanică, iar rezultatele obținute prin utilizarea unui adjuvant farmacologic nu sunt suficiente. Preparatele farmacologice administrate local au efecte pe termen redus, iar antibioticele administrate pe cale generale modifică disbioza locală indusă de boala parodontală către alte forme de disbioză în acord cu spectrul de acțiune al antibioticului utilizat. Preparatele conținând probiotice specifice pentru cavitatea bucală sunt de interes pentru terapie, însă beneficiile pe termen lung ale acestor preparate încă nu sunt pe deplin susținute de studii clinice pe loturi mari de subiecți.

Rezultatele acestor 3 studii vin să probeze potențialul terapeutic pe care combinația de laseri în fapt 2 lungimi de undă cu efecte clinice complementare le pot aduce în tratamentul afecțiunilor inflamatorii parodontale și periimplantare. Studiile prezente au avut scop atât informarea comunității științifice asupra interacțiunilor pe care acești doi laseri le au cu țesuturile parodontale și periimplantare, impactul terapeutic tisular și efectele asupra periopatogenilor prin corectarea disbiozei, dar și obiectivarea efectelor terapeutice obținute prin utilizarea acestora. De asemenea prelungirea cercetării cu urmărire la 2 ani, respectiv la 4 ani în studiul 2 confirmă încă o dată stabilitatea rezultatelor clinice superioare obținute în grupul cu laser față de grupul control și absența recidivelor.

Este o terapie foarte confortabilă, ușor de tolerat, fără contraindicații (cu excepția pacienților cu afecțiuni maligne, unde evitarea biostimulării locale se impune). Acest aspect este unul minor, dar ajunge să primească importanță dat fiind faptul că tratamentul pacienților suferind de parodontită sau mucozită periimplantară constă în sesiuni repetate de terapie, iar durerea experimentată în timpul tratamentului, sau ulterior acestuia poate determina pacienții să renunțe la tratament.

Cei 2 laseri InGaAsP și Er,Cr YSGG au un impact tisular complementar: cele mai importante beneficii în tratament parodontal vin de la laserul cu absorbție în apă și hidroxilapatita, și într-o proporție mai mică de la diodă, din acest motiv am evaluat separat într-o cercetare întinsă pe 4 ani aportul pe care acest laser îl aduce în îmbunătățirea rezultatelor obținute prin tratament parodontal nechirurgical comparativ cu tratamentul clasic doar prin debridare nechirurgicală respectiv detartraj și chiuretaj manual. Rezultatele sunt semnificativ statistic mai bune în grupul cu laser la momentul 6 luni, la momentul 1 an, la momentul 2 ani și la momentul 4 ani. Sunt foarte puține studii de evaluare post tratament parodontal care se întind pe o perioadă atât de lungă. Din această perspectiva cercetarea aduce informații importante și asupra dinamicii adâncimilor de sondaj parodontale în cazul în care subiecții sunt tratați cu tratament mecanic și adjuvant farmacologic, dar cu atât mai mult asupra beneficiilor pe termen lung ale terapiei laser adjuvante. În această cercetare s-a evidențiat faptul că numărul de punji reziduale se menține semnificativ mai mic în grupul cu laser pe toată perioada pe care s-a întins cercetarea. Aceste studii confirmă faptul că laserul erbiu este un adjuvant extrem de important în incrementarea rezultatelor finale terapeutice a tratamentelor parodontale mecanice nechirurgicale, indiferent de topografia leziunilor.

Ambele lasere "InGaAsP" și "Er,Cr:YSGG" au și un beneficiu secundar respectiv biostimularea locală perilezională. Energia disipată perilezional în urma acțiunii laserului în teritoriul afectat determină stimularea circulației locale, modulează răspunsul imun local, normalizează potențialul membranelor, reduce disconfortul post terapeutic, crește activitatea mitocondrială dar și sinteza de fosfatază alcalină și calcitonină ambele fiind utile vindecării osoase locale.

Cercetarea a fost extinsă și pentru mucozitele periimplantare, o clasă mai nouă de afecțiuni apărute odată cu creșterea numărului de implanturi aplicate, de aici și conștientizarea mai recentă a acestora ca afecțiuni inflamatorii a cavității bucale. Formele de debut încadrate clinic ca mucozite beneficiază de tratament nechirurgical cu succes în rezoluția bolii. Nu există încă un tratament unic general acceptat și recomandat, variate metode de tratament adjuvant sunt încercate pe lângă tratamentul mecanic. Dintre acestea tratamentele laser par a fi unele dintre cele mai promițătoare dacă luăm în considerare publicațiile recente dar și rezultatele acestei cercetări. Similitudinea clinică, bacteriologică și histologică a mucozitei periimplantare cu parodontită a condus practicienii către evaluare clinică a bolii și către strategii terapeutice asemănătoare cu ale parodontitei și implicit și la perspectiva de a investiga un protocol de tratament laser care a fost deja confirmat ca eficient în

parodontită, ca adjuvant la terapia mecanică pentru tratamentul acestei afecțiuni inflamatorii periimplantare.

Rezultatele prezentului studiu vin să valideze beneficiile prezumate pe care tratamentul laser cu 2 lungimi de undă, verificat anterior ca tratament adjuvant eficient în rezoluția parodontitei aduce aceleași rezultate și în tratamentul mucozitei (forma de debut a afecțiunilor inflamatorii periimplantare). Dacă pentru această afecțiune au fost evaluați doi vectori de succes combinați respectiv reducerea adâncimii de sondare sub o valoare clinică de 6 mm și negativarea indicelui de sângerare locală, în acest studiu pentru 34 din 48 de implanturi a fost obținută vindecarea în grupul de tratament adjuvant laser, comparativ cu doar 14 din 42 de implanturi la care s-a obținut vindecarea din grupul cu tratament adjuvant farmacologic, aspect confirmat în detaliu de rezultatele statistice.

Parametri laser aleși par a fi cel puțin deocamdată cei mai potriviți pentru a obține rezultate clinice fără a deteriora suprafața radiculară sau suprafața implantului. Cercetări ulterioare ar fi potrivite în scopul de a evalua dacă acești parametri studiați sunt optimi sau dacă există alte doze de energie mai potrivite care ar putea aduce rezultate clinice superioare celor obținute în această cercetare.

Nu s-au evidențiat daune tisulare prin supraîncălzire a osului marginal nici în tratamentul parodontitei nici în tratamentul mucozitei, cu toate că acest aspect a fost un motiv serios de îngrijorare și de limitare a dozei de energie utilizate, dar și a timpului de lucru, în cadrul acestei cercetări. Dioda, laserul cel mai susceptibil a determina creșterea locală a temperaturii în țesuturi în timpul tratamentului a beneficiat de limitarea clară a timpului de lucru la 60 secunde per sesiune de tratament pentru dinții monoradiculari și 120 secunde per sesiune de tratament pentru dinții pluriradiculari aceștia având un diametru mai mare. Pentru implanturi timpul de lucru a fost limitat de asemenea la 60 secunde, iar în primul și ultimul studiu în care acest laser a fost folosit, s-a suplimentat cu jet de apă pe durata pe care laserul a fost în acțiune pentru a menține temperatura locală în parametri de securitate.

Nu s-au evidențiat nici un fel de daune la suprafața implantului care să împiedice reatasamentul țesuturilor umane, respectiv țesut osos și conjunctiv la învelișul de oxid de titan de pe suprafața implantului, nici daune termice la nivelul acestor țesuturi prin creșterea temperaturii locale determinate de diode, nici ablatia stratului de oxid de titan de pe suprafața implantului de către laserul erbiu care ar fi fost iarăși un risc, nu a fost evidențiată. Aceste aspecte vin să confirme că parametri de lucru au fost



corect aleși, manipularea celor două aparate a fost de asemenea corectă și protocolul de lucru a fost rațional ales.

Limitările acestor studii vin în primul rând din investigarea unor loturi mici de pacienți. O altă limitare ar fi aceea că lotul de subiecți incluși vin dintr-un grup social care s-a adresat pentru servicii medicale unei clinici private, iar din această perspectivă nu putem aprecia dacă lotul de subiecți este în totalitate reprezentativ pentru populația generală.

## CAPITOLUL 7. CONCLUZII

Rezultatele acestor studii comparative au confirmat capacitatea tratamentului adjuvant cu laser de a aduce o îmbunătățire semnificativă a rezultatelor clinice ale tratamentului mecanic atât în tratamentul parodontitei cât și al mucozitei periimplantare. Confirmarea tratamentelor laser ca alternativă terapeutică de tratament adjuvant cu rezultate cel puțin comparabile cu ale altor terapiilor adjuvante farmacologice descrise în literatură este susținută datorită rezultatelor acestor studii. Reducerea prescripției de antiseptic, în mod special a clorhexidinei, utilizată pe scară largă în tratamentul parodontitei și mucozitei periimplantare, la fel și a prescripției de antibiotic în tratamentul acestor două afecțiuni cu prevalență ridicată este mai mult decât necesară și poate fi obținută doar prin înlocuirea acestora cu terapii alternative care pot aduce rezultate clinice comparabile.

Confirmarea menținerii rezultatelor tratamentelor parodontitei sau ale mucozitei periimplantare cu sprijinul acestor tratamente adjuvante în timp este de asemenea probată de rezultatele cercetării. Cu toate că există o varietate mare de tratamente adjuvante în tratamentul parodontitei și mucozitei, tratamentele laser pot fi considerate o alternativă validă pentru îmbunătățirea și susținerea rezultatelor terapeutice.

Tratamentele laser sunt mult mai confortabile per-operator în comparație cu alte tratamente din aceeași sferă. De asemenea postoperator disconfortul pacienților este diminuat semnificativ. Biostimularea oferită de energia disipată perilezional grăbește semnificativ vindecarea locală prin comparație cu metodele curente.

## CAPITOLUL 8. CONTRIBUȚII ORIGINALE ȘI APLICABILITATEA ACESTORA

Administrarea antibioticelor și antisepticelor în stomatologie este deja o practică curentă. Amploarea pe care a luat-o utilizarea lor aduce însă serioase probleme legate de rezistența dezvoltată la antibiotice și la antiseptice care au implicații mult mai vaste medicale. În acest sens cercetarile care fac parte din prezenta teză au explorat alternative terapeutice de reducere a prescripției de antibiotice și a consumului de antiseptice în stomatologie în scopul de a diminua riscul dezvoltării rezistenței bacteriene la antibiotice și antiseptice, dar și alergiile încrucișate între acestea. Anumiti laseri au capacitatea de a reduce selectiv cantitatea de patogeni de la nivelul spațiului periodontal și periimplantar contaminat și în acest mod pot fi o alternativă terapeutică de luat în considerare ca terapie adjuvantă în tratamentul parodontitei și periimplantitei pentru rezoluția unor forme de boală uzuale dar și pentru situații clinice speciale care nu își găsesc rezolvarea cu strategii terapeutice deja cunoscute.

Tema abordată: utilitatea laserilor în afecțiunile inflamatorii ale cavității bucale vine să deschidă noi perspective terapeutice în tratamentul parodontitei și periimplantitei. Cu toate că există tratamente mecanico-antiseptice, farmacologice confirmate de numeroase publicații care aduc succes terapeutic și vindecare, impactul/beneficiul pe care laserii pot să îl aducă în tratamentul acestor două afecțiuni cu prevalență ridicată în rândul populației este unul important, însă cunoașterea în acest domeniu este încă limitată. Confirmarea obținută prin cercetarea de față asupra indicațiilor specifice ale laserilor în tratamentul acestor afecțiuni, lungimilor de undă potrivite, dozelor și parametrilor corecți a fi aplicați în tratamentul acestor afecțiuni este una considerabilă, și nu în ultimul rând protocoalele de lucru alese în scopul de a obține rezultate clinice optime reprezintă soluții ce pot avea aplicabilitate largă în tratamentul acestor două afecțiuni cu prevalență atât de ridicată.

Cercetarea de față oferă comunității medicale informații despre utilizarea clinică a laserilor în tratamentul parodontitelor și mucozitelor periimplantare în scopul de a lărgi paleta de opțiuni terapeutice pe care practicienii le au la dispoziție pentru tratamentul acestor afecțiuni. Aceste studii deschid multe porți de cercetare ulterioară asupra plajei de parametri, a dozei sau dozelor de energie și protocoalelor ce pot fi utilizate în tratamentul laser la afecțiunilor inflamatorii ale cavității orale. În plus, în condițiile în care creșterea prescripției de antibiotice și antiseptice a condus la apariția unor rezistențe, inclusiv încrucișate între acestea, dificil de gestionat, explorarea și studierea unor terapii alternative care ar putea aduce rezultate comparabile a devenit necesară. Reducerea prescripției de clorhexidină în tratamentul afecțiunilor parodontale și periimplantare ar fi utilă în condițiile în care clorhexidina este larg utilizată în tratamentul acestor afecțiuni, iar reducerea prescripției acesteia se poate face doar în condițiile înlocuirii acesteia cu alte terapii alternative care aduc rezultate clinice comparabile, reducerea încărcării bacteriene locale și corectarea disbiozei locale fiind un factor esențial în obținerea rezoluției bolii și menținerea rezultatelor clinice obținute pe o perioadă lungă de timp.

Studiile publicate până în prezent în domeniul utilizării laserilor în terapia parodontală și periimplantară sunt puțin numeroase în comparație cu alte metode terapeutice. Dozele de energie optimă sunt încă subiect de dezbatere între clinicieni. Utilizarea a două lasere cu lungimi de undă complementare este o noutate. Cercetările cuprinse în aceasta teză vin să aducă informații noi asupra posibilităților terapeutice în domeniu și să deschidă noi posibilități de cercetare asupra diferitelor combinații de laseri posibile în scopul de a obține rezultate terapeutice superioare celor obținute până în prezent. Dintr-un alt punct de vedere utilizarea laserilor ca adjuvanți în terapia parodontală deschide noi oportunități de cercetare asupra protocoalelor terapeutice ce ar putea fi probate în terapia de mentenanță și în tratamentul pungilor reziduale, un factor important de recidivă în boala parodontală.

Puținele studii publicate asupra tratamentelor laser în afecțiunile inflamatorii ale țesuturilor periimplantare justifică investigarea și explorarea posibilității de a folosi aceste protocoale terapeutice cu laser confirmate și validate de cercetări clinice anterioare în tratamentele parodontale și pentru alte afecțiuni cu prevalență în creștere, de exemplu cele periimplantare.

În lumina cunoscutei asemănări între afecțiunile parodontale și cele periimplantare, cercetările în acest domeniu sunt într-o majoritate covârșitoare studii in vitro. Ele aduc însă informații importante asupra interacțiunii laserilor cu celulele osoase, epiteliale și conjunctive la dozele de laser alese și de asemenea interacțiunea energiei laser cu suprafața implantului. Dozele ablativă și impactul termic asupra suprafeței de oxid de titan de pe suprafața implantului au fost evidențiate. În acest context efectuarea unei cercetări clinice asupra potențialelor beneficii ale terapiei laser cu două lungimi de undă complementare în tratamentul afecțiunilor inflamatorii periimplantare a venit firesc. Rezultatele cercetării vin să confirme ipoteza inițială și deschid noi perspective clinice de tratament pentru afecțiunile inflamatorii periimplantare dar și de cercetare clinică viitoare în acest domeniu.

Cercetarea actuală este un studiu unic din perspectiva originalității cercetării, al protocolului de tratament laser, al etapelor de tratament laser propuse și modalitatea de includerea a acestora în terapia parodontală nechirurgicală. Dozele de energie livrate au fost alese pe baza cercetărilor in vitro în literatura de specialitate anterior publicate care confirmă interacțiunea corectă și fără efecte secundare între laseri și țesuturi la dozele administrate și în contextul tratamentului propus. De asemenea întinderea urmăririi subiecților pe o durată de 2 ani în primul studiu și 4 ani în cel de-al doilea studiu aduce confirmări ale rezultatelor clinice care se regăsesc în puține lucrări de specialitate. Protocolul de tratament al mucozitelor cu doi laseri cu efect complementar este o abordare nouă, și în acest caz dozele de energie livrate și protocolul de administrare sunt complet noi și sunt calculate în contextul unei bune cunoașteri a interacțiunii dintre fiecare laser și țesuturile umane, interacțiune confirmată și standardizată anterior din studii de laborator anterior publicate în literatura de specialitate.

Lucrarea de față dorește să ofere mediului academic și dar și clinicienilor informații despre potențialul terapeutic al laserilor în tratamentul acestor două afecțiuni precum și detalii de practică curentă în folosirea acestor laseri în speranța diseminării acestor tratamente.

Pe durata cercetării am efectuat sinteze privind stadiul cunoașterii în afecțiunile inflamatorii ale cavității bucale, în special în afecțiunile parodontale și periimplantare. Am efectuat de asemenea sinteze privind utilizarea laserilor în tratamentele afecțiunilor cavității bucale. Cercetările s-au concentrat pe variantele de laseri care pot fi utilizați respectiv lungimi de undă diferite cu interacțiuni tisulare specifice în acord cu cromoforii specifici ai fiecărui laser, implicații clinice, protocoalele terapeutice utilizate, variații în protocoale și doze de energie administrate. De asemenea eventualele contraindicații, riscuri pentru diferiți laseri au fost studiate.

Diseminarea informațiilor în lumea medicală asupra posibilităților terapeutice ale laserilor în tratamentul afecțiunilor prezente la nivelul cavității bucale și asupra modalităților de utilizare a laserilor în acest domeniu este realizată prin publicarea celor trei studii clinice care fac obiectul acestei teze, prima dintre ele aducând rezultate clinice evaluate pe termen lung ale unui protocol terapeutic conceput și expus mediului științific anterior. Pană în prezent foarte puține lucrări științifice erau publicate pe acesta temă și nici una dintre ele nu evalua rezultatele după o perioadă mai lungă de timp (2ani, 4 ani). Ultimul studiu aduce rezultatele unui protocol de tratament nou în care doi laseri sunt utilizați simultan ca adjuvanți în tratamentul mucozitei periimplantare evaluate la 6 luni post terapie.

Elaborarea unui protocol de tratament cu terapie mecanică și adjuvant laser al afecțiunilor inflamatorii periimplantare incipiente (mucozite) pornind de la similitudinea cu formele incipiente de parodontită pentru care există deja un protocol validat de studii anterioare la care am participat și care au fost publicate anterior dar și altele.

Validarea rezultatelor obținute prin tratament parodontal cu laser a unui studiu asupra utilizării adjuvante a laserilor în tratamentul parodontitei pe termen lung 2 ani respectiv 4 ani.

Identificarea parametrilor optimi în vederea utilizării dozei optime de energie laser în interacțiunea cu țesuturile epitelial, conjunctiv, osos, cu peretele radicular și suprafața contaminată a implanturilor dentare și confirmarea unor doze de energie eficiente la nivel tisular ca acțiune terapeutică propusă, fără ca acestea să provoace nici un fel de daune tisulare.

## **DIRECȚII VIITOARE DE CERCETARE**

Pornind de la rezultatele obținute îmi propun în viitor:

- ◆ Studiarea altor protocoale de tratament laser cu alte doze în scopul definirii celui mai eficient tratament laser și a celei mai eficiente lungimi de undă respectiv doze de energie aplicate în scopul de a maximiza rezultatele clinice.
- ◆ Alte cercetări pentru definirea unui tratament standard de referință în tratamentul afecțiunilor inflamatorii periimplantare.

- ◆ Diseminarea protocoalelor de tratament laser în rândul clinicienilor în scopul de a-i ajuta să-și lărgescă posibilitățile terapeutice.
- ◆ Prospectarea unui protocol de tratament laser în tratamentul periimplantitelor.
- ◆ Cercetare asupra decontaminării suprafețelor de implant contaminate cu mijloace farmacologice dar și laseri.
- ◆ Investigarea altor terapii adjuvante în tratamentul afecțiunilor inflamatorii ale cavității bucale care ar putea reduce utilizarea antibioticelor și antisepticelor și implicit riscul de rezistență dezvoltat la acestea.

## ARTICOLE DIN TEMATICA TEZEI DE DOCTORAT

1. **Ciurescu CE**, Dima L, Ciurescu VA, Noja GG, Istodor AV, Moga MA, Ardelean LC, Rusu LC, Leretter MT. Laser Therapy Effects on Periodontal Status: A Randomized Study Using Gaussian Network Analysis and Structural Equation Modeling Approach. *Medicina (Kaunas)*. 2024;60(3):437. doi: 10.3390/medicina60030437. PMID: 38541163; PMCID: PMC10971936. **Impact Factor 2,4** <https://www.mdpi.com/1648-9144/60/3/437>
2. **Ciurescu CE**, Dima L, Ciurescu V A, Moga M A, Leretter M T, Rusu LC, Tigmeanu CV NEW APPROACHES TO LASER TREATMENT FOR ORAL PERIIMPLANT MUCOSITIS **Romanian Journal of Oral Rehabilitation**; 2024;16(1) DOI: 10.6261/RJOR.2024.1.16.1. **Impact Factor 0,7** <https://rjor.ro/new-approaches-to-laser-treatment-for-oral-peri-implant-mucositis/>
3. **Ciurescu CE**, Gutknecht N, Ciurescu VA, Gheorghiu A, Franzen R, Arweiler NB, Sculean A, Cosgarea R. Two-year outcomes following the adjunctive use of InGaAsP and Er,Cr:YSGG lasers in nonsurgical periodontal therapy in patients with stages III and IV periodontitis. **Impact Factor 2,175** *Quintessence Int.* 2021 Oct 19;52(10):848-857. doi: 10.3290/j.qi.b1702285. PMID: 34235909.
4. **Ciurescu CE**, Cosgarea R, Ciurescu D, Gheorghiu A, Popa D, Franzen R, Arweiler NB, Sculean A, Gutknecht N. Adjunctive use of InGaAsP and Er,Cr:YSGG lasers in nonsurgical periodontal therapy: a randomized controlled clinical study. **Quintessence Int.** 2019;50(6):436-447. doi: 10.3290/j.qi.a42508. PMID: 31111123, **Impact Factor 1,460**

## ARTICOLE CONEXE

1. Laurent R, Ciurescu CE., Bluche LR., Reabilitare orală complexă-o abordare sistematică, *Viața stomatologică*, pag.28, nr. 4/2006.
2. Ciurescu CE, L. Vanweersch, R. Franzen, N. Gutknecht, The antibacterial effect of the combined Er,Cr:YSGG and 940 nm diode laser therapy in treatment of periodontitis: a pilot study, *Lasers in dental science*, 1/2018.
3. Ciurescu CE, Teslaru S, Zetu L., Ciurescu D., Laser assisted periodontal treatment: from bactericidal effect to local modification of the host response, March 2016, DOI:10.1117/12.218932 .
4. Ciurescu CE, Gheorghiu A, Parodontologia azi: cu laser sau fără laser? *Dentalife, Viața Stomatologică* nr. 01/2018, pg. 7.

## BIBLIOGRAFIE

- Abbood N, Präve L, Bozhueyuek KAJ, Bode HB. A Practical Guideline to Engineering Nonribosomal Peptide Synthetases. *Methods Mol Biol.* 2023;2670:219-234. doi: 10.1007/978-1-0716-3214-7\_11. PMID: 37184707.
- Abrahamsson I, Zitzmann NU, Berglundh T, et al.: The mucosal attachment to titanium implants with different surface characteristics: an experimental study in dogs. *J Clin Periodontol.* 2002; 29:448-455.
- Alekshun M N, Levy S B. Molecular mechanisms of antibacterial multidrug resistance. *Cell* 2007; 128: 1037-1050.
- Aoki A, Takasaki A, Pourzarandian A, Mizutani K, Ruwanpura S, Iwasaki K, Noguchi K, Oda S, Watanabe H, Ishikawa I, Izumi Y. Photo-bio-modulation laser strategies in periodontal therapy. *Proceedings of Light-Activated Tissue Regeneration and Therapy II, Springer* 2008: 181–190.
- Araujo MG, Lindhe J. Peri-implant health. *J Periodontol.* 2018 Jun; 89 Suppl 1:S249-S256. doi: 10.1002/JPER.16-0424. PMID: 29926949.
- Bernard CS, Giraud C, Spagnolo J, Bentzmann Sd. In: *Biofilms: the secret story of microbial communities.* Loch C, Simonet M, editors. Norfolk: Caister Academic Press; 2012:129–168.
- Brock M, Bahammam S, Sima C. The Relationships Among Periodontitis, Pneumonia and COVID-19. *Front Oral Health.* 2022 Jan 21;2:801815. doi: 10.3389/froh.2021.801815. PMID: 35128525; PMCID: PMC8813972.
- Cieplik F, Jakubovics NS, Buchalla W, Maisch T, Hellwig E, Al-Ahmad A. Resistance Toward Chlorhexidine in Oral Bacteria - Is There Cause for Concern? *Front Microbiol.* 2019 Mar 22;10:587. doi: 10.3389/fmicb.2019.00587. PMID: 30967854; PMCID: PMC6439480.
- Ciurescu CE, Cosgarea R, Ciurescu D, et al. Adjunctive use of InGaAsP and Er,Cr:YSGG lasers in nonsurgical periodontal therapy: a randomized controlled clinical study. *Quintessence Int* 2019;50:436–447.
- Cochran D. The scientific basis for and clinical experiences with Straumann implants including the ITI Dental Implant System: a consensus report. *Clin Oral Implants Res* 2000; 11(Suppl 1): 33–58.
- Coluzzi DJ, Convissar RA. *Atlas of lasers applications in dentistry.* Quintessence Publ.2007
- Eke PI, Dye BA, Wwi L, Slade Gd, Thornton-Evans GO, Borgnakke WS, Taylor GW, Page RC, Beck JD, Genco RJ (2015). Update on Prevalence of Periodontitis in Adults in the United States: NHANES 2009 to 2012. *J Periodontol;* 86 (5):611-22.



- Hajishengallis G (2014). Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: keystone, pathobionts, and host response. *Trends Immunol.*; 35(1):3-11.
- Hajishengallis G, Chavakis T. Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. *Nat Rev Immunol.* 2021 Jul;21(7):426-440. doi: 10.1038/s41577-020-00488-6. Epub 2021 Jan 28. PMID: 33510490; PMCID: PMC7841384.
- Kakinuma Y, Furihata M, Akiyama T, Arikawa M, Handa T, Katare RG, Sato T. Donepezil, an acetylcholinesterase inhibitor against Alzheimer's dementia, promotes angiogenesis in an ischemic hindlimb model. *J Mol Cell Cardiol.* 2010 Apr;48(4):680-93. doi: 10.1016/j.yjmcc.2009.11.010. Epub 2009 Dec 3. PMID: 19962381.
- Lopez-Castejon G, Brough D. Understanding the mechanism of IL-1 $\beta$  secretion. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2011 Aug;22(4):189-95. doi: 10.1016/j.cytogfr.2011.10.001. Epub 2011 Oct 22. PMID: 22019906; PMCID: PMC3714593.
- Luchian I, Goriuc A, Martu MA, Covasa M. Clindamycin as an Alternative Option in Optimizing Periodontal Therapy. *Antibiotics (Basel).* 2021 Jul 4;10(7):814. doi: 10.3390/antibiotics10070814. PMID: 34356735; PMCID: PMC8300806.
- Mâr u Silvia. Retrospectiva istorică și conceptele actuale în etiopatogenia și clasificarea bolilor parodontale. date din literatură. *Romanian Journal of Medical and Dental Education* 2015; Vol. 4, Issue 2:27-40.
- Mercado FB, Marshall RI, Bartold PM: Inter-relationships between rheumatoid arthritis and periodontal disease. A review. *J Clin Periodontol.* 2003, 30:761-72. 10.1034/j.1600-051x.2003.00371.x
- Meyle J, Chapple I. Molecular aspects of the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol* 2000. 2015 Oct;69(1):7-17. doi: 10.1111/prd.12104. PMID: 26252398.
- Nibali L, Koidou VP, Nieri M, Barbato L, Pagliaro U, Cairo F. Regenerative surgery versus access flap for the treatment of intra-bony periodontal defects: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2020 Jul;47 Suppl 22:320-351. doi: 10.1111/jcpe.13237. PMID: 31860134.
- Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, et al. Periodontitis: Consensus report of work - group 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol* 2018; 89(Suppl 1):S173–S182.
- Sevi S, Fiorini E, Soldo S, Vanoli E. The importance of rational chlorhexidine use. *Br Dent J.* 2024 Mar;236(6):425-426. doi: 10.1038/s41415-024-7243-9. Epub 2024 Mar 22. PMID: 38519654.
- Shrestha J. Zahra F. Cannady P jr., *Antimicrobial Stewardship Stat Pearls Publishing* 2023( 2024 jan), Treasure island Fl.
- Shrestha J. Zahra F. Cannady P jr., *Antimicrobial Stewardship Stat Pearls Publishing* 2023( 2024 jan), Treasure island Fl.

Teles R, Teles F, Frias-Lopez J, Paster B, Haffajee A. Lessons learned and unlearned in periodontal microbiology. *Periodontol 2000*. 2013 Jun;62(1):95-162. doi: 10.1111/prd.12010. PMID: 23574465; PMCID: PMC3912758.

Yuvashree M, Sushmi CB, Yogasri A, Sujitha VB, Hemalatha R. Role of antiseptics and disinfectants in the control of periodontitis: An overview. *International Journal of Applied Dental Sciences*. 2023;9(4):130-133.