

Sklerostin ve Tweak'in Periodontitis Teşhisindeki Rolü

The Role of Sclerostin and Tweak in the Diagnosis of Periodontitis

Ece GÜNER^a(ORCID-0000-0002-2620-5886), Gülay TÜTER^a(ORCID-0000-0002-4264-0829)

^aGazi Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji AD, Ankara, Türkiye

^aGazi University, Faculty of Dentistry, Department of Periodontology, Ankara, Türkiye

ÖZ

Periodontitis multifaktöriyel etiolojisi olan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalık biofilm içerisindeki patojenler tarafından başlatılmaktadır. Hastalık ilerledikten sonra görülen doku yıkımı konağa ait koruyucu ve yıkıcı mekanizmalar arasındaki dengesizlikten kaynaklanır. Periodontal hastalığın teşhisinde kullanılan geleneksel yöntemler, hastalık aktivitesi ve prognozuna ilişkin bilgi vermemektedir. Bu konuda son yıllarda *sklerostin* ve *tümör nekroz faktörü benzeri zayıf apoptoz indükleyicisinin* (TWEAK) inflamasyon ve kemik metabolizması üzerindeki etkileri incelenmeye başlanmıştır. Bu derlemenin amacı, *sklerostin* ve TWEAK'in periodontal hastalık patogenezindeki rolünün değerlendirilmesi ve *sklerostin* ve TWEAK'in periodontal hastalık teşhisi için yararlı birer biyobelirteç olup olmadığının incelenmesidir.

Anahtar kelimeler: Sklerostin, TWEAK, Periodontitis, Dişeti oluğu sıvısı, Tükürük

ABSTRACT

Periodontitis is a chronic inflammatory disease with a multifactorial etiology. The onset of the disease is initiated by pathogens within the biofilm. The tissue destruction seen after the disease progresses is caused by the imbalance between the protective and destructive mechanisms of the host. Traditional methods used in the diagnosis of periodontal disease do not provide information about disease activity and prognosis. In recent years, the effects of *sclerostin* and *tumour necrosis factor-like weak inducer of apoptosis* (TWEAK) in on inflammation and bone metabolism have been studied. The purpose of this review is to evaluate whether *sclerostin* and TWEAK are a useful biomarker for diagnosing periodontal disease.

Key words: Sclerostin, TWEAK, Periodontitis, Gingival crevicular fluid, Saliva

GİRİŞ

Periodontitis; bağ dokusu yıkımı, alveolar kemik kaybı ve devamlı inflamasyonla karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır.¹ Periodontitisin başlaması ve ilerlemesi lokal mikrobiyotaya ve konak immün cevabı dahil birçok etiyojik faktör ve risk faktörü ile ilişkilidir. 2. Hastalığın başlaması belirli patojen bakteriler tarafından gerçekleştirilse de, hastalığın ilerlemesini takiben oluşan doku yıkımı, enfeksiyonla tetiklenen koruyucu ve yıkıcı konak mekanizmaları arasındaki dengesizlik nedeniyle oluşur.³ Periodontitisin ilerlemesinde sitokinler önemli bir rol oynar.² Bakteriyel yan ürünler, dişeti dokularının ilerleyici yıkımından ve diş kaybından sorumlu olan çeşitli sitokinleri, kemokinleri, pro-inflamatuvar mediatörleri aktive eder.⁴ Konak cevabı olarak sitokinler, eikosanoidler, kininler, inflamatuvar mediatörler, kompleman aktivasyon ürünleri ve matris metaloproteinazlar salgılanır.⁵ Periodontal hastalıklarda inflamasyona bağlı görülen kemik kaybının temel nedeninin osteoblast ve osteoklast aktiviteleri arasındaki dengenin, bakteriyel ürünler ve inflamatuvar sitokinler tarafından bozulması olduğu düşünülmektedir.⁶ Diğer inflamatuvar hastalıklara benzer şekilde periodontitiste de, artan proinflamatuvar sitokin seviyesi osteoblast, osteoklast ve osteosit fonksiyonunu etkilemektedir.⁷ Periodontitiste inflamatuvar hücrelerin ürettiği sitokinler koruyucu ve yıkıcı süreçler arasındaki dengiyi bozarak, osteoklastlar tarafından gerçekleştirilen kemik rezorpsiyonunu başlatır.⁸ Periodontitiste diş ve destek dokular arasındaki ataşman kaybı (klinik ataşman kaybı), diş ile destek dokular arasındaki cebin derinleşmesi (cep derinliği) ve / veya radyografik kemik kaybı görülmektedir.^{7,9} Klinik olarak periodontitis teşhisinde plak indeksi, cep derinliği, 10 sondamada kanama, klinik ataşman kaybı 4 ve kemik kaybını değerlendirmek amacıyla radyografiler kullanılmaktadır.^{10,11} Bu klinik ölçümler mevcut hastalık aktivitesi ve durumundan daha çok geçmiş periodontal hastalık hakkında bilgi vermemekte, 12 hastalığın prognozu hakkında güvenilir bir bilgi vermemektedir.¹³ Ayrıca kemik kaybı riski yüksek olan bireyleri tanımlamak için yeterli duyarlılığa sahip değildir.⁴ Bu durum yanlış tanıları, aşırı ya da yetersiz tedavilere neden olabilmektedir.¹⁴ Periodontitisin ideal biyobelirteçleri; periodontal hastalığın varlığını teşhis edebilmeli, hastalığın şiddetini yansıtmalı,

hastalığın tedaviye yanıtını yansıtmalı ve hastalığın prognozunu / ilerleyişini öngörebilmelidir.¹⁵ Literatürde bu amaçla çeşitli biyobelirteçler üzerinde çalışmalar yapıldığı görülmektedir.

Periodontitis Teşhisinde Oral Sıvıların Kullanımı

Oral biyolojik sıvılardaki hastalık ile ilişkili biyobelirteçler; risk sınıflandırmasına, prognozun belirlenmesine, hastalığın erken tespitine, tedavi planlamasına, tedavi yanıtının tahmin edilmesine yardımcı olabilir.¹⁴ Dişeti oluğu sıvısı (DOS), konağa ait enzimler ve bunların inhibitörleri, inflamatuvar mediatörler gibi çok çeşitli hücrel ve biyokimyasal faktörleri ve ayrıca periodontitiste tanıl ve prognostik faktörler olarak değer bulan doku yıkım ürünlerini içerir.³ Bu nedene, periodontal hastalığın başlangıcı ve ilerlemesi ile ilişkili DOS'ta bulunan mikrobiyal ve konak etkileşimlerini ölçen metabolik analizler; prognostik ve terapötik belirteçlerin keşfedilmesi için potansiyele sahiptir.¹⁶ Dişeti oluğu sıvısı toplanması minimal invaziv bir yöntemdir ve örnek alınan bölgeye özgü bilgi verir.¹⁷

Bunun yanında tükürük de, periodontitis teşhisi için uygun bir biyolojik sıvıdır. Tükürük; lokal olarak üretilen proteinleri, DNA ve mRNA gibi genetik / genomik biyobelirteçleri, konaktan ve bakterilerden kaynaklanan çeşitli metabolitleri içerir.¹⁵ Tükürük toplanması güvenli, invaziv olmayan bir işlemdir ve 15 DOS'a göre daha fazla hacimde toplanma imkanı sunar.¹⁸

Sklerostin

Alveolar kemik *osteositleri* SOST geni tarafından kodlanan *sklerostini* salgılamaktadır.¹⁹ Sklerostin güçlü bir kemik oluşum inhibitörü ve kemik rezorpsiyonu düzenleyicisidir. Kanonik *Wnt* sinyali *osteoblast maturasyonu*, *osteoblast* ve *osteosit* yaşayabilirliğini destekler ve *osteosit* ve *osteoblastlardaki osteoprotegerin* ekspresyonunu artırarak *osteoklast* oluşumunu engeller.²⁰ Sklerostin kanonik *Wnt* sinyal yolunun antagonisti olarak davranır.²¹ Bu nedenle *osteoblastların* farklılaşması ve aktivasyonunu olumsuz yönde etkiler.¹⁹ Sklerostin nükleer faktör kb *ligandının reseptör aktivatör ligandı* (RANKL) salgılanmasını ve RANKL/OPG oranını artırarak *osteoklastogenezi* etkilemektedir.²¹ Sklerostin kemik oluşumunun güçlü bir negatif düzenleyicisidir ve

Gönderilme Tarihi/Received: 6 Nisan, 2022

Kabul Tarihi/Accepted: 27 Şubat, 2023

Yayınlanma Tarihi/Published: 27 Nisan, 2023

Atf Bilgisi/Cite this article as: Güner E, Tüter G. Sklerostin ve Tweak'in Periodontitis Teşhisindeki Rolü. Selcuk Dent J 2023;10(1):130-133 Doi: 10.15311/ selcukdentj.1099163

Sorumlu yazar/Corresponding Author: Ece GÜNER

E-mail: gunerece14@gmail.com

Doi: 10.15311/ selcukdentj.1099163

iskelet üzerine gelen kuvvetlere karşı verilen anabolik yanıt için kritik bir mediatördür.²⁰

TWEAK

Tümör nekroz faktör zayıf apoptoz indükleyicisi (TWEAK), TNF (tümör nekroz faktör) ligand süper ailesinin bir üyesidir. TWEAK ve reseptörü fibroblast büyüme faktörü indükleyicisi (Fn14), inflamasyon ve doku yaralanmalarında birçok hücre tarafından salgılanmaktadır. TWEAK osteoblast ve osteoklast sağ kalımı ile proliferasyonunun düzenlenmesi yoluyla kemiğin yeniden yapılanmasında önemli bir role sahiptir.²³ Yapılan çalışmalar TWEAK'ın osteoblast farklılaşması ve osteogenez için negatif bir regülatör olabileceğini göstermiştir.²⁴ Ayrıca TWEAK, sklerostinin protein ve mRNA seviyelerini doza bağlı şekilde arttırmakta²⁴ ve sklerostin salınımını düzenleyerek kemik üzerinde anti-anabolik etki göstermektedir.²⁵

Periodontitis ve sklerostin ilişkisi

DeneySEL periodontitis çalışmalarında, artmış sklerostin seviyesinin periodontitiste gözlenen kemik kaybıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir.^{26,27} Bunu destekleyen başka bir deneySEL periodontitis çalışmasında sklerostin antikorunu uygulaması ile alveolar kemik iyileşmesinin arttığı gözlenmiştir.¹² Ayrıca sklerostin geni olmayan farelerde, kontrol grubuna göre periodontitisteki alveolar kemik kaybı daha az bulunmuştur.²⁸

Periodontitis hastalarından alınan dişeti biyopsilerinin incelendiği bir çalışmada; periodontitis hastalarının sklerostin seviyesi, periodontal olarak sağlıklı bireylere göre daha yüksek bulunmuştur.²⁹ Benzer şekilde tip 2 diyabetli ve/veya sigara içen periodontitis hastalarının dişeti dokularında sklerostin seviyesinin arttığı gözlenmiştir. Sklerostin osteoblastogenezin aşağı yönlü regülasyonuna kritik olarak katkı sağlamaktadır.³⁰ Başka bir çalışmada periodontitis hastalarının dişeti biyopsilerinde ve serum örneklerinde, sağlıklı bireylere göre daha yüksek seviyede sklerostin bulunmuştur.³¹ Pinho ve ark. menopoz sonrası kadınlarda serumdaki sklerostin seviyesi ve periodontal hastalık insidansının daha yüksek olduğunu tespit etmiştir.³² DOS'taki sklerostin seviyelerinin değerlendirildiği çalışmalarda sağlıklı bireylere göre periodontitis hastalarının DOS örneklerindeki sklerostin seviyesi daha yüksek bulunmuştur.^{13,33} Cerrahi olmayan periodontal tedavinin DOS ve tükürükteki sklerostin seviyesi üzerine etkisi de incelenmiştir. Ballı ve ark. periodontitis hastalarının DOS'taki sklerostin seviyesinin, sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğunu tespit etmiştir. Aynı çalışmada periodontitis hastalarına cerrahi olmayan periodontal tedavi uygulanmış ve tedaviden 6 hafta sonra DOS örnekleri tekrar alınmıştır. Cerrahi olmayan periodontal tedavi sonucunda periodontitis hastalarının DOS'taki sklerostin seviyesinin azaldığı gözlenmiştir.³⁴ Buna karşın başka bir çalışmada tükürükteki sklerostin seviyesinin periodontitis hastaları ve sağlıklı bireyler arasında farklılık göstermediği ve cerrahi olmayan periodontal tedavinin periodontitis hastalarının tükürük sklerostin seviyesini etkilemediği gösterilmiştir.³⁵ DOS örneklerinde sklerostin seviyesinin değerlendirildiği başka bir çalışmada; periodontitis hastalarının DOS örneklerinde sklerostin seviyesi sağlıklı bireylere göre daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca DOS'daki sklerostin seviyesi ile cep derinliği, klinik ataşman kaybı, kanama indeksi arasında güçlü pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu çalışmada cerrahi olmayan periodontal tedavi ile cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek olarak diode lazer kullanımının DOS sklerostin seviyesine etkisi de değerlendirilmiş olup, tedaviden 3 ay sonra her iki grupta da DOS sklerostin seviyesi azalmıştır. Cerrahi olmayan periodontal tedavi ile diode lazer kullanımında sadece cerrahi olmayan periodontal tedaviye göre DOS sklerostin seviyesinde daha belirgin bir azalma gözlenmiştir.³⁶

Periodontitis ve TWEAK ilişkisi

Periodontitiste TWEAK mononükleer lökositler tarafından salgılanmaktadır. İnsan dişeti fibroblast hücreleri TWEAK stimülasyonu ile doza bağlı olarak TWEAK reseptörü olan Fn14 salgılamaktadır.³⁷ Periodontitis hastalarından alınan dişeti doku örneklerindeki TWEAK seviyesi, periodontal olarak sağlıklı bireylere göre daha yüksek bulunmuştur.³⁸ TWEAK'ın serumdaki seviyesinin sağlıklı bireyler, periodontitis hastaları ve tip 2 diyabeti olan periodontitis hastalarında karşılaştırıldığı bir çalışmada; serumdaki TWEAK seviyesi sağlıklı bireylerde en yüksek, diyabeti olan

periodontitis hastalarında en düşük bulunmuştur.³⁹ Periodontitis hastalarının doku ve serum örneklerindeki TWEAK seviyelerinin değerlendirildiği çalışmaların sonuçları çelişmektedir. Acharya ve arkadaşlarının³⁹ çalışmasının aksine periodontitisli hastaların serum TWEAK seviyelerinin sağlıklı bireylere göre yüksek olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Kronik migreni olan şiddetli periodontitis hastalarında serum TWEAK seviyesinin arttığı gözlenmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre; periodontal inflamasyonun klinik göstergeleri olan periodontal inflame yüzey alanı (PIYA), periodontal cep derinliği ve klinik ataşman kaybı ile serum TWEAK seviyesi arasında pozitif korelasyon bulunmuştur.⁴⁰ Panezai ve ark. yaptıkları çalışmada romatoid artiriti olan periodontitis hastalarının serumdaki TWEAK seviyelerinin romatoid artiriti olan periodontal olarak sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur.⁴¹ Panezai ve arkadaşlarının yaptıkları başka bir çalışmada sondlamada kanama, periodontal cep derinliği ≥ 5 mm ve marjinal kemik kaybı parametreleri ile serum TWEAK seviyesinin negatif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir.⁴² Leira ve arkadaşlarının⁴⁰ tersine, Panezai ve arkadaşları serum TWEAK seviyesi ile periodontal parametreler arasında negatif bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur.

Başka bir çalışmada ise TWEAK ve peri-implantitis ilişkisi değerlendirilmiştir. Bu çalışmada periodontitis ve peri-implantitis hastalarının DOS ve peri-implant oluk sıvısındaki sklerostin ve TWEAK seviyeleri birlikte incelenmiştir. Çalışma sonuçlarına göre; sklerostinin peri-implantitis hastalarında, peri-implant sağlıklı bireylere göre daha yüksek seviyede olduğu, TWEAK'ın hem peri-implantitis hem de periodontitis hastalarında periodontal olarak sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir.⁴³ Cerrahi olmayan periodontal tedavi ve cerrahi olmayan periodontal tedavi ile birlikte diode lazer kullanımının DOS sklerostin ve TWEAK seviyeleri üzerindeki etkisinin değerlendirildiği çalışmada; periodontitis hastalarında tedaviden 3 ay sonra her iki tedavi grubunda da sklerostin ve TWEAK seviyeleri anlamlı düzeyde azalmış ancak gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.⁴⁴

SONUÇ

Periodontitis diş destekleyen alveolar kemiğin ilerleyici yıkımı ve sonucunda diş kaybı ile karakterize inflamatuvar bir hastalıktır. Periodontitis mikrobiyal atağa karşı konağın immün cevabı arasındaki dengenin bozulmasıyla gerçekleşmekte ve salgılanan sitokinler konakta doku yıkımına neden olmaktadır. Periodontitis diş ve destekleyici dokular dışında çığneme ve konuşma fonksiyonunu, ayrıca estetiği de olumsuz yönde etkileyerek bireylerin yaşam kalitelerini düşürür. Periodontal hastalıkların teşhisinde kullanılan biyobelirteçler ile hastalık riskinin değerlendirilmesi, erken teşhis ve daha doğru tedavi yaklaşımı elde edilebilir. Tükürük ve DOS periodontal hastalık değerlendirilmesinde oldukça yararlı biyobelirteçler içermektedir. Güncel bilgiler ışığında periodontitiste inflamatuvar kemik yıkımında rol oynadığı düşünülen sklerostin ve TWEAK'ın tükürük ve DOS seviyelerinin periodontal hastalıkların teşhisinde ve periodontal durumun değerlendirilmesinde kullanılabileceği söylenebilir.

Değerlendirme / Peer-Review

İki Dış Hakem / Çift Taraflı Körleme

Etik Beyan / Ethical statement

Bu çalışmanın hazırlanma sürecinde bilimsel ve etik ilkelere uyulduğu ve yararlanılan tüm çalışmaların kaynakçada belirtildiği beyan olunur.

It is declared that during the preparation process of this study, scientific and ethical principles were followed and all the studies benefited are stated in the bibliography.

Benzerlik Taraması / Similarity scan

Yapıldı - ithenticate

Etik Bildirim / Ethical statement

ethic.selcukdentaljournal@hotmail.com

Telif Hakkı & Lisans / Copyright & License

Yazarlar dergide yayınlanan çalışmalarının telif hakkına sahiptirler ve çalışmaları CC BY-NC 4.0 lisansı altında yayımlanmaktadır.

Finansman / Grant Support

Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadığını beyan etmiştir. | The authors declared that this study has received no financial support.

Çıkar Çatışması / Conflict of Interest

Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir. | The authors have no conflict of interest to declare.

Yazar Katkıları / Author Contributions

Çalışmanın Tasarlanması | Design of Study: EG (%50), GT (%50)

Veri Toplanması | Data Acquisition: EG (%60), GT (%40)

Veri Analizi | Data Analysis: EG (%60), GT (%40)

Makalenin Yazımı | Writing up: EG (%60), GT (%40)

Makale Gönderimi ve Revizyonu | Submission and Revision: EG (%70), GT (%30)

KAYNAKLAR

1. Miller CS, King Jr CP, Langub MC, Kryscio RJ, Thomas MV. Salivary biomarkers of existing periodontal disease: a cross-sectional study. *J Am Dent Assoc* 2006;137(3):322-329.
2. Pan W, Wang Q, Chen Q. The cytokine network involved in the host immune response to periodontitis. *Int J Oral Sci* 2019;11(3):1-13.
3. Almeahmadi AH, Alghamdi F. Biomarkers of alveolar bone resorption in gingival crevicular fluid: a systematic review. *Arch Oral Biol*. 2018;93:12-21.
4. Shazam H, Shaikh F, Hussain Z. Bone turnover markers in chronic periodontitis: a literature review. *Cureus*. 2020;12(1).
5. Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol* 2000. 1997;14(1):9-11.
6. Cekici A, Kantarci A, Hasturk H, Van Dyke TE. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol* 2000. 2014;64(1):57-80.
7. Zhou M, Li S, Pathak JL. Pro-inflammatory cytokines and osteocytes. *Curr Osteoporos Rep*. 2019;17(3):97-104.
8. Hienz SA, Paliwal S, Ivanovski S. Mechanisms of bone resorption in periodontitis. *J Immunol Res*. 2015;2015.
9. Champagne CM, Buchanan W, Reddy MS, Preisser JS, Beck JD, Offenbacher S. Potential for gingival crevice fluid measures as predictors of risk for periodontal diseases. *Periodontol* 2000. 2003;31(1):167-180.
10. Kinney JS, Ramseier CA, Giannobile WV. Oral fluid-based biomarkers of alveolar bone loss in periodontitis. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1098:230.
11. AlRowis R, AlMoharib HS, AlMubarak A, Bhaskardoss J, Preethanath R, Anil S. Oral fluid-based biomarkers in periodontal disease-Part 2. Gingival crevicular fluid. *J Int Oral Health*. 2014;6(5):126.
12. Taut AD, Jin Q, Chung JH, et al. Sclerostin antibody stimulates bone regeneration after experimental periodontitis. *J Bone Miner Res*. 2013;28(11):2347-2356.
13. Chatzopoulos GS, Mansky KC, Lunos S, Costalonga M, Wolff LF. Sclerostin and WNT-5a gingival protein levels in chronic periodontitis and health. *J Periodontol Res*. 2019;54(5):555-565
14. Slot DE, De Geest S, van der Weijden FA, Quirynen M. Treatment of oral malodour. Medium-term efficacy of mechanical and/or chemical agents: a systematic review. *J Clin Periodontol*. 2015;42:S303-S316.
15. Ji S, Choi Y. Point-of-care diagnosis of periodontitis using saliva: technically feasible but still a challenge. *Front Cell Infect Microbiol*. 2015;5:65.
16. Barros SP, Williams R, Offenbacher S, Morelli T. Gingival crevicular fluid as a source of biomarkers for periodontitis. *Periodontol* 2000. 2016;70(1):53-64.
17. Donos N. The periodontal pocket. *Periodontol* 2000. 2018;76(1):7-15.
18. Jaedicke KM, Preshaw PM, Taylor JJ. Salivary cytokines as biomarkers of periodontal diseases. *Periodontol* 2000. 2016;70(1):164-183.
19. de Vries TJ, Huesa C. The Osteocyte as a Novel Key Player in Understanding Periodontitis Through its Expression of RANKL and Sclerostin: a Review. *Curr Osteoporos Rep*. 2019;17(3):116-121.
20. Delgado-Calle J, Sato AY, Bellido T. Role and mechanism of action of sclerostin in bone. *Bone*. 2017;96:29-37.
21. Holdsworth G, Roberts SJ, Ke HZ. Novel actions of sclerostin on bone. *J Mol Endocrinol*. 2019;62(2):R167-R185.
22. Campbell S, Michaelson J, Burkly L, Putterman C. The role of TWEAK/Fn14 in the pathogenesis of inflammation and systemic autoimmunity. *Front Biosci*. 2004;9(1):2273-2284.
23. Du Y-Y, Zhao Y-X, Liu Y-P, Liu W, Wang M-M, Yuan C-M. Regulatory Tweak/Fn14 signaling pathway as a potent target for controlling bone loss. *Biomed Pharmacother*. 2015;70:170-173.
24. Findlay DM, Atkins GJ. TWEAK and TNF regulation of sclerostin: a novel pathway for the regulation of bone remodelling. *Adv Exp Med Biol*. 2011;691:337-48.
25. Vincent C, Findlay DM, Welldon KJ, et al. Pro-inflammatory cytokines TNF-related weak inducer of apoptosis (TWEAK) and TNF α induce the mitogen-activated protein kinase (MAPK)-dependent expression of sclerostin in human osteoblasts. *J Bone Miner Res*. 2009;24(8):1434-1449.
26. Kim JH, Lee DE, Cha JH, Bak EJ, Yoo YJ. Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand and sclerostin expression in osteocytes of alveolar bone in rats with ligature-induced periodontitis. *J Periodontol*. 2014;85(11):e370-e378.
27. Kim J, Lee D, Woo G, Cha J, Bak E, Yoo Y. Osteocytic sclerostin expression in alveolar bone in diabetic rats with ligature induced-periodontitis. *J Periodontol*. 2015;86(8):1005-1011.
28. Yang X, Han X, Shu R, et al. Effect of sclerostin removal in vivo on experimental periodontitis in mice. *J Oral Biosci*. 2016;58(2):271-276.
29. Sankardas PA, Lavu V, Lakakula BV, Rao SR. Differential expression of periostin, sclerostin, receptor activator of nuclear factor- κ B, and receptor activator of nuclear factor- κ B ligand genes in severe chronic periodontitis. *J Investig Clin Dent*. 2019;10(1):e12369.
30. Miranda TS, Napimoga MH, Feres M, et al. Antagonists of Wnt/ β -catenin signalling in the periodontitis associated with type 2 diabetes and smoking. *J Clin Periodontol*. 2018;45(3):293-302.
31. Napimoga MH, Nametala C, da Silva FL, et al. Involvement of the Wnt- β -catenin signalling antagonists, sclerostin and dickkopf-related protein 1, in chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2014;41(6):550-557.
32. Fattori V, Pinho-Ribeiro FA, Staurengo-Ferrari L, et al. The specialised pro-resolving lipid mediator maresin 1 reduces inflammatory pain with a long-lasting analgesic effect. *Br J Pharmacol*. 2019;176(11):1728-1744.
33. Rezaei Esfahrood Z, Yadegari Z, Veysari SK, Kadkhodazadeh M. Gingival crevicular fluid levels of sclerostin in chronic periodontitis and healthy subjects. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2018;44(6):289-292.
34. Balli U, Aydogdu A, Dede FO, Turer CC, Guven B. Gingival crevicular fluid levels of sclerostin, osteoprotegerin, and receptor activator of nuclear factor- κ B ligand in periodontitis. *J Periodontol*. 2015;86(12):1396-1404.
35. Beiler TF, de Mello Neto JM, Alves JC, Hamlet S, Ipe D, da Silva Figueredo CM. Impact of non-surgical periodontal treatment on salivary expression of cytokines related to bone metabolism. *Odontology*. 2020:1-7.
36. Pai BJ, Krishnan NR, Walveker A, et al. Comparative evaluation of sclerostin levels in gingival crevicular fluid in the treatment of chronic periodontitis patients using diode laser as an adjunct to scaling and root planing: A clinico-biochemical study. *Contemp Clin Dent*. 2021;12(3):276.
37. Hosokawa Y, Hosokawa I, Ozaki K, Nakae H, Matsuo T. Proinflammatory effects of tumour necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) on human gingival fibroblasts. *Clin Exp Immunol*. 2006;146(3):540-549.
38. Kataria N, Bartold P, Dharmapatri A, Atkins G, Holding C, Haynes D. Expression of tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) and its receptor, fibroblast growth factor-inducible 14 protein (Fn14), in healthy tissues and in tissues affected by periodontitis. *J Periodontol Res*. 2010;45(4):564-573.
39. Acharya AB, Chandrashekar A, Acharya S, Shettar L, Thakur S. Serum sTWEAK levels in chronic periodontitis and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(2):1609-1613.
40. Leira Y, Ameijeira P, Domínguez C, et al. Severe periodontitis is linked with increased peripheral levels of sTWEAK and PTX3 in chronic migraineurs. *Clin Oral Investig*. 2020;24(2):597-606.
41. Panezai J, Ali A, Ghaffar A, et al. Upregulation of circulating inflammatory biomarkers under the influence of periodontal disease in rheumatoid arthritis patients. *Cytokine*. 2020;131:155117.
42. Panezai J, Ghaffar A, Altamash M, Sundqvist K-G, Engström P-E, Larsson A. Correlation of serum cytokines, chemokines, growth factors and enzymes with periodontal disease parameters. *PLoS one*. 2017;12(11):e0188945.
43. Yakar N, Guncu GN, Akman AC, Pinar A, Karabulut E, Nohutcu RM. Evaluation of gingival crevicular fluid and peri-implant crevicular fluid levels of sclerostin, TWEAK, RANKL and OPG. *Cytokine*. 2019;113:433-439.
44. Gur AT, Guncu GN, Akman AC, Pinar A, Karabulut E, Nohutcu RM. Evaluation of GCF IL-17, IL-10, TWEAK and sclerostin levels after SRP and adjunctive use of diode laser application in periodontitis patients. *J Periodontol*. 2022;93(8):1161-1172