



T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ

DİYABETİK RATLARDA OLUŞTURULAN DENEYSEL PERİODONTİTİS MODELİNDE
KEMİK REZORPSİYONU ÜZERİNE SİSTEMİK OLARAK ALINAN BORUN ETKİSİNİN
HİSTOPATOLOJİK VE HİSTOMORFOMETRİK AÇIDAN ARAŞTIRILMASI

HATİCE BALCI YÜCE

DOKTORA TEZİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI
2012

DİYABETİK RATLARDA OLUŞTURULAN DENEYSEL PERİODONTİTİS
MODELİNDE KEMİK REZORPSİYONU ÜZERİNE SİSTEMİK OLARAK ALINAN
BORUN ETKİSİNİN HİSTOPATOLOJİK VE HİSTOMORFOMETRİK AÇIDAN
ARAŞTIRILMASI

HATİCE BALCI YÜCE

DOKTORA TEZİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

2012

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DİYABETİK RATLARDA OLUŞTURULAN DENEYSEL
PERİODONTİTİS MODELİNDE KEMİK REZORPSİYONU ÜZERİNE
SİSTEMİK OLARAK ALINAN BORUN ETKİSİNİN
HİSTOPATOLOJİK VE HİSTOMORFOMETRİK AÇIDAN
ARAŞTIRILMASI

HATİCE BALCI YÜCE

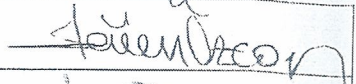




DOKTORA TEZİ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
DOÇ.DR. HÜLYA TOKER

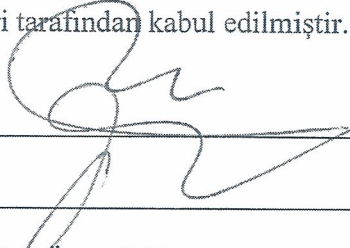
SİVAS
2012

Bu çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Periodontoloji Anabilim Dalı'nda doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan	Prof. Dr. Gönen ÖZCAN	
Üye	Prof. Dr. Fahrettin GÖZE	
Üye	Prof. Dr. Hasan YELER	
Üye	Doç. Dr. Hülya TOKER	
Üye	Yrd. Doç. Dr. Aysun AKPINAR	

ONAY

Bu tez çalışması, 28/11/2012 tarihinde Enstitü Yönetim Kurulu tarafından belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.


Prof. Dr. Ömer POYRAZ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRÜ

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 24.09.2008 tarihli ve 007 sayılı toplantısında kabul edilen Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzu adlı yönergeye göre hazırlanmıştır.

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı diyabetik ratlarda oluşturulan deneysel periodontitis modelinde sistemik olarak alınan borik asidin alveoler kemik kaybı üzerine etkilerinin histopatolojik ve morfometrik açıdan araştırılmasıdır.

Materyal metot: 44 Wistar ratı 6 deney grubuna ayrıldı: ligatürsüz kontrol (K,n=6) grubu; ligatürlü kontrol (LP,n=6) grubu; diyabet (DM,n=8) grubu; diyabet ve periodontitis (DM+LP,n=8) grubu; Diyabet, periodontitis ve 15 mg/kg/15 gün borik asit (BA15,n=8) grubu; Diyabet, periodontitis ve 30 mg/kg/15 gün borik asit (BA30, n=8) grubu. Diyabet 60mg/kg streptozotosinin tek doz intraperitoneal uygulanması ile oluşturuldu. Deneysel periodontitis oluşturmak amacıyla ratların sağ alt birinci molar dişlerin gingival marjinlerine 4/0 ipek ligatürler yerleştirildi. 15 günün sonunda ratlar sakrifiye edildi. Alveol kemik kaybı steromikroskopta mine-sement sınırı ile alveol kret tepesi arasındaki mesafe olarak ölçüldü (25x). Dişeti homojenatlarında TNF- α seviyeleri Elisa ile belirlendi. Serum kalsiyum ve magnezyum seviyeleri ölçüldü. Histopatolojik olarak enflamatuvar hücre infiltrasyonu, fibrozis, osteoklast sayısı ve osteoblastik aktivite değerlendirildi.

Bulgular: 15 günün sonunda DM+LP grubunda alveoler kemik kaybı diğer gruplara oranla anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0.05$). LP grubunda alveoler kemik kaybı BA15 ve BA30 gruplarına oranla anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p<0.05$). BA30 grubunda osteoblastik aktivite DM, LP ve DM+LP gruplarına oranla anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0.05$). Ayrıca kontrol ve DM grubunda enflamatuvar hücre infiltratı diğer gruplardan anlamlı düzeyde düşük bulunurken DM+LP grubunda diğer gruplardan anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0.05$). Dişeti homojenatı TNF- α düzeyleri ve serum kalsiyum ve magnezyum seviyeleri arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).

Sonuçlar: Bu çalışmanın sınırları dahilinde sistemik olarak alınan borik asidin diyabetik rat modelinde alveoler kemik kaybını azaltabileceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Deneysel diyabet, Deneysel periodontitis, Borik asit.

ABSTRACT

Aim: The purpose of this study was to evaluate the morphometric and histopathological changes associated with experimental periodontitis in diabetic rats in response to systemic administration of boric acid.

Methods: 44 Wistar rats were divided into six experimental groups: non-ligated (NL) group; ligature only (L) group; Streptozotocin only (STZ) group; STZ and ligature (STZ+L) group and, systemic administration of boric acid and ligature (15, and 30 mg/kg body weight per day, respectively) (BA15 and BA30 groups). Diabetes mellitus was induced by 60 mg/kg streptozotocin. 4/0 silk ligatures were placed at the gingival margin of lower first molars of mandibular quadrant. The study duration was 15 days and the animals were sacrificed at the end of this period. Changes in alveolar bone levels were clinically measured as the distance from cemento-enamel junction to the alveolar bone crest with a stereomicroscope (x25). Tissues were histopathologically examined to assess the differences of fibrosis, osteoclast numbers, osteoblastic activity and inflammatory cell infiltration among the study groups. ELISA TNF- α levels in gingival homogenates and serum calcium and magnesium levels were evaluated.

Results: At the end of 15 days, the alveolar bone loss was significantly higher in the STZ+L group compared to the other groups ($p < 0.05$). Also, the alveolar bone losses in the all BA groups were significantly lower than the STZ+L group ($p < 0.05$). There is no significant difference in alveolar bone loss between L and BA groups. The osteoblastic activity in the BA30 group was significantly higher than those of the NL, STZ and STZ+L groups ($p < 0.05$). Inflammatory cell infiltration was significantly lower in NL and STZ groups and significantly higher in STZ+L group than the other groups ($p < 0.05$). The differences in TNF- α levels in gingival homogenates and serum calcium and magnesium levels were insignificant ($p > 0.05$).

Conclusion: Within the limits of this study, it can be suggested that BA, when administered systemically, may prevent alveolar bone loss in the diabetic rat model.

Key words: Experimental diabetes, Experimental Periodontitis, Boric acid.

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince beni destekleyip, bilgi ve tecrübelerini paylaşan sevgili hocam Doç. Dr. Hülya TOKER'e;

Doktora eğitimim süresince yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Aysun AKPINAR, Yrd. Doç. Dr. Hakan ÖZDEMİR, Yrd. Doç. Dr. Vildan BOSTANCI ve Doç Dr. Hakan DEVELİOĞLU'na;

Tez çalışmamda biyokimyasal analizlerde yardımlarını sunan Doç. Dr. Yavuz SİLİĞ ve Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD'na;

Tez çalışmamda patolojik değerlendirmelerde yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Fahrettin GÖZE'ye;

Tez çalışmamda Elisa analizlerini gerçekleştiren Prof. Dr. Ömer POYRAZ'a;

Tez çalışmamı maddi olarak destekleyen Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı'na;

Doktoram süresince bana sıcak ve samimi bir ortam sunan sevgili Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji ailesine;

Beni yetiştiren, bugün olduğum insan olmamı sağlayan aileme;

Her zaman yanımda olup sevincimi, üzüntümü benimle paylaşan sevgili eşim Fatih YÜCE'ye

Ve ayrıca tüm çalışma arkadaşlarıma

Teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	IV
ABSTRACT.....	V
TEŞEKKÜR.....	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	IX
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	X
KISALTMALAR DİZİNİ.....	XI
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 Periodontal Hastalık.....	4
2.1.1 Deneysel Periodontitis Modelleri.....	6
2.1.2 TNF- α	7
2.2 Diabetes Mellitus.....	13
2.2.1 Tip 1 Diyabet.....	14
2.2.2 Tip 2 Diyabet.....	15
2.2.3 Gestasyonel Diyabet.....	15
2.2.4 Diyabetin Tanısı.....	16
2.2.5 Diyabet ve Periodontitis.....	17
2.2.6 Deneysel Diyabet Modeli	22
2.3 Borik Asit	24
3.MATERYAL METOT.....	32
3.1 Deneysel Diyabet Oluşturulması.....	32
3.2 Deneysel Periodontitis Oluşturulması	32
3.3 Borik Asit	33

3.4 Sakrifikasyon	33
3.5 Kan Kalsiyum ve Magnezyum Seviyelerinin Belirlenmesi	33
3.6 Dişeti Biyopsilerinin Biyokimyasal Analizi	33
3.7 ELISA Prosedürü	34
3.8 Morfometrik Değerlendirme	34
3.9 Histopatolojik İşlemler.....	34
3.10 İstatistiksel Değerlendirme	35
4.BULGULAR.....	36
4.1 Morfometrik Ölçümler	36
4.2 Histopatolojik Değerlendirme	38
4.3 Biyokimyasal Analizler	44
5.TARTIŞMA.....	46
Sonuç ve Öneriler	52
KAYNAKÇA.....	53
ÖZGEÇMİŞ	63

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: *TNF, TNF reseptörü ve bağlandığı proteinler arasındaki ilişkinin şematik gösterimi*

Şekil 2: *TNF reseptör aracılı hücresel yanıtların şematik gösterimi*

Şekil 3: *Diyabette periodontal kemik kaybına yol açan diyabetik komplikasyon mekanizmalarının şematik gösterimi*

Şekil 4: *Diyabet ve alveoler kemik kaybı arasındaki ilişkinin şematik gösterimi*

Şekil 5: *Borik asidin oda koşullarındaki görüntüsü ve molekül formülü*

Şekil 6: *Ratlarda sağ mandibuler birinci molar dişlerine yerleştirilen 4/0 ipek ligatür*

Şekil 7: *Gruplara ait alt sağ 1. molar dişlerin stereomikroskop görüntüsü*

Şekil 8: *Gruplarda alveoler kemik kaybı ortalamaları*

Şekil 9: *Gruplarda enflamatuvar hücre infiltratı dağılımı*

Şekil 10: *Histolojik kesitlerde enflamasyon görüntüsü*

Şekil 11: *Gruplarda osteoklast sayısı dağılımı*

Şekil 12: *Gruplarda osteoblastik aktivite dağılımı*

Şekil 13: *Histolojik kesitlerde gruplara ait osteoblastik aktivite ve osteoblast hücrelerinin görüntüsü*

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1: *Deney hayvanlarından elde edilen LD50 değerlerine göre maddelerin toksisite dereceleri*

Çizelge 2: *Dişeti TNF- α , serum Ca ve Mg seviyeleri ortalamaları*

KISALTMALAR DİZİNİ

IL: İnterlökin

TNF: Tümör nekroz faktör

HbA1c: Hemoglobin A1c

AAP: Amerikan Periodontoloji Derneği

LT: Lenfotoksin

TNF-R: Tümör nekroz faktör reseptörü

TRADD: Tümör nekroz faktör reseptörle ilişkili ölü alan

TRAF: Tümör nekroz faktör reseptörle ilişkili faktör

sTNF: Çözünür tümör nekroz faktör

mTNF: Membrana bağlı tümör nekroz faktör

TACE: Tümör nekroz faktör dönüştürücü enzim

DOS: Dişeti oluğu sıvısı

MMP: Matriks metalloproteinaz

RANKL: Nükleer faktör kappa B'nin reseptör aktivatör bağlayıcısı

TRAP: Tartrat dirençli asit fosfataz

M-CSF: Makrofaj koloni stimulan faktör

ODF: Osteoklast farklılaşma faktörü

MCP: Monosit kemoatraktan protein

CRP: C reaktif protein

Th1: T helper 1 hücresi

iNOS: indüklenebilir nitrik oksit sentetaz

ADA: Amerikan Diyabet Derneği

HLA: İnsan lökosit antijen
Hs-CRP: Yüksek duyarlılıklı C reaktif protein
AGE: İleri derecede şekerlenmiş son ürün
PGE2: Prostaglandin E2
STZ: Streptozotosin
BA: Borik asit
NAD: Nikotinamid adenin dinükleotit
NADP: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
LOAEL: Yan etki gözlenen en düşük doz
NOAEL: Yan etki gözlenmeyen en yüksek doz
Ca: Kalsiyum
Mg: Magnezyum
BMP: Kemik morfojenik protein
DM: Diabetes mellitus
LP: Ligatürle oluşturulmuş periodontitis
H-E: Hematoksilen eozin
IFN: İnterferon

1. GİRİŞ

Periodontitis bakteri ve bakteri ürünlerinin direkt veya indirekt mekanizmalarla akut ve/veya kronik bir seyir göstererek diş destek dokularında kayba neden olduğu aktif ve pasif dönemlerin izlenebildiği enflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanmaktadır [1, 2]. Diş yüzeyinde mikrobiyal dental plak birikimi ve sonrasında dental plağın biyofilm olarak organize olmasıyla başlayan enfeksiyöz süreç periodontal savunma ve yıkım mekanizmaları arasında dengesizliğe yol açar ve periodontal bağ doku ve alveoler kemikte yıkım meydana gelir[3].

Biyofilm belirli anaerobik bakterilerden oluşur ve bu bakteri türleri lokal ve sistemik immün ve enflamatuvar yanıtı tetikler [4, 5]. Bu sürecin gerçekleşmesi için bakterilere gereksinim olmasına rağmen sadece bakteri varlığı yeterli değildir, bakterilere karşı gelişen konak yanıtının periodontal hastalıkta önemli bir rol aldığı bilinmektedir [6, 7]. Periodontal patojenler ve konak arasındaki bu etkileşim periodontal enflamasyonun ilerlemesi ve çoğalmasından sorumludur [8].

Gingival dokular ve kemik şekillenmesi ve sonrasında oluşabilecek periodontal kemik kaybı ile ilişkili dengeyi sağlayan iki önemli yol vardır. Bu yollardan birincisi fizyolojik kemik şekillenmesi süresince kemik yapımı ve yıkımını düzenleyen osteoblast ve bağ doku arasındaki etkileşimlerdir. İkincisi ise lokal doku enflamasyonu, travma veya sistemik saldırıya bağlı olarak üretilen, stres, enflamasyon ve otoimmünite gibi patolojik koşullar altında kemik kaybına neden olan enflamatuvar ve/veya osteoklastojenik sitokin ve mediatörlerdir [9]. Periodontal hastalık gibi enflamatuvar durumlarda bu denge bozulur ve sitokin ve litik enzim salınımı, enflamatuvar hücre birikimi ve osteoklast aktivasyonunda artış oluşur [7, 9]. İnterlökin-1 (IL-1) ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) gibi mediatörler diğer sitokinlerin salınımlarını artırarak enflamatuvar yanıtın katlanmasına, bağ dokusunu yıkan enzimlerin artışına ve osteoklastik kemik rezorpsiyonuna yol açar [10, 11]. TNF- α 'nın direkt olarak osteoklast farklılaşma ve aktivasyonunda rol aldığı gösterilmiştir [12, 13].

Diyabet bozulmuş glikoz toleransı, lipit ve karbonhidrat metabolizmaları ile karakterize, hiperglisemi, glikozüri, hipertrigliseridemi bulguları ile birlikte seyreden bir endokrin hastalığıdır [14-16]. Komplikasyonları hiperglisemi nedeniyle oluşur ve çoğu vasküler yapıdadır. Makrovasküler değişiklikler ateroskleroz sonucu miyokart

enfarktüsü ve felç riskini artırır [17]. Mikrovasküler patolojiler ise retinopati, son evre böbrek hastalığı, nöropati, zayıf yara iyileşmesi, enfeksiyon riskinde artış ve periodontal hastalıklardır [18-21].

Dünya üzerinde yaklaşık olarak 171 milyon insanın diyabetik olduğu ve diyabetin tüm ölümlerin yaklaşık olarak %5inden sorumlu olduğu bildirilmiştir [22]. Diyabetik populasyonların çoğunda %5-15 oranında şiddetli periodontitis gözlenmektedir [23]. Diyabet ve periodontal hastalık arasında güçlü ve çift yönlü bir ilişki vardır [24, 25]. Periodontal tedavinin diyabetik kontrolü kolaylaştırdığı ve hemogloblin A1c (HbA1c) seviyesini düşürdüğü bildirilmiştir [15, 26]. Benzer şekilde diyabet kontrol altına alındığında periodontal dokularda iyileşmenin arttığını gösteren çalışmalar vardır [27-29].

Son zamanlarda periodontal sert ve yumuşak doku yıkımını önlemek için farklı materyallerin kullanımına ilişkin çalışmaların sayısı giderek artmaktadır [30-33]. İnsan vücudunda eser miktarda bulunan, kemik devamlılığı ve osteogenezde kritik rolü olan bir element olarak borun periodontal enflamasyonu azalttığı gösterilmiştir [32, 34, 35]. Borun atom numarası 5 ve kimyasal sembolü B'dir [32]. Steroid hormonlarla etkileşime girebilir, kalsiyum kaybı ve demineralizasyonu önler. Borun menopozal ve postmenopozal kadınlarda idrarla kalsiyum ve magnezyum atılımını azaltıp serum östradiol seviyesini [36] ve kalsiyum emilimini arttırdığı [37] gösterilmiştir. Bor eksikliği osteogenezde azalmaya bağlı olarak kemik iyileşmesinde bozulmaya yol açar ve kemik formasyonu inhibe olur [38]. Ayrıca borun enflamasyon süresince spesifik enzim aktivitelerini düzenlediği, gingival enflamasyon seviyesini ve enflamatuvar hücre infiltratını azalttığı gösterilmiştir [32, 39, 40]. Aynı zamanda in vitro olarak ekstrasellüler matriks turn-overını düzenlediği bildirilmiştir [40]. Ekstrasellüler matriks üzerine etkisi sonucu yara iyileşmesinde artış da rapor edilmiştir [41].

Günümüze kadar birçok araştırmada diyabet ve periodontal hastalıkların periodonsiyumda yol açtıkları patolojik değişiklikleri önlemeye yönelik farklı materyaller hayvan modellerinde çalışılmıştır. Diyabetik ratlarda oluşturulan deneysel periodontitis modellerinde antioksidan özellik gösteren N asetil sistein ve alfa tokoferolün diyabet ve periodontitisin neden olduğu oksidatif stresi azaltarak alveoler kemik kaybını önlediği gösterilmiştir [42, 43]. Ayrıca kemik yıkımını azaltıcı ajanlar

(bifosfonatlar) ile birlikte düşük doz doksisiklinin de diyabetik ratlarda periodontal enflamasyonu azalttığı ve alveoler kemik kaybını önlediği bildirilmiştir [44].

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Periodontal hastalık

Periodonsiyum sement, periodontal ligament, alveoler kemik ve dişetinden oluşan dişi destekleyen ve çevreleyen yapılar olarak adlandırılır [45]. Gingivitis ve periodontitis periodonsiyumu etkileyen enflamatuvar hastalıkların 2 major formudur. Gingival dokuların ve periodontal ataçman aparatının yıkımını başlatan primer etiyolojik faktör mikrobiyal dental plaktır [1]. Gingivitis, dental plak ve konak arasındaki etkileşim sonucunda gelişen, klinik ataçman kaybına neden olmayan, hiperemi, ödem ve kanama ile karakterize enflamatuvar dişeti hastalığıdır [46]. Periodontitis ise bu etkileşim sonucunda klinik ataçman kaybı, periodontal cep oluşumu, alveoler kemik kaybı ve sonucunda diş kaybı ile karakterize enflamatuvar dişeti hastalığıdır [46].

Periodontitisin etiyoloji, sistemik hastalık hikayesi, hastalık prognozu ve tedavi yanıtı açısından farklılık gösteren ancak belirli ortak altta yatan olayları paylaşan türleri vardır.

Bunlar;

- Kronik periodontitis,
- Agresif periodontitis ve
- Sistemik hastalıkların bulgusu olan periodontitistir [47].

1999 Uluslararası Periodontal Hastalık ve Durumların Sınıflandırılması Çalışmayı'nda alınan karardan önce kronik periodontitis 'Erişkin Periodontitis' olarak, agresif periodontitis ise 'Erken Başlayan Periodontitis' olarak adlandırılmaktaydı. Ancak 'erişkin' tanımı yaş ile ilgili bir ifade olduğundan teşhiste çelişkilere yol açmaktaydı. Hastalık genellikle erişkinlerde görülmesine rağmen çocuk ve adölesanlarda da görülebilmesi nedeniyle 1999 sınıflandırmasında erişkin periodontitis tanımı yerine 'kronik periodontitis' tanımı kabul gördü [47].

1989'da Amerikan Periodontoloji Birliği (AAP) ve 1993'te Avrupa sınıflandırmalarında genç bireyleri etkileyen ve birbirine benzemeyen farklı yıkıcı periodontal hastalıkların (prepubertal, juvenil ve hızlı ilerleyen periodontitis gibi) bir isim altında toplanmasına karar verilerek 'Erken Başlayan Periodontitis' tanımı kullanılmaya başlandı [47]. 1999 sınıflandırmasında ise erken başlayan periodontitis

tanımı 'Agresif Periodontitis' olarak değiştirildi. 1989 sınıflandırmasında kategorilerden biri 'Sistemik Hastalıklarla İlişkili olan Periodontitis'ti. Bu kategori 1999 sınıflandırmasında değişmedi.

Tüm periodontitis türleri açısından doku yıkımı yolları, histopatolojik ve yapısal özellikleri, iyileşme ve rejenerasyon tamamen aynı olmasa da benzerlik göstermektedir [47, 48]. Bu ortak olaylar farklı periodontitis türlerinde ve/veya farklı hastalık evrelerinde genetik, çevresel veya kazanılmış faktörlerden etkilenir. Bu nedenle hastalık ilerlemesi epizodik olmasına rağmen periodontitis alan-merkezli değil hasta-merkezli bir hastalıktır [49].

Periodontitisin en yaygın formu kronik periodontitistir [46]. Ataçman kaybı yavaş ilerler ve her yaşta görülebilmeye karşın hastalık en çok yetişkinleri etkiler [2]. Özellikleri şunlardır [50]:

- Genellikle yetişkinlerde görülür ancak çocuk ve adölesanlarda da görülebilir.
- Yıkım miktarı lokal eklenti miktarı ile uyumludur.
- Subgingival diş taşı sık karşılaşılabilen bir bulgudur.
- Çeşitli mikrobiyal etkenleri vardır.
- Yavaş veya orta hızla ilerler ancak hızlı ilerleme periyotları olabilir.
- Hastalık yayılım ve şiddetine göre ileri sınıflandırması yapılabilir.
- Hastalığa lokal tetikleyici faktörler (dişle ilişkili veya iatrojenik faktörler) eşlik edebilir.
- Sistemik hastalıklarla (diabetes mellitus, HIV enfeksiyonu gibi) ilişkili olabilir veya hastalıklar tarafından modifiye edilebilir.
- Sistemik hastalıklar dışında diğer faktörler (sigara, stres gibi) tarafından modifiye edilebilir.

Bakteriyel enfeksiyon uzun bir süre periodontitis patogenezinin ana konusu olmuş olsa da son yirmi yılda ilgi konak yanıt faktörlerine kaymıştır [48]. Bakteriyel enfeksiyona karşı başlangıç konak yanıtı doğal bağışıklık sistemini aktive ederek lokal bir enflamatuvar yanıt başlatır [10, 51]. Enflamatuvar yanıt artışı dişeti dokusunda bir dizi sitokin ve mediatör salınımına yol açar. Dişeti dokusunda sınırlandırılmayan enflamatuvar yanıt artmaya devam ederek komşu alveoler kemik dokusuna yayılır, enflamasyonun alveoler kemiğe yayılması ile periodontitisin iki ana bulgusu olan bağ

doku ve alveoler kemik kaybı gerçekleşir [10]. Enflamatuvar yanıtı karşı kemik kaybı gerçekleşip gerçekleşmeyeceği iki önemli faktöre bağlıdır [10, 52].

1. Dişetindeki enflamatuvar mediatör konsantrasyonu kemik yıkımına yol açan mekanizmaları aktive edebilecek miktarda olmalıdır.
2. Enflamatuvar mediatörlerin alveoler kemiğine ulaşmaları için dişeti dokusuna penetre olmaları gerekmektedir [52].

Kemik yıkımına yol açan mekanizmaları aktive edebilecek enflamatuvar mediatör konsantrasyonları salınan proenflamatuvar sitokin (IL-1 ve TNF- α gibi) seviyelerine bağlıdır [53].

2.1.1 Deneysel periodontitis modelleri

Periodontal hastalık patogenezi ve çeşitli periodontal tedavilerin etkinliklerini değerlendirmek için hayvan modelleri sıkça kullanılmaktadır. Deneysel çalışma sonuçlarının insanlara uyarlanabilmesi açısından, insanlardakine benzer bir anatomiye sahip olan ve insan periodontal hastalığını taklit edebilen bir deney hayvanı seçmek önemlidir. Periodonsiyumun enflamatuvar yıkımı fareler, ratlar, tavşanlar ve maymunlar gibi birçok deney hayvanında türe göre spontan gelişebilir veya deneysel olarak oluşturulabilir [54, 55].

Periodontal hastalıkları araştırmak için en çok çalışılan hayvan gruplarından biri kemirgenlerdir. Bunlar arasında da ratlar özellikle öne çıkmaktadır. Rat periodontal doku ve periodontal hastalıkları bazı özelliklerinden dolayı insanlardakinden farklıdır. Ratlarda her yarım çenede bir keser diş ve 3 molar diş bulunur. Keser dişler köksüzdürler ve sürmeleri ömür boyu devam eder, molar dişlerin sürme süreci bir süre sonra tamamlanır. Ayrıca insanlarda keratinize olmayan sulkuler epitel ratlarda tam keratinizedir [55].

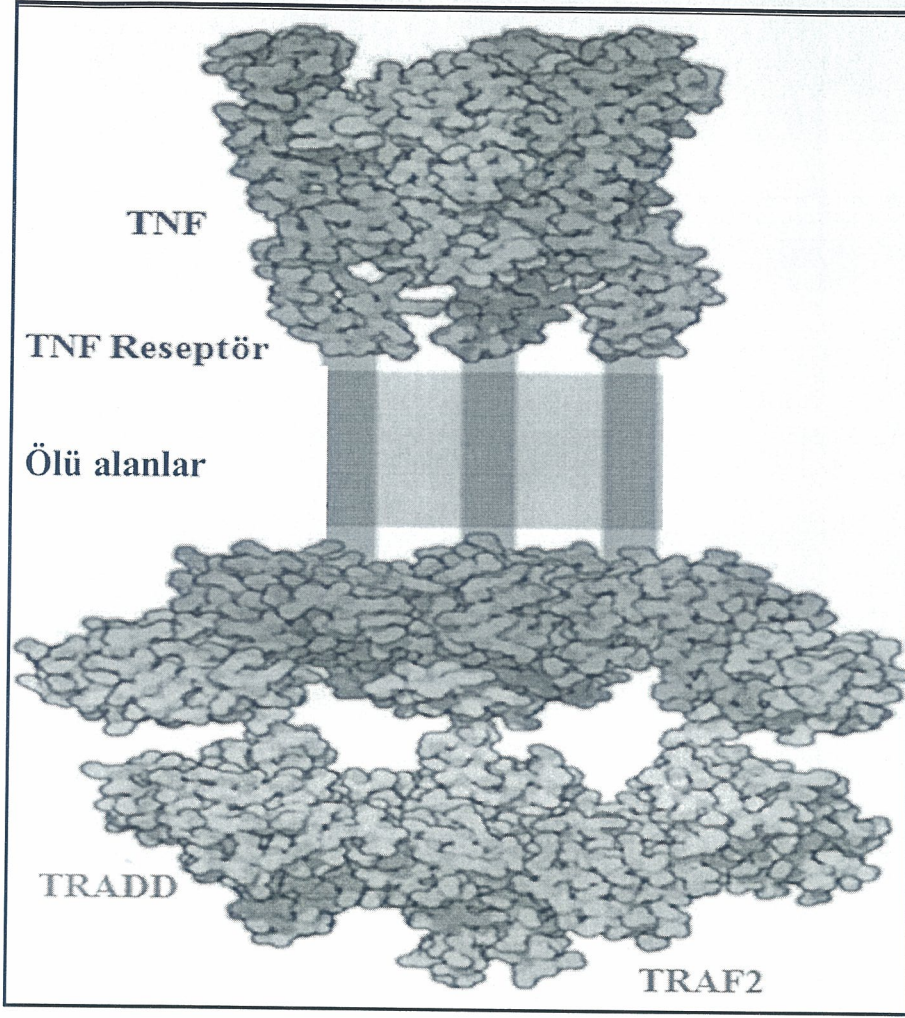
Ratlar periodontal hastalıklara karşı oldukça dirençlidir. Periodontal hastalık insanlardaki kadar sık görülmez ancak bakteri inokülasyonu, karbonhidrattan zengin diyet ve/veya subgingival ligatür yerleştirilmesi ile periodontitis deneysel olarak geliştirilebilir [55]. *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Capnocytophaga sputigena*, *Eikenella corrodens* ve *Fusobacterium nucleatum* gibi bakteriler ratlarda deneysel periodontal hastalık oluşturmak için kullanılan bakteri türlerindedir [54-56]. Germ-free (mikropsuz, steril) ratlar plak bakterileri ve

periodontal hastalık patogenezindeki rollerini çalışmak için oldukça uygundur. Mikrobiyal inokulasyondan sonra germ-free ratlarda çok hızlı bir periodontal yıkım gelişir. İnsanlarda periodontal yıkım kök yüzeyi boyunca ilerleme eğilimindeyken ratlarda birleşim epiteli apikale göçmeden kemik yıkımı ilerleyebilir. Bakteriyel inokulasyona karşı gingival yanıt insanlarda kronikken ratlarda akut immün bir yanıt [54].

Ligatürle oluşturulan deneysel periodontitis modelinde ligatüre bağlı plak birikiminin neden olduğu bakteriyel uyarım rat periodontal dokularında enflamatuvar infiltrat birikimi, osteoklast oluşum ve aktivitesinde artış, kemik kaybı, ataçman kaybı ve kemik dokusunda fibrotik doku artışına yol açar [57]. Başlangıç lezyonunda nötrofil çoğunluğu varken sonrasında mononükleer hücre infiltratında artış, osteoklast sayısında artış ve sement ve alveoler kemik rezorpsiyonu gözlenir. Bu enflamatuvar değişiklikler lokal enflamatuvar mediatör salınımında artışla açıklanabilir. Ayrıca ratlarda gıda tüketimine bağlı olarak çok hızlı bir okluzal atrizyonla birlikte dişlerde okluzal, distal ve bukkal yöne doğru migrasyon oluşur [38]. Bu atrizyona bağlı olarak sürekli bir sement yapımı ve dişlerde sürme durumu vardır. Bu da mine sement sınırı ile alveoler kret tepesi arasındaki mesafede artışa yol açar. Bu artış 0,8 mm'ye kadar ulaşabilir. Bu durum patolojik bir kayıptan ziyade yaş ile ilişkili fizyolojik bir fenomendir [55, 58].

2.1.2 TNF- α

TNF tanımı ilişkili iki protein için kullanılır. Bunlar TNF- α ve lenfotoksin-alfa (LT- α) olarak da bilinen TNF- β 'dir. Yüksek oranda yapısal ve sekans homolojisine sahiptirler ve aynı reseptörleri kullanırlar [10]. TNF için iki adet TNF gen ailesine ait benzer hücre yüzey reseptörü vardır; Tümör nekroz faktör reseptörü-1 (TNF-R1, p55) ve tümör nekroz faktör reseptörü-2 (TNF-R2, p75). TNF reseptörlerinin hücre dışı ve sitoplazmik bölge olmak üzere 2 ana birimi vardır. Bağlanmanın sağlandığı hücre dışındaki bölgeler sistein amino asitinden zengindirler. Sitoplazmik bölgede bulunan alanlar ise sinyal iletimini sağlarlar [59]. Bu alanlar iki reseptörde birbirinden farklıdır ve bu sayede farklı sinyal yollarını indüklerler (**Şekil 1**). TNF-R1 sitotoksik aktiviteyi ve fibroblast proliferasyonunu hızlandırırken, TNF-R2 T lenfositlerin proliferasyonunu hızlandırır [59]. In vivo olarak TNF-R1 aktivasyonu enflamatuvar yanıtı artırırken, TNF-R2 aktivasyonu enflamatuvar yanıtı baskılar [60]. TNF'nin neden olduğu enflamatuvar yanıtın çoğu TNF-R1 aracılığıyla gerçekleşir [61].

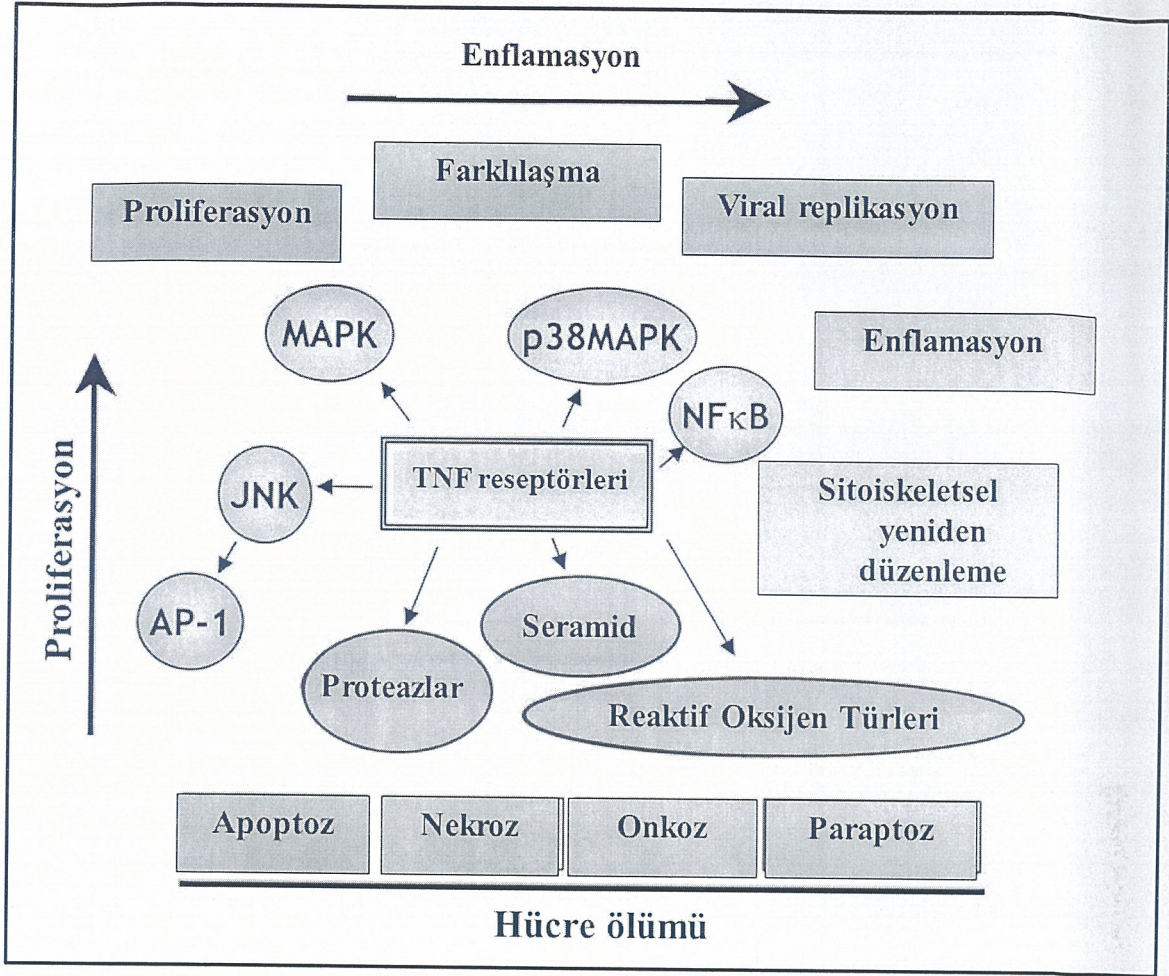


Şekil 1: *TNF*, *TNF* reseptörü ve bağlandığı proteinler arasındaki ilişkinin şematik gösterimi Goodsell D.S. 2006'dan alınmıştır [62]. Kırmızı renk ile gösterilen *TNF* üç eş zincirden oluşur. Lacivert ile gösterilen üç reseptör protein ile birleştiğinde hedef hücre içinde sinyal yolağı başlar. Reseptörün hücre içi kısmında ölü alanı vardır ve mavi renk ile gösterilen *TNF* reseptörle ilişkili ölü alan (*TRADD*) proteininin ölü alanı ile bağlantıdadır. Yeşille gösterilen *TNF* reseptörle ilişkili faktör 2 (*TRAF2*) gibi çok sayıda proteinin birikimiyle apoptoz, enflamasyon veya sağ kalım gibi uygun yanıt oluşturulur [62].

TNF glikozillenmemiş tip II hücre zarı proteini olarak sentezlenir. Sentezlenen bu TNF monomeri pro-TNF olarak adlandırılır. Oluşan bu monomerlerin üçü bir araya gelerek hücre zarına bağlı TNF' yi meydana getirir ve bu yapıya membrana bağlı TNF anlamında mTNF adı verilir. mTNF'lerin üçü bir araya gelerek çözünür TNF'yi (sTNF) oluştururlar [63]. sTNF- α (17 kDa, olgun protein) fizyolojik koşullarda tip II membran proteini olan pro- TNF- α prekürsörünün (26 kDa, mTNF) Ala76-Val77 bağ seviyesinden proteolitik ayrılma ile salınır. Bu ayrılmadan sorumlu proteinaz bir çinko-endopeptidaz olan TNF- α dönüştürücü enzimdir (TACE) [64]. sTNF'yi oluşturan üç eşdeğer proteinin trimerik yapısı TNF'nin aktivitesinde kilit rol oynamaktadır [62]. Ek olarak membrana bağlı TNF- α formunun biyolojik olarak aktif olabileceği ve lokal TNF- α etkilerinin bazılarında sorumlu olabileceği öne sürülmüştür [65].

TNF süper ailesinin 29 reseptöre sinyal ileten 19 üyeden meydana geldiği ve bağışıklık yanıtından morfogenez kadar birçok fonksiyonu düzenlediği gösterilmiştir (**Şekil 2**) [66]. TNF- α adipoz dokuda lipit metabolizmasını, kas dokusunda ise protein katabolizmasını düzenler [65]. Enfekte ve enflame doku alanlarına hücre göçünü düzenleyen adhezyon molekülleri ve kemokin üretimini arttırarak hücre göç sürecinde farklı seviyelerde rol alır [59, 61]. TNF- α IL-1 ve IL-6 gibi diğer pro-enflamatuvar doğal bağışıklık sitokinlerinin salınımlarını arttırır [59, 64, 67, 68].

TNF- α , periodontal hastalık patogenezinde rolü kanıtlanan önemli doğal bağışıklık sitokinlerindedir [69]. TNF periodontal hastalıkta çoğunlukla aktif makrofajlar olmak üzere nötrofiller, gingival ve periodontal fibroblastlar, epitel hücreleri, endotel hücreleri ve osteoblastlardan salgılanır [10]. TNF- α dişeti oluğu sıvısında (DOS) ve hastalıklı periodontal dokularda yüksek miktarda bulunur ve varlığı bağ doku yıkımından sorumlu enzimler (matriks metalloproteinazlar [MMP]) ve RANKL ekspresyon miktarıyla orantılıdır [10, 68, 70]. İnsan çalışmaları, rat ve primatlarda yapılan deneysel periodontal hastalık çalışmalarının verileri TNF- α 'nın enflamatuvar reaksiyon, alveoler kemik kaybı ve bağ doku ataçmanı kaybında önemli rolü olduğunu göstermektedir [10, 68].



Şekil 2: TNF reseptör aracılı hücresel yanıtlar MacEwan D.J. 2002'den alınmıştır [71].

Asuma ve ark. [11] Macaca fascicularis maymunlarında posterior molar dişler etrafına *Porphyromonas gingivalis* emdirilmiş ipek ligatür yerleştirerek periodontal yıkım oluşturmuşlardır. Maymunların yarısına sadece taşıyıcı solüsyon uygulanmış, diğer yarısına ise çözünür IL-1 ve TNF- α reseptörleri (IL-1 reseptörünün ekstrasellüler bölgesi ve TNF reseptörü 2'nin ekstrasellüler alanı) uygulanmıştır. 6. haftanın sonunda IL-1 ve TNF reseptörlerinin mononükleer hücre sayılarını %80, osteoklast sayılarını %67 ve alveoler kemik kaybını %60 oranında azalttığını bulmuşlardır.

Kobayashi ve ark [13], fare kemik iliği hücre kültüründe makrofaj-koloni stimülan faktör (M-CSF) ve TNF- α uygulamasının osteoblast/stromal hücreler olmadan tartrat-dirençli asit fosfataz (TRAP) pozitif hücre oluşumunu tetiklediğini kanıtlamışlardır. TNF- α 'nın osteoklast farklılaşmasını TNF-R1 aracılığıyla osteoklast farklılaşma faktörü (ODF)/RANKL'dan bağımsız bir mekanizma ile gerçekleştirdiğini göstermişlerdir [13].

Kurtiş ve arkadaşları [72] kronik ve agresif periodontitis hastaları ve sağlıklı bireylerde gerçekleştirdikleri çalışmada DOS monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) ve TNF- α seviyelerini karşılaştırmışlardır. Çalışmanın sonuçları MCP-1 ve TNF- α seviyelerinde pozitif ve güçlü bir ilişki bulunduğunu ve MCP-1 ve TNF- α 'nın gingival enflamasyonda enflamasyonun katlanmasından sorumlu olabileceğini öne sürmüşlerdir. Ayrıca MCP-1'in periodontal hastalıkta enflamatuvar ve immün hücre birikim ve aktivasyonunda önemli role sahip olduğu, kronik ve agresif periodontitiste MCP-1 salınım modelinin benzer olduğu gösterilmiştir.

Garlet ve ark [67], farelerde *Actinobacillus actinomycetemcomitans* ile indüklenen periodontal yıkımda TNF- α 'nın etki mekanizmasını araştırmışlardır. Çalışmalarının sonuçları TNFp55 eksikliği olan farelerde daha az alveoler kemik kaybı ve enflamatuvar reaksiyon geliştiğini göstermiştir. Ancak TNFp55 eksikliği *A. Actinomycetemcomitans* enfeksiyonuna karşı bozulmuş bir koruyucu bağışıklık fonksiyonuna ve buna bağlı olarak bakteriyel yük ve C-reaktif protein miktarında artışa neden olmuştur. TNFp55 eksik farelerde insanlardaki IL-8'in analogu olan nötrofil CXCL1 ve CXCL3 kemoatraktanlarının ve nötrofil hücrelerinin periodontal hastalıkta görülmediği ve buna bağlı olarak enflamasyonda nötrofil yanıtında eksiklik olduğu gösterilmiştir. Th1 hücreleri, makrofajlar ve dendritik hücreler için kemoatraktan olan Th1-tip kemoatraktan seviyelerinin ise normal farelere oranla daha düşük olduğu ve sonuç olarak periodontal dokularda CD4 ve CD8 hücre sayılarının azaldığı bildirilmiştir.

Bir diğer çalışmada Delima ve ark [53], yine *Macaca fascicularis* maymunlarında *P. gingivalis* indüksiyonu ile deneysel periodontitis oluşturmuşlar ve çözünür IL-1 ve TNF reseptörlerinin periodontal hastalık üzerine etkisini değerlendirmişlerdir. Mandibuler posterior dişlerde interdental papil bölgesine lokal olarak enjekte edilen antagonistlerin bağ doku ataçman kaybını önlediği ve mine-sement sınırı ile alveoler kret tepesi arasındaki mesafeyi azalttığını göstermişlerdir.

Bir TNF- α antagonisti olan etanerseptin ratlarda deneysel periodontitis üzerine etkisini araştıran bir çalışmada TNF- α aktivitesi, nötrofil infiltrasyonu, hücre apoptozu, indüklenebilir nitrik oksit sentetaz (iNOS) seviyelerinde, nitrotirozin oluşumu ve ligatür yerleşimine bağlı gingivomukozal yaralanmada anlamlı azalma bildirilmiştir [73].

Graves ve ark [74], TNFp55 eksik ve normal farelerde *P. gingivalis* enfeksiyonu oluşturmuşlardır. Yaptıkları çalışmada enfeksiyonun konak yanıtını uyararak fibroblast apoptozuna neden olduğunu ve TNFp55 eksik farelerde TNF sinyal yokluğuna bağlı olarak apoptotik fibroblast sayısının normal farelere oranla daha az olduğunu göstermişlerdir.

2.2 Diabetes mellitus

Kısaca diyabet olarak bilinen Latince ‘tatlı idrar’ anlamına gelen diabetes mellitus, kanda anormal düzeyde yüksek glikoz seviyeleri, bozulmuş glikoz toleransı ve lipid ve karbonhidrat metabolizmaları ile karakterize klinik ve genetik olarak heterojen bir metabolik hastalıklar grubudur [75]. Diyabet bir başka şekilde, ‘Pankreatik bir hormon olan insülin hormonunun yetersiz salınması, hiç salınmaması veya etkisinin azalmasıyla görülen metabolik bozukluklar ve multi sistemik rahatsızlıklara neden olan endokrin bir hastalık’ olarak tanımlanmaktadır [76]. Hipergliseminin neden olduğu bazı semptomları vardır. Bunlar; poliüri, polidipsi, kilo kaybı ve bazen polifaji ve görüş bulanıklığıdır [77].

Diyabette kronik hiperglisemi özellikle gözler, böbrek, kalp, sinirler ve kan damarları olmak üzere çeşitli organlarda organ yetmezlikleri, disfonksiyon ve uzun süreli hasara yol açar[76]. Diyabetik komplikasyonların çoğu artmış kalp krizi ve felç riskine yol açan aterosklerozun bir sonucu olan makrovasküler değişikliklerdir [17]. Diğer yandan diyabetik mikrovasküler patolojiler ise retinopati, son evre böbrek hastalığı, nöropati, zayıf yara iyileşmesi, enfeksiyon riskinde artış ve periodontal hastalıktır [14, 20, 21, 78].

Etiyolojisi ve patofizyolojisine göre diyabet Amerikan Diyabet Derneği (ADA, American Diabetes Association) tarafından aşağıdaki şekilde sınıflandırılmıştır [76].

- I. **Tip 1 diyabet:** Genellikle kesin insülin eksikliğine yol açan β hücre yıkımı ile oluşur.
 - a. Bağışıklıkla ilişkili
 - b. İdiyopatik
- II. **Tip 2 diyabet:** İnsülin yetmezliği ve/veya insülin direnci ile ilişkilidir.
- III. **Diğer spesifik tipler**
 - a. β hücre fonksiyonunda genetik defektler
 - b. İnsülin aktivitesinde genetik defektler
 - c. Eksokrin pankreas hastalıkları
 - d. Endokrinopatiler
 - e. İlaç veya kimyasalların neden olduğu patolojik durumlar
 - f. Enfeksiyonlar
 - g. Bağışıklıkla ilişkili diyabetin yaygın olmayan türleri

h. Diyabetle ilişkili diğer genetik sendromlar

IV. Gestasyonel diyabet: Hamilelikte görülen diyabet türüdür.

Diyabetin en çok görülen türleri tip 1 diyabet, tip 2 diyabet ve gestasyonel diyabetir.

2.2.1. Tip 1 diyabet

Bağışıklıkla ilişkili tip 1 diyabet

Diyabet vakalarının %5-10'u bu gruba girmektedir. Önceleri insüline bağımlı diyabet, tip I diyabet veya erken başlayan diyabet olarak adlandırılan bu hastalığa pankreastaki β hücrelerinin hücre sel otoimmün yıkımı yol açar [25, 77]. β hücrelerine karşı oluşan otoantikolar adacık hücre otoantikor, insülin otoantikor, glutamik asit dekarboksilaz ve tirozin fosfataz IA-2 ve IA-2 β 'ye karşı oluşmuş otoantikolar olabilir. Hiperglisemi ilk tespit edildiğinde bireylerin yaklaşık %85-90'ında bu otoantikoların bir veya genellikle daha fazlası gözlenir. Özellikle çocuk ve adölesanlarda hastalığın ilk göstergesi ketoasidoz olabilir. Yenidoğan ve çocuklarda β hücre yıkımının hızlı olması nedeniyle ketoasidoz riski yüksektir, yetişkinlerde ise yıkım hızı daha yavaştır ve bu nedenle bir süre daha ketoasidozu önleyecek kadar rezidüel β hücre fonksiyonuna sahip olabilirler. Ancak sonunda bu bireylerde de insülin salınımı durur ve yaşam için tamamen insüline bağımlı hale gelirler [76, 77]. Bağışıklıkla ilişkili diyabet genellikle çocuk ve adölesanlarda görülmesine rağmen herhangi bir yaşta hatta hayatın 8. veya 9. on yılında bile görülebilir [25]. Bağışıklıkla ilişkili diyabeti olan hastalar aynı zamanda Graves hastalığı, Hashimoto trioidi, Addison hastalığı, vitiligo, çölyak hastalığı (gluten entropatisi), otoimmün hepatit, miyasteni ve pernisiyöz anemi hastalıklarına da yatkındırlar [76, 77].

İdiyopatik tip 1 diyabet

Bazı tip 1 diyabet vakalarının bilinen herhangi bir etiyolojileri yoktur. Bu hastaların bazılarında kalıcı insülinopeni vardır ve ketoasidoza yatkındırlar. Tip 1 diyabetiklerin çok azı bu sınıfa dahildir ve bu tip hastaların büyük çoğunluğu Afrika veya Asya kökenine mahsuptur. İdiyopatik tip 1 diyabet güçlü oranda kalıtımsaldır, β hücrelerine karşı bir otoimmünite kanıtlanamamıştır ve HLA (human leukocyte antigen, insan lökosit antijeni) ile ilişkili değildir [76, 77].

2.2.2. Tip 2 diyabet

Diyabet vakalarının yaklaşık olarak %90-95'inden sorumlu olan tip 2 diyabet önceleri insülininden bağımsız diyabet veya erişkin tip diyabet olarak adlandırılmaktaydı [77]. Tip 2 diyabet göreceli olarak daha az insülin eksikliği ile birlikte genellikle insülin direnci gelişmesiyle veya insülin direnciyle birlikte daha çok insülin salınım defekti gelişmesiyle gözlenir. İnsülin direnci vücutta üretilen insülinin hedef dokularca kullanımını bozar [25]. Tip 2 diyabetik bireyler yaşamlarına devam etmek için insülin tedavisine gereksinim duymazlar. Hastalığın çok farklı sebepleri vardır ancak spesifik etiyolojiler henüz yeterince bilinmemektedir. Hastaların çoğu obezdir ve obeziteden kaynaklanan bir insülin direnci mevcuttur [75]. Obez olmayan hastalarda ise abdominal bölgede vücut yağ oranında bir artış olabilir. Yağ dokusu insülin direncinin gelişmesinde büyük bir rol oynar [25]. Ketoasidoz durumu nadiren kendiliğinden gelişir ve görüldüğünde genellikle stres veya enfeksiyonla ilişkilidir [76, 77]. Tip 2 diyabette β hücre yıkımı yoktur ve diyabetin bilinen diğer sebeplerinden herhangi biri de gözlenmez. Ancak genetik komponent tip 1 diyabete oranla daha fazladır. Tip 2 diyabet gelişmesi riski yaş, obezite, önceden geçirilmiş gestasyonel diyabet hikayesi ve fiziksel aktivite eksikliği ile artar [75].

2.2.3. Gestasyonel diyabet

Gestasyonel diyabet ilk defa hamilelikte fark edilen veya teşhis konulan glikoz tolerans bozukluğu olarak tanımlanmaktadır [79]. Tedavi için insülin veya sadece diyet uygulaması yapıp yapılmamasına ve glikoz tolerans bozukluğunun doğum sonrası devam edip etmeme durumuna bakılmaksızın bu tanım kullanılır. Tip 2 diyabette olduğu gibi insülin direncinin artması sonucu hastalık meydana gelir. Genellikle hamileliğin üçüncü trimesterinde başlar ve yeterli tedavi uygulanmasıyla perinatal morbidite azalır [75]. Hastaların çoğunda doğum sonrası glisemik durum normale dönerken, %35'inde 5-10 sene içinde tip 2 diyabet gelişmektedir. Normal kiloda ve tip 2 diyabet görülme riski yüksek etnik gruplara mensup olmayan, ailesinde diyabet geçmişi olmayan, hamilelik öncesinde anormal glikoz metabolizması olmayan ve 25 yaşın altındaki kadınlarda gestasyonel diyabet görülme riski daha azdır [75, 77].

2.2.4. Diyabetin tanısı

Diyabet teşhisi konulurken venöz kan glikoz seviyesi dikkate alınmaktadır. Teşhis konulurken aşağıda belirtilen testlerden herhangi biri veya bir kaçının sonucunun pozitif çıkması durumunda hastaya diyabet teşhisi konur. Ancak test veya testler takip eden günlerde tekrarlanmalıdır [79].

Diyabetin tanı kriterleri:

- Diyabet semptomları ile birlikte günün herhangi bir saatinde en son öğünden sonra geçen zaman dikkate alınmaksızın ölçülen plazma glikoz seviyesinin ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) olması,
- En az sekiz saatlik açlık sonrası plazma glikoz seviyesinin ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l) olması,
- Glikoz yüklemesi (75g) ile yapılan oral glikoz tolerans testi sonrasında ikinci saat plazma glikoz seviyesi değerinin ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) olması [75, 79].

Açlık plazma glikoz seviyeleri:

- Normal < 100 mg/dl (5,6 mmol/l)
- Bozulmuş açlık glikoz seviyesi = 100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l)
- Diyabet ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l).

Ancak oral glikoz tolerans testi ile bu sonuçlar desteklenmelidir. Oral glikoz tolerans testi ikinci saat plazma glikoz seviyesine bakılarak;

- Normal < 140 mg/dl (7,8 mmol/l)
- Bozulmuş glikoz toleransı = 140-199 mg/dl (7,8-11,1 mmol/l)
- Diyabet ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) değerlendirilir [79].

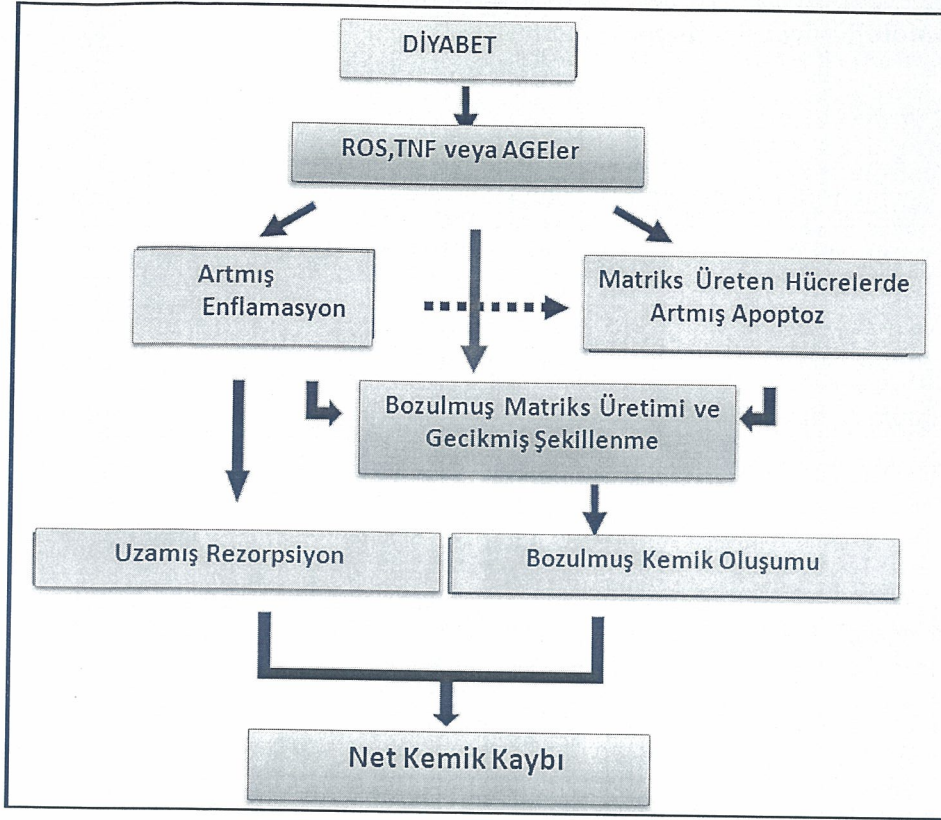
Yeniden değerlendirme testleri üç yılda bir yapılmalıdır. Kırk beş yaş üzeri ve ek risk faktörü taşıyan kişilerde daha sık tekrarlanmalıdır [79]. Diyabet tanısının konulmasında kullanılan ve hastanın kısa dönemde kontrol altında olup olmadığını gösteren bu testlerin yanı sıra son 30-90 gün içindeki metabolik kontrol seviyesini belirlemek amacıyla Hemogloblin A1c (HbA1) seviyesi testi de kullanılmaktadır. Bu testle kandaki hemoglobine geri dönüşümsüz olarak bağlanan glikoz seviyesi belirlenir [25]. Bu test teşhis için kullanılmaz çünkü HbA1c için 'altın standart' bir değerlendirme yoktur ve hali hazırda bazı ülkelerin teste erişimi yoktur [75].

2.2.5. Diyabet ve periodontitis

Periodontal hastalıklar bakteriyel atağa karşı geliştirilmiş kronik enflamatuvar yanıtlardır. Diyabetin de bakteriyel atağa karşı konak yanıtını modifiye ettiği ve periodontal hastalık riskini arttırdığı gösterilmiştir [25, 80, 81]. Diyabet ve periodontal hastalık arasındaki ilişkiyi kesinleştirmek için birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen sonuçlar çelişkilidir. Diagnostik parametreler ve metodolojiler evrensel olarak kabul görmüş değildir ve bu da mevcut verileri karşılaştırmayı zorlaştırmaktadır. Diyabetik hastalarda hastalık başlangıcı ve süresi, glisemik kontrol seviyesi, tedavi tipi ve süresi ve de sistemik komplikasyon varlığı çok farklılık göstermektedir. Diyabetik hastalarda diyabetin bir komplikasyonu olarak farklı şiddet ve yayılımda periodontal hastalık gözlenmesi bu heterojeniteden kaynaklanıyor olabilir [75, 82].

Diyabet doğal bağışıklık sisteminin bir hastalığıdır. Diyabette serumda C-reaktif protein [83] ve pro-enflamatuvar sitokinler olan IL-6 [84] ve TNF- α [85] seviyelerinin arttığı gösterilmiştir. hs-CRP insülin direncini arttırarak glisemik kontrolü bozabileceği bildirilmiştir [86].

Kemik rezorpsiyonunu uyaran ve diyabette miktarlarında önemli artış olduğu bilinen pro-enflamatuvar sitokinlerden başlıcaları IL-6, IL-11, TNF ve PGE2'dir [87]. Bu sitokinlerin miktarlarında artışa yol açtığı düşünülen patolojik yollar şekil 3'te şematize edilmiştir [88].



Şekil 3: *Diyabette periodontal kemik kaybına yol açan diyabetik komplikasyon mekanizmalarının şematik gösterimi Graves, D.T. 2006'dan alınmıştır*[88].

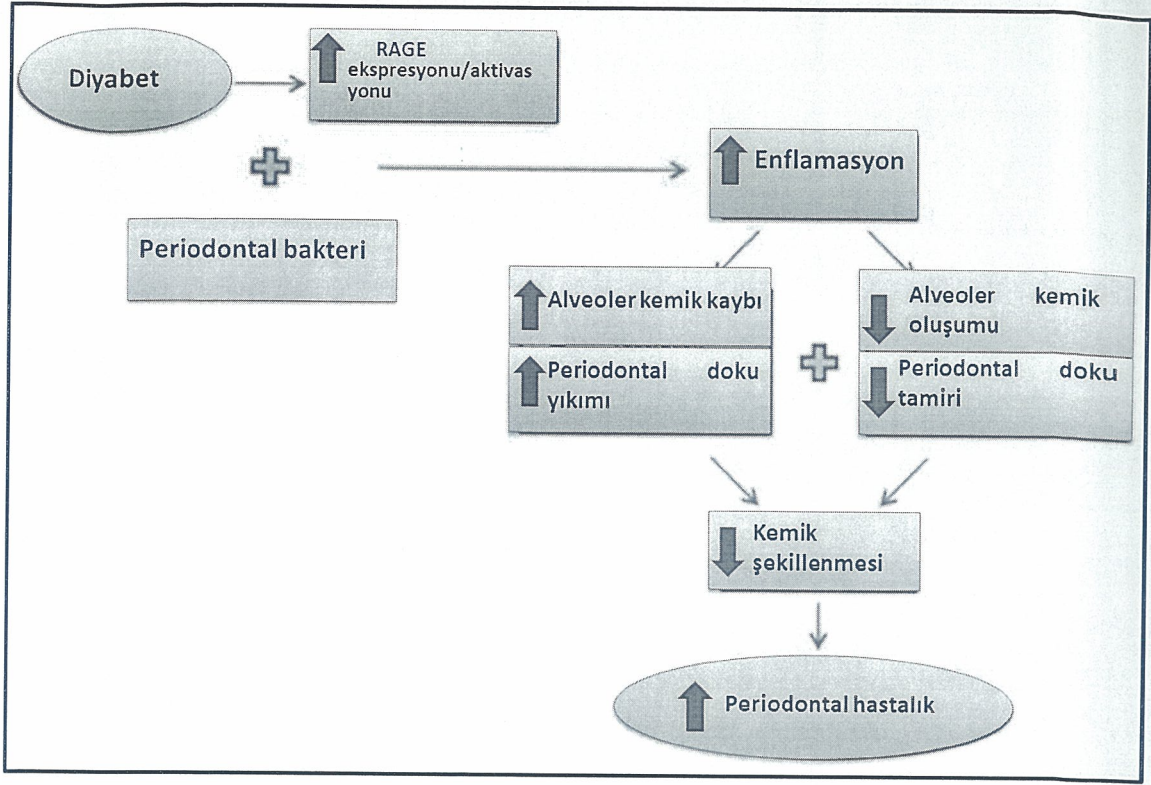
Ayrıca bir çalışmada periodontal hastalık durumunda da IL-6, TNF- α ve yüksek duyarlılıklı kapsül reaktif proteini (hs-CRP) seviyelerinde artış bildirilmiştir. Diyabetik ratların dişeti dokularında yapısal bozulmalar, bağ doku hücre ve kollajen liflerinde bölgesel kayıplar, epitel altı bağ dokusunda damarlanma ve dilatasyonda artış vardır [89]. Ek olarak diyabet daha kalıcı enflamatuvar infiltrata, daha şiddetli ataçman ve alveoler kemik kaybına ve de bozulmuş kemik oluşumuna yol açar [90].

Periodontitis ve diyabette hiperaktif doğal bağışıklık yanıtta artış vardır ve her iki hastalığın da mevcut olduğu konaklarda sinerjistik bir etki söz konusu olabilir [14]. Doğal bağışıklık yanıtı bazı yollar aracılığı ile aktifleşebilir. Bu yollardan biri ileri derecede şekerlenmiş son ürün (AGE, advanced glycated end product) yoludur. Glikozun proteinlerdeki lizin ve arjinin aminoasitleriyle non-enzimatik etkileşimi hücre dışı ve hücreler arası geri dönüşümsüz AGE birikimine yol açar. AGE birikimi sonuç olarak hücre fonksiyonu değiştirerek doku yapısını bozar [14]. Diyabetik komplikasyon oluşma mekanizmalarından diğerleri de artmış poliyol yolu akışı (sorbitol/aldoz redüktaz) ve oksidatif stres, diagliserol birikimi ve protein kinaz C

aktivasyonudur [91, 92]. Diyabet hastalarında periodontal dokularda enflamatuvar infiltratın arttığı ve lenfosit, plazma hücresi ve makrofajların çoğunlukta olduğu gösterilmiştir [14, 82]. Aynı zamanda IL-6, IL-1 β , TNF- α ve PGE-2 gibi pro-enflamatuvar sitokin ve mediatör miktarlarında artışla karakterize özel bir bağışık yanıt varlığı gösterilmiştir [93]. Ayrıca diğer çalışmalarca periodontal hastalığı olan diyabetik hastalarda diyabetik olmayanlara oranla bu sitokin seviyelerinde artış gösterilmiştir [27, 88]. Bundan dolayı enflame periodonsiyum enflamatuvar mediatörler açısından bir kaynak görevi görerek insülin direncinde artışa yol açabilir [82]. Bununla birlikte Graves ve ark [81], diyabetik hastalarda periodontitis oluşumuna, güçlü bir enflamatuvar yanıtla birlikte hücre apoptozunun da katılabileceğini öne sürmüşlerdir.

Ohlrich ve ark [94], diyabetik hastalarda periodontal patojenlere karşı bağışıklık yanıtının bozulabileceğini öne sürmüştür. Salvi ve ark [95], tip 1 diyabetik hastaların monosit hücrelerinden diyabetik olmayanlara oranla lipopolisakkaritlere yanıt olarak daha yüksek miktarda IL-1 β , TNF- α ve PGE₂ salgılandığını göstermiştir. Ayrıca Nishikawa ve ark [96], da diyabetin ratlarda alveoler kemik kaybını şiddetlendirdiğini ve dişeti TNF- α mRNA ekspresyonunu arttırdığını göstermiştir.

Diyabet periodontal kemik kaybına yol açarak diş kaybı riskini artırır. Periodontal yıkımı arttırmasının yanında diyabete bağlı olarak kemik oluşum döngüsünde bozulmalarla da kemik kaybı artabilir [88]. Diyabet ve alveoler kemik kaybı arasındaki ilişki şekil 4'te şematik olarak gösterilmiştir [97].



Şekil 4: Diyabet ve alveoler kemik kaybı arasındaki ilişkinin şematik gösterimi Albert, D.A. 2012'den alınmıştır[97].

He ve ark [87], deneysel bir tip 2 diyabet fare modelinde enflamatuvar bir uyarı ile patolojik kemik şekillenmesini uyardılar. Diyabetik farelerde yeni kemik oluşumunda, osteoklastogenez ve kemik rezorpsiyonundaki azalmaya oranla daha şiddetli bir azalma gözlemlendiler. Bu da sonuç olarak kontrol grubuna oranla daha fazla kemik kaybı anlamına gelmekteydi.

Liu ve ark [90], diyabetin, ligatürle oluşturdukları periodontal kemik rezorpsiyonu sonrasında kemik dokusunda tamiri önemli ölçüde azalttığını gösterdiler. Ratlara yerleştirilen ligatürler çalışmanın 8.gününde çıkarılmasına rağmen diyabetik ratlarda enflamasyon şiddeti artmaya devam ederken diyabetik olmayan ratlarda azaldı. Aynı zamanda diyabete bağlı olarak kemik dokusunu döşeyen periosteal hücreler, osteoblast, preosteoblast ve periodontal ligament hücrelerinde yüksek oranda apoptoz tespit ettiler. Apoptozdaki bu artışa enflamasyon şiddetini ve süresini arttıran TNF ve AGE gibi sitokin ve son ürünler neden olarak gösterilmiştir.

Tip 1 diyabetik hastalarda kemik mineral yoğunluğu tip 2 diyabetik hastalardakine oranla önemli ölçüde düşüktür. Tip 2 diyabetik hastalardaki yoğunluk diyabetik

olmayan hastalarla eşit hatta bazen daha yüksek seviyede bulunmuştur. Ayrıca tip 1 diyabetin neden olduğu kemik mineral yoğunluğunda azalmanın diyabetin başladığı yaşla (ergenlik veya gelişim öncesi veya sonrası) ilişkisi bulunamamıştır [98].

Vestergaard [99] bir çalışmasında tip 1 ve tip 2 diyabetin tüm kemiklerde kırık riskini arttırdığını, önkol kırık riskinin özellikle tip 2 diyabette ve omurga kırık riskinin de tip 1 diyabette arttığını göstermiştir. Aynı zamanda diyabet kontrol altına alındığında kırık risklerinde de azalma olduğunu bildirmişlerdir. Santana ve ark [100], diyabetik olmayan ratlarda kalvaryel kemiklere AGE uygulaması yaparak sonuçları değerlendirmiştir. AGE uygulamasının kemik oluşumunu azaltıp, ratlarda ekstrasellüler matriks üretiminde azalma ve osteoblast farklılaşmasında bozulma gibi hücresele değişikliklere neden olduğunu göstermiştir.

Lappin ve ark [101], tip 1 diyabetik hastalarda gerçekleştirdikleri çalışmalarında diyabetin kemik yıkımına duyarlılığı arttırmadığı ancak kemik oluşumunu engellediği sonucuna vardılar. Aynı zamanda diyabet hastalarında osteokalsin seviyesinde ve kemik yoğunluğunda azalma ve osteoprotegerin seviyesinde artma tespit ettiler. Osteokalsin seviyesinde azalma ve osteoprotegerin seviyesinde artma periodontal yıkımdan kaynaklanmış olabilir ve bu durum hastada periodontal hastalık ilerlemesi açısından daha yüksek riske yol açabilir.

Zinman ve ark [85], genetik olarak homojen Kanada populasyonunda gerçekleştirdikleri çalışmalarında dolaşımdaki TNF- α ile insülin direnci arasında anlamlı ve bağımsız bir ilişki gösterdiler. Aynı zamanda TNF- α 'nın obezite ile ilişkili insülin direnci ve glikoz intoleransının patogeneğinde önemli ölçüde yer aldığı sonucuna vardılar. Bununla birlikte tip 2 diyabetik hastalarda periodontal tedavi sonrasında lokal antibiyotik uygulamasının dolaşımdaki TNF- α seviyesini azalttığı ve buna paralel olarak insülin konsantrasyonu ve HbA1c seviyesinde azalma olduğu bildirilmiştir [26].

Klinik çalışmalar zayıf glisemik kontrol ile periodontal hastalık şiddeti arasında iki yönlü ve kuvvetli bir ilişki göstermiştir [27, 102-104]. Correa ve ark, tip 2 diyabetik hastalarda periodontal tedavi sonrası plazmadaki HbA1c, fibrinojen, TNF- α , hs-CRP, IL-4, IL-6, IL-8 ve IL-10 seviyelerini karşılaştırdılar. Cerrahi olmayan periodontal tedavi fibrinojen ve TNF- α seviyelerinde anlamlı bir azalma sağlarken diğer

parametrelerde fark bulunamadı [105]. Aksine diyabetik bireylerde periodontal tedavi sonrasında dolaşımdaki TNF- α seviyesinin azalmadığını bildiren çalışmalar da vardır [24, 106].

Periodontal tedavinin diyabetik hastalarda periodontal durumu iyileştirmesine rağmen glisemik kontrole etki etmediğini gösteren çalışmalar da vardır [105, 107]. Benzer şekilde Engebretson ve ark, tip 2 diyabet hastalarında periodontal tedavinin plazma glikoz, HbA1c seviyesine etki etmediğini ancak diyabet hastalarında dolaşımdaki TNF- α seviyeleri ile periodontal yıkım şiddeti arasında bir ilişki bulunduğunu gösterdi [93].

Literatürde diyabetik bireylerde periodontal tedavi sonrası CRP gibi akut faz proteinleri ve fibrinojen seviyelerinde anlamlı azalmalar bildiren çalışmalar vardır [29].

2.2.6 Deneysel diyabet modeli

Pankreatik β hücrelerinde seçici yıkım oluşturan kimyasal ajanların kullanımı ratlarda deneysel diyabet oluşturmak için kolay ve etkili bir yöntemdir. Streptozotosin ve alloksan en çok kullanılan ajanlardır [108].

Alloksan intravenöz, intraperitoneal veya subkütanöz olarak alındığında diyabet oluşturucu etki gösterir. Diyabet oluşturmak için kullanılan dozu ise kullanılan hayvan türü, alım yolu ve beslenme durumuna göre farklılık gösterir. Ratlarda en çok kullanılan intravenöz doz 65mg/kg'dır [108]. İntraperitoneal veya subkütanöz uygulama dozu intravenöz dozun en az 2-3 katı olmalıdır. Alloksan uygulamadan sonra ratlarda kısa süreli ve hızlı bir insülin salınımına yol açar. Sonrasında ise β hücrelerinin glikoza yanıtı tamamen baskılanır. Alloksanın pankreatik β hücrelerindeki toksik aktivitesi -SH gruplarının oksidasyonu, glikokinaz inhibisyonu, serbest radikal üretimi ve hücrelerarası kalsiyum homeostazının bozulması gibi belirli süreçlere bağlı olarak gelişir [108].

Streptozotosin (2-deoxy-2-(3-(methyl-3-nitrosoureido)-D-glucopyranose) (STZ) *Streptomyces achromogenes* tarafından üretilen deneysel olarak tip 1 ve tip 2 diyabet oluşturmak için kullanılan bir antibiyotiktir. Tip 1 diyabet oluşturmak için intravenöz veya intraperitoneal tek doz verilir. Ratlarda kullanılması gereken intravenöz doz genellikle 40-60 mg/kg'dır. İntraperitoneal olarak benzer veya daha yüksek dozları kullanılabilir. Ancak 40 mg/kg altındaki dozlarda etki göstermeyebilir. Ratlarda deneysel tip 2 diyabet oluşturmak için doğdukları gün 100 mg/kg intravenöz veya

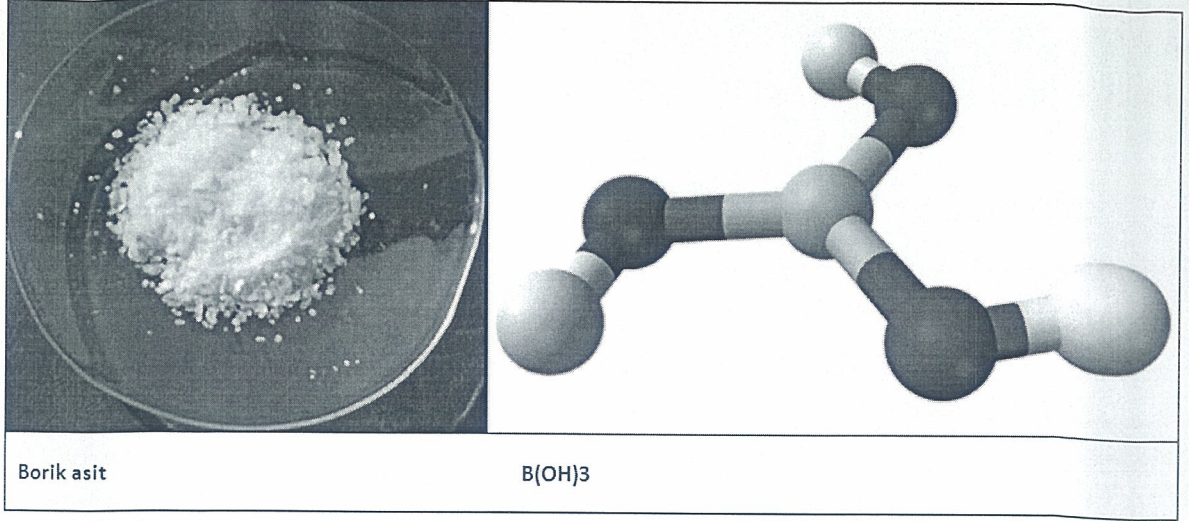
intraperitoneal STZ uygulanır. 8-10. hafta ve sonrasında neonatal olarak STZ uygulanan ratlarda orta derecede hiperglisemi, glikoz tolerans testine yanıtta bozulma ve pankreas β hücrelerinde glikoza karşı hassasiyet kaybı gözlenir [109]. STZ glikoz oksidasyonunu bozar, serbest radikal oluşumunu artırır ve insülin biyosentez ve salınımını azaltır. STZ'nin yol açtığı β hücre ölümünün ana sebebi DNA alkilasyonudur [108].

2.3 Borik asit

Bor, metal ve ametal özellikleri gösteren periyodik tablonun IIIA grubuna ait 5. elementidir [110]. 1923'te bitkilerin yaşam döngüsü için gerekli bir iz element olduğu kabul edilmiştir [111]. O zamandan bu yana borun insan ve hayvanlar için de gerekli olabileceği hipotezinden yola çıkarak birçok çalışma gerçekleştirilmiştir.

Bor doğada tek başına bulunamaz ve hidroksil taşıyan organik moleküllerle bileşik oluşturma eğilimindedir [110]. Doğada en çok boraks, borik asit, bor triklorür halinde volkanik kayalar, deniz suları, kaynak suları, içme suyu ve toprakta farklı yoğunluklarda bulunur [112, 113]. Bitkilerde ise meyvelerden narenciye, çileğimsi meyveler ve ananas dışında meyvelerin tohumları, sapları ve kabuklarında, sebzelerden tahıllar dışında özellikle organik olarak yetiştirilmiş yeşillikler, baklagiller ve yumru köklü sebzelerde bol miktarda bor bulunur [111].

Birçok metabolit ve enzimle etkileşime girmesine olanak sağlayan bir kimyasal yapıya sahiptir. Borik asit halindeki bor organik bileşiklerin komşu ve cis-hidroksil grupları ile ester bağları oluşturabilir [41, 114]. Karbonhidratların yapısını oluşturan glikoz ve glukronik asit gibi polisakkaritler eşleşmiş hidroksil grubuna sahip olduğundan borik asit ile etkileşime girebilir. Borat ve diğer bor bileşikleri gerekli olan bu gruplara sahip değildir [114].



Şekil 5: Borik asidin oda koşullarındaki görüntüsü ve molekül formülü.

Polisakkaritler, pridoksin, riboflavin, dehidroaskorbik asit ve pridin nükleotitler gibi önemli biyolojik maddeler bor ile kompleks oluşturabilen maddelerdendir [115]. Bu nedenle vücutta bor fazlalığında riboflavinüri, riboflavin eksikliği ve dehidrogenaz enzimlerinde inhibisyon gözlenir. Fizyolojik konsantrasyon ve pH'da pridin (nikotinamid adenin dinükleotit (NAD) ve nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADP)) veya flavin nükleotitler ve serin proteazlar gibi spesifik biyolojik bağlayıcıların bir veya dört hidroksil grubuyla veya bir N grubuyla etkileşime girebilir. Ve bu sayede pridin nükleotide gereksinim duyan oksidoredüktazları engelleyerek reaktif oksijen türlerinin üretimini azaltabilir [111, 116].

Canlı bir organizmada zararlı etki yapan herhangi bir madde toksik olarak tanımlanabilir. Uygun doz ve yolla alınmayan her madde toksik etki yaratabilir. İncelenen maddelerin canlı organizmalarda neden oldukları zararlı etkileri araştırmak için toksisite testleri yapılır. Bu testler aynı zamanda maddelerin letal dozlarını (bir defada verildiğinde test grubundaki hayvanların yarısını öldüren doz, LD50), toksik etkiye neden olan en düşük dozu (LOAEL, Lowest Observed Adverse Effect Level), ve toksik etki yaratmayan en yüksek dozu (NOAEL, No Observed Adverse Effect Level) belirlemek için de yapılır. Bir maddenin LD50 değeri ne kadar düşüğe insanlar için toksisitesi o kadar yüksektir. Deney hayvanlarından elde edilen LD50 değerlerine göre kimyasal maddelerin toksisite derecelerini belirlemek için kullanılan skala 'Hodge ve Sterner Skalası' olarak adlandırılmaktadır ve tabloda gösterilmiştir [117]. Borik asidin ($B(OH)_3$) insanlardaki letal dozu 640mg/kg, sıçanlardaki 2660 mg/kg ve farelerdeki

letal dozu 3450 mg/kg'dır [117]. Borik asit bu tablolara göre az toksik bir kimyasal sınıfına girmektedir.

Çizelge 1: Deney hayvanlarından elde edilen LD50 değerlerine göre maddelerin toksisite dereceleri.

Toksisite derecesi	Oral LD50 Rat tek doz mg/kg	İnsanlar için muhtemel öldürücü doz
1.Son derece toksik	<1	Bir damla
2.Şiddetli toksik	1-50	4 ml
3.Orta derecede toksik	50-500	30 ml
4.Az toksik	500-5000	600 ml
5.Pratik olarak toksik değil	5000-15000	1 litre
6.Rölatif olarak zararsız	>15000	1 litre

Murray yaptığı çalışmada, borik asit uygulanan sıçanlarda en az yan etki görülen en düşük seviye (LOEAL) ve yan etki gözlenmeyen en yüksek seviyenin (NOAEL) sırasıyla 76 ve 55 mg BA/kg olduğunu bulmuştur [118].

Bor vücut dokuları ve sıvılarında %98.4 oranında borik asit (BA) (B(OH)₃) ve %1.6 oranında borat anyonu (B(OH)₄) halinde bulunur [111]. Bor vücutta farklı dokularda farklı miktarlarda bulunur. Bu da borun her organda farklı özel fonksiyonlara sahip olabileceğini düşündürmektedir. 1 gr borik asitte yaklaşık olarak %17.85 oranında bor vardır.

BA insan ve hayvanlarda gastrointestinal yoldan, açık yaralar ve müköz membranlardan pasif difüzyon yoluyla emilir [118, 119]. BA akut alımlarda %50 oranında ilk 12 saatte böbreklerden atılır, tamamının atılması 96 saati bulabilir. BA in atılımı %90 oranında böbreklerden gerçekleşir. Böbreklerden atılana kadar bor kemik, beyin, böbrek, karaciğer ve testis dokularında birikir. Vücutta en çok birikim kemik dokusunda gözlenir. Yüksek doz BA alımlarında organlarda meydana gelen hasar bor birikiminden ziyade borun metabolik etkilerinden kaynaklanmaktadır [119]. Borik asitteki bor oksijen bağının kırılması çok fazla enerji gerektirdiğinden insanlar ve hayvanlar borik asidi metabolize edemezler [111].

Bor toksisitesinde gözlenen biyokimyasal semptomlar riboflavinüri, riboflavin eksikliği ve dehidrogenaz enzimlerde inhibisyonudur. Akut zehirlenmelerde bulantı, kusma, ishal, abdominal kolik, eritem ve halsizlik görülür. Kronik toksisite durumunda ise iştah kaybı, bulantı, kilo kaybı, seminal sıvı hacminde azalma ve cinsel isteksizlik görülür [111]. Ayrıca kronik yüksek doz borat alımı dudak ve ciltte kuruluk, konjunktivit, ciltte yama şeklinde döküntüler, periorbital eritem, konvulsiyon, anemi ve kadınlarda menstrüal siklusta düzensizliklere yol açar [120]. Yüksek doz borik asit oral mukozada hasara yol açmazken boratlar alkalin yapılarından dolayı kimyasal yanıklara yol açar. Tek doz borik asit alımı öldürücü olmayabilir ancak alımdan birkaç gün sonra böbreklerde hasar, dolaşımda kollaps ve şok gelişebilir [111, 120].

Dünya Sağlık Örgütü insanın günlük aldığı bor miktarını uzun yıllar 1-3 mg ile sınırlamıştır, ancak son yıllardaki çalışmalara dayanarak 1996'da bu miktar 1-13 mg/gün olarak yükseltilmiştir [121].

İn vitro olarak borik asidin insan fibroblast hücrelerinde proliferasyonu etkilememekle birlikte endotelial hücre proliferasyonunu tetiklediği ve ekstrasellüler matriks makromolekül sentezini azaltarak matriks oluşumunu düzenlediği bildirilmiştir [122]. Bor proteoglikan, kollajen ve total protein salınımını tetikleyerek TNF- α miktar ve ekspresyonunda artışa yol açar. Bor uygulaması anjiogenezi artırır, uzun süreli uygulamalarda anjiogenez ve granülasyon dokusundaki artışa bağlı olarak hemoraji riski de artmaktadır [122]. Bor derin yaralarda iyileşmeyi artırır ancak mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir.

İn vitro olarak borun ekstrasellüler matriks turn-over ve metaolizmasında önemli rolü olan elastaz ve alkalin fosfataz aktivitelerini inhibe ettiği ancak tripsin-benzeri enzim ve kollajenazlara etki etmediği bildirilmiştir. Peptidik borik asit bileşikleri tetrahedral boratlar oluşturarak elastaz gibi serin proteazların aktif alanlarına bağlanabilir [40]. Ayrıca alkalin fosfataz ve elastaz her ikisi de glikoprotein yapıdadır ve elastazda iki tane olası N-glikozilasyon alanı vardır. Borun şekerlere bağlanması da enzim aktivitesindeki azalmayı açıklayabilir. Canlı fibroblast hücrelerinde bor uygulaması sonrasında total proteaz, kollajenaz ve katepsin-D aktivitelerinde artış gözlenmiştir [40].

Yine in vitro olarak bor türevlerinin fibroblast proliferasyonunu arttırmadığı ancak kırık ve fibroblastlardaki intrasellüler proteoglikan ve proteinlerde azalmaya

neden oldukları gösterilmiştir [41]. Kullanılan bor türevleri borik asitten daha aktif, molekül olarak dağa ağır ve yapısal açıdan farklıydı. Bu bulgu borun etkisinin bor bileşiklerindeki yapısal farklılıklardan bağımsız olduğunu göstermiştir. Borik asitteki benzer bir etkiyle bor türevleri hücre yaşayabilirliği ve proliferasyonunu etkilemeden, intrasellüler ve ekstrasellüler proteaz aktivitesini arttırarak ekstrasellüler matriks makromoleküllerinin hücrelerden salınımını uyarmış ve sentezini azaltmıştır [41, 122].

Borun antioksidan sistemler üzerinde etkisi olduğunu gösteren bazı çalışmalar vardır [114, 123, 124]. Oksidan/antioksidan dengesini düzenleyerek oksidatif hasarı önlediği düşünülmektedir [123, 124]. Borun bir pro-oksidan enzim olan xanthine oksidazın aktivitesini %60 oranında azaltarak reaktif oksijen türleri üretimini ve lipid peroksidasyonunu azalttığı gösterilmiştir [114]. Ratlarda deneysel olarak oluşturulan ani gelişen hepatik yetmezlik sonucu artan serum transaminaz ve alkalen fosfataz enzimleri bor alımı sonrasında azalmıştır. Ayrıca bor, glutatyon peroksidaz ve katalaz gibi peroksid metabolize edici enzim seviyelerini de arttırarak malondialdehit oluşumunu azaltmıştır [114].

Avustralya'da su ve toprakta bor oranının yüksek olduğu bölgelerde düşük olan bölgelere oranla iskeletsel hastalık görülme sıklığının 2 kat daha düşük olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışma artrit görülme sıklığı ile topraktaki bor miktarının ters orantılı olduğunu ve artrit kemiklerdeki bor miktarının sağlıklı kemiklere oranla daha az olduğunu ifade etmiştir [125]. Ayrıca ratlarda gerçekleştirilen bir çalışma bu bulguyu desteklemiştir. 20 µg/kg dozda borun ratlarda artrit başlangıcını geciktirdiği ve hastalık şiddetini azalttığı gösterilmiştir [126]. Bu bulguları destekleyecek şekilde, Newnham ve ark, osteoartriti olan hastalarda bor desteğinin artrit semptomlarını ve ağrı şikayetlerini anlamlı düzeyde azalttığını ifade etmiştir [127].

Ayrıca ratlarda gerçekleştirilen bir çalışma günlük 2 mg bor tüketiminin plazma testosteron ve 1,25 dihidroksi vitamin D seviyelerini önemli ölçüde arttırdığını gösterilmiştir [128].

Testosteron ve 17-β östradiol oluşumu için hormon prekürsörlerinin bir steroid halkasına hidroksil grubunun eklenmesi gerekmektedir. Bor, steroid halkalarının hidroksilasyonunu arttırarak steroid hormon seviyesini arttırabilir. Borun bu etkisi 1,25 dihidroksi vitamin D konsantrasyonunda da artışa yol açabilir [111, 128].

Borun postmenapozal kadınlarda 7 gün süreyle günlük 3 mg alınmasıyla 17- β östradiol ve testosteron seviyelerinde ve kalsiyum retansiyonunda anlamlı düzeyde artış gözlenmiştir [36]. Bununla birlikte düşük magnezyum diyetiyle beslenen kadınlarda serum 17- β östradiol seviyelerindeki artışın normal diyetle beslenen kadınlara oranla daha yüksek olduğu da ifade edilmiştir [36]. Erkeklerde günlük 10 mg dozda borun 4 hafta süreyle verilmesi de yine aynı şekilde plazma testosteron ve 17- β östradiol seviyelerinde anlamlı artışlara yol açmıştır [129].

Ancak borun testosteron ve 17- β östradiol seviyelerine etki etmediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur. 20-27 yaş arası erkeklerde 7 hafta süresince günlük 2,5 mg dozda verilen bor, kan serbest veya total testosteron konsantrasyonlarında herhangi bir değişikliğe neden olmamıştır [130]. Yine benzer şekilde 18-24 yaş arası kadınlarda 10 ay süresince günlük 3mg dozda verilen borun plazma 17- β östradiol, progesteron, testosteron veya 1,25 dihidroksi vitamin D konsantrasyonlarına etkisi olmadığı gösterilmiştir [131].

Naghii ve ark [132], erkeklerde günlük 10 mg borun 1 hafta sonrasında plazma serbest testosteron seviyelerini önemli ölçüde arttırdığını bildirmiştir. 1 haftalık bor alımının plazma TNF- α ve hsCRP seviyelerini anlamlı düzeyde ve IL-6 seviyelerini anlamsız fakat %50 oranında düşürdüğü gösterilmiştir. Aksine ratlarda gerçekleştirilen bir çalışma borun plazma alkalen fosfataz seviyesine veya PGE2 salınımına etkisi olmadığını göstermiştir [133].

Kalsiyum kemiği oluşturan en önemli mineraldir ve vücuttaki kalsiyumun %90'ı iskelette bulunur. Erken yaşlarda diyetle yeterli kalsiyum alımı kemik kütlelerini artırır ve ileri yaşlarda kemik kaybını önler. Kalsiyum alımı ile çocuklar, genç erişkinler ve postmenapozal kadınlarda kemik kütleleri arasında pozitif bir ilişki vardır [134]. Kemik dokusunda bulunan bir diğer önemli mineral magnezyumdur. Magnezyum, 300'den fazla enzim için kofaktördür ve adenosin trifosfat metabolizmasındaki rolü ile mineral ve dolayısıyla kalsiyum metabolizmalarını dolaylı olarak etkiler. Magnezyum eksikliği kemik gelişimi, osteoblastik ve osteoklastik aktivite, osteopeni ve kemik kırılabilirliğini etkileyebilir ve kalsiyum metabolizmasını bozabilir.

Nielsen ve ark [36], diyetdeki magnezyum miktarının idrar ve plazmadaki kalsiyum seviyesi üzerinde etkisi olmadığını ve günlük 3 mg bor desteğinin idrarla

kalsiyum ve magnezyum atılımını azalttığını bildirmiştir. Ayrıca magnezyum eksik diyetle bor desteğinin etkisinin daha da arttığını ifade etmişlerdir.

Meacham ve ark, [131] yaptıkları çalışmalarda bor alımının kadın atletlerde ve kontrol bireylerinde serum kalsiyum seviyesine etki etmediğini ancak kontrol bireylerinde serum magnezyum seviyesini arttırdığını göstermişlerdir. Ancak bir diğer çalışmalarında da bor alımının serum kalsiyum ve magnezyum seviyelerine etki etmediğini bildirmişlerdir [135].

Armstrong ve ark [85], erkek domuzlarda düşük bor içeren yarı saf bazal diyetle (0,98 mg/kg bor içermektedir) 5 mg/kg bor ilavesinin femurun kırılma direncini ve maksimum eğilme momentini arttırdığını ve kemik dokusunda yağ doku oranını azalttığını göstermiştir. Ancak doğal diyetle (6,7 mg/kg bor içermektedir) ilave edilen 5 mg/kg borun etkisi olmamıştır. Ayrıca bazal ya da normal diyetle beslenen domuzlarda 5 mg/kg bor ilavesi kan kalsiyum, magnezyum, fosfor veya alkalin fosfataz seviyelerinde değişikliğe yol açmamıştır. Borun plazma alkalin fosfataz seviyesine etkisinin olmaması kemik kalsifikasyonunu etkilemediğini düşündürmektedir.

Hakkı ve ark [136], borun osteoblast hücre kültüründe kemik morfogenezinde önemli yeri olan kemik morfojenik protein (BMP) -4, -6 ve -7'nin salınımlarını ve protein ekspresyonlarını ve osteoblast gen ekspresyonunu arttırdığını göstermiştir.

Homosistein kollajenin çapraz bağlarını engelleyen bir proteindir. S-adenozilmetionin ve diadenozin polifosfat, homosistein prekürsörleridir ve bora afiniteleri oldukça yüksektir. Bor eksikliğinde homosistein miktarında bir artış olduğu ve buna bağlı olarak kemikteki mineral miktarından bağımsız olarak kemik mineralizasyonunun azaldığı ve kırılabilirliğin arttığı ayrıca borun ratlarda vertebral kemik kalınlığını ve trabeküler mikroyapıya etki ederek kortikal kemik dayanıklılığını arttırdığı bilinmektedir [133, 137].

Uysal ve ark [138], tavşanlarda tek doz borik asit uygulamasının maksiller ekspansiyon sonrasında sütür hattında yeni kemik oluşumu sağladığını ve borik asidin erken dönemde kemik rejenerasyonunu olumlu etkilediğini gösterdiler.

Fare ve ratlarda borun alveolar kemik üzerindeki etkisini belirlemek için yapılan çalışmalarda bor eksikliğinin osteoblast yüzeyi ve osteojenik aktiviteyi azaltarak kemik

şekillenmesini engellediği gösterilmiştir. Bor eksikliğinin kemikteki kalsiyum ve fosfor konsantrasyonlarına etkisinin olmadığı ancak osteoblast ve osteoklast hücrelerinin çoğalma, farklılaşma ve aktivitesi ile ilişkili magnezyum, çinko, potasyum gibi mineral konsantrasyonlarına etki ettiği de ifade edilmiştir [38, 139].

Boronik asit (R_2BOH) kinolin esterleri bor içeren antimikrobiyal özellikleri olan maddelerdir. Bu antimikrobiyal bileşiklerden biri olan AN0128'in *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis* ve *Treponema denticola* gibi periodontopatojenlere karşı etkili olduğu, antienflamatuvar ve antibakteriyel özelliklere sahip olduğu bildirilmiştir [39, 140]. Ligatürle deneysel periodontitis oluşturulmuş ratlarda alt sağ ikinci molar dişlerin çevrelerine topikal olarak AN0128 uygulanması sonrasında alveoller kemik kaybının ve enflamatuvar hücre infiltratının %50 oranında azaldığı gösterilmiştir [39].

Ratlarda gerçekleştirilen bir diğer deneysel periodontitis çalışmasında ratlara 11 gün süresince verilen 3 mg/kg dozda borik asidin periodontal yıkımı önlediği, enflamasyonu baskıladığı bulunmuştur [32].

Bu bilgilerin ışığında çalışmamızın amacı genel kemik metabolizması, alveoler kemik şekillenmesi ve mineral metabolizması üzerinde etkileri gösterilen borik asidin diyabetik ratlarda periodontal kemik kaybı ve dişeti homojenatında TNF- α seviyeleri üzerine herhangi bir etkisinin olup olmadığını histopatolojik, morfometrik ve biyokimyasal açıdan araştırmaktır.

3. MATERYAL METOT

Bu araştırma için Cumhuriyet Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu tarafından 27.08.2010 tarih ve 213 sıra numarası ile onay alındı. Denek olarak 9 haftalık, ortalama ağırlıkları 250-340 gr Wistar cinsi 44 adet erkek rat kullanıldı. Deney hayvanlarının seçiminde genel sağlıklarının iyi olması, önceden üzerinde herhangi bir çalışma yapılmamış olması ve dental/periodontal yönden sağlıklı olmaları gibi şartlara özen gösterildi. Ayrılan ratlar $21\pm 1^{\circ}\text{C}$ sıcaklıkta, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık ve %40-60 nem oranı standardını sağlayacak şekilde ayarlanmış ortamda ayrı metal kafeslerde tutuldu. Çalışmanın deneysel aşamaları Cumhuriyet üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Laboratuvarında gerçekleştirildi.

Hayvanlarda deneysel işlemler için sağ mandibuler molar dişler seçildi.

Çalışma grupları

1. Kontrol grubu (K, n=6 rat)
2. Deneysel periodontitis grubu (LP, n=6 rat)
3. Deneysel diyabet grubu (DM, n=8 rat)
4. Deneysel diyabet ve deneysel periodontitis grubu (DM+LP, n=8 rat)
5. Deneysel diyabet, deneysel periodotitis ve 15mg/kg/gün borik asit grubu (BA15, n=8 rat)
6. Deneysel diyabet, deneysel periodontitis ve 30 mg/kg/gün borik asit grubu (BA30, n=8 rat)

3.1 Deneysel diyabet oluşturulması

Geri dönüşümsüz deneysel diyabet oluşturmak için 32 rata 60 mg/kg streptozotosin (Sigma-Aldrich) intraperitoneal olarak tek doz enjekte edildi. Enjeksiyondan üç gün sonra ratların kuyruklarından alınan kan örneğinde plazma glukoz seviyeleri 300 mg/dl'nin üzerinde olan ratlar diyabetik olarak kabul edildi. Ratlarda diyabet oluşturulduktan sonra diyabetik ratlar rastgele 4 gruba ayrıldı. Diyabetik ratlarda kan glikoz seviyesi ölçümü haftada bir kez tekrarlandı.

3.2 Deneysel periodontitis oluşturulması

Anestezi altında (Ketamin 30mg/kg IM ve Rompun 5mg/kg IM) ratların sağ mandibuler birinci molar dişlerine 4/0 ipek suture (Doğsan İlaç Sanayi, İstanbul, Türkiye) subgingival olarak yerleştirilerek bu bölgede plak retansiyonu sağlamak amacıyla deneysel periodontitis oluşturuldu. Süturlar haftalık olarak kontrol edildi.

3.3 Borik asit uygulaması

Diyabet oluşturulduktan sonra ligatür yerleştirilen 8 rata günlük 15 mg/kg diğer 8 rata ise günlük 30 mg/kg borik asit çözeltisi günde 0.5cc olarak 15 gün süresince gastrik gavaj yolu ile verildi.

3.4 Sakrifikasyon

Çalışmanın 15. gününde anestezi altında tüm ratlardan mandibuler sağ birinci molar dişlerin bukkalinden 2x2 mm'lik dişeti biyopsileri alındı. Kardiyak ponksiyon ile 4 cc kan alınarak tüplere konuldu. Daha sonra 200 mg/kg i.p. pentotal sodyum (Ekipental, Tümekep İlaç San, İstanbul, Türkiye) enjeksiyonu ile sakrifiye edilen ratların mandibulaları çıkarıldı. Çıkarılan mandibulalar %10'luk formaldehit solüsyonunda fikse edildi.

3.5 Kan kalsiyum ve magnezyum seviyelerinin belirlenmesi

Tüplere konulan kan örnekleri Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi biyokimya laboratuvarında santrifüj edilerek ratların serum kalsiyum ve magnezyum seviyeleri belirlendi.

3.6 Dişeti biyopsilerinin biyokimyasal analizi

Dişeti homojenatı elde etmek için ratların sağ mandibular molar bölgesinden 2x2 mm ebatlarında alınan dişeti örnekleri hassas terazide tartıldı. Dişeti örnekleri 10 mg doku/ml fosfat tampon+proteaz inhibitör solüsyon dilüsyonu elde etmek için bir proteaz içeren (5 µg/ml aprotinin ve 1mM EDTA) yeterli hacimde fosfat tampon solüsyonuna (4°C, pH 7.0) yerleştirildi. Dişeti örnekleri homojenizasyon, ultasonikasyon ve ultrasentrifügasyon işlemlerine tabi tutularak süpernatant elde edildi. Örnekler teflon-cam tip homojenizatörün (B. Braun, Melsungen, Almanya) en yüksek ayarında 30 sn homojenize edildi. Homojenizasyon sonrası örnekler 2 kez dondurma-çözme işlemine

tabi tutuldu. Elde edilen homojenatlar ultrasonikatörün (Thermo Fisher Scientific, ABD) 7 ayarında 15-20 mikronda 10-20 saniye aralıklarla 3 kez ultrasonikasyona tabi tutuldu. Son olarak 15.000 rpm'de 16 dakika santrifüj edildi. Tüm bu uygulamalar 0-4°C'de gerçekleştirildi. Elde edilen süpernatantlar TNF- α ELISA analizi için -80°C'de bekletildi.

3.7 ELISA prosedürü

Prosedür Rat TNF- α ELISA Kiti (Invitrogen, Kaliforniya, ABD) üretici firmanın önerileri doğrultusunda uygulandı.

Deney Prosedürü

Sıfır standart için Standart Dilüent Buffer kullanıldı. Kromojen Blank kuyucuğu boş bırakıldı. Kromojen hariç kuyucuklara 100 μ l standart solüsyonundan konuldu. Diğer kuyucuklara 50 μ l standart dilüent buffer ve çalışılacak örneklerden 50 μ l konuldu. Sırasıyla 50 μ l biotinylated Rt TNF- α Biotin Konjugat ve 100 μ l Streptavidin-HRP Working Solüsyonu ile inkübe edildi. 100 μ l Kromojen solüsyonu inkübasyonundan sonra 100 μ l stop solüsyonu eklenerek 450 nm dalga boyunda okundu.

3.8 Morfometrik değerlendirme

Alveoler kemik kaybının ölçümü için histopatolojik işlemlerden önce mandibulalar mine sement sınırı alveoler kret tepesi arasındaki mesafenin ölçümü için metilen mavisine batırılarak stereomikroskop (Stemi DV4, Carl Zeiss, Almanya) altında X25 büyütmede mikroskoba uyumlu bir fotoğraf makinesi (Eos 1000, Canon, Tokyo, Japonya) ile fotoğraflandı. Çekilen bu fotoğraflar üzerinden bir görüntü analiz programı (Clemex Vision Lite, Quebec, Kanada) ile histomorfometrik ölçümler yapıldı.

3.9 Histopatolojik işlemler

Histopatolojik analizler için mandibulalar %10'luk formaldehit solüsyonunda 24 saat süresince tespit edildi. Örnekler %10'luk formik asitte dekalsifiye edildikten sonra parafine gömülecek çalışma bölgeleri bistüri aracılığıyla dikkatli bir biçimde çıkarıldı. Distile su ile yıkanan örnekler derecesi giderek artan alkol serileri ile dehidratasyonu takiben, ksilen ile şeffaflaştırma işlemi uygulanarak parafine gömüldü. Bloklardan alınan 5 μ m kalınlıktaki kesitler histopatolojik değerlendirme için 1 gece 60°C etüvde

bekletilerek ksilende deparafinize edildikten sonra rehidratasyon işlemleri uygulanarak Hematoksilin-Eozin (HE) ile boyandı. Boyama işleminden sonra kesitler ışık mikroskobu (Nikon, Tokyo, Japonya) altında büyütmelemlerde değeriendirildi. Kesitlerde periodontal dokularda enflamatuvar hücre infiltrasyonu, kollajen lif demetleri, osteoblastik aktivite ve alveoler kemik ve interdental septumdaki osteoklast sayıları incelendi. Enflamatuvar hücre infiltratı semi-kantitatif bir değeriendirme ile gözle görülebilir infiltrat yokluğu (0), hafif derecede enflamatuvar hücre varlığı (1), orta derecede enflamatuvar hücre varlığı (2) ve şiddetli derecede enflamatuvar hücre varlığı (3) olarak skorlandı.

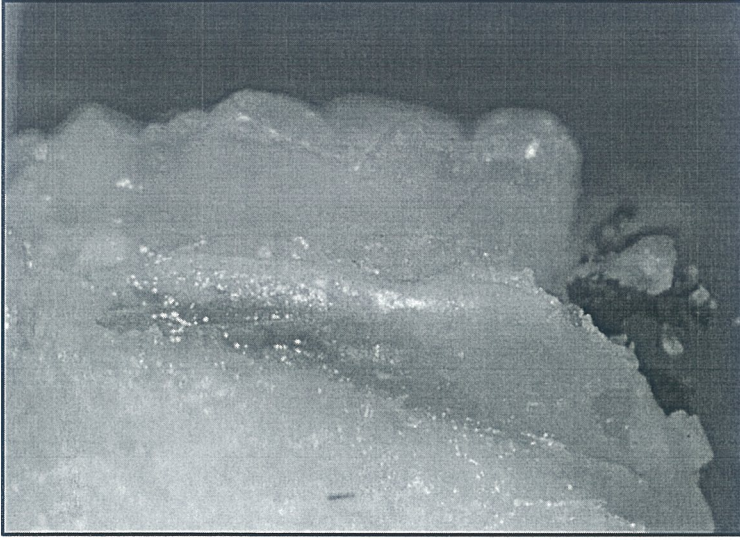
Osteoklastlar morfolojileri dikkate alınarak sayıldı. Osteoblastik aktivitenin değeriendirilmesi için osteoid ve osteoblastlar ile çevrelenmiş aktif kemik yapımı olan alanlar belirlendi. Osteoblastik aktivite semi-kantitatif bir değeriendirme ile aktivite yokluğu (0), hafif ölçüde aktivite varlığı (1), orta ölçüde aktivite varlığı (2) ve yoğun aktivite varlığı (3) olarak skorlandı.

3.10 İstatistiksel değeriendirme

Çalışmamızın verileri SPSS (Ver:14.0) programına yüklenerek istatistiksel analiz yapıldı. Verilerimizin dağılımı normal olmadığından gruplar arası farklılıkların belirlenmesinde tek yönlü varyans analizi kullanıldı. Verilerimiz aritmetik ortalama \pm standart sapma ve yüzde olarak belirtilip yanılma düzeyi 0.05 olarak alındı.

4. BULGULAR

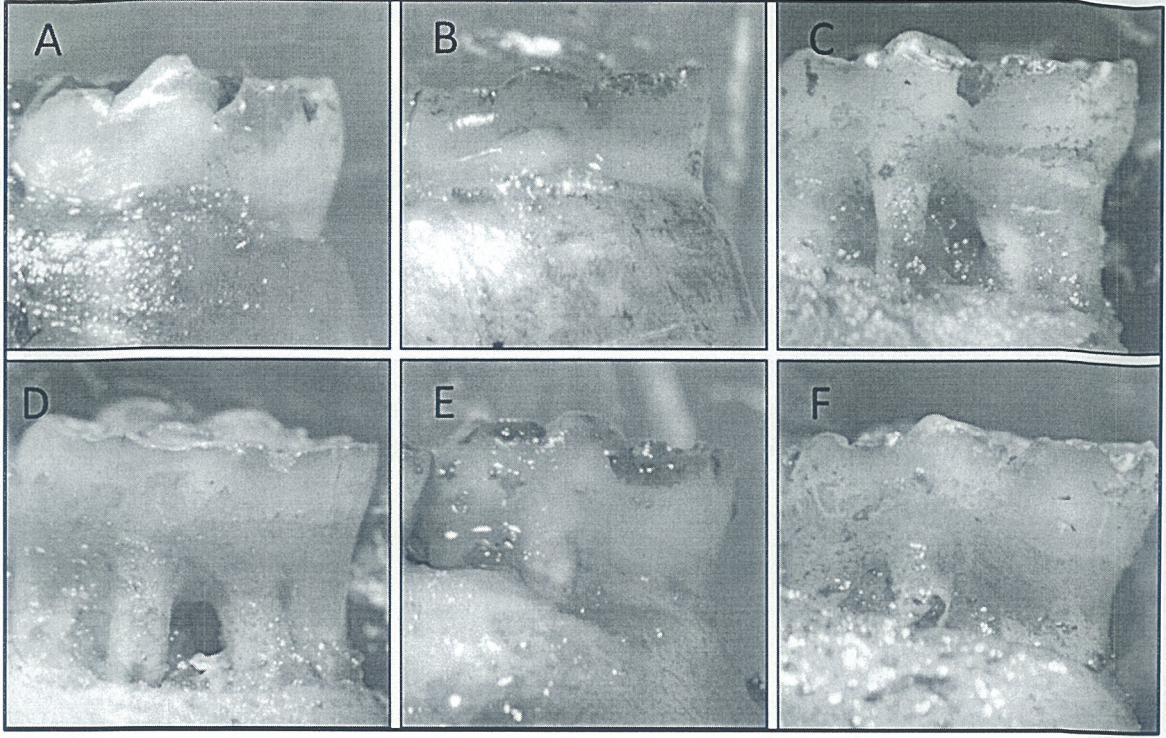
Deney süresince yerleştirilen ligatürlerde kopma ya da ayrılma gözlenmedi. Ratların kan glikoz düzeyleri ve kilo ölçümleri haftalık olarak tekrarlandı. Diyabet, ratlarda %20 oranında kilo kaybına neden oldu, ayrıca diyabetik ratlarda kan glikoz düzeyleri çalışma süresince 300 mg/dl'nin üzerindeydi. Deney süresince DM, DM+LP, BA15 gruplarında 2'şer ratta, BA30 grubunda ise 1 ratta diyabetik komplikasyon gelişmesi nedeniyle ratlar çalışmadan çıkarıldı.



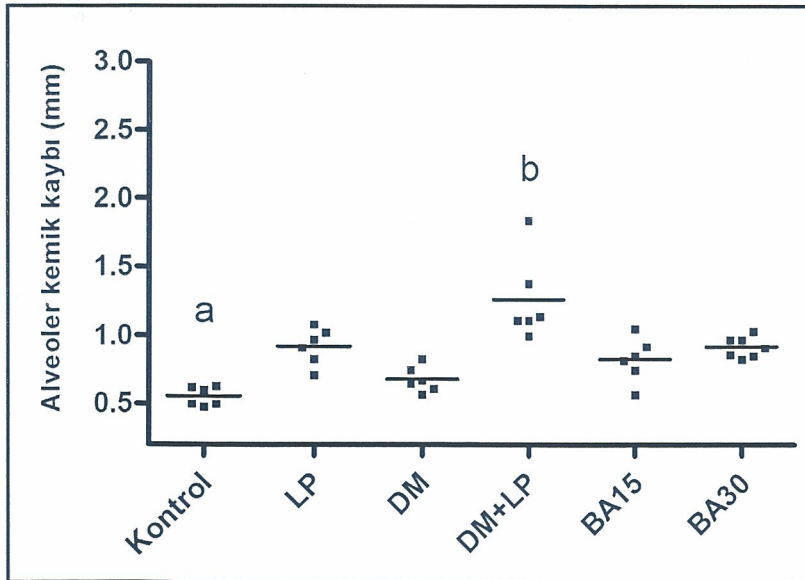
Şekil 6: Ratlarda sağ mandibuler birinci molar dişlerine yerleştirilen 4/0 ipek ligatür.

4.1.Morfometrik ölçümler

Gruplara ait alveoler kemik kaybı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p < 0.05$) (Şekil 8). DM+LP grubunda alveoler kemik kaybı diğer gruplardan anlamlı düzeyde fazlaydı ($p < 0.05$). Benzer şekilde kontrol ile LP, DM+LP ve BA30 grupları arasındaki farklılık anlamlı ($p < 0.05$) bulunurken kontrol ile DM ve BA15 grupları arasında alveoler kemik kaybı benzerdi ($p > 0.05$). Ayrıca borik asit grupları arasında alveoler kemik kaybı açısından anlamlı bir farklılık yoktu ($p > 0.05$).



Şekil 7: Gruplara ait alt sağ 1. molar dişlerin stereomikroskop görüntüsü (25x). A: Kontrol grubu B: DM grubu C: LP grubu D: DM+LP grubu E: BA15 grubu F: BA30 grubu.

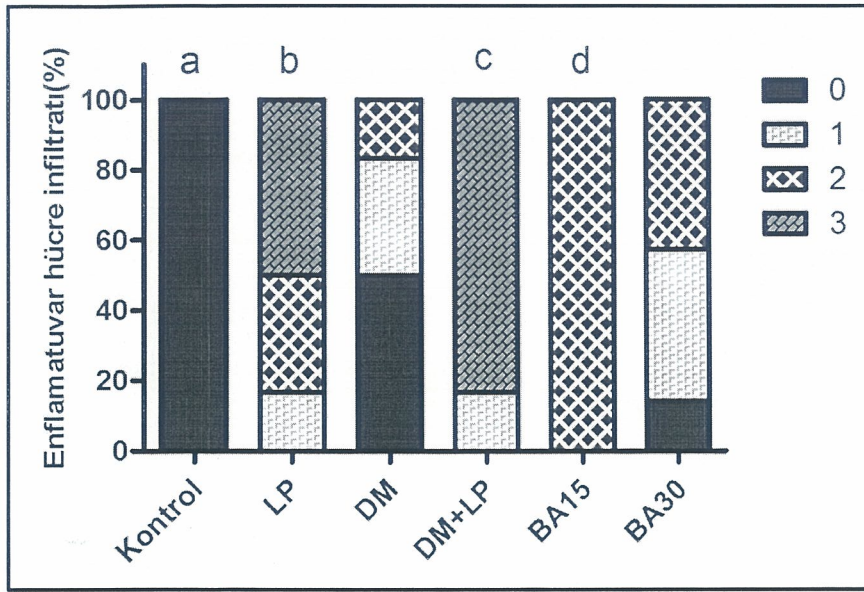


Şekil 8: Gruplarda alveoler kemik kaybı ortalamaları ^a $P < 0.05$ LP, DM+LP ve BA30 gruplarından farklı; ^b $p < 0.05$ Diğer tüm gruplardan farklı.

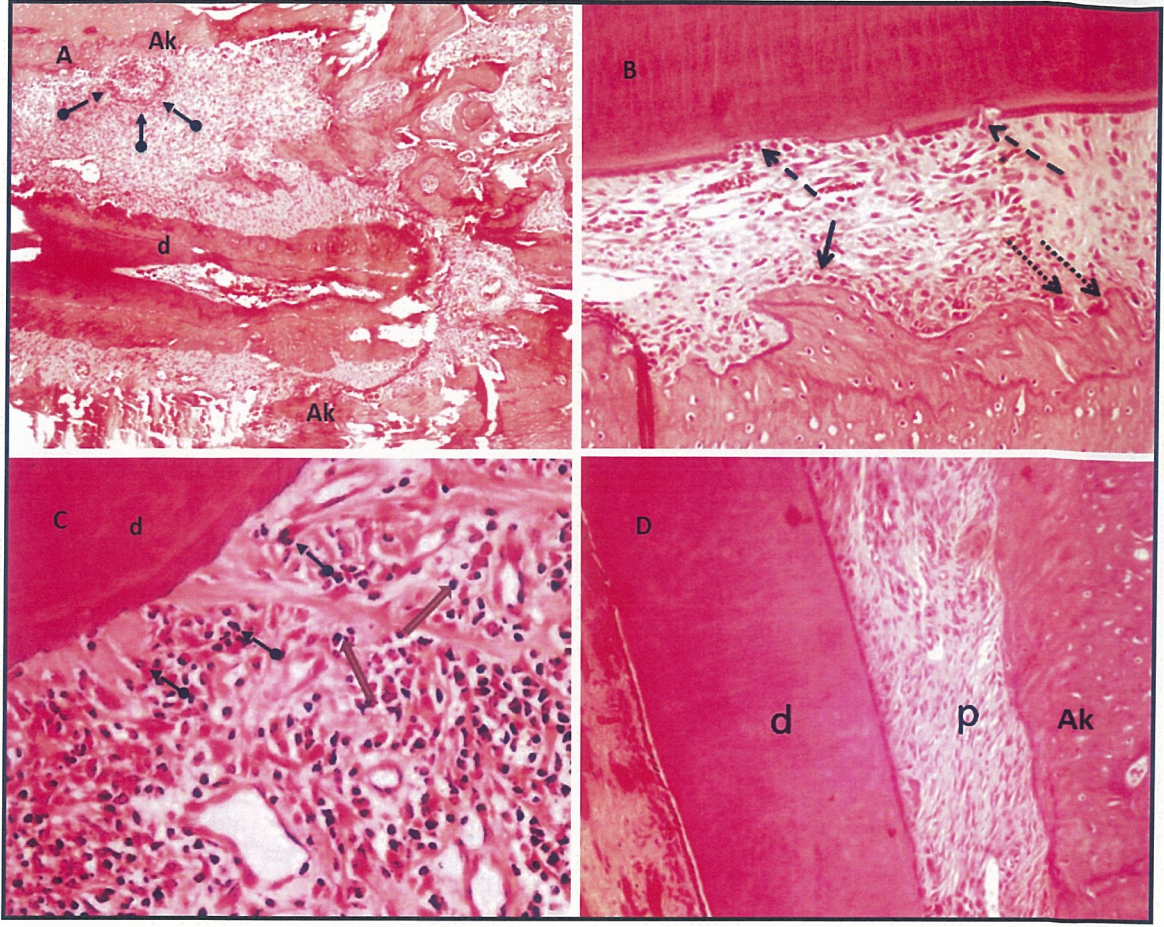
4.2.Histopatolojik değerlendirme

Enflamatuvar hücre infiltratı

Enflamatuvar hücre infiltratı kontrol grubunda gözlenmezken, DM+LP grubunda diğer gruplara oranla anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0.05$) (Şekil 9). Enflamatuvar hücre infiltratı verileri açısından kontrol ile DM dışındaki tüm gruplar arasındaki farklılık anlamlı bulundu ($p<0.05$). Ayrıca BA30 grubunda enflamatuvar hücre infiltratı BA15 grubuna oranla anlamlı düzeyde düşük saptandı ($p<0.05$). Diğer gruplar arasında farklılık anlamsız ($p>0.05$) bulundu.



Şekil 9: Gruplarda enflamatuvar hücre infiltratı dağılımı (%) ^a $P<0.05$ LP, DM+LP, BA15 ve BA30 gruplarından farklı; ^b $p<0.05$ DM+LP grubundan farklı; ^c $p<0.05$ BA15 grubundan farklı; ^d $p<0.05$ BA30 grubundan farklı.



Şekil 10: Histolojik kesitlerde enflamasyon görüntüsü

A: DM+LP grubuna ait bir örnekte kök, periodontal ligament ve alveoler kemik ilişkisi gösterilmiştir (100x). Okla gösterilen bölgede enflamatuvar infiltrat açısından yoğun bir alan işaretlenmiştir. Periodontal ligamentte genişleme ve enflamatuvar infiltratta artış söz konusudur.

B: DM grubuna ait bir örnekte dentin, periodontal ligament ve alveoler kemik gösterilmiştir. Kesik çizgili oklar dentinoklastları, siyah ok osteoblastları ve noktalı oklar osteoklastları işaret etmektedir (200x).

C: LP grubuna ait bir örnekte dentin dokusu ve periodontal ligamentte enflamatuvar hücre infiltratı görülmektedir. Oklar polimorfonükleer lökositleri (PMNL) göstermektedir. PMNL ağırlıklı olmak üzere, plazma hücresi (turuncu okla işaret edilmiştir) ve T lenfositlerin de gözlenebildiği bir enflamasyon durumu mevcuttur (400x).

D: Kontrol grubuna ait başka bir görüntüde dentin, periodontal ligament ve kısmen alveoler kemik görüntülenmiştir (200x).

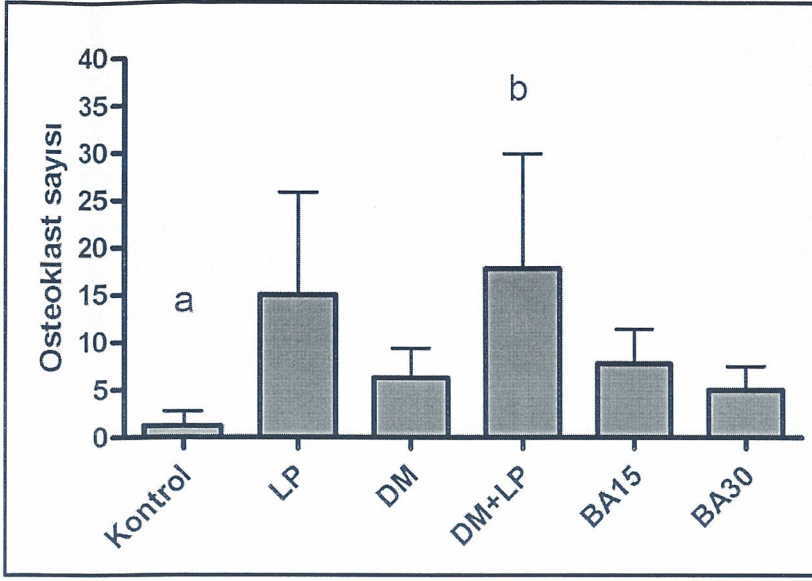
Ak: alveoler kemik, d: dentin, p: periodontal ligament, Kd: kan damarı.

Fibrozis

Gruplar arası fibrozis seviyeleri karşılaştırıldığında fibrozisin en yoğun olduğu gruplar kontrol, LP ve DM+LP gruplarıdır. En düşük fibrozis seviyesine ise BA30 grubunda rastlandı. Ancak fibrozis değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Osteoklast Sayıları

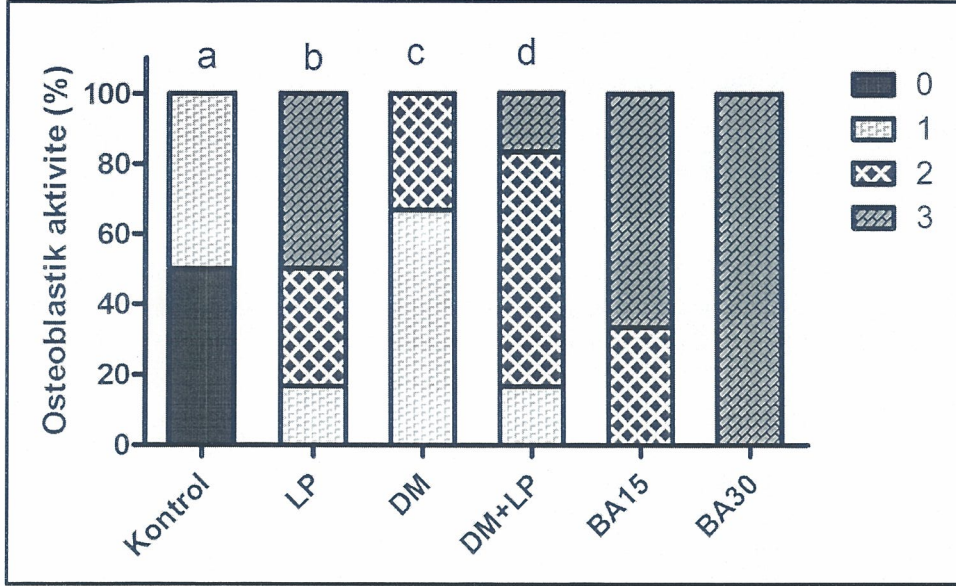
Gruplara ait osteoklast sayısı ortalamaları şekil 11’de sunulmuştur. İstatistiksel analiz sonuçlarına göre osteoklast sayıları DM+LP grubunda diğer gruplardan daha yüksek düzeyde gözlemlendi. Kontrol grubu ile LP ve DM+LP grupları ve DM+LP ile BA30 grupları arasında osteoklast varlığı açısından anlamlı farklılık ($p<0.05$) bulunurken diğer gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$). Borik asit uygulanan gruplarda osteoklast sayıları açısından farklılık saptanmadı ($p>0.05$).



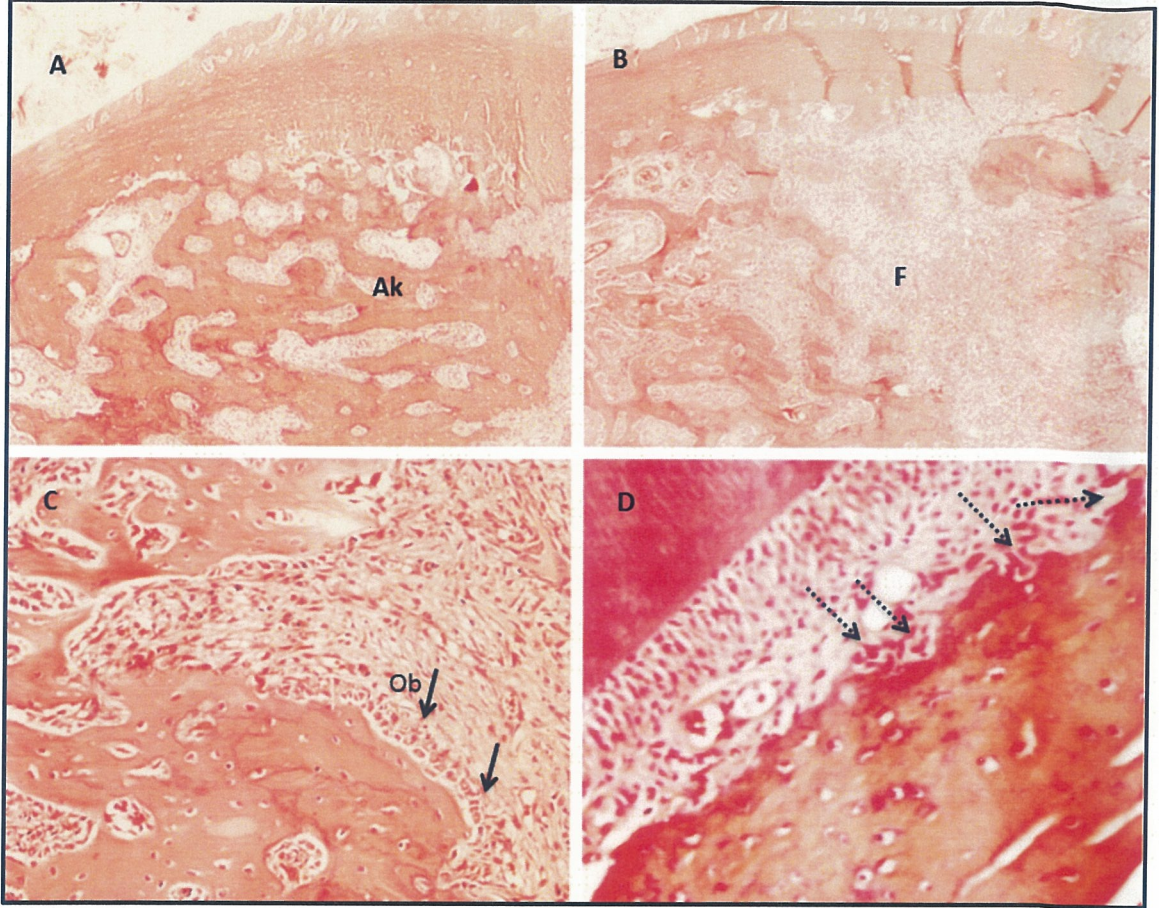
Şekil 11: Gruplarda osteoklast sayısı dağılımı ^a $P < 0.05$ LP ve DM+LP gruplarından farklı; ^b $p < 0.05$ BA30 grubundan farklı.

Osteoblastik aktivite

Osteoblastik aktivitenin en az görüldüğü grup kontrol grubudur (Şekil 12). Osteoblastik aktivitenin en yoğun olduğu gruplar ise sırasıyla BA15 ve BA30 gruplarıdır. Gruplara ait osteoblastik aktivite değerleri karşılaştırıldığında, gruplar arası farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Kontrol grubu ile DM grubu dışında tüm gruplar arasında farklılık anlamlıydı ($p < 0.05$). Kontrol grubu ile DM grubu arasında osteoblastik aktivite düzeyi benzerdi. DM grubu ile DM+LP, BA15 ve BA30 grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Ayrıca DM+LP ve BA30 grupları arasında da anlamlı farklılık saptandı ($p < 0.05$). Gruplar arasında BA30 grubunda en yüksek osteoblastik aktivite gözlenirken, BA30 ve BA15 grupları arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p > 0.05$).



Şekil 12: Gruplarda osteoblastik aktivite dağılımı ^a $P < 0.05$ LP, DM+LP, BA15 ve BA30 gruplarından farklı; ^b $p < 0.05$ DM grubundan farklı; ^c $p < 0.05$ BA15 ve BA30 gruplarından farklı; ^d $p < 0.05$: BA30 grubundan farklı.



Şekil 13: Histolojik kesitlerde gruplara ait osteoblastik aktivite ve osteoblast hücrelerinin görüntüsü.

A: BA30 grubuna ait bir örnekte alveoler kemikte trabekülyasyonda artış görülmektedir (100x).

B: BA15 grubuna ait bir örnekte alveoler kemikte kemik dokusu yerini fibrotik doku ve enflamatuvar infiltrata bırakmıştır (100x).

C: BA15 grubuna ait başka bir örnekte kübik şekilli aktif osteoblast hücreleri görülmektedir osteoblastlar oklarla işaret edilmiştir (200x).

D: LP grubuna ait bir örnekte osteoblast hücresi gözlenmezken osteoklast hücre sayılarında artış vardır. Osteoklast hücreleri noktalı oklarla gösterilmiştir (200x).

Ak: Alveoler kemik, F: Fibrotik doku, Ob: Osteoblast.

4.3.Biyokimyasal analizler

TNF- α seviyesi

Gruplara ait ELISA değerleri karşılaştırıldığında en dūřuk değerler kontrol grubunda gōzlenirken en yūksek değerler DM+LP grubunda gōzlendi. Sayısal değerler dikkate alındığında BA30 grubunda DM+LP grubuna oranla daha dūřuk değerler tespit edilmiş olmasına karşın gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p>0.05$).

Serum Ca ve Mg seviyeleri

Serum Ca ve Mg değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel aēıdan anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Gruplara ait dişeti homojenatı TNF- α , serum Ca ve Mg seviyeleri ortalamaları ēizelge 2'de sunulmuştur.

Çizelge 2: *TNF- α* , *Ca* ve *Mg* seviyeleri ortalamaları.

Gruplar	Dışeti <i>TNF-α</i> seviyesi $\bar{x} \pm S$	Serum <i>Ca</i> Seviyesi $\bar{x} \pm S$	Serum <i>Mg</i> Seviyesi $\bar{x} \pm S$
Kontrol grubu	39.66±24.27	9.81±0.25	2.10±0.25
LP grubu	65.83±22.62	9.65±0.40	2.36±0.28
DM grubu	89.00±74.21	9.90±0.55	2.17±0.20
DM+LP grubu	146.33±97.29	9.36±0.68	2.28±0.23
BA15 grubu	143.50±93.68	9.60±0.55	2.16±0.16
BA30 grubu	112.71±75.10	9.05±0.81	1.96±0.14

5. TARTIŞMA

Periodontal hastalıkların patogenezi tam olarak anlaşılammış olmakla birlikte enfeksiyöz bir hastalık olduğu ve mikrobiyal atağa karşı konak immün ve enflamatuvar yanıtın doku yıkımına aracılık ettiği bilinmektedir.

Diyabet ise ekstrasellüler matriks organizasyonu ve enflamasyona karşı doku yanıtına etki ederek periodontal hastalıkların tedavisini olumsuz etkiler. Periodontitis ve diyabet gibi kronik hastalıkların giderek yaygınlaştığı günümüzde terapötik yöntemlerin yanında önleyici yaklaşımların da gerekliliği bilinmektedir. Bu amaçla farklı materyaller ve ürünler günümüze kadar çalışılmış ve farklı sonuçlar bildirilmiştir [42-44, 141]. Bu çalışmada diyabetik ratlarda oluşturulan deneysel periodontitis modelinde borik asitin etkisi araştırıldı. Periodontal hastalık oluşumu ile eş zamanlı olarak borik asit uygulaması yapılarak borik asitin diyabetin şiddetlendirdiği periodontal hastalığı önlemedeki etkisi değerlendirildi.

Periodontal hastalık başlangıç ve ilerleme mekanizmalarını araştırmak ve uygulanan tedavilerin etkinliğini değerlendirmek için araştırmalarda hayvan modelleri kullanılmaktadır. Bu modellerden elde edilen deney sonuçlarının değişkenliği dışında hayvanlar anatomi, immün yanıt ve yaşam koşulları açısından insanlardan farklıdır. Ratlar bakım kolaylığı, maliyetlerinin düşük olması ve deneysel periodontal hastalık modelleri açısından uygun olmaları nedeniyle periodontal araştırmalar için sıkça kullanılır. Molar dişler çevresine ipek ligatür yerleştirilerek oluşturulan deneysel periodontitis modeli en çok tercih edilen modeldir [30-32, 42, 54, 55, 57, 142]. Diş çevresine yerleştirilen ligatür bakteriyel plak için retansiyonu arttırıcı bir faktör olarak işlev görerek doku bütünlüğünü bozar ve sonuçta periodontitis oluşumuna yol açar. Ancak ligatür lokal olarak sadece komşu yapılara etki eder, sistemik bir etkisi yoktur. Ligatür yerleşiminden sonra 3.günden itibaren yıkım şiddetlenir, 7.-11. günler arasında maksimum seviyeye ulaşır ve 14. günden sonra bir miktar azalma gösterir [57, 142, 143]. Bu çalışmada da ligatür varlığı alveoler kemik kaybını arttırdığı ve diyabetik ratlarda bu yıkımın şiddetlendiği gözlemlendi.

Ligatür ile oluşturulan deneysel periodontitis modelinin bazı limitasyonları vardır. Dokudaki travma ve bakteri miktarındaki artışa bağlı olarak periodontal yıkım insanlardaki proenflamatuvar, antienflamatuvar sitokin aktiviteleri ve oksidan/antioksidan dengeleri açısından kronik periodontitis seyirinden farklı olarak akut bir seyir gösterir [58, 142]. Ayrıca ratlarda dişlerin okluzal-bukkal-distal yönde

hareketi ligatürün etkisinde zamanla azalmaya neden olabilir. Ligatürle oluşturulan deneysel periodontitiste bir süre sonra gözlenen yıkım şiddetindeki azalma bu duruma bağlı olabilir. Bundan dolayı ligatürle oluşturulan deneysel periodontitis modellerinde çalışma süresi ≤ 15 gün olmalıdır [58].

Deneysel olarak oluşturulan alveoler kemik kaybı iki yöntemle ölçülebilir. Bunlar arasında bu çalışmada kullanılan mine sement sınırı ile alveoler kret tepesi arasındaki mesafenin ölçümü veya diğeri açığa çıkan kök yüzeylerinden alan ölçümüdür Alan ölçümü mesafe ölçümüne oranla kemik kaybını daha erken dönemlerde belirleyebilir ancak 15.günde her iki yöntem de kemik kaybı açısından doğru sonuçlar verir. Bununla beraber ayrıca 60.günde ratlarda ligatür ile oluşturulan periodontal kaybı belirlemede alan ölçümü yetersiz kalırken mesafe ölçümü daha güvenilir sonuçlar gösterdiği bildirilmiştir [58]. Bu nedenle mine sement sınırı ile alveoler kret tepesi arasındaki mesafenin ölçümü güvenilir bir yöntem olarak dikkate alınabilir [30, 42, 57, 142, 144].

Ratlarda dişler sürekli sürme durumundadır. Bu nedenle ratlarda periodontal sağlık durumunda bile mine sement sınırı alveoler kret tepesi arasındaki mesafede artış olabilir. Bulgularımız gruplar arasında mine sement sınırı ile alveoler kret tepesi arasındaki mesafe karşılaştırıldığında ligatürsüz gruplarda kontrol gruplarında literatür ile uyumlu olarak farklılık göstermedi.

Periodontal dokuların enfeksiyona karşı yanıtı bazı metabolik hastalıklardan etkilenir. Bunlardan en önemlisi diyabettir. Birçok uzun süreli ve kesitsel çalışma diyabetik hastalarda periodontal hastalık prevalans ve şiddetinde artış bildirmiştir [21, 25, 102, 145, 146]. Diyabet, pankreasın beta hücrelerinde selektif yıkıma neden olarak insülin salınımında azalma ve kan glikoz seviyesinde yükselmeye yol açan bir antibiyotik olan STZ'nin intravenöz veya intraperitoneal uygulanmasıyla deneysel olarak oluşturulabilir [42, 43, 78, 96, 144, 147, 148]. Çalışmamızda da intraperitoneal 60mg/kg dozda STZ'nin çalışma süresince kan glikoz seviyesini yükselttiği belirlendi (>300 mg/dl). Hayvanlarda yapılan çalışmalar diyabetin periodontal yıkımı şiddetlendirip, enflamatuvar sitokin seviyelerini arttırdığını göstermiştir [42, 43, 96, 149]. Çalışmamızda diyabetin tek başına periodontal yıkımı başlatmadığı, literatürle uyumlu

olarak ligatürle oluşturulan deneysel periodontitis modelinde periodontal yıkımı arttırdığı gözlemlendi [42, 43, 147, 148].

Bifosfonatlar gibi osteoklastik aktiviteyi inhibe eden ve düşük doz doksisisiklin uygulaması gibi proteinaz enzim aktivitesini önleyen konak modülasyonu ajanları ratlarda streptozotosinle oluşturulan diyabet ve ligatürle oluşturulan periodontitisin yol açtığı alveoler kemik kaybını önleyerek enflamasyon şiddetini azaltmıştır [44].

Ratlarda ligatürle oluşturulan periodontitis lokal dokuları etkileyen bir modeldir. Bu nedenle lokal sitokin seviyelerinin belirlenmesi sistemik seviyelere oranla lokal enflamasyon durumunun tespit edilebilmesi açısından daha güvenilir sonuçlar sağlayabilir. Ratlarda dişeti dokusundan biyopsi örneği alınarak homojenat oluşturmak lokal sitokin seviyelerinin belirlenebilmesi için uygun bir yöntemdir [150]. Çalışmamızda mandibuler sağ 1.molar dişlerin bukkal yüzeylerinden elde ettiğimiz homojenatlar arasında TNF- α seviyeleri açısından fark tespit edilmedi. Bu sonuca zıt olarak diyabetik periodontitisli ratlarda dişeti TNF- α seviyelerinin diyabet veya periodontitise oranla daha yüksek olduğu da bildirilmiştir [96].

Diyabetik ve periodontitisli ratlarda TNF- α inhibitörü apoptozu azaltmış, kemik hücrelerinin proliferasyonunu ve kemik morfojenik proteinler ve büyüme faktörlerinin ekspresyonunu arttırmıştır. Diyabetin periodontitiste enflamasyonu artırıp, osteoklastogenezi tetiklemesi TNF- α 'nın kemik metabolizmasını düzenleyen faktörleri olumsuz etkilemesi nedeniyle olabilir [151].

Ancak Duarte ve ark, sistemik olarak sağlıklı kronik periodontitis ve kontrollü ve kontrolsüz diyabetik kronik periodontitis hastaları arasında alveoler kemik kaybı ve enflamasyon açısından anlamlı bir fark bulamamıştır. Ayrıca TNF- α , IL-4, IL-6, IL-10 ve IFN γ seviyeleri açısından da sağlıklı, kronik periodontitisli ve diyabetik kronik periodontitisli hastalar arasında fark tespit edilmemiştir [152]. Vieira Ribeiro ve ark, da diyabetik, kronik periodontitisli ve sağlıklı bireyler arasında TNF- α açısından farklılık bulamamıştır [153].

Borun kemik dokusu üzerindeki etkisi henüz tam olarak bilinmemektedir. Borun kemik üzerindeki etki mekanizmalarından biri homosisteindir. Vücutta bor eksikliğinde homosistein miktarında artış olduğu öne sürülmüştür [137]. Homosistein kollajen metabolizmasına etki eder. Kollajenin çapraz bağlanmasına zarar vererek kemik

mineralizasyonunun azalmasına ve kırılabilirliğinin artmasına yol açar. Homosisteinin kemiğe etkisi mineral miktarından bağımsızdır [154].

Bor kemiğin organik matriksine etki etmektedir. Ratlarda yapılan çalışmalar sonucunda bor eksikliğinde diş çekimi sonrası alveoler kemikte iyileşmenin bozulduğu gösterilmiştir. Eksikliğe bağlı olarak alveoler kemik hacminde ve osteoblast yüzeyinde azalma ile birlikte durgun kemik yüzey alanında artış gözlenmiştir [38, 139]. Buna dayanarak borun osteoblastik aktiviteyi artırma eğiliminde olduğu ifade edilebilir. Topikal uygulanan borun periodontal yıkıma bağlı olarak oluşan alveoler kemik hacmindeki azalmayı önlediği ve enflamasyon şiddetini azalttığı bilinmektedir [39]. Benzer şekilde Demirel ve ark [32], ratlarda sistemik olarak alınan borun deneysel periodontitis modelinde osteoblastik aktiviteyi arttırdığını ve alveoler kemik kaybını azalttığını göstermiştir.

Ayrıca osteoblast hücre kültüründe gerçekleştirilen bir çalışma borun osteoblast hücrelerinde mineralizasyon alanlarını arttırdığını ancak hücre canlılığı, çoğalma veya morfolojiyi etkilemediğini gösterdi. Aynı çalışmada borun osteoblast hücrelerinde osteojenik parametreler olan tip 1 kollajen, osteopontin, osteoklasin, Runx2 ve kemik sialoproteininin mRNA ekspresyonlarını arttırdığı gösterildi. Ayrıca kemik morfojenik protein-4, -6 ve -7 miktarlarını farklılaşma fazında zamana ve doza bağımlı olarak arttırmıştır [136].

Ratlarda bor desteği ezme kuvvetine karşı vertebralarda direnç artışı sağlamıştır [155]. Bor vertebral kortikal kemik dayanıklılığını artırır ve tamamen gerekli olmasa da trabeküler mikroyapı için faydalıdır. Borun kemik üzerindeki etkileri beslenme ile ilişkili stresten bağımsızdır.

Kalsiyum kemiği oluşturan minerallerin en önemlisidir ve vücuttaki kalsiyumun %90'ı iskelette bulunur. Erken yaşlarda diyetle yeterli kalsiyum alımı kemik kütlelerini artırır ve ileri yaşlarda kemik kaybını önler. Kalsiyum alımı ile çocuklar, genç erişkinler ve postmenapozal kadınlarda kemik kütleleri arasında pozitif bir ilişki vardır [134].

Magnezyum ise kemiklerdeki hidroksiapatit kristal büyüklüğünün azaltarak, büyük ve mükemmel kristal oluşumunu engeller. Büyük kristaller kemiğin kırılabilirliğini artırır. Magnezyum eksikliği kemik gelişimi, osteoblastik ve osteoklastik aktivite,

osteopeni ve kemik kırılabilirliğini etkileyebilir ve kalsiyum metabolizmasını bozabilir. Bununla birlikte yüksek kalsiyum diyetlerinin magnezyum eksikliğini şiddetlendirdiği öne sürülmüştür ancak doğrulanmamıştır. Magnezyumun kemik dokusu ile ilişkisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır ancak kemik gelişimi için gerekli bir mineral olduğu bilinmektedir [134].

Günlük diyetle ilave edilen 3 mg/kg bor postmenapozal kadınlarda idrarla kalsiyum ve magnezyum atılımını azaltır [36]. Ayrıca kan magnezyum seviyesinde artışa ve fosfor seviyesinde azalmaya yol açar [131]. Borun D vitamini veya magnezyum eksikliği gibi beslenme ile ilişkili bir stres oluşturulduğunda mineral metabolizmasına etki ederek dengeyi sağlama yönünde pozitif etkisi olduğu öne sürülmüştür [156] ancak bu hipotez henüz kesinleştirilmemiştir. Bizim çalışmamızda ise gruplar arasında serum kalsiyum ve magnezyum seviyeleri açısından farklılık gözlenmedi.

Streptozotosin ile diyabet oluşturulmuş farelerde diyabete bağlı olarak osteoblast hücrelerinde tip 1 kollajen, osteoklasin, Runx2 ve alkalen fosfataz ekspresyonlarının azaldığı bildirilmiştir. Diyabetin ayrıca osteoklastik aktivite artışı ve çoğalmasında rol alan RANKL, TNF- α ve koloni stimulan faktör-1 ekspresyonlarında artışa yol açtığı gösterilmiştir. İnsülin tedavisiyle diyabetik durumun normale dönmesi bu parametrelerde düzelmeye sağlamıştır [157]. Diyabet insan ve hayvanlarda dinamik kemik oluşumunu etkileyerek osteoblast sayısı, kemik mineral yoğunluğu ve kemik turnover'nin biyokimyasal göstergelerinde azalmaya yol açar. Ayrıca bir çalışmada yüksek oranda glikoza maruz bırakılan osteoblast hücre kültürlerinde kemik morfojenik protein ekspresyonunun azaldığı bildirilmiştir [158]. Benzer olarak bu çalışmada da diyabet ve diyabetik periodontitis gruplarında histopatolojik olarak osteoblastik aktivitenin azaldığı saptandı. Ayrıca çalışmamızda osteoblastik aktivite açısından kontrol grubu ile diyabet grubu arasında anlamlı fark bulunmazken kontrol ile diğer gruplar arasındaki farklılık anlamlıdır. En yüksek osteoblastik aktivite ise 30 mg/kg dozdaki borik asit grubunda gözlenmiştir. Çalışmanın bulgularına göre borik asit uygulamasının özellikle 30 mg/kg dozda diyabet ve periodontitisin neden olduğu osteoblastik aktivitedeki azalmayı önlediği ve kemik yapımını arttırdığı söylenebilir. Ancak çalışmamızda borik asidin 15 mg/kg ve 30 mg/kg dozları arasında osteoblastik aktivite düzeyleri benzer olarak saptandı. Ayrıca osteoklast sayıları DM+LP grubunda maksimumken borik asit

uygulamasını osteoklast sayısını azaltmıştır. Bu azalma sonucu osteoklast sayıları kontrol seviyesinde olmasa da periodontitis seviyesindedir. Demirer ve arkadaşlarının [32] da ifade ettiği gibi borik asit periodontal yıkımın neden olduğu osteoklastik aktivitede azalma sağlayabilir. Borik asidin kemik yapımını artırma yönündeki etkisi de literatürdeki diğer çalışmaların sonuçlarını desteklemektedir [32, 39, 136].

Fare ve ratlarda gerçekleştirilen çalışmalarda bor eksikliğinde alveoler kemikte trabeküler kemik hacminde azalma olduğu ve bor ilavesiyle trabeküler kemik hacminde artış gözlemlendiği bildirilmiştir [38, 139]. Bor eksikliği kemikteki kalsiyum seviyesinden bağımsız olarak kemik dokusunda osteoblast ve/veya osteoklast hücre varlığı ve aktivitesini etkileyerek kemik büyüme ve devamlılığına katkı sağlar [38].

Kronik enflamatuvar periodontal hastalıkların tedavisinde konak yanıtının beslenme ile ilişkili modülasyonu kilit enflamatuvar gen ekspresyonlarının düzenlenmesi ile başarı sağlayabilir. Beslenme kemik kütlelerinin devamlılığında modifiye edilebilen önemli bir faktördür. Diyete ilave edilen borun nükleer faktör kapp-B'nin gen aktivasyonunu etkileyerek enflamasyonu azalttığı gösterilmiştir [159]. Bununla beraber literatürde borun diyabetik ratlarda periodontal yıkım üzerine etkisini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamız borun diyabet ve diyabetin arttırdığı periodontal hastalık üzerine etkisini araştıran ilk çalışmadır.

Borun bileşiklerdeki hidroksil gruplarına ve şekerlere bağlanabilme özelliği anti-enflamatuvar bir etki sağlayabilir. Borun, yapısında bulunan şeker topluluğuna bağlanarak romatoid faktör miktarını ve eklemlerde enflamasyonu azaltarak romatoid artrit semptomlarını önlediği gösterilmiştir [124]. Borik asidin periodontal dokularda da enflamasyon şiddetini azalttığı gösterilmiştir [32, 39]. Periodontal hastalıklarda başlıca nötrofiller ve makrofajlar olmak üzere çok sayıda enflamatuvar hücre periodonsiyuma göç eder. Diyabet gibi sistemik bir hastalık varlığında ise enflamasyon şiddeti daha da artar. Borik asidin anti-enflamatuvar etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte çalışmalar periodontal yıkımın neden olduğu enflamasyon artışını önlediğini göstermiştir [32, 39]. Çalışmamızda da histopatolojik sonuçları göz önünde bulundurulduğunda özellikle 30 mg/kg dozda olmak üzere borik asit diyabetin ve periodontal yıkımın yol açtığı enflamasyonu önlediği gösterildi. Bununla beraber dişeti dokusunda TNF- α düzeylerinde herhangi bir değişiklik saptanmadı.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızın sonuçları aşağıda gösterildiği şekilde özetlenebilir:

- ❖ Deneysel periodontitis ve deneysel diyabet modeli başarıyla oluşturulmuştur.
- ❖ Deneysel diyabet ratlarda periodontal doku yıkımını şiddetlendirmiştir.
- ❖ ELISA sonuçlarına göre 15 mg/kg ve 30 mg/kg borik asit uygulaması ratlardan elde edilen dişeti homojenati TNF- α seviyelerine etki etmemiştir. TNF- α seviyeleri diyabet ve/veya periodontal hastalıktan etkilenmemiştir.
- ❖ Serum kalsiyum ve magnezyum seviyeleri, diyabet, periodontitis ve/veya borik asit uygulamasından etkilenmemiştir.
- ❖ Morfometrik ölçüm sonuçlarına göre 15 mg/kg ve 30 mg/kg borik asit uygulaması ratlarda diyabetin şiddetlendirdiği periodontal yıkımı azaltmıştır. Ayrıca 15 mg/kg ve 30 mg/kg borik asit dozlarının periodontal yıkım üzerine etkileri benzer bulunmuştur.
- ❖ Borik asit uygulaması histopatolojik olarak enflamatuvar hücre infiltratını ve osteoklast sayılarını azaltıp, osteoblastik aktiviteyi arttırdığı gözlenmiştir.

Hayvan çalışma modellerinin limitasyonları göz önünde bulundurulduğunda bu çalışmanın histopatolojik ve morfometrik sonuçlarına göre sistemik olarak uygulanan borik asidin diyabetik ratlarda deneysel periodontitis modelindeki alveoler kemik kaybını azalttığı, diyabetin arttırdığı doku hasarını önlemede etkili olduğu öne sürülebilir.

Çalışmamızda borik asidin doku yıkımını önlediği gösterilmiş olmasına karşın diyabet üzerindeki etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Borik asidin gerek periodontitis gerekse diyabet üzerine etkisinin tam olarak hangi mekanizmalar veya yollar üzerinden gerçekleştiğinin araştırılması için ileri çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKÇA

1. Rosen, S.P. (1999). The pathogenesis of periodontal diseases, *J Periodontol*, 70, 457-470.
2. Armitage, G. C., Cullinan, M. P. & Seymour, G. J. (2010). Comparative biology of chronic and aggressive periodontitis: introduction, *Periodontol 2000*, 53, 7-11.
3. Sahingur, S. E. & Cohen, R. E. (2004). Analysis of host responses and risk for disease progression, *Periodontol 2000*, 34, 57-83.
4. Cullinan, M. P., Ford, P. J. & Seymour, G. J. (2009). Periodontal disease and systemic health: current status, *Aust Dent J*, 54 62-69.
5. Baker, P. J. (2000). The role of immune responses in bone loss during periodontal disease, *Microbes Infect*, 2, 1181-1192.
6. Genco, R. J. (1992). Host responses in periodontal diseases: current concepts, *J Periodontol*, 63, 338-355.
7. Gemmell, E., Marshall, R. I. & Seymour, G. J. (1997). Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease, *Periodontol 2000*, 14, 112-143.
8. Okada, H. & Murakami, S. (1998). Cytokine expression in periodontal health and disease, *Crit Rev Oral Biol Med*, 9, 248-266.
9. Liu, Y. C., Lerner, U. H. & Teng, Y. T. (2010). Cytokine responses against periodontal infection: protective and destructive roles, *Periodontol 2000*, 52, 163-206.
10. Graves, D. T. & Cochran, D. (2003). The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction, *J Periodontol*, 74, 391-401.
11. Assuma, R., Oates, T., Cochran, D., Amar, S. & Graves, D. T. (1998). IL-1 and TNF antagonists inhibit the inflammatory response and bone loss in experimental periodontitis, *J Immunol*, 160, 403-409.
12. Li, L., Bhatia, M., Zhu, Y. Z., Zhu, Y. C., Ramnath, R. D., Wang, Z. J., Anuar, F. B., Whiteman, M., Salto-Tellez, M. & Moore, P. K. (2005). Hydrogen sulfide is a novel mediator of lipopolysaccharide-induced inflammation in the mouse, *Faseb J*, 19, 1196-1198.
13. Kobayashi, K., Takahashi, N., Jimi, E., Udagawa, N., Takami, M., Kotake, S., Nakagawa, N., Kinoshita, M., Yamaguchi, K., Shima, N., Yasuda, H., Morinaga, T., Higashio, K., Martin, T. J. & Suda, T. (2000). Tumor necrosis factor alpha stimulates osteoclast differentiation by a mechanism independent of the ODF/RANKL-RANK interaction, *J Exp Med*, 191, 275-286.
14. Nassar, H., Kantarci, A. & van Dyke, T. E. (2007). Diabetic periodontitis: a model for activated innate immunity and impaired resolution of inflammation, *Periodontol 2000*, 43, 233-244.
15. Kiran, M., Arpak, N., Unsal, E. & Erdogan, M. F. (2005). The effect of improved periodontal health on metabolic control in type 2 diabetes mellitus, *J Clin Periodontol*, 32, 266-272.
16. Matthews, D. C. (2002). The relationship between diabetes and periodontal disease, *J Can Dent Assoc*, 68, 161-164.
17. Lusis, A. J. (2000). Atherosclerosis, *Nature*, 407, 233-241.
18. Boulton, A. J. (1993). DCCT: implications for diabetes care in the UK, *Diabet Med*, 10, 687.
19. Frank, R. N. (1995). The galactosemic dog. A valid model for both early and late stages of diabetic retinopathy, *Arch Ophthalmol*, 113, 275-276.

20. Loots, M. A., Lamme, E. N., Zeegelaar, J., Mekkes, J. R., Bos, J. D. & Middelkoop, E. (1998) Differences in cellular infiltrate and extracellular matrix of chronic diabetic and venous ulcers versus acute wounds, *J Invest Dermatol*, 111, 850-857.
21. Shlossman, M., Knowler, W. C., Pettitt, D. J. & Genco, R. J. (1990). Type 2 diabetes mellitus and periodontal disease, *J Am Dent Assoc*, 121, 532-536.
22. Roglic, G., Unwin, N., Bennett, P. H., Mathers, C., Tuomilehto, J., Nag, S., Connolly, V. & King, H. (2005). The burden of mortality attributable to diabetes: realistic estimates for the year 2000, *Diabetes Care*, 28, 2130-2135.
23. Petersen, P. E. (2003). The World Oral Health Report 2003: continuous improvement of oral health in the 21st century--the approach of the WHO Global Oral Health Programme, *Community Dent Oral Epidemiol*, 31, 3-23.
24. Lalla, E. (2007). Periodontal infections and diabetes mellitus: when will the puzzle be complete?, *J Clin Periodontol*, 34, 913-916.
25. Mealey, B. L. & Oates, T. W. (2006). Diabetes mellitus and periodontal diseases, *J Periodontol*, 77, 1289-1303.
26. Iwamoto, Y., Nishimura, F., Nakagawa, M., Sugimoto, H., Shikata, K., Makino, H., Fukuda, T., Tsuji, T., Iwamoto, M. & Murayama, Y. (2001). The effect of antimicrobial periodontal treatment on circulating tumor necrosis factor-alpha and glycated hemoglobin level in patients with type 2 diabetes, *J Periodontol*, 72, 774-778.
27. Stewart, J. E., Wager, K. A., Friedlander, A. H. & Zadeh, H. H. (2001). The effect of periodontal treatment on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus, *J Clin Periodontol*, 28, 306-310.
28. Taylor, G. W. (2003). The effects of periodontal treatment on diabetes, *J Am Dent Assoc*, 134, 41-48.
29. Christgau, M., Palitzsch, K. D., Schmalz, G., Kreiner, U. & Frenzel, S. (1998). Healing response to non-surgical periodontal therapy in patients with diabetes mellitus: clinical, microbiological, and immunologic results, *J Clin Periodontol*, 25, 112-124.
30. Toker, H., Ozan, F., Ozer, H., Ozdemir, H., Eren, K. & Yeler, H. (2008). A morphometric and histopathologic evaluation of the effects of propolis on alveolar bone loss in experimental periodontitis in rats, *J Periodontol*, 79, 1089-1094.
31. Toker, H., Ozdemir, H., Eren, K., Ozer, H. & Sahin, G. (2009). N-acetylcysteine, a thiol antioxidant, decreases alveolar bone loss in experimental periodontitis in rats, *J Periodontol*, 80, 672-678.
32. Demirer, S., Kara, M. I., Erciyas, K., Ozdemir, H., Ozer, H. & Ay, S. (2011). Effects of boric acid on experimental periodontitis and alveolar bone loss in rats, *Arch Oral Biol*, 57, 60-65.
33. Tonetti, M. S. & Chapple, I. L. (2011). Biological approaches to the development of novel periodontal therapies--consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology, *J Clin Periodontol*, 38, 114-118.
34. Nielsen, F. H. (2004). Dietary fat composition modifies the effect of boron on bone characteristics and plasma lipids in rats, *Biofactors*, 20, 161-171.
35. Gallardo-Williams, M. T., Maronpot, R. R., Turner, C. H., Johnson, C. S., Harris, M. W., Jayo, M. J. & Chapin, R. E. (2003). Effects of boric acid supplementation on bone histomorphometry, metabolism, and biomechanical properties in aged female F-344 rats, *Biol Trace Elem Res*, 93, 155-170.
36. Nielsen, F. H., Hunt, C. D., Mullen, L. M. & Hunt, J. R. (1987). Effect of dietary boron on mineral, estrogen, and testosterone metabolism in postmenopausal women, *Faseb J*, 1, 394-397.

37. Beattie, J. H. & Peace, H. S. (1993). The influence of a low-boron diet and boron supplementation on bone, major mineral and sex steroid metabolism in postmenopausal women, *Br J Nutr*, 69, 871-884.
38. Gorustovich, A. A., Steimetz, T., Nielsen, F. H. & Guglielmotti, M. B. (2008). A histomorphometric study of alveolar bone modelling and remodelling in mice fed a boron-deficient diet, *Arch Oral Biol*, 53, 677-682.
39. Luan, Q., Desta, T., Chehab, L., Sanders, V. J., Plattner, J. & Graves, D. T. (2008). Inhibition of experimental periodontitis by a topical boron-based antimicrobial, *J Dent Res*, 87, 148-152.
40. Nzietchueng, R. M., Dousset, B., Franck, P., Benderdour, M., Nabet, P. & Hess, K. (2002). Mechanisms implicated in the effects of boron on wound healing, *J Trace Elem Med Biol*, 16, 239-244.
41. Benderdour, M., Van Bui, T., Hess, K., Dicko, A., Belleville, F. & Dousset, B. (2000). Effects of boron derivatives on extracellular matrix formation, *J Trace Elem Med Biol*, 14, 168-173.
42. Toker, H., Ozdemir, H., Balci, H. & Ozer, H. (2012). N-acetylcysteine decreases alveolar bone loss on experimental periodontitis in streptozotocin-induced diabetic rats, *J Periodontol Res*, 47, 793-799.
43. Hatipoglu, M. (2011). *Streptozotosin ile diyabet oluşturulmuş deneysel periodontitisli sıçanlarda insülin ve alfa-tokoferol ytedavisinin serum sitokin düzeyleri ve dişeti iNOS ve CD95 ekspresyonu üzerine etkileri*, Doktora tezi, Konya Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya, 140s.
44. Ozdemir, S. P., Kurtis, B., Tuter, G., Bozkurt, S., Gultekin, S. E., Sengüven, B., Watanabe, K. & Aydın, S. (2012). Effects of low-dose doxycycline and bisphosphonate clodronate on alveolar bone loss and gingival levels of matrix metalloproteinase-9 and interleukin-1beta in rats with diabetes: a histomorphometric and immunohistochemical study, *J Periodontol*, 83, 1172-1182.
45. Nanci, A. & Bosshardt, D. D. (2006). Structure of periodontal tissues in health and disease, *Periodontol 2000*, 40, 11-28.
46. Flemmig, T. F. (1999). Periodontitis, *Ann Periodontol*, 4, 32-38.
47. Armitage, G. C. (1999). Development of a classification system for periodontal diseases and conditions, *Ann Periodontol*, 4, 1-6.
48. Page, R. C. & Kornman, K. S. (1997). The pathogenesis of human periodontitis: an introduction, *Periodontol 2000*, 14, 9-11.
49. Champagne, C. M., Buchanan, W., Reddy, M. S., Preisser, J. S., Beck, J. D. & Offenbacher, S. (2003). Potential for gingival crevice fluid measures as predictors of risk for periodontal diseases, *Periodontol 2000*, 31, 167-180.
50. Lindhe, J. R., R. Lamster, I. et al (1999). Consensus report: Chronic Periodontitis, *Ann Periodontol*, 4, 1.
51. Garlet, G. P., Cardoso, C. R., Silva, T. A., Ferreira, B. R., Avila-Campos, M. J., Cunha, F. Q. & Silva, J. S. (2006). Cytokine pattern determines the progression of experimental periodontal disease induced by *Actinobacillus actinomycetemcomitans* through the modulation of MMPs, RANKL, and their physiological inhibitors, *Oral Microbiol Immunol*, 21, 12-20.
52. Cochran, D. L. (2008). Inflammation and bone loss in periodontal disease, *J Periodontol*, 79, 1569-1576.
53. Delima, A. J., Oates, T., Assuma, R., Schwartz, Z., Cochran, D., Amar, S. & Graves, D. T. (2001). Soluble antagonists to interleukin-1 (IL-1) and tumor necrosis

- factor (TNF) inhibits loss of tissue attachment in experimental periodontitis, *J Clin Periodontol*, 28, 233-240.
54. Weinberg, M. A. & Bral, M. (1999). Laboratory animal models in periodontology, *J Clin Periodontol*, 26, 335-340.
55. Struillou, X., Boutigny, H., Soueidan, A. & Layrolle, P. (2010). Experimental animal models in periodontology: a review, *The open dentistry journal*, 4, 37-47.
56. Klausen, B. (1991). Microbiological and immunological aspects of experimental periodontal disease in rats: a review article, *J Periodontol*, 62, 59-73.
57. de Lima, V., Bezerra, M. M., de Menezes Alencar, V. B., Vidal, F. D., da Rocha, F. A., de Castro Brito, G. A. & de Albuquerque Ribeiro, R. (2000). Effects of chlorpromazine on alveolar bone loss in experimental periodontal disease in rats, *European journal of oral sciences*, 108, 123-129.
58. Kuhr, A., Popa-Wagner, A., Schmoll, H., Schwahn, C. & Kocher, T. (2004). Observations on experimental marginal periodontitis in rats, *J Periodontal Res*, 39, 101-106.
59. Wajant, H., Pfizenmaier, K. & Scheurich, P. (2003). Tumor necrosis factor signaling, *Cell Death Differ*, 10, 45-65.
60. Pfizenmaier, K., Wajant, H. & Grell, M. (1996). Tumor necrosis factors in 1996, *Cytokine Growth Factor Rev*, 7, 271-277.
61. Peschon, J. J., Torrance, D. S., Stocking, K. L., Glaccum, M. B., Otten, C., Willis, C. R., Charrier, K., Morrissey, P. J., Ware, C. B. & Mohler, K. M. (1998). TNF receptor-deficient mice reveal divergent roles for p55 and p75 in several models of inflammation, *J Immunol*, 160, 943-952.
62. Goodsell, D. S. (2006). The molecular perspective: tumor necrosis factor, *Oncologist*, 11, 83-84.
63. Fiers, W. (1991). Tumor necrosis factor. Characterization at the molecular, cellular and in vivo level, *FEBS Lett*, 285, 199-212.
64. Kwan Tat, S., Padrines, M., Theoleyre, S., Heymann, D. & Fortun, Y. (2004). IL-6, RANKL, TNF-alpha/IL-1: interrelations in bone resorption pathophysiology, *Cytokine Growth Factor Rev*, 15, 49-60.
65. Goetz, F. W., Planas, J. V. & MacKenzie, S. (2004). Tumor necrosis factors, *Dev Comp Immunol*, 28, 487-497.
66. Aggarwal, B. B. (2003). Signalling pathways of the TNF superfamily: a double-edged sword, *Nat Rev Immunol*, 3, 745-756.
67. Garlet, G. P., Cardoso, C. R., Campanelli, A. P., Ferreira, B. R., Avila-Campos, M. J., Cunha, F. Q. & Silva, J. S. (2007). The dual role of p55 tumour necrosis factor-alpha receptor in *Actinobacillus actinomycetemcomitans*-induced experimental periodontitis: host protection and tissue destruction, *Clin Exp Immunol*, 147, 128-138.
68. Graves, D. (2008). Cytokines that promote periodontal tissue destruction, *J Periodontol*, 79, 1585-1591.
69. Garlet, G. P. (2010). Destructive and protective roles of cytokines in periodontitis: a re-appraisal from host defense and tissue destruction viewpoints, *J Dent Res*, 89, 1349-1363.
70. Garlet, G. P., Martins, W., Jr., Fonseca, B. A., Ferreira, B. R. & Silva, J. S. (2004). Matrix metalloproteinases, their physiological inhibitors and osteoclast factors are differentially regulated by the cytokine profile in human periodontal disease, *J Clin Periodontol*, 31, 671-679.
71. MacEwan, D. J. (2002). TNF ligands and receptors--a matter of life and death, *Br J Pharmacol*, 135, 855-875.

72. Kurtis, B., Tuter, G., Serdar, M., Akdemir, P., Uygur, C., Firatli, E. & Bal, B. (2005). Gingival crevicular fluid levels of monocyte chemoattractant protein-1 and tumor necrosis factor-alpha in patients with chronic and aggressive periodontitis, *J Periodontol*, 76, 1849-1855.
73. Di Paola, R., Mazzon, E., Muia, C., Crisafulli, C., Terrana, D., Greco, S., Britti, D., Santori, D., Oteri, G., Cordasco, G. & Cuzzocrea, S. (2007). Effects of etanercept, a tumour necrosis factor-alpha antagonist, in an experimental model of periodontitis in rats, *Br J Pharmacol*, 150, 286-297.
74. Graves, D. T., Oskoui, M., Volejnikova, S., Naguib, G., Cai, S., Desta, T., Kakouras, A. & Jiang, Y. (2001). Tumor necrosis factor modulates fibroblast apoptosis, PMN recruitment, and osteoclast formation in response to *P. gingivalis* infection, *J Dent Res*, 80, 1875-1879.
75. Mealey, B. L. & Ocampo, G. L. (2007). Diabetes mellitus and periodontal disease, *Periodontol 2000*, 44, 127-153.
76. Association, A. D. (2005). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, *Diabetes Care*, 28, 37-42.
77. Association, A. D. (2007). Diagnosis and classification of diabetes mellitus, *Diabetes Care*, 30, 42-47.
78. Holzhausen, M., Garcia, D. F., Pepato, M. T. & Marcantonio, E., Jr. (2004). The influence of short-term diabetes mellitus and insulin therapy on alveolar bone loss in rats, *J Periodontal Res*, 39, 188-193.
79. Association, A. D. (2004). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, *Diabetes Care*, 27, 5-10.
80. Southerland, J. H., Taylor, G. W., Moss, K., Beck, J. D. & Offenbacher, S. (2006). Commonality in chronic inflammatory diseases: periodontitis, diabetes, and coronary artery disease, *Periodontol 2000*, 40, 130-143.
81. Graves, D. T., Liu, R. & Oates, T. W. (2007). Diabetes-enhanced inflammation and apoptosis: impact on periodontal pathosis, *Periodontol 2000*, 45, 128-137.
82. Preshaw, P. M., Foster, N. & Taylor, J. J. (2007). Cross-susceptibility between periodontal disease and type 2 diabetes mellitus: an immunobiological perspective, *Periodontol 2000*, 45, 138-157.
83. Rodriguez-Moran, M. & Guerrero-Romero, F. (1999). Increased levels of C-reactive protein in noncontrolled type II diabetic subjects, *J Diabetes Complications*, 13, 211-215.
84. Pickup, J. C., Mattock, M. B., Chusney, G. D. & Burt, D. (1997). NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X, *Diabetologia*, 40, 1286-1292.
85. Zinman, B., Hanley, A. J., Harris, S. B., Kwan, J. & Fantus, I. G. (1999). Circulating tumor necrosis factor-alpha concentrations in a native Canadian population with high rates of type 2 diabetes mellitus, *J Clin Endocrinol Metab*, 84, 272-278.
86. Amar, S. & Han, X. (2003). The impact of periodontal infection on systemic diseases, *Med Sci Monit*, 9, 291-299.
87. He, H., Liu, R., Desta, T., Leone, C., Gerstenfeld, L. C. & Graves, D. T. (2004). Diabetes causes decreased osteoclastogenesis, reduced bone formation, and enhanced apoptosis of osteoblastic cells in bacteria stimulated bone loss, *Endocrinology*, 145, 447-452.
88. Graves, D. T., Liu, R., Alikhani, M., Al-Mashat, H. & Trackman, P. C. (2006). Diabetes-enhanced inflammation and apoptosis--impact on periodontal pathology, *J Dent Res*, 85, 15-21.

89. Ozsoy, N. (2003). The effects of alloxan diabetes in rats on gingival tissues, *GÜ Dişhek Fak Derg*, 20, 35-41.
90. Liu, R., Bal, H. S., Desta, T., Krothapalli, N., Alyassi, M., Luan, Q. & Graves, D. T. (2006). Diabetes enhances periodontal bone loss through enhanced resorption and diminished bone formation, *J Dent Res*, 85, 510-514.
91. Koya, D. & King, G. L. (1998). Protein kinase C activation and the development of diabetic complications, *Diabetes*, 47, 859-866.
92. Schmidt, M. I., Duncan, B. B., Sharrett, A. R., Lindberg, G., Savage, P. J., Offenbacher, S., Azambuja, M. I., Tracy, R. P. & Heiss, G. (1999). Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities study): a cohort study, *Lancet*, 353, 1649-1652.
93. Engebretson, S., Chertog, R., Nichols, A., Hey-Hadavi, J., Celenti, R. & Grbic, J. (2007). Plasma levels of tumour necrosis factor-alpha in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes, *J Clin Periodontol*, 34, 18-24.
94. Ohlrich, E. J., Cullinan, M. P. & Leichter, J. W. (2010). Diabetes, periodontitis, and the subgingival microbiota, *J Oral Microbiol*, 2, 1-8.
95. Salvi, G. E., Collins, J. G., Yalda, B., Arnold, R. R., Lang, N. P. & Offenbacher, S. (1997). Monocytic TNF alpha secretion patterns in IDDM patients with periodontal diseases, *J Clin Periodontol*, 24, 8-16.
96. Nishikawa, T., Naruse, K., Kobayashi, Y., Miyajima, S., Mizutani, M., Kikuchi, T., Soboku, K., Nakamura, N., Sokabe, A., Tosaki, T., Hata, M., Ohno, N., Noguchi, T. & Matsubara, T. (2012). Involvement of nitrosative stress in experimental periodontitis in diabetic rats, *J Clin Periodontol*, 39, 342-349.
97. Albert, D. A., Ward, A., Allweiss, P., Graves, D. T., Knowler, W. C., Kunzel, C., Leibel, R. L., Novak, K. F., Oates, T. W., Papapanou, P. N., Schmidt, A. M., Taylor, G. W., Lamster, I. B. & Lalla, E. (2012). Diabetes and oral disease: implications for health professionals, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1255, 1-15.
98. Tuominen, J. T., Impivaara, O., Puukka, P. & Ronnema, T. (1999). Bone mineral density in patients with type 1 and type 2 diabetes, *Diabetes Care*, 22, 1196-1200.
99. Vestergaard, P., Rejnmark, L. & Mosekilde, L. (2005). Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk, *Diabetologia*, 48, 1292-1299.
100. Santana, R. B., Xu, L., Chase, H. B., Amar, S., Graves, D. T. & Trackman, P. C. (2003). A role for advanced glycation end products in diminished bone healing in type 1 diabetes, *Diabetes*, 52, 1502-1510.
101. Lappin, D. F., Eapen, B., Robertson, D., Young, J. & Hodge, P. J. (2009). Markers of bone destruction and formation and periodontitis in type 1 diabetes mellitus, *J Clin Periodontol*, 36, 634-641.
102. Tsai, C., Hayes, C. & Taylor, G. W. (2002). Glycemic control of type 2 diabetes and severe periodontal disease in the US adult population, *Community Dent Oral Epidemiol*, 30, 182-192.
103. Chen, L., Wei, B., Li, J., Liu, F., Xuan, D., Xie, B. & Zhang, J. (2010). Association of periodontal parameters with metabolic level and systemic inflammatory markers in patients with type 2 diabetes, *J Periodontol*, 81, 364-371.
104. Firatli, E. (1997). The relationship between clinical periodontal status and insulin-dependent diabetes mellitus. Results after 5 years, *J Periodontol*, 68, 136-140.
105. Correa, F. O., Goncalves, D., Figueredo, C. M., Bastos, A. S., Gustafsson, A. & Orrico, S. R. (2010). Effect of periodontal treatment on metabolic control, systemic

- inflammation and cytokines in patients with type 2 diabetes, *J Clin Periodontol*, 37, 53-58.
106. Al-Mubarak, S., Ciancio, S., Aljada, A., Mohanty, P., Ross, C. & Dandona, P. (2002). Comparative evaluation of adjunctive oral irrigation in diabetics, *J Clin Periodontol*, 29, 295-300.
107. Santos, V. R., Ribeiro, F. V., Lima, J. A., Napimoga, M. H., Bastos, M. F. & Duarte, P. M. (2010). Cytokine levels in sites of chronic periodontitis of poorly controlled and well-controlled type 2 diabetic subjects, *J Clin Periodontol*, 37, 1049-1058.
108. Szkudelski, T. (2001). The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas, *Physiological research / Academia Scientiarum Bohemoslovaca*, 50, 537-546.
109. Hayashi, K., Kojima, R. & Ito, M. (2006). Strain differences in the diabetogenic activity of streptozotocin in mice, *Biological & pharmaceutical bulletin*, 29, 1110-1119.
110. Naghii, M. R. (1999). The significance of dietary boron, with particular reference to athletes, *Nutr Health*, 13, 31-37.
111. Devirian, T. A. & Volpe, S. L. (2003). The physiological effects of dietary boron, *Crit Rev Food Sci Nutr*, 43, 219-231.
112. Dieter, M. P. (1994). Toxicity and carcinogenicity studies of boric acid in male and female B6C3F1 mice, *Environ Health Perspect*, 102, 93-97.
113. Ayrancı, D. F. E. (2005). *Akut Borik Asit Uygulanan Sıçanlarda Testis, Karaciğer, Böbrek ve Beyin Dokuları Üzerinde Gözlenen Histopatolojik Değişimler*, Osmangazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir, 82s.
114. Pawa, S. & Ali, S. (2006). Boron ameliorates fulminant hepatic failure by counteracting the changes associated with the oxidative stress, *Chem Biol Interact*, 160, 89-98.
115. Hunt, C. D. (1998). Regulation of enzymatic activity: one possible role of dietary boron in higher animals and humans, *Biol Trace Elem Res*, 66, 205-225.
116. Blevins, D. G. & Lukaszewski, K. M. (1994). Proposed physiologic functions of boron in plants pertinent to animal and human metabolism, *Environ Health Perspect*, 102, 31-33.
117. Saygı, Ş. (2003). Deneysel Toksikolojide Toksisite Testleri ve Test Sonuçlarının Önemi, *Gülhane Tıp Dergisi*, 45, 291-298.
118. Murray, F. J. (1998). A comparative review of the pharmacokinetics of boric acid in rodents and humans, *Biol Trace Elem Res*, 66, 331-341.
119. Moseman, R. F. (1994). Chemical disposition of boron in animals and humans, *Environ Health Perspect*, 102, 113-117.
120. Okudan, M.-S., C. (1996). A death caused by acute borax intoxication because of ingestion for suicidal purpose. in *2nd Congress of Forensic Science, Uludag University Medical School, DEPARTMENT OF FORENSIC MEDICINE, MEDICAL SCHOOL OF CELAL BAYAR UNIVERSITY. MANISA-TURKEY, Bursa*.
121. Topal, A. (2006). *Sıçan Pankreas Dokusu Üzerine Borik Asit Uygulamasının Histolojik ve Biyokimyasal Etkileri*, Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Erzurum, 57s.
122. Benderdour, M., Hess, K., Dzondo-Gadet, M., Nabet, P., Belleville, F. & Dousset, B. (1998). Boron modulates extracellular matrix and TNF alpha synthesis in human fibroblasts, *Biochem Biophys Res Commun*, 246, 746-751.

123. Turkez, H., Geyikoglu, F., Tatar, A., Keles, S. & Ozkan, A. (2007). Effects of some boron compounds on peripheral human blood, *Zeitschrift fur Naturforschung C, Journal of biosciences*, 62, 889-896.
124. Hunt, C. D. I. J. P. (1999). Dietary boron as a physiological regulator of normal inflammatory response: a review and current research progress., *J Trace Elem Exp Med*, 12, 221-233.
125. Newnham, R. E. (1991). Agricultural practices affect arthritis, *Nutr Health*, 7, 89-100.
126. Hunt, C. D. (1995). Dietary boron alleviates adjuvant induced arthritis (AIA) in rats, *Faseb J*, 9.
127. Newnham, R. E. (1994). Essentiality of boron for healthy bones and joints, *Environ Health Perspect*. 102, 83-85.
128. Naghii, M. R. S., S. (1997). The effect of boron on plasma testosterone and plasma lipids in rats, *Nutr Research*, 17, 523-531.
129. Naghii, M. R. & Samman, S. (1997). The effect of boron supplementation on its urinary excretion and selected cardiovascular risk factors in healthy male subjects, *Biol Trace Elem Res*, 56, 273-286.
130. Ferrando, A. A. & Green, N. R. (1993). The effect of boron supplementation on lean body mass, plasma testosterone levels, and strength in male bodybuilders, *International journal of sport nutrition*, 3, 140-149.
131. Meacham, S. L., Taper, L. J. & Volpe, S. L. (1994). Effects of boron supplementation on bone mineral density and dietary, blood, and urinary calcium, phosphorus, magnesium, and boron in female athletes, *Environ Health Perspect*, 102, 79-82.
132. Naghii, M. R., Mofid, M., Asgari, A. R., Hedayati, M. & Daneshpour, M. S. (2011). Comparative effects of daily and weekly boron supplementation on plasma steroid hormones and proinflammatory cytokines, *J Trace Elem Med Biol*, 25, 54-58.
133. Nielsen, F. H. & Stoecker, B. J. (2009). Boron and fish oil have different beneficial effects on strength and trabecular microarchitecture of bone, *J Trace Elem Med Biol*, 23, 195-203.
134. Palacios, C. (2006). The role of nutrients in bone health, from A to Z, *Crit Rev Food Sci Nutr*, 46, 621-628.
135. Meacham, S. L., Taper, L. J. & Volpe, S. L. (1995). Effect of boron supplementation on blood and urinary calcium, magnesium, and phosphorus, and urinary boron in athletic and sedentary women, *The American journal of clinical nutrition*, 61, 341-345.
136. Hakki, S. S., Bozkurt, B. S. & Hakki, E. E. (2010). Boron regulates mineralized tissue-associated proteins in osteoblasts (MC3T3-E1), *J Trace Elem Med Biol*, 24, 243-250.
137. Gjesdal, C. G., Vollset, S. E., Ueland, P. M., Refsum, H., Drevon, C. A., Gjessing, H. K. & Tell, G. S. (2006). Plasma total homocysteine level and bone mineral density: the Hordaland Homocysteine Study, *Archives of internal medicine*, 166, 88-94.
138. Uysal, T., Ustdal, A., Sonmez, M. F. & Ozturk, F. (2009). Stimulation of bone formation by dietary boron in an orthopedically expanded suture in rabbits, *The Angle orthodontist*, 79, 984-990.
139. Gorustovich, A. A., Steimetz, T., Nielsen, F. H. & Guglielmotti, M. B. (2008). Histomorphometric study of alveolar bone healing in rats fed a boron-deficient diet, *Anat Rec (Hoboken)*, 291, 441-447.

140. Baker, S. J., Akama, T., Zhang, Y. K., Sauro, V., Pandit, C., Singh, R., Kully, M., Khan, J., Plattner, J. J., Benkovic, S. J., Lee, V. & Maples, K. R. (2006). Identification of a novel boron-containing antibacterial agent (AN0128) with anti-inflammatory activity, for the potential treatment of cutaneous diseases, *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 16, 5963-5967.
141. Sakallioğlu, E. E., Ayas, B., Lutfioğlu, M., Keles, G. C., Acikgoz, G. & Firatli, E. (2008). Gingival levels of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) in diabetes mellitus and periodontitis: an experimental study in rats, *Clinical oral investigations*, 12, 83-89.
142. Di Paola, R., Mazzon, E., Zito, D., Maiere, D., Britti, D., Genovese, T. & Cuzzocrea, S. (2005). Effects of Tempol, a membrane-permeable radical scavenger, in a rodent model periodontitis, *J Clin Periodontol*, 32, 1062-1068.
143. Holzhausen, M., Spolidorio, D. M., Muscara, M. N., Hebling, J. & Spolidorio, L. C. (2005). Protective effects of etoricoxib, a selective inhibitor of cyclooxygenase-2, in experimental periodontitis in rats, *J Periodontal Res*, 40, 208-211.
144. Tesseromatis, C., Kotsiou, A., Parara, H., Vairaktaris, E. & Tsamouri, M. (2009). Morphological changes of gingiva in streptozotocin diabetic rats, *International journal of dentistry*, 2009, 1-4.
145. Taylor, G. W., Burt, B. A., Becker, M. P., Genco, R. J., Shlossman, M., Knowler, W. C. & Pettitt, D. J. (1998). Non-insulin dependent diabetes mellitus and alveolar bone loss progression over 2 years, *J Periodontol*, 69, 76-83.
146. Gursoy, U. K., Marakoglu, I. & Ersan, S. (2006). Periodontal status and cytoplasmic enzyme activities in gingival crevicular fluid of type 2 diabetic and/or obese patients with chronic periodontitis, *Journal of the International Academy of Periodontology*, 8, 2-5.
147. de Oliveira Diniz, C. K., Correa, M. G., Casati, M. Z., Nociti, F. H., Jr., Ruiz, K. G., Brosi Ambrosano, G. M. & Sallum, E. A. (2012). Diabetes Mellitus May Increase Bone Loss After Occlusal Trauma and Experimental Periodontitis, *J Periodontol*, 1-14.
148. Xynogala, I., Pepelassi, E., Perrea, D., Agrogiannis, G., Pantopoulou, A., Patsouris, E. & Vrotsos, I. (2012). Adiponectin and interleukin-6 levels in insulin-treated diabetic rats with experimental periodontitis, *Brazilian oral research*, 26, 71-76.
149. Pontes Andersen, C. C., Buschard, K., Flyvbjerg, A., Stoltze, K. & Holmstrup, P. (2006). Periodontitis deteriorates metabolic control in type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats, *J Periodontol*, 77, 350-356.
150. Lutfioğlu, M., Sakallioğlu, U., Sakallioğlu, E. E., Diraman, E., Ciftci, G. & Tutkun, F. (2010). Dietary-induced hyperparathyroidism affects serum and gingival proinflammatory cytokine levels in rats, *J Periodontol*, 81, 150-157.
151. Pacios, S., Kang, J., Galicia, J., Gluck, K., Patel, H., Ovaydi-Mandel, A., Petrov, S., Alawi, F. & Graves, D. T. (2012). Diabetes aggravates periodontitis by limiting repair through enhanced inflammation, *Faseb J*, 26, 1423-1430.
152. Duarte, P. M., Miranda, T. S., Lima, J. A., Dias Goncalves, T. E., Santos, V. R., Bastos, M. F. & Vieira Ribeiro, F. (2012). Expression of immune-inflammatory markers in sites of chronic periodontitis in patients with type 2 diabetes, *J Periodontol*, 83, 426-434.
153. Vieira Ribeiro, F., de Mendonca, A. C., Santos, V. R., Bastos, M. F., Figueiredo, L. C. & Duarte, P. M. (2011). Cytokines and bone-related factors in systemically healthy patients with chronic periodontitis and patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis, *J Periodontol*, 82, 1187-1196.

154. van Meurs, J. B., Dhonukshe-Rutten, R. A., Pluijm, S. M., van der Klift, M., de Jonge, R., Lindemans, J., de Groot, L. C., Hofman, A., Witteman, J. C., van Leeuwen, J. P., Breteler, M. M., Lips, P., Pols, H. A. & Uitterlinden, A. G. (2004). Homocysteine levels and the risk of osteoporotic fracture, *The New England journal of medicine*, 350, 2033-2041.
155. Chapin, R. E., Ku, W. W., Kenney, M. A. & McCoy, H. (1998). The effects of dietary boric acid on bone strength in rats, *Biol Trace Elem Res*, 66, 395-399.
156. Armstrong, T. A. & Spears, J. W. (2001). Effect of dietary boron on growth performance, calcium and phosphorus metabolism, and bone mechanical properties in growing barrows, *J Anim Sci*, 79, 3120-3127.
157. Braga, S. M., Taddei, S. R., Andrade, I., Jr., Queiroz-Junior, C. M., Garlet, G. P., Repeke, C. E., Teixeira, M. M. & da Silva, T. A. (2011). Effect of diabetes on orthodontic tooth movement in a mouse model, *European journal of oral sciences*, 119, 7-14.
158. Barbagallo, I., Vanella, A., Peterson, S. J., Kim, D. H., Tibullo, D., Giallongo, C., Vanella, L., Parrinello, N., Palumbo, G. A., Di Raimondo, F., Abraham, N. G. & Asprinio, D. (2010). Overexpression of heme oxygenase-1 increases human osteoblast stem cell differentiation, *Journal of bone and mineral metabolism*, 28, 276-288.
159. Durick KA, T. M., Hunt C, Bradley D. (2005). Evidence that boron downregulates inflammation through the NF-kB pathway, *The FASEB journal : Official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 972.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı

Hatice BALCI YÜCE

Doğum Yeri ve Tarihi

Mersin 30/08/1984

Medeni Hali

Evli

Yabancı Dil

İngilizce

İletişim Adresi

Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Periodontoloji AD, 58140-SİVAS

E-posta Adresi

htbalci@gmail.com

Eğitim ve Akademik Durumu

Lise

Sivas Fen Lisesi

Üniversite

Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Doktora

Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Periodontoloji AD

İş Tecrübesi

Cumhuriyet Üniversitesi

Araştırma Görevlisi 2009-