



**RATLARDA DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULAN
PERİODONTİTİSİN SAĞALTIMINDA DÜŞÜK SEVİYELİ
LAZER TEDAVİSİ İLE BİRLİKTE KULLANILAN BORİK
ASİT VE KLORHEKSİDİNİN ETKİNLİĞİNİN**

KARŞILAŞTIRILMASI

Ömer Tarık ORHUN

Veterinerlik Cerrahisi Anabilim Dalı

Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi Mümin Gökhan ŞENOCAK

Doktora Tezi-2023



SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Graduate School of Health Sciences

**RATLARDA DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULAN
PERİODONTİTİSİN SAĞALTIMINDA DÜŞÜK SEVİYELİ
LAZER TEDAVİSİ İLE BİRLİKTE KULLANILAN BORİK
ASİT VE Klorheksidinin ETKİNLİĞİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Ömer Tarık ORHUN

Veterinerlik Cerrahisi Anabilim Dalı

Doktora Tezi

Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi M. Gökhan ŞENOCAK

ERZURUM

2023

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	IV
TEŞEKKÜR	VII
ÖZET	VIII
ABSTRACT.....	IX
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	X
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	XIII
TABLolar DİZİNİ.....	XV
1.GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Dişin Anatomisi ve Dokuları	5
2.1.1. Taç ve Mine	6
2.1.2. Sementoenamel Kavşak.....	7
2.1.3. Kök ve Sementum.....	8
2.1.4. Dentin.....	9
2.1.5. Pulpa Odası ve Pulpanın Dokusu.....	11
2.2. Periodontal Yapılar	12
2.2.1. Gingiva.....	12
2.2.2. Periodonsiyumun Yapısı ve İşlevi	14
2.3. Periodontal Hastalığın Etiyolojisi ve Patogenezi.....	16
2.4. Periodontal Hastalığın Teşhis Metodları	21
2.4.1. Gingival İnflamasyonun Değerlendirilmesi.....	22
2.4.2. Periodontal Cep Derinliğinin Değerlendirilmesi	23
2.4.3. Periodontal Hastalığın Radyografik Değerlendirmesi	25
2.4.4. Periodontal Hastalığın Termografik Değerlendirmesi.....	26

2.4.5. Periodontal Hastalıklarda Biyokimyasal Analizler.....	27
2.5. Periodontal Hastalıklarda Sağaltım Teknikleri.....	31
2.5.1. Diş Taşı Temizliği ve Kök Planlaması	31
2.5.2. Subgingival İrrigasyon.....	33
2.5.3. Klorheksidin.....	34
2.5.4. Bor Bileşikleri.....	35
2.5.4.1 Borun Canlı Organizmalar Üzerine Etkileri	38
2.5.5. Lazer Terapi Uygulamaları	39
2.6. Alveolar Kemğin Yapısı ve Remodeling.....	46
2.7. Deneysel Gingivitis ve Periodontitis Modelleri.....	49
3. MATERYAL ve METOT	52
3.1. Deney Grupları	52
3.2. Jellerin Hazırlanması	53
3.3. Anestezi ve Deneysel Periodontitis Oluşturma Protokolü.....	54
3.4. Gingival İndeks.....	55
3.5. Diş Taşı Temizliği ve Kök Planlaması ile Subgingival İrrigasyon İşlemi	56
3.6. Periodontal Cep Derinliğinin Belirlenmesi.....	56
3.7. Düşük Enerjili Lazer Terapi Uygulaması	57
3.8. Radyolojik Analizler.....	58
3.9. Termografik Analizler	58
3.10. Biyokimyasal Analizler	59
3.11. Histopatolojik İnceleme	60
3.11.1. Masson's Trichrome Boyama	60
3.12. İmmunohistokimyasal İnceleme	60
3.13. İstatistiksel Analiz.....	61

4. BULGULAR.....	63
4.1. Gingival İndeks Bulguları.....	63
4.2. Periodontal Cep Derinliği Bulguları	64
4.3. Termografik Bulgular	66
4.4. Radyografik Alveolar Kemik Kaybı Ölçümleri.....	67
4.5. Biyokimyasal Bulgular	68
4.6. Histopatolojik Bulgular.....	75
4.6.1. Deneyin T ₇ 'sinde Periodontal Dokuda Gözlenen Histopatolojik Bulgular	75
4.6.2. Deneyin T ₁₄ 'ünde Periodontal Dokuda Gözlenen Histopatolojik Bulgular	79
4.6.3. Deneyin T ₂₈ 'inde Periodontal Dokuda Gözlenen Histopatolojik Bulgular	82
4.7. İmmünohistokimyasal Bulgular.....	85
4.7.1. Deneyin T ₇ 'deki İmmünohistokimyasal Bulgular	85
4.7.2. Deneyin T ₁₄ 'ündeki İmmünohistokimyasal Bulgular.....	90
4.7.3. Deneyin T ₂₈ 'indeki İmmünohistokimyasal Bulguları.....	94
5. TARTIŞMA.....	99
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	121
KAYNAKLAR	122
EKLER	151
EK-1. ÖZGEÇMİŞ	151
EK-2. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU	152
EK-3. ETİK KURUL ONAY FORMU	153
EK-4. TEZ ADI DEĞİŞİKLİĞİ BİLDİRİM FORMU	154

TEŞEKKÜR

Doktora tezi olarak sunduğum bu çalışmayı, değerli bilgi ve katkıları ile yöneten danışman hocam sayın Dr. Öğr. Üyesi Mümin Gökhan ŞENOCAK'a en derin saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tez kapsamında biyokimyasal analizleri yapan Doç. Dr. Betül APAYDIN YILDIRIM'a (Atatürk Üniversitesi, Erzurum), histopatolojik analizleri yapan Prof. Dr. Serkan YILDIRIM'a, Dr. Öğr. Üyesi İsmail BOLAT'a ve Arş. Gör. Metin KILIÇLIOĞLU'na (Atatürk Üniversitesi, Erzurum), çalışmamda kullandığım jelleri hazırlayan ve kıymetli fikirleri ile bana destek olan Doç. Dr. Emrah ÖZAKAR'a (Atatürk Üniversitesi, Erzurum), çalışmamı gerçekleştirmemi sağlayan Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi Laboratuvarları çalışanlarına, çalışmalarım sırasında ilgi ve desteklerini esirgemeyen Doç. Dr. Şükrü DEĞİRMENÇAY'a, Dr. Öğr. Üyesi Ferda TURGUT'a, Arş. Gör. Dr. Ayşe GÖLGELİ BEDİR'e (Atatürk Üniversitesi, Erzurum), Arş. Gör. Yakup KOCAMAN'a (Bozok Üniversitesi, Yozgat) ve Uzm. Dt. Kübra ASLANTAŞ'a (Atatürk Üniversitesi, Erzurum) teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca her zaman desteğini hissettiğim, tez çalışmamda büyük katkısı olan sayın hocam Prof. Dr. Latif Emrah YANMAZ'a (Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Burdur), tezimin pek çok adımında beni desteklemesinin yanı sıra istatistiksel analizlerin yapılması ve yorumlanmasında emeği geçen Dr. Öğr. Üyesi Sıtkıcan OKUR'a (Atatürk Üniversitesi, Erzurum), çalışmalarım sırasında ilgi ve desteklerini esirgemeyen çalışma arkadaşlarıma, yoğun eğitim dönemim boyunca beni sabırla destekleyen aileme teşekkür ederim.

Bu doktora tezi Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından finanse edilmiştir (No: TDK-2022-11129).

Ömer Tarık ORHUN

ÖZET

Ratlarda Deneyisel Olarak Oluşturulan Periodontitisin Sağaltımında Düşük Seviyeli Lazer Tedavisi ile Birlikte Kullanılan Borik Asit ve Klorheksidin Etkinliğinin Karşılaştırılması

Amaç: Bu çalışmada Wistar Albino ratlarda sağ mandibular insisiv dişe submarjinal ligatür uygulaması ile oluşturulan periodontitiste Düşük Seviyeli Lazer Terapisi (LLLT) ile birlikte Borik Asit (BR) ve Klorheksidin (KHX) jellerinin kullanımının tedavideki etkinliklerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Materyal ve Metot: 144 Wistar albino rattan oluşan denekler her grupta eşit sayıda olacak şekilde rastgele altı gruba ayrıldı. Her bir deneğin sağ alt insisiv dişine submarginal ligatür uygulaması ile deneysel periodontitis modeli oluşturuldu. Gruplar; 1. Grup: Kontrol (K, plasebo jeli), 2. Grup: Plasebo+LLLT (L), 3. Grup: %0.75 Borik Asit (BR), 4. Grup: %0.75 BR + LLLT (BRL), 5. Grup: %0.2 KHX ve 6. Grup: %0.2 KHX + LLLT (KHXL) olarak belirlendi. LLLT gruplarına 6 gün süreyle günlük 4J 1'er seans olacak uygulama yapıldı. Sağaltımın etkinliği ilgili günlerde klinik, termografik, radyografik, biyokimyasal, histopatolojik ve immunohistokimyasal yöntemlerle değerlendirildi.

Bulgular: BRL ve KHXL gruplarının gingival indeksinin ve periodontal sondalama derinliğinin, alveolar kemik kaybının, doku IL-1 β , IL-6, TNF- α ve RANKL seviyelerinin K grubuna göre anlamlı düzeyde düşük, OPG seviyelerinin anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi ($p<0.05$). Histopatolojik incelemelerde; doku rejenerasyonunun, inflamatuvar hücre azalışının ve yeni kemik oluşumunun en iyi sırasıyla KHXL ve BRL gruplarında olduğu tespit edildi.

Sonuç: Ratlarda deneysel olarak oluşturulan periodontitis modelinin sağaltımında LLLT ile KHX jelinin birlikte kullanımının dokularda gözlenen inflamasyonu azaltmada ve alveolar kemik kaybını iyileştirmede olumlu etkilerinin olduğu sonucuna varıldı. Buna ek olarak LLLT ile BR jelinin birlikte kullanımının da benzer etkiler gösterdiği görüldü.

Anahtar Kelimeler: Bor, Fotobiyomodülasyon, Gingival İndeks, Klorheksidin, Periodontitis

ABSTRACT

Comparison of the Efficacy of Boric Acid and Chlorhexidine Used in Combination with Low-Level Laser Therapy in the Treatment of Experimentally Induced Periodontitis in Rats

Aim: The aim of this study was to evaluate the efficacy of Low Level Laser Therapy (LLLT) with Boric Acid (BR) and Chlorhexidine (KHX) gels in the treatment of periodontitis induced by submarginal ligature application to the right mandibular incisive tooth in Wistar Albino rats.

Materials and Methods: 144 Wistar albino rats were randomly divided into six groups with equal numbers in each group. An experimental periodontitis model was created by submarginal ligature application to the right lower incisive tooth of each subject. The groups were as follows: Group 1: Control (K, placebo gel), Group 2: Placebo + LLLT (L), Group 3: 0.75% Boric Acid (BR), Group 4: 0.75% BR + LLLT (BRL), Group 5: 0.2% KHX and Group 6: 0.2% KHX + LLLT (KHXL). LLLT groups were administered 4J 1 session daily for 6 days. The efficacy of the treatment was evaluated by clinical, thermographic, radiographic, biochemical, histopathologic and immunohistochemical methods on the respective days.

Results: BRL and KHXL groups had significantly lower gingival index, periodontal probing depth, alveolar bone loss, tissue IL-1 β , IL-6, TNF- α and RANKL levels and significantly higher OPG levels compared to K group ($p < 0.05$). Histopathologic examinations revealed that tissue regeneration, inflammatory cell reduction and new bone formation were best in KHXL and BRL groups, respectively.

Conclusion: It was concluded that the combined use of LLLT and KHX gel in the treatment of experimentally induced periodontitis model in rats had positive effects in reducing inflammation observed in tissues and improving alveolar bone loss. In addition, the combined use of LLLT and BR gel showed similar effects.

Keywords: Boron, Chlorhexidine, Gingival Index, Periodontitis, Photobiomodulation

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ADP	:	Adenozin Difosfat
ATP	:	Adenozin Trifosfat
bFGF	:	Temel Fibroblast Büyüme Faktörü
BOP	:	Sondalamada Kanama
BR	:	Borik Asit
BSP	:	Kemik Sialoproteini
BT	:	Bilgisayarlı Tomografi
°C	:	Celcius
Ca	:	Kalsiyum
CAL	:	Klinik Ataçman Kaybı
CBCT	:	Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi
CEJ	:	Semento-enamel kavşak
Cm	:	Santimetre
CO ₂	:	Karbon Dioksit
COX	:	Siklooksijenaz
ELISA	:	Enzyme-Linked İmmün Sorbent Assay
Er:Yag	:	Erbiyum Yag
ERMS	:	Malassez Epitel Kalıntıları
FGM	:	Serbest Gingiva Sınırı
G	:	G Force (Relative Centrifugal Force)
GCF	:	Gingival Oluk Sıvısı
H&E	:	Hematoksilen Eosin
HERS	:	Hertwig'in Epitelyal Kök Kılıfı
HGF	:	İnsan Gingival Fibroblastları
Hz	:	Hertz
IEE	:	İç Mine Epiteli

IGF-1	:	İnsulin Benzeri Büyüme Föktörü-1
IHC	:	İmmünohistokimya
IHC-P	:	İmmünohistokimya Pozitif
IL	:	İnterlökin
J	:	Joule
KHX	:	Klorheksidin
kV	:	Kilovolt
kW	:	Kilowatt
LLL	:	Düşük Seviyeli Lazer
LLLT	:	Düşük Seviyeli Lazer Terapisi
mA	:	Miliamper
Mg	:	Miligram
MGJ	:	Mukogingival Kavşak
MIC	:	Minimum İnhibitör Konsantrasyonu
MMP	:	Matriks Metalloproteinazlar
mRNA	:	Mesajcı Ribonükleik Asit
MT	:	Masson's Trikom
mW	:	Miliwatt
N	:	Newton
Nd:Yag	:	Neodymium:Yttrium-Aluminium-Garnet
nm	:	Nanometre
OCT	:	Optik Koherens Tomografi
OEE	:	Dış Mine Epiteli
OPG	:	Osteoprotegerin
OPN	:	Osteopontin
P	:	Plasebo
PBM	:	Fotobiyomodülasyon

PDGF	:	Trombosit Türevi Büyüme Faktörü
PDL	:	Periodontal Ligament
PGE ₂	:	Prostaglandin
PPD	:	Periodontal Cep Derinliği
RANK	:	Nükleer Faktör Kappa B Reseptörü
RANKL	:	Nükleer Faktör Kappa B'nin Reseptör Aktivatör Bağlayıcısı
T	:	Gün
TGF- β	:	Transformatif Büyüme Faktörü Beta
Th1	:	T Hücre Yanıtı
TNF- α	:	Alfa Tümör Nekroz Faktörü
μ l	:	Mikrolitre
λ	:	Dalga Boyu

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Kedi ve Köpeklerde Dişin Histolojik Yapısı.....	6
Şekil 3.1. Çalışmada kullanılan jeller (P: Plasebo, Br: Borik Asit, KHX: Klorheksidin)	53
Şekil 3.2. A; Deneklerin ağız padanına yerleştirilmesi, B; Deney modelinin oluşturulması için submarjinal ligatür uygulaması	54
Şekil 3.3. Ratlarda periodontal cep derinliğinin ölçülmesi	55
Şekil 3.4. A: Diş taşı temizliği ve kök planlaması B: Subgingival irrigasyon işlemi	56
Şekil 3.5. Mezio-bukkal bölgenin derisi üzerinden LLLT uygulaması.....	57
Şekil 3.6. Gingival yüzey sıcaklığının termografik olarak görüntülenmesi	59
Şekil 4.1. Zamanlara göre alveolar kemik yıkımlanmasının değerlendirilmesi	68
Şekil 4.2. Periodontal dokuların T ₇ 'deki H&E kesitleri,	77
Şekil 4.3. Periodontal Dokuların T ₇ 'deki MT Kesitleri,	78
Şekil 4.4. Periodontal dokuların T ₁₄ 'deki H&E kesitleri,	81
Şekil 4.5. Periodontal dokuların T ₁₄ 'deki MT kesitleri,	82
Şekil 4.6. Periodontal dokuların T ₂₈ 'deki H&E kesitleri.....	84
Şekil 4.7. Periodontal dokuların T ₂₈ 'deki MT kesitleri	85
Şekil 4.8. Periodontal dokuların T ₇ 'deki TNF α ekspresyonu.....	88
Şekil 4.9. Periodontal dokuların T ₇ 'deki RANKL ekspresyonu	89
Şekil 4.10. Periodontal dokuların T ₇ 'deki OPG ekspresyonu	90
Şekil 4.11. Periodontal dokuların T ₁₄ 'deki TNF α ekspresyonu	92
Şekil 4.12. Periodontal dokuların T ₁₄ 'deki RANKL ekspresyonu	93
Şekil 4.13. Periodontal dokuların T ₁₄ 'deki OPG ekspresyonu	94
Şekil 4.14. Periodontal dokuların T ₂₈ 'deki TNF- α ekspresyonu	96

Şekil 4.15. Periodontal dokuların T ₂₈ 'deki RANKL ekspresyonu	97
Şekil 4.16. Periodontal dokuların T ₂₈ 'deki OPG ekspresyonu	98



TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 3.1. Çalışma gruplarına göre yapılan uygulamalar	52
Tablo 3.2. Wolf Gingival İndeksi	55
Tablo 4.1. Gruplara Göre Gingival İndeks Bulguları	63
Tablo 4.2. Gruplara Göre Periodontal Cep Derinliği Bulguları.....	66
Tablo 4.3. Gruplara göre ratların termal kamera aracılığıyla ölçülen farklı zamanlarda gingival yüzey sıcaklık (°C) değerleri.	67
Tablo 4.4. Gruplara Göre Radyografik Alveolar Kemik Kaybı Ölçümleri (mm).	68
Tablo 4.5. Doku IL-1 β Bulguları	70
Tablo 4.6. Doku IL-6 Bulguları	71
Tablo 4.7. Doku TNF- α Bulguları	72
Tablo 4.8. Doku RANKL Bulguları.....	73
Tablo 4.9. Doku OPG Bulguları	74
Tablo 4.10. Deneyin T ₇ 'sinde Periodontal Dokuda Gözlenen Histopatolojik Bulguların Skorlanması.....	76
Tablo 4.11. Deneyin T ₇ 'sinde Periodontal Dokuda Gözlenen Histopatolojik Bulguların Skorlanması.....	80
Tablo 4.12. Deneyin T ₂₈ 'deki periodontal Dokuda Gözlenen Histopatolojik Bulguların Skorlanması.....	84
Tablo 4.13. Deneyin T ₇ 'deki Periodontal Dokuda Gözlenen İmmünohistokimyasal Bulguları	87
Tablo 4.14. Deneyin T ₁₄ 'ünde Periodontal Dokuda Gözlenen İmmünohistokimyasal Bulgular ve İstatistiksel Analiz Sonuçları.....	92
Tablo 4.15. T ₂₈ 'deki Periodontal Dokuda Gözlenen İmmünohistokimyasal Bulgular ve İstatistiksel Analiz Sonuçları	96

1. GİRİŞ

Gingiva ve dişlerin destek dokularını içeren inflamatuvar sürece periodontitis adı verilir (Makhlouf ve ark., 2012). Hastalığın primer etiyolojik ajanı mikrobiyal dental plak olmasına rağmen, birçok hazırlayıcı etken ve risk faktörü hastalık tablosunu etkilemektedir (Genco ve ark., 2013). Periodontal hastalıklar küçük hayvan hekimliğinde sıklıkla karşılaşılan olgulardır (Lund ve ark., 1999). Yapılan bir araştırmada, iki yaşına erişen, kedilerin %70'inin ve köpeklerin %80'inin periodontal hastalıklarla karşılaştığı bildirilmektedir (Niemiec ve ark., 2020). Yapılan son çalışmalar, kliniğe getirilen tüm hastaların %90'ına yakınında periodontal hastalık insidansı olduğunu bildirmiştir (Fernandes ve ark., 2012; Queck ve ark. 2018; Stella ve ark., 2018). Özellikle küçük ırk köpeklerin periodontal hastalıklara karşı duyarlı olduğu bildirilmiştir (Hoffmann ve ark., 1996) ve hastalığın insidansı yaşla birlikte artmaktadır (Stella ve ark., 2018). Yüksek prevalansa rağmen, periodontal hastalıklar, kısmen eğitim eksikliğinden ve çoğunlukla dışa dönük klinik bulguların anlaşılmasından dolayı yetersiz ölçüde teşhis edilmektedir. Bu nedenle, tanı gecikmekte ve tedavi süreci genellikle hastalığın ilerleyen evrelerinde yapılmaktadır. Tanı ve tedavinin yetersizliği sistemik ve lokal sonuçlarla bir araya gelerek progresif periodontal sorunları oluşturmaktadır (Niemiec ve ark., 2020).

Kronik periodontitisinin tanısında birçok klinik ölçüm birlikte kullanılmaktadır. Bunların başlıcaları, sondalamada kanama, klinik ataçman seviyesi, periodontal cep derinliği (PPD) ve radyografik bulgulardır (AAP, 2015).

Hasarlı bölgedeki yüksek sıcaklık, inflamasyona neden olan kimyasal araçlar tarafından meydana getirilir (Singh ve ark., 2021). Klinik belirtiler tanı koymada güvenilir olmadığında subgingival sıcaklık, periodontal inflamasyon ve hastalık

aktivitesini güvenilir bir şekilde değerlendirme yöntemi olarak kabul edilebilir. Bununla birlikte subgingival sıcaklık ölçümünün dezavantajlarından dolayı güncel çalışmalarda gingival yüzey sıcaklığı ölçümleri de yapılmaktadır (Gunupati ve ark., 2019; Yiğitarslan ve ark., 2023)

Periodontitisin oluşması için yangı hücrelerinin belirli bir miktara ulaşip periodontal dokulara penetre olması gereklidir (Karakan, 2015). Periodontitisin oluşumunda yangının temel bileşenlerinden olan sitokinler büyük öneme sahiptir. İnflamatuvar yanıt sırasında interlökin (IL-1 β , IL-6, ve tümör nekroz faktör (TNF- α) gibi proinflamatuvar sitokinler kritik konsantrasyonlara ulaşarak osteoblast ve stromal hücrelerdeki osteoprotegerin (OPG) üretimini azaltıp, nükleer faktör kappa B'nin reseptör aktivatör bağlayıcısı (RANKL) üretimini arttırarak osteoklastogenezisi indükler; böylece alveolar kemik yıkımını başlatır (Karakan, 2015).

Pintos ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada; periodontitisin tedavisinde periodontal kemik ve yumuşak doku kaybının ilerleyici ve büyük ölçüde geri döndürülemez olduğundan bahsedilerek zamanında ve doğru teşhisin önemi vurgulanmaktadır (Pintos ve ark., 2022). Periodontitis patogenezinde çoğu proinflamatuvar olan sitokinlerden en çok IL-1 β , TNF- α ve IL6 üzerinde çalışılmıştır (Pintos ve ark., 2022).

Periodontal hastalıklar, gingiva kenarında veya altında yer alan biyofilm halindeki mikroorganizmaların neden olduğu yaygın görülen enfeksiyonlardır (Atilla 2010). Gingivitisin aksine periodontitis, kök yüzeyi boyunca bağlantı epitelin göçü ve periodontal ligament ile alveol kemiğinin ilerleyen yıkımı ile karakterizedir. Cerrahi olmayan periodontal tedavi kapsamında uygulanan subgingival diş taşı temizliği ve kök planlaması (SRP) işlemleri periodontal tedavinin başarısında temelini oluşturur (Atilla, 2010).

Periodontal hastalıkların tedavisinde sistemik antimikrobiyallerle birlikte SRP, lokal olarak verilen antimikrobiyaller (KHX çipleri) ve LLLT kullanılarak yapılan fotodinamik tedavi destekleyici yöntemler olarak önerilmiştir (Kumar, 2018).

Subgingival irrigasyon, mikroflorayı doğrudan azaltarak periodontal hastalıkların başlamasını önlemeye yarar. Bu nedenle subgingival irrigasyon, periodontal patojenlerin ortadan kaldırılması da büyük öneme sahiptir (Nagarakanti ve ark., 2015). Yapılan bir çalışmada, tekrarlayan hastalığı olan dişlerde ya da derin ceplerde lokal antimikrobiyallerin yardımcı olarak kullanımı önerilmiştir (Matesanz-Pérez ve ark., 2013).

Lazer tedavisi mitokondriyal solunumu ve adenoazin trifosfat (ATP) sentezini ve onarım sürecini desteklediğinden LLLT'nin, onarılabilecek dokuda biyomodülasyonu teşvik eden bir tedavi yöntemi olarak kullanılmasını mümkün kılmaktadır. Lazer terapisi nükleik asit üretimini ve hücre bölünmesini indükleyerek hücre proliferasyonunu teşvik eder ve kolajen sentezini artırır. Kemik dokusunda yeni kemik oluşumunu hızlandırabilir, artan osteoblastik aktiviteyi teşvik edebilir, vaskülarizasyon ve kolajen liflerinin organizasyonunu artırır (Garcia ve ark., 2010).

Dokuları uyarıcı, rejeneratif, analjezik ve antiinflamatuvar etkiye sahip olan lazer sistemleri; immün ve hematolojik sistemleri de aktive etmektedir. LLLT'nin kullanımı periodontal hastalıkların sağaltımında ve sağaltım kaynaklı yan etkilerin bertaraf edilmesinde etkili olduğu bildirilmektedir (Doğan ve ark., 2014).

Kimyasal sembolü B olan Bor (BR), birçok farklı formda bulunabilen biyoaktif bir eser elementtir ve atom numarası 5'tir. Immün ve inflamatuvar yanıtların yönetiminde rol oynayan BR, osteogenezde ve kemiklerin korunmasında da önemli

görevleri vardır. Eksikliğinde kemik rejenerasyonu ve gelişimi olumsuz etkilenir ve kemik kaybı riski artar (Kanoriya ve ark., 2018).

Doksisiklin ve minoksilin gibi antibiyotiklerin ek ilaç olarak uygulanması, jel, toz veya çipin lokal kullanılması ya da doğrudan periodontal cebe KHX verilmesi periodontitis sağaltımında yer alan uygulamalardır (Kinane ve ark., 2017). KHX mekanik tedaviye ek olarak sıklıkla kullanılan, geniş spektrumlu bir antimikrobiyal aktiviteye sahip antiseptik ajan olarak gösterilmiştir (Walker ve ark., 2000).

Bu projenin amacı; Wistar ırkı Albino ratlarda sağ mandibular insisiv dişe submarjinal ligatür uygulaması ile oluşturulan deneysel periodontitisin sağaltımında LLLT ile birlikte kullanılan BR ve KHX jellerinin etkinliklerinin karşılaştırılması, klinik, termografik, radyografik, biyokimyasal, histopatolojik ve immunohistokimyasal ölçümlerle araştırılmasıdır.

Bu çalışmanın hipotezi ratlarda deneysel olarak oluşturulan periodontitisin sağaltımında LLLT ile birlikte BR ve KHX jeli kullanımının periodontal dokuların iyileşmesi üzerine pozitif etki edeceğidir.

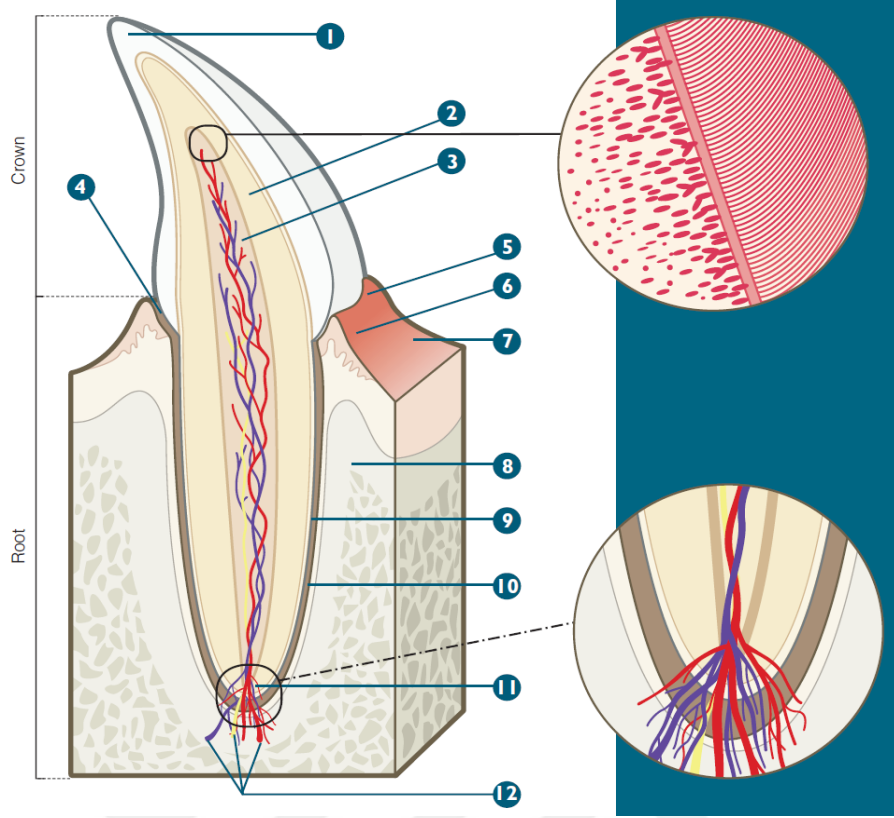
İnsanlarda ve hayvanlarda sıklıkla görülen periodontal hastalıkların tedavisinde etkin bir yöntemin belirlenmesi güncelliğini korumaktadır. Etkin bir sağaltım protokolü oluşturmak amacıyla rutin yöntemlere kıyasla alternatif sağaltım yöntemleriyle yapılacak tedavilerin iyileşme sürecini etkileyip etkilemeyeceği bu çalışmanın araştırma sorusunu oluşturmaktadır.

Bu amaçla, LLLT ile birlikte kullanılan BR jelinin periodontal hastalıklar üzerine etkisinin nasıl olacağı ve bu tedavi protokolü ile KHX + LLLT kombinasyonun karşılaştırılması araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Dişin Anatomisi ve Dokuları

Farklı diş grupları arasındaki morfolojik farklılıklara rağmen, temel yapı ve anatomi her diş için aynıdır. Normal dişler mine (enamel), dentin ve sementumdan oluşan içi boş yapılardır. Dişin büyük bölümü dentinden oluşur. Mine ve sementum sırasıyla anatomik kronu ve kökü kaplayan ince dış katmanlardır. Klinik kron (dişin gingival sınırının üzerinde görünen kısmı) ve klinik kök (dişin gingival sınırının altında gizlenen kısmı) her zaman terminolojik anlamına karşılık gelmez, çünkü sağlıklı dişlerde serbest gingiva minenin küçük bir kısmını kaplar ve hastalık sırasında gingival sınırı apikal olarak göç etmiş olabilir (Reiter ve ark., 2018). Pulpa dokularını içeren dişin iç boşluğu pulpa boşluğudur. Pulpa boşluğunun kron içinde kalan kısmı pulpa odası, kökler içinde kalan kısmı ise kök kanalı olarak tanımlanır. Sementoenamel kavşak (CEJ), dişin boynu veya servikal bölge, kron ve kök arasında kalan, sementum ve minenin birleştiği kısımdır (Reiter ve ark., 2018). Kedi ve köpeklerde dişin histolojik yapısı Şekil 2.1.'de gösterilmektedir (Soto, 2020).



Şekil 2.1. Kedi ve Köpeklerde Dişin Histolojik Yapısı (1: Mine, 2: Dentin, 3: Diş pulpası ile pulpa odası, 4: Gingival sulkus, 5: Serbest gingiva, 6: Bağlı gingiva, 7: Alveolar mukoza, 8: Alveolar kemik, 9: Sementum, 10: Periodontal ligament, 11: Apikal delta, 12: Dişin vaskülarizasyonu ve innervasyonu).

2.1.1. Taç ve Mine

Anatomik taç, dişin mine ile kaplı kısmıdır. Gelişimsel fissürler veya oluklarla ayrılmış bir (köpek dişleri) veya daha fazla tüberkül çıkıntı içerebilir. Dişin boynunun hemen koronalindeki taç kısmı genişleyerek diş veya diş çıkıntısı olarak adlandırılan kısmı oluşturur. Bu çıkıntı, çiğneme sırasında gıda parçacıklarını gingivanın kenarından uzaklaştırarak koruyucu bir işlev görür. Çıkıntının büyük kısmı dentinden oluştuğu ve mine kalınlığı komşu bölgelerle aynı olduğu için mine çıkıntısı olarak adlandırılması yanlıştır (Reiter ve ark., 2018). Normalde mine kalınlığı kedilerde 0.3 mm'den, köpeklerde ise 0.6 mm'den daha azdır. Kalınlık kron ucundan orta kron bölgesine ve CEJ'e doğru azalır, bu da diş gelişimi ve mine üretiminin kron ucundan başlayıp apikal yönde ilerlediği gerçeğini yansıtır (De Lauriel ve ark., 2006).

Mine, esas olarak hidroksiapatit kristallerinden oluşan yaklaşık %96 inorganik materyal ve %4'ten az organik materyal (esas olarak proteinler, birkaç karbonhidrat, lipid bileşeni) ve su ile vücudun en yüksek oranda mineralize olmuş vücudun en sert dokusudur (Niemieć, 2011; Reiter ve ark., 2018). Minenin mineralizasyonu kron ucundan CEJ'e doğru azalır (De Lauriel ve ark., 2006). Minenin mikroskobik, kristalimsi yapısal birimi, dentinoenamel birleşiminden dış mine yüzeyine dalgalı bir seyirle uzanan mine çubuğu veya mine prizması olarak tanımlanır. Yüzeysel mine tabakası normalde çentiksizdir ve bu nedenle yüzeyi pürüzsüzdür. Bununla birlikte, dişi kaplayan prizmatik veya prizmatik olmayan yüzeyin eksik olduğu mine alanları mevcut olabilir (De Lauriel ve ark., 2006).

Mine oluşumu (amelogenez) diş gelişiminin apozisyon aşamasında ve dentinogenez başladıktan sonra meydana gelir (Reiter ve ark., 2018). Bir ameloblast, bir rot ve onun interrod minesini üretir (De Lauriel ve ark., 2006). Ameloblastlar, oral epitelden türeyen ve mine oluşumundan sorumlu olan ektodermal kökenli hücrelerdir. İlk dentin üretiminden sonra işlevsel hale gelirler, mine tamamen oluşuktan sonra farklılaşmalarını kaybederler ve diş sürdükten sonra kaybolurlar. Bu nedenle, diş gelişiminin ilk aşamalarından sonra mine üretilemez veya yenilenemez (Reiter ve ark., 2018). Ayrıca, mine avaskülerdir ve sinir sistemi yoktur. Diş rengi esas olarak mine kalınlığı ve mineralizasyon derecesi ile belirlenir. Bununla birlikte, minenin yarı şeffaf olması nedeniyle, kronun rengi dentinin veya minenin altındaki herhangi bir materyalin rengine bağlı olarak değişebilir. Süt dişlerinin daimi dişlere kıyasla daha beyaz görünmesi, süt dişlerinin minesinin mineralizasyon derecesinin daha düşük olmasından kaynaklanmaktadır (Reiter ve ark., 2018).

2.1.2. Sementoenamel Kavşak

Mine ve sementum arasındaki ara yüz CEJ olarak adlandırılır. Gingivanın diş yüzeyine yapıştığı ve anatomik olarak kronu dişin kökünden ayıran bölgede, dişin boyun

kısımında yer alır (Reiter ve ark., 2018). Mine ve sementum her zaman uç uca birleşmez, ancak sementumun kısa bir mesafe için mine ile kesiştiği veya mine ve sementum kenarları birleşmediği için dentinin açığa çıktığı alanlar olabilir. Açıkta kalan dentin odontoklastik aktiviteye ve rezorpsiyona daha duyarlı olabilir, bu da muhtemelen bazı diş rezorpsiyonlarının neden dişin boyun kısmında başladığını açıklar (De Lauriel ve ark., 2006).

2.1.3. Kök ve Sementum

Diş kökü, inorganik materyal (yaklaşık %50) ve kolajen bakımından zengin organik bir matriksten oluşan kemik benzeri, mineralize bir bağ dokusu olan ince bir sementum tabakası ile kaplıdır. Sementum bu nedenle mine ve dentinden daha az mineralize ve daha yumuşaktır, kemiğe benzer bir kimyasal bileşime sahiptir. Mine gibi sementum da avaskülerdir ve sinir iletimi yoktur (Reiter ve ark., 2018). Sarımsı bir renge sahiptir ve yaşla birlikte azalan oranda geçirgenlik gösterir. Sementum periodonsiyumun, yani dişin alveol içindeki tutunma sisteminin bir parçasıdır. Periodontal ligamentin kolajen lifleri (Sharpey lifleri) hem sementum hem de kemik içine gömülüdür (Reiter ve ark., 2018).

Sementogenez diş gelişimi, dentin oluşumundan sonra başlar. Sementoblastlar mezenkimal hücrelerden farklılaşarak hayvanın yaşamı boyunca sürekli olarak sementum üretir. Bu nedenle, sementumun kalınlığı zamanla hafifçe artar (Reiter ve ark., 2018). Primer sementum diş sürmeden önce üretilir, yüksek oranda mineralize olur ve kökün koronal üçte ikisini kaplar. Sekonder sementum, primer sementuma göre daha az hızlı oluşur ve daha az mineralize olur. Esas olarak dişin sürmesinden sonra ve hayvanın yaşamı boyunca kökün apikal üçte birlik kısmında birikir. Sementum normalde rezorpsiyona dirençlidir, ancak travma ve diğer dış faktörlere yanıt olarak hücresel tipte restoratif sementum üretilerek hipersementoza neden olabilir (Reiter ve ark., 2018).

2.1.4. Dentin

Dentin dişin büyük kısmını oluşturur. Yüksek mineral içeriği nedeniyle çok sert ama aynı zamanda kırılabilir olan mineyi destekler. Dentin gözenekli bir yapıdır, mineden daha az mineralize olmuştur ve inorganik bileşeni %70'tir (Reiter ve ark., 2018). Her bir dentin tübülü tek bir odontoblastik süreç ve zengin organik bileşenli az miktarda jel tarafından doldurulur. Dentin mineralizasyonu farklı seviyelerde değişiklik göstererek CEJ'de ve servikal kökte en düşük seviyededir (De Lauriel ve ark., 2006). Buna ek olarak, dentin tübüllerinin sayısı koronal dentinde radiküler dentine göre daha fazladır, bu da dentinin koronal kısmını açığa çıktığında dış uyaranlara karşı daha hassas hale getirir (Niemi, 2011; Reiter ve ark., 2018). Dentin üretiminden sorumlu hücreler, pulpanın dış yüzeyinde yer alan odontoblastlardır (Niemi, 2011). Dentinogenez dişin gelişiminin geç dönemlerinde başlar ve hayvanın yaşamı boyunca devam eder. Bu nedenle, dentin zamanla kalınlaşır ve bu da pulpa boşluğunun boyutunda aşamalı bir küçülmeye neden olur (Reiter ve ark., 2018). Primer ve sekonder dentin iki normal dentin tipidir (Lobprise ve ark., 2019). Primer dentin dişin sürmesinden önce, sekonder dentin ise diş sürdükten sonra oluşur. Primer dentin, manto dentini ve Tomes'in granüler tabakasını içerir. Manto dentin mineye bitişik olarak bulunur ve organizasyonu primer dentinin geri kalanından farklıdır (Reiter ve ark., 2018). Tomes'in granüler tabakası primer dentinin sementuma komşu olan bölgesidir (Reiter ve ark., 2018). Bu tabaka daha yüksek organik içeriğe sahip dentine göre hipomineralize olmuştur ve daha yüksek organik içeriğin periodontal ligament (PDL) yoluyla iletilen kuvveti dağıtmak için hareket edebileceği varsayılmıştır (Reiter ve ark., 2018). Tersiyer dentin, çürük, travma ve diğer dış faktörler gibi bir uyarana yanıt olarak hızla üretilebilir (Lobprise ve ark., 2019; Reiter ve ark., 2018). Pulpal kök hücrelerden farklılaşan odontoblast benzeri hücreler tarafından üretildiğinde onarıcı, mevcut odontoblastlar tarafından üretildiğinde ise tepkisel olarak tanımlanır

2.1.5. Pulpa Odası ve Pulpanın Dokusu

Pulpa odası dentin ile çevrilidir ve kron içindeki pulpa odası ile kök içindeki kök kanalından oluşur. Pulpa odası köpek ve kedilerde oldukça basittir ve her kök için bir ana kanal bulunur (Reiter ve ark., 2018). Pulpa dört bölüme ayrılır: bunlar odontoblastik bölge, hücresiz veya Weil bölgesi, hücreden zengin bölge ve pulpa çekirdeğidir. (Lobprise ve ark., 2019). Şekli kabaca dişin dış şeklini takip eder. Çok köklü dişlerde pulpa odası her bir kök kanalı ile iletişim halindedir (Reiter ve ark., 2018). Birden fazla kökü olan dişlerde endodontik hastalık gelişirse, tüm endodontik sistem kaçınılmaz olarak etkilenecektir. Kök kanalı dış ortamla (periodontal boşluk) neredeyse sadece kök apeksiyle bağlantı kurar (Reiter ve ark., 2018). Apeks, 7-11 aylığa kadar büyük bir kanal ile birliktelik gösterir. Daha sonra kapanır ve geride apikal delta olarak adlandırılan, damar ve sinirlerin kök kanalına homojen (çok sayıda küçük kanalın küçülmesiyle karakterize olan) veya homojen olmayan (birkaç büyük kanaldan daha küçük kanallara bölünmesiyle karakterize olan) bir düzende geçişine izin veren 10-20 veya daha fazla mikroskobik apikal dallanma grubu bırakır (Reiter ve ark., 2018).

Apikal olmayan dallanmalar, ana kök kanalından periodontal boşluğa kök boyunca herhangi bir yerde koronal olarak apekse uzanan kanallar, köpek ve kedi dişlerinde nispeten düşük bir yaygınlıkta bulunabilir (Reiter ve ark., 2018). Furkasyon kanalları, çok köklü dişlerde pulpa odasını periodontal boşluğa bağlayabilir. Pulpa kan damarları, duyu sinirleri, lenfatik kılcal damarlar ve immün sistemi destekleyen hücreler (lenfositler, makrofajlar ve dendritik hücreler), farklılaşmamış mezenkimal hücreler, fibroblastlar ve özelleşmiş odontoblastlar gibi kolajen bir matriks içine gömülü çok sayıda hücreden oluşur. Dentin üretiminden sorumlu olmasının yanı sıra pulpanın besleyici, koruyucu ve duyuşal işlevleri de vardır. Çevre dokuların beslenmesi pulpanın zengin vasküler yapısı tarafından sağlanır (Reiter ve ark., 2018).

2.2. Periodontal Yapılar

2.2.1. Gingiva

Tabakalı yassı epitel ve daha derin bağ dokusu (kolajen lifler ve taban materyali) gingivanın bileşenleridir. Gingival bağ doku kolajen lifler (tip I ve III kolajen), fibroblastlar, sinirler, kan damarları, lenfatikler, makrofajlar, eozinofiller, nötrofiller, T ve B lenfositler ve plazma hücrelerinden oluşur (Bath-Balogh ve ark., 2006, Fiorellini ve ark., 2006). Bu bağ dokusu yüzeysel papiller tabaka ve daha derin retiküler tabaka ile lamina propria olarak adlandırılır. Bu bağ dokusu yüzeysel papiller tabaka ve daha derin retiküler tabaka ile lamina propria olarak adlandırılır. Lamina propriyada gingiva tipine bağlı olarak bazı farklılıklar vardır. Bağlı gingivada lamina propria, alveolar kemiğin periosteum ile bağlantılıdır (Niemic, 2013). Keratinosit, gingiva epitelinin ana hücre tipidir (Niemic, 2013). Keratinositler epitelin bazal tabakasında mitoz bölünme yoluyla çoğalır. Hücreler yüzey epiteline göç ettikçe farklılaşırlar. Keratinizasyon süreci kuboidal hücrelerin düzleşmesini, keratohyalin granüllerinin üretimini ve çekirdeğin kaybolmasını içerir. Gingival epitelin çoğunluğu parakeratinize olup stratum basale, stratum spinosum (dikenli hücre tabakası) ve stratum corneum'dan oluşur (Niemic, 2013). Parakeratinize epitelin stratum korneumunda piknotik çekirdekler mevcuttur. Keratinize olmayan epitelde stratum korneum ve çekirdek içeren yüzeysel keratinositlere sahip stratum granülozum bulunmaz. Epitelde bulunan diğer hücreler arasında Langerhans hücreleri, Merkel hücreleri ve melanositler bulunur (Bath-Balogh ve ark 2006; Niemic, 2013) Melanositler melanin granülleri üretme işlevini görür ve böylece ultraviyole ışık hasarına karşı bir bariyer sağlar. Melanin granülleri epitel ve bağ dokusundaki melanofajlar tarafından fagosite edilir ve depolanır (Niemic, 2013).

Dişler vücutta epiteli perfore eden tek yapılardır. Gingiva, ağız mukozasının, çenelerin alveolar prosesini örten ve dişlerin boynunu çevreleyen kısımdır. Sürekli

çiğneme travmasına dayanabilen ve dayanması gereken esnek bir dokudur. Yapışık gingiva, periosteuma sıkıca bağlıdır ve alveolar mukozadan, çoğu köpekte açıkça görülen ancak kedilerde daha az görülebilen bir çizgi olan mukogingival kavşak (MGJ) ile ayrılır (Reiter ve ark., 2018). Alveolar mukoza biraz gevşek olduğundan, MGJ'yi görselleştirmek için gerilebilir. Maksiller dişlerde, yapışık gingiva net bir sınır olmaksızın palatal mukozaya doğru palatinal olarak karışır. Yapışık gingivanın genişliği bireyler arasında ve hatta aynı ağzın farklı bölgelerinde büyük farklılıklar gösterir. Tipik olarak, köpek ve kedilerde genişlik maksiller kanin dişlerde en fazladır ve kesici ve premolar/molar bölgelerde azalır. Serbest gingiva, gingival sulkusun altından gingivanın koronal sınırına, gingival marjine kadar ölçülen dokunun bağlanmamış kısmıdır. Gingival marjin keskin kenara doğru incilir (Reiter ve ark., 2018). Gingival sulkus, serbest gingiva ile diş arasında kalan sığ bir boşluktur. Literatürde derinliğinin normalde kedide 1 mm'den az, köpekte ise 3 mm'den az olduğu bildirilmektedir, ancak özellikle köpek ırkları ve boyutlarındaki büyük farklılıklar göz önüne alındığında varyasyonlar yaygındır (Lobprise ve ark., 2019).

Gingival doku, gingivayı alttaki kemik ve sementuma bağlayan, dişî halka benzeri bir şekilde çevreleyen, dokuya sertlik kazandıran ve periodontal ligament lifleri ile devamlılık gösteren, çoğunlukla kolajen olmak üzere bağ lifleri bakımından zengindir (Reiter ve ark., 2018). Bu gingival liflerin bazıları, transseptal grup, birbirine komşu dişlerin sementumları arasında uzanır ve insan hastalarda ortodontik nüks veya çekim sonrası diş hareketinden sorumlu olarak kabul edilir. Ancak köpek ve kedilerde, komşu dişlerin çekilmesinin ardından kalan dişlerin pozisyonu değişmeyebilir. Bunun nedeni şu anda bilinmemektedir, ancak transseptal liflerin evcil karnivorlarda eksik olduğu veya insanlardan farklı bir düzene sahip olduğu tahmin edilmektedir (Reiter ve ark., 2018).

2.2.2. Periodonsiyumun Yapısı ve İşlevi

Periodonsiyum; dişi destekleyen aparat olarak bilinir. Gingiva, periodontal ligament (PDL), sement ve alveol kemiği periodonsiyumun dokularıdır. Bu yapılar, dişi kemiğe sabitlemenin ötesinde ağız boşluğunda fonksiyonel bir role sahiptir (Niemiec, 2013). Periodontal hastalığın, tedavilerin, rejenerasyonun ve periodontal onarımın patofizyolojisini anlamak için periodonsiyumun yapısal, fonksiyonel, biyokimyasal, immünolojik ve moleküler yönlerini anlamak gereklidir. Periodonsiyumun sert dokuları (sement ve kemik) ve yumuşak dokuları (PDL ve gingiva) sitokinleri, büyüme faktörlerini ve enzimleri sentezleyip salarak lokal inflamatuvar ve immün yanıtta aktif rol oynar (Niemiec, 2013).

Periodontal ligament, kan damarları, lenfatik damarlar ve sinirlerle birlikte diş ile alveolar kemik arasındaki dar alanı, yani periodontal boşluğu kaplar. Bağ liflerinin (Sharpey lifleri) terminal kısımları bir tarafta sementuma, diğer tarafta alveolar kemiğe gömülüdür, diş yerinde tutar ve çiğneme uyarılarına yanıt olarak bir şok emici görevi görür. Aslında, lifler diş yüzeyinde bir "örtü" şeklinde değil, fonksiyonel yönelimlerine göre alveolar kenar, horizontal, oblik, apikal ve interradyiküler lifler olarak sınıflandırılabilen iç içe geçmiş ve birbirine bağlı demetler halinde düzenlenmiştir (Niemiec, 2013).

Odontogenez, diş gelişimindeki embriyolojik olaylardır, ancak dişin gelişimi periodontal dokuların gelişiminden bağımsız değildir. Mine gelişimi sırasında dış mine epiteli (OEE), iç mine epiteli (IEE) ve stellat retikulum mevcuttur (Niemiec, 2013). Mine epitelinin bitişiğinde dental folikül ve papillayı oluşturan ektomezenkimal hücreler bulunur. Dental folikül sementum, PDL ve bazı alveolar kemiğin oluşumunu sağlar (Ten Cate, 1997). Dental papilla ve folikülü oluşturan bu ektomezenkimal embriyonik doku nöroektodermden köken alır (Ten Cate, 1997).

Diş kökü, taç geliştikten sonra ve tamamen mineralize olmadan önce oluşur. OEE ve IEE, stellat retikulum olmadan, Hertwig'in Epiteyal Kök Kılıfı'na (HERS) dönüşür. HERS, kökü oluşturmak için alttaki bağ dokusuna doğru çoğalır (Niemiec, 2013). Dental papilla, dentin üreten odontoblastları oluşturmak üzere uyarılır. Bu aşamada kök kılıfı parçalanır ve bitişik ektomezenkimal dokudan sementoblastlar oluşur. Diş ve periodonsiyum gelişiminin bu indükleyici, etkileşimli ektodermal-ektomezenkimal modeli çoğu yüksek omurgalı türünde korunur (Niemiec, 2013).

HERS hücreleri periodontal ligamentte sıkışıp kalabilir ve "malassez epitel kalıntıları" (ERMS) olarak bilinir. Bu hücreler, yaşamın ilerleyen dönemlerinde uyarılırsa kistlere veya muhtemelen odontojenik tümörlere dönüşebilir (Niemiec, 2013). Ancak ERMS'nin odontojenik tümörlerin kaynağı olup olmadığı tartışmalıdır. Mine epiteli, oral epitel ile kaynaşan kalın bir indirgenmiş mine epiteli şeklinde çoğalır. (Cho ve ark., 2000).

Dişin kronu oral epitele penetre oldukça ve ağız boşluğuna sürdükçe gingiva oluşur. Bir dentogingival birleşim oluşturulur ve birleşme epiteli kurulur. Periodonsiyumun onarımı ve/veya rejenerasyonu, bu benzersiz dokuların gelişimi sırasında meydana gelen olayların çoğunu paylaşır. Bu kimyasal habercilerin ve hücre kökenlerinin tam olarak anlaşılması periodontal onarım ve rejenerasyon için bir temel sağlayabilir. Biyokimyasal ve moleküler değişikliklerin tamamı ve hücrelerin, özellikle de sementoblastların kökenleri tam olarak anlaşılamamıştır (Niemiec, 2013).

Periodonsiyumun yapısını ve işlevini anlamak, periodontal savunma mekanizmalarını, periodontal hastalık patofizyolojisini, periodontal tedavileri ve periodontal rejenerasyon ve onarımı anlamak için gereklidir. Periodonsiyum, ağız bakterilerinin saldırısına yanıt veren dinamik bir sistemdir. Titiz periodontal ev bakımına ve yıllık diş temizliğine rağmen periodonsiyum zamanla zarar görür. Hasta yaşlandıkça periodonsiyumun ataçman kaybı artar (Niemiec, 2013). Rejenerasyon, dokuların

tamamen yeniden oluşması için (embriyolojik diş gelişiminde olduğu gibi) yeniden üretilmesi veya yeniden meydana getirilmesi anlamına gelirken, onarım ise herhangi bir tedavi olmadan iyileşme anlamına gelmektedir (Bosshardt ve ark., 2009).

2.3. Periodontal Hastalığın Etiyolojisi ve Patogenezi

Periodontitis, ağız boşluğunun en yaygın immün-inflamatuvar hastalıklarından biri olarak kabul edilmektedir. (Tonetti ve ark., 2019). Klasik olarak, periodontal hastalığın genel bakteri sayısındaki artıştan kaynaklandığı düşünülmekteydi. Spesifik olmayan plak hipotezi, periodontal hastalığın genellikle artmış plak ve diş taşı seviyesiyle ilişkili olduğu gerçeğine dayanmaktadır (Newman ve ark., 2006; Niemiec, 2013). Bu teori, düşük plak bakteri seviyelerinin konakçı yanıtı tarafından kontrol edildiğini ve ayrıca araştırmaların periodontal olarak hastalıklı bölgelerdeki bakteri konsantrasyonunun sağlıklı bölgelere göre iki kat daha yüksek olduğunu ileri sürmektedir (Niemiec, 2013).

Periodontal hastalığın gelişimiyle ilişkili birçok faktör bulunmakla birlikte, etiyolojik ajanı dental bakteriyal plaktır (Kinane ve ark., 2017) Belirli bir patojenik bakteri-konak etkileşiminden kaynaklanır ve periodontal doku yıkımına yol açar (Ramenzoni ve ark., 2001). Ancak son çalışmalar, periodontal hastalıkta görülen ataçman kaybından sorumlu olarak birkaç patojen bakteri türüne işaret etmektedir (Hardham ve ark 2005; Niemiec, 2013). Spesifik plak hipotezi, neredeyse tüm kronik periodontal hastalık vakalarında sadece birkaç bakteri türünün görüldüğü gerçeğine dayanmaktadır (Niemiec, 2013).

Periodontal hastalık, gingivitis ve periodontitis olmak üzere iki aşamada tanımlanmaktadır (Niemiec, 2013). Gingivitis, inflamasyonun gingival dokularla sınırlı olduğu hastalık sürecinin ilk ve geri dönüşümlü aşamasıdır (Newman ve ark 2006, Niemiec, 2008). Bu aşamada, periodontal ligament veya alveolar kemiği içeren bir inflamasyon yoktur. Plak bakterileri tarafından başlatılan gingivitis, kapsamlı bir diş

profilaksisi ve tutarlı bir ev bakımı ile tersine çevrilebilir (Newman ve ark., 2006; Niemiec, 2013). Periodontitis, hastalık sürecinin daha sonraki aşamasıdır ve mikroorganizmaların neden olduğu dişin daha derin destek yapılarının (periodontal ligament ve alveolar kemik) inflamasyonlu bir hastalığı olarak tanımlanır (Niemiec, 2013).

Subgingival plak içindeki bakteriler bir kez yerleştikten sonra toksinlerin yanı sıra inflamasyonu başlatan metabolik ürünler de salgılar (Niemiec, 2013). Ayrıca dokuları doğrudan istila edebilen sitotoksinler ve bakteriyel endotoksinler de üretilerek gingiva ve periodonsiyumda yangıya neden olur (Niemiec, 2008). Sitokinler, matriks metalloproteinazlar (MMP'ler) olarak bilinen ve gingiva dokusunu yıkımlayan bir enzim grubunun üretimini tetikler ve artırır (Niemiec, 2013). Bu inflamasyon gingival dokularda hasara neden olarak başlangıçta gingivitis ile sonuçlanır. Tedavi edilmezse, iltihap periodontal dokular ile dişler arasındaki bağlantının tahrip olması olarak tanımlanan periodontitise yol açabilir (Niemiec, 2008). Doğrudan inflamasyonu uyarmanın yanı sıra, bakteriyel metabolik yan ürünler de hayvanda yangısal bir yanıt ortaya çıkarır. Beyaz kan hücreleri ve diğer inflamasyon kaynakları, artan vasküler geçirgenlik ve kreviküler epitel hücreleri arasındaki boşluğun artması nedeniyle yumuşak dokulardan periodontal boşluğa göç eder (Niemiec, 2013). Beyaz kan hücreleri bakterileri fagosit ederek enfeksiyonla savaşır. Bununla birlikte, bakterileri yok etmek için ya kontrollü olarak ya da ölümlerinden sonra çeşitli enzimler salgılanabilir (Nassar ve ark., 2002). Gingival sulkusa salgılandığında, bu enzimler hassas gingiva ve periodontal dokulardaki yangının artmasına sebep olur (Nassar ve ark., 2002).

Periodontal hastalığın ilerleyişi, konakçı yanıtı ile birlikte bakterilerin virülansı tarafından belirlenir (King, 2008) Aslında, periodontal dokulara sıklıkla zarar veren konakçı yanıtıdır (Campus ve ark., 2005; Niemiec, 2013). Buna rağmen, bağışıklık

sistemi yetersiz olan hastalar tipik olarak sağlıklı bireylere göre daha şiddetli periodontal hastalığa sahiptir (Niemiec, 2008; Niemiec, 2013). Gingivitisten periodontitise ilerleyen süreçte inflamasyon bakteri ve (konak yanıtı) canlı dokuya zarar verir. Bu nedenle dişin doku bağlantısı ve kemiksi yapısı azalır sonuç olarak da osteoklastik aktivite artar (Geerts ve ark., 2004). Bu da dişin periodontal bağlantısının apikale doğru yıkımlanması ile sonuçlanır (Niemiec, 2008; Niemiec, 2013). Periodontal hastalık zaman içinde ilerledikçe, ataçman kaybı doğrusal olmayan bir düzende devam eder; yıkımın aktif aşamalarını pasif aşamalar izler (King, 2008).

Periodontal hastalığın erken evresi olan gingivitis, genellikle uygun ev bakımı ile geri döndürülebilir olarak kabul edilir (Reiter ve ark., 2018). Belirtiler kırmızı ve ödemli, şişmiş ve sondalama sırasında kolayca kanayan gingivadır. Periodontal hastalığın sonraki aşaması olan periodontitis, geri döndürülemez olarak kabul edilir ve tedavi edilmezse dişin kaybıyla sonuçlanan destek dokusunun kaybını gerektirir. Bu aşamadaki semptomlar arasında gingivanın çekilmesi, kök yüzeyinin açığa çıkması, furkasyonun açığa çıkması, diş hareketliliği ve eksik dişler yer alabilir. Diş taşının yanı sıra ağız kokusu da yaygındır (Reiter ve ark., 2018). Bununla birlikte, subgingival plak inflamasyonu başlatmak ve sürdürmek için yeterli olduğundan, periodontal hastalık herhangi bir görünür diş plağı veya diş taşı olmadan da yaygın olabilir. Köpek genellikle belirgin rahatsızlık belirtileri göstermediğinden, semptomlar genellikle sahibi tarafından fark edilmez (Fernandes ve ark., 2012). İnsanlarda da periodontal hastalığa genellikle ağrı eşlik etmez. Bu durum, hastalığın tespit ve tedavisinin gecikmesine neden olabilir (Gaurilcikaite ve ark., 2017). Hayvanlarda anestezi uygulanmadan klinik görünümüne dayanarak bazen geçici bir tanı konulabilse de periodontal hastalığın tam boyutunu belirlemek için genel anestezi gereklidir (Bauer ve ark., 2018).

Gingivitisin bazı bireylerde periodontitise dönüşürken bazılarında neden periodontitise dönüşmediği tam olarak anlaşılamamıştır (Van Dyke, 2017). Muhtemelen, köpekteki bireysel immünolojik yanıt, inflamasyonu başlatan belirli bakteri türlerinden daha büyük bir rol oynayabilir (Hajishengallis ve ark., 2020). Periodontitis gelişimi için davranışsal risk faktörleri (ağız bakımı, çiğneme alışkanlıkları), çevresel faktörler (stres, beslenme) konakçı yanıtı gibi genetik ve epigenetik faktörler de dahil olmak üzere çeşitli hazırlayıcı nedenler tanımlanmıştır (Nares 2003; Meyle ve ark., 2015; Gonçalves-Anjo ve ark., 2019; Wallis ve ark., 2020). Çalışmalar ayrıca küçük köpeklerin ve belirli köpek ırklarının periodontitise yatkın olduğunu ve prevalansın yaşla birlikte arttığını göstermiştir (Marshall ve ark., 2014; O'Neill ve ark., 2019; Wallis ve ark., 2019).

İnsanlarda periodontal hastalığın farklı formları tanımlanmıştır (AAP, 2015). Kronik periodontitis, çoğunlukla yetişkinlerde bulunan ve yavaş ilerleyen formu ifade eder. Buna karşın, agresif periodontitis hızlı ataçman kaybına yol açar, çoğunlukla genç ve sağlıklı bireylerde görülür ve genellikle aileden kaynaklandığı bilinmektedir. Buna ek olarak hem kronik hem de agresif periodontitis, lokalize ve generalize periodontitis olarak ayrılabilir (AAP, 2015).

Diyetin periodontal hastalık gelişimi üzerindeki etkisi çok tartışılan bir konu olmuştur ve diyet dokusunun plak ve diş taşı birikimi üzerinde bir miktar etkisi olduğu görülmektedir (Enlund, 2021; Logan, 2006). Ancak henüz hiçbir diyetin periodontitise karşı koruma sağladığı gösterilememiştir (Enlund, 2021).

Periodontitisin lokal komplikasyonları arasında oronazal fistül, perio-endo lezyonlar ve patolojik kırıklar yer almaktadır (Lopes ve ark., 2005; Niemieć, 2013; Sauvé ve ark., 2019). Dahası, periodontal hastalığın sistemik etkileri hem insanlarda hem de köpeklerde artan bir endişe kaynağıdır. İnsanlarda, periodontal hastalık ile örneğin kardiyovasküler hastalık, diyabet ve olumsuz gebelik sonuçları arasındaki ilişkilere dair

kapsamlı kanıtlar bulunmaktadır (Kim ve ark., 2006). Köpeklerde daha az çalışma yapılmıştır ve henüz fikir birliği sağlanamamıştır (Peddle ve ark., 2009), ancak periodontal hastalık ile böbrek, karaciğer ve kalp hastalığı arasında ilişkiler gözlemlenmiştir (Pavlica ve ark., 2008; Glickman ve ark., 2009, Glickman ve ark., 2011; Rawlinson ve ark., 2011; Semedo-Lemsaddek ve ark., 2016).

Gingivitis periodontitise ilerledikçe eritem, ödem, hemoraji gibi oral inflamatuvar değişiklikler artar. Kronik periodontitisin ayırt edici özelliği klinik ataçman kaybıdır (Niemiec, 2013). Başka bir deyişle, dişin periodontal ataçmanı apikale doğru göç eder. Periodontitis ilerledikçe, osteoklastik aktivite yoluyla alveolar kemik kaybedilir. Periodontal kaybın genellikle geri dönüşümsüz olduğu kabul edilir, yani kaybedilen kemik ileri rejeneratif cerrahiler olmadan geri kazanılamaz (Niemiec, 2011; Shoukry ve ark., 2007). Klinik ataçman kaybının iki farklı klinik görünümü vardır. Bazı vakalarda apikal migrasyon gingival çekilmeyle sonuçlanırken sulkus derinliği aynı kalır. Sonuç olarak, diş kökleri açığa çıkar ve hastalık süreci bilinçli muayenede kolayca tespit edilebilir. Diğer vakalarda ise gingiva aynı yükseklikte kalırken ataçman apikale doğru hareket eder ve böylece periodontal bir cep oluşur (Niemiec, 2011). Bu form tipik olarak yalnızca genel anestezi altında periodontal bir sonda ile teşhis edilir. Ataçman kaybının her iki türünün de aynı hastada meydana gelebileceğini unutmamak önemlidir (Niemiec, 2013). Ataçman kaybı ilerledikçe alveolar kemik kaybı da devam eder ve bazı vakalarda diş kaybı meydana gelir. Diş kaybı meydana geldikten sonra, bölge tipik olarak enfeksiyonsuz bir hale döner, ancak kemik kaybı kalıcıdır (Niemiec, 2013).

Diş hastalıkları köpeklerde en sık görülen sağlık sorunlarından biridir. Periodontal hastalık, 3 yaşın üzerindeki köpeklerde en az %80 prevalans ile en yaygın diş hastalıklarından biridir (Kortegaard ve ark., 2008; Fernandes ve ark., 2012; Niemiec, 2013; Stella ve ark., 2018). Periodontal hastalık, dişleri destekleyen yumuşak ve sert

yapıların inflamasyonu ile karakterize edilir ve tedavi edilmezse diş kaybına neden olabilir (Reiter ve ark., 2018).

2.4. Periodontal Hastalığın Teşhis Metodları

Bakteriler periodontal hastalığa neden olmak için gereklidir ancak tek başlarına yeterli değildir (Wolf ve ark., 2011). Patojenik bakterilerin varlığında bile bireylerin doku yıkımına karşı değişken şekilde duyarlı olduğu genel olarak kabul edilmektedir. Diş plağında spesifik periodontal patojenlerin varlığını tespit etmek şu anda periodontal tanı koymak için kullanılan bir strateji değildir (Chapple, 2009). Bununla birlikte, bakteriler başlatıcı faktör (ve mevcut tedavi yöntemlerinin çoğunun birincil hedefi) olduğundan, mevcut bakteri plağının derecesini değerlendirmek gerekir. Bir hastayı dental plak birikimine duyarlı hale getirebilecek herhangi bir faktörün belirlenmesi de önemlidir (Wolf ve ark., 2011). Bu faktörlerden bazıları artrit veya diğer sistemik hastalıklar, ağız hijyeni uygulamalarının sıklığının azalması, yanlış teknik ve plağın tutulmasını destekleyen diş anatomisidir. Periodontitise yatkınlık, diabetes mellitus gibi çeşitli risk faktörleri tarafından sağlanmaktadır (Wolf ve ark., 2011). Bazı genetik sendromlar da periodontal hastalıkla ilişkilidir (Kinane ve ark., 2005). Bu nedenlerle, hastaya kapsamlı bir değerlendirme yapılmalıdır (Wolf ve ark., 2011).

Periodontitisin ilerleyişi genellikle artan bakteriyel aktivite ve durağan bir iyileşmenin düzensiz evreleri ile karakterize edilir (Ramenzoni ve ark., 2021). PPD, sondalamada kanama (BOP), klinik ataçman kaybı (CAL) ve alveolar kemik hacminin radyolojik değerlendirmesi gibi geleneksel klinik periodontal değerlendirme yöntemleri yaygın olarak kullanılmaktadır (Tonetti ve ark., 2019). Bununla birlikte, bu geleneksel periodontal sınıflandırma parametreleri mevcut hastalık aktivitesi, yıkımın şiddeti ve kapsamı, gelecekteki seyri ve tedavi yanıtı hakkında kayda değer bilgi sağlamamaktadır (Sahingur ve ark., 2004; Tonetti ve ark., 2019). Daha da önemlisi, hastanın biyolojik

fenotipi klinik değerlendirme yöntemleri tarafından doğru bir şekilde yansıtılmamaktadır (Srivastava ve ark., 2017). Periodontal bakterilere karşı konak cevabı ve bunu takip eden inflamatuvar yk, yani biyolojik fenotipin etkisi, periodontitisin ilerlemesini büyük ölçüde belirleyebilir. Ayrıca, erken teşhis daha başarılı bir tedaviye yol açabilir (Kinane ve ark., 2017; Giannobile, 2012).

2.4.1. Gingival İnflamasyonun Değerlendirilmesi

Bir periodontal muayene sırasında dikkat edilmesi gereken ilk şeylerden biri hastalığın varlığı veya yokluğudur. Bu genellikle gingivitisin belirtilerine bakılarak saniyeler içinde belirlenebilir. Periodontal muayene sırasında rutin olarak gözlemlenen en yaygın dört belirti; gingival inflamasyon (kızarıklık), şişlik, sondalamada kanama ve purulent eksudattır (Armitage, 2004).

Sağlıklı gingiva tipik olarak pembe renkte, sıkı ve keskin kenarlı bir yapıya sahiptir. İnflamasyonlu dokular kızarıklık ve şişlik gibi inflamasyonun temel belirtilerini gösterir (Wolf ve ark., 2011). BOP periodontal cep içindeki gingivitisin önemli bir göstergesidir. Bağlantı epitelindeki mikrolserasyonlar nedeniyle oluşur. BOP, kısa sürede tekrarlanan sonda yerleştirmelerinden ve aşırı kuvvet (25 N'den büyük) kullanımından etkilenir. Purulent eksudat da gingivitisin önemli bir belirtisi olabilir; ancak gerçek destek doku ile gingiva aralığından çıkan plağı ayırt etmek zor olabilir (Wolf ve ark., 2011).

Gingiva kızarıklığı ve şişliği genellikle birlikte görülür ve ilk olarak gingival marjinde ortaya çıkar. Tedavi edilmezse, inflamasyon sonunda tüm interproksimal alanı kapsayabilir ve bazı durumlarda bağlı gingivanın belli kısımlarına kadar uzanabilir. Bazen gingivitisle ilişkili kızarıklık oldukça hafif olabilir (Armitage, 2004). İnflamasyonla ilişkili gingivada kızarıklığın varlığından emin olunamıyorsa, söz konusu bölgenin rengini teyit edilmiş sağlıklı bir bölgenin rengiyle karşılaştırmak yararlı

olacaktır. Gingival şişlik veya ödemin tanınması, klinisyenin sağlıklı gingivanın şekli ve dokusu hakkında çok net bir zihinsel görüntüye sahip olmasını gerektirir. Sağlıklı gingiva sert ve esnekken, ödemli doku genellikle genişlemiş ve şişkindir (Armitage, 2004).

Gingival ödemin varlığı ya da yokluğu konusunda belirsizlik varsa, bazen periodontal bir sondanın yan tarafını dokuya birkaç saniye hafifçe bastırmak ve ardından çıkarmak yararlı olabilir (Armitage, 2004). Ödemli bölgelerde periodontal sondanın izi sıklıkla görülebilirken, belirgin ödem olmayan bölgelerde iz görülmeyecektir. Gingiva ödeminin varlığının veya yokluğunun tanımlanması, klinisyenin dokuların sağlıklı veya hastalıklı olup olmadığını belirlemesine yardımcı olur. Buna ek olarak, tedaviye verilecek yanıtı öngörmek gibi çok önemli bir amaca da hizmet eder (Armitage, 2004). Gingiva ödemi ve buna eşlik eden kızarıklık genellikle SRP'den kısa bir süre sonra kaybolur. Bu nedenle, klinisyen muayene sırasında dokuların ödemli olduğunu kaydederek tedaviye olası yanıtı önceden kestirebilir (Armitage, 2004).

2.4.2. Periodontal Cep Derinliğinin Değerlendirilmesi

PPD değerlendirmesi, periodontal destek kaybını tespit etmek için muhtemelen en yaygın kullanılan klinik ölçüttür (Wolf ve ark., 2011). Serbest gingiva sınırından (FGM) olası PPD'ye kadar ölçülür. Sağlıklı bir gingival sulkusun derinliği 1 ila 3 mm arasında değişir. PPD, periodontal doku kaybının en objektif ölçüsü değildir çünkü FGM'nin konumu değişkendir (Wolf ve ark., 2011). Gingivitis varlığında, dokulardaki ödem nedeniyle FGM normalden daha koronale doğru yerleşim gösterir (FGM normalde CEJ'nin 1.5-2 mm koronalinde yer alır). Bu durumda, periodontal ataçman kaybı olmasa bile normalden daha derin bir PPD görülür. Böyle derinleşmiş yalancı bir cep (psödopocket) olarak tanımlanır (Wolf ve ark., 2011). Gerçek bir periodontal cep, bağlantı epitelinin apikal migrasyonu ve dişin destek dokularının kaybı olduğunda meydana gelir. PPD, önemli CAL görüldüğünde de normal olabilir. Bu durum tedavi

edilmiş periodontitis durumunda veya hastalık süreci cep oluşumundan ziyade gingival çekilmeyle kendini gösterdiğinde ortaya çıkabilir (Wolf ve ark., 2011).

Bağlantı epitelinin apikal sonlanması normalde CEJ'de bulunduğundan, periodontal dokular sağlıklı olduğunda ve periodontitis öyküsü olmadığında CAL olmamalıdır. Gingival marjin CEJ'in koronalinde yer aldığında, CAL FGM'nin CEJ'e olan mesafesinin PPD'den çıkarılmasıyla ölçülür. Gingival çekilme olduğunda CAL, PPD ve çekilme miktarı toplanarak hesaplanır (Wolf ve ark., 2011).

Periodontitisin ilerleyişi üzerine yapılan çalışmalar, aktif doku yıkımı dönemlerinin inaktif hastalık dönemleriyle ayrıldığını göstermiştir (Wolf ve ark., 2011). Ancak geleneksel klinik değerlendirmeler, bir rutin periodontal muayene yapan bir hekimin aktif doku yıkımının meydana gelip gelmediğini belirlemesini sağlamaz. Periodontal desteğin ilerleyici kaybının gösterilmesi uzun süreli değerlendirme gerektirir. Mevcut teşhis metodolojileri hangi periodontal bölgelerin, dişlerin veya bireylerin daha fazla periodontal bozulmaya yatkın olduğunu doğru bir şekilde tahmin etmemizi sağlamamaktadır (Wolf ve ark., 2011).

Geleneksel periodontal problemlerle yapılan PPD ve CAL ölçümlerini yorumlarken, bu değerlerin dokuların inflamatuvar durumuna bağlı olduğunu göz önünde bulundurmak önemlidir. Sağlıklı gingiva dokuları incelenirken, periodontal sonda genellikle CEJ'de bulunan birleşme epitelinin apikalinde koronal olarak durur (Wolf ve ark., 2011) Gingival inflamasyonda ve gingiva bağ dokusu yangı hücreleri tarafından infiltre edildiğinde, sonda penetrasyonuna karşı daha az direnç olur ve periodontal sonda genellikle bağ dokusu ataçmanı seviyesinin apikalinden geçer (Wolf ve ark., 2011). Sonuç olarak, PPD ve CAL değerleri inflamasyonlu bölgelerde olduğundan daha fazla, sağlıklı bölgelerde ise olduğundan daha az görülebilir. PPD; prob ucunun çapı, yerleştirme kuvveti ve probun açılması gibi faktörlerden de etkilenebilir (Wolf ve ark., 2011).

2.4.3. Periodontal Hastalığın Radyografik Değerlendirmesi

Radyografilerden alveolar kemik tepesinin konumu ve yapısı ile ilgili önemli bilgiler elde edilebilir (Wolf ve ark., 2011). Radyografiler kapsamlı bir periodontal muayeneye gerekli bir yardımcıdır (Armitage, 2004). Kemik kaybının olmadığı durumlarda, alveolar kret genellikle CEJ'in 1 ila 2 mm apikalinde yer alır. Periapikal radyografiler klinisyene kron-kök oranı, periodontal ligament boşluğu ve periapikal anormallik varlığı hakkında önemli bilgiler verir (Wolf ve ark., 2011).

Periodontal tanıdaki önemine rağmen, radyografilerin tanı aracı olarak çeşitli sınırlandırmaları vardır. İlk olarak, hastalık aktivitesi veya ilerlemesi hakkında herhangi bir bilgi vermezler. Başarıyla tedavi edilmiş bir periodontitis vakasının tedavi öncesi ve sonrası radyografik kemik kaybı seviyelerinin benzer olması muhtemeldir. İkinci olarak, periodontitisle ilgili literatürdeki çalışmalar genellikle radyografilerin ataçman kaybı miktarını olduğundan az gösterme eğiliminde olduğunu ve klinik değişikliklerin (ataçman kaybı) radyografik değişikliklerden önce geldiğini göstermiştir (Wolf ve ark., 2011).

Periodontal dokuların görüntülenmesi için önerilen diğer noninvaziv yöntemler arasında optik koherens tomografi (OCT) ve konik ışınlı bilgisayarlı tomografi (CBCT) bulunmaktadır (Wolf ve ark., 2011). OCT, ilgilenilen dokular boyunca taranan odaklanmış bir ışık demeti kullanarak yüksek çözünürlüklü, kesitsel görüntüler oluşturur. Ön veriler OCT'nin periodontal yumuşak ve sert dokuların yüksek çözünürlüklü 3 boyutlu görüntülemesini sağlayabileceğini göstermiştir (Wolf ve ark., 2011).

Bilgisayarlı tomografi (BT), mineralize dokunun bozulma olmaksızın kesitsel, 3 boyutlu analizini sağlar. BT taramaları periodontal teşhis için potansiyel olarak bilgilendiricidir; ancak makinenin yüksek maliyeti, yüksek radyasyon seviyeleri ve nispeten düşük çözünürlük nedeniyle bu amaçla kullanılmamaktadır (Misch ve ark., 2006). Öte yandan CBCT tarayıcıları çok daha ucuzdur ve hastaya çok daha az radyasyon

verir. Misch ve arkadaşları mandibulada yapay olarak oluşturulan kemik defektinin ölçülmesinde CBCT, periapikal radyografi ve periodontal sonda ile doğrudan ölçümün doğruluğunu karşılaştırmıştır. Misch ve arkadaşları, CBCT'nin radyografilere göre avantajları olduğunu çünkü defektlerin 3 boyutlu olarak görüntülenmesini ve bukkal ve lingual defektlerin görselleştirilmesini sağladığını öne sürmüşlerdir (Misch ve ark., 2006).

2.4.4. Periodontal Hastalığın Termografik Değerlendirmesi

Kalor veya ısı, inflamasyonun önemli bir belirtisidir ve periodontal hastalığın tanısıl bir ölçütü olarak pek çok çalışmada araştırılmıştır. (Singh ve ark., 2021, Yiğitarslan ve ark., 2023).

Vücuttan yayılan kızılötesi ışığı ölçmek ve bunu ekranda görüntülemek için bir kızılötesi kamera kullanılır ve görsel yorumlamayı kolaylaştırmak için elde edilen kızılötesi görüntü üzerinde bir tür renk haritalandırması (pseudocolor mapping) yapılır (Nahm, 2013).

Galileo'nun 1592 yılında ilk termometreyi geliştirmesinin ardından, 1800 yılında William Herschel tarafından kızılötesi ışık keşfedilmiş ve ilk tanısıl kızılötesi termografi 1956 yılında Lawson tarafından meme kanseri tanısında kullanılmıştır (Nahm, 2013). Daha sonra 1982 yılında ABD Gıda ve İlaç Dairesi termometreyi meme kanserinde yardımcı bir tarama aracı olarak onaylamış ve günümüze kadar, omurga travması, inflamatuvar artrit, temporomandibular eklem hastalıkları ve miyofasiyal ağrı sendromu gibi çeşitli alanlarda termografinin kullanılabilirliğine ilişkin pek çok çalışma yapılmıştır (Denoble ve ark., 2010; Kim ve ark., 2004; Nahm, 2013; Paeng ve ark., 2009).

Subgingival sıcaklıkların ölçülmesinin, periodontal hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde hızlı bir tarama süreci olarak hizmet edebileceği düşünülmektedir (Isogai ve ark., 1994). Subgingival sıcaklık ölçümlerinin klinik bulguları desteklediği

bulunmuştur, bu da subgingival sıcaklık ölçümlerinin periodontal durumu teşhis etme ve izlemede büyük potansiyellere sahip olabileceğini düşündürmektedir (Isogai ve ark., 1994). Sıcaklık, doğrudan fiziksel ölçüme elverişli olması nedeniyle bu yanıtı değerlendirme yöntemlerinden biridir. Gingival sulkusların, sublingual bölgenin, çiğneme mukozasının, labial ve lingual vestibüler mukozanın ve peri-implant yüzeylerin sıcaklıklarını ölçmek için çeşitli cihazlar tasarlanmıştır (Gunupati ve ark., 2019). Çeşitli çalışmalar subgingival sıcaklığı ölçmek için özelleştirilmiş cihazlar kullanmıştır ve çok azı standardize edilmiş cihazlardan faydalanmıştır. Bu alanındaki ilk çalışmalar posterior dişlerin etrafındaki sulkusların anterior dişlerden daha sıcak olduğunu belirtmiştir (Gunupati ve ark., 2019). Az sayıda yazar, interdental bölgede plak varlığı ve sondalamada kanama ile birlikte termografik değerlendirmelerde daha yüksek bir sıcaklık varlığını gözlemlemiştir. Buna bağlı olarak sıcaklık artışının doğrudan gingivanın inflamatuvar durumunu yansıttığı öne sürülmüştür (Gunupati ve ark., 2019). Bu alandaki araştırmacılar ayrıca mandibular gingival sulkusun maksillaya göre daha sıcak olduğunu gözlemlemiş, bazıları PPD ve sıcaklık ile aktif ve inaktif hastalık arasında korelasyon olmadığını bildirmiştir (Gunupati ve ark., 2019).

2.4.5. Periodontal Hastalıklarda Biyokimyasal Analizler

Periodontal hastalığın biyokimyasal değerlendirmesi çeşitli yaklaşımlar kullanılarak gerçekleştirilebilir. En pratik ve en az invaziv yaklaşım, periodontal dokulardan elde edilen veya periodontal hastalığın bir sonucu olarak mevcut olan spesifik mediatörleri içeren biyolojik sıvıların analizini içerir. Yıkıcı periodontitisin doğasını anlamak ve aktif hastalığın potansiyel tanısal belirteçlerini tanımlamak için çalışılan biyolojik sıvılar arasında serum (kan), gingival oluk sıvısı (CGF) ve tükürük bulunmaktadır (Wolf ve ark., 2011).

1970'lerde periodontal hastalığın patofizyolojisinin anlaşılmasıyla, araştırmacılar periodontal hastalıkta konağın yanıtının doğasını tanımlamak için serumu analiz etmeye başlamıştır (Wolf ve ark., 2011). Periodontal bakterilere karşı serum antikor seviyeleri üzerine yapılan çalışmalar, periodontitisli hastalarda humoral bir immün yanıt oluştuğunu gösteren ilk araştırmalar arasındadır. Daha yeni çalışmalar, periodontitisli hastaların subgingival patojenlere karşı yüksek antikor titrelerine sahip olduğunu göstermiştir (Papapanou ve ark., 2004).

Son zamanlarda, inflamatuvar yanıt belirteçlerinin serum seviyeleri, periodontitis ile ilişkileri açısından incelenmiştir. İnflamatuvar sitokinlerin (IL-6) ve genel inflamasyon belirteçlerinin seviyelerinin periodontitisli hastaların kanında yükseldiği gösterilmiştir (Loos ve ark., 2000). Bununla birlikte, periodontitisin veya inflamasyonun serum belirteçleri şu anda periodontitis için tanısal testler olarak kullanılmamaktadır (Wolf ve ark., 2011).

Mevcut klinik ve radyografik parametreler, hastalığı tanımlamak ve izlemek için en iyi parametreler olsa da literatür veri, periodontitisin erken tespit oranlarını ve ciddiyetinin değerlendirilmesini iyileştirebilecek oral sıvılarda ölçülebilir biyobelirteçler bulmaya özel bir ilgi duymaktadır. Periodontitisin konakta polimikrobiyal disbiyoz ve kronik inflamatuvar immün yanıt ile ilişkili olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir (Pintos ve ark., 2022). Bu yanıt, sitokinler gibi araçların üretilmesine neden olur. Daha yüksek sitokin konsantrasyonları, bir biyolojik artıklık ağı olarak hareket ederek, iltihaplanma ve hastalık ilerlemesinde rol oynar (Pintos ve ark., 2022).

Teshis amacıyla GCF'nin analizine büyük önem verilmektedir. GCF, gingival oluktan kaynaklanan ve oluk ağzından toplanabilen bir serum transudatı ya da daha yaygın olarak inflamatuvar bir eksudattır. GCF toplanması en yaygın olarak oluğun içine veya deliğine yerleştirilen küçük metilselüloz filtre kağıdı şeritlerinin kullanılmasıyla

gerçekleştirilir. GCF toplamının teknik yönleri ve verilerin raporlanması (zamanlanmış bir toplamada konsantrasyon veya toplam mediatör miktarı olarak) ile ilgili bir tartışma olmuştur (Wolf ve ark., 2011). Bu tartışmanın nedenleri arasında farklı diş bölgelerinde toplanabilecek sıvı miktarının değişken olması ve toplama prosedürünün sıvı hacmini etkileyebileceği gözlemi yer almaktadır, çünkü bir filtre şeridinin yerleştirilmesi zamanla alttaki kapiller yapının bozulmasına neden olabilir. (Wolf ve ark., 2011).

GCF'de çok çeşitli mediyatörler çalışılmıştır. (Loos ve ark., 2005). Bu mediyatörler genel olarak konakçı bağışıklık ve inflamatuvar yanıtı veya periodontitis ile ilişkili metabolik belirteçleri değerlendirmek üzere sınıflandırılabilir. İlki antikorları, proteazları ve diğer enzimleri (MMP'ler dahil), proinflamatuvar sitokinleri (IL-1 β , IL-6, IL-17, TNF- α) ve farklı inflamatuvar aşamalarındaki diğer molekülleri [prostaglandin (PGE₂)] içerir (Wolf ve ark., 2011). Doku metabolizması ölçümleri arasında hücre nekrozu belirteçleri (yani laktat dehidrojenaz ve aspartat transaminaz enzimleri), oksidatif strese yanıtta rol oynayan moleküller örneğin glutatyon, transformatif büyüme faktörü beta (TGF- β), kemik yeniden şekillenmesi ve döngüsü ölçümleri (RANKL ve OPG) yer alır (Wolf ve ark., 2011). Yapılan çalışmalarda en çok ilgiyi inflamasyon belirteçleri görmektedir. Bu belirteçlerin birçoğu klinik çalışmalarda aktif, ilerleyici periodontitis ile ilişkileri açısından değerlendirilmiş, elastaz ve aspartat aminotransferaz analizine dayanan iki tanı testi, periodontitis tanısı için chair-side testler olarak ticari olarak kullanıma sunulmuştur (Wolf ve ark., 2011).

GCF'nin biyokimyasal analizine olan büyük ilgiye rağmen, bu sıvının tanısal bir testin temeli olarak kullanılması meslek tarafından benimsenmemiştir. Bunun nedenleri, GCF'den örnek almak için mantıklı ve pratik bir strateji geliştirmenin zorluğuyla ilgilidir. Filtre kağıdı şeritleri sıvıyı sadece yarığın 2 ila 3 mm genişliğindeki bir kısmından toplar (Wolf ve ark., 2011). Tüm diş yapısını değerlendirmek için, GCF örnekleme geleneksel

olarak her dişte önceden belirlenmiş bir bölgede (yani, her dişin meziobukkal çizgi açısı) gerçekleşmiştir. Bu prosedür zaman alıcıdır ve tüm periodonsiyumu temsil eden bir örnek alınamayabilir. Periodontal hastalığın biyokimyasal teşhisine daha pratik bir yaklaşım tükürük analizi ile sunulmaktadır. Tükürük sağlık alanında tanınan bir sıvı olarak analiz edilmiştir ve tükürüğün analizi de ağız hastalıkları için tanınan testlerin temeli olarak ilgi çekici olanaklar sunmaktadır (Wolf ve ark., 2011). Tüm tükürük noninvaziv olarak toplanabilir, genel olarak GCF'den türetilen ve aktif periodontal yıkım riskiyle ilişkili olduğu gösterilen belirteçlerin varlığı açısından analiz edilebilir. Bu belirteçler arasında hücre nekrozu ve doku yıkımını gösteren enzimler ile TNF-a, IL-1 β , MMP-8 ve nötrofil türevi enzim olan b-glukuronidaz gibi inflamatuvar belirteçler bulunmaktadır. (Lamster ve ark., 2007).

Periodontal hastalıklar muhtemelen yetişkinlerde en sık görülen kronik hastalıklardan biridir ve normal mikrobiyotanın yerini alan belirli Gram-negatif bakteri türlerinin aşırı çoğalmasıyla başlar (Górska ve ark., 2003). Bu durum, enfekte bölgenin çevresel koşullarının değiştirilmesi, inhibitör maddeler üreten faydalı bakterilerin oranında önemli bir azalma ve/veya konakçı bağışıklık sisteminin etkinliğinin azalması gibi çeşitli faktörlerin neden olabileceği konakçıdaki bir dengesizlikten kaynaklanıyor olabilir (Gendron ve ark., 2000). Periodontopatojenik bakterilere ve bunların ürünlerine yanıt olarak uyarılan anahtar sitokinlerin yerel seviyeleri arasındaki dengenin, belirli bir patojene karşı immün yanıtın sonucunu belirlemede önemli olduğuna şüphe yoktur (Górska ve ark., 2003). İnflamatuvar, hemopoetik, metabolik ve immünomodülatör özellikleri olan küçük polipeptitler olan sitokinler, makrofaj/monosit sistemi, dendritik hücreler, lenfositler, nötrofiller, endotel hücreleri ve fibroblastlar dahil olmak üzere çeşitli hücreler tarafından üretilir (Górska ve ark., 2003). Sonuç olarak, sitokinler, reseptörleriyle birlikte, sitokinlerin kendileri tarafından pozitif ve negatif geri bildirim de

dahil olmak üzere sıkı ama karmaşık biyolojik kontrol altında olan yüksek karmaşıklıkta bir ağ oluşturur. Bağışıklığın, hücresel ve humoral yanıtlar olarak adlandırılan iki ana spesifik immün yanıt türüne bağlı olduğu iyi bilinmektedir. Çeşitli çalışmalar IL-12, IL-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi bazı sitokinlerin Th1 immün yanıtlarında rol oynadığını ve esas olarak hücre aracılı immüniteyi indüklediğini göstermiştir. Buna karşılık, IL4, IL-5, IL-10 ve IL-13 Th2 immün yanıtlarında yer alır ve B hücresi büyüme ve farklılaşma faktörlerinin üretimine bağlı olarak humoral immüniteyi destekler (Belardelli ve ark., 2002; Górska ve ark., 2003; Van der Broek ve ark., 2000).

2.5. Periodontal Hastalıklarda Sağaltım Teknikleri

2.5.1. Diş Taşı Temizliği ve Kök Planlaması

Scaling and root planing (SRP) olarak bilinen diş taşı temizliği ve kök planlaması, günümüz diş hekimliğinde en sık kullanılan yöntemlerinden biridir (Berberoğlu ve ark., 2014). SRP'nin sıklıkla bahsedilen bir hedefi, tüm subgingival diş taşı ve biyofilmin uzaklaştırılmasıdır (Cobb ve ark., 2021). Kök yüzeyi planlanmasının önemini vurguladığı için SRP olarak adlandırmaya devam edilen bu işlem, cerrahi olmayan periodontal tedavi olarak da isimlendirilmektedir (Newman ve ark., 2012). Hafif periodontitis vakalarının neredeyse tamamı bir veya birkaç seans SRP ve ağız hijyeni desteği ile tedavi edilebilmektedir (Berberoğlu ve ark., 2014).

Çok sayıda çalışma, periodontitis hastalarında SRP sonrasında subgingival bakteri yükünde ve/veya spesifik periodontal patojen mikroplarda önemli bir azalma olduğunu bildirmektedir (Cugini ve ark., 2000). Bununla birlikte, özellikle yetersiz enstrümantasyon durumlarında, SRP sonrasında mikrobiyal yeniden çoğalma ve reenfeksiyon sorunu devam etmektedir (Cobb ve ark., 2021).

Küretaj; periodontal cebin yangılı yumuşak doku duvarını ortadan kaldırmak için yapılan kazıma işlemidir. Diş taşı ve bakteri ataçmanlarının uzaklaştırılmasından sonra periodontal cebin lateral duvarında oluşan inflamasyonlu granülasyon dokusu küretaj ile kazınır (Berberoğlu ve ark., 2014). Debris ve yangılı granülasyon dokusunun uzaklaştırılması ile iyileşme hızlandırılır. Gingival küretajın amacı, gingivanın daraltılması ve/veya yeni bağ dokusu ataçmanlarının oluşumu ile PPD'nin azaltılmasıdır (Newman ve ark., 2012). Aslında, klinik uygulamada, yangılı granülasyon dokusu SRP prosedürü sırasında istemeyerek de olsa çıkarılmaktadır (Berberoğlu ve ark., 2014). Bununla birlikte, bazen şiddetli inflamasyonlu, ödemli ve fragil gingivaya sahip vakalarda klasik SRP prosedürleri uygulanmalıdır (Knöfler ve ark., 2007).

SRP klinik inflamasyonu ve PPD'nin azaltılmasında oldukça etkilidir (Mombelli 2018). Yine de birçok çalışma SRP sonrasında tedavi edilen dişlerin önemli bir kısmında subgingival biyofilm ve diş taşı kalıntısı görüleceğini bildirmektedir (Cobb ve ark., 2021; Heitz-Mayfield ve ark., 2002)

Çok sayıda çalışma SRP sonrası periodontal ceplerde bakteriyel rekolonizasyonu değerlendirmiştir (Cobb ve ark., 2021; Cugini ve ark., 2000). PPD, kök kavileri, oluklar ve mikro oluklar, restorasyon hatlarının artması, furkasyon tutulumunun derecesi, (Cugini ve ark., 2000; Cobb ve ark., 2021; Harrel ve ark., 2016) kök yüzeyi düzensizlikleri ve dentin tübüllerinin invazyonu arttıkça diş taşı temizliği etkinliği azalmaktadır (Cobb ve ark., 2021). Ek olarak, yetersiz SRP veya uzun süreli tedavi, daha önce tedavi edilmiş bölgeleri yeniden enfekte etmek için tedavi edilmemiş bölgelerden bakterilerin yer değiştirmesine neden olabilir (Cobb ve ark., 2021, Quirynen ve ark., 2001). Subgingival mikrofloranın ortalama sayı ve oranlarının tedavi öncesi seviyelere ulaşması için yeniden kolonizasyon için gereken süre, hastalığın ciddiyetine ve debridmanın titizliğine bağlıdır. Diş taşı ve biyofilmlerin yetersiz uzaklaştırılmasının yanı

sıra, tedavi edilen periodontal ceplerin mikrobiyal patojenler tarafından yeniden kolonizasyonu, cep duvarının epiteli ve lamina propriyası ve bukkal mukozanın epiteli, dilin dorsumu, tonsiller kriptler ve tükürük dahil olmak üzere çeşitli oral kaynaklardan da oluşabilir (Cobb ve ark., 2021).

Periodontal patojenlerin tedavi öncesi seviyelerine geri dönmesinin önlenmesi, subgingival biyofilmlerin hastaya uygun aralıklarla tekrar tekrar uzaklaştırılmasını gerektirir. Bu durum, 4 mm'den büyük tüm ceplerin subgingival debridmanı ve/veya SRP'sini içeren düzenli periodontal bakım tedavisinin önemini vurgulamaktadır (Cobb ve ark., 2021).

2.5.2. Subgingival İrrigasyon

İrrigasyonun birincil amacı, periodontal hastalıkların başlamasına veya ilerlemesine neden olan bakterileri ve yan ürünlerini belirli ölçüde azaltmaktır. Supragingival irrigasyon marjinal bakterilerin ve yan ürünlerinin parçalanmasını ve seyreltilmesini sağlayarak gingivitisin önlenmesine veya tedavi edilmesine yardımcı olur (Sheweale ve ark., 2016). Subgingival irrigasyon, duyarlı konakta tehlikeye girmiş periodonsiyumun yıkımının başlaması ve devam etmesi için gereken karmaşık ekosisteme müdahale eder. Burada sunulan literatür, diğer tüm tedavi yöntemleri gibi irrigasyonun da hem sınırlamaları hem de faydaları olduğu gibi önemli bir gerçeği örneklemektedir (Sheweale ve ark., 2016).

Antimikrobiyal ajanın yeterli subgingival dağılımı birçok lokal uygulama yöntemi için sorun teşkil etmektedir. Ağız gargaralarındaki antiseptikler, gargaralarının gingival marjinin altına penetrasyonunun neredeyse hiç olmaması nedeniyle (ortalama 0.2 mm) subgingival mikrobiyota üzerinde doğrudan etki göstermez. Benzer şekilde, diş fırçaları da subgingival alanlara önemli ölçüde erişim sağlayamamaktadır (Sheweale ve ark., 2016).

Periodontal ceplerde lokal ilaç uygulamasının bilimsel gerekçesi subgingival bakterileri öldürmek veya inhibe etmek olduğundan, birçok araştırmacı gingival veya subgingival irrigasyonun kemoterapötik ajanları lokal bölgeye ulaştırmak için basit bir yol sağlayabileceğini öne sürmüştür (Sheweale ve ark., 2016). Antimikrobiyal ajanlar; periodontal ceplere lokal kontrollü ilaç salınımı için bir araç olarak jellere, macunlara, filmlere, şeritlere, polimerlere ve liflere de ilave edilmiştir. (Sheweale ve ark., 2016).

Çok fonksiyonlu bir polimer olarak jel, sürekli salınım, yapışma ve uygun uygulama avantajlarına sahiptir. Yetenekleri nedeniyle birçok hastalık için mükemmel bir taşıyıcı olduğuna inanılmaktadır (Bao ve ark., 2020; Chen ve ark., 2020). Aynı zamanda, antimikrobiyal veya antioksidan özelliğe sahip çok fonksiyonlu jeller, diğer hastalıklar için bir tedavi olarak da kullanılabilir ve yara iyileşmesi için faydalı olduğu bildirilmiştir (Liu ve ark., 2023; Lee ve ark., 2023).

2.5.3. Klorheksidin

Klorheksidin'in geniş bir topikal antimikrobiyal aktivite spektrumuna sahip olduğu gösterilmiştir. Bu özelliğinin yanı sıra güvenliği, etkinliği, sağlamlığı, ciddi yan etkilerinin olmaması ve toksisitesinin bulunmaması, diş hekimliğinde genellikle gargara olarak yaygın bir şekilde kullanılmasına olanak sağlamıştır (Sheweale ve ark., 2016). Ağız boşluğundaki KHX aktivitesi plak, tükürük salgısı, ağız mukozası ve sert yapılara bağlanarak desteklenir. Buna ek olarak 24-48 saate kadar salınması onu oldukça etkili bir ürün haline getirir (Sheweale ve ark., 2016). Ağız boşluğunda uzun süreli KHX kullanımıyla ortaya çıkabilen geri dönüşümlü yan etkiler arasında sert dokuların ve bazı dental materyallerin boyanması, tat duyusunun değişmesi, supragingival diş taşı birikimleri ve daha az yaygın olarak hafif mukozit sayılabilir. KHX'in minimum inhibitör konsantrasyonu (MIC) subgingival plaktan yaygın olarak izole edilen 52 bakteriye karşı test edilmiş ve 8 ila 500 mg/ml arasında olduğu bildirilmiştir (Sheweale ve ark., 2016).

Antiseptik bir solüsyon olarak KHX, bir dizi farklı ağız hastalığına neden olan bakteri, mantar ve virüsler üzerinde antimikrobiyal etkiye sahiptir (Brookes ve ark., 2020). *In vitro* olarak, KHX'in antibakteriyel etkilerinin tümü değişen hücre zarı geçirgenliği ile ilgilidir (Gilbert ve ark., 2005). Düşük konsantrasyonlarda (%0.02-0.06) bakteriyostatik bir etkiye neden olur (Gilbert ve ark., 2005). Yüksek konsantrasyonlarda (%0,1'den büyük) KHX, tüm ana hücre içi bileşenlerin hücre dışına sızmasına neden olarak bakterisidal (hücre lizisi ve ölümü) etkiye yol açar (Gilbert ve ark., 2005). KHX'in antiviral etkileri de değişen hücre zarı geçirgenliğine bağlıdır ve sonuçta KHX, *Herpes Simplex* virüsü gibi zarflı virüsleri inaktive edebilir (Brookes ve ark., 2020). Bununla birlikte, KHX, ağız kanserleri ile ilişkili olabilecek insan papilloma virüsleri de dahil olmak üzere zarfsız virüsler üzerinde çok az da olsa virüsidal aktiviteye sahiptir (Brookes ve ark., 2020). Öte yandan KHX'in antifungal etkileri, mantarın yapısını veya hücresel membranını bozmaktan ziyade, *Candida* türleri tarafından hem biyolojik hem de biyolojik olmayan yüzeylerde biyofilm oluşumunun önlenmesiyle ilgilidir. Örneğin, KHX protezlerin yüzeyine yapışan *Candida albicans* miktarını azaltabilir (Ghazal ve ark., 2019), ayrıca ağız mukozası gibi yumuşak dokularda *in vivo* olarak bulunan *Candida albicans* sayısını azaltabilir (Nazhvani ve ark., 2016).

KHX'in plak ve gingivitis azaltma kabiliyeti belgelenmiştir (Khedr ve ark., 2016). KHX'in antibakteriyel etkisi ve uzun süreli salınımı onu popüler bir plak karşıtı ajan haline getirmektedir (Van der Weijden ve ark., 2011). Bununla birlikte, KHX nötrofiller, insan epitel hücreleri, gingival fibroblastları üzerinde bazı toksik etkiler gösterebilir ve ayrıca yara iyileşmesinde gecikmeye neden olabilir (Nidagundi 2023).

2.5.4. Bor Bileşikleri

Bor, periyodik tablodaki beşinci elementtir ve hem metallerin hem de ametallerin özelliklerine sahiptir. Bor, kalsiyum, D vitamini ve magnezyum ile etkileşim halindedir

(Nielsen, 2014). Bor içeren gıdaların çoğunun kemik üzerinde faydalı etkileri olabileceği düşünülmektedir (Nieves, 2013).

Borun trabeküler ve alveolar kemik büyümesi ve bakımı üzerinde faydalı bir etkisi olduğu iddiasını destekleyen önemli kanıtlar ortaya çıkmıştır. Bu kanıtların çoğu hayvanlardan ve hücre kültürü deneylerinden elde edilmiştir (Nielsen, 2014). Dördüncü lumbal vertebranın mikrobilgisayarlı tomografisinde, 0.1 mg bor/kg içeren diyetlerle beslenen ratlarda kemik hacmi fraksiyonu ve trabeküler kalınlığın azaldığı, trabeküler ayrılma ve yapısal model indeksinin arttığı (düşük değerler tercihen daha plato benzeri bir yapıya işaret etmektedir) görülmüştür (Nielsen ve ark., 2009). Ratlarda bor yoksunluğunun (0.07 veya 3 mg/kg diyet) diş çekiminden hemen sonra başlatılan alveolar kemik (dişler için birincil destek yapısı) onarımını azalttığı gösterilmiştir (Gorustovich ve ark., 2008). Bor yoksunluğu osteoblast yüzeyini azaltmış ve alveolde kemik oluşturan yüzeyi artırmıştır. Ayrıca, dokuz hafta boyunca bor yoksunluğu farelerde diş çekimi olmaksızın alveolar kemik oluşumunu engellemiştir (Nielsen, 2014). Bor yoksunluğu, periodontal alveolar kemiğin hem lingual hem de bukkal tarafında osteoblast yüzeyini azaltmış ve kemik oluşturan yüzeyi artırmıştır (Nielsen, 2014).

Kemik dokusu mühendisliği ve *in situ* kemik dokusu rejenerasyonu için kullanılan biyoaktif camlarla yapılan son çalışmalar, borun kemik oluşumu için faydalı olduğuna dair destekleyici kanıtlar sunmaktadır. Biyoaktif camlar bor içerecek şekilde modifiye edildiğinde kemik oluşumu artmaktadır (Gorustovich ve ark., 2006; Wu ve ark., 2011). Bu artışın bir kısmının, yara onarımı ve doku mühendisliği için kritik olan anjiyogenez üzerindeki bir etkiden kaynaklanıyor olabileceği bildirilmiştir (Nielsen 2014). Hücre kültürü çalışmaları da borun kemik oluşumu ve bakımı için faydalı olduğu kavramını desteklemektedir (Nielsen 2014).

Hücre kültürüne 1 veya 10 ng/mL olarak borun takviye edilmesi, 0 ve 0.1 ng/mL olarak takviye edilmesine kıyasla mineralize nodül oluşumunu ve kültürlenmiş osteoblastlar tarafından tip 1 kolajen, osteopontin, kemik sialoprotein, osteokalsin ve RunX mineralize doku ile ilişkili mesajcı ribonükleik asit (mRNA) ekspresyonlarını artırmıştır (Hakkı ve ark., 2010). Buna ek olarak, bor takviyesi kemik morfogenetik protein 4, 6 ve 7 seviyelerini artırmıştır (Nielsen, 2014).

Diyet ile oluşturulan bor yoksunluğunun kemik yapısı ve oluşumundaki değişiklikler (osteoporoz) için bir risk faktörü olabilir. Margarine katılan kalsiyum fruktoborat (226 mg/gün) ile altı aylık takviyenin osteoporozu olan 100 hastanın 66'sında kemik yoğunluğunu iyileştirdiği bulunmuştur. Bu bulgu, kalsiyum fruktoboratin osteoporoz tedavisinde iyi bir adjuvan olabileceği önerisiyle sonuçlanmıştır (Scorei ve ark., 2011).

Kemik rezorpsiyonunun inhibisyonu periodontal tedavi için esastır. Son zamanlarda, borik asidin periodontitisi baskıladığı öne sürülmüştür, ancak bu inhibisyonun mekanizması halen tam olarak anlaşılamamıştır (Shalehin ve ark., 2020). Sağlam ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada kronik periodontitisli hastaların lokal periodontal tedavisinde irrigasyon solüsyonu olarak bor kullanımı araştırılmış ve osteoblastik aktivite için sistemik bor kullanımı önerilmiştir (Sağlam ve ark., 2013).

Hayvan ve hücre kültürü çalışmalarında kemik büyümesi ve bakımı için borun faydalı olduğuna dair ikna edici kanıtlar olmasına rağmen, insanlarla ilgili sınırlı bulgular, borun diyet rehberliği sağlamayı teşvik edecek biyoaktif bir etki olduğu düşüncesinin kabul edilmesine engel olacaktır. Bor ve kemik sağlığı arasındaki ilişkiyi belirleyen daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu da bildirilmiştir (Nielsen, 2014).

2.5.4.1 Borun Canlı Organizmalar Üzerine Etkileri

Diyetine bor eklenmeyen hayvanlar ve insanlar için bildirilen farklı tepkiler, borun muhtemel faydalı aktivitesi için birincil bir mekanizmanın tanımlanmasını zorlaştırmıştır. Çok çeşitli tepkiler muhtemelen borun bir hücre sinyal sistemini ve/veya birçok biyokimyasal süreçte yer alan varlığın oluşumunu ve aktivitesini etkilemesine bağlıdır. (Nielsen, 2014).

Br, organik bileşiklerin hidroksil gruplarıyla ester kompleksleri oluşturur. Bu kompleksler tercihen hidroksil grupları bitişik ve *cis* oryantasyonunda olduğunda meydana gelir. Bu özellik, biyolojik olarak önemli birkaç şekerle kompleks oluşumuna neden olur. Bu şekerler arasında adenzinin bir bileşeni olan ribozda bulunmaktadır. Son bulgular, borun çeşitli faydalı etkilerinin, adenzin içeren veya adenzin öncülerinden oluşan biyomoleküllerin varlığını veya etkisini etkileyerek ortaya çıktığını göstermektedir (Nielsen, 2014).

Bor biyoaktivitesinin S-adenozilmetiyonin oluşumu ve/veya kullanımı üzerindeki bir etki yoluyla olduğu hipotezini destekleyen veriler, 0.05-0.15 mg/kg bor ile beslenen ratlarda plazma homosisteininin arttığı ve karaciğer S-adenozilmetiyonininin 3 mg/kg diyetle desteklenen ratlara kıyasla azaldığı yönündeki bulgulardır (Nielsen, 2014).

Dolaşımdaki yüksek homosistein ve azalmış S-adenozilmetiyonin, artrit, osteoporoz, kanser, diyabet ve bozulmuş beyin fonksiyonu dahil olmak üzere borun besinsel alımlarından etkilenebilecek birçok rahatsızlıkla ilişkilendirilmiştir (Nielsen, 2014). Hipotez için daha fazla destek, bakteriyel çekirdek algılama sinyal molekülü olan oto-indükleyici-2'nin S-adenozilmetiyoninden sentezlenen bir furanosil borat esteri olmasıdır (Chen ve ark., 2002). Çekirdek algılama, bakteriler arasında hücre dışı sinyal moleküllerinin (otoindüktörler) değişimi yoluyla gerçekleştirilen hücreden hücreye iletişimidir. Bor ayrıca oksitlenmiş nikotinamid adenin dinükleotidi (NAD⁺) güçlü bir

şekilde bağlar ve böylece dahil olduğu reaksiyonları etkileyebilir (Nielsen, 2014). Borun NAD⁺ ve/veya siklik ADP ribozu bağlayarak ve insülin salınımı, kemik oluşumu, bağışıklık tepkisi ve beyin fonksiyonu dahil olmak üzere bordan etkilenen birçok süreç için bir sinyal iyonu olan Ca²⁺ salınımını inhibe ederek biyoaktif olduğu varsayılmıştır (Henderson ve ark., 2009; Nielsen, 2014).

Br [H₃BO₃-B(OH)₃] suda çözünen renksiz kristal/beyaz bir tozudur. Mineral formunda sassolite olarak adlandırılır. Antiseptik, antibakteriyel, böcek ilacı, yanma önleyici, nötron emici ve diğer kimyasal bileşiklerin öncüsü olarak kullanılmıştır. (Banerjee ve ark., 2019)

Biyoaktif bir iz element olan ve meyve, sebze ve kabuklu yemişler gibi gıdalarda bol miktarda bulunan borun antibakteriyel aktivitesi rapor edilmiş, inflamatuvar ve immün yanıtta düzenleyici etkisi de gösterilmiştir (Banerjee ve ark., 2019). Bor içeren bir bileşiği olan AN0128 hem antibakteriyel hem de antiinflamatuvar özelliklere sahip olduğu Luan ve arkadaşları tarafından rapor edilmiştir (Luan ve ark., 2008). Histolojik olarak ve mikrobilgisayarlı tomografi ile değerlendirilen ratlarda inflamatuvar infiltrat oluşumunu ve kemik kaybını azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca, periodontal hastalıkla ilişkili bazı bakterilere karşı *in vitro* aktiviteye sahip olduğu belirtilmiştir (Luan ve ark., 2008).

SRP'ye ek olarak subgingival BR irrigasyonunu içeren ve BR irrigasyonunun insan periodontitisinde klinik ve mikrobiyal parametreler üzerindeki olası ek faydalarını değerlendiren çalışmalar bulunmaktadır (Banerjee ve ark., 2019, Sağlam ve ark 2013).

Kalsiyum Fruktoborat ve BR gibi diğer doğal bileşiklerin de hem antimikrobiyal hem de antioksidan aktivitelere sahip olduğu belirtilmiştir (Lee ve ark., 2023)

2.5.5. Lazer Terapi Uygulamaları

İngilizcede 'light amplification by stimulated emission of radiation' olarak tanımlanan ve baş harflerinin bir araya getirilmesi ile oluşturulan 'LASER' terimi,

dilimizde ‘LAZER’ olarak kullanılan bir kısaltmadır. Anlamı radyasyonun uyarılmış emisyonu ile ışığın güçlendirilmesidir (Vano ve ark., 2006).

LLLT klinik uygulamaları yaklaşık 20 yıldır araştırılmakta ve kullanılmaktadır. Bu terapinin etkilerine yönelik artan ilgi, bu alandaki önemli miktarda bilimsel yayınlarla gösterilmiştir (Piva ve ark., 2011). Bununla birlikte, araştırmacılar ve uzmanlar, çalışmalarda metodolojik standardizasyon eksikliğinden kaynaklanan literatürdeki farklı sonuçlar ve özellikle bu kaynağın doku onarımının erken aşamalarında kullanılması söz konusu olduğunda klinik uygulanabilirliği nedeniyle LLLT’nin klinik faydalarını sorgulamışlardır (Medeiros ve ark., 2010; Rabelo ve ark., 2006).

Biyolojik doku ile lazer etkileşiminin ilk etkileri histamin, serotonin, bradikinin gibi ön oluşturunca maddelerin salınmasına neden olabilir ve normal enzimatik reaksiyonları değiştirerek bu reaksiyonları hızlandırabilir veya geciktirebilir. ATP üretiminde bir artışı neden olur. Bu da sodyum-potasyum pompasının etkinliğinin artmasına yol açar; sonuç olarak hücrenin içi ve dışı arasındaki elektrik potansiyeli farkı daha iyi sonuçlarla korunur (Piva ve ark., 2011).

Doku onarımının ilk aşaması, organizmanın bütünlüğünü korumak için gerekli olan inflamasyondur. İnflamatuar hücreler (nötrofiller, lenfositler, monositler/makrofajlar) ve vasküler hücreler (endotel hücreleri ve düz kas) arasındaki etkileşimi içerir. Başlangıçta, inflamatuvar hücreler, endotel ve hücre reseptörlerini bağlayarak inflamatuvar bir yanıtı uyaran kimyasal araçlar (histamin, prostaglandinler- PGE₂, lökotrienler, interlökinler- IL-1 ve IL-6, nitrik oksit) tarafından indüklenen kemotaksis yoluyla hedef dokuya göç eder (Albertini ve ark., 2007).

Bundan sonra, lipid (eikosanoidler) ve peptid (sitokinler, büyüme faktörleri ve nöropeptidler) yapısındaki diğer araçların aktivasyonu, damarların lümenine bakan membran yüzeyindeki endotel hücrelerinde lökositler için adezyon proteinlerinin serbest

kalması söz konusudur. Travmanın kendisinin veya hücrel aktivasyonun bir sonucu olarak, mikro çevrenin fizikokimyasal bileşimi değişir (düşük O₂ gerilimi, düşük pH, reaktif nitrojen ve oksijen türlerinin varlığı), bu da sürece dahil olan hücreleri aktive eden başka bir sinyal biçimidir (Piva ve ark., 2011).

LLLT'nin, prostaglandin, siklooksijenaz 2 (COX-2) ve histamin konsantrasyonunu inhibe eden ve/veya azaltan, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlarla yapılan tedavide gözlenenlere benzer etkilere sahip bir antiinflamatuvar alternatif olduğu gösterilmiştir (Aimbire ve ark., 2006).

Mizutani ve arkadaşları, LLLT'nin hasarlı dokuda araşidonik asit zincirini inhibe ederek PGE₂ üretiminin azalmasına yol açtığını öne sürmektedir. Daha sonra, bu durum bradikinin ve birçok inflamatuvar sitokin üretimine müdahale eder (Mizutani ve ark., 2004). Ek olarak, lokal kan akışındaki artış asidozu iyileştirir ve aynı zamanda ağrı ile ilgili maddelerin hem salınımını hem de uzaklaştırılmasını destekler (Piva ve ark., 2011).

Viegas ve arkadaşları, LLLT'nin doku onarım sürecinde inflamatuvar fazın erken aktivasyonunu desteklediğini ve böylece belirtilerinin şiddetlenmesine neden olduğunu öne sürmektedir. Bu aktivasyon, onarım sürecinin ilk 36 saatindeki önemli vasküler aktivasyondan kaynaklanmıştır. (Viegas ve ark., 2007).

Gavish ve arkadaşlarına göre, LLLT'nin çeşitli klinik durumlarda inflamasyonu azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışma ile hücrelerden salınan ve proinflamatuvar sitokin olan interlökin-1 β gen ekspresyonunun azaldığı da ortaya konmuştur (Gavish ve ark., 2008).

LLLT uygulanan hücrelerde daha fazla miktarda fibroblast gözlemlenmiş, fibroblast proliferasyonunda önemli bir artış ve inflamatuvar infiltratta azalma göstererek, LLLT'nin doku onarımı sürecini hızlandığı sonucuna varılmıştır (Piva ve ark., 2011). Dolayısıyla, LLLT çeşitli dokulardaki inflamasyonu modüle edebiliyor gibi görünmektedir. Ayrıca, noninvaziv, nonfarmakolojik bir yöntem olması ve düşük yan etki

oranına sahip olması gibi avantajları da bulunmaktadır Aimbire ve ark., 2006, Correa ve ark., 2007, Dall Agnol ve ark., 2009).

Zhevago arkadaşlarının çalışmasında, LLLT'nin antiinflamatuvar etkilerinden sorumlu başlıca mekanizmalardan birinin proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-6 ve IL-2) plazma düzeyinde azalma olduğu sonucuna varılmıştır (Zhevago ve ark., 2006).

Saygun ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalar, LLLT'nin biyomodülasyon etkilerinin temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) ve insulin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) gibi büyüme faktörlerinin üretimindeki artışla ilişkili olabileceğini öne sürmektedir. Yapılan bu çalışmalara göre, LLLT'nin etkisinin yanı sıra antiinflamatuvar etkilerinin proinflamatuvar sitokinlerin ve kimyasal araçların miktarının azaltılmasıyla doğrudan ilişkili olduğu doğrulanmaktadır (Saygun ve ark., 2008).

Hem 660 nm hem de 684 nm dalga boylarında LLLT sonrasında TNF- α , IL-1 β ve IL-6 mRNA ekspresyonunda azalma gibi Albertini ve arkadaşları tarafından gösterilen diğer ilgili öğeler de gözlemlenmiştir (Albertini ve ark., 2007). Bu sonuçlar, LLLT'nin proinflamatuvar sitokinlerin mRNA ekspresyonu ile bağlantılı transkripsiyon faktörlerini modüle edebilen inflamatuvar bir reaksiyona neden olduğunu göstermektedir. Bu veriler, Nomura ve arkadaşları tarafından yapılan ve LLLT'nin IL-1 β 'nin inhibisyonuna katkıda bulunan inflamatuvar mediatörlerin ve fenomenlerin üretimini azaltabileceğini öne sürmüştür (Nomura ve ark., 2001).

Aimbire ve arkadaşlarının çalışmaları, LLLT'nin TNF- α seviyelerini kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde azalttığını göstererek bu bulguları doğrulamaktadır (Aimbire ve ark., 2006). Araştırmacılar, LLLT'nin TNF- α 'nın baskılanmasına ilişkin terapötik potansiyelinin iç hastalıklarındaki çeşitli inflamatuvar hastalıklarda gerekli olduğunu öne sürmektedir. Ayrıca, bu etkinin büyük ölçüde kullanılan doza bağlı olduğuna dikkat çekmektedirler (Piva ve ark., 2011).

Yapılan bir çalışmada önemli hususlardan ve temel ayrışmalardan birinin doz olduğu bildirilmiştir (Piva ve ark., 2011). Doz, dokuya verilen radyasyon miktarı olarak tanımlanabilir. Ayrıca araştırmacılara göre kullanılacak ideal doz, başarılı laboratuvar uygulamalarını tanımlayan literatüre dayanmalıdır; burada radyasyon uygulanacak dokuya uygun olarak tahmin edilmiş, histamin etkisi altında makrofaj infiltrasyonu, keratinosit göçü, anjiyogenez, bFGF ile ilgili olan her bir yara iyileşmesi için absorbe edilen enerji değerlendirilmiştir (Numata ve ark., 2006).

Araştırmacılar, klinik olarak, stresi azaltmak ve enfeksiyon olasılığını hafifletmek için lezyon alanını mümkün olduğunca çabuk küçültmenin önemli olduğunu belirtmişlerdir. Özellikle, deride yara iyileşmesi karmaşık bir süreçtir ve lökosit alımı, matris birikimi, epitelizasyon ve son olarak olgun bir yara izi oluşumu ile inflamasyonun çözülmesini içeren bir dizi örtüşen olayı içerir. Normal yara onarımı, inflamatuvar hücrelere ve hasarlı dokuya destek sağlayan güçlü bir anjiyogenik yanıtı içerir (Piva ve ark., 2011).

Safavi ve arkadaşları LLLT'nin ratların mukozal dokularında ve diş etlerinde mediatörlerin gen ekspresyonu üzerindeki etkisini araştırmıştır. Üzerinde çalışılan iki gruptan biri 24 saat arayla iki kez radyasyona maruz kalırken, diğer gruptaki yangılı dokular 632,8 nm dalga boyunda ve 7,5 J/cm² dozunda Helyum-neon LLLT ile 300 saniye boyunca üç kez radyasyona maruz bırakılmıştır. Her iki grupta da IL-1 β ve IFN- γ gen ekspresyonunun önemli ölçüde inhibe edildiği, trombosit türevi büyüme faktörü (PDGF) ve TGF- β gen ekspresyonunun ise önemli ölçüde arttığı kaydedilmiştir (Safavi ve ark., 2008). Bu bulgular, LLLT'nin inflamasyon miktarını azalttığını ve inflamatuvar sitokinlerin üretiminden sorumlu genlerin ekspresyonunu etkileyerek yara iyileşme sürecini hızlandırdığını göstermektedir (Safavi ve ark., 2008).

Sakurai ve arkadaşlarına göre, LLLT kullanımı insan gingival fibroblastlarında (HGF), PGE₂ ve COX-2 üretimini uyarmaktadır. Çalışmalarında, LLLT ışınlamasının PGE₂, COX-1 ve COX-2 üretimi ve *in vitro* HGF hücrelerinde lipopolisakkarit uyarımından kaynaklanan gen ekspresyonu üzerindeki etkisini belirlemişlerdir. HGF hücreleri sağlıklı gingiva dokularından hazırlanarak LPS ile uyarılmış, HGF hücrelerine 830 nm dalga boyunda LLLT ışınlanmıştır. LLLT ile ışınlama, PGE₂ üretimini doza bağlı bir şekilde önemli ölçüde inhibe etmiş ve bu da COX-2 mRNA seviyelerinin azalmasına yol açmıştır (Sakurai ve ark 2000). LLLT COX-2 mRNA seviyesini azaltarak HGF hücrelerinde PGE₂ üretimini inhibe etmiştir. Sonuçlar, LLLT'nin gingivitis ve periodontitisin bakteriyel enfeksiyonla şiddetlenmesine karşı faydalı bir tedavi olabileceğini düşündürmektedir. (Sakurai ve ark 2000).

Kızılötesi ışık lazerlerinin fibroblast göçü ve hücre canlılığı üzerindeki etkileri analiz edilmiştir. Işınlama, test edilen konsantrasyonların hiçbirinde önemli bir hücre canlılığı değişikliğine neden olmamıştır. Buna karşın, 2 ve 4 J/cm² bu hücrelerde yara iyileşmesi deneylerinde kontrole kıyasla daha belirgin bir göçü tetiklemiştir. Şaşırtıcı bir şekilde, lazerle tedavi edilmeyen kan hücreleri 48 saat sonra iyileşmenin yalnızca %66'sına ulaşırken, 4 J/cm² ile tedavi edilen hücrelerde %100 yara iyileşmesi sağlanmıştır (da Cruz Galhardo Camargo ve ark., 2022).

LLLT'nin çeşitli dokulardaki inflamasyonu düzenlediği ve hem diyabetik hem de sağlıklı bireylerde noninvaziv, ilaç gerektirmeyen yapısı ve düşük yan etki oranı gibi bazı avantajlar sunduğu gösterilmiştir (Aimbire ve ark., 2006; Correa ve ark., 2007; Dall Agnol ve ark., 2009; Rabelo ve ark., 2006)

Lazerler modern diş hekimliğinde uzun yıllardır giderek daha fazla kullanılmaktadır. CO₂, Nd:Yag ve Er:Yag gibi çok çeşitli lazerler periodontoloji alanında yumuşak ve sert doku ablasyonu, kök yüzeylerinin detoksifikasyonu, cep debridmanı,

bakteriyel eliminasyon ve çeşitli cerrahi yaklaşımlar için kullanılmaktadır (Cobb, 2006). Bu yüksek güçlü cerrahi lazerlerin yaygın kullanımına rağmen, LLLT'ler olarak adlandırılan daha az bilinen bir lazer türü daha vardır. Bu lazerler kırmızı veya yakın kızılötesi spektrumdaki (400-900nm) dalga boyları ile miliwatt aralığında çalışır (Qadri ve ark., 2005). LLL'ler dokuları kesmez veya aşındırmaz. LLLT'nin temel prensibi biyostimülasyon veya biyomodülasyon etkisine dayanmaktadır (Damante ve ark., 2004), bu etki belirli bir dalga boyundaki ışınlamanın hücresel davranışı değiştirebildiği gerçeğinden oluşmaktadır (Hopkins ve ark., 2004; Posten ve ark., 2005). Hücresel mitokondriyal solunum zinciri (Silveria ve ark., 2007) veya membran kalsiyum kanalları (Alexandratou ve ark., 2002) üzerinde etkirler. Bu etki daha sonra hücre metabolizması ve proliferasyonunda bir artışı teşvik eder (Khadra ve ark., 2005). *In vitro* ve *in vivo* veriler, LLLT'nin fibroblast ve keratinosit hücre hareketliliğini (Kreiser ve ark., 2003; Ozcelik ve ark., 2008), kolajen sentezini (Pinheiro ve ark., 2005), anjiyogenezi ve büyüme faktörü salınımını (Tuby ve ark., 2006) kolaylaştırarak yara iyileşmesinin artmasına yol açtığını göstermektedir.

Helyum-neon, diyot ve galyum arsenit gibi çeşitli ışık kaynakları, mukozit tedavisi (Lara ve ark., 2007), ve temporomandibular eklem bozuklukları (de Abreu Venancio ve ark., 2005) gibi farklı koşullar altında LLLT sağlamak için kullanılmıştır. Ayrıca, LLLT gingivektomi (Faria Amorim ve ark., 2006; Damante ve ark. 2004), endodontik cerrahi (Kreiser ve ark., 2004), ortodontik tedavi (Turhani ve ark., 2006) ve cerrahi olmayan periodontal tedavi (Kreiser ve ark., 2005; Qadri ve ark., 2005) sonrasında yara iyileşmesini desteklemek ve ağrıyı azaltmak için kullanılmıştır (Ozcelik ve ark., 2008).

2.6. Alveolar kemiğin Yapısı ve Remodeling

Kemik %67 inorganik materyalden (hidroksiapatit) ve %33 organik materyalden oluşur. Kolajen, kemiğin organik bileşeninin çoğunluğunu (%80-90) oluşturur; %95'inden fazlası tip I kolajen ve %5'inden daha azı ise tip III, V, VI, XII kolajendir (Bosshardt, 2005; Sodek ve ark., 2000). Osteopontin (OPN) ve kemik sialoproteini, interfibriller boşluklarda bulunan kemik ve sementumun kolajen yapıda olmayan iki proteinidir (Bosshardt, 2005).

Maksillofasiyal bölgede farklı kemik tipleri bulunur. Örgülü kemik, bir bağ dokusu yapısından ve intramembranöz ossifikasyon sürecinden ortaya çıkar. Maksilla ve mandibula, diş kökenlerinin bulunduğu alveolar süreçleri içerir (Cho ve ark., 2000). Alveolar kemik diş yapısını destekler, oklüzal kuvvetlerin dağıtılmasına yardımcı olur ve çiğneme kuvvetlerine yanıt verirken sürekli olarak yeniden şekillenir. Alveolar kemik, aralarında spongiöz kansellöz (trabeküler) kemik bulunan kortikal (kompakt) kemik tabakalardan oluşur. Kortikal kemik ile alveol duvarı arasındaki interradiküler ve interdental boşluklarda da kansellöz kemik bulunur (Niemiec, 2013). Sharpey liflerinin yerleştiği alveolü kaplayan kemik " demetsi kemik" olarak adlandırılır. Düzensiz olarak dizilmiş ve daha az yoğun olan demetsi kemiği, Sharpey lifleri arasındaki osteoblastlar tarafından üretilir (Niemiec, 2013). Kemik katmanları dışın apiko-koronal yönüne paralel olarak düzenlenmiştir (Sodek ve ark., 2000).

İç kortikal kemik radyografik olarak yoğundur ve radyografik olarak lamina dura olarak adlandırılır. Kortikal kemik alveolar marjinde koronal yönde birleşir ve genellikle CEJ'in 1,5-2,0 mm altındadır (Niemiec, 2013). Alveolar kemik lamelli ve demet kemikten oluşur (Cho ve ark., 2000). Osteon, merkezi bir Haversian kanalı ve birbirine bağlanan Volkmann kanalları ile kemiğin yapısal birimidir. Histolojik olarak, eski ve yeni oluşan kemik arasında bir sement çizgisi görülebilir. Alveolar kemiğin (kribiform plak) apikal

ve koronal yönlerinde kemik iliğini Volkmann kanalları aracılığıyla PDL'ye bağlayan açıklıklar bulunur (Cho ve ark., 2000).

Bir diş doğuştan eksikse, alveolar proses gelişmeyecektir. Bir diş kaybedilir veya çekilirse, alveolar proses kademeli olarak rezorbe olur. Alveolar marjin, alveolar kemiğin koronal sınırındır ve normalde CEJ'in en fazla 1 mm apikalinde yer alır (Reiter ve ark., 2018).

Kemikler paraksiyal mezoderm, lateral mezoderm ve nöral krest olmak üzere üç farklı embriyonik yapıdan türemiştir. Paraksiyal mezodermden gelişen somitler aksiyal iskeleti, paraksiyal mezodermin bir parçası olan sefalik mezoderm posterior kraniyal kemikleri, lateral plaka mezodermi uzuv iskeletini ve kraniyal nöral krest ön kraniyofasiyal kemikleri oluşturur (Omi ve ark., 2022). Kemik iki spesifik ossifikasyon süreci ile oluşur: intramembranöz ossifikasyon ve endokondral ossifikasyon (Kronenberg, 2003, Omi ve ark., 2022). İntramembranöz ossifikasyon, mezenkimal hücrelerin doğrudan osteoblastlara farklılaştığı ve kemik matriksi ürettiği süreçtir. Kafatası, maksilla ve mandibula kemiklerini içeren yassı kemikler bu mekanizma aracılığıyla gelişir. Uzun kemikler ve aksiyal kemikler gibi çoğu kemik ise mezenkimal hücrelerin yoğunlaşarak kıkırdak primordiası oluşturduğu endokondral ossifikasyon yoluyla gelişir. Bu kıkırdak şablon daha sonra kemiklerle yer değiştirir. Çenedeki alveolar kemik (alveolar proses olarak da bilinir) intramembranöz kemikleşme yoluyla oluşur ve gelişmekte olan diş germelerini çevreleyen dental folikülden oluşan kraniyal nöral krest kaynaklı dental mezenkimden köken alır (Omi ve ark., 2022). Diş gelişimi sırasında dental papilla odontoblastlara ve dental pulpaya dönüşürken, dental folikül sementum, PDL ve alveolar kemiğe dönüşür (Omi ve ark., 2022). Geç dönem evresinde, kemik septalar ve kemik köprüler oluşmaya başlar ve her bir diş germini diğerinden ayırır. Kemik bölmeleri içindeki diş mikropları, büyüyen çenelere uyum sağlamak için sürekli

olarak çeşitli yönlerde hareket eder ve bu da kemik rezorpsiyonu ve ardından kemik oluşumu yoluyla kemiğin yeniden şekillenmesine neden olur (Omi ve ark., 2022). Diğer bölgelerdeki kemik gibi, alveolar kemik de mineralize bir destek dokusu olarak işlev görür, mekanik güç sağlar, kemik iliği için bir ortam oluşturur ve kalsiyum iyonları için bir rezervuar görevi görür. Alveolar kemik, maksilla ve mandibulanın bazal kemiğine dayanan ve diş yuvalarını oluşturan karmaşık bir yapıdır (Omi ve ark., 2022). PDL adı verilen bağ dokusu lifleri aracılığıyla dişe bağlanır. Alveolar kemiğin genel fonksiyonları diş köklerini desteklemek ve oral fonksiyonlar tarafından oluşturulan oklüzal kuvvetleri absorbe etmek ve dağıtmaktır (Cho ve ark., 2000). Alveolar kemiğin, esas alveolar kemik ve destekleyici alveolar kemik olmak üzere iki ana bölümü vardır (Chiego, 2013).

Diş socketinin kemiği, esas alveolar kemik (lamina dura veya kribriform plak olarak da bilinir) olarak adlandırılan yoğun bir kortikal plaktır ve PDL için bağlantı sağlar. PDL'nin liflerinin bir kısmı olan Sharpey lifleri diş ve kemik yüzeyine dik açıyla yerleştirildiği için demet kemik olarak da adlandırılır (Chiego, 2013). Bu demet kemik, kemik iliği boşluğu tarafından kademeli olarak restore edilir ve diş çekimini takiben yerini lameller kemiğe bırakır (Cardaropoli ve ark., 2003; Lindhe ve ark., 2013).

Destekleyici alveolar kemik kortikal plaklardan ve trabeküler kemikten oluşur. Kortikal plakalar alveolar kemiğin labial ve lingual yüzeylerinde bulunur (Omi ve ark., 2022). Trabeküler kemik (kansellöz veya spongiöz kemik olarak da adlandırılır) esas alveolar ve kortikal plakların arasında yer alır. Alveolar kemik, dişlerin oluşumu ve sürmesi sırasında kademeli olarak geliştiğinden ve diş kaybı ile yüksekliği azaldığından, dişe bağımlı kemik yapılarıdır (Cho ve ark., 2000). Bu nedenle, dişlerin boyutu, şekli, konumu ve işlevi alveolar kemiğin genel yapısını etkiler (Omi ve ark., 2022).

RANKL kompleksi bakteri kaynaklı kemik kaybında kritik bir rol oynamaktadır. Gingival dokularda artmış RANKL ekspresyonunun periodontitisli hastalarda

Porphyromonas gingivalis'in sayısı ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur (Wara-aswapati ve ark., 2007). B ve T hücrelerinin periodontitisin kemik rezorptif lezyonunda birincil RANKL kaynakları olduğu öne sürülmüştür (Kawai ve ark., 2006; Teng ve ark., 2000). Osteoblastlar, PDL hücreleri, gingiva epitel hücreleri ve fibroblastlar ve sementoblastlar da RANKL üretir ve osteoklastogenezi modüle eder (de Vries ve ark., 2006; Fujihara ve ark., 2014; Huynh ve ark., 2017; Omi ve ark., 2022).

2.7. Deneysel Gingivitis ve Periodontitis Modelleri

Periodontal hastalıkların kökenini ve evrimini incelemek için hayvan modeli, hastalık süreci için insanlarda karşılaşılanlara benzer özelliklere sahip olmalıdır. Bu deneysel etiyopatogenik çalışmalarda klinik uygulamadakilere benzer (gingival indeks, calculus indeksi, subgingival ceplerin derinliği, diş mobilitesi) indeksler kullanılmaktadır. Bu deneysel veriler radyografiler, kan, immünoloji testleri, bakteri tayini ve histoloji analizleri ile tamamlanabilir (Struillou ve ark., 2010).

Köpeklerde periodontal hastalıkların görülme sıklığı yüksektir, yaşlanmayla birlikte artar ve bu nedenle etiyopatoloji insanlarla yakından ilişkilidir (Struillou ve ark., 2010). İnflamatuar yanıtta ve bakteriyel popülasyonda bazı farklılıklar olmasına rağmen, köpekler gingivitis ve periodontitis araştırmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Diş taşı birikintileri gingivitise yol açar. Ancak insanların aksine köpeklerde alt bağ dokusu neredeyse normal kalır. Gingivitisten periodontitise dönüşüm sistematik değildir ancak dişlerin etrafına ligatürler sabitlenerek deneysel olarak indüklenebilir (Struillou ve ark., 2010). Köpeklerde gingivitis ve periodontitis prevalansı ve şiddeti yaşla birlikte artar ancak farklı ırklar arasında belirgin farklılıklar gösterir. Bazı köpekler periodontal hastalığa yatkınken diğerleri daha dirençlidir. Bu farklılıklar diyetten çok enfeksiyonun doğası veya genetik ile açıklanabilir. Bu doğal periodontal hastalıklarda, periodontal lezyonların kapsamı ve lokalizasyonu homojen değildir (Struillou ve ark., 2010).

Köpeklerde gingivitis, supragingival plak ve diş taşı birikimini teşvik eden uygun, yumuşak ve kısılmış bir diyetle hız kazanabilmektedir. Sağlıklı köpeklerde gingival sulkus çoğunlukla bulunmaz. Birleşim epiteli ve epitel bağlantısı gingiva sınırının en koronal seviyesine kadar uzanır. Erken gingivitiste inflamasyon, gingiva dokusunun bu marjinal kısmı ile sınırlıdır ve nötrofil ve monositlerin varlığı bağ dokusunun çoğunu infiltrattan arındırır. Daha sonraki aşamalarda, infiltrat gingival ceplerin oluşumuyla birlikte apikal olarak birleşme epitelinin altına doğru uzanır (Struillou ve ark., 2010).

Köpeklerde periodontitis, önceden var olan gingivitis temelinde ortaya çıkar. Tipik cep epiteli ile sınırlı periodontal ceplerin oluşumu söz konusudur. Bağ dokusunda, yoğun hücreli infiltrat esas olarak plazma hücreleri ve lenfositlerden oluşur. Alveolar kemiğin osteoklastik rezorpsiyonu, interdental boşluğu sağlam bırakarak tek bir kök etrafında dikey olarak uzanan derin, dar lezyonlarla sonuçlanabilir (Struillou ve ark., 2010). Kemik defekti, premolar ve molar dişlerin furkasyon alanlarını içerebilir. Koloni halinde yaşayan köpeklerde periodontitis, evcil köpeklere göre daha erken ve daha şiddetli görülür (Struillou ve ark., 2010). Bifurkasyon bölgeleri, interdental boşluklardan daha sık hasar görür. Birinci ve ikinci premolar dişler en sık kullanılan dişlerdir (Struillou ve ark., 2010).

Kemirgenler ve özellikle ratlar, deneysel periodontal araştırmalar için etik açıdan uygun modellerdir. Gingiva bölgesinin yapısı insanlarda gözlenene oldukça benzerdir (Struillou ve ark., 2010). Bununla birlikte, ratlarda periodontal hastalıkların görülme sıklığı insanlardan daha azdır, ancak patoloji bakteri aşılansak, karbonhidrattan zengin bir diyet verilerek ve dişlerin etrafına ligatürler sabitlenerek indüklenebilir. Bu deneysel model, dişlerin sürekli büyümesi ve göç etmesi nedeniyle histoloji kullanarak hastalığın uzun dönemler boyunca nasıl bir evrim geçirdiğini incelemek için uygun değildir. Bu model mikrobiyolojik ve immünolojik çalışmalar için yaygın olarak kullanılmaktadır

(Struillou ve ark., 2010). Hamsterlerdeki periodontal hastalıkların etiyopatolojisi ratlardakine benzerdir. Deneysel periodontitis, hayvanların karbonhidrattan zengin bir diyetle beslenmesiyle kolayca elde edilir. Bu modelde araştırmalar mikrobiyoloji ve immünoloji üzerine odaklanmaktadır (Struillou ve ark., 2010).

Literatürde KHX ve BR jeli ile birlikte uygulanan LLLT'nin periodontitis üzerine etkinliğini araştıran herhangi bir çalışmaya rastlanılmadı. Bundan dolayı bu tez çalışmasında, Wistar ırkı Albino ratlarda sağ mandibular insisiv dişe submarjinal ligatür uygulaması ile oluşturulan deneysel periodontitisin sağaltımında LLLT ile birlikte kullanılan BR ve KHX jellerinin etkinliklerinin klinik, termografik, radyografik, biyokimyasal, histopatolojik ve immunohistokimyasal ölçümlerle araştırılması hedeflendi.

3. MATERİYAL ve METOT

Bu çalışma, Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 26.04.2022 tarihli, 2022/5 toplantı sayılı 84 numaralı kararına ve Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 11129 nolu ve "Ratlarda Deneysel Periodontitis Modelinin Sağaltımında Düşük Seviyeli Lazer Terapisi ile Birlikte Kullanılan Borik Asit Etkinliğinin Araştırılması" başlıklı Doktora Tez Projesi olarak desteklenmesine istinaden gerçekleştirildi.

3.1. Deney Grupları

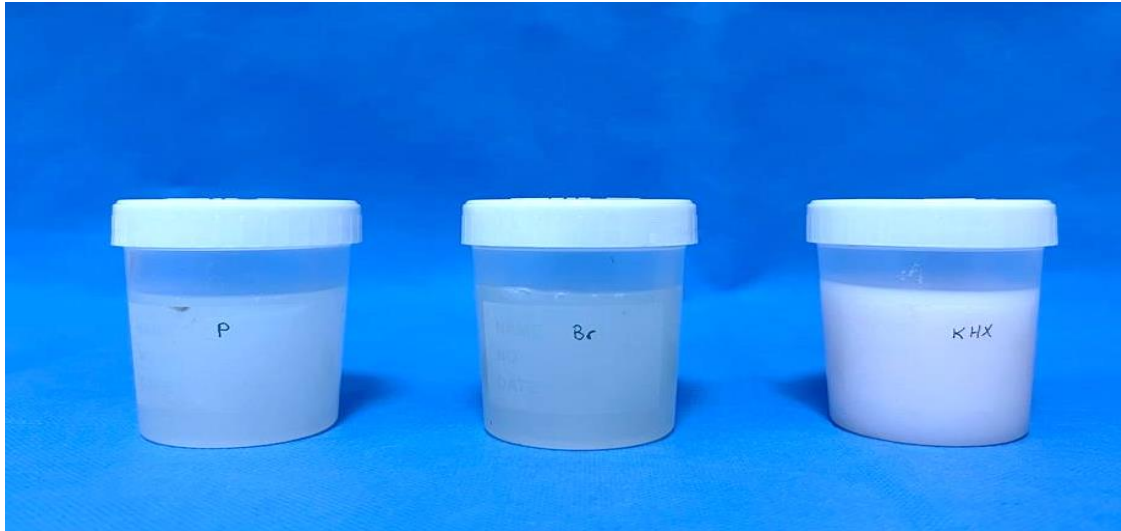
Çalışma, Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edilen sağlıklı toplam 144 adet erkek, 250-350 gr ağırlığında olan Wistar Albino ırkı ratlar üzerinde gerçekleştirildi. Ratlar, *ad libitum* su ve yem bulunan 12 saat aydınlık-karanlık döngüsüne sahip bir odada, her grup ayrı kafeste ve kafeslerde 8'er rat olacak şekilde barındırıldı. Her grupta 24 hayvan olacak şekilde ratlar rastgele 6 gruba ayrıldı. Çalışmanın 7., 14. ve 28. günlerinde her gruptan 8'er rata derin anestezi altında servikal dislokasyon ile ötenazi işlemi uygulandı. Çalışma grupları, kısaltmaları ve gruplara göre uygulanan işlemler Tablo 3.1'de gösterildi.

Tablo 3.1. Çalışma gruplarına göre yapılan uygulamalar

	Çalışma Grubu	Yapılan uygulama
K	Kontrol Grubu	Sadece plasebo jel uygulandı.
L	Plasebo + LLLT Grubu	Plasebo jel ile birlikte LLLT uygulandı.
BR	Borik Asit Grubu	Sadece BR jeli uygulandı.
BRL	Borik Asit + LLLT Grubu	BR jeli ile birlikte LLLT uygulandı.
KHX	Klorheksidin Grubu	Sadece KHX jeli uygulandı.
KHXL	Klorheksidin + LLLT Grubu	KHX jeli ile birlikte LLLT uygulandı.

3.2. Jellerin Hazırlanması

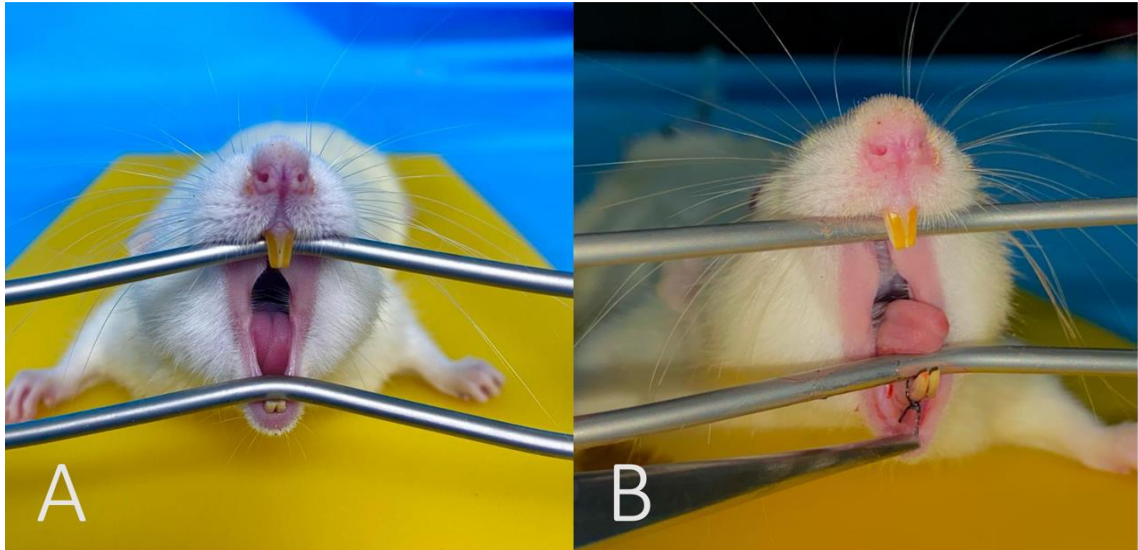
Jel formülasyonları, karbopol, sodyum karboksimetil selüloz ve metilselüloz (% 3w/v) gibi farklı jelleştirici ajanların optimize edilmiş miktarının belirli bir süre boyunca distile suda çözündürülmesiyle hazırlandı (Gujral ve ark., 2015). İlk aşamada jel içinde herhangi bir etken madde olmaksızın hazırlandı ve eşit miktarda üç cam behere aktarıldı. İlk behere gliserin (0.5 mL) ve koruyucu propil paraben (0.02 mg) eklendi ve homojen bir ürün oluşana kadar sürekli karıştırılarak plasebo jeli elde edildi. İkinci behere ise tartılan miktarda BR distile su içinde çözündürülen bu çözelti polimer dispersiyonuna yavaşça eklendi. Dispersiyona gliserin (0.5 ml) ve koruyucu propil paraben (0.02 mg) eklendi ve homojen bir ürün oluşana kadar sürekli karıştırılarak %0.75'lik BR jeli elde edildi. Üçüncü behere ise tartılan miktarda %4'lük KHX glukonat (Hibitanol, Kimpa, İstanbul, Türkiye) eklenerek %0.2'lik KHX jeli elde edildi. Tüm jel yapım aşamaları Atatürk Üniveristesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji laboratuvarlarında aynı kişi tarafından yürütüldü.



Şekil 3.1. Çalışmada kullanılan jeller (P: Plasebo, Br: Borik Asit, KHX: Klorheksidin)

3.3. Anestezi ve Deneysel Periodontitis Oluşturma Protokolü

Genel anestezi %10 Ketamin (Vetaketam, Vet-Agro, Lublin, Polonya) ve %2 Ksilazin (Sanalazin, Santavet, İstanbul, Türkiye) solüsyonu ile, vücut ağırlığına 0.12 ml/100 g olacak şekilde intraperitoneal enjeksiyon ile sağlandı (Azeez ve ark., 2020). Deney modeli oluşturulmadan hemen önce tüm hayvanlara derialtı 1mg/kg meloksikam (Meloksicam, Bavet, İstanbul, Türkiye) uygulandı. Anestezi altındaki ratlar rodent ağız padanı (Kruise, Langeskov, Danimarka) ile operasyon masasına sabitlendi. Deneysel olarak periodontitisi indüklemek için her hayvanın mandibular sağ alt insisiv dişine submarjinal pozisyonda 4/0 ipek iplik (Alcasilk, Katsan, İzmir, Türkiye) ile ligatür uygulandı. 14 gün süreyle hayvanlar takip edilerek gevşeyen veya düşen iplik materyalleri yenilendi (Azeez ve ark., 2020, Ionel ve ark., 2015). Ligatür uygulamasından 14 gün sonra, gruptaki hayvanlar tekrar genel anesteziye alındı ve uygulanan ligatürler uzaklaştırıldı.



Şekil 3.2. A; Deneklerin ağız padanına yerleştirilmesi, B; Deney modelinin oluşturulması için submarjinal ligatür uygulaması

3.4. Gingival İndeks

Gingival indeks bağımsız iki gözlemci tarafından skorlandı ve gingival indeks iki gözlemcinin skor ortalaması alınarak belirlendi. Gingival dokuların klinik değerlendirmesinde Wolf Gingival İndeksi kullanıldı. Skorlama kriterleri ve açıklamaları Tablo 3.2 'de gösterildi (Wolf ve ark., 2005).

Tablo 3.2. Wolf Gingival İndeksi

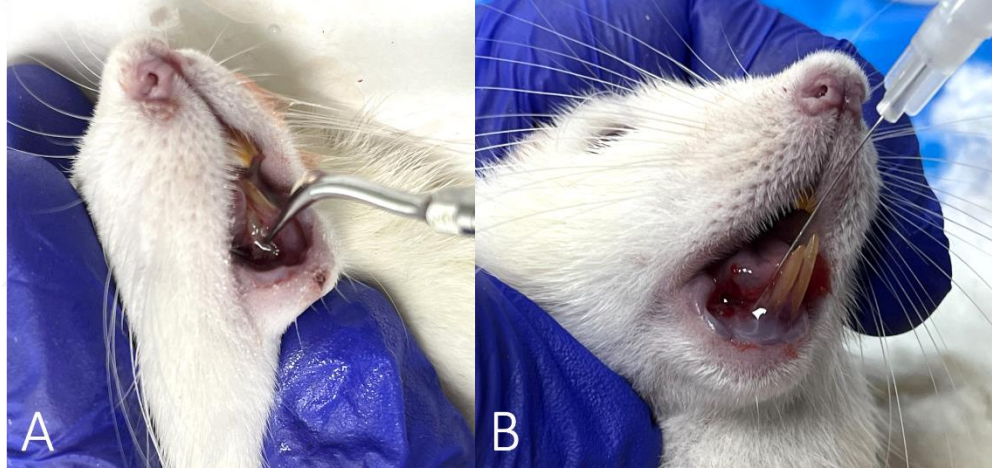
Klinik Skor	Tanım	Açıklama
0	Normal Gingival Doku	Herhangi bir yangısal reaksiyon bulunmayan ve renk değişimi olmayan sağlıklı gingival doku
1	Hafif İnflamasyon	Hafif renk değişimi, hafif ödem ve sondalama sonrası kanama yok
2	Orta Derecede İnflamasyon	Kızamıklık, ödem ve parlaklık ve sondalama sırasında veya basınç uygulandığında kanama var
3	Şiddetli inflamasyon	Belirgin hiperemi, ödem, ülserasyon ve spontan kanama eğilimi var



Şekil 3.3. Ratlarda periodontal cep derinliğinin ölçülmesi

3.5. Diş Taşı Temizliği ve Kök Planlaması ile Subgingival İrrigasyon İşlemi

Yangı bulunan bölgenin SRP işlemi ultrasonik kompresörlü diş ünitesine (Quattro, Krusee, Langeskov, Danimarka) takılan ultrasonik kavitron başlığı (Nsk Varios 2, Krusee, Langeskov, Danimarka) ve 1/2 gracey küret (Krusee, Langeskov, Danimarka) kullanılarak gerçekleştirildi. Subgingival irrigasyon jelleri, insulin enjektörünün (Beybi, İstanbul, Türkiye) ucuna takılan 30 gauge künt uçlu irrigasyon iğnesi (Medical Brokers, Milano, İtalya) ile 0.1 ml hacimde, dişin 6 farklı bölgesine üç kez uygulandı (de Freitas ve ark., 2016). İrrigasyon işlemi sonrası hayvanların 2 saat süreyle yem ve su alımı kısıtlandı.



Şekil 3.4. A: Diş taşı temizliği ve kök planlaması B: Subgingival irrigasyon işlemi

3.6. Periodontal Cep Derinliğinin Belirlenmesi

Tüm ratlar PPD'nin tespit edilmesini engelleyebilecek birikintileri uzaklaştırmak için SRP işlemi ile oral profilaksi sağlandıktan sonra, PPD ve sondalamada kanama varlığı William periodontal sonda (Krusee, Langeskov, Danimarka) yardımı ile ölçülerek kayıt altına alındı. Ölçümler dişin 6 farklı bölgesinden (vestibuler, mesiovestibuler, distovestibuler, lingual, mesiolingual, distolingual) gerçekleştirildi (Mitrut ve ark., 2021).

3.7. Düşük Enerjili Lazer Terapi Uygulaması

Çalışmada kullanılan GaAs (Galyum-Arsenik) lazer cihazı (Lasarmed 2200, Eme Phsio, İtalya) mono-diodik lazer probu (MLA1\25) ile 905 nm dalga boyuna ve 25 mW güç çıkışına sahipti. LLLT uygulanacak gruplarda cihaz deneysel periodontitis oluşturulan dişlerin mezio-bukkal bölgesinin derisi üzerinden gerçekleştirildi. Aynı işlem LLLT uygulanmayan gruplarda da cihaz kapalı konumundayken yapıldı. LLLT'nin dozu çalışma gruplarına günlük 1 cm² alana, 4 J, 160 saniye süreyle tam temas tekniği ile 6 gün boyunca (toplam 24 J şeklinde) uygulandı (Garcia ve ark., 2010). LLLT'nin dozu (güç/ışınlama alanı x zaman=J/cm²) formüle göre hesaplandı. LLLT'ye periodontitis modelinin oluştuğu günden bir gün sonra başlandı ve aynı kişiler tarafından çalışma gruplarına günlük bir seans olacak şekilde aynı saatte uygulandı. İşlem sırasında her iki kişi de koruyucu gözlük kullandı.



Şekil 3.5. Mezio-bukkal bölgesinin derisi üzerinden LLLT uygulaması

3.8. Radyolojik Analizler

Çalışmanın T₇, T₁₄ ve T₂₈ sakrifiye edilen ratlardan alınan sağ mandibula örnekleri %10' luk formaldehitin içerisinde alındı. Radyografik olarak alveolar kemik kaybını belirlemek amacıyla kemiğin lingual yüzeyinden doz ayarlamasının yapılması için birkaç pilot çekimin ardından çekim dozu 70 Kv olarak belirlendi. Tüm radyografiler, 70 kV ve 10 mA'da 0.2 saniyelik bir pozlama ile sabit röntgen cihazı (Mex-100, Obenhausen, Almanya) ve 35 x 43 radyografi kaseti (DRx, Corestream, Newyork, Abd) ile çekildi. Film-fokus uzaklığı 70 cm olarak ayarlandı ve standart bir görüntü elde edilerek alveolar kemik yıkımlanması periodontal dokular radyografik olarak değerlendirildi. Elde edilen röntgen görüntüleri bilgisayar programı (Carestream Imageview Software) kullanılarak, insisiv dişin tepe noktasının alveolar kemiğe olan mesafesi ölçülerek kemik kaybı miktarı (mm) cinsinden hesaplandı (Azeez ve ark., 2020, Sha ve ark., 2021). Radyografik alveolar kemik kaybı ölçümleri deney gruplarından habersiz bir kişi tarafından değerlendirilerek kayıt altına alındı.

3.9. Termografik Analizler

Tüm grupların gingival sıcaklıkları termal kamera (IR Flexcam-S[®], Burlington-ABD) yardımıyla ölçüldü ve °C cinsinden kaydedildi. Termografik ölçümler ratlar genel anestezi alındayken gerçekleştirildi. Gingival yüzey sıcaklıkları ratların alt insisiv dişlerinin serbest gingival marjininden ölçüldü (Gunupati ve ark., 2019). Ölçüm zamanları ligasyon uygulanmadan hemen önce (deney modeli oluşturmada 14 gün önce) T₋₁₄ günde ve ligatür uzaklaştırılıp periodontitisin modelinin oluştuğu gün T₀ kabul edilerek T₀, T₇, T₁₄ ve T₂₈ gerçekleştirildi. Termografik muayeneler çalışma boyunca kapalı, güneş ışığı almayan ve 25°C sıcaklığa sahip bir odada 30 cm mesafeden aynı kişi tarafından gerçekleştirildi.



Şekil 3.6. Gingival yüzey sıcaklığının termografik olarak görüntülenmesi

3.10. Biyokimyasal Analizler

Biyokimyasal analizler için T₇, T₁₄ ve T₂₈'de her gruptan 8 adet ratın ötenazisi derin sedasyon altında servikal dislokasyon ile gerçekleştirildi, doku örnekleri ötenazi sırasında alındı. Mandibular sağ insisiv dişin mukogingival alanından toplam 3mm'lik dişeti örnekleri steril tüplere yerleştirilip sıvı azot ilave edilip Qiagen Tissuelyser II ile toz haline getirilen doku örnekleri -80 °C'de saklandı. Analiz öncesi örneklerinin çözünmesi sağlandıktan sonra dokular hassas terazi (ATX224, Shimadzu Japonya) ile tartılarak analizlere göre uygun tampon çözeltisi ile sulandırılarak Qiagen LT (23.1001/06282, Almanya) cihazı ile homojenize edildi. 10.000 g'de 5 dakika santrifüj edilerek süpernatantlar alındı. Süpernatantlardan (Bostonchem BC016 BCA) protein konsantrasyonları belirlenerek analizlerin sonuçlarının hesaplanmasında kullanıldı. Doku örneklerinde IL6, IL1 β , TNF- α , RANKL ve OPG düzeylerinin ölçümü için Rat ELISA

kitlerinde (Bostonchem, Cat. No: BLS-1158Ra, BLS- 1272Ra, BLS-1396Ra, BLS-2647Ra, BLS-2530Ra) belirtilen protokole uygun yapılarak Biotek ELISA Reader (Bio Tek µQuant MQX200 Elisa reader/USA) ile ölçüldü. Tüm analizler Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

3.11. Histopatolojik İnceleme

Değerlendirme sonunda alınan doku örnekleri %10'luk formaldehit solüsyonunda 48 saat tespit edildi. Rutin doku takip işlemleri sonucu parafin bloklara gömüldü. Her bloktan 4 µm kalınlığında kesitler alınıp histopatolojik inceleme için hazırlanan preparatlar hematoksilin-eozin (HE) ile boyanarak ışık mikroskobu ile incelendi (Olympus BX 51, Japonya). Histopatolojik kesitler yangısal özelliklerine göre yok (-), çok hafif (+), hafif (++), orta (+++), şiddetli (++++), ve çok şiddetli (+++++) olarak değerlendirildi.

3.11.1. Masson's Trichrome Boyama

Normal lamlara alınan doku kesitleri etüvde 57 °C'de 1 saat bekletilerek parafin uzaklaştırıldı. Etüvden çıkarılan dokular ksilol ve alkol serilerinden sırasıyla geçirilerek son olarak 5 dk. distile suda bekletildi. Böylece deparafinizasyon ve rehidrasyon işlemleri gerçekleştirilip dokular Masson's Trichrome (Masson's Trichrome, fakepath aniline blue barkod no: 8681065132824) kitinin kullanım kılavuzunda yazılan talimata göre boyandı.

3.12. İmmunohistokimyasal İnceleme

İmmunoperoksidaz inceleme için adhezivli (poly-L-Lysin) lamlara alınan doku kesitleri, deparafinize ve dehidre edildi. Ardından %3'lük H₂O₂'de 10 dk tutularak endojen peroksidaz inaktive edildi. Daha sonra dokular %1'lik antijen retrieval (sitrat buffer [(pH+6.1) 100X]) solüsyonunda kaynatılıp oda ısısında soğumaya bırakıldı. Dokularda nonspesifik zemin boyanmasını önlemek için kesitler protein blok ile 5 dk

inkübe edildi. Ardından dokulara sulandırma oranı 1\100 olan primer antikor (TNF- α Kat no:sc-52746, RANKL Kat no:AF0313 ve OPG Kat no:DF6824) damlatılıp kullanım talimatlarına uygun inkübe edildi. Kesitler biotinize sekonder antikor ile oda sıcaklığında 10 dk inkübe edildi. Daha sonra dokular streptavidin-peroksidaz' da 15 dk bekletildi. Kesitlere 3-3' Diaminobenzidine (DAB) kromojeni damlatılarak ve dokuların kromojeni almasına göre 5 dk inkübasyon yapıldı. Zemin boyanması için kesitler Mayer's hematoksilende 2 dk tutulduktan sonra akan çeşme suyunda yıkandı. Daha sonra hazırlanan kesitler lamelle kapatıldı ve ışık mikroskobu (Zeiss AXIO, Almanya) ile incelendi. Histopatolojik ve immunohistokimyasal incelemeler Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda aynı araştırmacılar tarafından gerçekleştirildi.

3.13. İstatistiksel Analiz

Çalışmada kullanılan tüm veriler SPSS (Version 22.0) programı kullanılarak analiz edildi (IBM Company, SPSS Inc., IL, ABD). Verilerin normal dağılımının belirlenmesi için analizlerden önce Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Normal dağılan veriler tekrarlı varyans analizi (ANOVA) kullanılarak analiz edildi. Küresellik varsayımının karşılanmadığı durumlarda test sonuçlarından elde edilen veriler için Greenhouse-Geisser düzeltmesi esas alındı. Devamında post-hoc Tukey testi kullanılarak gruplar arasında farklılıklar belirlendi. Normal dağılmayan veriler için Kruskal-Wallis H testi ve sonrasında Dunn çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Grup etkileşiminin saptanmasında nonparametrik Kruskal-Wallis H testi, gruplar arasındaki farklılıkların belirlenmesi için Mann Whitney U testi kullanıldı. Grup içi nonparametrik veriler Friedman testi kullanılarak değerlendirildi. Çalışmamızda istatistiksel olarak lineer mixed model tercih edildi.

Tüm veriler ortalama $\pm$ standart sapma (SD) olarak verildi ve p değerinin <0.05 olduğu değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

İmmunohistokimyasal boyamalar sonucu elde edilen resimlerden pozitif boyanmaların yoğunluğunu belirlemek amacıyla; her resimden 5 adet rastgele alan seçildi ve ZEISS Zen Imaging Software programında değerlendirmeleri yapıldı. Veriler, alan %'si için ortalama ve standart sapma (ortalama $\pm$ SD) cinsinden istatistiksel olarak tanımlandı. Pozitiflik veren immünoreaktif hücreleri ve immünopozitif boyanmış alanları sağlıklı kontrollerle karşılaştırmak için one-way ANOVA ve ardından Tukey testi yapıldı. Aynı grup içerisindeki T₇, T₁₄ ve T₂₈'deki farkları bulmak için One-Way ANOVA ve sonrasında Tukey testi yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamızda deney modeli oluşturmak için uygulanan anestezi sonrasında 3 hayvan öldü. Bu ratlar çalışmadan çıkarılarak yerine 3 tane sağlıklı rat alınarak çalışmaya devam edildi. Çalışmanın T₇'de yapılan kontrollerde K ve L grubundan birer tane hayvanda lingual apse gözlemlendiği için bu hayvanlar deney protokülünden çıkarıldı.

4.1. Gingival İndeks Bulguları

Tüm ratlar deneysel periodontitis modeli oluşturulduğu gün T₀ kabul edilerek deneyin T₀, T₇, T₁₄ ve T₂₈'de gingival dokular klinik görünümüne göre skorlandı ve gingival indeks değerlendirmeleri kayıt altına alındı. Hayvanlara deneysel periodontitis modeli oluşturulduktan sonrasındaki T₀, T₇, T₁₄ ve T₂₈'de gingival dokuların klinik olarak skorlanması ile elde edilen sayısal verileri Tablo 4.1'de sunuldu.

Tablo 4.1. Gruplara Göre Gingival İndeks Bulguları

Zaman				
Grup	T ₀	T ₇	T ₁₄	T ₂₈
K	3 (2-3)	3 (2-3)	2 (2-3) ^a	2 (1-2) ^a
L	3 (2-3)	3 (2-3)	2 (1-3) ^{a*}	1 (0-1) ^{ab*}
BR	3 (2-3)	2 (2-3)	1 (0-2) ^{ab*}	0 (0-1) ^{b*}
BRL	3 (2-3)	2 (2-3)	1 (0-2) ^{b*}	0 (0-1) ^{b*}
KHX	3 (2-3)	2 (2-3)	1 (0-2) ^{ab*}	0 (0-1) ^{b*}
KHXL	3 (2-3)	2 (2-3)	1 (0-1) ^{b*}	0 (0-1) ^{b*}

Farklı harfler aynı zaman diliminde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farkı göstermektedir (p<0.05). * işareti grup içi T₀ ile olan farkı göstermektedir (p<0.05). K; Kontrol, L; Plasebo + LLLT, BR; Borik asit, BRL; Borik asit + LLLT, KHX; Klorheksidin, KHXL; Klorheksidin + LLLT.

Gingival dokuların makroskopik skorlanması sonucunda T₀'a kıyasla T₇'de tüm gruplarda sayısal bir azalış görülse de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (p>0.05). T₁₄'de yapılan gingival indeks değerlendirmelerde ise; K ve L

gruplarının gingival indeks skorlarının BRL ve KHXL gruplarına göre anlamlı bir fark olduğu belirlenirken ($p<0.05$), BR ve KHX gruplarının diğer gruplar ile arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0.05$). Çalışmanın sonunda (T_{28} 'de) ise K grubu ile BR, BRL, KHX ve KHXL grupları arasında istatistiksel olarak fark saptanırken ($p<0.05$), L grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık belirlenmedi ($p>0.05$).

Grup içi gingival indeks skorları değerlendirildiğinde ise, K grubunun gingival skoru T_0 'a kıyasla T_{14} ve T_{28} 'de sayısal olarak azalsa da tüm zamanlar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). T_0 , kıyasla; L, BR, BRL, KHX ve KHXL gruplarının gingival indeks skorunda ise T_{14} ve T_{28} 'de istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azalma saptandı ($p<0.05$).

4.2. Periodontal Cep Derinliği Bulguları

Hayvanlara deneysel periodontitis modeli oluşturulduktan sonrasında ki T_0 , T_7 , T_{14} ve T_{28} 'de periodontal sulkusun William sond yardımıyla yapılan (mm) ölçümlerinden elde edilen sayısal verileri Tablo 4.2'de gösterildi.

William sond yardımıyla yapılan sulkusun derinlik ölçümlerinde (mm) T_0 'da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). T_7 'de yapılan sulkus değerlendirmelerinde; K (5.5 [4-7] mm) grubunun sulkus derinliğinin, BRL (3.5 [3-4] mm) ve KHXL BRL (3.5 [3-5] mm) gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu belirlenirken ($p<0.05$), L (4.0 [3-7] mm), BR (4.0 [3-6] mm), ve KHX (4.0 [2-6] mm) gruplarının diğer gruplar ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0.05$). T_{14} 'te ise K (4.0 [3-5] mm) ve L (3.5 [3-5] mm) gruplarının sulkus derinliklerinde BRL (2.0 [1-3] mm) ve KHXL (2.0 [1-3] mm) gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu belirlenirken ($p<0.05$), BR (3.0 [1-3] mm) ve KHX (3.0 [1-4] mm) gruplarının diğer gruplar ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark

görülmedi ($p>0.05$). Çalışmanın sonunda (T_{28} 'de) ise, K (3.0 [2-4] mm) ve L (2.5 [0-4] mm) grupları ile BRL (0.0 [0-1] mm) ve KHXL (0.0 [0-1] mm) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülürken ($p<0.05$), BR (1.0 [0-2] mm) ve KHX (1.0 [0-2] mm) grupları ile diğer gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

Grup içi sulkus derinliği ölçümleri değerlendirildiğinde, K grubunun T_0 'a (5.5 [4-7] mm) kıyasla; T_7 'de (5.0 [4-6] mm) istatistiksel olarak sulkus derinliği değişmezken ($p>0.05$), T_{14} (4.0 [3-5] mm) ve T_{28} 'de (3.0 [2-4]mm) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı tespit edildi ($p<0.05$). L grubunun sulkus derinliği T_0 'a (5.5 [4-7] mm) kıyasla T_7 'de (4.0 [3-7] mm), istatistiksel olarak fark oluşmazken ($p>0.05$), T_{14} (3.5) ve T_{28} 'de (2.5) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı tespit edildi ($p<0.05$). BR grubunun sulkus derinliği T_0 'a (5.5 [4-7] mm) kıyasla T_7 (4.0 [3-7] mm), T_{14} (3.0 [1-3] mm) ve T_{28} 'de (1.0 [0-2] mm) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı tespit edildi ($p<0.05$). KHX grubunun sulkus derinliği T_0 'a (5.0 [4-7] mm) kıyasla T_7 (4.0 [2-6] mm), T_{14} (3.0 [1-3] mm) ve T_{28} 'de (1.0 [0-2] mm) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı belirlendi ($p<0.05$). BRL ve KHXL gruplarının sulkus derinliklerinin T_0 'a (5.5) kıyasla T_7 (3.5), T_{14} (2.0) ve T_{28} 'de (0.0) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı gözlemlendi ($p<0.05$).

Tablo 4.2. Gruplara Göre Periodontal Cep Derinliği Bulguları

Grup	Zaman			
	T ₀	T ₇	T ₁₄	T ₂₈
K	5.5 (4-7)	5.0 (4-6) ^a	4.0 (3-5) ^{a*}	3.0 (2-4) ^{a*}
L	5.5 (4-7)	4.0 (3-7) ^{ab}	3.5 (3-5) ^{a*}	2.5 (0-4) ^{a*}
BR	5.5 (4-7)	4.0 (3-6) ^{ab*}	3.0 (1-3) ^{ab*}	1.0 (0-2) ^{ab*}
BRL	5.5 (4-7)	3.5 (3-4) ^{b*}	2.0 (1-3) ^{b*}	0.0 (0-1) ^{b*}
KHX	5.0 (4-7)	4.0 (2-6) ^{ab*}	3.0 (1-4) ^{ab*}	1.0 (0-2) ^{ab}
KHXL	5.5 (4-7)	3.5 (3-5) ^{ab*}	2.0 (1-4) ^{b*}	0.0 (0-1) ^{b*}

Farklı harfler aynı zaman diliminde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farkı göstermektedir ($p<0.05$).
^{*} işareti grup içi T₀ ile olan farkı göstermektedir ($p<0.05$). K; Kontrol, L; Plasebo + LLLT, BR; Borik asit, BRL; Borik asit + LLLT, KHX; Klorheksidin, KHXL; Klorheksidin + LLLT.

4.3. Termografik Bulgular

Hayvanlara deneysel periodontitis modeli oluşturulmadan önce (T₋₁₄) ve sonrasında (T₀, T₇, T₁₄ ve T₂₈) mandibular sağ alt insisiv dişin mesiobukkal gingival yüzeyinin termal kamera aracılığıyla elde edilen sıcaklık (°C) ölçümlerin sayısal verileri Tablo 4.3'te sunuldu.

Gruplar arası termal kamerayla elde edilen gingival sıcaklık ölçümlerinde aynı zaman dilimlerinde herhangi bir farklılık olmadığı belirlendi ($p>0.05$).

Grup içi termal kamerayla elde edilen gingival sıcaklık değerlendirmelerinde ise K grubunda T₋₁₄ (33.1 ± 0.7 °C) ile T₀ (34.6 ± 0.7 °C), T₇ (34.4 ± 1.0 °C), T₁₄ (34.3 ± 0.9 °C) ve T₂₈ (34.0 ± 0.8 °C) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu belirlendi ($p<0.05$). Diğer tüm tedavi gruplarında ise T₋₁₄ ile T₀ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunurken ($p<0.05$), T₋₁₄ ile diğer zaman dilimleri arasında istatistiksel olarak bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

Tablo 4.3. Gruplara göre ratların termal kamera aracılığıyla ölçülen farklı zamanlarda gingival yüzey sıcaklık (°C) değerleri.

Grup	Zaman				
	T ₋₁₄	T ₀	T ₇	T ₁₄	T ₂₈
K	33.1 ± 0.7	34.6 ± 0.7*	34.4 ± 1.0*	34.3 ± 0.9*	34.0 ± 0.8*
L	33.0 ± 0.9	35.0 ± 0.6*	34.0 ± 0.9	34.0 ± 1.4	34.1 ± 1.2
BR	33.2 ± 0.6	34.6 ± 0.8*	34.0 ± 0.8	33.3 ± 1.0	33.0 ± 1.1
BRL	33.1 ± 0.7	34.7 ± 0.9*	34.1 ± 0.6	33.5 ± 0.7	33.2 ± 0.8
KHX	33.1 ± 0.8	34.7 ± 0.8*	34.0 ± 0.7	32.8 ± 0.8	33.9 ± 0.5
KHXL	33.1 ± 1.0	34.6 ± 0.9*	34.0 ± 1.2	33.2 ± 1.0	33.2 ± 1.4

Farklı harfler aynı zaman diliminde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farkı göstermektedir (p<0.05). * işareti grup içi T₋₁₄ ile olan farkı göstermektedir (p<0.05). K; Kontrol, L; Plasebo + LLLT, BR; Borik asit, BRL; Borik asit + LLLT, KHX; Klorheksidin, KHXL; Klorheksidin + LLLT.

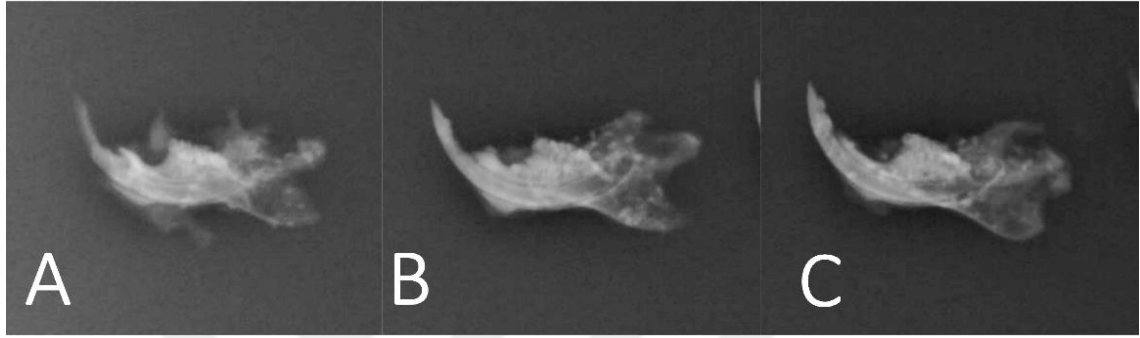
4.4. Radyografik Alveolar Kemik Kaybı Ölçümleri

Hayvanlara deneysel periodontitis modeli oluşturulmasının ardından T₇, T₁₄ ve T₂₈'de hayvanlar genel anestezi altında servikal dislokasyon tekniği ile ötenazi işlemi uygulandı. Tüm hayvanlara total mandibulektomi yapılarak mandibula kemiği çıkarıldı ve simfizis mandibulalarından ikiye bölünerek %10'luk formaldehit solüsyonunda tespit edildi. Elde edilen mandibula örneklerinin dijital radyografi ile alveolar kemik kayıplarının (mm) belirlenmesi ve zamanlara göre karşılaştırmaları Tablo 4.4'te verildi.

T₇'de yapılan alveolar kemik kaybının değerlendirmelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (p>0.05). Radyografik analiz sonucunda; K ve L gruplarında T₇'ye kıyasla T₁₄ ve T₂₈'de alveolar kemik kaybında sayısal olarak azalışlar görülse de istatistiksel bir fark tespit edilmedi (p>0.05). BR, BRL ve KHX gruplarında ise; alveolar kemik kaybının T₇'ye kıyasla T₁₄'te istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi (p>0.05).

Grup içi radyografik değerlendirmelerde, BR, BRL KHX ve KHXL gruplarının T₇'ye kıyasla T₂₈'de alveolar kemik kayıplarının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı saptandı (p<0.05). 14. günde yapılan alveolar kemik kaybı değerlendirmelerinde; K (8.19) ve L (8.13) grupları ile KHXL (6.87) grubunun arasında istatistiksel olarak fark

görülürken BR (7.84), BRL (7,35), KHX (7.25) grupları ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Çalışmanın sonunda (T_{28} 'de) yapılan alveolar kemik kaybı ölçümlerinde K (8.21) ve L (7.99) grupları ile BR (6.67), BRL (5.72), KHX (5,99) ve KHXL (5.52) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark olduğu tespit edildi ($p<0.05$).



Şekil 4.1. Zamanlara göre alveolar kemik yıkımının değerlendirilmesi

Tablo 4.4. Gruplara Göre Radyografik Alveolar Kemik Kaybı Ölçümleri (mm).

Grup	Zaman		
	T_7	T_{14}	T_{28}
K	8.26 ± 0.92	8.19 ± 1.09^a	8.21 ± 0.89^a
L	8.17 ± 0.96	8.13 ± 1.02^a	7.99 ± 0.57^a
BR	8.17 ± 0.88	7.84 ± 0.53^{ab}	$6.67 \pm 0.96^{b*}$
BRL	8.13 ± 0.71	7.35 ± 0.41^{ab}	$5.72 \pm 0.95^{b*}$
KHX	8.15 ± 0.82	7.25 ± 0.78^{ab}	$5.99 \pm 0.80^{b*}$
KHXL	8.11 ± 0.81	$6.87 \pm 0.75^{b*}$	$5.52 \pm 0.77^{b*}$

Farklı harfler aynı zaman diliminde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farkı göstermektedir ($p<0.05$).

* işareti grup içi T_7 ile olan farkı göstermektedir ($p<0.05$). K; Kontrol, L; Plasebo + LLLT, BR; Borik asit, BRL; Borik asit + LLLT, KHX; Klorheksidin, KHXL; Klorheksidin + LLLT.

4.5. Biyokimyasal Bulgular

Hayvanlara deneysel periodontitis modeli oluşturulmasının ardından T_7 , T_{14} ve T_{28} 'de gruplarda ratların derin sedasyonda servikal dislokasyon tekniğiyle ötenazisi

sonrasında elde edilen gingival dokuların IL 1 β düzeyleri ve zamanlara göre karşılaştırmaları Tablo 4.5'te verildi.

Deneyin T₇'de yapılan doku IL 1 β değerlendirmelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p < 0.001$). BRL (20.17 ± 0.46) ve KHX (20.39 ± 0.20) gruplarının IL1 β düzeyinin K (28.27 ± 0.24) L (24.90 ± 0.99) ve BR (21.27 ± 0.45) gruplarında düşük; KHXL (19.57 ± 0.15) grubundan ise istatistiksel olarak yüksek olduğu tespit edildi ($p < 0.001$). T₁₄'te yapılan doku IL1 β değerlendirmelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edildi ($p < 0.001$). BR (19.04 ± 0.33) ve BRL (17.08 ± 0.41) gruplarının IL1 β düzeyinin K (27.53 ± 0.40) ve L (23.69 ± 0.24) gruplarında düşük; KHX (12.53 ± 0.44) ve KHXL (11.04 ± 0.28) gruplarından ise istatistiksel olarak yüksek olduğu tespit edildi ($p < 0.001$). Çalışmanın sonunda (T₂₈'de) yapılan doku IL1 β değerlendirmelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p < 0.001$). BR (18.58 ± 0.63) ve BRL (17.07 ± 0.51) gruplarının IL1 β düzeyinin K (24.34 ± 0.17) ve L (21.47 ± 0.54) gruplarında düşük; KHX (12.11 ± 0.41) ve KHXL (10.16 ± 0.33) gruplarından ise istatistiksel olarak yüksek olduğu tespit edildi ($p < 0.001$). T₇'ye kıyasla T₁₄'te K ve L gruplarında sayısal olarak düşükler görülse de tüm zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmezken ($p > 0.001$); BR, BRL, KHX ve KHXL gruplarında ise istatistiksel olarak anlamlı bir azalış tespit edildi ($p < 0.001$). T₇'ye kıyasla T₂₈'de tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı oranda azalış tespit edildi ($p < 0.001$).

Tablo 4.5. Doku IL-1 β Bulguları

Grup	Zaman		
	T ₇	T ₁₄	T ₂₈
K	28.27 $\pm$ 0.24 ^a	27.53 $\pm$ 0.40 ^a	24.34 $\pm$ 0.17 ^{a*}
L	24.90 $\pm$ 0.99 ^b	23.69 $\pm$ 0.24 ^b	21.47 $\pm$ 0.54 ^{b*}
BR	21.27 $\pm$ 0.45 ^c	19.04 $\pm$ 0.33 ^{c*}	18.58 $\pm$ 0.63 ^{c*}
BRL	20.17 $\pm$ 0.46 ^{cd}	17.07 $\pm$ 0.51 ^{d*}	17.08 $\pm$ 0.41 ^{c*}
KHX	20.39 $\pm$ 0.20 ^{cd}	12.53 $\pm$ 0.44 ^{e*}	12.11 $\pm$ 0.41 ^{d*}
KHXL	19.57 $\pm$ 0.15 ^d	11.04 $\pm$ 0.2 ^{e*}	10.16 $\pm$ 0.33 ^{e*}

Farklı harfler aynı zaman diliminde gruplar arası farkı göstermektedir (p<0.001). * işaretli grup içi T₇ ile olan farkı göstermektedir (p<0.001). K; Kontrol, L; Plasebo + LLLT, BR; Borik asit, BRL; Borik asit + LLLT, KHX; Klorheksidin, KHXL; Klorheksidin + LLLT.

Hayvanlara deneysel periodontitis modeli oluşturulmasından sonra elde edilen gingival dokuların IL-6 düzeyleri ve zamanlara göre karşılaştırmaları Tablo 4.6’te verildi.

Deneyin T₇’de yapılan doku IL-6 değerlendirmelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi (p<0.001). BR (33,24 $\pm$ 0,88) ve BRL (31,60 $\pm$ 1,74) gruplarının IL-6 düzeyinin K (45,70 $\pm$ 1,95) ve L (61,75 $\pm$ 2,60) gruplarında düşük; KHX (23,01 $\pm$ 1,08) ve KHXL (22,07 $\pm$ 0,58) gruplarından ise istatistiksel olarak yüksek olduğu tespit edildi (p<0.001). T₁₄’te yapılan doku IL-6 değerlendirmelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edildi (p<0.001). BR grubu (32.35 $\pm$ 2.40 ile KHX (22.80 $\pm$ 2.34) ve KHXL (20,11 $\pm$ 0,58) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu (p<0.001); BRL grubunun (28,61 $\pm$ 2,95) ise bu gruplar ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlendi (p>0.001). Çalışmanın sonunda (T₂₈’de) yapılan doku IL-6 değerlendirmelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi (p<0.001). L grubunun (44.16 $\pm$ 1.41) doku IL-6 düzeyinin; K grubunda (65.98 $\pm$ 2.61) düşük olduğu belirlenirken

($p<0.001$), BR (24.39 ± 2.11), BRL (21.82 ± 2.05), KHX (19.82 ± 0.42) ve KHXL (19.49 ± 1.74) gruplarında ise yüksek olduğu tespit edildi ($p<0.001$). T₇'ye kıyasla K ve L gruplarında sayısal olarak düşükler görülse de tüm zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.001$). T₇'ye kıyasla BR, BRL, KHX ve KHXL gruplarında T₂₈'de istatistiksel olarak anlamlı oranda azalış tespit edildi ($p<0.001$).

Tablo 4.6. Doku IL-6 Bulguları

Grup	Zaman		
	T ₇	T ₁₄	T ₂₈
K	61.75 ± 2.60^a	66.10 ± 0.99^a	65.98 ± 2.61^a
L	45.70 ± 1.95^b	43.56 ± 1.39^b	44.16 ± 1.41^b
BR	33.24 ± 0.88^c	32.35 ± 2.40^c	$24.39 \pm 2.11^{c*}$
BRL	31.60 ± 1.74^c	28.61 ± 2.95^{cd}	$21.82 \pm 2.05^{c*}$
KHX	23.01 ± 1.08^d	22.80 ± 2.34^d	$19.82 \pm 0.42^{c*}$
KHXL	22.07 ± 0.58^d	20.11 ± 0.58^d	$19.49 \pm 0.74^{c*}$

Farklı harfler aynı zaman diliminde gruplar arası farkı göstermektedir ($p<0.001$). * işareti grup içi T₇ ile olan farkı göstermektedir ($p<0.001$). K; Kontrol, L; Plasebo + LLLT, BR; Borik asit, BRL; Borik asit + LLLT, KHX; Klorheksidin, KHXL; Klorheksidin + LLLT.

Hayvanlara deneysel periodontitis modeli oluşturulmasının sonra elde edilen gingival dokuların TNF- α düzeyleri ve zamanlara göre karşılaştırmaları Tablo 4.7'de verildi.

Deneyin T₇'de yapılan doku TNF- α değerlendirmelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p<0.001$). BR (57.99 ± 2.85) ve BRL (53.57 ± 1.53) gruplarının TNF- α düzeyinin K (95.10 ± 0.62) ve L (89.68 ± 0.36) gruplarında düşük; KHX (45.21 ± 4.29) ve KHXL (41.61 ± 1.59) grubundan ise istatistiksel olarak yüksek olduğu tespit edildi ($p<0.001$). T₁₄'te yapılan doku TNF- α değerlendirmelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edildi ($p<0.001$). BR (44.52 ± 0.80) ve BRL (40.54 ± 0.13) gruplarının TNF- α düzeyinin K (93.58 ± 0.80) ve L (90.76 ± 0.84) gruplarında düşük; KHX (38.26 ± 0.30) ve KHXL

(38.26 ± 0.30) gruplarından ise istatistiksel olarak yüksek olduğu belirlendi ($p < 0.001$). Çalışmanın sonunda (T_{28} 'de) yapılan doku TNF- α değerlendirmelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p < 0.001$). BR (37.78 ± 0.48) ve BRL ($34,12 \pm 0,45$) gruplarının TNF- α düzeyinin K (92.95 ± 0.62) ve L (91.73 ± 1.26) gruplarında düşük; KHX (29.39 ± 0.47) ve KHXL (25.88 ± 1.07) gruplarından ise istatistiksel olarak yüksek olduğu tespit edildi ($p < 0.001$). T_7 'ye kıyasla tüm zamanlarda K ve L gruplarında sayısal değişimler görülsede, tüm zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p > 0.001$). T_7 'ye kıyasla T_{14} ve T_{28} 'de BR, BRL, KHX ve KHXL gruplarında ise istatistiksel olarak anlamlı bir azalış tespit edildi ($p < 0.001$).

Tablo 4.7. Doku TNF- α Bulguları

Grup	Zaman		
	T_7	T_{14}	T_{28}
K	95.10 ± 0.62^a	93.58 ± 0.80^a	92.95 ± 0.62^a
L	89.68 ± 0.36^a	90.76 ± 0.84^b	91.73 ± 1.26^a
BR	57.99 ± 2.85^b	$44.52 \pm 0.80^{c*}$	$37.78 \pm 0.48^{b*}$
BRL	53.57 ± 1.53^{bc}	$40.54 \pm 0.13^{d*}$	$34,12 \pm 0,45^{b*}$
KHX	45.21 ± 4.29^{cd}	$38.26 \pm 0.30^{d*}$	$29.39 \pm 0.47^{c*}$
KHXL	41.61 ± 1.59^d	$38.26 \pm 0.30^{e*}$	$25.88 \pm 1.07^{c*}$

Farklı harfler aynı zaman diliminde gruplar arası farkı göstermektedir ($p < 0.001$). * işareti grup içi T_7 ile olan farkı göstermektedir ($p < 0.001$). K; Kontrol, L; Plasebo + LLLT, BR; Borik asit, BRL; Borik asit + LLLT, KHX; Klorheksidin, KHXL; Klorheksidin + LLLT.

Hayvanlara deneysel periodontitis modeli oluşturulmasının sonra elde edilen gingival dokuların RANKL düzeyleri ve zamanlara göre karşılaştırmaları Tablo 4.8'de verildi.

Deneyin T_7 'de yapılan doku RANKL değerlendirmelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p < 0.001$). BR (85.38 ± 1.19) ve BRL (82.86 ± 3.50) gruplarının RANKL düzeyinin K (93.71 ± 0.46) ve L (87.83 ± 0.48)

gruplarında düşük; KHX (78.17 ± 2.27) ve KHXL (69.03 ± 3.16) grubundan ise istatistiksel olarak yüksek olduğu belirlendi ($p < 0.001$). T_{14} 'te yapılan doku RANKL değerlendirmelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edildi ($p < 0.05$). BR (77.01 ± 0.36) ve BRL (70.47 ± 0.19) gruplarının RANKL düzeyinin K (87.85 ± 0.39) ve L (77.47 ± 0.13) gruplarında düşük; KHX (70.57 ± 0.10) ve KHXL (63.96 ± 0.92) gruplarından ise istatistiksel olarak yüksek olduğu tespit edildi ($p < 0.001$). Çalışmanın sonunda (T_{28} 'de) yapılan doku RANKL değerlendirmelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p < 0.001$). BR (72.90 ± 1.12) ve BRL (64.00 ± 0.11) gruplarının RANKL düzeyinin K (92.54 ± 0.34) ve L (77.04 ± 0.89) gruplarında düşük; KHX (58.68 ± 0.60) ve KHXL (55.38 ± 0.57) gruplarından ise istatistiksel olarak yüksek olduğu tespit edildi ($p < 0.001$). T_7 'ye kıyasla T_{14} 'te K grubunda sayısal olarak bir azalış görülse de istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p > 0.001$). L, BR, BRL, KHX ve KHXL gruplarında ise T_7 'ye kıyasla T_{14} ve T_{28} 'de istatistiksel olarak anlamlı bir azalış tespit edildi ($p < 0.001$).

Tablo 4.8. Doku RANKL Bulguları

Grup	Zaman		
	T_7	T_{14}	T_{28}
K	93.71 ± 0.46^a	92.54 ± 0.34^a	$87.85 \pm 0.39^{a*}$
L	87.83 ± 0.48^{ab}	$77.47 \pm 0.13^{b*}$	$77.04 \pm 0.89^{b*}$
BR	85.38 ± 1.19^{abc}	$77.01 \pm 0.36^{*c}$	$72.90 \pm 1.12^{c*}$
BRL	82.86 ± 3.50^{bc}	$70.47 \pm 0.19^{d*}$	$64.00 \pm 0.11^{d*}$
KHX	78.17 ± 2.27^{cd}	$70.57 \pm 0.10^{d*}$	$58.68 \pm 0.60^{e*}$
KHXL	41.61 ± 1.59^d	$38.26 \pm 0.30^{e*}$	$25.88 \pm 1.07^{c*}$

Farklı harfler aynı zaman diliminde gruplar arası farkı göstermektedir ($p < 0.001$). * işaretli grup içi T_7 ile olan farkı göstermektedir ($p < 0.001$). K; Kontrol, L; Plasebo + LLLT, BR; Borik asit, BRL; Borik asit + LLLT, KHX; Klorheksidin, KHXL; Klorheksidin + LLLT.

Hayvanlara deneysel periodontitis modeli oluşturulmasından sonra elde edilen gingival dokuların OPG düzeyleri ve zamanlara göre karşılaştırmaları Tablo 4.9'da verildi.

T₇'de yapılan doku OPG değerlendirmelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p<0.001$). BR (39.44 ± 0.48) ve BRL (40.27 ± 0.19) gruplarının OPG düzeyinin K (29.33 ± 0.68) ve L (33.9 ± 1.51) gruplarında yüksek; KHX (45.00 ± 0.24) ve KHXL (46.47 ± 0.79) grubundan ise istatistiksel olarak düşük olduğu ortaya kondu ($p<0.001$). T₁₄'te yapılan doku OPG değerlendirmelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edildi ($p<0.001$). BR (42.40 ± 0.57) ve BRL (45.69 ± 0.29) gruplarının OPG düzeyinin K (31.21 ± 0.27) ve L (35.29 ± 0.73) gruplarından yüksek; KHX (48.67 ± 0.24) ve KHXL (49.58 ± 0.14) gruplarından ise istatistiksel olarak düşük olduğu tespit edildi ($p<0.001$). Çalışmanın sonunda (T₂₈'de) yapılan doku OPG değerlendirmelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p<0.001$). BR (45.02 ± 0.47) ve BRL (46.92 ± 0.60) gruplarının OPG düzeyinin K (31.61 ± 0.84) ve L (36.18 ± 0.40) gruplarından yüksek; KHX (48.13 ± 1.00) ve KHXL (52.89 ± 0.94) gruplarından ise istatistiksel olarak düşük olduğu tespit edildi ($p<0.001$). T₇'ye kıyasla T₁₄'te tüm zamanlarda K ve L gruplarında sayısal değişimler görülsede, tüm zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.001$). BR, BRL, KHX ve KHXL gruplarında ise T₇'ye kıyasla T₁₄ ve T₂₈'de istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit edildi ($p<0.001$).

Tablo 4.9. Doku OPG Bulguları

Grup	Zaman		
	T ₇	T ₁₄	T ₂₈
K	29.33 ± 0.68^d	31.21 ± 0.27^e	31.61 ± 0.84^d
L	33.9 ± 1.51^c	35.29 ± 0.73^d	36.18 ± 0.40^c
BR	39.44 ± 0.48^b	$42.40 \pm 0.57^{c*}$	$45.02 \pm 0.47^{b*}$
BRL	40.27 ± 0.19^b	$45.69 \pm 0.29^{b*}$	$46.92 \pm 0.60^{b*}$
KHX	45.00 ± 0.24^a	$48.67 \pm 0.24^{a*}$	$48.13 \pm 1.00^{*b}$
KHXL	46.47 ± 0.79^a	$49.58 \pm 0.14^{a*}$	$52.89 \pm 0.94^{*a}$

Farklı harfler aynı zaman diliminde gruplar arası farkı göstermektedir ($p<0.001$). * işareti grup içi T₇ ile olan farkı göstermektedir ($p<0.001$). K; Kontrol, L; Plasebo + LLLT, BR; Borik asit, BRL; Borik asit + LLLT, KHX; Klorheksidin, KHXL; Klorheksidin + LLLT.

4.6. Histopatolojik Bulgular

4.6.1. Deneyin T₇'sinde Periodontal Dokuda Gözlenen Histopatolojik Bulgular

K Grubu: Periodontal dokuda, çok şiddetli düzeyde inflamatuvar hücre infiltrasyonu, bakteri kümeleri ve eksudasyon gözlemlendi. Bağlantı epitelinde şiddetli düzeyde nekroz, alveolar kemiklerde şiddetli düzeyde yıkım belirlendi (Şekil 4.2.A). Masson's Trichrome boyamada çok hafif düzeyde periodontal dokuda fibrozis belirlendi (Şekil 4.3.A).

L Grubu: Periodontal dokularda çok şiddetli düzeyde inflamasyon, yer yer bakteri kümeleri, epitelde nekroz, damarlarda çok şiddetli düzeyde hiperemi bağlantı epitelinde nekroz ve alveolar kemiklerde orta düzeyde yıkım görüldü (Şekil 4.2.B). Masson's Trichrome boyamada çok hafif düzeyde periodontal dokuda fibrozis belirlendi (Şekil 4.3.B).

BR Grubu: Periodontal dokuda, şiddetli düzeyde inflamatuvar hücre infiltrasyonu, damarlarda hiperemi, döküntü epiteli, bağlantı epitelinde hafif nekroz ve alveolar kemiklerde yıkım belirlendi (Şekil 4.2.C). Masson's Trichrome boyamada çok hafif düzeyde periodontal dokuda fibrozis belirlendi (Şekil 4.3.C).

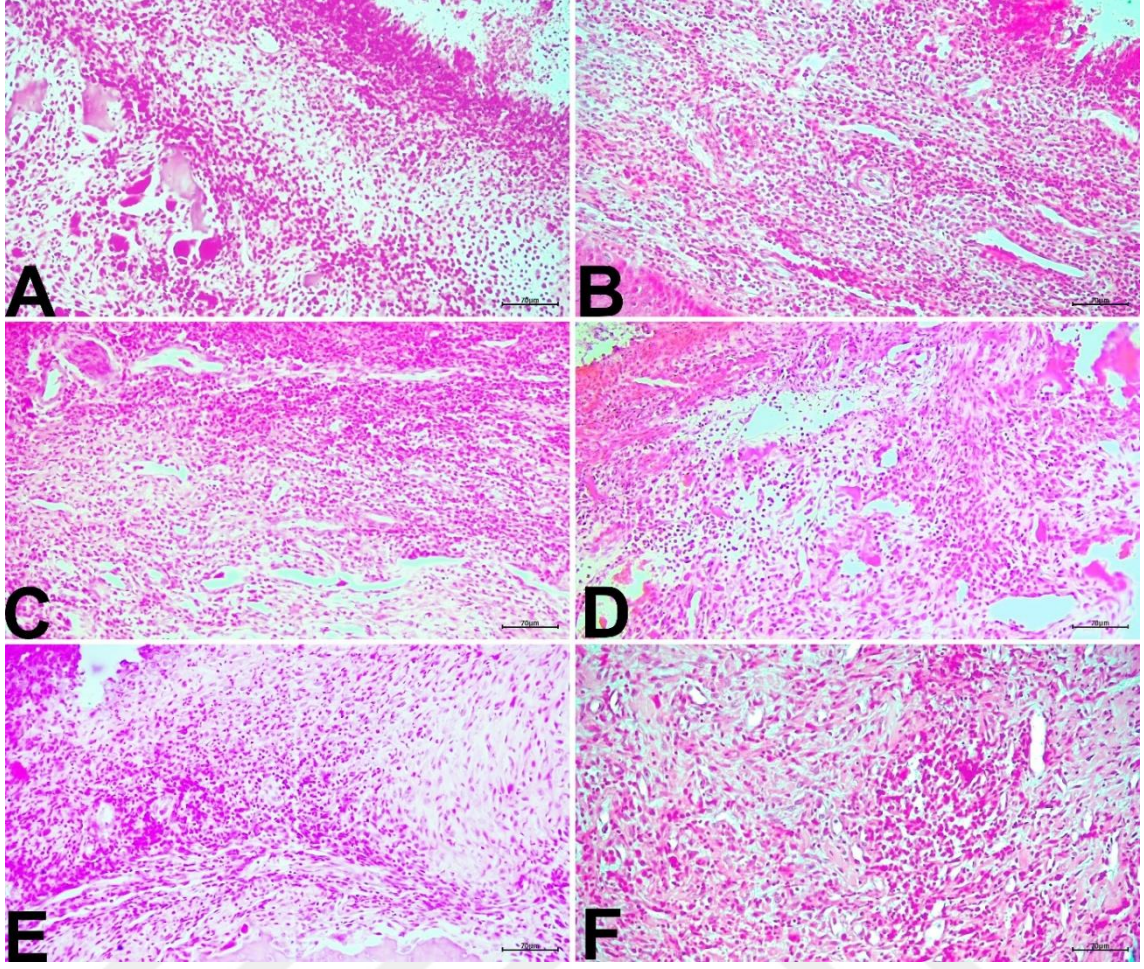
BRL Grubu: Periodontal dokuda şiddetli düzeyde inflamasyon, eksudasyon, döküntü epiteli, damarlarda hiperemi ve alveolar kemiklerde yıkım gözlemlendi (Şekil 4.2.D). Masson's Trichrome boyamada hafif düzeyde periodontal dokuda fibrozis belirlendi (Şekil 4.3.D).

KHX Grubu: Periodontal dokularda, şiddetli düzeyde inflamasyon ve damarlarda hiperemi, alveolar kemiklerde ise yıkım görüldü (Şekil 4.2.E). Masson's Trichrome boyamada hafif düzeyde periodontal dokuda fibrozis belirlendi (Şekil 4.3.E).

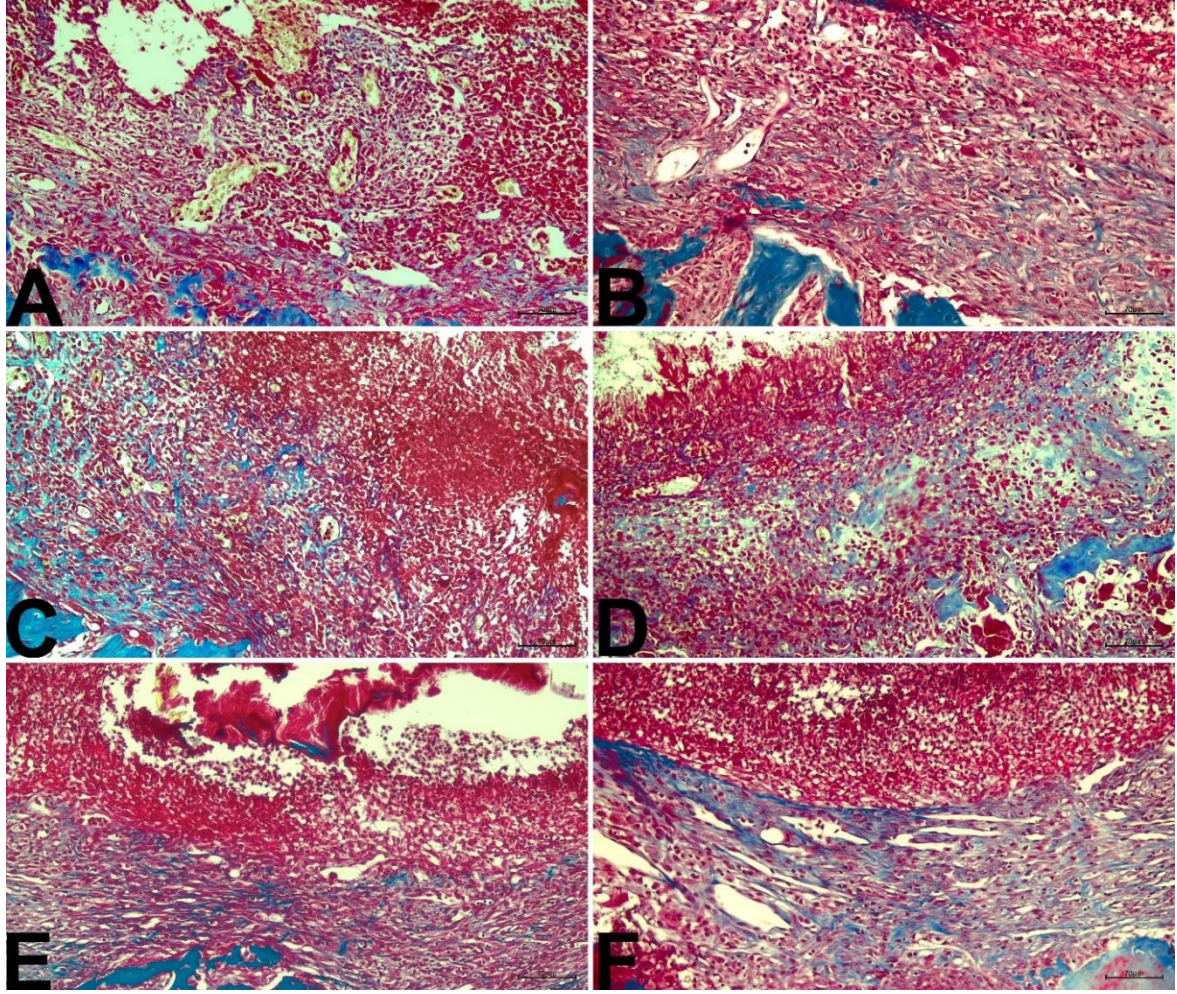
KHXL Grubu: Periodontal dokuda, şiddetli inflamasyon, damarlarda hiperemi ve alveolar kemiklerde yıkım gözlemlendi (Şekil 4.2.F) Masson's Trichrome boyamada hafif düzeyde periodontal dokuda fibrozis belirlendi (Şekil 4.3.F). T₇'nin histopatolojik bulguları Tablo 4.10' da özetlendi.

Tablo 4.10. Deneyin T₇'sinde Periodontal Dokuda Gözlenen Histopatolojik Bulguların Skorlanması

Grup	İnflamasyon ve eksudasyon	Nekroz	Bakteri kümeleri ve döküntü epiteli	Alveolar kemikte yıkım	Fibrozis (MT)
K	+++++	++++	++++	++++	+
L	+++++	++++	+++	+++	+
BR	++++	+++	+++	+++	+
BRL	++++	+++	+++	+++	++
KHX	++++	+++	+++	++	++
KHXL	++++	++	++	++	++



Şekil 4.2. Periodontal dokuların T₇'deki H&E kesitleri, A:K; Kontrol, B:L; Plasebo + LLLT, C:BR; Borik asit, D:BRL; Borik asit + LLLT, E:KHX; Klorheksidin, F:KHXL; Klorheksidin + LLLT, Bar:70µ



Şekil 4.3. Periodontal Dokuların T₇'deki MT Kesitleri, A:K; Kontrol, B:L; Plasebo + LLLT, C:BR; Borik asit, D:BRL; Borik asit + LLLT, E:KH; Klorheksidin, F:KHXL; Klorheksidin + LLLT, Bar:70µ

4.6.2. Deneyin T₁₄'ünde Periodontal Dokuda Gözlenen Histopatolojik Bulgular

K Grubu: Periodontal dokuda şiddetli düzeyde hiperemi ve inflamasyon, hafif düzeyde epitel döküntüsü, bağlantı epitelinde dejenerasyon belirlendi (Şekil 4.4.A). Masson's Trichrome boyamada hafif düzeyde periodontal dokuda fibrozis belirlendi (Şekil 4.5.A).

L Grubu: Periodontal dokularda şiddetli düzeyde inflamatuvar hücre infiltrasyonu, damarlarda hiperemi ve bağlantı epitelinde dejenerasyon görüldü (Şekil 4.4.B). Masson's Trichrome boyamada hafif düzeyde periodontal dokuda fibrozis belirlendi (Şekil 4.5.B).

BR Grubu: Periodontal dokularda şiddetli düzeyde inflamasyon, damarlarda hiperemi ve bağlantı epitelinde hafif dejenerasyon belirlendi (Şekil 4.4.C). Masson's Trichrome boyamada orta düzeyde periodontal dokuda fibrozis belirlendi (Şekil 4.5.C).

BRL Grubu: Periodontal dokularda orta düzeyde inflamasyon, damarlarda hiperemi, bağlantı epitellerinde dejenerasyon görüldü (Şekil 4.4.D). Masson's Trichrome boyamada orta düzeyde periodontal dokuda fibrozis belirlendi (Şekil 4.5.D). K grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi.

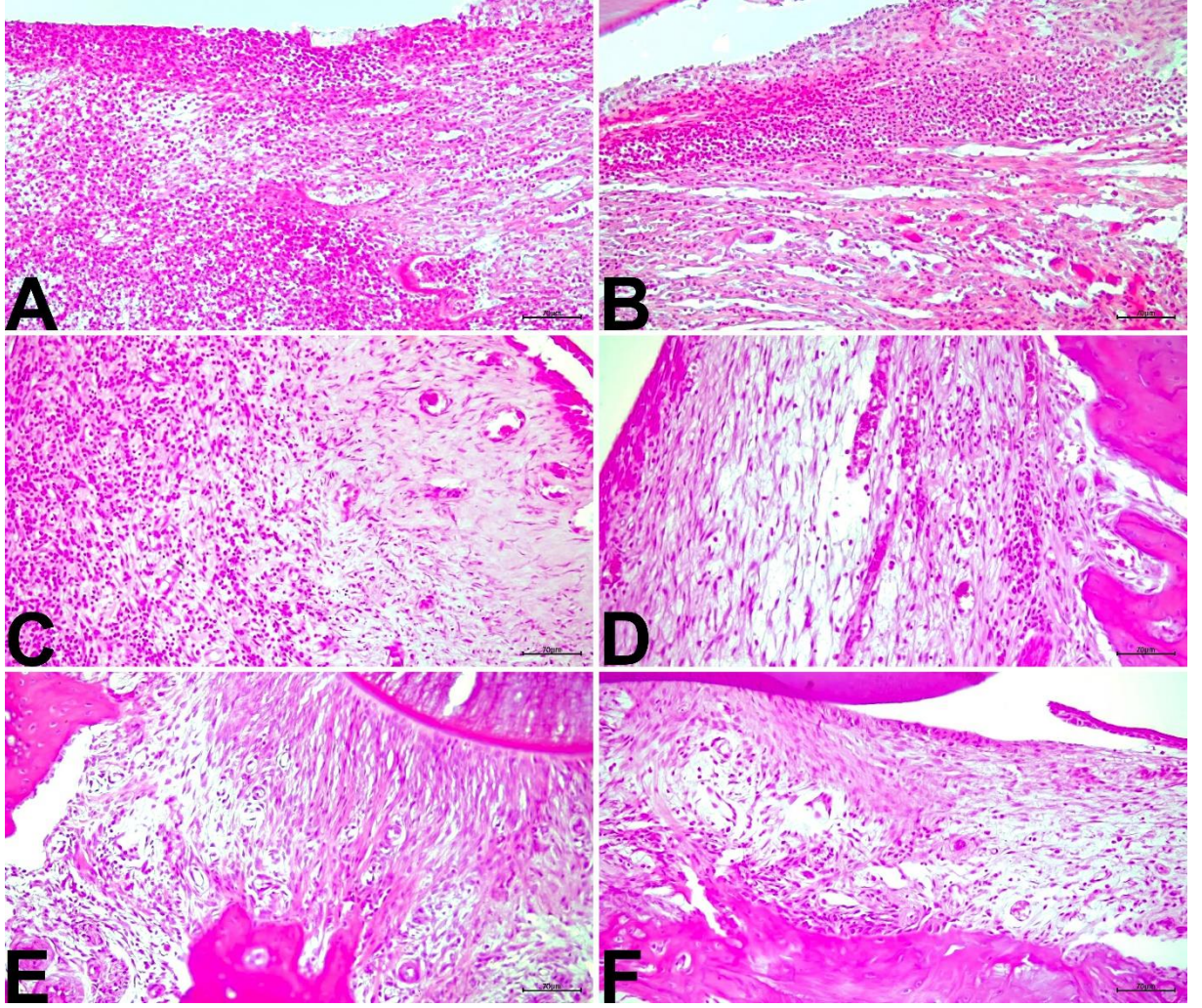
KHX Grubu: Periodontal dokularda orta düzeyde inflamasyon, damarlarda hiperemi, alveolar kemikte rejenerasyon çabaları gözlemlendi (Şekil 4.4.E). Masson's Trichrome boyamada orta düzeyde periodontal dokuda fibrozis belirlendi (Şekil 4.5.E). K grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi.

KHXL Grubu: Periodontal dokularda hafif inflamasyon, damarlarda hiperemi, bağlantı epitelinde çok hafif düzeyde dejenerasyon, alveolar kemikte rejenerasyon çabaları gözlemlendi (Şekil 4.4.F). Masson's Trichrome boyamada periodontal dokuda orta düzeyde fibrozis belirlendi (Şekil 4.5.F). K grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak

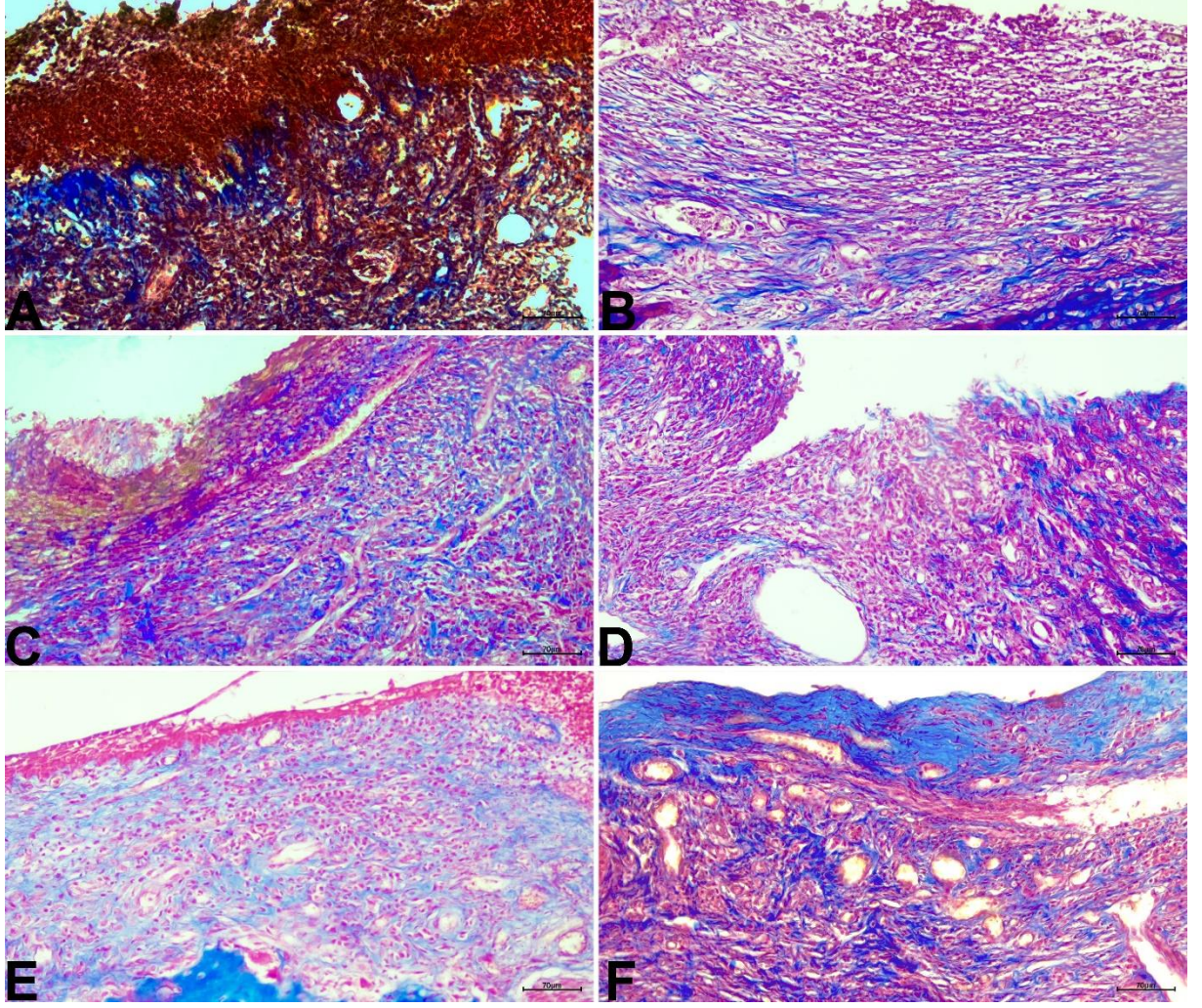
anlamlı bir fark tespit edildi. Deneyin T₁₄'deki histopatolojik bulguları Tablo 4.11'de özetlendi.

Tablo 4.11. Deneyin T₇'sinde Periodontal Dokuda Gözlenen Histopatolojik Bulguların Skorlanması

Grup	İnflamasyon	Bağlantı epitellerinde dejenerasyon	Damarlarda hiperemi	Fibrozis (MT)
K	++++	++	++++	++
L	++++	++	++++	++
BR	+++	++	+++	+++
BRL	+++	++	+++	+++
KHX	+++	+	+++	+++
KHXL	+	+	++	+++



Şekil 4.4. Periodontal dokuların T₁₄'deki H&E kesitleri, A:K; Kontrol, B:L; Plasebo + LLLT, C:BR; Borik asit, D:BRL; Borik asit + LLLT, E:KH; Klorheksidin, F:KHXL; Klorheksidin + LLLT, Bar:70µ



Şekil 4.5. Periodontal dokuların T₁₄'deki MT kesitleri, A:K; Kontrol, B:L; Plasebo + LLLT, C:BR; Borik asit, D:BRL; Borik asit + LLLT, E:KH; Klorheksidin, F:KHXL; Klorheksidin + LLLT, Bar:70µ

4.6.3. Deneyin T₂₈'inde Periodontal Dokuda Gözlenen Histopatolojik

Bulgular

K Grubu: Periodontal dokularda orta düzeyde inflamasyon, bağlantı epitelinde çok hafif dejenerasyon, damarlarda hiperemi, alveolar kemikte rejenerasyon çabası gözlemlendi (Şekil 4.6.A). Masson's Trichrome boyamada orta düzeyde periodontal dokuda fibrozis belirlendi (Şekil 4.7.A).

L Grubu: Periodontal dokularda hafif düzeyde inflamasyon, bağlantı epitelinde hafif düzeyde dejenerasyon, alveolar kemikte hafif düzeyde rejenerasyon ve damarlarda

hafif hiperemi tespit edildi (Şekil 4.6.B). Masson's Trichrome boyamada orta düzeyde periodontal dokuda fibrozis belirlendi (Şekil 4.7.B).

BR Grubu: Periodontal dokuda hafif düzeyde inflamasyon, bağlantı epitellerinde çok hafif düzeyde dejenerasyon, hafif düzeyde alveolar kemikte osteoblastik rejenerasyon ve damarlarda hafif düzeyde hiperemi belirlendi (Şekil 4.6.C). Masson's Trichrome boyamada orta düzeyde periodontal dokuda fibrozis belirlendi (Şekil 4.7.C).

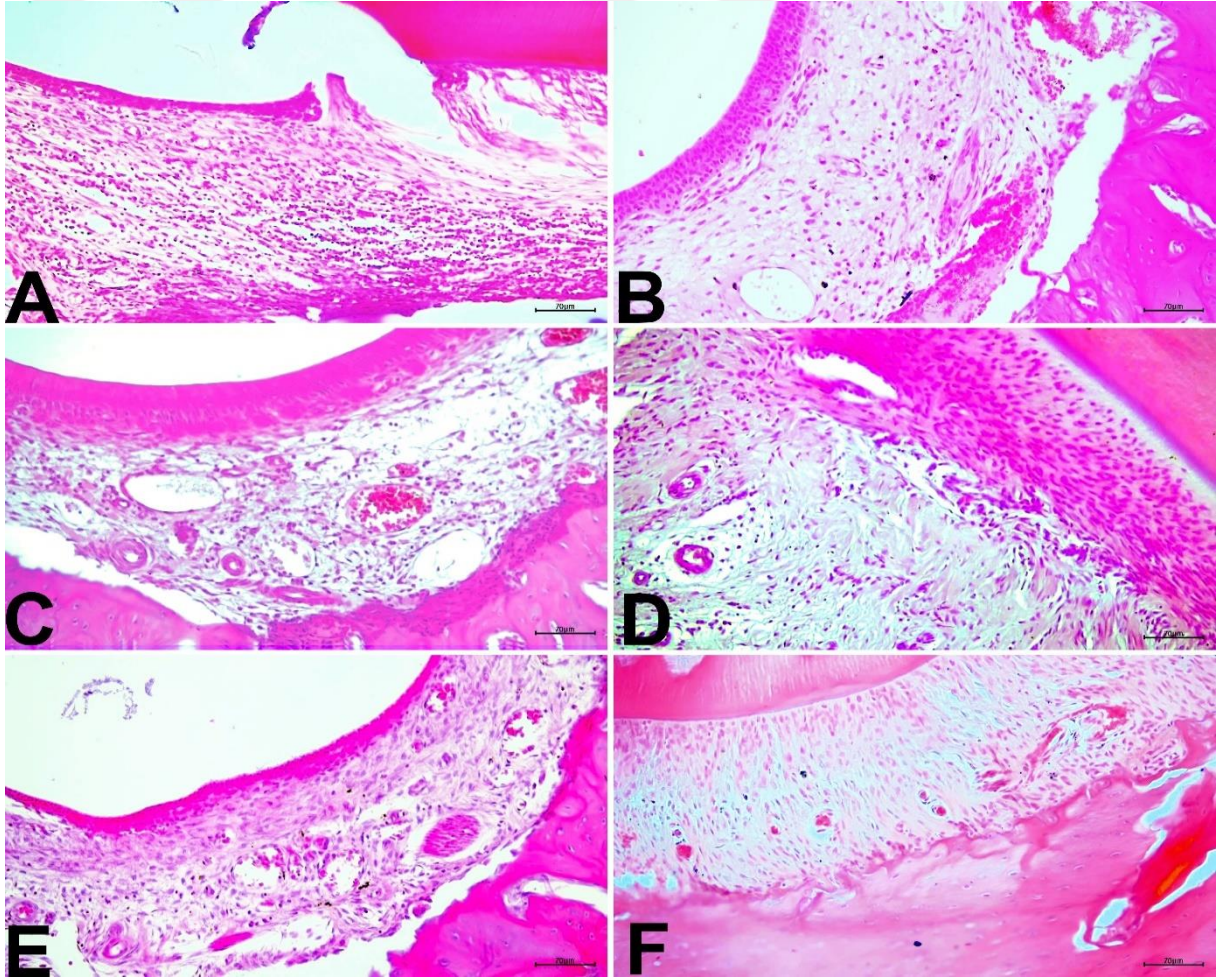
BRL Grubu: Periodontal dokularda çok hafif düzeyde inflamasyon ve hiperemi, alveolar kemikte ise rejenerasyon belirlendi (Şekil 4.6.D). K grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi. Masson's Trichrome boyamada şiddetli düzeyde periodontal dokuda fibrozis belirlendi (Şekil 4.7.D).

KHX Grubu: Periodontal dokularda çok hafif düzeyde inflamasyon, alveolar kemiklerde orta düzeyde rejenerasyon ve damarlarda çok hafif düzeyde hiperemi belirlendi (Şekil 4.6.E). Masson's Trichrome boyamada periodontal dokuda şiddetli düzeyde fibrozis belirlendi (Şekil 4.7.E). K grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi.

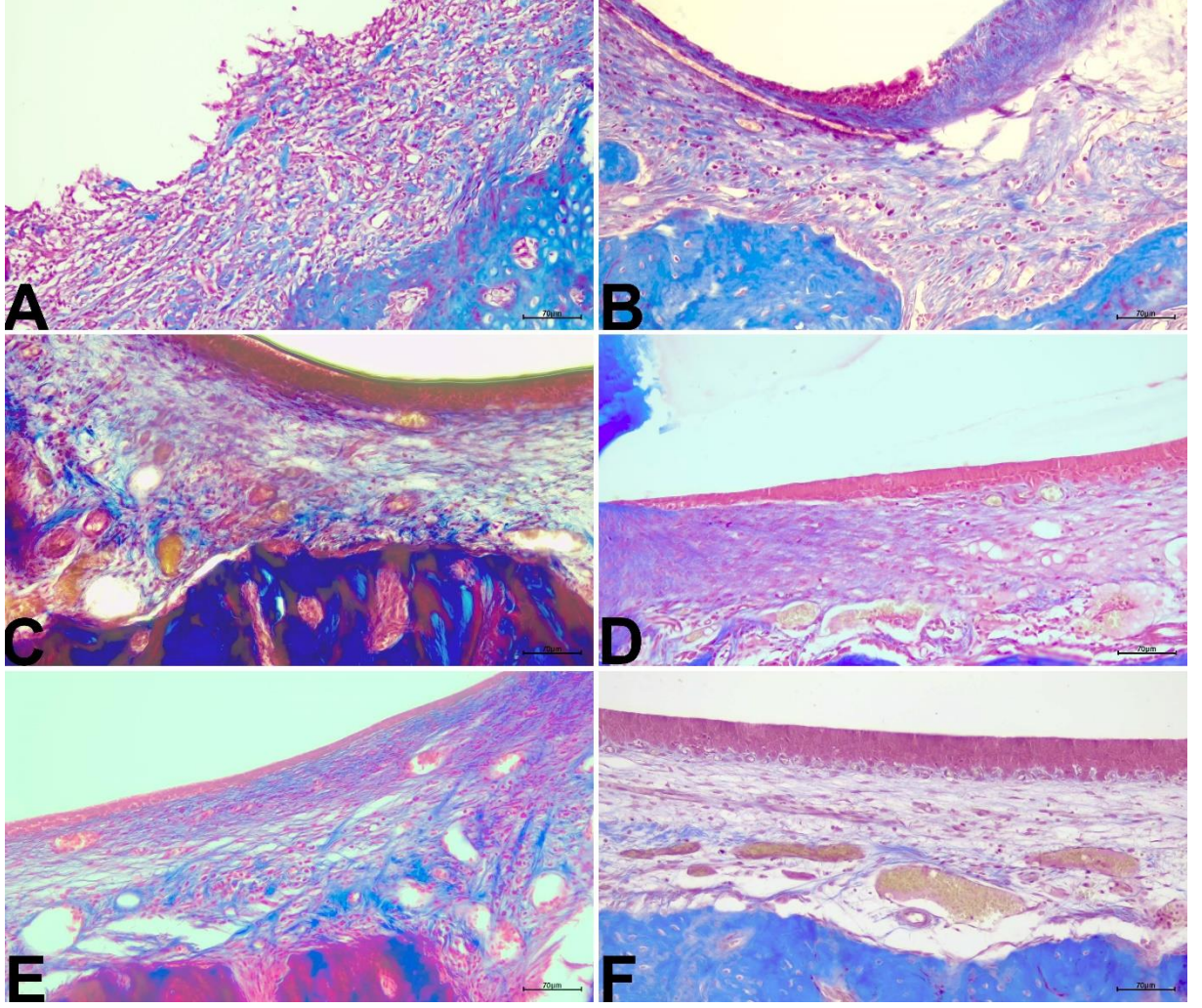
KHXL Grubu: Periodontal dokularda çok hafif düzeyde inflamasyon ve alveolar kemiklerde şiddetli rejenerasyon tespit edildi (Şekil 4.6.F). Masson's Trichrome boyamada şiddetli düzeyde periodontal dokuda fibrozisin olgunlaştığı belirlendi (Şekil 4.7.F). T₂₈'in histopatolojik bulguları Tablo 4.12'de özetlendi. K grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi.

Tablo 4.12. Deneyin T₂₈'deki periodontal dokuda gözlenen histopatolojik bulguların skorlanması

Grup	İnflamasyon	Bağlantı epitellerinde dejenerasyon	Alveolar kemikte rejenerasyon	Damarlarda hiperemi	Fibrozis (MT)
K	+++	++	+	++	+++
L	++	+	++	++	+++
BR	++	+	++	++	+++
BRL	+	-	+++	+	++++
KHX	+	-	+++	+	++++
KHXL	+	-	++++	-	++++



Şekil 4.6. Periodontal dokuların T₂₈'deki H&E kesitleri, A:K; Kontrol, B:L; Plasebo + LLLT, C:BR; Borik asit, D:BRL; Borik asit + LLLT, E:KHX; Klorheksidin, F:KHXL; Klorheksidin + LLLT H&E, Bar:70µ



Şekil 4.7. Periodontal dokuların T₂₈'deki MT kesitleri, A:K; Kontrol, B:L; Plasebo + LLLT, C:Br; Borik Asit, D:Brl; Borik Asit + LLLT, E:KHX; Klorheksidin, F:KHXL; Klorheksidin + LLLT, Bar:70µ

4.7. İmmünohistokimyasal Bulgular

4.7.1. Deneyin T₇'deki İmmünohistokimyasal Bulgular

K Grubu: Periodontal dokuda inflamatuvar hücrelerin sitoplazmasında, damar çevrelerinde intersitisyel aralıklarda şiddetli düzeyde TNF- α ekspresyonu (Şekil 4.8. A), alveoller kemikte osteoblastlarda çok şiddetli düzeyde RANKL ekspresyonu (Şekil 4.9. A), yıkılan alveolar doku bölgesinde osteoblastlarda ve kemik iliği hücrelerinde çok hafif düzeyde OPG ekspresyonu olduğu belirlendi (Şekil 4.10. A).

L Grubu: Periodontal dokuda inflamatuvar hücrelerin sitoplazmasında, damar çevrelerinde intersitisyel aralıklarda şiddetli düzeyde TNF- α ekspresyonu (Şekil 4.8. B), alveolar kemiklerde osteoblastlarda şiddetli düzeyde RANKL ekspresyonu (Şekil 4.9. B), yıkımlanan alveolar doku bölgesinde osteoblastlarda ve kemik iliği hücrelerinde çok hafif düzeyde OPG ekspresyonu olduğu tespit edildi (Şekil 4.10. B).

BR Grubu: Periodontal dokuda inflamatuvar hücrelerin sitoplazmasında, damar çevrelerinde şiddetli düzeyde TNF- α ekspresyonu (Şekil 4.8. C), periodontisin belirlendiği bölgelerde osteoblastlarda şiddetli düzeyde RANKL ekspresyonu (Şekil 4.9 C), yıkımlanan alveolar doku bölgesinde osteoblastlarda ve kemik iliği hücrelerinde hafif düzeyde OPG ekspresyonu görüldü (Şekil 4.10. C).

BRL Grubu: Periodontal dokuda inflamatuvar hücrelerin sitoplazmasında, damar çevrelerinde şiddetli düzeyde TNF- α ekspresyonu (Şekil 4.8. D), periodontisin belirlendiği bölgelerde osteoblastlarda şiddetli düzeyde RANKL ekspresyonu (Şekil 4.9.D), yıkımlanan alveolar doku bölgesinde osteoblastlarda ve kemik iliği hücrelerinde hafif düzeyde OPG ekspresyonu tespit edildi (Şekil 4.10. D).

KHX Grubu: Periodontal dokuda inflamatuvar hücrelerin sitoplazmasında, damar çevrelerinde şiddetli düzeyde TNF- α ekspresyonu (Şekil 4.8. E), periodontisin belirlendiği bölgelerde osteoblastlarda orta düzeyde RANKL ekspresyonu (Şekil 4.9. E), yıkımlanan alveolar doku bölgesinde osteoblastlarda ve kemik iliği hücrelerinde hafif düzeyde OPG ekspresyonu görüldü (Şekil 4.10 E).

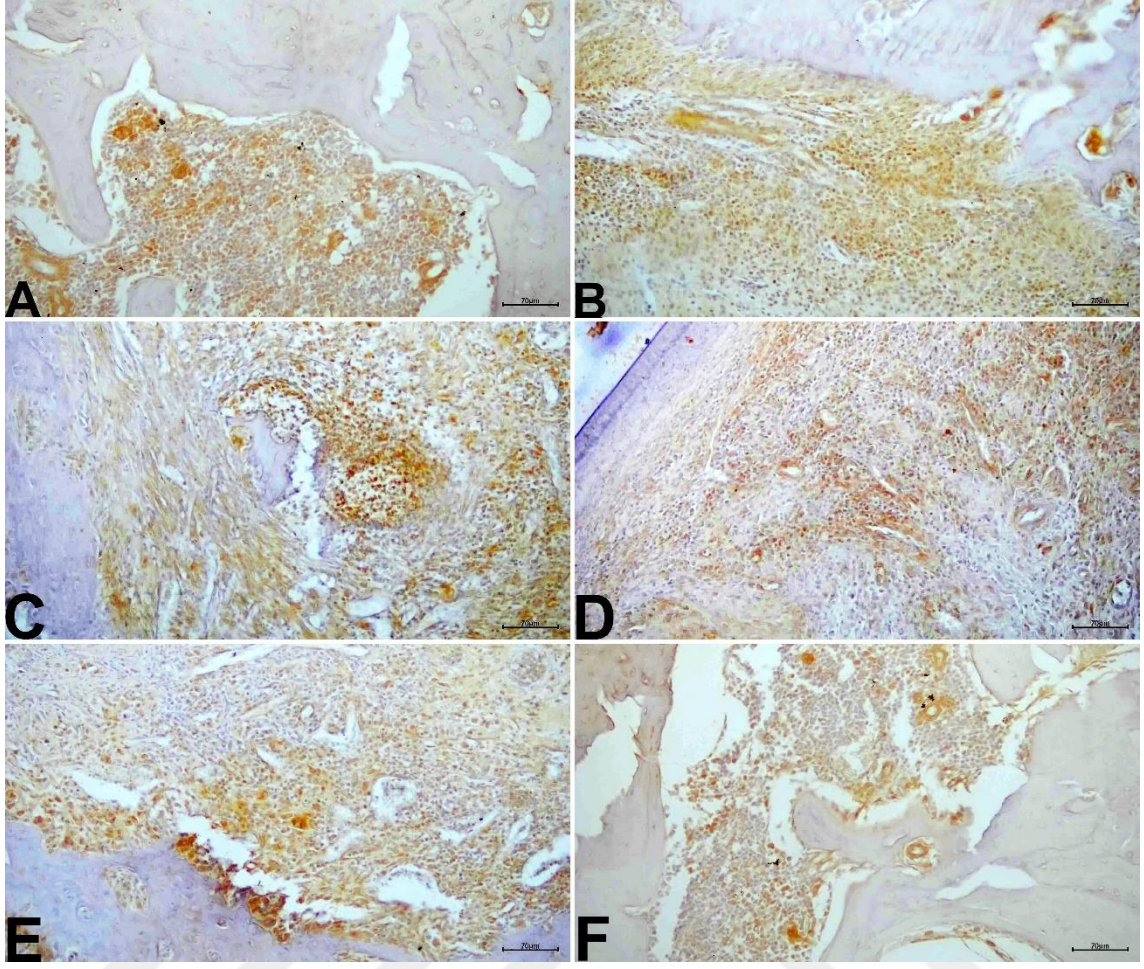
KHXL Grubu: Periodontal dokuda inflamatuvar hücrelerin sitoplazmasında, damar çevrelerinde çok şiddetli düzeyde TNF- α ekspresyonu (Şekil 4.8. F), periodontisin belirlendiği bölgelerde osteoblastlarda orta düzeyde RANKL ekspresyonu (Şekil 4.9. F), yıkımlanan alveolar doku bölgesinde osteoblastlarda ve kemik iliği hücrelerinde orta

düzeyde OPG ekspresyonu tespit edildi (Şekil 4.10. F). T₇'nin immünohistokimyasal bulguları Tablo 4.13'te özetlendi.

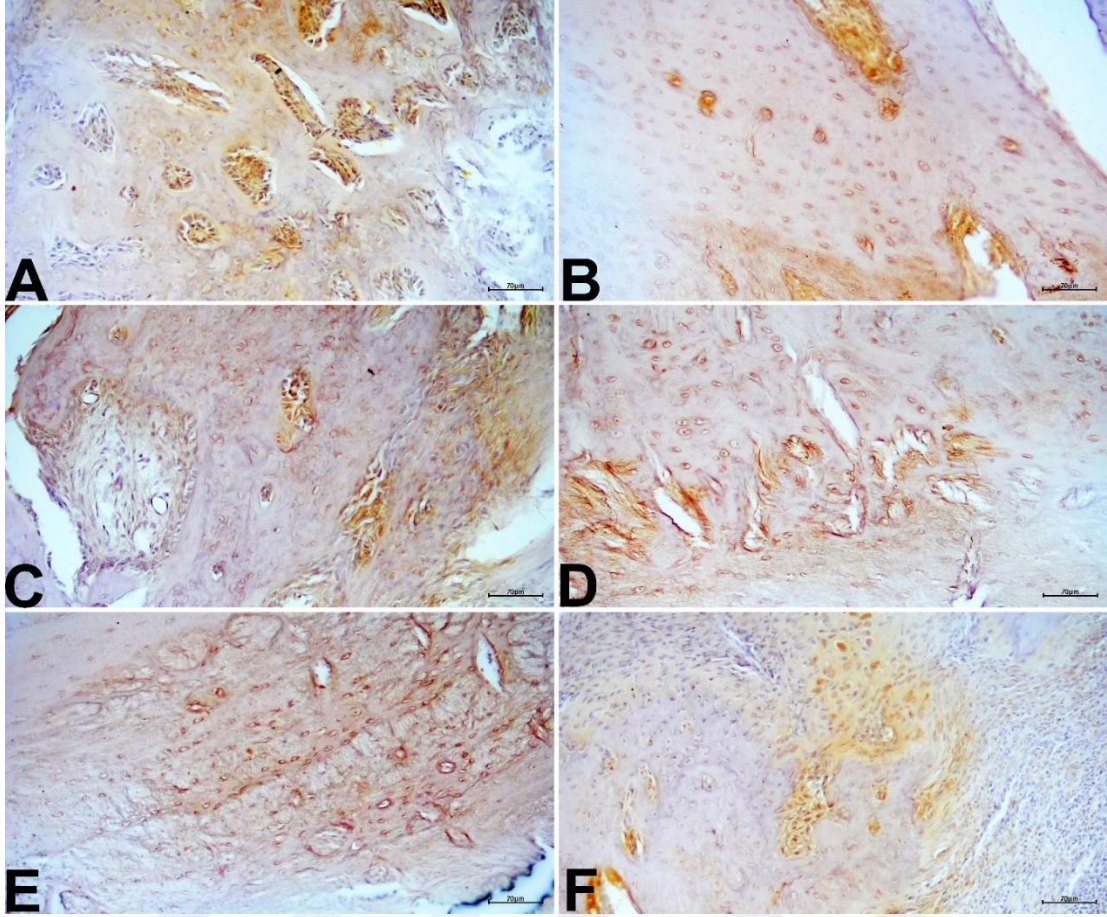
Tablo 4.13. Deneyin T₇'deki Periodontal Dokuda Gözlenen İmmünohistokimyasal Bulguları

Grup	TNF- α Ekspresyonu	RANKL Ekspresyonu	OPG Ekspresyonu
K	91.59 $\pm$ 2.16 ^a	108.55 $\pm$ 6.43 ^a	26.48 $\pm$ 0.84 ^a
L	87.12 $\pm$ 3.18 ^a	105.3 $\pm$ 7.87 ^a	27.12 $\pm$ 1.13 ^a
BR	84.59 $\pm$ 5.44 ^a	83.49 $\pm$ 5.19 ^b	39.43 $\pm$ 1.86 ^b
BRL	69.16 $\pm$ 3.15 ^b	81.57 $\pm$ 4.57 ^b	37.16 $\pm$ 2.19 ^b
KHX	67.18 $\pm$ 2.96 ^b	66.66 $\pm$ 3.69 ^c	40.66 $\pm$ 2.33 ^b
KHXL	59.16 $\pm$ 4.12 ^c	62.13 $\pm$ 2.87 ^c	57.12 $\pm$ 3 ^c

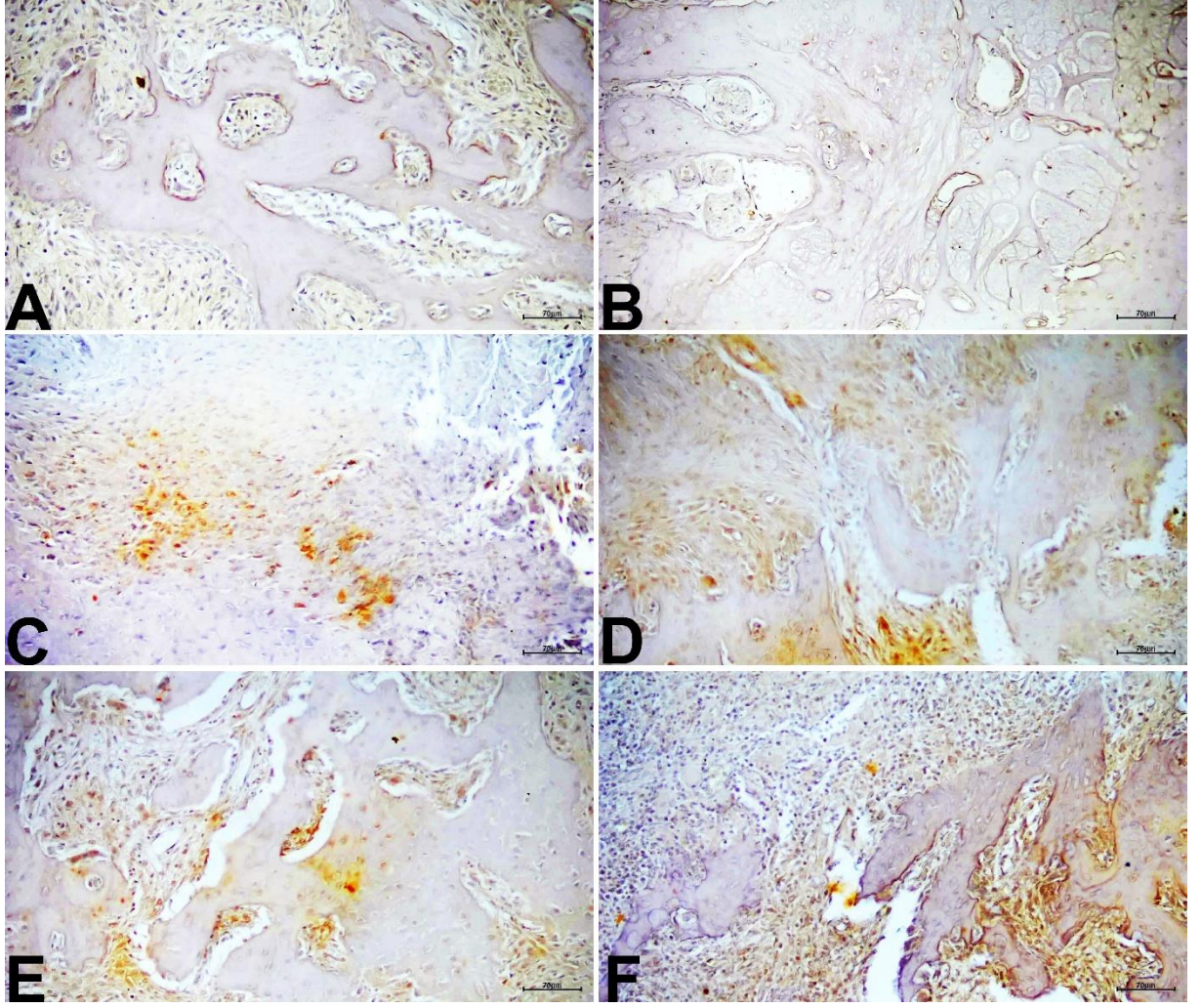
a,b,c; aynı sütunda yer alan farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farkı (p<0.05) ifade eder. A:K; Kontrol, B:L; Plasebo + LLLT, C:BR; Borik asit, D:BRL; Borik asit + LLLT, E:KHX; Klorheksidin, F:KHXL; Klorheksidin + LLLT



Şekil 4.8. Periodontal dokuların T7'deki TNF- α ekspresyonu, A:P; Kontrol, B:PL; Plasebo + LLLT, C:BR; Borik asit, D:BRL; Borik asit + LLLT, E:KHx; Klorheksidin, F:KHXL; Klorheksidin + LLLT, IHC-P Bar:70 μ



Şekil 4.9. Periodontal dokuların T₇'deki RANKL ekspresyonu, A:P; Kontrol, B:PL; Plasebo + LLLT, C:BR; Borik asit, D:BRL; Borik asit + LLLT, E:KHX; Klorheksidin, F:KHXL; Klorheksidin + LLLT, IHC-P Bar:70µ



Şekil 4.10. Periodontal dokuların T₇'deki OPG ekspresyonu, A:P; Kontrol, B:PL; Plasebo + LLLT, C:BR; Borik asit, D:BRL; Borik asit + LLLT, E:KH; Klorheksidin, F:KHXL; Klorheksidin + LLLT, IHC-P Bar:70µ

4.7.2. Deneyin T₁₄'ündeki İmmünohistokimyasal Bulgular

K Grubu: Peridontal bölgede inflamatuvar hücrelerde, damar çevrelerinde ve epitel yüzeylerde şiddetli düzeyde TNF- α ekspresyonu (Şekil 4.11 A), aynı bölgede osteoblastlarda şiddetli düzeyde RANKL ekspresyonu (Şekil 4.12. A), osteoblastlarda ve kemik iliği hücrelerinde hafif düzeyde OPG ekspresyonu görüldü (Şekil 4.13. A),

L Grubu: Peridontal bölgede inflamatuvar hücrelerde, damar çevrelerinde ve epitel yüzeylerde şiddetli düzeyde TNF- α ekspresyonu (Şekil 4.11. B), aynı bölgede osteoblastlarda şiddetli düzeyde RANKL ekspresyonu (Şekil 4.12. B), osteoblastlarda ve kemik iliği hücrelerinde hafif düzeyde OPG ekspresyonu gözlemlendi (Şekil 4.13. B).

BR Grubu: Peridontal bölgede inflamatuvar hücrelerde, damar çevrelerinde ve epitel yüzeylerde orta düzeyde TNF- α ekspresyonu (Şekil 4.11. C), aynı bölgede osteoblastlarda orta düzeyde RANKL ekspresyonu (Şekil 4.12. C), osteoblastlarda ve kemik iliği hücrelerinde orta düzeyde OPG ekspresyonu görüldü (Şekil 4.13. C).

BRL Grubu: Peridontal bölgede inflamatuvar hücrelerde, damar çevrelerinde ve epitel yüzeylerde orta düzeyde TNF- α ekspresyonu (Şekil 4.11. D), aynı bölgede osteoblastlarda orta düzeyde RANKL ekspresyonu (Şekil 4.12. D), osteoblastlarda ve kemik iliği hücrelerinde orta düzeyde OPG ekspresyonu tespit edildi (Şekil 4.13. D).

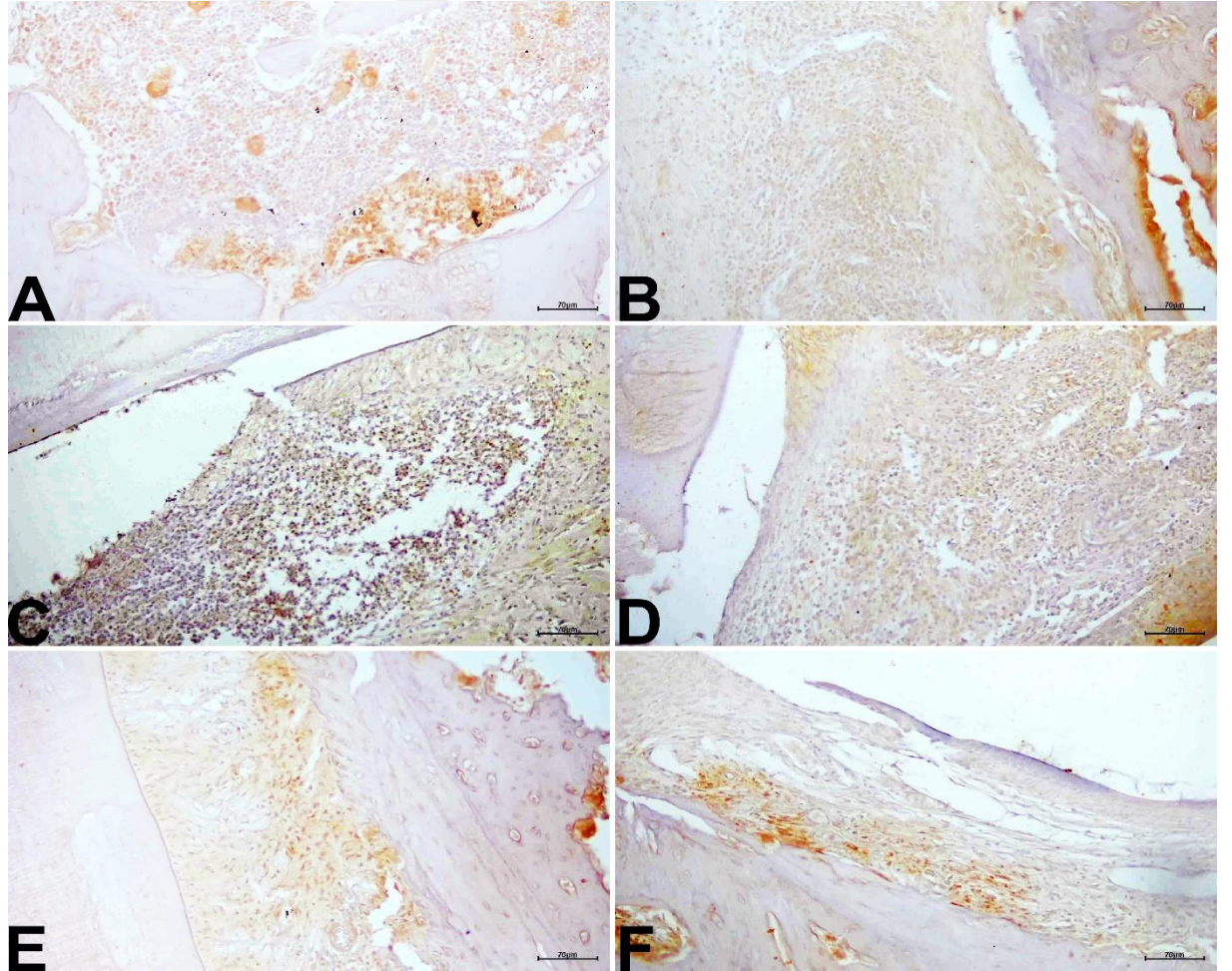
KHX Grubu: Peridontal bölgede inflamatuvar hücrelerde, damar çevrelerinde ve epitel yüzeylerde orta düzeyde TNF- α ekspresyonu (Şekil 4.11. E), aynı bölgede osteoblastlarda hafif düzeyde RANKL ekspresyonu (Şekil 4.12. E), osteoblastlarda ve kemik iliği hücrelerinde orta düzeyde OPG ekspresyonu belirlendi (Şekil 4.13. E).

KHXL Grubu: Peridontal bölgede inflamatuvar hücrelerde, damar çevrelerinde ve epitel yüzeylerde hafif düzeyde TNF- α ekspresyonu (Şekil 4.11. F), aynı bölgede osteoblastlarda hafif düzeyde RANKL ekspresyonu (Şekil 4.12. F), osteoblastlarda ve kemik iliği hücrelerinde şiddetli düzeyde OPG ekspresyonu görüldü (Şekil 4.13.F). T₁₄'ün immünohistokimyasal bulguları Tablo 4.14'te özetlendi.

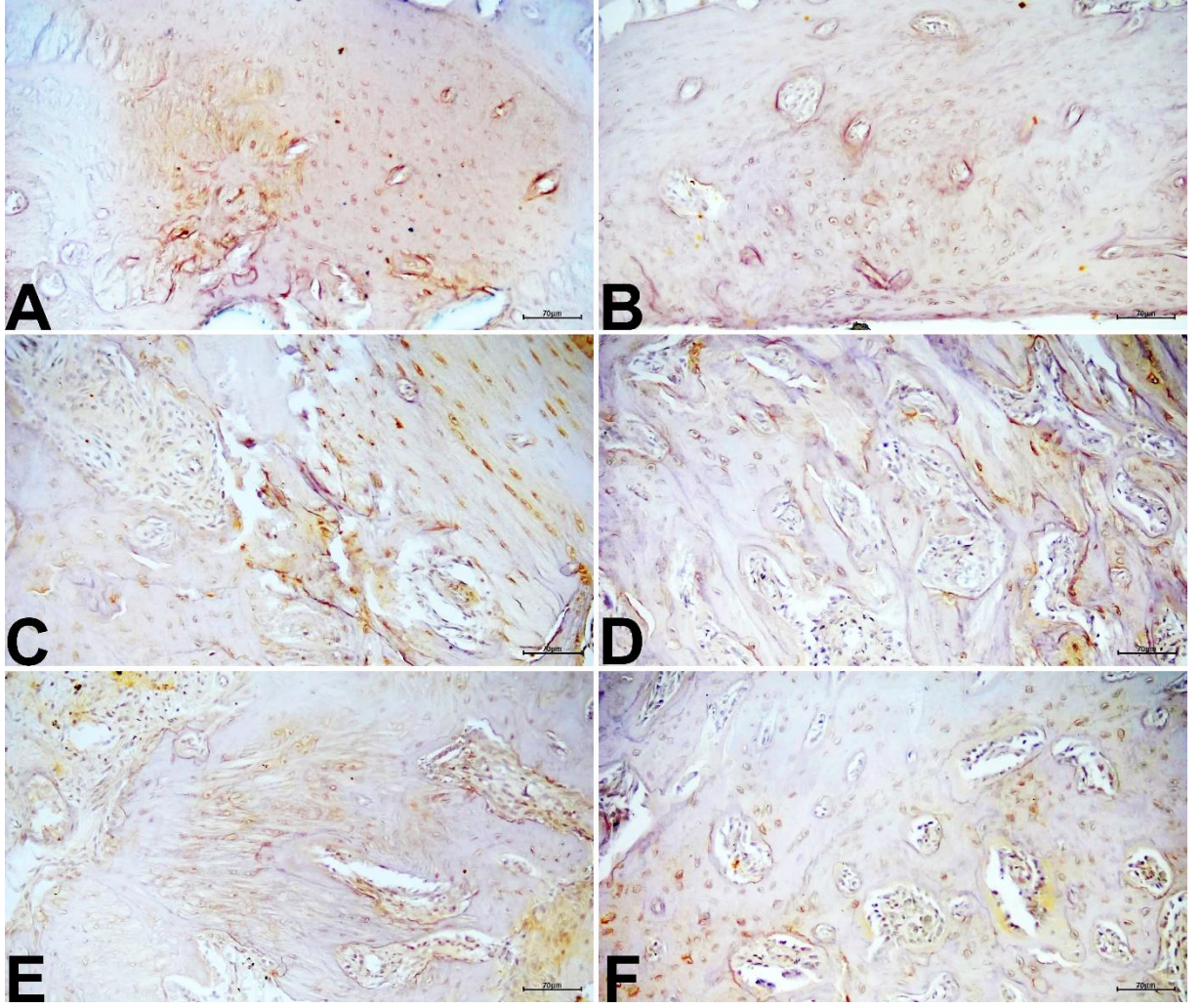
Tablo 4.14. Deneyin T₁₄'ünde Periodontal Dokuda Gözlenen İmmünohistokimyasal Bulgular ve İstatistiksel Analiz Sonuçları

Grup	TNF- α Ekspresyonu	RANKL Ekspresyonu	OPG Ekspresyonu
K	86.15 $\pm$ 4.61 ^a	87.15 $\pm$ 3.48 ^a	32.57 $\pm$ 1.66 ^a
L	84.12 $\pm$ 5.17 ^a	85.44 $\pm$ 5.12 ^a	31.63 $\pm$ 2.00 ^a
BR	63.59 $\pm$ 3.94 ^b	62.15 $\pm$ 2.66 ^b	58.49 $\pm$ 2.75 ^b
BRL	62.44 $\pm$ 4.86 ^b	59.48 $\pm$ 2.18 ^b	60.19 $\pm$ 2.39 ^b
KHX	63.00 $\pm$ 3.00 ^b	37.12 $\pm$ 1.84 ^c	59.13 $\pm$ 4.12 ^b
KHXL	41.17 $\pm$ 3.11 ^c	35.59 $\pm$ 2.13 ^c	74.49 $\pm$ 3.86 ^c

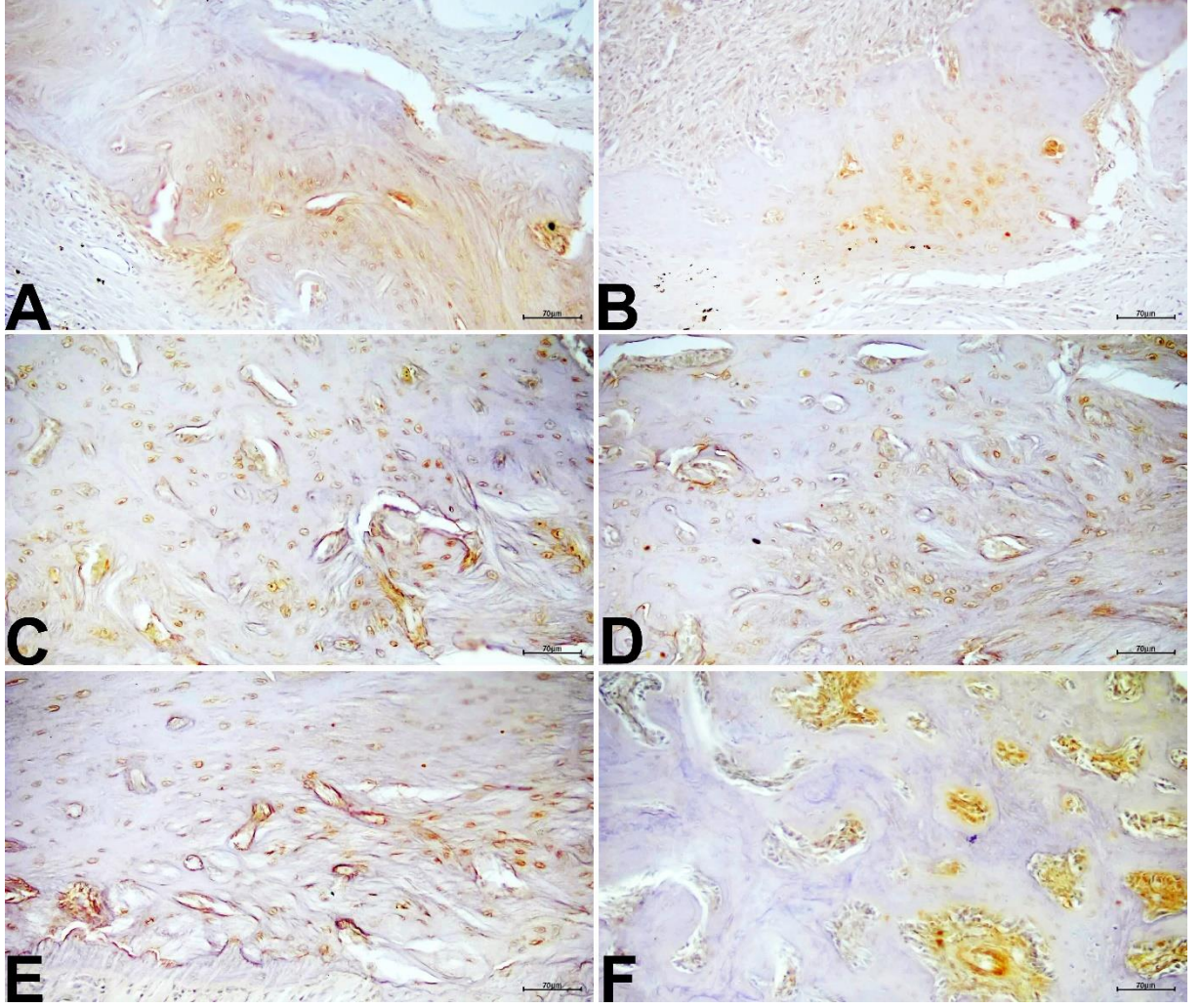
a,b,c; aynı sütunda yer alan farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farkı (p<0.05) ifade eder. A:K; Kontrol, B:L; Plasebo + LLLT, C:BR; Borik asit, D:BRL; Borik asit + LLLT, E:KHX; Klorheksidin, F:KHXL; Klorheksidin + LLLT



Şekil 4.11. Periodontal dokuların T₁₄'deki TNF α ekspresyonu, A:K; Kontrol, B:L; Plasebo + LLLT, C:BR; Borik asit, D:BRL; Borik asit + LLLT, E:KHX; Klorheksidin, F:KHXL; Klorheksidin + LLLT, IHC-P Bar:70 μ



Şekil 4.12. Periodontal dokuların T₁₄'deki RANKL ekspresyonu, A:K; Kontrol, B:L; Plasebo + LLLT, C:BR; Borik asit, D:BRL; Borik asit + LLLT, E:KHX; Klorheksidin, F:KHXL; Klorheksidin + LLLT, IHC-P Bar:70µ



Şekil 4.13. Periodontal dokuların T₁₄'deki OPG ekspresyonu, A:P; Kontrol, B:PL; Plasebo + LLLT, C:BR; Borik asit, D:BRL; Borik asit + LLLT, E:KH; Klorheksidin, F:KHXL; Klorheksidin + LLLT, IHC-P Bar:70µ

4.7.3. Deneyin T₂₈'indeki İmmünohistokimyasal Bulguları

Kontrol (K) Grubu: Peridontal bölgede inflamasyon hücre sitoplazmalarında, damar çevrelerinde orta düzeyde TNF- α ekspresyonu (Şekil 4.14. A), periodontitis bölgesinde osteoblastlarda şiddetli düzeyde RANKL ekspresyonu (Şekil 4.15. A), osteoblastlarda ve kemik iliği hücrelerinde orta düzeyde OPG ekspresyonu belirlendi (Şekil 4.16. A).

L Grubu: Peridontal bölgede inflamasyon hücre sitoplazmalarında, damar çevrelerinde hafif düzeyde TNF- α ekspresyonu (Şekil 4.14. B), periodontitis bölgesinde

osteoblastlarda şiddetli düzeyde RANKL ekspresyonu (Şekil 4.15. B), osteoblastlarda ve kemik iliği hücrelerinde orta düzeyde OPG ekspresyonu gözlemlendi (Şekil 4.16. B).

BR Grubu: Peridontal bölgede inflamasyon hücre sitoplazmalarında, damar çevrelerinde hafif düzeyde TNF- α ekspresyonu (Şekil 4.14. C), periodontitis bölgesinde osteoblastlarda orta düzeyde RANKL ekspresyonu (Şekil 4.15. C), osteoblastlarda ve kemik iliği hücrelerinde orta düzeyde OPG ekspresyonu görüldü (Şekil 4.16. C).

BRL Grubu: Peridontal bölgede inflamasyon hücre sitoplazmalarında, damar çevrelerinde çok hafif düzeyde TNF- α ekspresyonu (Şekil 4.14. D), periodontitis bölgesinde osteoblastlarda orta düzeyde RANKL ekspresyonu (Şekil 4.15. D), osteoblastlarda ve kemik iliği hücrelerinde şiddetli düzeyde OPG ekspresyonu tespit edildi (Şekil 4.16. D).

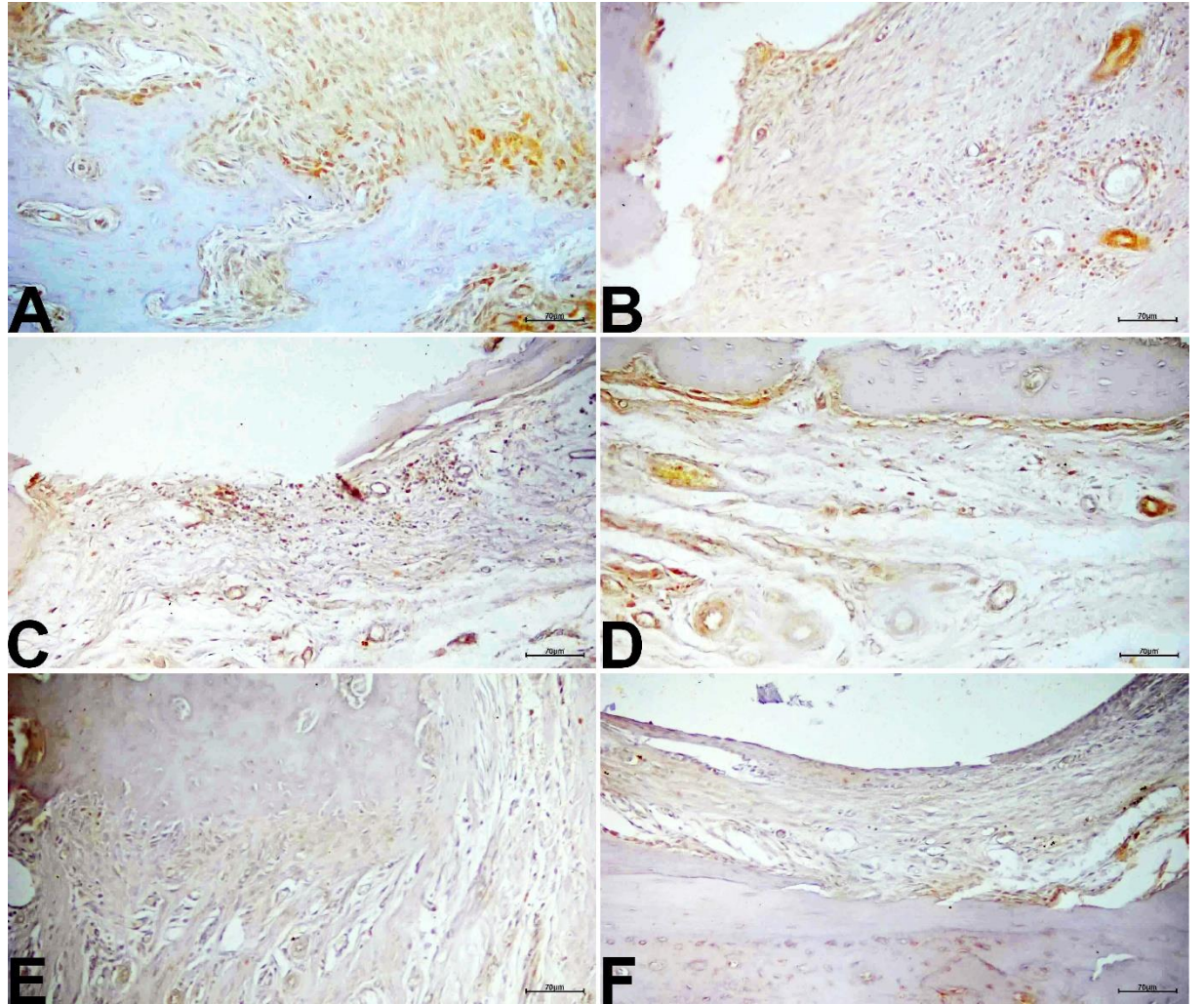
KHX Grubu: Peridontal bölgede inflamasyon hücre sitoplazmalarında, damar çevrelerinde çok hafif düzeyde TNF- α ekspresyonu (Şekil 4.14. E), periodontitis bölgesinde osteoblastlarda hafif düzeyde RANKL ekspresyonu (Şekil 4.15. E), osteoblastlarda ve kemik iliği hücrelerinde şiddetli düzeyde OPG ekspresyonu belirlendi (Şekil 4.16. E).

KHXL Grubu: Peridontal bölgede inflamasyon hücre sitoplazmalarında, damar çevrelerinde çok hafif düzeyde TNF- α ekspresyonu (Şekil 4.14. F), periodontitis bölgesinde osteoblastlarda çok hafif düzeyde RANKL ekspresyonu (Şekil 4.15. F), osteoblastlarda ve kemik iliği hücrelerinde çok şiddetli düzeyde OPG ekspresyonu belirlendi (Şekil 4.16. F). T₂₈'in immünohistokimyasal bulgular tablo 4.15'te özetlendi.

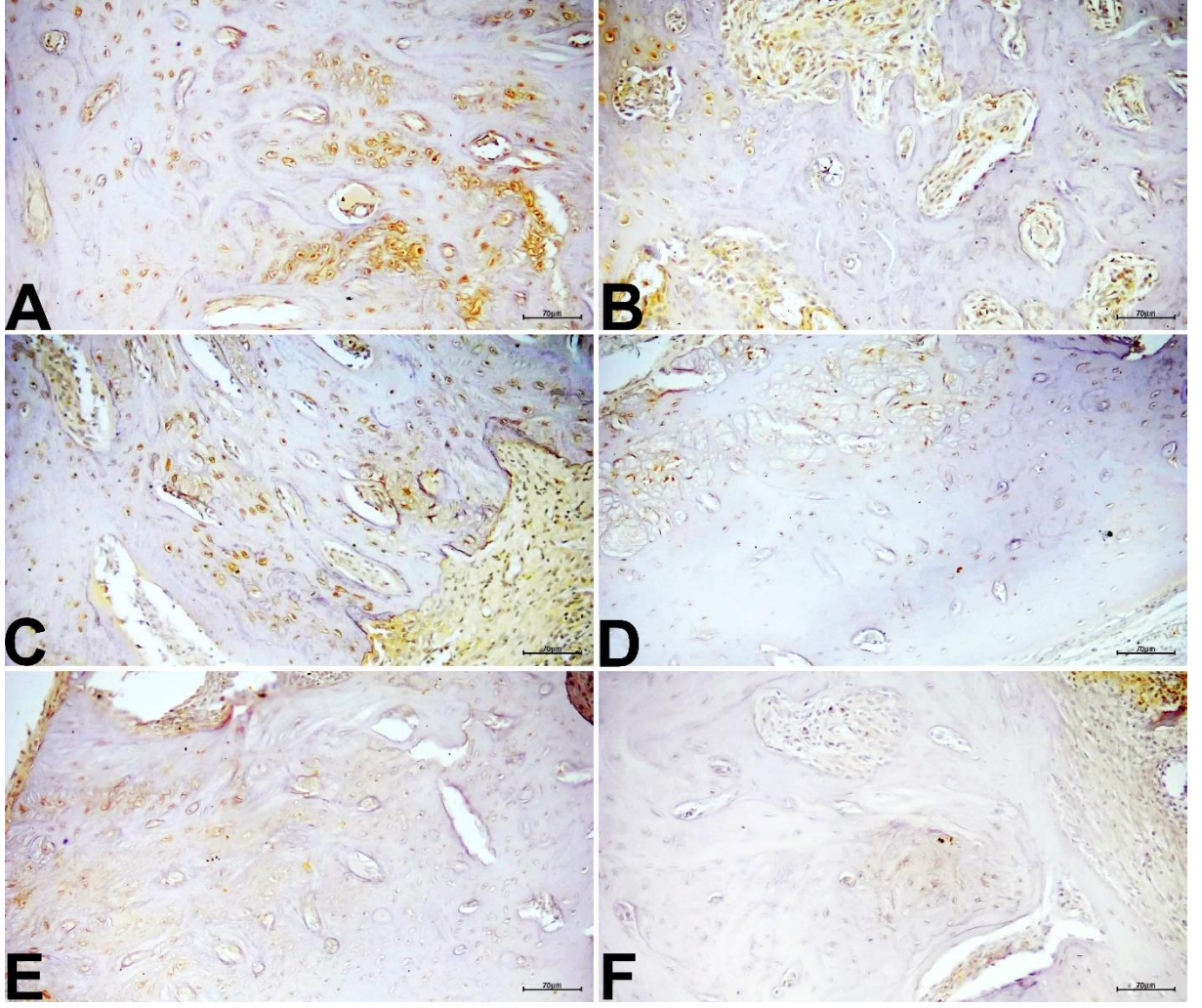
Tablo 4.15. T₂₈'deki Periodontal Dokuda Gözlenen İmmünohistokimyasal Bulgular ve İstatistiksel Analiz Sonuçları

Grup	TNF- α Ekspresyonu	RANKL Ekspresyonu	OPG Ekspresyonu
K	61.29 $\pm$ 3.51 ^a	63.59 $\pm$ 3.99 ^a	61.66 $\pm$ 3.97 ^a
L	57.16 $\pm$ 4.18 ^a	61.38 $\pm$ 4.12 ^a	62.38 $\pm$ 3.59 ^a
BR	37.23 $\pm$ 2.61 ^b	42.15 $\pm$ 2.89 ^b	65.9 $\pm$ 4.11 ^a
BRL	27.13 $\pm$ 1.03 ^c	40.28 $\pm$ 3.43 ^b	81.26 $\pm$ 3.44 ^b
KHX	27.49 $\pm$ 0.8 ^c	40.37 $\pm$ 3.6 ^b	83.49 $\pm$ 5.86 ^b
KHXL	25.69 $\pm$ 0.66 ^c	29.16 $\pm$ 1.23 ^c	106.38 $\pm$ 7.55 ^c

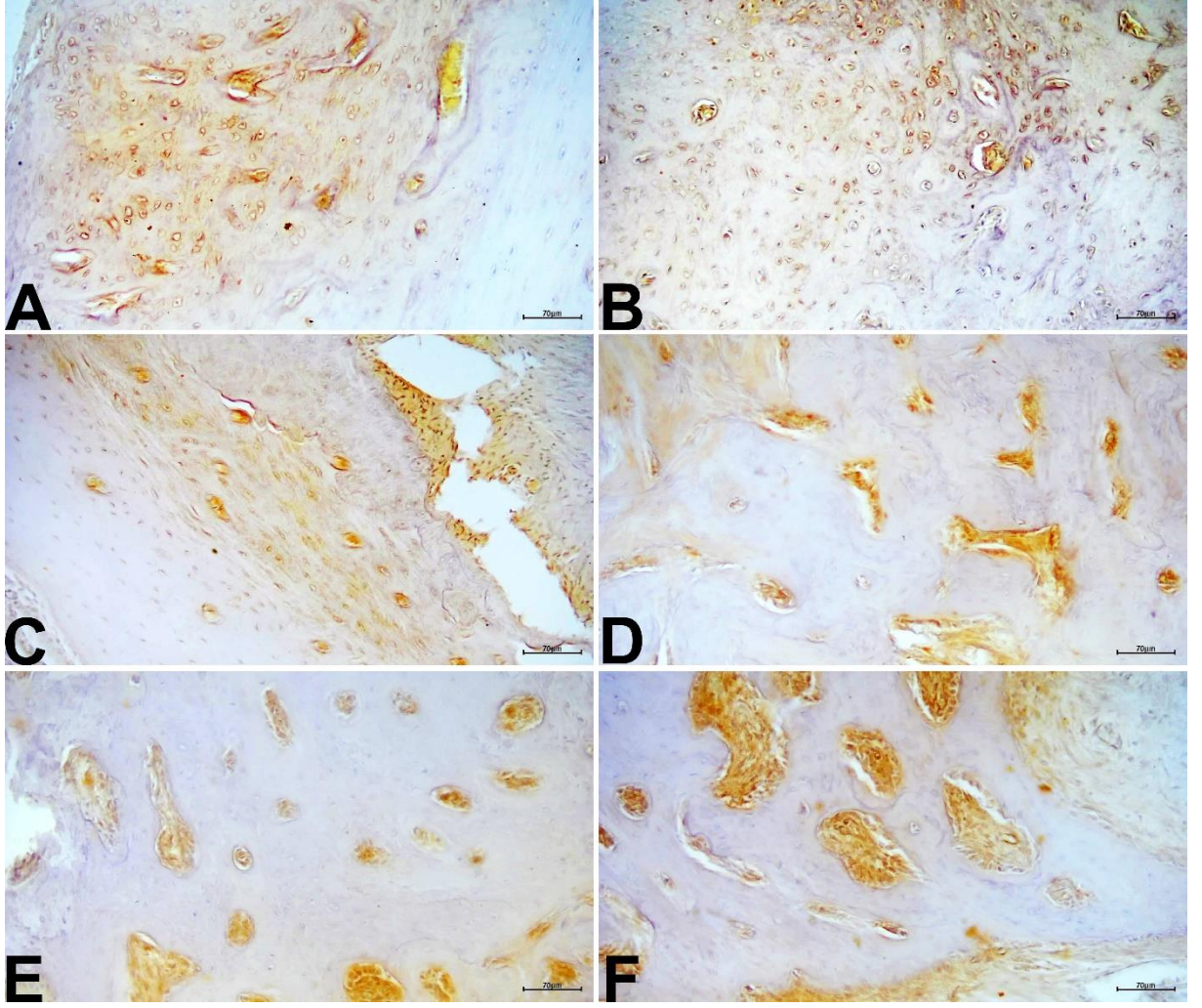
a,b,c; aynı sütunda yer alan farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farkı (p<0.05) ifade eder.



Şekil 4.14. Periodontal dokuların T₂₈'deki TNF- α ekspresyonu, A:P; Kontrol, B:PL; Plasebo + LLLT, C:BR; Borik asit, D:BRL; Borik asit + LLLT, E:KHX; Klorheksidin, F:KHXL; Klorheksidin + LLLT, IHC-P Bar:70 μ



Şekil 4.15. Periodontal dokuların T₂₈'deki RANKL ekspresyonu, A:P; Kontrol, B:PL; Plasebo + LLLT, C:BR; Borik asit, D:BRL; Borik asit + LLLT, E:KHX; Klorheksidin, F:KHXL; Klorheksidin + LLLT, IHC-P Bar:70µ



Şekil 4.16. Periodontal dokuların T₂₈'deki OPG ekspresyonu, A:P; Kontrol, B:PL; Plasebo + LLLT, C:BR; Borik asit, D:BRL; Borik asit + LLLT, E:KHx; Klorheksidin, F:KHXL; Klorheksidin + LLLT. OPG Ekspresyonu, IHC-P Bar:70µ

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, ratlarda deneysel olarak oluşturulan periodontitisin sağaltımında kullanılan KHX+LLLT ve BR+LLLT kombinasyonlarının klinik olarak gingival indeksi, sondama derinliği ve alveolar kemik kaybını azaltırken, alveolar kemik seviyesini arttırdığı belirlendi. Bunlara ilaveten aynı grupların periodontal hastalıklarda etkin rol oynayan sitokinleri (IL 1- β , IL-6, TNF- α ve RANKL) azaltırken, OPG'yi arttırdığı belirlendi. Histopatolojik incelemelerde ise KHX+LLLT ve BR+LLLT kombinasyonlarının endotel hücre, makrofaj, fibroblast ve osteoblastik aktivite artışına bağlı olarak periodontal dokuların iyileşmesinde ve alveolar kemik rejenerasyonunda önemli rol oynadığı belirlendi.

Bu deneysel çalışmada da deney hayvanı olarak rat tercih edildi. Deneysel periodontitis çalışmalarında en yaygın kullanılan türler ratlardır (Struillou ve ark., 2010). Büyük hayvanlar anatomi ve fizyoloji açısından insanlara benzerlik gösterdikleri için tercih edilmektedir, ancak etik hususlar bunların kullanımını sınırlamaktadır (Sun ve ark, 2023). Rat ve tavşan gibi küçük hayvanlar, ekonomik ve kullanışlıdır. Genellikle materyal testlerinin ilk aşamalarında kullanıldığı bilinmektedir (Sun ve ark, 2023). Bunun yanı sıra farklı genotip ve immünolojik durumlara sahip ratlar temin edilerek pek çok farklı çalışma modeli oluşturulabilir (Struillou ve ark., 2010). Ratlar deneysel araştırmalar için kabul görmüş hayvanlardır. Yetiştirme ve barındırma maliyetleri nispeten düşüktür, bu da istatistiksel analiz için yeterli sayıda hayvan kullanılarak çalışma yapılmasını mümkün kılar (Struillou ve ark., 2010).

Kronik hastalıklar hem erkeklerde hem de dişilerde görülebilmektedir, deneysel çalışmalarda tek bir cinsiyet kavramı bulunmamaktadır. Ancak yapılan çalışmalarda iyileşmeyi ve sonuçları etkileyecek hormonal farklılıkların oluşmaması ve çalışmanın standardizasyonu veya çalışma sonuçları üzerine hata paylarının minimize etmek

açısından tek cinsiyet örnekliğini savunmaktadır (King 2012). Ayrıca dişi ratlarda bulunan 17β-östradiol hormonu doku iyileşmesini hızlandırmaktadır (Rai ve ark., 2022). Bu bilgiler doğrultusunda, bir örneklik sağlanabilmesi ve hormanel etkilerden kaçınmak amacıyla bu çalışmada tüm hayvanlar erkek rat olarak tercih edildi.

Ratların molar bölgedeki periodontal anatomisi insanlara çok benzerlik gösterdiği için deneysel periodontitis modellerinde sıklıkla kullanılmaktadır (Oz ve ark., 2011). Ratlarda periodontal hastalıkların görülme sıklığı insanlardan daha azdır ve bu hastalık modeli patolojik bakterilerin aşılanması, karbonhidrattan zengin bir diyet verilmesi ve dişlerin etrafına ligatrlerin sabitlenmesi ile oluşturulabilir (İonel ve ark 2015). Literatürde deneysel periodontitis modeli olarak *Porphyromonas gingivalis* ile enfekte edilen ratlarda kemik kaybını gösteren kanıtlar bulunmaktadır (Oz ve ark., 2011). Periodontitisin en yaygın deneysel modeli "ligatür" modelidir (İonel ve ark 2015). Kemirgenler üzerinde yapılan çalışmalarda, molar dişlerin etrafındaki gingival sulkusa ligatürler yerleştirilerek ve biyofilm birikimi artırılarak, buna ek olarak gingival epitel bozularak, osteoklastogenez ve kemik kaybı şiddetlendirilerek periodontal hastalık oluşturulduğu bildirilmiştir (Oz ve ark., 2011). Yapılan bir çalışmada, ratlar üzerinde deney yapmanın karmaşıklığı nedeniyle, ikinci molar dişin etrafına değil, santral insisiv dişin etrafına pamuk iplik bağlanması ile oluşturulan ve yaygın kullanılan modele yakın bir modifikasyonu önerilmiştir (İonel ve ark 2015). Bu sebeplerden dolayı çalışmamızda mandibular santral insisiv dişe uygulanan ligatür kaynaklı periodontitis modeli tercih edildi.

Kronik periodontitis tanısı çoğunlukla klinik ataçman seviyesi, sondalamada kanama, PPD ve radyografik bulguları içeren bir dizi klinik ölçüme dayanmaktadır (Kinane ve ark., 2017). Bununla birlikte, doğru bir teşhis (belirli bölgelerde ve hastanın genelinde), diş başına (etkilenmiş olsun ya da olmasın) altı noktada birden fazla

parametrenin (sondalamada kanama, PPD ve CAL dahil) kaydedilmesini gerektirir ve bu da muayene eden kişinin uzmanlığına da bağlı olan zahmetli bir süreçtir. Ayrıca, hastalığın seyrini izlemek için bu sürecin düzenli olarak tekrarlanması gerektiği de vurgulanmıştır (Kinane ve ark., 2017). CAL'ın hesaplanması bazı durumlarda zor olduğu ve mevcut CAL, hastalığın seyri hakkında herhangi bir fikir vermediği bildirilmiştir (Wolf ve ark., 2011). Bunun yanı sıra pek çok çalışmada PPD ölçümü hastalığın şiddetini ve seyrini belirlemede tercih edilmiştir (Banerjee ve ark., 2019, Mitrut ve ark 2021). Bu çalışmada da periodontal dokuların iyileşmesini değerlendirmede rutin tanı metotlarından biri olan PPD ölçümlerinden yararlanıldı.

Periodontal hastalığa neden olan mikrobiyal plak subgingival alanda kolonize oldukça konağın inflamatuvar yanıtında bir artış olur ve enfekte bölgelerin gingival dokusunda inflamasyon görülür (Wolf ve ark., 2011). Diş hekimliğinde gingivitisin şiddetini değerlendirmek için çok sayıda indeks geliştirmiştir (Tobias ve ark., 2020). Bu indeksler şu kriterlerden bir veya daha fazlasına dayanmaktadır; gingivanın renklenmesi (kızarıklık), gingivanın hatları, kanama varlığı ve damarlaşma (Kinane ve ark., 2017; Tobias ve ark., 2020). Geliştirilen indekslerin çoğunda, gingivanın sağlık durumunu değerlendirmek ve bir derecelendirmeye ulaşmak için hem görsel hem de invaziv ölçümlerin yapılması (diş etlerinin aletlerle sondalanması) gerektiği bildirilmiştir (Tobias ve ark., 2020). Çalışmamızda da periodontitisin hangi aşamada olduğunu, kanama ve dokunun inflamasyonunu belirlemek için gingival dokuların klinik değerlendirmesi amacıyla Wolf Gingival İndeksinden yararlanıldı.

Paradoksal olarak, SRP sonrası diş taşı kalıntılarının en çok, kolay erişilebilir bir bölge olan mine-sement birleşim alanı olduğu bildirilmiştir (Satheesh ve ark., 2011). Bugüne kadar, SRP için kullanılan hiçbir spesifik alet, manuel, ultrasonik/sonik enstrümantasyon veya lazerler hem biyofilm hem de diş taşının uzaklaştırılması için

tutarlı bir üstünlük göstermemiştir (Cobb ve ark., 2021). Bu nedenle çalışmamızda SRP işlemi hem manuel hem de ultrasonik el aletlerinin birlikte kullanımı ile uygulandı.

Birçok tanı metodu tek başına hastalığın teşhisi ve prognozu hakkında yeterli bilgi vermemekte ve ek tanı araçları ile doğrulanmaya ihtiyaç duymaktadır. Periodontitisin seyrini ve uygulanan tedavi protokollerinin etkinliğinin ortaya koyulmasında sitokinler sıklıkla tercih edilmekte ve dokulardaki proinflamatuvar yanıtın kantitatif olarak değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (Wolf ve ark., 2011). Diagnostik testler, klinik bulgulardan elde edilemeyen bilgileri sağlamak için ek olarak kullanılır. Bu testler arasında dokunun mikroskopik değerlendirmesi (biyopsi), hastalık belirteçleri için vücut sıvılarının değerlendirilmesi ve görüntüleme çalışmaları yer alır (Wolf ve ark., 2011). Tükürükteki biyobelirteçlerin saptanması geliştikçe, bu biyolojik sıvı periodontal tanının önemli bir parçası haline gelebilir. Tükürük bazlı tanı testleri dişe veya bölgeye özgü bilgi vermediği, bunun yerine hastaya çeşitli şekillerde kullanılabilecek ölçütler sunabileceği bildirilmiştir (Wolf ve ark., 2011) Bu nedenlerle çalışmamızda biyokimyasal analizler tükürük veya CGF yerine, gingival doku örnekleri üzerinden araştırıldı.

Yapılan araştırmalarda termografinin pek çok inflamasyonlu durumu belirlemede etkin bir şekilde kullanılabileceği ortaya konmuştur (Okur ve ark 2023, Yanmaz 2018, Yiğitarıslan ve ark., 2023). Termografinin köpeklerde gingivitisin tespitinde objektif, güvenilir ve tekrarlanabilir bir yöntem olduğu da bildirilmiştir (Yiğitarıslan ve ark., 2023). Subgingival sıcaklığın doğasında var olan birkaç dezavantajın üstesinden gelmek için gingival yüzey sıcaklığı ölçümleri de yapılabilmektedir. (Gunupati ve ark., 2019). Bu çalışmada periodontal dokularındaki yangıyı ortaya koymak amacıyla termografiden yararlanıldı.

Klinik parametrelerin, hastalık tanısı için en iyi ölçütler olduğu ancak yalnızca hastalığın mevcut durumunu ve şiddetini değerlendirmek için kullanılabileceği

bildirilmiştir (Kinane ve ark., 2017). Bu testlerin düşük duyarlılığı ve yetersiz pozitif öngörme değeri nedeniyle gelecekteki hastalık aktivitesi hakkında kesin bilgiler veremeyeceği de aktarılmıştır (Kinane ve ark., 2017). Periodontal doku kaybının derecesini mobilitateye ek olarak radyografik ve PPD ışığında yorumlamanın önemli olduğu vurgulanmıştır (Niemiec 2013). Radyografiler periodontal muayenenin temel bir bileşeni olarak kabul edilmiş ve periodontal hastalılarda vazgeçilmez bir tanı koyma aracı olarak tanımlanmıştır (Wolf ve ark., 2011). Radyografilerin, kök yüzeyi ve kalan kemik desteği gibi klinik muayene ile elde edilemeyen konularda periodontal tedaviye karar vermede önemli bilgiler sağlayabildiği unutulmamalıdır (Corbet ve ark., 2009). Tedavi edilmeyen dental hastalıklar osteolize yol açarak zamanla diş kaybına neden olabileceği ve diş kaybının ise geri dönüşümsüz alveolar kemik rezorpsiyonu ile sonuçlanabileceği bildirilmiştir (Bodic ve ark., 2005). Periodontal ataçmanın kaybına neden olan bazı hastalıklardan etkilenen bir hastaya tanı koymada ve tedavi planını oluşturmada radyografilerin klinik muayeneyi desteklediği genel olarak kabul edilmektedir. Ayrıca alınan radyografilerin klinik olarak belirgin periodontal hastalık durumlarında bir dizi önemli bulguyu ortaya çıkarılabildiği de belirtilmiştir (Corbet ve ark., 2009). Mol ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada anterior dişlerdeki horizontal kemik kaybı için elde edilen CBCT görüntülerinin tanısal hassasiyetinin düşük olduğu belirlenmiştir (Mol ve ark., 2008). Hem kemik kaybının az tahmin edilmesi hem de anterior maksilladaki kret yüksekliği ölçümlerinin doğruluğunun düşük olması, bu bölgede bulunan kortikal kemiğin çok ince olmasına ve CBCT cihazı tarafından üretilen görüntülerin netliğinin düşük olmasına dayandırılmıştır (Mol ve ark., 2008). Görüntüleme protokol parametrelerindeki farklılıkların CBCT ölçümlerinin tekrarlanabilirliğini ve güvenilirliğini etkileyebileceği de bildirmiştir (Choi ve ark., 2018). Bu nedenlerle

çalışmamızda alveolar kemik kaybının değerlendirilmesi için direkt radyografiden yararlanıldı.

Biyomarkerların, bir patolojinin başlangıcı veya gelişimi ile ilişkili olabilen, yüksek prognostik ve öngörüselle değere sahip biyolojik göstergeler olduğu bildirilmiştir (Cafiero ve ark., 2021). En önemli sağıaltım maddesinin, periodontal biyomarkerların kullanımıyla, periodontal doku lezyonlarının henüz klinik olarak tespit edilemediğı çok erken aşamada "yakalayabilmesi" ve sonuç olarak, periodontal lezyonlar oluşmadan önce durdurmak için hastalığı erken tedavi edebilmek olduğu bildirilmiştir (Cafiero ve ark., 2021). Periodontal hastalıkların benzersiz fizyolojik yönlerini değerlendirmek ve tanıya yardımcı olması amacıyla biyomarkerlardan faydalanmak gerekebilir, bu da biyomarkerların bileşimindeki kalitatif değışikliklerin tanısalla ve terapötik öneme sahip olabileceğı bildirilmiştir (Gomes ve ark., 2016). Bu bilgiler ışığında yaptığımız çalışmada periodontal hastalığın seyrini araştırılmak için proinfamatuar sitokinden IL-1 β , IL-6 ve TNF- α 'nın biyokimyasal olarak doku düzeyinde incelendi.

Osteoklastik aktivitede birçok madde (IL-1, IL-6, TNF- α), fibroblastlar, plazma hücreleri ve T lenfositler rol almaktadır. RANKL osteoklastik farklılaşmayı ve osteoklast apoptozunun inhibisyonunu teşvik etmektedir. RANKL, Paratiroid hormon ve IL-1 tarafından yeniden düzenlenir (Cafiero ve ark., 2021). OPG fibroblastlar tarafından üretilir ve RANK için yanlış bir hedef oluşturur ve osteoklastik aktivasyonu inhibe ettiğı bildirilmiştir (Yasuda, 2021). RANK/OPG/RANKL sisteminin gingival dokuda ve tükürükte tespit edilebildiğı öne sürülmüştür (Cafiero ve ark., 2021). OPG proteininin kemiğı saran hücreler tarafından salgılandığı, RANKL'ın doğal engelleyicisi olduğu da ortaya konmuştur (Cafiero ve ark., 2021). Kemiğın yeniden şekillenmesini dengelemek için RANKL osteoblastlar, fibroblastlar, kemik iliğı stromal hücreleri ve aktive T ve B hücreleri tarafından salgılandığı da bildirilmiştir (Boyle ve ark., 2003) RANKL,

preosteoklastların yüzeyindeki RANK'a bağlanarak onları osteoklastlarda harekete geçirir. RANKL, OPG tarafından düzenlenmektedir (Cafiero ve ark., 2021). Çalışmamızda alveolar kemik remodelinginin önemli belirteçleri olan OPG ve RANKL, gingival doku düzeyinde biyokimyasal olarak incelendi.

Dentinogingival bileşkenin doğası çok heterojendir. Hemidesmozomların bazal lamina yoluyla diş yüzeyindeki hücrelere bağlandığı; birleşke epiteli içinde, esas olarak desmozomlar (makula aderens) yoluyla hücreden hücreye bağlanma sağladığı ve bir bazal membran yoluyla çevredeki gingival bağ dokuya tutunduğu bildirilmiştir (Bosshardt 2018). Bu karmaşık denitogingival bileşkenin bilinmesi, cep oluşumunun başlamasının anlaşılmasında kilit öneme sahiptir (Bosshardt 2018). Bu karmaşık yapılarda meydana gelen fizyo-patolojik değişimleri ve sağıltım tekniklerinin değeriendirilmesi için dokular histopatolojik olarak incelendi.

Periodontal tedavinin amacı, diş taşı kalıntılarının yanı sıra bağı ve serbest bakteriyel biyofilmlerin uzaklaştırılmasıdır (Cobb 2002). İnsanlarda SRP tedavisinden 3 ay sonra genellikle hem PPD hem de CAL'ın iyileştiğı bildirilmiştir (Goodson ve ark., 2012). Bu çalışmada periodontal hastalıkların tedavi protokellerinde en temel prosedür olan SRP işlemleri yapıldı.

Derin periodontal ceplerde veya çok köklü dişlerle ilişkili bölgelerde (Tomasi ve ark., 2007), SRP'nin tek başına her zaman cebin kapanmasını (özellikle PPD 4 mm'den küçük ise) sağlamadığı bildirilmiştir. Mekanik enstrümantasyon yoluyla patojenik supra/subgingival biyofilmleri azaltmayı amaçlayan ve cerrahi olmayan periodontal tedavinin derin ceplerde sınırlı etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (Oda ve ark., 2004). Sistematiğ inçelemeler, klinik periodontal parametrelerde iyileşme olduğunu göstermiş olsa da (Oda ve ark., 2004), SRP'nin özellikle derin periodontal ceplerde patojenleri tamamen ortadan kaldıramadığı (Mombelli ve ark., 2000) ve kronik periodontitisli

hastalarda rol oynayan tüm periodontal patojenleri yok etmediği bildirilmiştir (Isola ve ark., 2018). Cerrahi olmayan periodontal tedavinin etkinliğini artırmak için, kök yüzeylerinin daha iyi dekontaminasyonunu sağlamak amacıyla antibiyotik, antiseptik veya fotodinamik terapi kullanımı gibi yardımcı tedavilerin kullanımı önerilmiştir (Martin-Cabezas ve ark., 2016). Bu nedenlerle SRP'ye ek olarak subgingival bölgeye uygulanacak ilaçların istenen sürelerde periodontal cep içerisinde kalması ve bölgenin antisepsisinin sağlanması için jeller subgingival irrigasyon tekniği uygulandı.

Aerobik ve anaerobik oral patojenlerin geniş bir spektrumuna etkili olan KHX, insan bağışıklık sistemi tarafından iyi tolere edilebilir ve KHX'e karşı direnç oluşmadığı bilinmektedir (Dorri ve ark., 2012). KHX, bakteriyel kolonizasyonun önlenmesi ve buna bağlı olarak çekim sonrası soket iyileşmesinin arttırılması için kullanılan en yaygın antimikrobiyal ajandır (Dorri ve ark., 2012). Çalışmalar KHX'in, dental plak ve gingivitisin kontrolünde, ağız yaralarının iyileştirilmesinde ve diş çürükleri ile alveolar osteitin önlenmesindeki etkinliğini göstermiştir (Dorri ve ark., 2012). Ancak tüm çalışmalar KHX'in ağızda yara iyileşmesinin arttırılmasındaki etkinliğini desteklememektedir (Dorri ve ark., 2012). Yapılan bir çalışmada KHX'in ratlarda granülasyon dokusu oluşumunu geciktirebileceği bildirilmiştir (Dorri ve ark., 2012). Benzer şekilde, cerrahi sonrası yüksek konsantrasyonlarda KHX kullanımının (%0,5'ten yüksek) ratlarda yara iyileşmesini geciktirdiği belirtmiştir (Dorri ve ark., 2012). Ayrıca, *in vitro* bir çalışmanın sonuçları, yüksek konsantrasyonlarda KHX'in insan hücreleri üzerinde sitotoksik etkileri olabileceğini göstermiştir (Rajabalian ve ark., 2009) Buna ek olarak çalışmalarda KHX için istenmeyen tat, diş ve restorasyonlarda renk değişikliği, hafif gastrik komplikasyonlar, ağız kuruluğu ve yaygın ağız ülserasyonu gibi yan etkiler bildirilmiştir (Dorri ve ark., 2012). Giannelli ve arkadaşları KHX'in osteoblastik, endotelial ve fibroblastik hücre hatları üzerindeki *in vitro* sitotoksitesini araştırmıştır.

Yüksek konsantrasyondaki KHX çözeltilerinin konjunktiva ve diğer hassas dokularda tahrişe neden olabileceği öngörülmüştür (Giannelli ve ark., 2008). Ancak gözlenen bu yan etkilerin doğrudan KHX konsantrasyonu ve kullanım süresi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Dorri ve ark., 2012). Bu verilerden hareketle çalışmamızda klinik olarak yaygın kullanımı kabul görmüş ve düşük konsantrasyondaki % 0.2'lik KHX tercih edildi.

Borun antimikrobiyal, antiinflamatuvar ve bağışıklık sistemi üzerine etkileri önceki çalışmalar ile ortaya konmuştur (Banerjee ve ark., 2019; Luan ve ark., 2008). İnce ve arkadaşları ise borik asidin bir antioksidan ajan olan glutasyon ve analogunu artırmasının yanı sıra, reaktif oksijen türlerinin diğer nötralize edici ajanlarını teşvik ederek oksidatif hasarı önlediğini bildirmişlerdir (İnce ve ark., 2010). BR'nin %0.75'lik konsantrasyonunun HGF ve insan periodontal ligament fibroblastları için toksik olmadığı ve bu solüsyon ile yapılan irrigasyonun kronik periodontitisli olgularda mekanik periodontal tedaviye ek olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (Banerjee ve ark., 2019, Kanoriya ve ark., 2016). Buna ek olarak BR'nin antibakteriyel ve rejeneratif etkilerini değerlendirmek için ilaçların kontrollü salım paterninin değerlendirildiği ve tekrarlanan BR uygulamaları ile ilgili çalışmaların yetersiz olduğu bildirilmiştir (Kanoriya ve ark., 2016). KHX ve diğer kimyasal antimikrobiyal ağız antiseptikleri için bildirilen olumsuz etkiler, daha güvenli olduğuna inanılan alternatiflere yönelik çalışmalara konu olmuştur (Dorri ve ark., 2012, Sağlam ve ark., 2013, Sha ve ark., 2021). Bu nedenlerden dolayı KHX'e alternatif olabileceği düşünülen ve çeşitli çalışmalarla subgingival ceplerin irrigasyon için etkinliği ortaya konmuş BR (%0.75) bileşiği tercih edildi.

Antibakteriyel jeller üzerine yapılan güncel araştırmalar, çeşitli moleküler ağırlıklara sahip polietilen glikol, polisakkaritler (kitosan, agaroz ve jelatin gibi) ve polivinil alkol gibi biyouyumlu polimerleri veya antibiyotik maddeler içeren veya içermeyen poli (metil vinil eter/maleik asit) gibi bileşikler içermektedir (Mensah ve ark.,

2023). Antibakteriyel terapötik ajanlar olarak jellerin seçilmesinin altında yatan temel, biyolojik olarak parçalanabilirlik ve biyouyumluluktur (Mensah ve ark., 2023). Çok fonksiyonlu jel, antimikrobiyal ve antioksidan etkilere aynı anda sahip olacak şekilde tasarlanmamasına rağmen, periodontal hastalıkları tedavi etmek için bir taşıyıcı olarak birçok çalışmada kullanılmıştır (Li ve ark., 2023; Zussman ve ark., 2022). Antimikrobiyal, antioksidan ve jel arasındaki sinerjinin periodontal hastalıklar için potansiyel bir tedavi yöntemi olabileceği düşünülmektedir (Lee ve ark., 2023). Sağlam ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada; araştırmalarda BR'nin ek antibakteriyel etkisini değerlendirmek için subgingival örnekleme, tekrarlanan borik asit uygulamaları veya diğer BR formlarının (jel veya çip formunda hazırlanmış şekilde) kullanılabileceği bildirilmiştir (Sağlam ve ark., 2013). Çalışmamızda ilgili gruplara KHX ve BR etken madde uygulanırken taşıyıcılığı ve kalıcılığı arttırmak amacıyla jellerin kullanımı tercih edildi.

Geleneksel periodontal tedaviye ek olarak lazerlerin uygulanması, diş hekimliği muayenehanelerinde giderek daha yaygın hale gelmekte ve LLLT'nin fibroblastların biyolojik uyarımını teşvik etmek ve iyileşme sürecini hızlandırmak için kullanıldığı bildirilmiştir (Nidagundi 2023). Ayrıca, Okur ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma ile medikal tedaviye ek olarak uygulanan LLLT'nin romatoid artritte inflamasyonu azaltarak sağaltımda olumlu katkılar sağladığı da ortaya konmuştur (Okur ve ark., 2023). Çalışmamızda SRP sonrası periodontal doku iyileşmesi üzerine olumlu etkilerinden faydalanmak ve uygulanan etken maddelerin bölgedeki etkinliğini artırmak amacıyla LLLT kullanıldı.

Fibroblast hücre proliferasyonu doku iyileşmesi için gerekli bir olaydır ve iyileşmenin başarısıyla doğrudan ilişkilidir. Bu nedenle yapılan bir çalışmada hücre metabolizmasını artırabilen iki enerji dozu (4J ve 5J) kullanılarak LLLT'nin gingival

fibroblast proliferasyon kapasitesi üzerindeki etkisi değerlendirilmiş ve sonuç olarak 630 nm ışık kaynağı kullanılarak yapılan LLLT'nin KHX tedavisi ile kısmen hasar görmüş fibroblastların proliferasyon kapasitesini ve canlılığını artırabildiği ve çalışma sonucunda enerji dozları arasında anlamlı bir fark olmadığı göstermiştir (Khedr ve ark., 2016). Buna ek olarak, HGF kültürlerinin LLLT ile biyolojik olarak uyarılması ve bunun sonucunda canlı hücre sayısındaki artış, spesifik lazer parametrelerinin ve ışınlama tekniğinin iyileşme süreci üzerindeki etkinliğini göstermektedir (Khedr ve ark., 2016). Tek başına veya geleneksel periodontal tedaviye yardımcı tedavi olarak kullanılan 808 nm'lik LLLT etkinliği hala sorgulanabilir olduğundan, iyi standardize edilmiş deneysel hayvan modellerinin kullanılmasının, bu tedavinin etkilerinin değerlendirilmesinde yararlı olabileceği bildirilmiştir (Theodoro ve ark., 2015). Az sayıda deneysel çalışma, LLLT'nin tek başına veya SRP ile kombinasyon halinde, periodontitisli dokular üzerindeki etkilerini değerlendirmiştir (Fontana ve ark., 2009). Ayrıca elde edilen sonuçlar, LLLT sonrasında iyileşme sürecinin hızlandığının gözlemlendiği önceki *in vivo* çalışmaların sonuçlarını desteklemektedir (Abramoff ve ark., 2008; Chor ve ark., 2004, Khedr ve ark., 2016). Ek olarak LLLT'nin, dalga boyuna, dozuna ve lokal koşullara bağlı olarak yumuşak dokular üzerinde antiinflamatuvar etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (Kennedy ve ark., 2018). LLLT'nin ağrıyı azalttığı ve hücre proliferasyonunu uyararak iyileşmeyi hızlandığı ve kemik kırıklarında osteoblastik aktiviteyi, kan damarlarını ve mineralize kemik matriksini arttırdığı bulunmuştur (Mostafavinia ve ark., 2015). Bu nedenlerle çalışmamızda SRP'ye ek olarak 4J'lük 6 doz şeklinde LLLT uygulaması kullanıldı.

Periodontal tedavinin amacı, periodontal dokunun (yeni alveolar kemik, sementum ve periodontal ligamentin) tamamen yenilenmesidir ve bu durum hala periodontitis tedavisindeki büyük bir zorluk olmaya devam etmektedir. Periodontal ataçmanın rejenerasyonun sadece alveolar kemik oluşumunu değil aynı zamanda yeni

oluşan periodontal ligamentin tutunabileceği sementum oluşumunun da gerekli olduğu bildirilmiştir (Qiu ve ark., 2020). Bu çalışmada da periodontal doku yıkımını değerlendirmek ve rejenerasyonunu gözlemlemek için histopatolojik değerlendirmelerden (H&E ve MT boyama tekniklerinden) yararlanıldı.

CAL'nin hesaplanması zor olabildiği ve bu değişkenin günlük klinik uygulamalardan ziyade araştırmalarda daha sık kullanıldığı bunun yanı sıra mevcut CAL, hastalığın seyri hakkında herhangi bir fikir vermediği bildirilmiştir (Wolf ve ark., 2011). Periodontal doku kaybının derecesini mobilliteye ek olarak radyografik ve PPD ışığında yorumlamanın önemli olduğu vurgulanmıştır (Niemic 2013). Bunun yanı sıra pek çok çalışmada PPD ölçümü hastalığın şiddetini ve seyrini belirlemede tercih edilmiştir (Banerjee ve ark., 2019). Bu çalışmada da periodontal dokuların iyileşmesini değerlendirmede rutin tanı metotlarından biri olan PPD ölçümlerinden yararlanıldı.

LLLT biyostimülatör ve antiinflamatuvar rolleri nedeniyle yaygın olarak tavsiye edilmesine rağmen, geleneksel SRP'den sonra PPD'yi azaltmada yalnızca kısa vadeli ek faydalar göstermiştir. Bununla birlikte, orta vadeli etkileri anlamlı bulunmamıştır. Uzun vadeli ek faydaları, önemli metodolojik zayıflıklar ve mevcut çalışma sayısının yetersizliği nedeniyle belirsizliğini korumaktadır (Ren ve ark., 2017).

Mikroorganizmaların kronik periodontitisin gelişimi ve ilerlemesinde oynadığı önemli rol göz önüne alındığında, özellikle periodontal patojenleri azaltarak kronik periodontitisli hastalarda SRP'nin sonuçlarını iyileştirebilecek yardımcı tedavilere olan ilgi artmıştır. Uzun yıllardır, SRP'ye ek olarak, biyofilmi baskılamak için sistemik ve lokal olarak antimikrobiyal ajanlar kullanılmaktadır (Zandbergen ve ark., 2013). Günümüzde PPD ölçümünün periodontal hastalık teşhisinde temel klinik tanı yöntemlerinden biri olduğu bildirilmiştir. Bu ölçüm, yine periodonsiyumdaki geçmiş patolojik olayların bir göstergesi olan hastalık sürecinin şiddetini göstermektedir (Singh

ve ark., 2021). Çalışmamızda da PPD'nin ligatür uygulaması ile tüm gruplarda PPD'nin 4-7 m'ye kadar çıktığı ve şiddetli gingival inflamasyon şelillendiği tespit edildi. Deneyin sonunda (T₂₈ 'de) ise K grubuna kıyasla tüm tedavi gruplarında PPD ve gingival indeksin azaldığı ancak en anlamlı azalışlarının KHXL ve BRL gruplarında olduğu görüldü. Benzer şekilde Kanoriya ve arkadaşları tarafından yapılan klinik çalışmada da cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek olarak periodontal ceplerde BR jel kullanımının, plasebo jel ile karşılaştırıldığında klinik parametrelerde önemli bir iyileşme sağladığı ortaya konulmuştur (Kanoriya ve ark., 2016). Hastalığın başlangıç döneminde uygulanan periodontal tedavinin inflamatuvar belirteçlerin azalmasını sağladığı ve PPD'nin azalması yoluyla periodontal hastalığın ilerlemesini yavaşlattığı bildirilmiştir (İnce ve ark 2015).

Lokal sıcaklık artışının açıkça gingival inflamasyona işaret ettiği bildirilmiştir (Singh ve ark., 2021). Gunupati ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; periodontal inflamasyonlu yüzey alanındaki artışla birlikte sıcaklıkta da bir artış görüldüğü, ancak sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir. Bunun nedenin periodontal inflamasyonlu yüzey alanı ile gingival yüzey sıcaklığı arasında doğrusal bir ilişki olmamasından kaynaklandığı vurgulanmıştır (Gunupati ve ark., 2019). Ayrıca periodontal inflamasyonlu yüzey alanının mevcut hastalığın klinik seyrini belirlemede yetersiz kalabileceği ortaya konmuştur (Gunupati ve ark., 2019). Bu durumun nedeni ise termografik değerlendirme esnasında; nesneye olan ölçüm mesafesi veya deneğin dudağının kaldırılması sırasında gingival mukozanın soğuması şeklinde yorumlanmıştır (Okur ve ark., 2022). Termografinin, mandibular üçüncü molar dişlerin cerrahi olarak çekilmesinden sonra çekim ile kontrol tarafı arasındaki inflamasyonun kantitatif değerlendirmesi için yararlı olduğu bildirilmiş, ancak zaman içinde cilt yüzeyindeki normal değişimler nedeniyle oluşan gerçek sıcaklık değişimlerini değerlendirmek için yetersiz kalabileceği de rapor edilmiştir (Christensen ve ark., 2012).

Yaptığımız çalışmada sağlıklı gingival dokuya kıyasla periodontitisin, tüm gruplarda ortalama 1.6 °C sıcaklık artışına neden olduğu tespit edildi. Ancak T₇'den itibaren K grubu haricindeki tüm tedavi gruplarında sıcaklığın düştüğü görüldü. Bunun sonucunda deneysel periodontitisin teşhisinde termografinin iyi bir tanı aracı olabileceği ama hastalığın seyrinde ve tedavi protokollerinin üstünlüklerini değerlendirmede yetersiz kalabileceği düşünüldü.

Kemik dokusu yıkımının, periodontal bakterilere karşı konakçı immün ve inflamatuvar yanıtının bir sonucu oluşabileceği bildirilmiştir (Theodoro ve ark., 2015). Azeez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada insisiv dişe uygulanan ligatür uygulamasının alveolar kemik kaybına yol açtığı ve uygulanan tedavi ile bir aylık süreçte kemik remodelinginin sağlandığı ortaya konmuştur (Azeez ve ark., 2020). Bu çalışmada KHX ve BRL gruplarında, diğer tüm deney gruplarına göre önemli ölçüde daha düşük horizontal kemik kaybı olduğu tespit edildi. Alveolar kemik remodeliginin en iyi olduğu KHXL grubunda olduğu saptandı. Bu durumun oluşmasında, KHXL protokolünün alveolar kemik kaybını azaltarak yeni kemik oluşumunu indüklemesinin etkili olabileceği düşünüldü. Tedavi edilmeyen dental hastalıkların osteolize yol açarak zamanla diş kaybına neden olabileceği ve diş kaybının ise geri dönüşümsüz alveolar kemik rezorpsiyonu ile sonuçlanabileceği bildirilmiştir (Bodic ve ark., 2005). Bu bildirimle uyumlu olarak çalışmamızda da deneysel periodontitise bağlı şekillenen alveolar kemik kaybının K grubunda tüm zamanlarda devam ettiği görüldü; tedavi edilen gruplarda ise azaldığı saptandı.

Pek çok çalışmada periodontal hastalığın farklı dönemlerinde klinik tanıyı desteklemek amacıyla biyomarkerlerden yararlanılmış ve tedavinin etkinliğini değerlendirmek için önemli bir kriter olduğu belirlenmiştir (Sexton ve ark., 2011). Ayrıca, TNF- α ve IL-1 β kemik rezorpsiyonuna neden olur ve PGE₂ ve kolajenaz

salgılanmasını yukarı doğru düzenler ve periodonsiyumdaki makrofajlar, nötrofiller, keratinositler, fibroblastlar, T ve B hücreleri dahil olmak üzere birçok hücre tipi tarafından üretilir. Bu sitokinler, lökositler ve endotelial hücreler üzerindeki adezyon moleküllerinin yukarı regülasyonunu indükler, dolaşımdaki lökositleri inflamasyon bölgelerine toplayan kemokinlerin üretimini uyarır ve inflamatuvar yanıtları güçlendiren diğer inflamatuvar mediatörlerin ekspresyonunu indükler. Yapılan çalışmalar, periodontitis hastalarında daha yüksek serum IL-1 β ve TNF- α seviyeleri tespit edildiğinden, seviyelerinin periodontitis patogenezinde önemli bir rolü olduğunu göstermiştir (Gomes ve ark., 2016; Preshaw ve ark., 2011). Çalışmamızda da başlangıçta IL-1 β , IL-6 ve TNF- α seviyelerinin diğer zamanlara kıyasla yüksek olduğu ve yapılan tedavi protokolleri ile giderek azaldığı ortaya kondu. K grubuna kıyasla doku IL-1 β , IL-6 ve TNF- α seviyelerinin KHX ve BR gruplarında anlamlı düzeyde azaldığı, BRL ve KHXL kombinasyonlarında ise daha da düşük olduğu görüldü. Buna ek olarak lokal tedaviye ek olarak uygulanan LLLT'nin antiinflamuar etkisine bağlı olabileceği düşünüldü. Önceki çalışmalar, LLLT'nin kültürlenmiş hücreler tarafından çeşitli inflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını etkilediğini göstermiştir (Hourelid ve ark., 2010, Omi ve ark., 2005). Basso ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, LLLT'nin oral mukozit etiyopatogeneziyle ilişkili spesifik inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonu üzerinde etkileri araştırılmıştır (Basso ve ark., 2015). Çalışmamızın T7'de tüm gruplarda proinflamatuvar sitokinlerin yüksek olduğu ve tedavi sonucunda tüm gruplarında azaldığı ortaya kondu. Bu azalışların en çok olduğu grupların ise KHXL, KHX ve BRL grupları olduğu tespit edildi. Bu durumun kullanılan tedavi protokolleri sayesinde periodontal dokulardaki iyileşmeye ve yangının gerilemesine bağlı olduğu düşünüldü. LLLT ile gözlemlenen biyomodülasyonun daha hızlı bir iyileşme sürecine yol açabildiği bildirilmiştir (Basso ve ark., 2015). Ayrıca, LLLT oral mukozal hücrelerin proliferasyonu

ve migrasyonu üzerinde de olumlu etkiler gösterdiği ve bu durumun oral mukozal iyileşmeyi destekleyebildiği ortaya konmuştur (Basso ve ark., 2013; Spitler ve ark., 2014). Okur ve arkadaşları da benzer şekilde LLLT'nin lokal olarak uygulanmasının proinflamatuvar sitokinleri azaltarak, medikal tedavinin etkinliğini arttırmakta kullanılabileceğini bildirmiştir (Okur ve ark., 2022). Yukarıki bildirimlerle uyumlu olarak proinflamatuvar sitokinlerin en çok azaldığı grubun KHXL grubunda saptanmasının tedavide kullanılan KHX yanında uygulanan LLLT'nin de etkisine bağlı olabileceği düşünüldü.

Yapılan deneysel bir çalışmada serum IL-1 β ve RANKL konsantrasyonlarının, sağlıklı gruba kıyasla periodontitis oluşturulan gruplarda oldukça anlamlı bir artış gösterdiği ortaya konmuştur. Deney sonucunda (30. günde) ise tedavi edilen gruplarda serum IL-1 β ve RANKL konsantrasyonlarında oldukça anlamlı bir azalma saptanmıştır (Sha ve ark., 2021). Çalışmamızda da benzer şekilde K grubunun doku IL-1 β ve RANKL seviyelerinin T₇'den itibaren diğer tüm gruplara kıyasla yüksek olduğu ve uygulanan tedavi protokolleri ile bu sitokinlerin azaldığı tespit edildi. Doku IL-1 β seviyesindeki azalışın en çok KHXL grubunda olduğu ve sonrasında ise BRL ve KHX gruplarında olduğu ortaya kondu. Benzer şekilde doku RANKL seviyelerinin en düşük olduğu grubun KHXL grubu olduğu belirlendi. Bu sonuçların elde edilmesinde KHX, BR ve LLLT'nin antiinflamatuvar özelliklerinin etkili olduğu düşünüldü.

Gingivanın bakteriyel biyofilme maruz kaldığı sürece inflamasyonun devam edeceği ve biyoofilmin uzaklaştırılmasıyla iyileşebileceği gösterilmiştir (Niemiec, 2013). Çalışmamızda da benzer şekilde proinflamatuvar sitokinlerde tedavi gruplarında zamanla önemli bir azalışın olduğu K grubunda ise istatistiksel olarak önemli olmayan çok düşük azalışların olduğu tespit edildi.

Yapılan *in vitro* bir çalışma ile KHX içeren bir jelin büyük bir antibakteriyel etkiye ve yeterli biyouyumluluğa sahip olduğu, daha önce indüklenmiş proinflatuar aktivasyona sahip hücrelerde ise azalmaya neden olduğu ortaya konmuştur (Torres-Rosas ve ark., 2020). *In vitro* çalışmalar LLLT'nin gingival fibroblastlar tarafından inflamatuvar mediatörlerin ekspresyonunu ve tükürük sıvısının sitokin konsantrasyonunu azalttığını göstermiştir (Basso ve ark., 2015). Çalışmamızda da en iyi grubun KHXL olarak tespit edilmesinde KHX'in proinflatuar sitokinleri azaltarak antiinflamatuvar etki göstermesinin ve bu antiinflamatuvar etkinin LLLT uygulaması artmasının etkili olduğu düşünüldü. Tedaviye eklenen LLLT'nin olumlu etkilerini göstermesi bakımından bu sonuçların önemli olduğu kanaatine varıldı. Bu düşüncemizi destekler şekilde LLLT'nin yukarda bildirilen özelliklerinin yanında neoanjiyogenez, antibakteriyel etkisi olduğu ve yangılı bölgedeki ödemi azalttığı bildirilmiştir. (de Medeiros ve ark., 2017; Rashidi ve ark., 2015). Ayrıca, LLLT'nin vasodilatör, antiinflamatuvar ve analjezik özelliklere sahip olduğu bilinmektedir (Calin ve ark., 2010).

Epitel hücrelerinin patojenlere karşı fiziksel bir bariyer işlevi gördüğü ve doğuştan gelen ve edinilmiş immün yanıtı ortaya çıkardığı bildirilmiştir (Kinane ve ark., 2017). Epitel içindeki dendritik Langerhans hücreleri, mikrobiyal antijenik materyali alır ve lenfositlere sunulması için lenfoid dokuya getirir. Periodontal lezyona nötrofil, granüosit ve lenfosit infiltrasyonu gerçekleşir: nötrofiller bakterileri yutmaya ve öldürmeye çalışır, ancak mikrobiyal biyofilmin büyüklüğü ve kronik olarak devam etmesi nedeniyle yetersiz kalırlar. Bu şiddetli kronik inflamatuvar yanıtın, osteoklastlar tarafından alveolar kemik rezorpsiyonuna ve matriks metalloproteinazlar tarafından ligament liflerinin parçalanmasına ve granülasyon dokusu oluşumuna yol açtığı bildirilmiştir (Kinane ve ark., 2017). Bu patofizyolojik durumun, diş düşene kadar veya mikrobiyal biyofilm ve granülasyon dokusu terapötik olarak başarılı bir şekilde ortadan kaldırılana kadar devam

ettiği bildirilmiştir (Kinane ve ark., 2017). Periodontal hastalığı takiben periodonsiyumun ekstraselüler matriksindeki kolajen liflerinin yeniden düzenlenmesine dayanan bir hipotez önerilmiştir. Bu sürecin gingival bağ dokuda fibriler kolajenin kapladığı alanda önemli bir azalma ile birlikte daha kalın ve aralıklı liflerin oluşumu ile karakterize olduğu bildirilmiştir (Mitrut ve ark., 2021). Yaptığımız çalışmada da deney modeli oluşturulduktan sonra yapılan histopatolojik değerlendirmelerde yaygın inflamasyon, yer yer nekroz alanları ve alveolar kemikte yıkımlanma görüldü. Tedavi sonrası meydana gelen doku rejenerasyonun en iyi KHXL grubunda olduğu, BRL ve KHX gruplarının da bu gruba benzer sonuçlar verdiği görüldü. Çalışmada, MT boyama ile gingival dokularda meydana gelen bağ doku yıkımlanması incelendi. Çalışma boyunca tüm gruplarda farklı derecelerde fibrozis görüldü. Ancak bağ doku onarımının en yoğun olduğu grupların KHXL, BRL ve KHX olduğu görüldü. Bu durumun yangısal reaksiyonların gerilemesi ile bağ doku onarımının bir sonucu olabileceği düşünüldü. Sha ve arkadaşları tarafında yapılan çalışmada deneysel periodontitise bağlı olarak; bağlantı epitelinde belirgin yıkımlanma, alveolar kemiğin üzerindeki gingival bağ dokuda ve kemik iliğinde belirgin karışık inflamatuvar hücre infiltrasyonu (nötrofil, makrofajlar, plazma hücreleri ve lenfositler) ortaya konmuştur (Sha ve ark., 2021). Çalışmamızda da benzer şekilde deney modeli oluşturulduktan sonra T₇'de yapılan histopatolojik değerlendirmelerde bağlantı epitelinde nekroz, alveolar kemikte yıkımlanma ve periodontal dokularda farklı derecelerde inflamatuvar hücre infiltrasyonu gözlemlendi.

Periodontitiste sağlıklı gingivaya kıyasla RANKL artarken, OPG'nin azaldığı bildirilmiştir (Cafiero ve ark., 2021). OPG, RANKL'ye bağlandığında, kemik iliği stromal hücreleri ve osteoklast öncüleri arasındaki sinyali inhibe ettiği ve osteoklastogenezin azalmasına neden olduğu bildirilmiştir (Cafiero ve ark., 2021). RANKL-OPG ekspresyon sisteminin dengeli düzenlenmesi, bakteriyel artrit, romatoid artrit, periodontitis de dahil

olmak üzere bir dizi kemik yıkımı ile sonuçlanan hastalıkta olduğu gibi hastalıklı ile sağlıklı olanı ayırt etmekte kullanılabilir (Crotti ve ark., 2003; Cafiero ve ark., 2021). Yaptığımız çalışma ile K grubunun RANKL seviyelerinin diğer gruplara göre yüksek, OPG seviyesinin ise düşük olduğu belirlendi. Uygulanan tedavi protokolleri ile zamanla tüm tedavi gruplarında RANKL seviyesi azalırken, OPG seviyesinde önemli artış olduğu görüldü. Bu durumun tedavi sonrası artan osteoblastik aktiviteye bağlı olduğu düşünüldü. Bu düşüncemizi destekler şekilde Sağlam ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da RANKL-OPG aktivitesinin kemik yapım-yıkım süreçleri ile ilişkili olduğu ortaya konmuş ve kemik remodelinginde RANKL artışı olurken OPG'nin azaldığı bildirilmiştir (Sağlam ve ark., 2013).

Yapılan IHC-P değerlendirmelerinde TNF- α ekspresyonunun T₇'den itibaren diğer gruplara kıyasla K grubunda yüksek olduğu tespit edildi. Tedavi sonrasında (T₂₈'de) ise TNF- α ekspresyonunun en az KHXL grubunda olduğu tespit edildi. BRL grubunda da KHXL grubuna yakın bir azalış tespit edildi. BRL grubunun; L ve BR gruplarına göre TNF- α ekspresyonunu azaltmada daha olumlu etkiler gösterdiği tespit edildi. Benzer şekilde Turgut ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da BRL kombinasyonunun TNF- α ekspresyonunu azalttığı ve kemik remodelingini sağladığı ortaya konmuştur (Turgut ve ark., 2022). Bu bilgiler ışığında KHXL ve BRL tedavi protokollerinin deneysel periodontitise bağlı şekillenen yangısal reaksiyonların azaltılmasında kullanılabileceği düşünüldü.

Yaptığımız çalışmada; tedavi sürecinde T₇'de yapılan kontrollerde K ve L grubundan birer ratın ağız boşluğunda lingual apse olduğu tespit edildi. Bu lezyonun periodontal dokularda gözlenen yaygın inflamasyona bağlı şekillenen lokal bir komplikasyon olabileceği düşünüldü. Orofarenksin polimikrobiyal doğasına ve travmanın kısmen yaygınlığına rağmen, derin lingual apse, esas olarak bölgenin zengin vasküler

kaynağı, kalın epiteli ve çevredeki tükürüğün sürekli temizliği ve immünolojik işlevi nedeniyle nadir olduğu bildirilmiştir (Antoniades ve ark., 2004). Olası tetikleyici faktörler apse lokasyonuna göre değişmekle birlikte, pürüzlü/çürük dişlerden kaynaklanan travma, kötü yerleştirilmiş diş aparatları, gıdalardan kaynaklanan yabancı cisimler (kemik parçaları), enfekte papilla/periodontal boşluklardan yayılma, lingual tonsillit veya özellikle alt azı dişleri söz konusu olduğunda diş prosedürlerinden kaynaklanan iyatrojenik inokülasyon bağlı olabileceği vurgulanmıştır (Balatsouras ve ark., 2004).

Yapılan bir çalışmada, lokalize kronik periodontitiste diş taşı temizliği ve kök yüzeyi planlamasına ek olarak kullanılan bir irrigasyon ajanı olarak subgingival BR'nin etkileri değerlendirilmiş ve % 0.75 BR'nin kronik periodontitis tedavisinde etkin bir rol oynadığı ortaya konmuştur (Banerjee ve ark., 2019). Bu çalışmaya benzer şekilde BR+LLLT kombinasyonunun dokularda meydana gelen yangıyı azaltarak gingival iyileşmeyi hızlandırdığı, PPD'yi ise azaldığı belirlendi. Buna ek olarak KHX ve BRL kombinasyonlarının periodontal bölgedeki inflamasyonu ve gingivitis skorunu azalttığı ortaya kondu.

Art arda ışınlama tekniği ile birlikte önceden ayarlanmış lazer sinyalleri, KHX ile muamele edilmiş insan gingival fibroblast kültürlerinde biyostimülasyon, proliferasyon ve artan hücre canlılığına neden olmuştur. Bu laboratuvar sonuçları, LLLT ile doku ışınlaması ve bunun *in vivo* doku iyileşmesi üzerindeki olumlu etkilerini ortaya koymuş ve bu alanda daha fazla çalışmaya gerek olduğu bildirilmiştir (Khedr ve ark., 2016). Yaptığımız bu çalışma ile ratlarda *in vivo* olarak KHX ile birlikte kullanılan LLLT'nin gingival doku iyileşmesinde sinerjik etki gösterdiği ve yangısal olayları azalttığı ortaya kondu.

Sağlam ve arkadaşları tarafından yapılan klinik çalışma sonucunda PPD 5 -7 mm olan periodontitisli hastalarda PPD ve CAL'deki azalışların, diğer gruplarla

karşılaştırıldığında BR grubunda daha fazla olduğu bildirilmiştir (Sağlam ve ark.,2013). Köpeklerde periodontal sulkus derinliğinin 3 mm'den, kedilerde ise 1 mm'den az olduğu kabul edilmiştir. Artan PPD'nin periodontal cepleşmenin kanıtı olduğu bildirilmiştir (Niemieć, 2011). Çalışmamızda da deney modelinin oluşturulduktan sonra (T₀'da) PPD'nin tüm gruplarda 4-7 mm'ye kadar çıktığı tespit edildi. KHXL ve BRL kombinasyonu uygulanan gruplarda ise tedavi sonrası PPD'nin 0-1 mm'ye kadar gerilediği ortaya kondu. BR'nin periodontal inflamasyonu klinik olarak azalttığı ve radyografik olarak da alveolar kemik seviyesini arttırdığı tespit edildi. Bu sonuçlar peridontitis tedavisinde kullanılan BRL ve KHXL kombinasyonlarının alveolar kemik kaybını azaltması ve kemik remodellingini sağlaması gibi olumlu etkilerini destekleyecek nitelikte olması bakımından önemlidir. Benzer şekilde Turgut ve arkadaşları tarafından ratlarda yapılan bir çalışmada unikortikal femoral defeklerde borik asit ile birlikte LLLT uygulamasının kırık iyileşmesini hızlandırdığı bildirilmiştir (Turgut ve ark., 2022). Aynı doğrultuda Sağlam ve arkadaşları tarafından da ratlarda deneysel periodontitiste sistemik BR (3 mg/kg) uygulamasının inflamasyonu ve alveolar kemik kaybını azalttığı bildirilmiştir (Sağlam ve ark., 2014). Bu durum inflamatuvar hücre infiltratı ve osteoklastik duyarlılık seviyelerinde azalmayla ve osteoblastik aktivitenin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (Demirer ve ark., 2012).

Bazı araştırmacılar periodontal doku için 1-10 J/cm² enerji dozu önermiştir. Dalga boyları 630 ila 830 nm, çıkış güçleri 0,2 ila 250 mW, enerji yoğunlukları 1,7 ila 24 J/cm² ve uygulama sıklıkları SRP'den sonraki 3 ay içinde 4 ila 10 seans arasında değişen dahil edilen çalışmalar arasında lazer parametrelerinde ve rejimlerinde önemli heterojenlik gösterdiğini bildirmiştir (Ren ve ark., 2017). Periodontal tedavi süresince düzenli ışınlamanın daha olumlu etkiler yaratabileceği belirtilmiştir. Bu alanda yapılmış pek çok çalışmaya rağmen periodontal dokular üzerine etkili bir optimal ışınlama dozu ve

uygulama sıklığı henüz tanımlanmamıştır. Bu nedenle çalışmamızda LLLT daha önce farklı dokular üzerinde olumlu etki göstermiş bir doz olan 4J (Garcia ve ark., 2010; Khedr ve ark., 2016; Turgut ve ark., 2022) ve günlük birer seans şeklinde 6 gün uygulama tercih edildi. Bu uygulamamanın literatüre uyumlu şekilde periodontal inflamasyonu azaltmada olumlu etkileri olduğu ortaya kondu. K ve L grubuna kıyasla BR ve KHX'in doku proinflatuar sitokin düzeyini önemli oranda azalttığı ve bu tedavilere ek olarak kullanılan LLLT'nin de sitokin düzeylerini azaltmada daha etkili yöntem olduğu tespit edildi. Hayvanlarda deneysel olarak oluşturulan periodontal hastalığın tedavisinde LLLT'nin etkinliği kanıtlanmıştır (Theodoro ve ark., 2021). Bu tedavinin faydaları muhtemelen anjiyogenezi, inflamatuvar sürecin proliferasyon kontrolünü ve sonuç olarak doku onarımında yer alan olayların hızlanmasını teşvik etme kabiliyetinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Garcia ve ark., 2010).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak bu çalışma kapsamında elde edilen klinik, radyografik, biyokimyasal, histopatolojik ve immunohistokimyasal bulgular, KHXL ve BRL kombinasyonlarının periodontal hastalık tedavisinde etkin bir sağıaltım metodu olarak kullanılabileceğini göstermiştir. Buna ek olarak KHX ve BR jeli ile uygulanan LLLT'nin gingival inflamasyonunu baskılamakta, PPD'yi azaltmakta, alveolar kemik dokusunun iyileşmesini hızlandırmakta ve proinflatuar sitokinleri düşürmektedir.

Çalışmamızda iki ratta gözlenen lingual apse oluşumu insanlarda nadiren rapor edilmiş olmasına karşın bu çalışma ile deneysel periodontitisin lokal komplikasyonu olarak şekillenebileceği unutulmamalıdır.

Periodontal hastalıklarda KHX ve BR jeli ilgili çalışmalar güncelliğini korumaktadır. Bu nedenle KHX ve BR jellerinin; çeşitli yöntemlerle (çip veya kontrollü ilaç salınım teknolojileri ile) farklı tedavi protokollerinde uygulanışlarına dair yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

LLLT biyostimülatör ve antiinflatuar rolleri nedeniyle yaygın olarak tavsiye edilmesine rağmen periodontal dokularda belirlenen bir optimal dozu yoktur. Bu nedenle periodontitisli hastalarda LLLT'nin kullanımı ile ilgili optimal doz çalışmaları yapılmalıdır. LLLT'nin KHX ve BR jeli ile birlikte kullanımına dair literatür veri kısıtlıdır. Periodontitisli hastalarda LLLT'nin yardımcı bir tedavi stratejisi olarak etkinliğini değerlendirmek için iyi bir çalışma tasarımına, yeterli örneklem gücüne ve daha uzun takip sürelerine sahip gelecekteki randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- AAP., 2015. Diagnosis in, Periodontitis OF. American Academy of Periodontology Task Force Report on the Update to the 1999 Classification of Periodontal Diseases and Conditions. *Journal of Periodontololgy* 86(7), 835-8.
- Abramoff, M. M. F., Lopes, N. N. F., Lopes, L. A., Dib, L. L., Guilherme, A., Caran, E. M., Petrilli, A. S., 2008. Low-level laser therapy in the prevention and treatment of chemotherapy-induced oral mucositis in young patients. *Photomedicine and Laser Surgery*, 26(4), 393-400.
- Aimbire, F., Albertini, R., Pacheco, M. T. T., Castro-Faria-Neto, H. C., Leonardo, P. S. L. M., Iversen, V. V., Bjordal, J. M., 2006. Low-level laser therapy induces dose-dependent reduction of TNF α levels in acute inflammation. *Photomedicine and Laser Surgery*, 24(1), 33-37.
- Albertini, R., Villaverde, A. B., Aimbre, F., Salgado, M. A. C., Bjordal, J. M., Alves, L. P., Costa, M. S., 2007. Anti-inflammatory effects of low-level laser therapy (LLLT) with two different red wavelengths (660 nm and 684 nm) in carrageenan-induced rat paw edema. *Journal of Photochemistry and Photobiology Biology*, 89(1), 50-55.
- Alexandratou, E., Yova, D., Handris, P., Kletsas, D., Loukas, S., 2002. Human fibroblast alterations induced by low power laser irradiation at the single cell level using confocal microscopy. *Photochemical and Photobiological Sciences*, 1, 547-552.
- Antoniades, K., Hadjipetrou, L., Antoniades, V., & Antoniades, D., 2004. Acute tongue abscess. Report of three cases. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 97(5), 570-573.
- Armitage, G. C., 2004. The complete periodontal examination. *Periodontology 2000*, 34(1), 22-33.

- Atila, G., 2010 Periodontal hastalıklarda enfeksiyon kontrolü: Hangi sistemik antibiyotik niçin ve ne zaman? İnternet sitesi: <https://www.dentiss.com/periodontal-hastalıklarda-enfeksiyon-kontrolu-hangisistemik-antibiyotik-nicin-ve-ne-zaman-y1205.html> Erişim tarihi:16.10.2023
- Azeez, S. H., Gaphor, S. M., Sha, A. M., Garib, B. T., 2020. Effect of Pistacia atlantica subsp. Kurdica Gum in Experimental Periodontitis Induced in Wistar Rats by Utilization of Osteoclastogenic Bone Markers. *Molecules*, 25(24), 5819.
- Balatsouras, D. G., Eliopoulos, P. N., & Kaberos, A. C., 2004. Lingual abscess: diagnosis and treatment. *Head & Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck*, 26(6), 550-554.
- Banerjee, S., Mathur, A., Shetty, N., Makhijani, B., Bali, A., Manohar, B., 2019. Subgingival Periodontal Pre-Treatment Irrigation with 0.75% Boric Acid as an Adjunct to Mechanical Periodontal Therapy in Localised Chronic Periodontitis. *Journal of Nepalese Society of Periodontology and Oral Implantology*, 3(1), 9-12.
- Bao, Z., Gu, Z., Xu, J., Zhao, M., Liu, G., Wu, J., 2020. Acid-responsive composite hydrogel platform with space-controllable stiffness and calcium supply for enhanced bone regeneration. *Chemical Engineering Journal*, 396, 125353.
- Basso, F. G., Oliveira, C. F., Kurachi, C., Hebling, J., Costa, C. A. D. S., 2013. Biostimulatory effect of low-level laser therapy on keratinocytes in vitro. *Lasers in Medical Science*, 28, 367-374.
- Basso, F. G., Pansani, T. N., Soares, D. G., Scheffel, D. L., Bagnato, V. S., de Souza Costa, C. A., Hebling, J., 2015. Biomodulation of inflammatory cytokines related to oral mucositis by low-level laser therapy. *Photochemistry and Photobiology*, 91(4), 952-956.

- Bath-Balogh, M., Fehrenbach, M. J., 2006. Gingival dentogingival junctional tissues. Dental Embryology, Histology, and Anatomy. 2nd Edition. St. Louis: Elsevier-Saunders. Missouri, USA. pp:151-160.
- Bauer, A. E., Stella, J., Lemmons, M., Croney, C. C., 2018. Evaluating the validity and reliability of a visual dental scale for detection of periodontal disease (PD) in non-anesthetized dogs (Canis familiaris). *PLoS One*, 13(9), e0203930.
- Belardelli, F. Ferrantini, M., 2002 Cytokines as a link between innate and adaptive antitumor immunity. *Trends in Immunology*, 23, 201–208.
- Berberoğlu, A., Çaygür, A., Muhammed, B., Tümer, H., Yılmaz, G., 2014. Diştaşları temizliği, kök yüzeyi düzleştirilmesi ve polisajda güncel kavramlar: derleme. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 24(3), 418-426.
- Bodic, F., Hamel, L., Lerouxel, E., Baslé, M. F., Chappard, D., 2005. Bone loss and teeth. *Joint Bone Spine*, 72(3), 215-221.
- Bosshardt, D. D., 2005. Are cementoblasts a subpopulation of osteoblasts or a unique phenotype?. *Journal of Dental Research*, 84(5), 390-406.
- Bosshardt, D. D., 2018. The periodontal pocket: pathogenesis, histopathology and consequences. *Periodontology 2000*, 76(1), 43-50.
- Boyle, W. J., Simonet, W. S., Lacey, D. L., 2003. Osteoclast differentiation and activation. *Nature*, 423(6937), 337-342.
- Brookes, Z. L., Bescos, R., Belfield, L. A., Ali, K., Roberts, A., 2020. Current uses of chlorhexidine for management of oral disease: a narrative review. *Journal of Dentistry*, 103, 103497.
- Cafiero, C., Spagnuolo, G., Marenzi, G., Martuscelli, R., Colamaio, M., Leuci, S., 2021. Predictive periodontitis: the most promising salivary biomarkers for early diagnosis of periodontitis. *Journal of Clinical Medicine*, 10(7), 1488.

- Calin, M. A., Coman, T., Calin, M. R., 2010. The effect of low level laser therapy on surgical wound healing. *Romanian Reports in Physics*, 62(3), 617-627.
- Campus, G., Salem, A., Uzzau, S., Baldoni, E., Tonolo, G., 2005. Diabetes and periodontal disease: A case-control study. *Journal of Periodontology*, 76(3), 418-425.
- Cardaropoli, G., Araujo, M., Lindhe, J., 2003. Dynamics of bone tissue formation in tooth extraction sites: an experimental study in dogs. *Journal of Clinical Periodontology*, 30(9), 809-818.
- Chapple, I. L., 2009. Periodontal diagnosis and treatment—where does the future lie?. *Periodontology 2000*, 51(1), 9-24.
- Chen, G., Yang, Y., Xu, Q., Ling, M., Lin, H., Ma, W., Yu, M., 2020. Self-amplification of tumor oxidative stress with degradable metallic complexes for synergistic cascade tumor therapy. *Nano Letters*, 20(11), 8141-8150.
- Chen, X., Schauder, S., Potier, N., Van Dorsselaer, A., Pelczer, I., Bassler, B. L., Hughson, F. M., 2002. Structural identification of a bacterial quorum-sensing signal containing boron. *Nature*, 415(6871), 545-549.
- Chiego, Jr, D. J., 2013. *Essentials of Oral Histology and Embryology-E-Book: A Clinical Approach*. 5. Edition Elsevier Health Science, Missouri, USA. pp:147-148.
- Cho, M, Garant Pr., 2000. Development and general structure of the periodontium. *Periodontology 2000*, 24:9–27.
- Chor, A., de Azevedo, A. M., Maiolino, A., Nucci, M., 2004. Successful treatment of oral lesions of chronic lichenoid graft-vs.-host disease by the addition of low-level laser therapy to systemic immunosuppression. *European Journal of Haematology*, 72(3), 222-224.
- Christensen, J., Matzen, L. H., Vaeth, M., Schou, S., Wenzel, A., 2012. Thermography as a quantitative imaging method for assessing postoperative inflammation. *Dentomaxillofacial Radiology*, 41(6), 494-499.

- Cobb, C. M., Sottosanti, J. S., 2021. A re-evaluation of scaling and root planing. *Journal of Periodontology*, 92(10), 1370-1378.
- Cobb, C. M., 2002. Clinical significance of non-surgical periodontal therapy: an evidence-based perspective of scaling and root planing. *Journal of Clinical Periodontology*, 29, 22-32.
- Cobb, C. M., 2006. Lasers in periodontics: a review of the literature. *Journal of Periodontology*, 77(4), 545-564.
- Corbet, E. F., Ho D., Lai S., 2009. Radiographs in periodontal disease diagnosis and management. *Australian Dental Journal*, 54, S27-S43.
- Correa, F., Martins, R. A. B. L., Correa, J. C., Iversen, V. V., Joenson, J., Bjordal, J. M., 2007. Low-level laser therapy (GaAs $\lambda=904$ nm) reduces inflammatory cell migration in mice with lipopolysaccharide-induced peritonitis. *Photomedicine and Laser Surgery*, 25(4), 245-249.
- Crossley, D. A., 1995. Tooth enamel thickness in the mature dentition of domestic dogs and cats- preliminary study. *Journal of Veterinary Dentistry*, 12(3), 111-113.
- Crotti, T., Smith, M. D., Hirsch, R., Soukoulis, S., Weedon, H., Capone, M., Haynes, D., 2003. Receptor activator NF κ B ligand (RANKL) and osteoprotegerin (OPG) protein expression in periodontitis. *Journal of Periodontal Research*, 38(4), 380-387.
- Cugini, M. A., Haffajee, A. D., Smith, C., Kent Jr, R. L., Socransky, S. S., 2000. The effect of scaling and root planing on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases: 12-month results. *Journal of Clinical Periodontology*, 27(1), 30-36.
- da Cruz Galhardo Camargo, G. A., de Oliveira Barbosa, L. M., Stumbo, M. B., Thurler Júnior, J. C., da Costa, G. R. M., Domingos-Vieira, A. D. C., Capelo, L. P., 2022. Effects of infrared light laser therapy on in vivo and in vitro periodontitis models. *Journal of Periodontology*, 93(2), 310-321.

- Dale, B. A., 2002. Periodontal epithelium: a newly recognized role in health and disease. *Periodontology 2000*, 30(1), 70-78.
- Dall Agnol, M. A., Nicolau, R. A., de Lima, C. J., Munin, E., 2009. Comparative analysis of coherent light action (laser) versus non-coherent light (light-emitting diode) for tissue repair in diabetic rats. *Lasers in Medical Science*, 24, 909-916.
- Damante, C. A., Gregghi, S. L. A., Sant'Ana, A. C. P., Passanezi, E., 2004. Clinical evaluation of the effects of low-intensity laser (GaAlAs) on wound healing after gingivoplasty in humans. *Journal of Applied Oral Science*, 12, 133-136.
- De Abreu Venancio, R., Camparis, C. M., De Fátima Zanirato Lizarelli, R., 2005. Low intensity laser therapy in the treatment of temporomandibular disorders: a double-blind study. *Journal of Oral Rehabilitation*, 32(11), 800-807.
- de Freitas, C. V., Galdez, L. P., Dias, H. L., Cirelli, J. A., Souza, E. M., da Silva, V. C., 2016. Effect of subgingival irrigation with different substances in the treatment of periodontal disease. A histometric study in rats. *Journal of the International Academy of Periodontology*, 18(1), 2-6.
- de Vries, T. J., Schoenmaker, T., Wattanaroonwong, N., van den Hoonaard, M., Nieuwenhuijse, A., Beertsen, W., Everts, V., 2006. Gingival fibroblasts are better at inhibiting osteoclast formation than periodontal ligament fibroblasts. *Journal of Cellular Biochemistry*, 98(2), 370-382.
- De Laurier, A., Boyde, A., Horton, M. A., Price, J. S., 2006. Analysis of the surface characteristics and mineralization status of feline teeth using scanning electron microscopy. *Journal of Anatomy*, 209(5), 655-669.
- Demirer, S., Kara, M. I., Erciyas, K., Ozdemir, H., Ozer, H., Ay, S., 2012. Effects of boric acid on experimental periodontitis and alveolar bone loss in rats. *Archives of Oral Biology*, 57(1), 60-65.

- Denoble AE, Hall N, Pieper CF, Kraus VB., 2010. Patellar skin surface temperature by thermography reflects knee osteoarthritis severity. *Clinical Medicine Insights: Arthritis and Musculoskeletal Disorders*, 3:69–75.
- Desforjes, N., 2019. A longitudinal assessment of periodontal disease in Dias, I., Viegas, C. Bastos, E., 2019. Toll-like receptor 9 gene in disease. *Molecular Aspects of Medicine*, 58, 21-36.
- Doğan, G. E., Demir, T., Orbak, R., 2014. Periodontolojide düşük doz lazer uygulamaları. *Clinical and Experimental Health Sciences*, 4(1), 43-50.
- Dorri, M., Shahrabi, S., Navabazam, A., 2012. Comparing the effects of chlorhexidine and persica on alveolar bone healing following tooth extraction in rats, a randomised controlled trial. *Clinical Oral Investigations*, 16, 25-31.e0203930.
- Enlund, K. B., 2021. Dental care in dogs. Doctoral Thesis No. 2021:23 Faculty of Veterinary Medicine and Animal Science Department of Clinical Sciences Uppsala, Sweden.
- Faria Amorim, J. C., Sousa, G. R. D., Silveira, L. D. B., Prates, R. A., Pinotti, M., Ribeiro, M. S., 2006. Clinical study of the gingiva healing after gingivectomy and low-level laser therapy. *Photomedicine and Laser Therapy*, 24(5), 588-594.
- Fernandes, N. A., Batista Borges, A. P., Carlo Reis, E. C., et al., 2012 Prevalence of periodontal disease in dogs and owners' level of awareness-a prospective clinical trial. *Revista Ceres* 59, 446-451
- Fiorellini J.P., Kim, D.M., Ishikawa, S.O., 2006, The Gingiva. In: Carranza's Clinical Periodontology. St. Louis: Saunders., P:46–67.
- Flemingson, Emmadi P, Ambalavanan N, Ramakrishnan T, Vijayalakshmi R., 2008. Effect of three commercial mouth rinses on cultured human gingival fibroblast: an in vitro study. *Indian Journal of Dental Research*, 19(1): 29-35.

- Fontana, C. R., Kurachi, C., Marcantonio, R. A. C., Costa, C. A. D. S., Bagnato, V. S., 2009. Histological analyses of thermal effect caused by 1.2 W diode laser irradiation at rat periodontal pockets. *Laser Physics*, 19, 2204-2209.
- Fujihara, R., Usui, M., Yamamoto, G., Nishii, K., Tsukamoto, Y., Okamatsu, Y., Yamamoto, M., 2014. Tumor necrosis factor- α enhances RANKL expression in gingival epithelial cells via protein kinase A signaling. *Journal of Periodontal Research*, 49(4), 508-517.
- Garcia, V. G., Fernandes, L. A., de Almeida, J. M., Bosco, Á. F., Nagata, M. J. H., Martins, T. Theodoro, M., L. H., 2010. Comparison between laser therapy and non-surgical therapy for periodontitis in rats treated with dexamethasone. *Lasers in Medical Science*, 25, 197-206.
- Gaurilcikaite, E., Renton, T. Grant, A., 2017. The paradox of painless periodontal disease. *Oral Diseases*, 23(4), 451-463.
- Gavish, L., Perez, L. S., Reissman, P., Gertz, S. D., 2008. Irradiation with 780 nm diode laser attenuates inflammatory cytokines but upregulates nitric oxide in lipopolysaccharide-stimulated macrophages: Implications for the prevention of aneurysm progression. *Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery*, 40(5), 371-378.
- Geerts, S. O., Legrand, V., Charpentier, J., Albert, A., Rompen, E. H., 2004. Further evidence of the association between periodontal conditions and coronary artery disease. *Journal of Periodontology*, 75(9), 1274-1280.
- Genco, R. J., Borgnakke, W. S., 2013. Risk factors for periodontal disease. *Periodontology 2000*, 62(1), 59-94.
- Gendron, R., Grenier, D. Maheu-Robert, L., 2000 The oral cavity as a reservoir of bacterial pathogens for focal infections. *Microbes and Infection* 2, 897–906.

- Ghazal, A. R. A., Idris, G., Hajeer, M. Y., Alawer, K., & Cannon, R. D., 2019. Efficacy of removing *Candida albicans* from orthodontic acrylic bases: an in vitro study. *Bmc Oral Health*, 19, 1-7.
- Giannelli, M., Chellini, F., Margheri, M., Tonelli, P., Tani, A., 2008. Effect of chlorhexidine digluconate on different cell types: a molecular and ultrastructural investigation. *Toxicology in Vitro*, 22(2), 308-317.
- Giannobile, W. V., 2012. Salivary diagnostics for periodontal diseases. *The Journal of the American Dental Association*, 143, S-6-11.
- Gilbert, P., Moore, L. E., 2005. Cationic antiseptics: diversity of action under a common epithet. *Journal of Applied Microbiology*, 99(4), 703-715.
- Glickman, L.T., Glickman, N.W., Moore, G.E., Goldstein, G.S. Lewis, H.B., 2009. Evaluation of the risk of endocarditis and other cardiovascular events on the basis of the severity of periodontal disease in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 234(4), 486-494.
- Glickman, L.T., Glickman, N.W., Moore, G.E., Lund, E.M., Lantz, G.C. Pressler, B.M., 2011. Association between chronic azotemic kidney disease and the severity of periodontal disease in dogs. *Preventive Veterinary Medicine*, 99(2-4), 193-200.
- Gomes, F. I. F., Aragão, M. G. B., Barbosa, F. C. B., Bezerra, M. M., Pinto, V. D. P. T., Chaves, H. V., 2016. Inflammatory cytokines interleukin-1 β and tumour necrosis factor- α -novel biomarkers for the detection of periodontal diseases: a literature review. *Journal of Oral & Maxillofacial Research*, 7(2), 1-10.
- Gómez-Florit, M., Ramis, J. M., Xing, R., Taxt-Lamolle, S., Haugen, H. J., Lyngstadaas, S. P., Monjo, M., 2014. Differential response of human gingival fibroblasts to titanium-and titanium-zirconium-modified surfaces. *Journal of periodontal research*, 49(4), 425-436.

- Gonçalves-Anjo, N., Leite-Pinheiro, F., Ribeiro, R., Requicha, J. F., Lourenço, A. L., Dias, I., Bastos, E., 2019. Toll-like receptor 9 gene in periodontal disease—a promising biomarker. *Gene*, 687, 207-211.
- Goodson, J. M., Haffajee, A. D., Socransky, S. S., Kent, R., Teles, R., Hasturk, H., ... Lindhe, J., 2012. Control of periodontal infections: a randomized controlled trial I. The primary outcome attachment gain and pocket depth reduction at treated sites. *Journal of Clinical Periodontology*, 39(6), 526-536.
- Górska, R., Gregorek, H., Kowalski, J., Laskus-Perendyk, A., Syczewska, M., Madaliński, K., 2003. Relationship between clinical parameters and cytokine profiles in inflamed gingival tissue and serum samples from patients with chronic periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 30(12), 1046-1052.
- Gorustovich, A. A., López, J. M. P., Guglielmotti, M. B., Cabrini, R. L., 2006. Biological performance of boron-modified bioactive glass particles implanted in rat tibia bone marrow. *Biomedical Materials*, 1(3), 100.
- 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. *The Anatomical Record: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology*, 291(4), 441-447.
- Graves, D., 2008. Cytokines that promote periodontal tissue destruction. *Journal of Periodontology*, 79, 1585-1591.
- Gujral, S. S., Nand, P., Makhija, D., 2015. Formulation and characterization of boric acid topical formulations. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 6(9), 3885.
- Gunupati, S., Sappiti, H., Nagarakanti, S., Reddy, B. R., Chava, V. K., 2019. Validating gingival surface temperature as an alternative tool in the diagnosis of periodontal disease activity:

- An observational clinical trial. *Journal of Dental Research, Dental Clinics, Dental Prospects*, 13(2), 123.
- Hajishengallis, G., Chavakis, T. Lambris, J.D., 2020. Current understanding of periodontal disease pathogenesis and targets for host-modulation therapy. *Periodontology 2000*, 84(1), 14-34.
- Hakkı, S. S., Bozkurt, B. S., Hakki, E. E., 2010. Boron regulates mineralized tissue-associated proteins in osteoblasts (MC3T3-E1). *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 24(4), 243-250.
- Hardham, J., Dreier, K., Wong, J., Sfintescu, C., Evans, R. T., 2005. Pigmented-anaerobic bacteria associated with canine periodontitis. *Veterinary Microbiology*, 106(1-2), 119-128.
- Harrel, S. K., Valderrama, P., Barnes, J. B., Blackwell, E. L., 2016. Frequency of Root Surface Microgrooves Associated with Periodontal Destruction. *International Journal of Periodontics Restorative Dentistry*, 36(6).
- Heitz-Mayfield LJ, Trombelli L, Heitz F, Needleman I, Moles D. A., 2002.systematic review of the effect of surgical debridement vs. non-surgical debridement for the treatment of chronic periodontitis. *Journal of Clinic Periodontology*. 29(3):92-102.
- Henderson, K., Stella Jr, S. L., Kobylewski, S., Eckhert, C. D., 2009. Receptor activated Ca^{2+} release is inhibited by boric acid in prostate cancer cells. *PloS One*, 4(6), e6009.
- Herr, A. E., Hatch, A. V., Giannobile, W. V., Throckmorton, D. J., Tran, H. M., Brennan, J. S., Singh, A. K., 2007. Integrated microfluidic platform for oral diagnostics. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1098(1), 362-374.
- Hoffmann, T. H. Gaengler, P., 1996. Clinical and pathomorphological investigation of spontaneously occurring periodontal disease in dogs. *Journal of Small Animal Practice*. 37, 471-479

- Hopkins, J. T., McLoda, T. A., Seegmiller, J. G., Baxter, G. D., 2004. Low-level laser therapy facilitates superficial wound healing in humans: a triple-blind, sham-controlled study. *Journal of Athletic Training*, 39(3), 223.
- Hourel, N., Abrahamse, H., 2007. Irradiation with a 632.8 nm helium-neon laser with 5 J/cm² stimulates proliferation and expression of interleukin-6 in diabetic wounded fibroblast cells. *Diabetes Technology Therapeutics*, 9(5), 451-459.
- Hourel, N. N., Sekhejane, P. R., Abrahamse, H., 2010. Irradiation at 830 nm stimulates nitric oxide production and inhibits pro-inflammatory cytokines in diabetic wounded fibroblast cells. *Lasers in Surgery and Medicine*, 42(6), 494-502.
- Huynh, N. C., Everts, V., Pavasant, P., Ampornaramveth, R. S., 2017. Interleukin-1 β induces human cementoblasts to support osteoclastogenesis. *International Journal of Oral Science*, 9(12), e5.
- Ince, S., Kucukkurt, I., Cigerci, I. H., Fidan, A. F., Eryavuz, A., 2010. The effects of dietary boric acid and borax supplementation on lipid peroxidation, antioxidant activity, and DNA damage in rats. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 24(3), 161-164.
- Ionel, A., Lucaciu, O., Moga, M., Buhatel, D., Ilea, A., Tabaran, F., Campian, R. S., 2015. Periodontal disease induced in Wistar rats-experimental study. *Human and Veterinary Medicine*, 7(2), 90-95.
- Isola, G., Matarese, G., Williams, R. C., Siciliano, V. I., Alibrandi, A., Cordasco, G., Ramaglia, L., 2018. The effects of a desiccant agent in the treatment of chronic periodontitis: A randomized, controlled clinical trial. *Clinical Oral Investigations*, 22, 791-800.
- Isogai, E., Isogai, H., Hirose, K., Kimura, K., Fujii, N., & Shibahara, N., 1994. Subgingival temperature in rats with natural gingivitis. *Journal of Periodontology*, 65(7), 710-712.
- Karakan, N. C., 2015. Ratlarda oluşturulan deneysel periodontitis modelinde sistemik olarak uygulanan stronsiyum ranelatın alveolar kemik rezorpsiyonu üzerindeki etkisinin

- histomorfometrik ve histopatolojik açıdan araştırılması. Uzmanlık tezi, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı 2015
- Kawai, T., Matsuyama, T., Hosokawa, Y., Makihira, S., Seki, M., Karimbux, N. Y., Taubman, M. A., 2006. B and T lymphocytes are the primary sources of RANKL in the bone resorptive lesion of periodontal disease. *The American Journal of Pathology*, 169(3), 987-998.
- Kennedy, K. C., Martinez, S. A., Martinez, S. E., Tucker, R. L., Davies, N. M., 2018. Effects of low-level laser therapy on bone healing and signs of pain in dogs following tibial plateau leveling osteotomy. *American Journal of Veterinary Research*, 79(8), 893-904.
- Khadra, M., Kasem, N., Lyngstadaas, S. P., Haanæs, H. R., Mustafa, K., 2005. Laser therapy accelerates initial attachment and subsequent behaviour of human oral fibroblasts cultured on titanium implant material: A scanning electron microscopic and histomorphometric analysis. *Clinical Oral Implants Research*, 16(2), 168-175.
- Khedr, M. M., Fahmy Ali, W. A., Saleh, A. A., El-Tayeb, T. A., 2016. Effect of laser on the human gingival fibroblast treated with chlorhexidine. *Life Science Journal*, 13(2).
- Kim SW, Lee SM, Jeong SH. Validation of thermography in the diagnosis of acute cervical sprain. *Journal of Korean Neurosurgical Society*, 2004; 36:297–301.
- Kinane, D. F., Shiba, H., Hart, T. C., 2005. The genetic basis of periodontitis. *Periodontology* 2000, 39(1), 91-117.
- Kinane, D. F., Stathopoulou, P. G., Papapanou, P. N., 2017. Periodontal diseases. *Nature Reviews Disease Primers*, 3(1), 1-14.
- King, A. J., 2012. The use of animal models in diabetes research. *British Journal of Pharmacology*, 166(3), 877-894.
- King, G. L., 2008. The role of inflammatory cytokines in diabetes and its complications. *Journal of Periodontology*, 79, 1527-1534.

- Knöfler, G. U., Purschwitz, R. E., Jentsch, H. F., 2007. Clinical evaluation of partial-and full-mouth scaling in the treatment of chronic periodontitis. *Journal of Periodontology*, 78(11), 2135-2142.
- Kreisler, M. B., Al Haj, H., Noroozi, N., Willershausen, B. D., d'Hoedt, B., 2004. Efficacy of low level laser therapy in reducing postoperative pain after endodontic surgery—a randomized double blind clinical study. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 33(1), 38-41.
- Kreisler, M., Al Haj, H., d'Hoedt, B., 2005. Clinical efficacy of semiconductor laser application as an adjunct to conventional scaling and root planing. *Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery*, 37(5), 350-355.
- Kronenberg, H. M., 2003. Developmental regulation of the growth plate. *Nature*, 423(6937), 332-336.
- Kumar, S., 2018. Evidence-Based Update on Diagnosis and Management of Gingivitis and Periodontitis. *Dental Clinics of North America*, 63(1), 69-81.
- Lamster, I. B., Ahlo, J. K., 2007. Analysis of gingival crevicular fluid as applied to the diagnosis of oral and systemic diseases. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1098(1), 216-229.
- Lara, R. N., de Melo, N. S., da Guerra, E. N. S., 2007. Macroscopic and microscopic effects of GaAIAs diode laser and dexamethasone therapies on oral mucositis induced by fluorouracil in rats. *Oral Health Preventive Dentistry*, 5(1).
- Lee, Y., Gou, Y., Pan, X., Gu, Z., & Xie, H., 2023. Advances of multifunctional hydrogels for periodontal disease. *Smart Materials in Medicine*. 4, 460-467.

- Li, Y., Peng, H., Tang, W., Gu, D., Ren, S., Yu, Y., Miao, L., 2023. Accelerating periodontal regeneration through injectable hydrogel-enabled sequential delivery of nanoceria and erythropoietin. *Materials Design*, 225, 111540.
- Lindhe, J., Bressan, E., Cecchinato, D., Corrá, E., Toia, M., Liljenberg, B., 2013. Bone tissue in different parts of the edentulous maxilla and mandible. *Clinical Oral Implants Research*, 24(4), 372-377.
- Liu, G., Zhou, Y., Xu, Z., Bao, Z., Zheng, L., Wu, J., 2023. Janus hydrogel with dual antibacterial and angiogenesis functions for enhanced diabetic wound healing. *Chinese Chemical Letters*, 34(4), 107705.
- Lobprise, H. B., Dodd, J. R. B., 2019. Wiggs's veterinary dentistry: principles and practice. 2. Edition John Wiley Sons P:4-54
- Logan, E.I., 2006. Dietary influences on periodontal health in dogs and cats. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 36(6), 1385-1401.
- Loos, B. G., Tjoa, S., 2005. Host-derived diagnostic markers for periodontitis: do they exist in gingival crevice fluid?. *Periodontology 2000*, 39(1), 53-72.
- Loos, B. G., Craandijk, J., Hoek, F. J., Dillen, P. M. W. V., Van Der Velden, U., 2000. Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. *Journal of Periodontology*, 71(10), 1528-1534.
- Lopes, F.M., Gioso, M.A., Ferro, D.G., Leon-Roman, M.A., Venturini, M.A.F.A. Correa, H.L., 2005. Oral Fractures in Dogs of Brazil — A Retrospective Study. *Journal of Veterinary Dentistry*, 22(2), 86-90.
- Luan Q, Desta T, Chehab L, Sanders VJ, Plattner J, Graves DT., 2008 Inhibition of experimental periodontitis by a topical boron-based antimicrobial. *Journal Dental Research*. 87148-152.

- Lund, E. M., Armstrong, P. J., Kirk, C. A., 1999. Health status and population characteristics of dogs and cats examined at private veterinary practices in the United States. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 214, 1336-1341
- Makhlouf, M., Dahaba, M. M., Tunér, J., Eissa, S. A., Harhash, T. A. H., 2012. Effect of adjunctive low level laser therapy (LLLT) on nonsurgical treatment of chronic periodontitis. *Photomedicine and Laser Surgery*, 30(3), 160-166.
- Marshall, M. D., Wallis, C. V., Milella, L., Colyer, A., Tweedie, A. D., Harris, S., 2014. A longitudinal assessment of periodontal disease in 52 miniature schnauzers. *Bmc Veterinary Research*, 10(1), 1-14.
- Martin-Cabezas, R., Davideau, J. L., Tenenbaum, H., Huck, O., 2016. Clinical efficacy of probiotics as an adjunctive therapy to non-surgical periodontal treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinic Periodontology*, 43(6), 520-530.
- Matesanz-Pérez, P., García-Gargallo, M., Figuero, E., 2013. A Bascones-Martínez, Sanz M, Herrera D. A systematic review on the effects of local antimicrobials as adjuncts to subgingival debridement, compared with subgingival debridement alone, in the treatment of chronic periodontitis. *Journal of Clinic Periodontology*, 40, 227-41.
- Medeiros, J. L., Nicolau, R. A., Nicola, E. M., dos Santos, J. N., Pinheiro, A. L., 2010. Healing of surgical wounds made with λ 970-nm diode Laser associated or not with Laser phototherapy (λ 655 nm) or polarized light (λ 400–2000 nm). *Photomedicine and Laser Surgery*, 28(4), 489-496.
- de Medeiros, M. L., Araújo-Filho, I., da Silva, E. M. N., de Sousa Queiroz, W. S., Soares, C. D., de Carvalho, M. G. F., Maciel, M. A. M., 2017. Effect of low-level laser therapy on angiogenesis and matrix metalloproteinase-2 immunoexpression in wound repair. *Lasers in Medical Science*, 32(1), 35-43.

- Mensah, A., Rodgers, A. M., Larrañeta, E., McMullan, L., Tambuwala, M., Callan, J. F., Courtenay, A. J., 2023. Treatment of Periodontal Infections, the Possible Role of Hydrogels as Antibiotic Drug-Delivery Systems. *Antibiotics*, 12(6), 1073.
- Meyle, J., Chapple, I., 2015. Molecular aspects of the pathogenesis of periodontitis. *Periodontology 2000*, 69(1), 7-17.
- Misch, K. A., Yi, E. S., Sarment, D. P., 2006. Accuracy of cone beam computed tomography for periodontal defect measurements. *Journal of Periodontology*, 77(7), 1261-1266.
- Mitrut, I., Cojocaru, M. O., Scorei, I. R., Biță, A., Mogoșanu, G. D., Popescu, M., Manolea, H. O., 2021. Preclinical and histological study of boron-containing compounds hydrogels on experimental model of periodontal disease. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, 62(1), 219.
- Mizutani, K., Musya, Y., Wakae, K., Kobayashi, T., Tobe, M., Taira, K., Harada, T., 2004. A clinical study on serum prostaglandin E2 with low-level laser therapy. *Photomedicine and Laser Therapy*, 22(6), 537-539.
- Mol, A., Balasundaram, A., 2008. In vitro cone beam computed tomography imaging of periodontal bone. *Dentomaxillofacial Radiology*, 37(6), 319-324.
- Mombelli, A., 2018. Microbial colonization of the periodontal pocket and its significance for periodontal therapy. *Periodontology 2000*, 76(1), 85-96.
- Mombelli, A., Schmid, B., Rutar, A., & Lang, N. P., 200. Persistence patterns of *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia/nigrescens*, and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* after mechanical therapy of periodontal disease. *Journal of Periodontology*, 71(1), 14-21.
- Mostafavinia, A., Farahani, R. M., Abbasian, M., Farahani, M. V., Fridoni, M., Zandpazandi, S., Bayat, M., 2015. Effect of pulsed wave low-level laser therapy on tibial complete osteotomy model of fracture healing with an intramedullary fixation. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 17(12).

- Shalehin, N., Hosoya, A., Takebe, H., Hasan, M. R., Irie, K. 2020. Boric acid inhibits alveolar bone loss in rat experimental periodontitis through diminished bone resorption and enhanced osteoblast formation. *Journal Dental Science*. 15(4): 437-444.
- Nahm, F. S., 2013. Infrared thermography in pain medicine. *The Korean Journal of Pain*, 26(3), 219-222.
- Nares, S. 2003., The genetic relationship to periodontal disease. *Periodontology* 2000, 32(1), 36-49
- Nassar, H., Chou, H. H., Khlgatian, M., Gibson III, F. C., Dyke, T. V., Genco, C. A. 2002. Role for fimbriae and lysine-specific cysteine proteinase gingipain K in expression of interleukin-8 and monocyte chemoattractant protein in *Porphyromonas gingivalis*-infected endothelial cells. *Infection and Immunity*, 70(1), 268-276.
- Nazhvani, A. D., Haddadi, P., Badiee, P., Malekhoseini, S. A., & Jafarian, H., 2016. Antifungal effects of common mouthwashes on *Candida* strains colonized in the oral cavities of liver transplant recipients in South Iran in 2014. *Hepatitis Monthly*, 16(1).
- Newman, M. G. Taei, H. H., Kloevoold, P.N., Carranza, N. T., 2012. Carranza's Clinical Periodontology. St. Louis: Elsevier-Saunders. Missouri, USA. pp:474-500.
- Nidagundi, N. B., 2023. Evaluation and Comparison of Effect of Chlorhexidine Mouthwash and Laser on Survival of Human Gingival Fibroblasts an In-Vitro Study. *Journal of Dental Science Research Reviews Reports*. SRC/JDSR-165. DOI: doi. org/10.47363/JDSR/2023 (5), 145, 2-3.
- Nielsen, F. H., Stoecker, B. J., 2009. Boron and fish oil have different beneficial effects on strength and trabecular microarchitecture of bone. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 23(3), 195-203.
- Nielsen, F. H., 2014. Update on human health effects of boron. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 28(4), 383-387.

- Niemiec, B. A., 2008. Periodontal disease. *Topics in Companion Animal Medicine*, 23(2), 72-80.
- Niemiec, B., 2011. Small, Oral and Maxillofacial Disease: A Colour Handbook. CRC Press. San Diego, CA, ABD P:20-181
- Niemiec, B., 2013. Veterinary Periodontology. 1. Edition John Wiley Sons. San Diego, CA, ABD P: 4-55.
- Niemiec, B., Gawor, J., Nemec, A., Clarke, D., McLeod, K., Tutt, C., Jouppi, R., 2020. World Small Animal Veterinary Association Global Dental Guidelines. *Journal of Small Animal Practice*, 61(7), E36-E161.
- Nieves, J. W., 2013. Skeletal effects of nutrients and nutraceuticals, beyond calcium and vitamin D. *Osteoporosis International*, 24, 771-786.
- Nomura, K., Yamaguchi, M., Abiko, Y., 2001. Inhibition of interleukin-1beta production and gene expression in human gingival fibroblasts by low-energy laser irradiation. *Lasers Medical Science*. 16:218-23.
- Numata, Y., Terui, T., Okuyama, R., Hirasawa, N., Sugiura, Y., Miyoshi, I., Ohtsu, H., 2006. The accelerating effect of histamine on the cutaneous wound-healing process through the action of basic fibroblast growth factor. *Journal of Investigative Dermatology*, 126(6), 1403-1409.
- O'Neill, D. G., Rooney, N. J., Brock, C., Church, D. B., Brodbelt, D. C., Pegram, C., 2019. Greyhounds Under General Veterinary Care in the UK During 2016: Demography and Common Disorders. *Canine Genetics and Epidemiology*, 6, 1-11.
- Oda, S., Nitta, H., Setoguchi, T., Izumi, Y., & Ishikawa, I., 2004. Current concepts and advances in manual and power-driven instrumentation. *Periodontology 2000*, 36(1), 45-58.
- Okur, S., Değirmençay, Ş., Senocak, M. G., Ersöz, U., Yanmaz, L. E., Gölgeli, A., 2022. The agreement of rectal temperature with gingival, ocular, and metacarpal pad temperatures in clinically healthy dogs. *New Zealand Veterinary Journal*, 70(3), 159-164.

- Okur, S., Okumuş, Z., 2023. Effects of low-level laser therapy and therapeutic ultrasound on Freund's complete adjuvant-induced knee arthritis model in rats. *Archives of Rheumatology*, 38(1), 32.
- Omi, M., Mishina, Y., 2022. Roles of osteoclasts in alveolar bone remodeling. *Genesis*, 60(8-9), e23490.
- Omi, T., Kawana, S., Sato, S., Takezaki, S., Honda, M., Igarashi, T., Thestrup-Pedersen, K., 2005. Cutaneous immunological activation elicited by a low-fluence pulsed dye laser. *British Journal of Dermatology*, 153(s2), 57-62.
- Oz H.S., Puleo D.A., 2011. Animal models for periodontal disease. *BioMed Research International*.754857, 1-8.
- Ozcelik, O., Cenk Haytac, M., Kunin, A., Seydaoglu, G., 2008. Improved wound healing by low-level laser irradiation after gingivectomy operations: a controlled clinical pilot study. *Journal of Clinical Periodontology*, 35(3), 250-254.
- Ozkocer, O., Ozkocer, S. E., Guler, B., Uraz Corekci, A., Elmas, C., Yalım, M., 2023. Immunohistochemical analysis with apoptosis and autophagy markers in periodontitis and peri-implantitis: Clinical comparative study. *Journal of Periodontal Research*, 58(2), 456-464.
- Paeng, S. H., Jung, Y. T., Pyo, S. Y., Kim, M. S., Jeong, Y. G., 2009. Is the use of digital infrared thermal imaging useful in whiplash injury?. *Korean Journal of Spine*, 274-279.
- Papapanou, P. N., Neiderud, A. M., Disick, E., Lalla, E., Miller, G. C., Dahlén, G., 2004. Longitudinal stability of serum immunoglobulin G responses to periodontal bacteria. *Journal of Clinical Periodontology*, 31(11), 985-990.
- Pedde, G.D., Drobatz, K.J., Harvey, C.E., Adams, A. Sleeper, M.M., 2009. Association of periodontal disease, oral procedures, and other clinical findings with bacterial

- endocarditis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 234(1), 100-107.
- Pinheiro, A. L. B., Pozza, D. H., Oliveira, M. G. D., Weissmann, R., Ramalho, L. M. P., 2005. Polarized light (400–2000 nm) and non-ablative laser (685 nm): a description of the wound healing process using immunohistochemical analysis. *Photomedicine and Laser Therapy*, 23(5), 485-492.
- Piva, J. A. D. A. C., Abreu, E. M. D. C., Silva, V. D. S., Nicolau, R. A., 2011. Effect of low-level laser therapy on the initial stages of tissue repair: basic principles. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 86, 947-954.
- Posten, W., Wrone, D. A., Dover, J. S., Arndt, K. A., Silapunt, S., Alam, M., 2005. Low-level laser therapy for wound healing: mechanism and efficacy. *Dermatologic Surgery*, 31(3), 334-340.
- Preshaw, P. M., & Taylor, J. J., 2011. How has research into cytokine interactions and their role in driving immune responses impacted our understanding of periodontitis?. *Journal of Clinical Periodontology*, 38, 60-84.
- Qadri, T., Miranda, L., Tuner, J., Gustafsson, A., 2005. The short-term effects of low-level lasers as adjunct therapy in the treatment of periodontal inflammation. *Journal of Clinical Periodontology*, 32(7), 714-719.
- Qiu, J., Wang, X., Zhou, H., Zhang, C., Wang, Y., Huang, J., Song, A., 2020. Enhancement of periodontal tissue regeneration by conditioned media from gingiva-derived or periodontal ligament-derived mesenchymal stem cells: a comparative study in rats. *Stem Cell Research & Therapy*, 11, 1-15.
- Queck, K. E., Chapman, A., Herzog, L. J., 2018. Oral-Fluid Thiol-Detection Test Identifies Underlying Active Periodontal Disease Not Detected by the Visual Awake Examination. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 54, 132-137.

- Quirynen M, Teughels W, Kinder Haake S, Newman MG. Microbiology of periodontal diseases. In: Carranza's Clinical Periodontology. St. Louis: Saunders, 2006, pp. 134–169.
- Quirynen, M., De Soete, M., Dierickx, K., Van Steenberghe, D., 2001. The intra-oral translocation of periodontopathogens jeopardises the outcome of periodontal therapy: A review of the literature. *Journal of Clinical Periodontology*, 28(6), 499-507.
- Rabelo, S. B., Villaverde, A. B., Nicolau, R. A., Salgado, M. A. C., Melo, M. D. S., Pacheco, M. T. T., 2006. Comparison between wound healing in induced diabetic and nondiabetic rats after low-level laser therapy. *Photomedicine and Laser Therapy*, 24(4), 474-479.
- Rai, V., Moellmer, R., Agrawal, D. K., 2022. Clinically relevant experimental rodent models of diabetic foot ulcer. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 477(4), 1239-1247.
- Rajabalian, S., Mohammadi, M., Mozaffari, B., 2009. Cytotoxicity evaluation of Persica mouthwash on cultured human and mouse cell lines in the presence and absence of fetal calf serum. *Indian Journal of Dental Research*, 20(2), 169.
- Ralston, N. V., Hunt, C. D., 2001. Diadenosine phosphates and S-adenosylmethionine: novel boron binding biomolecules detected by capillary electrophoresis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1527(1-2), 20-30.
- Ramenzoni, L. L., Lehner, M. P., Kaufmann, M. E., Wiedemeier, D., Attin, T., Schmidlin, P. R., 2021. Oral diagnostic methods for the detection of periodontal disease. *Diagnostics*, 11(3), 571.
- Rashidi, S., Yadollahpour, A., Mirzaiyan, M., 2015. Low level laser therapy for the treatment of chronic wound: Clinical considerations. *Biomedical and Pharmacology Journal*, 8(2), 1121-1127.
- Rawlinson, J.E., Goldstein, R.E., Reiter, A.M., Attwater, D.Z. Harvey, C.E., 2011. Association of periodontal disease with systemic health indices in dogs and the systemic response to

- treatment of periodontal disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 238(5), 601-609.
- Reiter, A. M., Gracis, M. 2018. BSAVA manual of canine and feline dentistry and oral surgery (No. Ed. 4). British Small Animal Veterinary Association:15-30.
- Ren, C., McGrath, C., Jin, L., Zhang, C., Yang, Y., 2017. The effectiveness of low-level laser therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment: a meta-analysis. *Journal of Periodontal Research*, 52(1), 8-20.
- Safavi, S. M., Kazemi, B., Esmaili, M., Fallah, A., Modarresi, A., Mir, M., 2008. Effects of low-level He-Ne laser irradiation on the gene expression of IL-1 β , TNF- α , IFN- γ , TGF- β , bFGF, and PDGF in rat's gingiva. *Lasers in Medical Science*, 23, 331-335.
- Sağlam, M., Arslan, U., Buket Bozkurt, Ş., Hakki, S. S., 2013. Boric acid irrigation as an adjunct to mechanical periodontal therapy in patients with chronic periodontitis: a randomized clinical trial. *Journal of Periodontology*, 84(9), 1297-1308.
- Sağlam M., Hatipoğlu, M., Köseoğlu, S., Esen, H. H., Kelebek, S., 2014. Boric acid inhibits alveolar bone loss in rats by affecting RANKL and osteoprotegerin expression. *Journal of Periodontal Research*, 49(4), 472-479.
- Sahingur, S. E., Cohen, R. E., 2004. Analysis of host responses and risk for disease progression. *Periodontology 2000*, 34(1), 57-83.
- Sakurai, Y., Yamaguchi, M., Abiko, Y., 2000. Inhibitory effect of low-level laser irradiation on LPS-stimulated prostaglandin E2 production and cyclooxygenase-2 in human gingival fibroblasts. *European Journal of Oral Sciences*, 108(1), 29-34.
- Satheesh, K., MacNeill, S. R., Rapley, J. W., Cobb, C. M., 2011. The CEJ: A Biofilm and Calculus Trap. *Compendium of Continuing Education in Dentistry* (15488578), 32(2).
- Sauvé, C.P., MacGee, S.E., Crowder, S.E. Schultz, L., 2019. Oronasal and Oroantral Fistulas Secondary to Periodontal Disease: A Retrospective Study Comparing the Prevalence

- Within Dachshunds and a Control Group. *Journal of Veterinary Dentistry*, 36(4), 236-244.
- Saygun, I., Karacay, S., Serdar, M., Ural, A. U., Sencimen, M., Kurtis, B., 2008. Effects of laser irradiation on the release of basic fibroblast growth factor (bFGF), insulin like growth factor-1 (IGF-1), and receptor of IGF-1 (IGFBP3) from gingival fibroblasts. *Lasers in Medical Science*, 23, 211-215.
- Scorei, R. I., Rotaru, P., 2011. Calcium fructoborate—potential anti-inflammatory agent. *Biological Trace Element Research*, 143, 1223-1238.
- Sculean, A., Gruber, R., Bosshardt, D. D., 2014. Soft tissue wound healing around teeth and dental implants. *Journal of Clinical Periodontology*, 41, S6-22.
- Semedo-Lemsaddek, T., Tavares, M., São Braz, B., Tavares, L. Oliveira, M., 2016. Enterococcal infective endocarditis following periodontal disease in dogs. *PloS One*, 11(1), e0146860.
- Sexton, W. M., Lin, Y., Kryscio, R. J., Dawson III, D. R., Ebersole, J. L., Miller, C. S., 2011. Salivary biomarkers of periodontal disease in response to treatment. *Journal of Clinical Periodontology*, 38(5), 434-441.
- Sha, A. M., Garib, B. T., Azeez, S. H., Gul, S. S., 2021. Effects of curcumin gel on osteoclastogenic bone markers in experimental periodontitis and alveolar bone loss in wistar rats. *Journal of Dental Sciences*, 16(3), 905-914.
- Sheweale, A., Gattani, D. R., Bhasin, M. T., Bhatia, N., Agarwal, A., Dadasaheb, S., 2016. Adjunctive role of supra and subgingival irrigation in periodontal therapy. *International Journal of Pharma Sciences and Research*, 7(3), 152-159.
- Shoukry, M., Ali, L. B., Naby, M. A., Soliman, A., 2007. Repair of experimental plaque-induced periodontal disease in dogs. *Journal of Veterinary Dentistry*, 24(3).

- Silveira, P. C., Streck, E. L., Pinho, R. A., 2007. Evaluation of mitochondrial respiratory chain activity in wound healing by low-level laser therapy. *Journal of Photochemistry and Photobiology Biology*, 86(3), 279-282.
- Singh, D. K., Kumar, G., 2021. Subgingival temperature: A forgotten cardinal sign of gingival inflammation. *International Journal of Academic Medicine*, 7(4), 240-249.
- Sodek, J., Mckee, M. D., 2000. Molecular and cellular biology of alveolar bone. *Periodontology* 2000, 24(1), 99-126.
- Soto, J. C., 2020. Visual atlas of oral and dental pathologies in cats. Grupo Asís Biomedica SL. Zaragoza, Spain. pp:2-7.
- Spitler, R., Berns, M. W. 2014. Comparison of laser and diode sources for acceleration of in vitro wound healing by low-level light therapy. *Journal of Biomedical Optics*, 19(3), 038001-038001.
- Srivastava, N., Nayak, P. A., Rana, S., 2017. Point of care-a novel approach to periodontal diagnosis-a review. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*, 11(8), ZE01.
- Stella, J. L., Bauer, A. E. Croney, C. C., 2018 A cross-sectional study to estimate prevalence of periodontal disease in a population of dogs (*Canis familiaris*) in commercial breeding facilities in Indiana and Illinois. *PLoS One* ,13, e0191395.
- Struillou, X., Boutigny, H., Soueidan, A., Layrolle, P., 2010. Experimental animal models in periodontology: a review. *The Open Dentistry Journal*, 4, 37.
- Sun, Q., Li, Y., Luo, P., He, H., 2023. Animal models for testing biomaterials in periodontal regeneration. *Biomaterials Translational*,4(3), 142.
- Pintos, TB, A. Regueira-Iglesias, C. Balsa-Castro, I. Tomás 2022 Update on the Role of Cytokines as Oral Biomarkers in the Diagnosis of Periodontitis Periodontitis s. 283–302
- Ten Cate, A. R., 1997. The development of the periodontium-a largely ectomesenchymally derived unit. *Periodontology* 2000, 13(1), 9-19.

- Teng, Y. T. A., Nguyen, H., Gao, X., Kong, Y. Y., Gorczynski, R. M., Singh, B., Penninger, J. M., 2000. Functional human T-cell immunity and osteoprotegerin ligand control alveolar bone destruction in periodontal infection. *The Journal of Clinical Investigation*, 106(6), R59-R67.
- Theodoro, L. H., Caiado, R. C., Longo, M., Novaes, V. C. N., Zanini, N. A., Ervolino, E., Garcia, V. G., 2015. Effectiveness of the diode laser in the treatment of ligature-induced periodontitis in rats: a histopathological, histometric, and immunohistochemical study. *Lasers in Medical Science*, 30, 1209-1218.
- Theodoro, L. H., Marcantonio, R. A. C., Wainwright, M., Garcia, V. G., 2021. LASER in periodontal treatment: is it an effective treatment or science fiction?. *Brazilian Oral Research*, 35.
- Tobias, G., Spanier, A. B., 2020. Modified gingival index (MGI) classification using dental selfies. *Applied Sciences*, 10(24), 8923.
- Tomasi, C., Leyland, A. H., Wennström, J. L., 2007. Factors influencing the outcome of non-surgical periodontal treatment: a multilevel approach. *Journal of Clinical Periodontology*, 34(8), 682-690.
- Tonetti, M. S., Sanz, M., 2019. Implementation of the new classification of periodontal diseases: Decision-making algorithms for clinical practice and education. *Journal of Clinical Periodontology*, 46(4), 398-405.
- Torres-Rosas, R., Torres-Gómez, N., Moreno-Rodríguez, A., García-Contreras, R., Argueta-Figueroa, L., 2020. Anti-inflammatory and antibacterial activity of the chitosan/chlorhexidine gel commercial preparation for postexodontia treatment: an in vitro study. *European Journal of Dentistry*, 14(03), 397-403.
- Tuby, H., Maltz, L., Oron, U., 2006. Modulations of VEGF and iNOS in the rat heart by low level laser therapy are associated with cardioprotection and enhanced angiogenesis.

- Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery*, 38(7), 682-688.
- Turgut, F., Yanmaz, L. E., 2022. Investigating effects of locally applied boric acid on fracture healing with and without low-level laser therapy. *Lasers in Medical Science*, 38(1), 11.
- Turhani, D., Scheriau, M., Kapral, D., Benesch, T., Jonke, E., Bantleon, H. P., 2006. Pain relief by single low-level laser irradiation in orthodontic patients undergoing fixed appliance therapy. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 130(3), 371-377.
- Van der Broek, M., Bachman, M. F., Kohler, G., Barner, M., Escher, R., Zinkernagel, R. Kopf, M., 2000 IL-4 and IL-10 antagonize IL-12 mediated protection against acute vaccinia virus infection with limited role of IFN- γ and nitric oxide synthetase 2. *Journal of Immunology* 164, 371–378.
- Van Der Weijden F, Slot DE., 2011. Oral hygiene in the prevention of periodontal diseases: the evidence. *Periodontology 2000*, 55(1):104-23.
- Van Dyke, T. E., 2017. Pro-resolving mediators in the regulation of periodontal disease. *Molecular Aspects of Medicine*, 58, 21-36.
- Vano, M., Goracci, C., Monticelli, F., Tognini, F., Gabriele, M., Tay, F. R., & Ferrari, M. 2006., The adhesion between fibre posts and composite resin cores: the evaluation of microtensile bond strength following various surface chemical treatments to posts. *International Endodontic Journal*, 39(1), 31-39.
- Viegas, V. N., Abreu, M. E. R., Viezzer, C., Machado, D. C., Filho, M. S. A., Silva, D. N., Pagnoncelli, R. M., 2007. Effect of low-level laser therapy on inflammatory reactions during wound healing: comparison with meloxicam. *Photomedicine and Laser Surgery*, 25(6), 467-473.

- Walker, C. B., Karpinia, K., Baehni, P., 2004. Chemotherapeutics: antibiotics and other antimicrobials. *Periodontology 2000*, 36(1), 146-165.
- Wallis, C., Holcombe, L., 2020. A review of the frequency and impact of periodontal disease in dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 61(9), 529-540.
- Wara-aswapati, N., Surarit, R., Chayasadam, A., Boch, J. A., Pitiphat, W. 2007. RANKL upregulation associated with periodontitis and *Porphyromonas gingivalis*. *Journal of Periodontology*, 78(6), 1062-1069.
- Wu, C., Miron, R., Sculean, A., Kaskel, S., Doert, T., Schulze, R., Zhang, Y., 2011. Proliferation, differentiation and gene expression of osteoblasts in boron-containing associated with dexamethasone deliver from mesoporous bioactive glass scaffolds. *Biomaterials*, 32(29), 7068-7078.
- Wallis, C., Pesci, I., Colyer, A., Milella, L., Southerden, P., Holcombe, L. J., Desforjes, N., 2019. A longitudinal assessment of periodontal disease in Yorkshire terriers. *BMC Veterinary Research*, 15, 1-11.
- Wolf, H. F., Rateitschak, E. M., Rateitschak, K. H., 2005 Color Atlas of Dental Medicine: Periodontology. 3rd edition. Georg Thieme Verlag, New York, USA pp:30.
- Wolf, D. L., Lamster, I. B., 2011. Contemporary concepts in the diagnosis of periodontal disease. *Dental Clinics*, 55(1), 47-61.
- Yanmaz L. E., 2018 Thermographic Assessment of Extremity Temperature Alterations of Cases with Bucked Shin Complex, Splints, Carpal Osteoarthritis and Sesamoiditis in Sport Horses. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 15(1), 41-45.
- Yasuda, H., 2021. Discovery of the RANKL/RANK/OPG system. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 39(1), 2-11.
- Yiğitarlan, K. A., Özcan, C., Cetintav, B., 2023. Thermographic Examination of the Gingiva of 16 Dogs. *Journal of Veterinary Dentistry*, 40(1), 38-46.

- Zandbergen, D., Slot, D. E., Cobb, C. M., & Van der Weijden, F. A., 2013. The clinical effect of scaling and root planing and the concomitant administration of systemic amoxicillin and metronidazole: a systematic review. *Journal of Periodontology*, 84(3), 332-351.
- Zhang, L., Henson, B. S., Camargo, P. M., Wong, D. T., 2009. The clinical value of salivary biomarkers for periodontal disease. *Periodontology 2000*, 51(1), 25-37.
- Zhevago, N. A., Samoilova, K. A. 2006. Pro-and anti-inflammatory cytokine content in human peripheral blood after its transcutaneous (in vivo) and direct (in vitro) irradiation with polychromatic visible and infrared light. *Photomedicine and Laser Therapy*, 24(2), 129-139.
- Zussman, M., Zilberman, M., 2022. Injectable metronidazole-eluting gelatin-alginate hydrogels for local treatment of periodontitis. *Journal of Biomaterials Applications*, 37(1), 166-179.

EKLER

EK-1. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler
Adı Soyadı: Ömer Tarık Orhun Doğum tarihi: Doğum Yeri: Medeni Hali: Uyruğu: Adres: Tel: Faks: E-mail:
Eğitim
Lise: Lisans: Yüksek lisans: Doktora:
Yabancı Dil Bilgisi
İngilizce: Almanca: Rusça:
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar
İlgi Alanları ve Hobiler

EK-2. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU



SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Graduate School of Health Sciences

ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU¹

Öğrencinin Adı ve Soyadı	Ömer Tarık ORHUN
Öğrencinin Numarası	
Ana Bilim Dalı	Veterinerlik Cerrahisi
Öğrencinin Kayıtlı Olduğu Program Türü	Doktora

Yukarıda bilgileri verilen tezin intihal tespit yazılımıyla (Turnitin) yapılan tarama sonucunda elde edilen benzerlik oranları aşağıdaki gibidir. Beyan edilen bilgilerin doğru olduğunu, aksi hâlde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ve beyan ederiz.

Bölümler	Benzerlik Oran	Maksimum Benzerlik Oranları
I. Giriş	%14	% 15
II. Genel Bilgiler	%3	% 35
III. Materyal ve Metod	%21	% 35
IV. Bulgular	%13	% 15
V. Tartışma	%15	% 20

Not: Yedi kelimeye kadar benzerlikler ile Başlık, Kaynakça, İçindekiler, Teşekkür, Dizin ve Ekler kısımları tarama dışı bırakılabilir. Yukarıdaki azami benzerlik oranları yanında tek bir kaynaktan olan benzerlik oranlarının %5'den büyük olmaması gerekir.

Tez Yazarı (Öğrenci)	Tez Danışmanı
Ömer Tarık ORHUN	Dr. Öğr Üyesi Mülüm Gökhan ŞENOCAK
20.11.2023	20.11.2023
İmza:	İmza:

¹ Bu form bilgisayar ortamında doldurulmalı, çıktısı imzalanıp Tez Savunması Jüri Öneri Formu'yla birlikte Ana Bilim Dalı Başkanlığı aracılığıyla ÜBYS üzerinden Enstitüye iletilmelidir.

EK-3. ETİK KURUL ONAY FORMU



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Rektörlük



Sayı : E-75296309-050.01.04-2200133158
Konu : HADYЕК Kararı.

30.04.2022

VETERİNER FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İlgi : 26.04.2022 tarihli ve E-36643897-000-2200127727 sayılı belge.

İlgide kayıtlı yazınız; Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulumuzun 27.04.2022 tarihli ve 2022/5 sayılı Oturumunda Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başvuru Formu ve ekli belgeleri, gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler dikkate alınarak incelenmiş ve aşağıya çıkarılan 84 no'lu kararı ile söz konusu doktora tez çalışmasının yürütülmesinin etik kurallarına uygun olduğuna, mevcut oy birliği ile karar verilmiş olup, çalışmanın Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi (ATADEM) Laboratuvarlarında yürütülmesine ve taahhütname hükümlerine göre çalışmada kullanılan hayvanlara ait bilgilerin, T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı, Doğa Koruma ve Milli Parklar Genel Müdürlüğünün, Hayvanları Koruma Bilgi Sistemi (HAYBİS)'ne girilebilmesi için ekte sunulan "HADYЕК Sonuç Raporu"nun Başkanlığımıza gönderilmesi hususunda;

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.

TOPLANTI TARİHİ : 27.04.2022

TOPLANTI SAYISI : 2022/5

KARAR N0 84: Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dekanlığı, Klinik Bilimler Bölümü, Veterinerlik Cerrahisi Anabilim Dalı öğretim üyesi Dr.Öğr.Üyesi Mümin Gökhan ŞENOCAK'ın yürütücülüğünde, Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi (ATADEM) Laboratuvarlarında yürütülecek olan **"Ratlarda Deneysel Periodontitis Modelinin Sağaltımında Düşük Düzeyli Lazer Terapisi (LLLT) İle Birlikte Kullanılan Borik Asit Etkinliğinin Araştırılması"** isimli doktora tez çalışması ile ilgili Veteriner Fakültesi Dekanlığının 26.04.2022 tarih ve E-36643897-000-2200127727 sayılı yazısı ile ekleri görüşüldü.

Yapılan görüşmelerden sonra; adı geçen doktora tez çalışmasının yürütülmesinin etik kurallarına uygun olduğuna, taahhütname hükümleri gereğince çalışma sonucunun Başkanlığımıza bildirilmesine, mevcut oy birliği ile kabulüne; karar verildi.

Prof.Dr. Fikret ÇELEBİ
Kurul Başkanı

Ek : Sonuç Raporu. 1 Adet.

EK-4. TEZ ADI DEĞİŞİKLİĞİ BİLDİRİM FORMU



SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Graduate School of Health Sciences

TEZ ADI/KONUSU DEĞİŞİKLİĞİ BİLDİRİM FORMU

Öğrencinin Adı ve Soyadı	Ömer Tanık ORHUN
Ana Bilim Dalı	Veterinerlik Cerrahisi
Öğrencinin Kayıtlı Olduğu Program Türü	Doktora

Veterinerlik Cerrahisi Ana Bilim Dalı Başkanlığına

Danışmanlığımı yürüttüğüm ve yukarıda bilgileri yazılı olan bilim dalımız öğrencisinin Tez adı/İçeriği aşağıda belirtilen şekilde değiştirilmiştir. Bilgilerinize arz ederim. 01.12.2023

Dr. Öğr. Üyesi Mürşit Gökhan ŞENOCAK
İmza

Değişiklik Türü	Tez Adı Değişikliği ☒	Tez İçeriği Değişikliği ¹ ☐
Tezin Eski Adı	Ratlarda Deneysel Periodontitis Modelinin Sağaltımında Düşük Düzeyli Lazer Terapisi İle Birlikte Kullanılan Borik Asit Etkinliğinin Araştırılması	
Tezin Yeni Adı	Ratlarda Deneysel Olarak Oluşturulan Periodontitisin Sağaltımında Düşük Seviyeli Lazer Tedavisi ile Birlikte Kullanılan Borik Asit ve Klorheksidinin Etkinliğinin Karşılaştırılması	
Tezin İngilizce Adı	Comparison of the Efficacy of Boric Acid and Chlorhexidine Used in Combination with Low-Level Laser Therapy in the Treatment of Experimentally Induced Periodontitis in Rats	
Değişikliğin Gerekçesi	Çalışmada kullanılan diğer etken maddenin de başlığa eklenmesi	

Tez İzleme Komitesi Üyeleri (Bu kısım sadece doktora öğrencileri tarafından doldurulacaktır) İmza		
1	Prof. Dr. Mustafa Sinan AKTAŞ	Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
2	Dr. Öğr. Üyesi Mürşit Gökhan ŞENOCAK	Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı
3	Dr. Öğr. Üyesi Sıtkıcan OKUR	Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı
4	Prof. Dr. Ramazan GÖNENCİ	Necmettin Erbakan Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı
5	Prof. Dr. Latif Emrah YANMAZ	Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı

¹ Lütfen yeni tez önerisini ekleyiniz. Tez konusu değişen doktora öğrencileri yeni tez konusu kabul edildikten sonra en az 3 kere Tez İzleme Komitesi Ara Raporu sunmak zorundadır.