

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ORTODONTİK TEDAVİ SIRASINDA ERKEN VE GEÇ
YÜKLENEN MİNİ VİDALARIN OLUK SIVISINDAKİ
İNTERLÖKİN-8 VE MATRİKS METALLOPROTEİNAZ-8
SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dt. Nejla İLHAN

DOKTORA TEZİ

ORTODONTİ ANABİLİM DALI

Danışman

Yrd. Doç. Dr. Zehra İLERİ

KONYA-2014

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ORTODONTİK TEDAVİ SIRASINDA ERKEN VE GEÇ
YÜKLENEN MİNİ VİDALARIN OLUK SIVISINDAKİ
İNERLÖKİN-8 VE MATRİKS METALLOPROTEİNAZ-8
SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dt. Nejla İLHAN

DOKTORA TEZİ

ORTODONTİ ANABİLİM DALI

Danışman

Yrd. Doç. Dr. Zehra İLERİ

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından
12202013 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA-2014

S.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne

Nejla İLHAN tarafından savunulan bu çalışma, jürimiz tarafından Ortodonti Anabilim Dalında Doktora Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı:

“Prof. Dr. F. Erhan ÖZDİLER”
Ankara Üniversitesi

İmza

Danışman:

“Yrd. Doç. Dr. Zehra İLERİ”
Selçuk Üniversitesi

İmza

Üye:

“Prof. Dr. F. Ayhan BAŞÇİFTÇİ”
Selçuk Üniversitesi

İmza

Üye:

“Prof. Dr. Sema S. HAKKI”
Selçuk Üniversitesi

İmza

Üye:

“Yrd. Doç. Dr. Mehmet AKIN”
Selçuk Üniversitesi

İmza

ONAY:

Bu tez, Selçuk Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmenliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu tarih ve sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

İmza

“Prof. Dr. Hasan Hüseyin DÖNMEZ”

Enstitü Müdürü

ii. ÖNSÖZ

Ortodonti doktora ve klinik eğitimimde ve tezimin hazırlanmasında bilgilerini, klinik tecrübelerini ve zamanını benden esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Zehra İLERİ'ye,

Başta Bölüm Başkanımız Yrd. Doç. Dr. Mehmet AKIN olmak üzere, ortodonti eğitimim süresince pratik ve teorik olarak katkıda bulunan tecrübe ve deneyimlerini benimle paylaşan Anabilim Dalımızda görev yapmış olan ve görev yapmakta olan değerli tüm öğretim üyelerine, birlikte çalıştığım araştırma görevlisi ve doktora öğrencisi arkadaşlarıma ve bölümümüz personellerine ayrı ayrı,

İstatistiksel yöntem ve analizlerin belirlenmesinde değerli katkılarından dolayı Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi İstatistik Bölümü öğretim üyesi Doç. Dr. Mustafa SEMİZ' e

Tez çalışmam süresince manevi desteklerini, yardımlarını ve güler yüzlerini hiçbir zaman benden esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Sema S. HAKKI, Prof. Dr. Nilgün ÖZTÜRK ve Prof. Dr. Bora ÖZTÜRK'e ve laboratuvar çalışmalarındaki yardımları için Niyazi DÜNDAR'a

Doktora eğitimim boyunca her zaman yanımda olan, yardım ve desteklerini esirgemeyen kıymetli arkadaşım Dt. Mücella TEZCAN'a,

Tüm yaşamım ve eğitimim boyunca maddi ve manevi desteklerini benden esirgemeyen ve benim bu günlere gelmemi sağlayan kıymetli aileme,

Her zaman yanımda olan ve özellikle tez dönemindeki çalışmalarım süresince gösterdiği anlayış ve destekten dolayı sevgili eşim Salim Gökhan İLHAN'a

sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

iii. İÇİNDEKİLER

ii. ÖNSÖZ.....	ii
iii. İÇİNDEKİLER.....	iii
iv. SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
1. GİRİŞ	1
1.1. Ortodontik Kuvvet	4
1.1.1. Optimum Ortodontik Kuvvet	4
1.2. Ortodontik Diş Hareketi.....	5
1.3. Ankraj	5
1.3.1. İskeletsel Ankraj.....	6
1.4. Çekimli ve Çekimsiz Tedaviler	7
1.5. Kanin Distalizasyonu	7
1.5.1. Sürtünmeli Sistemde Kanin Distalizasyonu	7
1.5.2. Sürtünmesiz Sistemde Kanin Distalizasyonu.....	8
1.5.3. Kanin Distalizasyonunda Kuvvet Büyüklüğü	8
1.5.4. Kanin Distalizasyonunda Kuvvet Elemanlarının Kullanılması	9
1.6. Mini Vidalar	9
1.6.1. Kuvvet Uygulanması	11
1.6.2. Mini Vidaların Stabilitesinde Etkili Olan Faktörler	12
1.6.3. Primer ve Sekonder Stabiliteler	19
1.6.4. Mini Vidaların Stabilitelerini Ölçmek İçin Kullanılan Teknikler	20
1.6.5. Mini Vida Kayıplarında Proinflatuar Sitokinlerin Rolü.....	20
1.6.6. Diş Hareketinde Proinflatuar Sitokinlerin Rolü	21
1.7. Sitokinler	22
1.7.1. İnterlökin-8 (IL-8)	23
1.8. Periodontal Dokuların Yıkımında Enzimlerin Rolü	24
1.8.1. Matriks Metalloproteinazlar (MMP)	24
1.9. Peri-implantitis	26
1.10. Sitokinlerin Peri-implantitis Oluşmasındaki Rolü	27
1.11. Dişeti Oluşu Sırasında Kemik Remodelling Belirleyicileri	28
1.12. Dişeti Oluşu Sırasında Elde Edilmesi.....	29
1.12.1. DOS Hacminin Belirlenmesi	30
1.12.2. Diş Fırçalama ve Sondalama	31
1.12.3. Sigara.....	32
1.12.4. İlaçlar ve Ortodontik Tedavi.....	32

2. GEREÇ VE YÖNTEM	33
2.1. Örneklemin Oluşturulması ve Sınıflandırılması	33
2.2. Klinik Periodontal Değerlendirme	34
2.2.1. Gingival İndeks (Gİ)	35
2.2.2. Plak İndeksi (Pİ)	35
2.2.3. Sondlamada Kanama İndeksi (SKİ)	35
2.2.4. Sondlama Cep Derinliği	36
2.3. Klinik Prosedür	36
2.3.1. Kemikiçi Vida Uygulaması	37
2.3.2. Mini Vida Yerleştirme Aşamaları	38
2.3.3. Mini Vidaların Yükleme Zamanları ve Kuvvet Uygulanması	39
2.4. Dişeti Oluğu Sıvısı (DOS) Örneklerinin Elde Edilmesi	40
2.5. DOS IL-8 ve MMP-8 Düzeylerinin Belirlenmesi	43
2.5.1. IL-8 Miktarının Belirlenmesi	44
2.5.2. MMP-8 Miktarının Belirlenmesi	45
2.6. İstatistiksel Değerlendirme	46
3. BULGULAR	48
3.1. Klinik Bulgular	48
3.1.1. Gingival İndeks Skorları	48
3.1.2. Plak İndeksi Skorları	50
3.1.3. Sondlamada Kanama İndeksi Skorları	52
3.1.4. Sondlama Cep Derinliği	54
3.1.5. DOS ve VOS Hacmi	56
3.2. Biyokimyasal Bulgular	60
3.2.1. IL-8 Total Miktar Bulguları	60
3.2.2. IL-8 Konsantrasyon Bulguları	64
3.2.3. MMP-8 Total Miktar Bulguları	68
3.2.4. MMP-8 Konsantrasyon Bulguları	72
3.3. Korelasyonlar	76
3.3.1. Klinik Parametrelerin Korelasyonu	76
3.3.2. Laboratuvar Bulgularının Korelasyonu	76
3.3.3. Laboratuvar Bulguları İle Klinik Parametreler Arasındaki Korelasyon	77
4. TARTIŞMA	80
4.1. Hasta Seçim Kriterleri	81
4.2. Mini Vida	86
4.3. Mini Vida Yükleme Zamanı	89

4.4.	Bulguların Tartışılması	90
4.4.1.	Klinik Periodontal Bulgular	90
4.4.2.	Biyokimyasal Bulgular	92
5.	SONUÇLAR.....	113
6.	ÖZET	114
7.	SUMMARY.....	115
8.	KAYNAKLAR.....	116
9.	EKLER.....	131
10.	ÖZGEÇMİŞ	138

iv. SİMGELER VE KISALTMALAR

%: Yüzde

<: 'den küçüktür

>: 'den büyüktür

°: Derece

µl: Mikrolitre

°C: derece Celsius

aFGF: Asidik fibroblast büyüme faktörü

bFGF: Bazik fibroblast büyüme faktörü

Bkz: Bakınız

BM: Bazal membran

cm²: Santimetre kare

cN: Santi Newton

Co-Cr-Ni: Kobalt-krom-nikel

CT: Computed Tomography

D: Distal

DOS: Dişeti oluşu sıvısı

EGF: Epidermal büyüme faktörü

ELISA: Enzyme Linked-Immuno-Sorbent Assay

EPO: Eritropoietin

ESM: Ekstrasellüler matriks

ESM: Ekstrasellüler matriksin

F: Force (Kuvvet)

Gİ: Gingival İndeks

GM-CSF: Granülosit/makrofaj koloni stimüle eden faktör

GOS: Gingival oluk sıvısı

gr: Gram

HGF: Hepatosit büyüme faktörü

ICAM: Intercellular adhesion molecules

IFN: İnterferon

IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1

IGF-2: İnsülin benzeri büyüme faktörü-2

IL: İnterlökin

KKK: Kortikal kemik kalınlığı
KKY: Kortikal kemik yoğunluğu
LIF : Lösemi inhibitör faktör
M: Mezial
M: Moment
Max: Maksimum
Min: Minimum
mm: Milimetre
MMP: Matriks Metalloproteinazlar
N: Newton
Ncm: Newton santimetre
NiTi: Nikel Titanyum
NGF: Sinir büyüme faktörü
nm: Nanometre
ODF: Osteoklast diferansiyasyon faktörü
OPG: Osteoprotegerin
Örn: Örneğin
P: İstatistiksel anlamlılık
PBS: Phosphate Buffer Saline
PCR: Polymerase Chain Reaction (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)
PDGF: Platelet orijinli büyüme faktörü
PDL: Periodontal ligament
pg: picogram
pH: Power of Hydrogen (Hidrojenin gücü)
PI: Plak indeksi
VOS: Mini vida oluk sıvısı
PIOS: Peri-implant oluk sıvısı
RANKL: Receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand
RFA: Rezonans frequency analizi
RNA: Ribonucleic acid
SCD: Sondlama Cep Derinliği
SKİ: Sondlamada Kanama İndeksi
SLA: Sandblasted and acid-etched
sn: Saniye

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

SS: Paslanmaz çelik

TGF: Transforming growth faktör

TIMP: Tissue inhibitor of metalloproteinases

TNF: Tümör nekroz faktör

TPA : Trans Palatal Ark

TPA: Transpalatal ark

vb.: Ve benzeri

yy: Yüzyıl

α : Alfa

β : Beta

γ : Gama

1. GİRİŞ

Günümüzde estetik beklentilerin artmasıyla birlikte, ortodontik tedavi gün geçtikçe farklı yaş gruplarındaki kitlelere hitap ederek popülaritesini artırmaktadır. Yaş farklılığındaki bu çeşitliliğin artması birçok problemi de beraberinde getirmiştir. Özellikle dış görüntüyü daha fazla etkileyen ağızdışı apereyler zaman zaman hastalar tarafından istenmemekte ve bu durum hasta-doktor işbirliğini negatif yönde etkilemektedir. Bu tarz sorunların artması, araştırmacıları hasta işbirliği gerektirmeyen yöntemler bulmaya yöneltmiştir. Böylelikle hastanın tedavi esnasındaki rolü ve tedavi süresi minimal düzeye indirilerek tedavinin daha başarılı olması amaçlanmıştır (Çörekçi 2006).

Ortodontik tedavide, dişler ve çevresindeki dokular kontrollü mekanik kuvvet uygulanarak uyarılıp, istenilen diş hareketi sağlanır. Biyolojik aktiviteyi başlatan stimulus, diş hareketinin oluşması için kullanılan apereylerin oluşturduğu mekanik kuvvettir. Bunun sonucunda dişlerin etrafındaki kemik yeniden şekillendirilir ve dişler yeniden pozisyonlandırılır (Guvenc ve Kocadereli 2006).

Proffit (2000), ankrajı istenmeyen diş hareketine karşı direnç olarak tanımlamıştır. Ortodontik tedavinin başarılı olabilmesi için ankraj kontrolü en önemli faktörlerden biridir. Özellikle maksimum ve moderate ankraj gereksinimi olan çekimli hastalarda kanin distalizasyonu aşamasında dikkatli olunmalıdır. Ağız dışı apereylerle tam bir ankraj sağlanabilmesine karşılık, tedavi tamamen hasta kooperasyonuna bağlıdır. İntraoral ankraj uygulamaları ise hasta kooperasyonuna ihtiyaç duyulmamasına karşın yeterince stabil değildir ve protrüzyon, ekstrüzyon ve tipping gibi yan etkilere neden olmaktadır (Egolf ve ark 1990, Thiruvengkatachari ve ark 2006).

Geçici ankraj aygıtları olarak kullanılan mini vidaların tam bir ankraj sağladığı bildirilmiştir. Mini vidaların kullanım amaçları: molar ve kanin distalizasyonu, molar mezializasyonu, molarların dikleştirilmesi, keserlerin ve molarların gömülmesi, en-masse retraksiyon gibi uygulamalardır (Egolf ve ark 1990, Costa ve ark 1998, Lin ve Liou 2003). Mini vidaların; küçük olması, laboratuvar prosedürü gerektirmemesi, büyük bir cerrahi işleme gerek duymadan kolayca

istenilen birçok alana yerleştirilebilir olması, düşük maliyet, bekleme süresinin olmaması ya da çok az olması ve yerleştirme-çıkarma işlemlerinin kolaylığı gibi avantajları mevcuttur. En büyük dezavantajı ise tedavi esnasında aşırı kuvvet uygulanması gibi faktörlerden dolayı meydana gelebilecek mobilite problemlerinden dolayı çıkarılmak zorunda kalabilmesidir (Wang ve Liou 2008). Mini vidalarda karşılaşılan bu kayıplarının büyük bir çoğunluğu ise uygulama sonrası erken dönemde meydana gelmektedir (Lee ve ark 2010). Bu nedenle, mini vidaların daha etkin ve daha başarılı bir şekilde kullanılmasını sağlamak için primer stabilitenin artırılması büyük bir önem taşımaktadır.

Mini vidalar erken yüklendiğinde küçük düzeyde de olsa hareketler meydana gelebilmektedir. Bu nedenle yükleme zamanı ve şekli belirlenirken dikkatli olunmalıdır. Yapılan çalışmalarda mini vidaların başlangıç yükleme zamanı farklılıklar gösterse de birçok çalışmada hemen kuvvet uygulanabileceği bildirilmiştir (Costa ve ark 1998, Cornelis ve ark 2008, Lee ve ark 2010). Bu şekilde tedavi süresi kısaltılmaya çalışılmaktadır.

İn vivo ortamda mini vidaların etkinliğini ve oluşturduğu inflamatuvar yanıtı değerlendiren çok az çalışma mevcuttur. Bununla beraber mini vidaların erken veya geç yüklenmesinin karşılaştırmalı olarak kemik dokuda oluşturduğu inflamatuvar yanıtı değerlendiren bir çalışma henüz literatürde bulunmamaktadır. Hipotezimiz, erken ve geç yükleme yapılan mini vidalar arasında vida oluşu sıvısı hacmi, IL-8 ve MMP-8 seviyesi açısından fark yoktur. Bu hipotezi test etmek için bu prospektif, tek merkezli, randomize çalışma planlanmıştır.

DOS'nda da bulunan İnterlökin (IL)-8 proinflamatuvar bir sitokin olup, esas görevi enfeksiyonda ve enflamasyonda, dolaşımdaki ve dokudaki nötrofilleri aktive edip, doku hasarı olan bölgeye göç etmelerini sağlamaktır (Feghali ve Wright 1997). Matriks metalloproteinaz (MMP)-8, MMP enzim ailesinin Kolajenazlar grubundan olup, ekstrasellüler alanda fibriler kollajenin yıkımında rol alan temel nötral proteinazlardan biridir (Uitto ve ark 1998, Ravanti ve ark 1999). Ortodontik diş hareketi süresince periodontal ligament ve alveolar kemiğin ekstrasellüler matriksi yeniden şekillendirilir, matriks metalloproteinazlar ve sitokinler de hem fizyolojik hem de patolojik koşullarda periodontal ligamentin yeniden şekillenmesinde rol

oynayan önemli enzimlerdir (Nakawaga ve ark 1994, Karimbux ve Nishimura 1995, Apajalathi ve ark 2003).

Başarılı implantlar ile başarısız implantların karşılaştırıldığı pek çok çalışmada, başarısız implantların oluk sıvısında IL-8 seviyesinin belirgin biçimde daha yüksek olduğu bulunmuştur (Bordin ve ark 2009, Petković ve ark 2010, Venza ve ark 2010).

Bu çalışmanın amaçları;

- Üst birinci premolar çekimli maksimum ya da maksimuma yakın ankraj vakalarında kanin distalizasyonu için ankraj amaçlı kullanılan mini vidaların erken veya geç yüklenmesinin, distalizasyonun ilk 3 aylık döneminde, mini vida oluşu sıvısında bulunan IL-8 ve MMP-8 seviyeleri üzerine etkisinin mini vidaların etkinliği açısından değerlendirilmesi,
- Kanin distalizasyonu esnasında gerilme ve sıkışma bölgeleri arasında, dişeti oluşu sıvısındaki MMP-8 ve IL-8 miktarı açısından fark olup olmadığının araştırılmasıdır.

1.1. Ortodontik Kuvvet

Vektörel bir büyüklük olan kuvvet, bir cismin uzayda yer değiştirmesine ya da şeklinin değişmesine neden olan etki olarak tanımlanmaktadır (Proffit ve ark 2000). Bir dişin ortodontik olarak hareket ettirilebilmesi için, o dişe kuvvet uygulanması gereklidir. Kuvvetin dört özelliği bulunmaktadır; şiddet (Degree), süre (Duration), dağılım (Distribution) ve yön (Direction) (Tosun 1999).

Kuvvetler, şiddetine göre hafif ve ağır olmak üzere iki türdür. Dişin hareket eşiğinin üzerinde ve direkt rezorpsiyona neden olan kuvvetler hafif kuvvetler olarak adlandırılırken, periodonsiyumda aşırı sıkışma yaratarak hiyalinizasyona ve indirekt kemik rezorpsiyonuna neden olacak şiddetteki kuvvetler de ağır kuvvetler olarak adlandırılmaktadır (Tosun 1999).

1.1.1. Optimum Ortodontik Kuvvet

Optimum kuvvet sadece maksimum diş hareketi meydana getiren kuvvet değil, aynı zamanda minimum doku hasarına neden olacak (kök rezorpsiyonu veya alveolar kemik kaybı oluşturmada) kuvvet olarak tanımlanmıştır (Nikolai 1975, Proffit ve ark 2000, Van Leeuwen ve ark 2010). Histolojik olarak optimum kuvvet, kök yüzeyi boyunca periodontal ligament dokusunun canlılığını ve bütünlüğünü koruyarak maksimum hücresel cevabı oluşturan kuvvettir (Burstone 2000, Thilander ve ark 2000). Optimum diş hareketi ise, minimum doku hasarı ile maksimum diş hareketinin meydana geldiği durumdur (Hixon ve ark 1969, Pilon ve ark 1996, Proffit ve ark 2007).

Ortodontik tedavide amaç, dişlere ve çevre dokulara zarar vermeden optimum kuvvet ile dişleri hareket ettirmektir. Schwarz (1932), optimum devamlı kuvveti "Sıkıştırılan periodontal ligamentteki yapıların canlılığını engellemeyen, doku basıncında kapillerlerdeki kan basıncına yakın değişiklik meydana getiren kuvvet" olarak ifade etmiştir. Optimum düzeyin altındaki kuvvetler ile periodontal ligamentte herhangi bir değişiklik oluşmazken, bu seviyenin üstündeki kuvvetler ile dokularda nekroz oluşabilmektedir.

Optimum kuvvet büyüklükleri ortodontik diş hareketinin tipine göre değişmektedir. Paralel hareket için 100-150 gr, devrilme hareketi için 50-70 gr, ekstrüzyon için 50-75 gr, intrüzyon için 15-25 gr, rotasyon için ise 50-75 gr'dır (Heasman ve ark 1996).

1.2. Ortodontik Diş Hareketi

Ortodontik diş hareketi; yeterli büyüklükte bir kuvvetin belirli bir süre uygulanması sonucu, alveolar kemikte remodeling olaylarının gerçekleşmesiyle dişin yer değiştirmesidir (Proffit ve ark 2000, Thilander ve ark 2000).

Yaklaşık kalınlığı 0,25 mm olan periodontal ligamentin yapısı; kapillerlerden, kollajen fibrillerden, sinir fibrillerinden, hücresel elemanlardan ve doku sıvısından oluşmaktadır ve ortodontik hareketin oluşmasından sorumlu olan başlıca yapıdır (Proffit ve ark 2000, Thilander ve ark 2000).

Diş hareketi alveol kemiğin yeniden şekillenmesi ve kemik döngüsü sonucu oluşmaktadır (Caputo ve ark 1974, Darendeliler ve ark 1997, Meikle 2006). Kemiğin yeniden şekillenmesini ifade eden remodeling; apozisyon ve rezorpsiyon olaylarından oluşmaktadır (Frost 1994, Katona ve ark 1995). Mekanik faktörler tarafından kontrol edilen apozisyon kemik yapımını, rezorpsiyon ise kemik yıkımını ifade eder (Ülgen 2006).

Diş hareketinin gerçekleşmesi, periodontal dokularda meydana gelen inflamatuvar bir cevapla başlar (Vandevska-Radunovic ve ark 1997). Bu cevap osteoklastik aktiviteyi artırarak kemik rezorpsiyonu gerçekleştirir (Reitan 1974).

1.3. Ankraj

Terim olarak ankraj, istenmeyen diş hareketlerine karşı olan dirençtir. Ortodontik kuvvetin destek aldığı ve harekete karşı direnci yüksek olan bölge, ankraj bölgesi olarak tanımlanmaktadır (Moyers 1958, Ülgen 1993, Zwemer 1993, Proffit ve ark 2000).

Çekimli tedavilerde çekim boşlukları vakanın ankraj gereksinimine uygun olarak posterior dişlerin protraksiyonu, anterior dişlerin retraksiyonu veya her iki hareketin birlikte gerçekleştirilmesiyle önden-arkaya, arkadan-öne doğru veya karşılıklı olarak kapatılmaktadır. Hareket tipine göre ankraj sınıflandırılması minimum, moderate, maksimum olarak 3'e ayrılmaktadır (Nanda ve Kuhlberg 1996). Çekim boşluklarının istenildiği şekilde kapatılabilmesi için tedavi öncesi, hareketi istenmeyen bölgenin ankrajının güçlendirilmesi gerekmektedir. Bunun için ilave ankraj arttırma yöntemlerine ihtiyaç vardır.

Ankrajın güçlendirilmesinde, diş sayısını arttırma, çekimlerin öne yakın (tercihen birinci premolar dişler) yapılması, Nance apareyi, ağız dışı apareylerin kullanımı, transpalatal ark (TPA), çene içi ve çeneler arası elastikler, ikinci düzen ankraj arttırıcı bükümler, tork bükümleri, lingual ark ve lip bumper kullanılmaktadır (Perez ve ark 1980, Sonis ve ark 1986, McLaughlin ve Bennett 1991, Ülgen 1993, Diedrich 1993, Tosun 1999, Proffit ve ark 2000, Nanda ve ark 2005).

Ortodontik ankrajın alveoler kemikten sağlanması ile ankraj ünitesinin stabilitesinin mükemmel bir şekilde arttırılabileceğinin farkına varılmıştır (Roberts ve ark 1984). Son yıllarda iskeletsel ankraj olarak tanımlanan ve kemik içine yerleştirilen gereçlerden faydalanılarak ankrajın güçlendirilmesine çalışılmaktadır.

1.3.1. İskeletsel Ankraj

Dişler, ortodontik tedavide ankraj amacıyla en sık kullanılan anatomik yapılardır. Ancak, ankraj olarak dişler kullanıldığında istenilmeyen hareketler meydana gelebilmektedir (Ülgen 1993, Proffit 2000). Ankrağı arttırmak için kullanılan ağız içi ve ağız dışı apareylerin kullanımı hasta kooperasyonuna bağlıdır (Egolf ve ark 1990, Prabhu ve Cousley 2006). Bundan dolayı ankrajın güçlendirilmesi için yeni arayışlara girilmiş ve kemik içine yerleştirilen iskeletsel ankraj ünitelerinden faydalanılmıştır (Nanda 2005). Diş hareketlerinde mutlak ankraj sağlamak amacıyla dental implantlar, mini-plaklar, mini vidalar, onplantlar ve mikro-vidalar kullanılmıştır (Creekmore ve Elchund 1983, Roberts ve ark 1994, Umemori ve ark 1999, Janssens 2002, Basha ve ark 2010).

1.4. Çekimli ve Çekimsiz Tedaviler

Ortodontik tedavi amacı ile diş çekilip çekilmemesi uzun yıllardır tartışma konusu olmuştur. Tedavi mekaniklerindeki ve retansiyon yöntemlerindeki gelişmeler sonucunda çekimli tedavi oranı azalmıştır (Luppanapornlarp ve Johnston 1993). Son zamanlarda sabit retansiyon yöntemlerinin gelişmesi ile çekimsiz tedavi yeniden popüler olsa da ortodontik amaçlı diş çekimi, şiddetli çapraşıklık durumlarında yer kazanılması, keser protrüzyonun azaltılması veya Sınıf II ve Sınıf III iskeletsel anomalilerin kamufle için hala gereklidir (Proffit 2000).

Ortodontik tedavi planlamasında birinci premolar dişlerin çekimi, tedavi sonucunda elde edilecek estetik ve okluzal denge açısından sıklıkla tercih edilmektedir. Bu sayede protrüzyon ve çapraşıklık kolaylıkla düzeltilebilmekte, keser ve kaninlerin retraksiyonu için istenilen yer elde edilebilmektedir (Schoppe 1964, Graber 1972, Proffit ve ark 2000).

1.5. Kanin Distalizasyonu

Estetik ve oral fonksiyon açısından oldukça büyük bir öneme sahip olan kanin dişler, hem anterior hem de posterior dişlere dahil olmaları sebebiyle dental arkların köşe taşı kabul edilmektedir (Lane 1962). Bu dişlerin ankraj ihtiyacının fazla olması paralel hareket elde edilmesini güçleştirmektedir. Bu nedenle kanin dişler kontrollü bir şekilde distalize edilmelidir (Perez ve ark 1980, Gjessing 1985).

Sabit kanin distalizasyon yöntemleri, sürtünmeli (ark teli ile birlikte) ve sürtünmesiz (ark teli üzerinde) sistemler olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (Gjessing 1985).

1.5.1. Sürtünmeli Sistemde Kanin Distalizasyonu

Sürtünmeli sistemde diş hareketi, kanin dişlerin devamlı ark teli üzerinde devrilme ve dikleşme hareketlerinin birleşimi şeklinde kayarak hareket etmesi sonucunda gerçekleşir (Ülgen 1993, Nanda ve Kuhlberg 1997, Proffit ve ark 2000, Nanda ve ark 2005).

Sürtünmeli kanin distalizasyonunda kuvvet aktarıcı olarak, intramaksiller uygulamalarda mıknatıslar, lace-backler, elastomerik zincir, elastik iplik ve Ni-Ti kapalı yaylar; intermaksiller uygulamalarda ise Sınıf II ve Sınıf III elastikler kullanılabilmektedir (Sonis ve ark 1986, Miura ve ark 1988, Staggers ve Germane 1991, Sonis 1994, Daskalogiannakis ve McLachlan 1996, Benett ve Mc Laughlin 1997).

Frank ve Nikolai (1980), sürtünme direncinin kalın tellerde ve geniş braketlerde daha fazla olduğunu söylemişler ve en geniş slotlu braketle 0.020 inch'lik yuvarlak telin kullanılması ile maksimum sürtünmenin ortaya çıktığını belirtmişlerdir.

1.5.2. Sürtünmesiz Sistemde Kanin Distalizasyonu

Sürtünmesiz sistemde ise diş, ark teli üzerinde kayarak değil ark ile birlikte hareket etmektedir. Kanin distalizasyonunda sürtünmesiz sistem, moderate ve minimum ankraj olgularında kullanılmaktadır (Ülgen 1993).

Sürtünmesiz sistemde kaninin hareketi bölümlü arklar ve distalizasyon looplarıyla sağlanmaktadır (Proffit 2000). Loopların amacı, tellerin yük/esneme oranını düşürmek, dolayısıyla elastikiyetlerini artırarak dişlere fizyolojik sınırlarında ve daha geniş bir çalışma aralığı içinde kuvvet uygulamaktır (Tosun 1999).

1.5.3. Kanin Distalizasyonunda Kuvvet Büyüklüğü

Literatürü incelediğimizde kanin dişin distalizasyonunda uygulanacak kuvvete ilişkin farklılıklar göze çarpmaktadır (Nikolai 1979, Quinn ve Yoshikawa 1985). Her ne kadar optimum kuvvet aralığı tam olarak belirlenememiş olsa da, 75-250 gr arasında değişen kuvvetler önerilmiştir (Begg 1956, Fortin 1971, Nikolai 1979, Ricketts ve ark 1980).

Begg (1956) kanin dişte istenen hareketin optimal kuvvet ile oluştuğunu; ankraj ünitesi olan arka dişlerde herhangi bir hareket oluşmadığını belirtmiş ve daha ağır kuvvet kullanımı sonucunda ise kanin dişteki hareketin azaldığı, posterior

bölgenin öne yürüdüğünü savunmuştur. Bununla birlikte kanin diş için optimal kuvvet aralığının 100-150 gr arasında olduğunu bildirmiştir.

1.5.4. Kanin Distalizasyonunda Kuvvet Elemanlarının Kullanılması

Ortodontide optimum şiddette kuvvet uygulanarak, hızlı ve optimum düzeyde diş hareketi elde edilmeye çalışılmaktadır (Tosun 1999). Bunun için bazı kuvvet elemanlarından faydalanılmaktadır. Bu elemanlardan birisi olan yaylar, tellerin boyunu uzatarak elastikiyetlerini arttırmak amacıyla üretilen ve yüksek elastikiyetleri nedeniyle oldukça sabit ve optimal düzeyde kuvvet uygulayan elemanlardır (Tosun 1999).

Eski yıllarda SS yaylar kullanılmasına rağmen, son zamanlarda Ni-Ti sarmal yaylar kullanılmaya başlanmıştır (Miura ve ark 1988). Ni-Ti yayların elastikiyet ve şekil hafıza özellikleri çok iyidir. Bu sayede devamlı kuvvet uygulayarak çekim boşluklarının kapatılmasında elastomerik yapılardan daha etkilidirler (Angolkar ve ark 1992, Manhartsberger ve Seidenbusch 1996, Nightingale ve Jones 2003).

Samuels ve ark (1993a) çalışmalarında çekim boşluklarının kapatılmasında bir tarafta Ni-Ti kapalı yaylar, diğer tarafta ise elastik zincir kullanmışlardır. Sonuç olarak hem alt hem de üst çenede Ni-Ti kapalı yayların, elastik zincirlerden daha hızlı distalizasyon sağladığını bulmuşlardır. Bununla birlikte 150 gr ve 200 gr kuvvet uygulayan yayların arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığını bildirmişlerdir.

Kanin distalizasyonu optimum kuvvet ile ayda yaklaşık 0,8-1 mm diş hareketi elde edilerek 6-8 ayda tamamlanmaktadır (Nikolai 1975, Ülgen 1993, Dinçer ve İşcan 1994).

1.6. Mini Vidalar

Ortodontik tedavide istenilen diş hareketi, ancak ankraj ünitesinin yeterli ve sabit olmasıyla gerçekleştirilmektedir. Bunu sağlayabilmek için genellikle hareketi istenen diş ya da diş grubundan çok daha fazla sayıda ve geniş köklü dişlerden ankraj

alınmaktadır. Ankrajı arttırmak için genellikle headgear, lingual ark, nance apareyi ve transpalatal ark gibi apareyler kullanılmaktadır. Ancak erişkin bir hasta için 24 saat headgear apareyi kullanmak hasta işbirliğini azaltmakta ve tedavi süresini uzatmaktadır. Bu hastalarda ankraj amaçlı mini vidaların kullanımı karşılaşılan bu problemleri elimine etmektedir (Higuchi 2000).

Mini vidaların yerleştirileceği yerin bilirlenebilmesi için ortodontik kayıtlara (panoramik, periapikal ve sefalometrik filmler, modeller..) ihtiyaç duyulmaktadır. Yerleştirilecek bölgedeki sert ve yumuşak dokular ile komşu dokular dikkatli bir şekilde incelenmelidir. Mini vidalar küçük bir anestezi ile ağrısız ve travmasız bir şekilde yerleştirilebilmektedir (Kyung ve ark 2004).

Mini vidanın yerleştirilmesinde 2 teknik kullanılmaktadır (Kyung ve ark 2004);

Self-tapping: Önce frezle kemik içinde tünel oluşturulmakta ve sonrasında mini vida bu tünele yerleştirilmektedir. Genellikle küçük çaplı vidalarda tercih edilmektedir.

Self-drilling: Mini vida direkt el ile yerleştirilmektedir. Bu metod daha çok geniş çaplı (1,5 mm'den fazla) vidalarda tercih edilmektedir (Kyung ve ark 2004).

Mini vida uygulanacak bölge steril edildikten sonra hafif bir anestezi ile işleme başlanmaktadır. Yerleştirme esnasında kökle temas edildiğinde hastanın hekimi yönlendirebilmesi için anestezinin derin olmaması gerekmektedir. Böyle bir durumla karşılaşıldığında kök perforasyonunu engellemek için yerleştirme yolu değiştirilerek uygulamaya devam edilmelidir (Kadioğlu ve ark 2008).

Mini vidalar uygulandıktan hemen sonra mini vida-kemik ara yüzeyi kan pıhtısı ve kemik parçalarıyla dolmaktadır (Dhert ve ark 1998, Franchi ve ark 2005). Vidanın erken dönemdeki stabilitesi bu yüzey alanının artmasından olumsuz etkilenmektedir. Bu nedenle bu alanın minimal olması istenmektedir (Berglundh ve ark 2003).

Histolojik olarak osseointegrasyon, kemik-vida ara yüzeyine fibröz doku büyümesi olmaksızın vida çevresinde kemik dokunun oluşumu olarak tanımlanmaktadır (Branemark 1983, Cooper 1998, Albrektsson ve Johansson 2001).

Mini vida ankrajının avantajları şu şekilde sıralanabilir:

1. Hasta kooperasyonu ihtiyacını ortadan kaldırması
2. Dental gelişimin her safhasında kullanılabilir olması
3. Daha kısa tedavi süresi
4. Yüksek hasta konforu
5. Düşük maliyet

Avantajlarının yanı sıra tüm mini vida uygulamalarında oluşabilecek komplikasyonlar da göz ardı edilmemelidir. Mini vida kullanımıyla ilgili oluşabilecek komplikasyonlar şunlardır:

1. Kök hasarı,
2. Damar hasarı,
3. Nazal kavite ve sinüs perforasyonu,
4. Yumuşak doku enflamasyonu ve peri-implantitis,
5. Mini vidanın mobilitesi,
6. Mini vidanın kırılmasını (Cheng ve ark 2004, Moy ve ark 2005).

Mini vidalar; kanin ve molar distalizasyonu, molar ve keser intrüzyonu, en masse retraksiyon, molarların dikleştirilmesi, gömük dişlerin sürdürülmesi gibi çeşitli amaçlarla kullanılmaktadır (Costa ve ark 1998, Lin ve Liou 2003, Papadopoulos ve Tarawneh 2007).

1.6.1. Kuvvet Uygulanması

Ankraj amacıyla kullanılan mini vidalarda osseointegrasyon beklenmediği için hemen yükleme yapılabilmektedir (Miyawaki ve ark 2003).

Uygun yükleme kemik yapımını uyarırken (Wehrbein ve Diedrich 1993, Buchter ve ark 2005, De Smet ve ark 2005), aşırı yükleme kemiğin şekillenmesinde zararlı etkilere neden olabilmektedir (Branemark 1983, Hoshaw ve ark 1994). Eğer erken yükleme kontrollü bir şekilde yapılırsa, primer stabilite bu durumdan etkilenmemektedir.

Kyung ve ark (2004) mini vidalara uygulanan kuvvetin 300 gr'ın altında olması durumunda, erken veya geç yüklenmelerinin başarısızlık açısından bir fark oluşturmadığını bildirmişlerdir.

1.6.2. Mini Vidaların Stabilitesinde Etkili Olan Faktörler

Mini vidaların ortodontik ankraj amacıyla başarıyla kullanılmaktadırlar. Fakat nadir de olsa mini vida başarısızlıkları da görülebilmektedir. Tüm avantajlarına rağmen mini vidalar tedavi sürecinde gevşeyebilir, mobiliteyi artabilir ve sonunda düşerek başarısız olabilirler (Cheng ve ark 2004, Tseng ve ark 2006). Kravitz ve Kusnoto (2007) yaptıkları çalışmanın sonucunda mini vida başarısızlık oranını %11-%30 arasında olduğunu bildirmiştir. Kang ve ark (2009), mini vidalarda başarısızlık oranlarını değerlendirmişler ve bu oranın köklere temas vidalarda %79,2, kök teması olmayan ve alveolar kemikte kalan mini vidalarda ise %8,3 olduğunu bildirmişlerdir. Mini vidalarda stabilitenin sağlanması bir takım faktörlere bağlıdır. Bunlar; mini vida kaynaklı faktörler, mini vidanın uygulanması ile ilgili faktörler ve hasta kaynaklı faktörler şeklinde sıralanabilir.

Mini Vidanın Yapısal Faktörleri

Çapı ve Uzunluğu

Kalın çaplı mini vidaların yüzeyi kortikal kemikle daha fazla temasta olduğundan stabilite artmaktadır (Lim ve ark 2003, Kuroda ve ark 2004, Motoyoshi ve ark 2006). Piyasada üretilen mini vidaların çapları genellikle 1,2 ila 2,3 arasında değişmektedir.

Miyawaki ve ark (2003) 134 mini vida kullanarak yaptıkları çalışmada, 1 yıl sonra 1 mm çapındaki mini vidaların stabilitelerinin 1,5 ve 2,3 mm çaplı mini vidalara oranla anlamlı derecede daha düşük olduğunu, 1,5 ve 2,3 mm çaplı mini vidaların başarı oranlarının ise aynı olduğunu bulmuşlardır.

Lim ve ark (2003), mini vidaların stabilitesi açısından uzunluğa nazaran çapın daha önemli olduğunu bildirmişlerdir. 1 mm'den daha düşük çaplı mini vidaların başarı oranlarının çok düşük olduğunu belirtmişlerdir.

Berens ve ark (2006), üst çene palatal bölgede en az 1,5 mm çapındaki mini vidaların, üst çene posterior bölgede 10 mm uzunluğundaki mini vidaların, alt çenede posterior bölgede ise 2 mm çapındaki vidaların kullanılmasının ideal olduğunu bildirmişlerdir.

Yapılan birçok çalışmada mini vida başarısının mini vida uzunluğundan etkilenmediği ortaya konulmuştur (Miyawaki ve ark 2003, Cheng ve ark 2004).

Mukoza kalınlığının fazla olduğu palatal bölgelerde daha kısa vidalar kullanıldığında kaybedilmeleri çok olasıdır. Bu nedenle bu alanda daha uzun mini vidalar tercih edilmelidir (Berens ve ark 2006, Moon ve ark 2008, Tseng ve ark 2006).

Jiang ve ark (2009), çalışmalarında 1mm-2 mm arasındaki mini vida çapları ile 6-16 mm arasındaki vida uzunluklarının stabiliteye etkilerini değerlendirmişlerdir. En yüksek stabilite oranı boyu 15 mm'den uzun ve çapı 1,5 mm'den büyük mini vidalarda görülmüştür. Şartlar standadize edildiğinde, çap değişimi vida uzunluğuna göre stabilite açısından daha etkili bulunmuştur.

Şekli ve Malzemesi

Mini vidalar konik veya silindirik olmak üzere 2 şekilde üretilirler. Silindirik mini vidalara kıyasla daha az yüzey alanına sahip olmasına rağmen konik yapılı mini vidalarda daha sıkı kortikal kemik teması elde edilmekte ve daha iyi bir primer stabilite sağlanmaktadır (Drago ve Del Castillo 2006, Wilmes ve ark 2008).

Carano ve ark (2005), kök hasarı riskini azaltmak için konik mini vidaların kökler arası alanda daha uygun olduğunu bildirmişlerdir.

Mini vidalar çoğunlukla titanyum ve paslanmaz çelik alaşımlarından üretilmektedir. Her ne kadar paslanmaz çelik mini vidalar, titanyum mini vidalara nazaran kırılmaya karşı daha dirençli olsa da, titanyum vidalar elastikiyet katsayısının yüksek olması ve biyouyumluluk özelliklerinin daha iyi olması sayesinde

daha iyi mekanik kitlenme sağlamaktadır (Christiansen ve ark 2000, Carano ve ark 2005).

Mini Vidanın Uygulanması İle İlgili Faktörler

Yüklenme Faktörleri

Mini vidalara kuvvet uygulanması, erken yükleme ve geç yükleme olarak iki şekilde yapılabilmektedir. ‘Erken yükleme’ çalışmalarda farklı şekillerde karşımıza çıkmaktadır. Bu durum, sonuçların karşılaştırılabilir olmasında karmaşık bir duruma neden olmaktadır (Miyawaki ve ark 2003, Chung ve ark 2004, Kuroda ve ark 2007).

Miyawaki ve ark (2003) 200 gr’a kadar olan kuvvetlerle erken yükleme yapılabileceğini bildirmişlerdir.

Lee ve ark (2010), 260 mini vida üzerinde yaptıkları çalışmanın sonucunda implant kaybının en riskli olduğu zamanın ilk yerleştirildiği anda başladığını daha sonra ise zamanla azaldığını belirtmişlerdir.

Literatürde mini vidaların yüklenme zamanları farklılıklar göstermektedir. Bazı araştırmacılar kuvvet uygulandığı anda yüklemeyi önerirken (Costa ve ark 1998, Kyung ve ark 2003, Miyawaki ve ark 2003), diğer araştırmacılar 2 hafta, 3 hafta, 4 hafta, 6 hafta, 12 hafta ve 6 ay gibi gibi değişik zamanlarda yüklemeyi önermişlerdir (Deguchi 2003, Cheng ve ark 2004, Chung ve ark 2004, Mah ve Bergstrand 2005, Kuroda ve ark 2004, Roberts ve ark 1987).

Mini vidaların erken yüklenmesi, kemik remodelinginin aktive edilmesi ve yüklenen bölgedeki mineral içeriklerinin artırılması için yardımcı olabilir (Iijima ve ark 2013).

Mini vidalar erken yüklendiğinde etrafında oluşabilecek fibröz doku önlenmektedir ve bu sayede etraftaki kemik doku ile daha fazla temas alanı sağlanmaktadır (Serra ve ark 2010).

Costa ve ark (1998), mini vidanın yerleştirilme yönüne ters olarak uygulanan kuvvetlerin mini vida kaybına yol açabileceğini belirtmişlerdir. Ayrıca mini vidanın uzun bir süre ağızda kalabilmesi için torsiyonel, lateral ve ekstruziv kuvvetlerden kaçınılması önerilmektedir (Cheng ve ark 2004). Paralel hareket elde edilebilmesi için mini vida dışın direnç merkeziyle aynı yere yerleştirilmelidir (Freudenthaler ve ark 2001).

Literatür tarandığında mini vidalar üzerine farklı kuvvetler uygulandığı görülmektedir. Bu kuvvetler 50 gr - 400 gr arasında değişiklik göstermektedir ancak, 200 gr veya daha az kuvvet uygulanması daha çok tercih edilmiştir (Duyck 2001).

Mini-implantların 300 gr'lık kuvvetlere kadar güvenle kullanılabilirliği ancak, çok düşük veya çok yüksek kuvvetler implant başarısını olumsuz yönde etkilemektedir. Bununla birlikte hangi kuvvet değerlerinin düşük hangilerinin ise yüksek olduğu ile ilgili yeterli çalışma mevcut değildir (Kayahoğlu ve ark 2007).

Dalstra ve ark (2004) sonlu elemanlar analizi ile yaptıkları çalışmada immediate yüklemenin 50 N'la sınırlı tutulması gerektiğini bildirmişlerdir. Yamada ve ark (2009) 200 gr kuvvet ile molar distalizasyonu yapmışlardır.

Kyung (2004) 300 gr'ın altındaki kuvvetlerle yapılan erken yüklemelerle, geç yüklemeler arasında başarısızlık açısından klinik olarak bir fark olmadığını bildirmektedir.

Hekim Faktörü

Klinik tecrübe mini vidaların yerleştirilmesinde son derece önemlidir. Gapski ve ark (2003) travmatik bir şekilde yerleştirilen implantların başarı oranının arttığını bildirmişlerdir. Mini vida uygulanırken oluşan aşırı ısı ve cerrahi yaralanma, implantın fibröz kapsülle sarılmasına ve çevre kemik dokuda osteonekroz oluşmasına yol açabilmektedir (Eriksson ve Albrektsson 1983).

Yerleştirme İşlemi ile İlgili Faktörler

Flap açılmadan yerleştirilen mini vidalar flap açılarak uygulanan mini vidalara kıyasla daha yüksek başarı oranına sahip olup bireylerde daha az ağrı ve rahatsızlık hissi oluşturmaktadır (Kuroda ve ark 2007b). Her iki uygulama yöntemi ile de benzer başarı oranları bulan çalışmalar da mevcuttur (Miyawaki ve ark 2003, Moon ve ark 2008).

Melsen (2005), kortikal kemiğin ince ve yoğun olmadığı durumlarda self drilling, kalın ve yoğun olduğu durumlarda ise self tapping yönteminin tercih edilmesi gerektiğini bildirmiştir.

Park ve ark (2001) yaptıkları çalışmada mini vidaların dik yerleştirilmesi yerine oblik şekilde yerleştirilmesinin, kök hasarından kaçınmak için daha uygun olduğunu bildirmişlerdir. Aynı zamanda bu şekilde vida ve kemik arasındaki yüzey alanı da artırılmaya çalışılmıştır. Vidaların üst çene arka bölgede 30° - 40° , alt çenede arka bölgede ise 10° - 20° açı ile uygulanmasının daha başarılı sonuçlar vereceği söylenmiştir.

Wilmes ve ark (2008), 60° - 70° 'lik açılarla yerleştirilen vidaların en yüksek yerleştirme tork değerleri gösterdiğini, 30° açıyla oblik yerleştirme yapıldığında ise primer stabilitenin azaldığını bildirmişlerdir. Yerleştirme açısının primer stabiliteyi çok yüksek oranda etkilediği vurgulanmıştır.

Kim ve ark (2009) da mini vidaların dişin uzun eksenine ile 45° 'den daha az açı yapacak şekilde uygulanmasını önermişlerdir.

Pickard ve ark (2010), 45° açılı ve 90° açılı olacak şekilde yerleştirilen 1,8 mm çapında ve 6 mm uzunluğunda olan mini vidaların çekme ve makaslama kuvvetlerine karşı oluşan yerleştirme tork değerlerini incelemişlerdir. 90° açıyla yerleştirilen mini vidalar çekme testlerine karşı en iyi stabiliteyi gösterirken, 45° açıyla yerleştirilen mini vidalar makaslama kuvvetlerine karşı en yüksek stabiliteyi göstermişlerdir.

Wilmes ve ark (2008) mini vida uygulama torklarının 20Ncm üzerine çıkmaması gerektiğini aksi takdirde mini vidalarda kırılmalar görülebileceğini bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada ise uygun yerleştirme torkunun 5-10 Ncm arasında olması gerektiği söylenmiştir (Motoyoshi ve ark 2006).

Mini vidalar yerleştirilmeden önce periapikal ya da panoramik radyografiler alınarak değerlendirme yapılmalı ve vidanın yerleştirilebileceği en güvenli bölge belirlenmelidir. Tseng ve ark (2006), mini vidaların stabilitesini etkileyen en önemli faktörün vidanın yerleştirildiği bölge olduğunu bildirmişlerdir.

Lee ve ark (2004) nonkeratinize dokuya yerleştirilen mini vidaların yapışık dişeti bölgesine yerleştirilen vidalara oranla çok daha fazla kaybedilme riskine sahip olduğunu bildirmişlerdir. Mini vida hareketli mukozaya yerleştirilmek zorunda ise hipertrofik doku oluşumu ve enflamasyonun önlenmesi için mini vida başlarının mukozayla kapatılması önerilmektedir (Melsen ve Verna 2005, Park ve ark 2006).

Maksillada mini vida yerleştirilebilmesi için en uygun kemik miktarının birinci molarların mezialinde yer aldığı bildirilmiştir (Schnelle ve ark 2004).

Lee ve ark (2010) yaptıkları çalışmada, sağ ve sol bölge arasında mini vida başarısı açısından fark olmadığını göstermişlerdir. Ancak, sağ eli ile fırçalama yapan kişilerin sol tarafı daha iyi fırçalamalarına bağlı olarak, sağ tarafta yerleştirilmiş mini vidalarda enflamasyona bağlı başarısızlığın daha fazla olabileceği de göz ardı edilmemelidir (Park ve ark 2006).

Mini vidalar yerleştirilirken kök yüzeyine temas edebilmektedir. Kök teması olan mini vidalarda yerleştirme tork değeri aniden artmaktadır (Chen ve ark 2008a).

Asscherickx ve ark (2005) yaptıkları hayvan çalışmasında, köklerle temas eden vidalarda çıkartıldıktan 12 hafta sonra tamir olayının başladığını, 18. haftada ise neredeyse köklerin tamamen tamir edilmiş olduğunu bildirmişlerdir.

Yapılan alışmalar, mini vidalar uygulanırken kök temasının olduğu dişlerde devitalizasyon ve ankiloz gibi durumlarla karşılaşılabileceğinin göz ardı edilmemesi gerektiğini vurgulamışlardır (Fabbroni ve ark 2004, Kang ve ark 2009).

Hasta Kaynaklı Faktörler

Cinsiyet ve Yaş

Literatür incelendiğinde, mini vida ile ilgili yapılan çalışmalarda cinsiyetin dikkate alınmadığı görülmektedir. Lee ve ark (2010) alışmalarının sonucunda cinsiyet faktörünün mini vida başarısını etkilemediğini bildirmişlerdir.

Miyawaki ve ark (2003) mini vida ile ilgili çalışmalarının sonucunda vida stabilitesinin yaş ve cinsiyetten etkilenmediği sonucuna varmışlardır.

Motoyoshi ve ark (2007a), 30’u adolesan, 27’si erişkin 57 hasta üzerinde 169 mini vida kullanarak yaptıkları çalışmada, en yüksek başarı oranı geç yükleme (3 ay sonra) yapılan adolesanlarda görülürken (% 97,2), erken yükleme (1 aydan daha az) yapılan adolesanlarda bu oran % 63,7, erişkinlerde ise % 91,9’dur.

Kemik ve Yumuşak Doku Yapısı

Mini vidaların stabiliteleri kortikal kemik ile olan mekanik kilitlenme sonucu oluşmaktadır. Süngerimsi kemik ise stabilite de daha az rol oynamaktadır (Lim ve ark 2003).

Literatürdeki çalışmaların birçoğu incelendiğinde, mini vida stabilitesinin kortikal kemik kalınlığı ile doğru orantılı olduğu bildirilmiştir (Miyamoto ve ark 2005, Wilmes ve ark 2006, Ono ve ark 2008, Motoyoshi ve ark 2009). Ancak, yoğun kortikal kemiğe yerleştirme aşamasında açığa çıkan ısı artışına dikkat edilmesi gerektiği vurgulanmıştır.

Yoğunluğu az ve 0,5 mm’den daha az kortikal kemik varlığında mikrofraktürler oluşabilmekte ve mini vida kayıpları görülmektedir (Dinea ve ark 1995, Bagi 2006, Wang ve ark 2010).

Ağız Hijyeni

Çalışmalarda sol tarafa uygulanan mini vidalardaki başarı oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Park ve ark 2006). Bu durum sağ elini kullanan hastaların sol tarafta daha iyi hijyen sağlandığı şeklinde açıklanabilir (Tezel ve ark 2001).

Mini vida çevresindeki dokularda meydana gelen enflamasyon vida stabilitesini olumsuz etkilemektedir (Miyawaki ve ark 2003). Mini vidanın stabilitesinin korunmasında oral hijyen eğitimi, klorheksidin içerikli gargaralar ve profilaktik antibiyotikler büyük bir öneme sahiptir (Melsen ve Verna 2005, Kuroda ve ark 2007a, Motoyoshi ve ark 2007).

Hastalıklar

Kemik metabolizması ile ilgili hastalıklar, peri-implantitis, kontrol altına alınamayan diyabet, hipertansiyon, sigara ve alkol kullanımı, kardiyovasküler hastalıklar klasik dental implantlar için risk faktörüdür (Chung ve ark 2004, Park ve ark 2006). Bu tür hastalarda mini vida uygulamasından önce oral profilaksi uygulanarak daha uzun iyileşme dönemi tanınmalı ve optimum kuvvetlerle çalışılmalıdır (Chung ve ark 2004).

1.6.3. Primer ve Sekonder Stabilité

Bir implantın stabilitesi klinik olarak implantta mobilitenin olmaması şeklinde tanımlanmakta ve primer stabilite ve sekonder stabilite olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Primer stabilite, implantın yerleştirildiği anda sağlanan stabilitedir ve kemik kalitesi, kemik miktarı, implant tasarımı ve yerleştirme tekniği gibi faktörlere bağlı olarak değişmektedir. Bu yüzden kortikal kemik kalınlığı ve yoğunluğu kritik faktörlerdir (Brettin ve ark 2008, Albrektsson ve Zarb 1993). Sekonder stabilite ise, kemik-implant arayüzeyinde ve çevre kemikte oluşan remodeling ve yeni kemik oluşumuna dayanmaktadır (Topçuoğlu 2010). İmplantın yerleştirilmesiyle elde edilen primer mekanik stabilite zamanla azalır ve yeni kemik oluşumunu takiben

sekonder stabilite zamanla artar. Bu durum iyileşmenin erken dönemlerinde meydana gelmektedir (Morinaga ve ark 2008).

Osseointegrasyon, implantlar ve yerleştirilen kemik arasında direkt yapısal ve fonksiyonel bir bağlantı olarak tanımlanmaktadır (Branemark ve ark 1969). Son zamanlarda vida ile kemik arasında osseointegrasyonun gerçekleştiği gösterilmiştir (Melsen ve Costa 2000, Ohmae ve ark 2001, Kim ve ark 2005).

Mini vidanın etrafında meydana gelen lokal enflamasyon, kemikte hasara neden olmaktadır (Park ve ark 2006). Kortikal kemiğin ilerleyen hasarı ise mini vida stabilitesini olumsuz etkileyerek başarısız olmasına neden olmaktadır (Ericsson ve ark 1992).

1.6.4. Mini Vidaların Stabilitelerini Ölçmek İçin Kullanılan Teknikler

Stabilitenin değerlendirilmesinde kullanılan teknikler, invaziv yöntemler ve non-invaziv yöntemler olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. İnvaziv yöntemler; histolojik ve histomorfometrik değerlendirmeler, yerleştirme tork değeri ölçümü, kesme tork direnç analizi ve çekme-çıkarma testleri gibi yöntemlerdir. Osseointegrasyon direkt olarak değerlendirilmesinde histolojik ve histomorfometrik değerlendirme yöntemleri en etkili yöntemlerdir ve bu sayede sekonder stabilite ayrıntılı bir şekilde değerlendirilebilmektedir. Non-invaziv yöntemler ise üç boyutlu sonlu elemanlar analiz yöntemi, perküsyon testleri, implantların radyografik değerlendirilmesi, impact hammer testleri, pulsed oscillation waveforms ve rezonans sıklığı analizi gibi yöntemlerdir. Dental implantlar için en güvenilir yöntemin rezonans sıklığı analizi yöntemi olduğu bildirilmiştir (Zix ve ark 2008).

1.6.5. Mini Vida Kayıplarında Proinflatuar Sitokinlerin Rolü

Her ne kadar araştırmacılar tüm çabalarını ankraj sistemlerinin başarı oranlarını arttırmaya yönlendirse de %100 başarı elde etmek mümkün değildir. Bu durum başarısızlığa yol açan faktörlerinin araştırılmasını gündeme getirmiştir. Peri-implantitis vida kayıplarından temel nedenlerinden biridir ve bu enflamasyona yol açan biyokimyasal markırların ve palalojik sürecin araştırılması ankraj artırma

yöntemi olarak kullanılan mini vidaların başarısının ve stabiliteilerinin artırılmasında son derece büyük bir öneme sahiptir (Cheng ve ark 2004, Chen ve ark 2007, Kuroda ve ark 2007b, Moon ve ark 2008, Antoszewska ve ark 2009).

Ortodontik diş hareketi sırasında periodonsiyuma uygulanan kuvvetler çeşitli biyolojik cevapların oluşmasına yol açar. Periodontal dokulara uygulanan mekanik stimulus akut inflamatuvar bir reaksiyon başlatır. Bu reaksiyon, gerilme bölgelerinde apozisyon sıkışma bölgelerinde rezorpsiyon ile birlikte şiddetli kemik remodelinginin görüldüğü biyolojik süreci başlatır (Grieve ve ark 1994, Proffit 2000). Kemik remodelingi ile ilgili lokal inflamatuvar mediatörler moleküler seviyede dişeti oluşuna salınır. Mini vidaların kemik dokusunda oluşturdukları immünolojik etki henüz incelenmemiştir.

1.6.6. Diş Hareketinde Proinflamatuvar Sitokinlerin Rolü

Ortodontik kuvvetler sonucu periodontal dokularda kimyasal ve fiziksel cevaplar oluşur. Ortodontik diş hareketi ilk olarak periodontal dokularda akut inflamatuvar reaksiyonu başlatır ve bu reaksiyon kemik remodeling döngüsünü harekete geçirecek olan biyolojik süreci başlatır (Proffit ve ark 2007). Periodontal dokularda vazodilatasyonla birlikte kapillere lökosit göçü gerçekleşir. Bu kemik rezorpsiyon mekanizması inflamatuvar mediatörlerin moleküler seviyede salınımına neden olur. Bu mediatörler periodontal dokularda yeniden yapım mekanizmasını harekete geçirirler ve diş hareketini kolaylaştırırlar (Henneman ve ark 2008). Ortodontik kuvvetlerin kemik dokusunda oluşturdukları etkiyi moleküler seviyede inceleyen çok sayıda çalışma mevcuttur (Apajalathi ve ark 2003, Takahashi ve ark 2003, Başaran ve ark 2006a, Henneman ve ark 2008, Giannopoulou ve ark 2008).

Akut inflamatuvar reaksiyon eksudatif bir özelliğe sahiptir. Sıkışma bölgesinde plazma ve lökositler kılcallardan ayrılarak dişeti oluk sıvısına (DOS) geçerler. Kuvvet uygulandıktan 1-2 gün sonra enflamasyon kronik hale geçer ve endotelial hücreler, osteoblastlar, fibroblastlar, ve alveoler kemik iliği hücreleri gibi proliferatif hücreler çoğalırlar. Kronik enflamasyon diş hareketi tekrar aktive edilene kadar devam eder. Yeniden kuvvet uygulandığında yeni bir akut enflamasyon başlar. Bu

durum DOS içinde sitokinlerin ve prostoglandinlerin anlamlı artışı ile sonuçlanmaktadır (Krishnan ve Davidovitch 2006).

1.7. Sitokinler

Ana kaynakları T hücreleri ve makrofajlardır. Sitokinler farklı efektör hücrelerin aktivasyonu ve üretiminden sorumlu, hücrelerel düzenleyici proteinlerdir (Seymour ve Gemmell 2001). Sitokinler, immüitenin ve enflamasyonun başlamasıyla ilişkili olup, konak cevabının büyüklüğünü ve süresini düzenlerler. Sitokinler ilk olarak birbirlerini indüklerler, sonrasında hücre yüzey reseptörlerini düzenlerler ve hücre fonksiyonu üzerine sinerjistik veya antagonistik etkileşim gösterirler (Gemmell ve ark 1997). Sitokinler farklı dokularda çeşitli hücreler tarafından salgılanmasına rağmen aynı biyolojik etkiyi gösterirler. Etkileri sistemik veya lokal olabilir. Sitokinler diğer sitokinlerin sentezlenmesini veya aktivasyonunu sağlayabilmektedir. Sitokinler çok küçük miktarlarda bile etkilidirler. Salgılandıktan sonra kana veya çeşitli hücrelerel sıvılara geçerek vücudun diğer bölgelerindeki hücrelerel reseptörlerine bağlanırlar (Güneş 1999). Sitokinler başlıca şu ana gruplara ayrılmaktadır:

- 1) Büyüme Faktörleri: Epidermal büyüme faktörü (EGF), Platelet orijinli büyüme faktörü (PDGF), İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), İnsülin benzeri büyüme faktörü-2 (IGF-2), Sinir büyüme faktörü (NGF), Asidik fibroblast büyüme faktörü (aFGF), Bazik fibroblast büyüme faktörü (bFGF), Neurolökin, Amfiregulin, Hepatosit büyüme faktörü (HGF), vb.
- 2) Lenfokinler: İnterlökin-1; IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL- 10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-14, IL-15, IL-17, IL-18, IL-21, IL-22, IL-23, IL-26, IL-27, IL-32, IL-33.
- 3) Koloni sitimüle eden faktörler: Granülosit/makrofaj koloni sitimüle eden faktör (GM-CSF), Granülosit-CSF, Multi-CSF, Eritropoietin (EPO), Lösemi inhibitör faktör (LIF).
- 4) Transforme edici büyüme faktörleri: TGF- α , TGF- β
- 5) Tümör nekroz faktörleri: TNF- α , TNF- β
- 6) İnterferonlar: IFN- α , IFN- β , IFN- γ (Güneş 1999, Liu ve ark 2011)

Sitokinler lökositlerin ve diğer hücrelerin büyümesini, mobilitesini ve farklılaşmasını ayarlayarak enflamasyonu ve immün reaksiyonları düzenlerler (Oppenheim ve ark 1994). Neredeyse tüm sistemik ve lokal hastalıkların patogeneğinde önemli rol oynarlar. Ağız içerisindeki fizyolojik ve patolojik aktivitelerden sorumlu önemli markırları da oluşturmaktadırlar (Okada ve Murakami 1998).

Sitokinler doğal immüitenin mediatörleri, hücre bölünmesi ve farklılaşmasının kontrolü, bağışıklık sisteminin düzenlenmesi, yaraların iyileşmesi, kemiğin yeniden şekillenmesi ve hücre metabolizmasının değiştirilmesi gibi biyolojik olaylarda rol oynamaktadırlar. Hücreler, büyüme faktörleri ve sitokinler tarafından gönderilen spesifik sinyaller sonucu bölünürler. Bazı sitokinler hücre bölünmesini engellerken, büyüme faktörleri hücre bölünmesi üzerinde pozitif etki gösterirler (Güneş 1999).

Sitokinler periodontal ve peri-implant dokulardaki inflamatuvar cevabın başlatılmasında, artırılmasında, sürdürülmesinde ve çözülmesinde görevlidirler (Panagakos ve ark 1996). Sitokinler, proinflamatuvar sitokinler ve anti-inflamatuvar sitokinler olarak sınıflandırılırlar. Proinflamatuvar sitokinler; TNF, interlökin 1, interlökin 2, interlökin 6 ve interlökin 8'dir. Anti-inflamatuvar sitokinler ise interlökin 4, interlökin 10 ve interlökin 13'tür. Proinflamatuvar sitokinler, damarsal genişlemeye ve geçirgenliğin artmasına ve inflamatuvar cevabın oluşmasına neden olan alarm sitokinlerdir (Stoycheva ve Murdjeva 2005). Proinflamatuvar sitokinler kemik rezorbsiyonunda ve kemiğin yeniden şekillenmesinde önemli rol oynarlar (Başaran ve ark 2006b). IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, IL-8, TNF- α , gamma interferon (IFN γ) ve osteoklast diferansiasyon faktörü (ODF)'nün kemik metabolizmasını etkilediği bilinmektedir (Krishnan ve Davidovitch 2006).

1.7.1. İnterlökin-8 (IL-8)

IL-8, monositler, makrofajlar, damar ve endotel ve epitel hücreleri, böbrek mezengial hücreleri, fibroblastlar ve keratinositlerden olmak üzere birçok hücre tarafından üretilmektedir. IL-1 β ve TNF- α , IL-8 geninin transkripsiyonel aktivasyonunu ve IL-8 proteininin sentezini indükler (Ebersole ve Cappelli 2000).

IL-8, enflamasyon sırasında nötrofillerin aktivasyonunda ve toplanmasında önemli bir role sahip olan g   l  bir proinflatuar sitokindir. Çoğunlukla monositler tarafından salgılanır ve ortodontik di  hareketi sırasında inflamatuvar cevabın erken safhalarında rol oynayarak alveolar kemik rezorpsiyonunun düzenlenmesinde önemlidir (Baggiolini ve ark 1989).

Yapılan histolojik  alışmalar IL-8'in hem hastalıklı hem de sağlıklı gingival dokularda bulunduğunu göstermektedir (Kinane ve ark 2001).

1.8. Periodontal Dokuların Yıkımında Enzimlerin Rolü

Proteolitik enzimler, periodontitis patogenezinde anahtar rol oynamaktadır. Periodontal dokuların yapısal olarak ana elemanlarından biri proteindir bu nedenle, periodontal doku yıkımında proteinazlar çok büyük bir öneme sahiptir. Proteinazlar ve inhibitörleri arasındaki dengenin bozulması, periodontitis gibi çeşitli doku yıkımına neden olan patolojik durumların ortaya çıkmasına neden olur. Doku matriks makromoleküllerinin yıkımından sorumlu proteinazlar; metalloproteinazlar, serin proteinazlar, sistein proteinazlar, aspartik proteinazlar olarak sınıflandırılabilirler. Periodontitisin patogenezinde matriks metalloproteinazlar ve serin proteinazlar, en fazla etkinliğe sahip, doku yıkımına yol açan esas proteolitik enzimler olarak bilinmektedir. Serin proteinazlar ve matriks metalloproteinazlar periodontitisin erken dönemlerindeki yıkımda çokça etkilidirler (Reynolds ve Meikle 1997).

1.8.1. Matriks Metalloproteinazlar (MMP)

Matriks metalloproteinazlar, ba  dokusu ve ekstrasellüler matriks (ESM)'in yıkımını sağlayan proteolitik enzim ailesidir (Birkedal-Hansen 1993). Aynı zamanda immün fonksiyonda da rol oynarlar. Genel olarak büyük benzerlikler gösterseler de, etki gösterdikleri bölgelerin ve transkripsiyon regülasyonlarının farklı olmasından dolayı birbirlerinden ayrılmaktadırlar. Hem fizyolojik, hem de patolojik durumlarda ESM yeniden  ekillendirilmektedir (Amalinei ve ark 2010).

Matriks metalloproteinazlar diş sürmesi, yara iyileşmesi, kemiğin yeniden yapılanması, uterus ve meme dokusu fizyolojik fonksiyonları, ovulasyon, embriyogenezis, embriyo implantasyonu, laktasyon gibi fizyolojik süreçlerde yer aldığı gibi aynı zamanda periodontal hastalıklar, artrit, tümör hücresinin invazyonu ve metastaz gibi patolojik süreçlerde de rol oynarlar (Aksun ve ark 2001).

Ortodontik diş hareketi süresince periodontal ligament ve alveoler kemiğin kollajenöz ekstrasellüler matriksi yeniden şekillendirilir (Nakawaga ve ark 1994, Karimbux ve Nishimura 1995). MMP'lar hem fizyolojik, hem de patolojik koşullarda periodontal ligamentin yeniden şekillenmesinde rol oynayan önemli enzimlerdir (Apajalathi ve ark 2003).

MMP'lar endotel hücreleri, epitel hücreleri, osteoblastlar, osteoklastlar, monosit/makrofajlar, fibroblastlar, T lenfositler, trombositler, kondrositler, keratinositler, mezanşimal hücreler ve nötrofiller gibi birçok hücre tipi tarafından üretilmektedir (Galis ve Khatri 2002).

Matriks metalloproteinazlar yapılarına ve fonksiyonlarına göre aşağıdaki gibi gruplandırılmaktadır (Palosaari ve ark 2003):

- a) Kollajenazlar; MMP-1 (kollajenaz-1), MMP-8 (nötrofil tip, kollajenaz-2), MMP-13 (kollajenaz-3), MMP-18 (kollajenaz-4),
- b) Jelatinazlar (tip IV kollajenazlar); Jelatinaz-A (MMP-2) ve Jelatinaz-B (MMP-9)
- c) Stromelisinler; MMP-3 (Stromelisin-1), MMP-10 (Stromelisin-2), MMP-11 (Stromelizin-3)
- d) Matrilisinler; MMP-7 (matrilisin-1), MMP-26 (matrilisin-2)
- e) Membran tip MMP'ler (MT-MMP'ler); MMP-14, MMP-15, MMP-16, MMP-17, MMP-24, MMP-25
- f) Diğerleri; MMP-12, MMP-19, MMP-20, MMP-21, MMP-22, MMP-23

MMP'ların etkili olabilmesi için latent formdan aktif forma geçmeleri gerekmektedir (Ryan ve Golub 2000). Farklı yollarla aktive olan bu enzimler, dişeti bağ dokusu ve alveoler kemiğin yıkımına yol açarlar (Golub ve ark 1995).

Kollajenazlar (MMP-1, MMP-8, MMP-13)

Kollajenaz grubuna dahil olan MMP-1, -8 ve -13, ekstrasellüler alanda fibriler kollajenin yıkımında rol alan önemli proteinazlardır (Uitto ve ark 1998, Ravanti ve ark 1999). Bunlar, fizyolojik ısı derecesinde tip I, II ve III kollajenleri parçalarlar. Parçalanan bu kısımlar daha sonra jelatinazlar gibi diğer MMP'lar tarafından yıkıma uğratılır (Ravanti ve ark 1999). Pek çok çalışmada, bu kollajenazların dişeti enflamasyonu ve periodontal doku yıkımı üzerine etkileri gösterilmiştir (Aiba ve ark 1996, Tervahartiala ve ark 2000, Kiili ve ark 2002).

MMP-8

MMP-8 (nötrofil tip kollajenaz), tip I, tip II ve III kollajenin her ikisini hidrolize etse de, tip I kollajeni diğerlerine göre daha hızlı yıkıma uğratır (Kiili ve ark 2002). Yapılan çalışmalarda enflamasyonlu dişeti bölgelerinden elde edilen DOS örneklerinde MMP-8'in sağlıklı bölgelerden daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir (Chen ve ark 2000, Atilla ve ark 2001, Buduneli ve ark 2002, Kiili ve ark 2002).

1.9. Peri-implantitis

Peri-implant hastalıklar genellikle implant çevresi dokularda oluşan enflamatuvar lezyonlardır ve peri-implant mukozitis ve peri-implantitis olmak üzere iki gruba ayrılırlar. İmplant çevresi yumuşak dokulardaki enflamatuvar değişimler peri-implant mukozitis olarak adlandırılırken, ilave destek kemik doku kaybının olduğu durumlar da peri-implantitis olarak adlandırılır (Zitzmann ve Berglundh 2008, Gürkan 2010).

Peri-implantitisi teşhis edebilmek için radyografik kemik yıkımı, sondalama cep derinliği, sondlamada kanama, süpürasyon, hiperemi, mukoza çevresinde şişlik gibi faktörler bir bütün olarak değerlendirilmelidir (Gürkan 2010, Berglundh ve ark 2008). İmplant çevresinde bu gibi klinik bulguların oluşması implant kaybına neden olabilir (Meffert 1992).

Bakteri plağı peri-implantitisin patogenezindeki en önemli etkindir ancak, hastalığın ilerleyen durumlarında, kişisel faktörler olan sistemik hastalıklar, sigara,

plak kontrolü ve implantın çevresindeki dokularla etkileşimi önemli rol oynar (Gürkan 2010).

Peri-implant oluk sıvısı (PIOS), implant oluşundan dışarıya salınan, dişeti damar ağı orijinli, içeriği dişeti oluşu sıvısına benzeyen inflamatuvar bir sıvıdır. İçeriğinde doku yıkım ürünleri, inflamatuvar mediatörler ve bunların konak kaynaklı düzenleyicileri, konak kaynaklı enzimler ve inhibitörleri bulunmaktadır (Armitage 2004).

Proinflamatuvar sitokinlerin peri-implantitisdeki kemik kaybından sorumlu olduğu ve dental implant başarısızlığına yol açtığı bildirilmiştir (Kao ve ark 1995, Shaama 2005). Bu nedenle peri-implant oluk sıvısındaki biyokimyasal markırların belirlenmesi hastalığın erken safhalarda teşhis edilmesine yardımcı olabilir (Ataoglu 2002). Bununla beraber mekanik stresin, oluşan inflamatuvar ve immün yanıtın, kemik doku üzerindeki etkisinin anlaşılmasında önemli bir rolü vardır. Bu şekilde implant başarısızlığına neden olan faktörler minimize edilebilir. Polimeraz chain reaksiyonu (PCR), western blotting teknikler ve ELISA, peri-implant oluk sıvısındaki sitokin seviyelerini değerlendirmek amacıyla güvenli bir şekilde kullanılabilir (Panagakos ve ark 1996, Curtis ve ark 1997, Aboyoussef ve ark 1998, Murata ve ark 2002).

1.10. Sitokinlerin Peri-implantitis Oluşmasındaki Rolü

Peri-implantitis; peri-implant kemik kaybının gözlemlendiği klinik bir durumu ve peri-implant çevresi mukozada oluşan inflamatuvar bir lezyonu göstermektedir (Berglundh ve ark 2008). Yapılan çalışmalar implant başarısızlığında bakteriyel enfeksiyonların öneminin büyük olduğunu göstermiştir (Bal 2012).

Peri-implant dokularda bulunan sitokinler, çeşitli ölçüm yöntemleri ile belirlenebilmektedir (Graves 2008). Literatürdeki çalışmaların birçoğu incelendiğinde, peri-implantitisli hastaların peri-implant oluk sıvısındaki proinflamatuvar sitokin seviyelerinin sağlıklı implantlardan anlamlı derecede daha yüksek olduğu gözlenmiştir (Kao ve ark 1995, Panagakos ve ark 1996, Aboyoussef ve ark 1998, Nowzari ve ark 2008).

Proinflatuar sitokinler enflamasyonun erken safhalarından sorumludurlar. PIOS'ndaki sitokin seviyeleri hastalığın ilerlemesiyle beraber artmakta ve bu seviyeler kişiden kişiye değişiklik göstermektedir (Murata ve ark 2002, Petkoviç 2005). Hastalığın farklı safhalarında gözlenen sitokin seviyesi arasındaki bu farklılıklar klinik parametrelerle ilişkilendirilebilir (Sakin 2012).

Hastalığın gidişatının belirlenebilmesinde ve immün cevabın gözlenmesinde daha kesin sonuçlar sağladığı için implant çevre dokularındaki sitokin seviyelerinin belirlenmesi oldukça yararlı bir metoddur (Sakin 2012).

1.11. Dişeti Oluğu Sıvısında Kemik Remodelling Belirleyicileri

DOS, son yıllarda ortodontik diş hareketi ile ilgili çalışmalarda noninvaziv bir yöntem olması ve tekrarlanabilirliğinin kolay olması nedeniyle sıklıkla tercih edilmektedir (Sakin 2012).

Ortodontik tedavi esnasında alveolar kemik ve PDL'deki görülen remodeling olayları, diş hareketinden sorumlu biyomarkırları olarak kullanılabilecek çeşitli enzimlerin ve sitokinlerin salınımına neden olur (Waddington ve Embury 2001, Sugiyama ve ark 2003).

DOS, IL-1, IL-6, IL-8, epidermal büyüme faktörleri, prostaglandin üretimi ve TNF- α gibi çok sayıda biyokimyasal markerın analizinde güvenli bir şekilde kullanılabilmektedir (Sakin 2012).

IL-8, ortodontik diş hareketi süresince inflamatuvar cevabın ilk safhalarında rol alarak alveolar kemik rezorbsiyonunun düzenlenmesinde önemlidir (Baggiolini ve ark 1989).

Günümüze kadar farklı türleri tanımlanan iltihabi mediyatörlerden biri olan matriks metalloproteinazlar, periodontal dokuların iskeletini oluşturan ekstraselüler matriksin protein yapısındaki moleküllerinin yıkımından sorumludurlar (Birkedal-Hansen 1993, Ryan ve Golub 2000, Uitto 2003). MMP-8 özellikle nötrofillerden, dişeti fibroblastlarından, epitel hücrelerinden, endotelial hücrelerden ve

odontoblastlardan üretilir (Birkedal-Hansen 1993, Ryan ve ark 1996, Reynolds ve Meikle 1997). MMP-8 iltihaplı dişeti, DOS ve tükürükte en fazla bulunan ve periodontal dokulardaki kollajen yapının yıkımıyla direkt ilişkilendirilen ana kollajenazdır (Ingman ve ark 1996, Chen ve ark 2000).

Yukarıdaki literatür bulguları ışığında mekanik stimulusun periodontal dokulardaki etkisi ile ilişkili pek çok biyomarkır bulunmaktadır. DOS ya da mini vida oluğu sıvısı (VOS)'nda bu tür markırların varlığının araştırılması ortodontik tedavi sırasında kemik remodeling aktivitelerini belirlemede faydalı olabilir. Bu nedenle bu sıvı gelecekteki araştırmalar için umut verici bir alan olarak görülmektedir ve bu alandaki çalışmalar ortodontik tedavi sırasında meydana gelen apozisyon ve rezorbsiyon gibi süreçler hakkında öngörü sağlamaya başlamıştır.

Sarı ve Uçar (2007) maksiller kaninlerin distalizasyonu sırasında ortodontik mini vidaların etrafındaki oluk sıvısında proinflamatuvar bir sitokin olan IL-1 β seviyelerini incelemişlerdir. IL-1 β seviyesi diş hareketi sırasında, implant grubunda ve kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim göstermezken, tedavi grubunda 1. ve 2. günde anlamlı bir artış göstermiştir.

1.12. Dişeti Oluğu Sıvısının Elde Edilmesi

DOS, dişetinde bulunan kan damarlarından köken alıp bileşim epitelinden dişeti oluğuna doğru akan ve dişeti oluğunun ekolojisinin belirlenmesinde yardımcı olan serum kaynaklı bir eksudadır (Ebersole 2003, Pöllänen ve ark 2003, Goodson 2003). Sağlıklı dişetinde DOS akışı izlenmez ya da minimal düzeyde gözlenirken, enflamasyon durumunda damar geçirgenliğinin artmasına bağlı olarak akış hızı da artmaktadır (Carranza ve ark 2002). DOS'nın kompozisyonu köken aldığı ekstraselüler sıvıyı yansıtacak şekilde nötrofiller, lökositler, makrofajlar gibi hücresel elemanları, bakteri ve bakteriyel ürünleri, sitokinleri, enzimleri, immünoglobulinleri, protein gibi organik bileşikleri ve sodyum, potasyum, kalsiyum gibi elektrolitleri içerir (Bass ve ark 1982, Delima ve Van Dyke 2003, Cimasoni 1983, Ozmeriç ve ark 1998, Ebersole ve ark 1993, Carranza ve ark 2002).

Çeşitli araştırmacılar tarafından sistemik olarak alınan ilaçların DOS'na geçtiği ve bu sıvıyı etkilediği bildirilmiştir (Haesman ve ark 1992, Sakellari ve ark 2000). İmplantların etrafında yer alan peri-implant oluşu sıvısı da DOS ile benzer özellikler göstermektedir (Boutros ve ark 1996, Salcetti ve ark 1997). Periodontal hastalığın gidişatının ve akut yıkım fazlarının belirlenmesinde, DOS analizi ile ilgili çalışmalar yararlı ve güvenilir olduğu için sıklıkla kullanılmaktadır (Delima ve Van Dyke 2003).

DOS'nın toplanması her ne kadar basit bir süreç gibi görünse de, aslında çok detaylı bir çalışma ve dikkat gerektirmektedir. DOS elde edilirken, toplanan sıvının hacmini etkileme potansiyeline sahip birçok faktör mevcuttur. Bu faktörler: seks hormonları, sirkadyen ritim, diyabet gibi sistemik hastalıklar ve ısı-nem, buharlaşma gibi çevresel faktörlerdir. DOS'nın elde edilme aşamasında bu faktörlerin göz önünde bulundurulması, DOS-ilişkili çalışmalarda ideale yakın bir örnekleme yapabilmek için kritik bir önem taşımaktadır (Cimasoni 1983, Hatipoğlu 2010).

DOS örneklerinin toplanmasında başlıca 3 yöntem kullanılmaktadır: Kapiller tüp yöntemi (Egelbert 1963), dişeti oluşu yıkama yöntemi (Griffiths 2003) ve kağıt şerit yöntemi (Cimasoni 1983). Kağıt şerit yöntemi ile elde edilen DOS hacminin değerlendirilmesinde de 3 farklı yöntem bulunmaktadır: kağıt şeritlerdeki ıslak alanların mikroskop altında incelenmesi (Cimasoni 1983, Griffiths 2003), kağıt şeritlerin tartılması (Cimasoni 1983, Ozmeriç ve ark 1998) ve periotron aygıtı ile DOS hacminin belirlenmesi (Griffiths 2003).

1.12.1. DOS Hacminin Belirlenmesi

Periotron, DOS hacmini elektriksel olarak tespit eden bir cihazdır. Oldukça hızlı ve hassas bir tekniktir (Griffiths 2003). DOS hacminin Periotron cihazı ile belirlenmesinde bazı durumlar ölçümleri etkileme potansiyeline sahiptir. Bunlar, cihaz kalibrasyonun düzgün yapıp yapılmadığı, kullanılan kağıt striplerin özellikleri ve cihaz ve örnekleme bölgesine etki eden kontaminasyon, buharlaşma ile ısı ve nem gibi faktörlerdir. Kontaminasyon, sağlıklı verilerin oluşturulmasında sorun oluşturur. Supragingival plak, kan ve tükürük kontaminasyonu DOS'nın hacimsel değerlendirmelerini etkileyebilmektedir (Cimasoni 1983). Stoller ve ark (1990),

supragingival plak uzaklaştırılmadan elde edilen DOS hacminin, gerçek DOS hacmine kıyasla artmış miktarlarda olduğunu bildirilmiştir. Bu nedenle birçok çalışmada supragingival plağın dikkatlice uzaklaştırılmaya çalışıldığı görülmektedir (Emingil ve ark 2001). Pek çok çalışmada, elde edilen DOS hacminin ve içeriğinin etkilenmemesi için kan ile kontamine olan kağıt striplerin değerlendirme kapsamı dışında tutulduğu görülmektedir (Ozmeriç ve ark 1998, Emingil ve ark 2001).

Tükürük kontaminasyonu açısından örnek alınacak bölgenin izolasyonu oldukça büyük bir önem taşımaktadır. Olası bir tükürük kontaminasyonunun önüne geçilebilmesi için bölgedeki tükürüğün hava-su spreyi ile kurutulduğu (Deinzer ve ark 2000), çalışma alanlarının pamuk rulolar ile izole edilmeye çalışıldığı (Ozmeriç ve ark 1998) tükürük emicilerin kullanıldığı (Ciantar ve ark 2002) veya kurulama amacıyla pamuk peletlerin (Booth ve ark 1998) kullanıldığı görülmektedir. Örneklem bölgesi hava-su spreyi ile kurutulurken DOS hacminin etkilenmemesi için uygulamanın dişe dik olarak ve maksimum 5 sn boyunca tutulması gerekmektedir (Deinzer ve ark 2000).

Kâğıt şeritlerde meydana gelen buharlaşma da DOS hacmini etkileyen diğer bir faktördür. Buharlaşmayla meydana gelen sıvı kaybı elde edilen örnekteki DOS'nın hacminin azalmasına neden olmaktadır. Özellikle de elde edilen hacim az ise, bu durum sonuçlar açısından kritik bir önem kazanmaktadır (Rotzetter ve ark 1994). Örneklemenin ortam sıcaklığının yüksek olduğu bir yerde yapılması buharlaşmayı artırıcı bir etkidir (Bickel ve Cimasoni 1985).

1.12.2. Diş Fırçalama ve Sondlama

Sert gıdalar çiğnendiğinde ve dişlerin fırçalanması ile DOS akışının artış gösterdiği gösterilmiştir (Cimasoni 1983). Ölçümlerin bu gibi faktörlerden etkilenmemesi için travma oluşturabilecek işlemlerin, örneklemekten 2 saat-12 saat öncesinde yapılması uygun görülmektedir (Borden ve ark 1977).

Periodontolojik teşhiste cep derinliğinin periodontal sonda ile ölçülmesi büyük bir öneme sahiptir. Bu tarz sondlamanın da fiziksel bir irritasyon oluşturarak elde edilen DOS hacmini artırabileceği düşünülmektedir (Cimasoni 1983).

Literatürde bu durumun önlenmesi için klinik ölçümlerin DOS ölçümlerinden 1-2 hafta öncesinde (Lamster ve ark 1986, Jin 2000) veya DOS örneklerinin elde edilmesi sonrasında (Griffiths ve ark 1998) yapıldığı görülmektedir.

1.12.3. Sigara

Sigara kullanımının DOS miktarının etkilediği bilinmektedir. Çalışmalar incelendiğinde çalışma sonuçları açısından farklılıklar görülmektedir. Persson ve ark (1999), DOS miktarının sigara kullanan bireylerde daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Bununla birlikte Ustün ve Alptekin (2007) ise sigara kullanımı ile DOS hacminin artış gösterdiğini ileri sürmüştür.

1.12.4. İlaçlar ve Ortodontik Tedavi

Anti-inflamatuvar ilaçlar (Haesman ve ark 1992), antibiyotikler (Sakellari ve ark 2000) ve oral kontraseptifler (Cimasoni 1983) DOS hacmi ve içeriğini etkilemektedir. Bu nedenle çalışmaya dahil edilme kriterleri arasında bu tarz ilaçların kullanılmadığı bir süreden bahsedilmektedir. Yapılan çalışmalarda değişik sürelerden bahsedilmektedir; çalışmaya başlamadan önce son 1 ay (Offenbacher ve ark 1984), son 2 ay (Hancock ve ark 1979), son 3 ay (Sakellari ve ark 2000) ve son 6 ay (Ozmeriç ve ark 1998) ilaç kullandırılmadığı bildirilmiştir.

DOS hacmi ortodontik tedavi gören bireylerde artma eğilimindedir (Griffiths ve ark 1998). Pender ve ark (1994) ortodontik diş hareketi esnasında DOS'nın hacminin arttığını, bununla birlikte retansiyon esnasında DOS miktarında zamanla azalmanın izlendiğini belirtmişlerdir. Ortodontik tedavi gören bireylerde braket, band ve teller gibi plak birikimine neden olabilecek birçok faktörün mevcut olması nedeniyle DOS'nda görülen hacim artışının tek başına ortodontik kuvvetlerden kaynaklandığını söylemek zordur (Cimasoni 1983).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Örneklemen Oluşturulması ve Sınıflandırılması

Çalışmaya başlamadan önce Selçuk Üniversitesi İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 15.03.2012 tarih ve 2012/15 sayılı kararıyla etik kurul onayı alınmıştır (Bkz. EK-A). Ayrıca çalışmaya katılan bireylere ve velilerine araştırmanın detayları tüm ayrıntılarıyla anlatılmış ve onayları alınmıştır (Bkz. EK-B).

Çalışmanın örnek büyüklüğünün belirlenmesi için güç analizi, G*Power (Ver. 3.1.2; Franz Faul, Universität Kiel, Germany) programı kullanılarak yapılmıştır. Buna göre, gruplar 1:1 oranında 0,50 etki büyüklüğü ile $\alpha=0,05$ anlamlılık düzeyinde, mini vida sayısı 51 olduğunda anlamlı farklılıkları tespit etmek için çalışmanın %80'den fazla güce sahip olduğu tespit edilmiştir. Bireylerin yaş ve cinsiyet dağılımı Çizelge 2.1'de görülmektedir.

Araştırma gurubumuz, Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı'na tedavi maksadıyla başvuran, iskeletsel ve dişsel olarak Sınıf I ya da Sınıf II anomaliye sahip, daimi dentisyonda ve 12 yaş dişleri de sürmüş olan, yaşları 12 ile 16 arasında değişen, yaş ortalaması 15,2 olan, 19 kız 7 erkek toplam 26 olgudan oluşturulmuştur.

Çizelge 2.1. Bireylerin yaş ve cinsiyet dağılımı.

Hasta Sayısı	Cinsiyet		Yaş		Ortalama
	Kız	Erkek	Minimum	Maksimum	
26	19	7	12,3	16,4	15,2±1,1

Araştırma kapsamına alınacak bireylerin seçiminde aşağıdaki kriterler göz önüne alınmıştır:

1. Ağız hijyeninin iyi olması,
2. Sağlıklı periodonsiyuma sahip olması, gingival enflamasyon bulunmaması,
3. Tüm dişlerin periapikal radyografik muayenesinde kemik kaybı gözlenmemesi,
4. Bütün dişlerde 3 mm ya da daha az sondlamada cep derinliği olması,

5. Herhangi bir oral veya sistemik hastalığının olmaması,
6. Son 6 ay içerisinde antibiyotik, antienflamatuar ve sistemik kortikosteroid ilaç kullanılmamış olması,
7. Sigara kullanmaması,
8. Hamile ve laktasyon döneminde olmaması,
9. Üst çenede transversal yönde darlık olmaması,
10. Üst birinci premolar dişlerin ya da bütün birinci premolar dişlerin çekim endikasyonu olması,
11. Maksiller kaninlerin çok vestibülde ve yukarıda olmaması,
12. 20 yaş dişleri hariç bütün daimi dişlerin ağızda sürmüş olarak mevcut olması,
13. Daha önce ortodontik tedavi görmemiş olması.

Verilen randevu tarihlerinde kontrole gelmeyen, tüm uyarılara rağmen ağız temizliğine dikkat etmeyen ve uyum göstermeyen bireyler araştırma kapsamı dışına çıkarılmıştır. Hastalardan tedavi öncesi ve sonrasında alçı model, fotoğraf ve röntgen kayıtları alınıp değerlendirmeleri yapılmıştır.

Hastalara tedaviye başlamadan 2 hafta önce oral profilaksi uygulanmış ve ağız hijyeni eğitimi verilmiştir. Bu 2 hafta süresince günde 2 kez ağız gargarası Colgate Plax (Colgate/Palmolive, São Bernardo do Campo, Brazil) kullanılmıştır. Hastalar tedavi süresince günde en az 3 kez dişlerini fırçalamaları ve tedavi süresince hiç ilaç almamaları konusunda tembihlenmiştir.

2.2. Klinik Periodontal Değerlendirme

Çalışma gruplarındaki hastaların periodontal durumlarının değerlendirilmesi amacıyla (çalışılan dişlerden) braketlemeden hemen önce (T1), kanin distalizasyonuna başlanmadan hemen önce (T2) ve distalizasyonun 1. ay (T3) ve 3. aylarında (T4) Gingival İndeks (Gİ), Plak İndeksi (Pİ), Sondlamada Kanama İndeksi (SKİ) ve Sondlama Cep Derinliği (SCD) ölçümleri yapılmıştır. Klinik ölçümlerin tümü tek bir araştırmacı (Nİ) tarafından yapılmıştır. Klinik indeksler aşağıdaki kriterlere göre değerlendirilmiştir.

2.2.1. Gingival İndeks (Gİ)

Gİ ölçümü için değerler her dişin mezial ve distal olmak üzere 2 yüzeyinden elde edilmiştir. Örneklemeye yapılacak dişlerin mezial ve distalleri ayrı ayrı değerlendirileceği için dişe ait ortalama Gİ hesaplanmamıştır.

Skorlama şu şekilde yapılmıştır:

0: Sağlıklı dişeti.

1: Hafif enflamasyon, hafif renk değişikliği ve ödem var ama sondlamada kanama yok.

2: Orta dereceli enflamasyon, ödem, kırmızılık ve parlaklık, sondlamada kanama var.

3: Şiddetli enflamasyon ve kızarıklık, ödem, ülserasyon ve spontan kanamaya eğilim var (Löe ve Silness 1963).

2.2.2. Plak İndeksi (Pİ)

Pİ ölçümü için değerler çalışılan her dişin mezial ve distal olmak üzere 2 yüzeyinden elde edilmiştir. Örneklemeye yapılacak dişlerin mezial ve distalleri ayrı ayrı değerlendirileceği için dişe ait ortalama Pİ hesaplanmamıştır.

Skorlama şu şekilde yapılmıştır:

0: Diş yüzeyinin dişeti bölgesinde hiç bakteri plağı yok.

1: Göz ile dişin yüzeyinde bakteri plağı görülmemekte fakat sondlama işleminden sonra sondun ucunda bakteri plağı izlenmektedir.

2: Dişeti bölgesi ince ve orta düzeyde bakteri plağı ile kaplıdır ve bu birikinti göz ile seçilebilmektedir.

3: Fazla miktarda yumuşak birikinti vardır, kalınlığı dişeti oluğunu tamamen doldurmuştur ve interdental bölge yumuşak birikinti ile doludur (Silness ve Löe 1964).

2.2.3. Sondlamada Kanama İndeksi (SKİ)

Sondlamada Kanama İndeksi skorlamasında periodontal sond (Hu-Friedy, Chicago, Illinois, ABD) dişeti oluğu içinde hafif bir direnç hissedilinceye kadar

sokulmuş ve dişeti oluğu boyunca gezdirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen her dişin meziofasiyal ve distofasiyal olmak üzere 2 yüzeyi değerlendirilmiş (-) veya (+) skoru verilmiştir.

(-) : Sondlamada kanama yok.

(+) : Sondlamada kanama var.

2.2.4. Sondlama Cep Derinliği

Williams periodontal sond (Hu-Friedy, Chicago, Illinois, USA) yardımıyla dişeti kenarı ile sulkus/cep tabanı arası mesafe, mezial ve distal olmak üzere, dişin iki noktasından ölçülmüştür. Cep derinliği ölçümleri sırasında Williams periodontal sondun basınç yapılmaksızın kendi ağırlığı ile dişlerin uzun eksenine paralel olarak uygulanmasına özen gösterilmiştir. Örneklemeye yapılacak dişlerin mezial ve distalleri ayrı ayrı değerlendirileceği için dişe ait ortalama SCD hesaplanmamıştır.

2.3. Klinik Prosedür

Tedaviye dahil edilen tüm bireylerin üst birinci molar dişlerine 0,022 inch slotlu uygun bantlar ve üst ikinci molar dişlerine de 0,022 inch slotlu tüpler yerleştirilmiştir. Keser dişler hariç üst çenedeki diğer dişlerin vestibül yüzeylerine 0,022x0,030 inch slot MBT braketler (Discovery Smart, Dentaaurum, Ispringen Germany) yerleştirilmiş ve 0,014 inch Nikel-Titanyum (Ni-Ti) yuvarlak ark teli ile seviyeleme işlemine başlanmıştır. Bireyler 4 haftada bir kontrole çağırılarak, 0,016 inch Ni-Ti, 0,016x0,016 inch Ni-Ti, 0,016x0,022 inch Ni-Ti teller kullanılarak seviyeleme aşaması bitirilmiştir. Seviyeleme sonrasında 0,017x0,025 inch paslanmaz çelik ark telleri molar toe-in ve tip-back bükümleri yapılarak yerleştirilmiştir. Bu aşamada hastaların üst ikinci premolar ve birinci molar dişlerinin kökleri arasına mini vidalar yerleştirilmiştir. Çalışmamızda üst kanin dişlerin distalizasyonu 0,017x0,025 inch paslanmaz çelik teller üzerinde, Ni-Ti closed-coil springler (G&H Wire Company, USA) kullanılarak yapılmıştır. Closed-coil springler üst kanin dişlerin mezialine yerleştirilmiş olan power hook (Dentos 2010, Korea) ile mini vidalar arasına 150 gr kuvvet uygulayacak şekilde yerleştirilmiştir. Resim 2.1 ve Resim 2.2’de sırasıyla Ni-Ti closed-coil spring ve power hook görülmektedir.



Resim 2.1. Ni-Ti closed-coil spring (G&H Wire Company, USA).



Resim 2.2. Kanin dişlerin mesailine uygulanan power hooklar (Dentos 2010, Korea).

2.3.1. Kemikiçi Vida Uygulaması

Araştırmamızda kullandığımız kemikiçi vida ‘Self- drilling’ özelliğe sahip, (Neo Anchor Plus, Myungsung, Seoul, Korea) 1,6 mm çapında ve 8 mm uzunluğundadır (Resim 2.3). Tüm vidalar Fakültemiz Ortodonti Anabilim Dalı kliniğinde Dt. Nejla İLHAN tarafından yerleştirilmiştir.



Resim 2.3. İntraosseos mini vida.

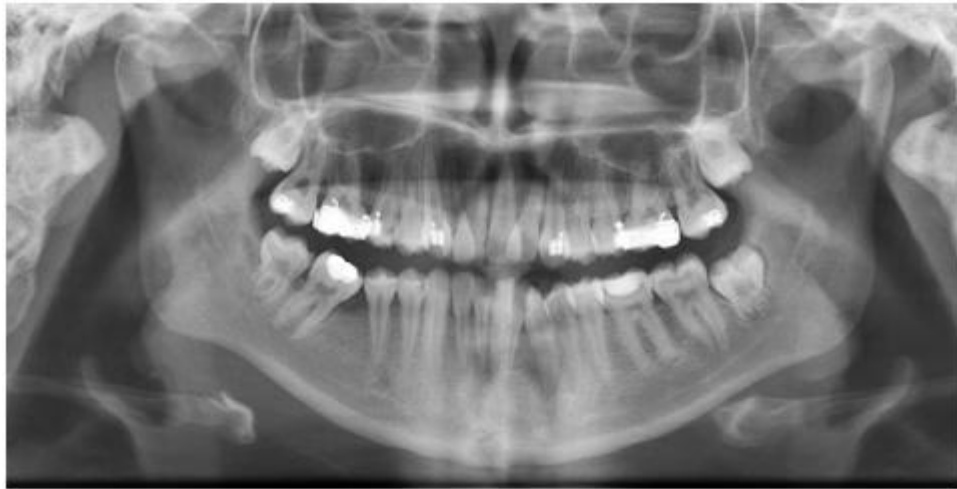
Vidaların yerleştirilmesinde hand driver handle (tornavida) ve ucuna takılan hegzagonal tipte hand driver tip (tornavida ucu) kullanılmıştır (Resim 2.4).



Resim 2.4. Mini vidanın yerleştirilmesinde kullanılan tornavida ve ucu.

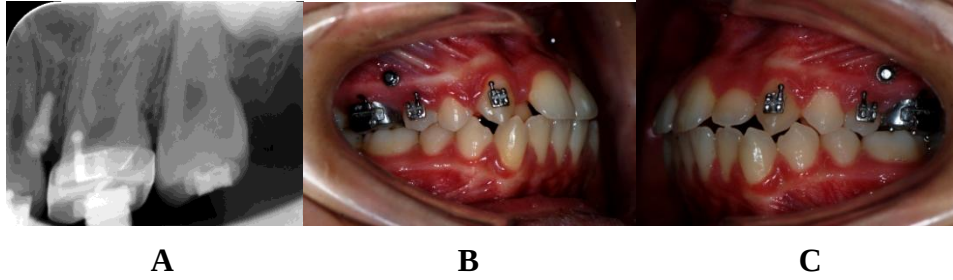
2.3.2. Mini Vida Yerleştirme Aşamaları

Her hastadan mini vidalar yerleştirilmeden hemen önce panoramik film alınarak mini vidaların yerleştirileceği kökler arası alanın komşu dişler ve maksiller sinüs ile olan ilişkisi değerlendirilmiştir (Resim 2.5).



Resim 2.5. Mini vida yerleştirilmesi öncesinde kökler arası bölgeyi değerlendirmek amacıyla alınan panoramik radyograf.

Vidayı yerleştireceğimiz ikinci premolar ve birinci molar dişleri arasındaki bölgeye çok az miktarda (1ml) infiltratif anestezi (Maksicain Ampul 2ml) uygulanmıştır. Daha sonra iki diş arasındaki interseptal bölgeye kemik içi vidanın giriş yolu için sondun ucu yardımıyla rehber yuva hazırlanmıştır. Mini vida, hazırlanan giriş deliğine yerleştirilerek iki dişin kökünün arasına gelecek şekilde özel tornavidasıyla konumlandırılıp, el ile kuvvet uygulayarak yerleştirilmiştir. Operasyon sonrası mini vidanın uygulandığı bölgeden periapikal film alınarak mini vidanın lokalizasyonu kontrol edilmiştir (Resim 2.6).



Resim 2.6. A: Mini vidanın periapikal filmde görüntüsü. B: Mini vidanın sağ premolar bölgesindeki görüntüsü. C: Mini vidanın sol premolar bölgesindeki görüntüsü.

2.3.3. Mini Vidaların Yükleme Zamanları ve Kuvvet Uygulanması

Sağ ya da sol rastgele olarak belirlenen bir taraftaki mini vidaya erken yükleme diğer taraftaki mini vidaya ise geç yükleme yapılmıştır. Hastaların hem sağ hem de sol tarafına mini vidalar uygulandıktan sonra, erken yükleme yapılacak taraftaki birinci premolar diş çekilmiştir. Çekim yerinin ve mini vida uygulanan bölgenin iyileşmesi için 2 hafta beklenmiştir. 2 hafta sonunda erken yükleme yapılacak olan vidaya kuvvet uygulanırken, diğer taraftaki geç yükleme yapılacak olan vida yükleme için 1 ay bekletilmiştir. Ankrağı arttırmak için Trans Palatal Ark (TPA) uygulanmış ve 2. premolar, 1. molar ve 2. molar dişler uzun ligatür teli ile birbirine bağlanmıştır. Erken yükleme yapılacak tarafta closed-coil springler ile distalizasyona başlanmıştır. Örnekleme süresince distalizasyon kuvveti 150 gr'da sabit tutulmuştur.



Resim 2.7. Kanin distalizasyon prosedürü ve VOS'nın ve kanin DOS örneklerinin toplanması.

2.4. Dişeti Oluğu Sıvısı (DOS) Örneklerinin Elde Edilmesi

Her bir bireyde yedi ayrı bölgeden ve dört ayrı zaman diliminde örnek toplanmıştır. Örneklem bölgeleri aşağıda belirtilmiştir:

- 1: Sağ Maksiller kaninin distali (13 D)
- 2: Sağ Maksiller kaninin mesiali (13 M)
- 3: Sol Maksiller kaninin mesiali (23 M)
- 4: Sol Maksiller kaninin distali (23 D)
- 5: Erken yüklenen mini vidanın distobukkali (VE)
- 6: Geç yüklenen mini vidanın distobukkali (VG)
- 7: Sol mandibular kaninin mesiali (33 M) kontrol grubu olarak belirlenmiştir.

Örneklem zamanları aşağıda belirtilmiştir:

T0 (başlangıç): Mini vidalar yerleştirildikten 2 hafta sonra, kanin distalizasyonu için kuvvet uygulamaya başlamadan hemen önce

T1: Kapalı sarmal yayların aktivasyonundan 24 saat sonra

T2: Aktivasyondan 1 ay sonra

T3: Aktivasyondan 3 ay sonra

Hastaların mevcut periodontal durumlarını etkilememek amacıyla, DOS örneklerinin alımı öncesi hastalara herhangi bir periodontal işlemde bulunulmamış ve DOS toplamak için özellikle günün belirli saatleri tercih edilmiştir. DOS örnekleri standart boyutlarda hazırlanmış kağıt strip (Periopaper, Proflow, Inc., Amityville, NY) yardımıyla toplanmıştır (Resim 2.8). Örnek alınacak bölgeler işlem öncesi steril tamponlarla tükürükten izole edilerek, supragingival plak uzaklaştırılmıştır. Oluk sıvısı örnekleri mini vidalardan mezibukkal ve distobukkal, diğer bölgelerden ise bukkal ve palatinal olmak üzere 2'şer örnek alınarak, aynı ependorf tüp içerisine konulmuştur. Örneklenen diş yüzeyleri ve mini vida hafifçe hava sıkılıp kurutularak, kağıt strip sulkusta hafif direnç hissedilene kadar ilerletilmiş ve 30 saniye bekletilmiştir (Resim 2.7). Kan ve tükürük ile kontamine olan stripler değerlendirilmeye alınmamıştır. Kağıt striplerdeki DOS miktarları µl cinsinden bir Periotron (Periotron 8000 Harco Electronics, Winnipeg, Canada) cihazı ile ölçülmüştür (Resim 2.9). Hastalardan elde edilen stripler, 500 µl fosfat tampon (Phosphate Buffer Saline; PBSpH 7,4) içeren Eppendorf tüp içerisine konularak, ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) analizlerine kadar -80°C'de muhafaza edilmiştir (Resim 2.10, Resim 2.11). Dişeti oluğundaki IL-8 ve MMP-8 seviyelerinin incelenmesi için ELISA yöntemi kullanılmıştır.



Resim 2.8. VOS'ndan ve DOS'ndan örnek toplamak için kullanılan periopaper stripler.



Resim 2.9. Periotron cihazı.



Resim 2.10. Fosfat tampon çözeltisi (Phosphate buffered saline, PBS).



Resim 2.11. VOS ve DOS örneklerinin saklandığı Eppendorf tüpler.

2.5. DOS IL-8 ve MMP-8 Düzeylerinin Belirlenmesi

DOS örneklerinin IL-8 ve MMP-8 düzeylerinin ölçümleri, Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Araştırma Merkezi'nde enzim bağlı immün absorban yöntem 'Enzyme Linked-Immuno-Sorbent Assay' (ELISA) (Resim 2.12) ve IL-8 (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA) ve MMP-8 (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA) için ticari ELISA kitleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Resim 2.13).



Resim 2.12. ELISA cihazında örneklerin okutulması.

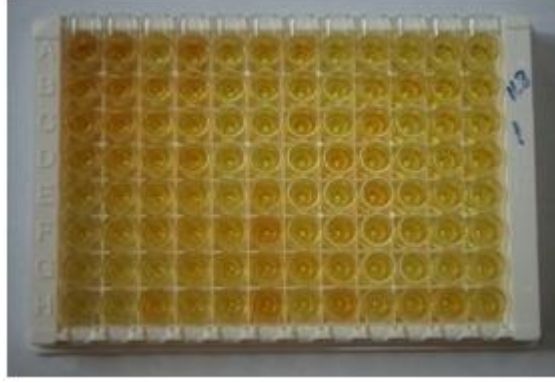


Resim 2.13. ELISA Kiti.

2.5.1. IL-8 Miktarının Belirlenmesi

Deneye başlamadan önce tüm reaktifler ve örnekler oda ısısına getirilmiştir (18-25°C). Öncelikle 96 kuyucuklu mikrotiter plateler (Resim 2.14) kullanıma hazır hale getirilmiştir. Hazırlanan standart konsantrasyonlar iki kuyucuğa gelecek şekilde yerleştirilerek ölçüm yapılmış ve iki ölçüm değerinin ortalaması bilgisayar tarafından hesaplanarak standart eğri grafiği oluşturulmuştur. Capture Antibody, PBS solüsyonu ile çalışma konsantrasyonuna dilüe edilmiştir. Bütün kuyucuklara dilüe edilen bu solüsyondan 100 µl eklenmiştir ve üzerleri kapatılarak oda sıcaklığında bir gece inkübe edilmiştir. Bundan sonra plateler yıkama solüsyonu ile 6 kez yıkayıp kurulanmıştır. Sonrasında her kuyucuğa 300 µl Block Buffer eklenerek oda sıcaklığında en az 1 saat inkübe edilmiştir. Tekrar yıkama işleminden sonra plateler örneklerin eklenmesi için hazır hale getirilmiştir. Hazırlanan platelerde uygun kuyucuklara 100 µl standart solüsyonu ve örnekler eklenmiştir. Platelerin üstü yapışkan bir strip ile kapatılarak oda sıcaklığında 2 saat inkübe edilmiştir. Örnekler yıkandıktan sonra tüm kuyucuklara Reagent Diluent içinde seyreltilmiş 100 µl Detection Antibody eklenmiş ve üzerleri kapatılarak oda sıcaklığında 2 saat inkübe edilmiştir. Yıkama işlemi tekrarlanmıştır. Yıkamadan sonra her kuyucuğa 100 µl Streptavidin-HRP (Streptavidin proteini ile konjuge edilmiş horseradish peroksidaz enzimi) eklenmiş ve direk ışıktan kaçınarak oda sıcaklığında 20 dakika inkübe edilmiştir. Sonrasında tekrar yıkama işlemi uygulanmıştır. 100 µl Substrate Solüsyon her kuyucuğa eklendikten sonra direk ışıktan kaçınarak oda sıcaklığında 20 dakika

inkübe edilmiştir. Sonra bütün kuyucuklara 50 µl Stop Solüsyon eklenerek ELISA optik okuyucu cihazında (µQuant ELISA Microplate Reader, BioTek Instruments, Winooski, VT) 450 nm dalga boyunda okutulmuştur.



Resim 2.14. 96 kuyucuklu mikrotiter plate.

2.5.2. MMP-8 Miktarının Belirlenmesi

Deneyden önce tüm reaktifler ve örnekler oda sıcaklığına (18-25°C) getirilmiştir. Tüm standartlar ikili çalışılmıştır. Öncelikle 96 kuyucuklu mikrotiter plateler kullanıma hazır hale getirilmiştir. Capture Antibody, PBS solüsyonu ile çalışma konsantrasyonuna dilüe edilmiştir. Bütün kuyucuklara dilüe edilen bu solüsyondan 100 µl eklenmiştir ve üzerleri kapatılarak oda sıcaklığında bir gece inkübe edilmiştir. Bundan sonra plateler yıkama solüsyonu ile 6 kez yıkanıp kurulanmıştır. Sonrasında her kuyucuğa 300 µl Reagent Diluent eklenerek oda sıcaklığında en az 1 saat inkübe edilmiştir. Tekrar yıkama işleminden sonra plateler örneklerin eklenmesi için hazır hale getirilmiştir. Hazırlanan platelerde uygun kuyucuklara 100 µl standart ve örnekler eklenmiştir. Platelerin üstü yapışkan bir strip ile kapatılarak oda sıcaklığında 2 saat inkübe edilmiştir. Örnekler yıkandıktan sonra tüm kuyucuklara Reagent Diluent içinde NGS ile seyreltilmiş 100 µl Detection Antibody eklenmiş ve üzerleri kapatılarak oda sıcaklığında 2 saat inkübe edilmiştir. Yıkama işlemi tekrarlanmıştır. Yıkamadan sonra her kuyucuğa 100 µl Streptavidin-HRP eklenmiş ve direk ışıktan kaçınarak oda sıcaklığında 20 dakika inkübe edilmiştir. Sonrasında tekrar yıkama işlemi uygulanmıştır. 100 µl Substrate Solution her kuyucuğa eklendikten sonra direk ışıktan kaçınarak oda sıcaklığında 20 dakika inkübe edilmiştir. Sonra bütün kuyucuklara 50 µl Stop Solution eklenerek ELISA optik okuyucu cihazında 450 nm dalga boyunda okutulmuştur.

2.6. İstatistiksel Değerlendirme

Gİ, Pİ ve SKİ ölçümlerinin dağılımları sıralama düzeyinde olduğundan zamana bağlı olarak, her zaman periyodunda grupların karşılaştırılmasında çapraz tablolar kullanılmış ve dağılım farklılığı ki-kare testi ile analiz edilmiştir. Yine, bu değişkenler arasındaki ilişki (korelasyon) Gamma katsayısı kullanılarak belirlenmiştir.

Diğer değişkenler sürekli değişkenler olup Kolmogorov-Smirnov test sonuçlarına göre normal dağılmadıklarından ilgili istatistik analizlerde parametrik olmayan yöntemler kullanılmıştır. Grupların ölçümlerinin zamana göre farklılığı incelenirken k-bağımlı grup karşılaştırması için Friedman testi kullanılmış, ilgili ki-kare değerleri ve p-değerleri tablolarda verilmiştir. Grupların zamana göre değişim göstermesi halinde 2-bağımlı grup karşılaştırmaları Wilcoxon testi ile gerçekleştirilmiş ve 0,05 düzeyi kriter alınarak anlamlı olanlar farklı harflerle gösterilmiştir.

Her periyotta iki-bağımsız grup (M-D) karşılaştırılırken, Mann-Whitney U testi kullanılmış ve ilgili Z değerleri ile p değerleri tablolarda verilmiştir.

Her periyotta üç bağımsız grubun (M-D-Kontrol) karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis H testi uygulanmış ve ilgili ki-kare değerleri ile p değerleri tabloda verilmiştir.

Sürekli değişkenler arasındaki doğrusal ilişki (korelasyon) katsayısı veriler normal dağılmadığı için Spearman formülü kullanılarak belirlenmiştir. Korelasyon katsayısının gücü aşağıdaki tanımlamalara göre belirlenmiştir (Akgül 2003):

0,00-0,25	Çok zayıf
0,26-0,49	Zayıf
0,50-0,60	Kısmi (orta)
0,60-0,90	Kuvvetli
0,90-1,00	Çok kuvvetli

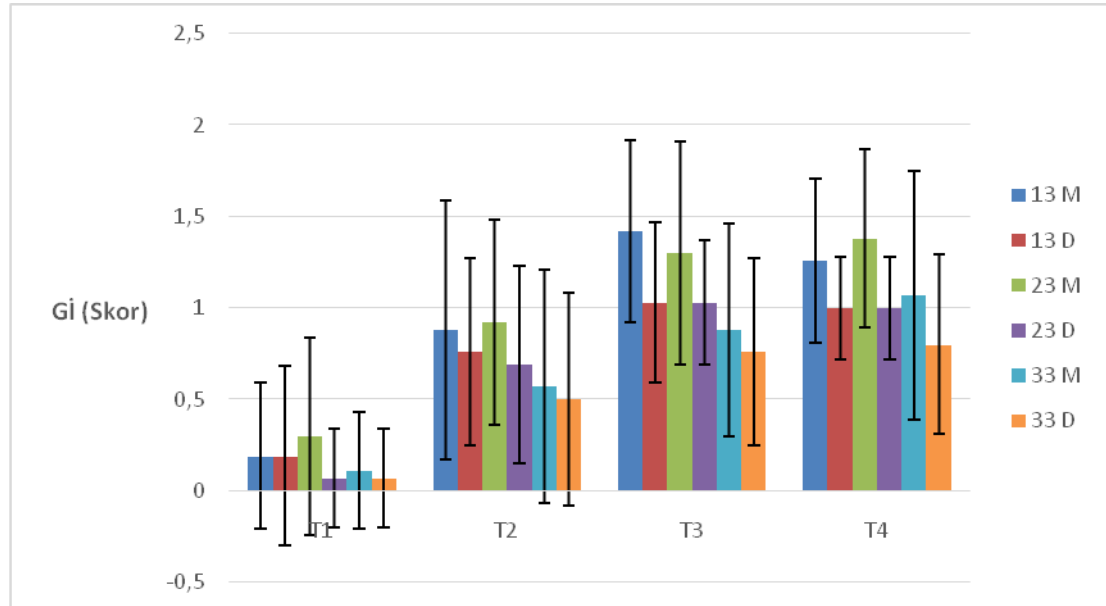
İstatistik değerlerin (ortalama, standart sapma, min, maks) belirlenmesinde, normallik testinin uygulanmasında ve diğer istatistik analizlerde SPSS 15.0 istatistik paket programı (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) kullanılmıştır.

3. BULGULAR

3.1. Klinik Bulgular

3.1.1. Gingival İndeks Skorları

Tüm çalışma alanlarında braketlemeden hemen önce (T1), kanin distalizasyonuna başlanmadan hemen önce (T2) ve distalizasyonun 1. ay (T3) ve 3. aylarındaki (T4) gingival indeks skorları Şekil 3.1 ve Çizelge 3.1, 3.2 ve 3.3'te verilmiştir. Grup içi karşılaştırmalarda; başlangıç Gİ skorlarının bütün bölgelerde tedavi süresince zamanla anlamlı artış gösterdiği saptanmıştır ($p<0,05$) (Çizelge 3.1). Gruplar arası Gİ skorları karşılaştırıldığında 13 numaralı dişin mezial (M, gerilme bölgesi) ve distali (D, sıkışma bölgesi) arasında yalnızca T3 ve T4'te anlamlı farklılık mevcut iken ($p<0,05$), 23'ün mezial ve distali arasında yalnızca T4'te anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$), 33'ün (kontrol grubu) mezial ve distali arasında ise hiçbir zaman diliminde anlamlı farka rastlanılmadı ($p>0,05$) (Çizelge 3.2). Sıkışma (D) ve gerilme (M) bölgeleri ile kontrol diş (33) Gİ skorları açısından karşılaştırıldığında T2, T3 ve T4'te anlamlı farklılıklar saptandı ($p<0,05$) (Çizelge 3.3).



Şekil 3.1. Tüm gruplarının başlangıç ve tedavi süresince gingival indeks skorları.

Çizelge 3.1. Gingival indeks skorlarının tüm örnekleme zamanlarında grup içi değişimleri (Ki-kare analizi).

	13M				13D				23M				23D				33M				33D			
	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
T1	21	5	0	0	22	3	1	0	19	6	1	0	24	2	0	0	23	3	0	0	24	2	0	0
T2	8	13	5	0	7	18	1	0	5	18	3	0	9	16	1	0	13	11	2	0	14	11	1	0
T3	0	15	11	0	2	21	3	0	1	17	7	1	1	23	2	0	6	17	3	0	7	18	1	0
T4	0	19	7	0	1	24	1	0	0	16	10	0	1	24	1	0	5	14	7	0	6	19	1	0
	Ki-kare=59,568				Ki-kare=53,068				Ki-kare=55,714				Ki-kare=61,314				Ki-kare=35,929				Ki-kare=32,016			
	p<0,001				p<0,001				p<0,001				p<0,001				p<0,001				p<0,001			

p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Çizelge 3.2. Gingival indeks skorlarının tüm örnekleme zamanlarında gruplar arası karşılaştırılması (Ki-kare analizi).

	T1				T2				T3				T4			
	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
13M	21	5	0	0	8	13	5	0	0	15	11	0	0	19	7	0
13D	22	3	1	0	7	18	1	0	2	21	3	0	1	24	1	0
	Ki-kare=1,523				Ki-kare=3,540				Ki-kare=7,571				Ki-kare=6,081			
	P=0,467				P=0,170				P=0,023				P=0,048			
23M	19	6	1	0	5	18	3	0	1	17	7	1	0	16	10	0
23D	24	2	0	0	9	16	1	0	1	23	2	0	1	24	1	0
	Ki-kare=3,581				Ki-kare=2,261				Ki-kare=4,678				Ki-kare=9,964			
	P=0,167				P=0,323				P=0,197				P=0,007			
33M	23	3	0	0	13	11	2	0	6	17	3	0	5	14	7	0
33D	24	2	0	0	14	11	1	0	7	18	1	0	6	19	1	0
	Ki-kare=0,221				Ki-kare=0,370				Ki-kare=1,105				Ki-kare=5,348			
	P=0,638				P=0,831				P=0,575				P=0,069			

p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

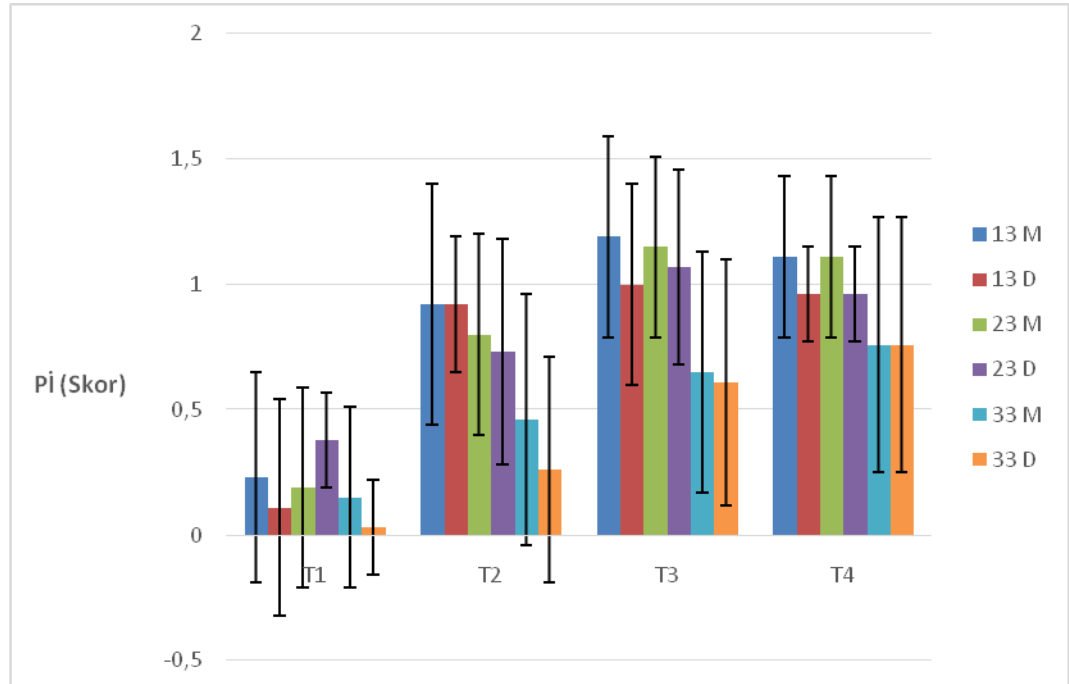
Çizelge 3.3. Gingival indeks skorlarının tüm örnekleme zamanlarında gruplar arası karşılaştırılması (Ki-kare analizi).

	T1				T2				T3				T4			
	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
M	40	11	1	0	13	31	8	0	1	32	18	1	0	35	17	0
D	46	5	1	0	16	34	2	0	3	44	5	0	2	48	2	0
KONTROL	47	5	0	0	27	22	3	0	13	35	4	0	11	33	8	0
Test	Ki-kare=5,075 P=0,280				Ki-kare=13,280 P=0,010				Ki-kare=32,252 P<0,001				Ki-kare=31,944 P<0,001			

p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3.1.2. Plak İndeksi Skorları

Tüm çalışma alanlarında T1, T2, T3 ve T4 dönemlerindeki plak indeksi skorları Şekil 3.2 ve Çizelge 3.4, 3.5 ve 3.6’da verilmiştir. Grup içi karşılaştırmalarda; başlangıç Pİ skorlarının bütün bölgelerde tedavi süresince zamanla anlamlı artış gösterdiği saptandı (p<0,05) (Çizelge 3.4). Gruplar arası Pİ skorları karşılaştırıldığında 13, 23 ve 33 numaralı dişlerin mezial (gerilme bölgesi) ve distal (sıkışma bölgesi) bölgeleri arasında hiçbir zaman diliminde anlamlı farklılığa rastlanmadı (p>0,05) (Çizelge 3.5). Sıkışma (D) bölgeleri, gerilme (M) bölgeleri ve kontrol diş (33) Pİ skorları açısından karşılaştırıldığında bütün zaman dilimlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi (p<0,05) (Çizelge 3.6).



Şekil 3.2. Tüm gruplarının başlangıç ve tedavi süresince plak indeksi skorları.

Çizelge 3.4. Plak indeksi skorlarının tüm örnekleme zamanlarında grup içi değişimleri (Ki-kare analizi).

	13M				13D				23M				23D				33M				33D			
	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
T1	20	6	0	0	24	1	1	0	21	5	0	0	25	1	0	0	22	4	0	0	25	1	0	0
T2	4	20	2	0	2	24	0	0	5	21	0	0	7	19	0	0	14	12	0	0	19	7	0	0
T3	0	21	5	0	2	22	2	0	0	22	4	0	1	22	3	0	9	17	0	0	10	16	0	0
T4	0	23	3	0	1	25	0	0	0	23	3	0	1	25	0	0	7	18	1	0	7	18	1	0
Test	Ki-kare=60,876 P<0,001				Ki-kare=77,023 P<0,001				Ki-kare=65,302 P<0,001				Ki-kare=75,350 P<0,001				Ki-kare=22,935 P=0,001				Ki-kare=34,426 P<0,001			

p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Çizelge 3.5. Plak indeksi skorlarının tüm örnekleme zamanlarında gruplar arası karşılaştırılması (Ki-kare analizi).

	T1				T2				T3				T4			
	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
13M	20	6	0	0	4	20	2	0	0	21	5	0	0	23	3	0
13D	24	1	1	0	2	24	0	0	2	22	2	0	1	25	0	0
	Ki-kare=4,935 P=0,085				Ki-kare=3,030 P=0,220				Ki-kare=3,309 P=0,191				Ki-kare=4,935 P=0,085			
23M	21	5	0	0	5	21	0	0	0	22	4	0	0	23	3	0
23D	25	1	0	0	7	19	0	0	1	22	3	0	1	25	0	0
	Ki-kare=3,014 P=0,083				Ki-kare=0,433 P=0,510				Ki-kare=1,143 P=0,565				Ki-kare=3,014 P=0,083			
33M	22	4	0	0	14	12	0	0	9	17	0	0	7	18	1	0
33D	25	1	0	0	19	7	0	0	10	16	0	0	7	18	1	0
	Ki-kare=1,191 P=0,158				Ki-kare=2,073 P=0,150				Ki-kare=0,083 P=0,773				Ki-kare=1,191 P=0,158			

p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

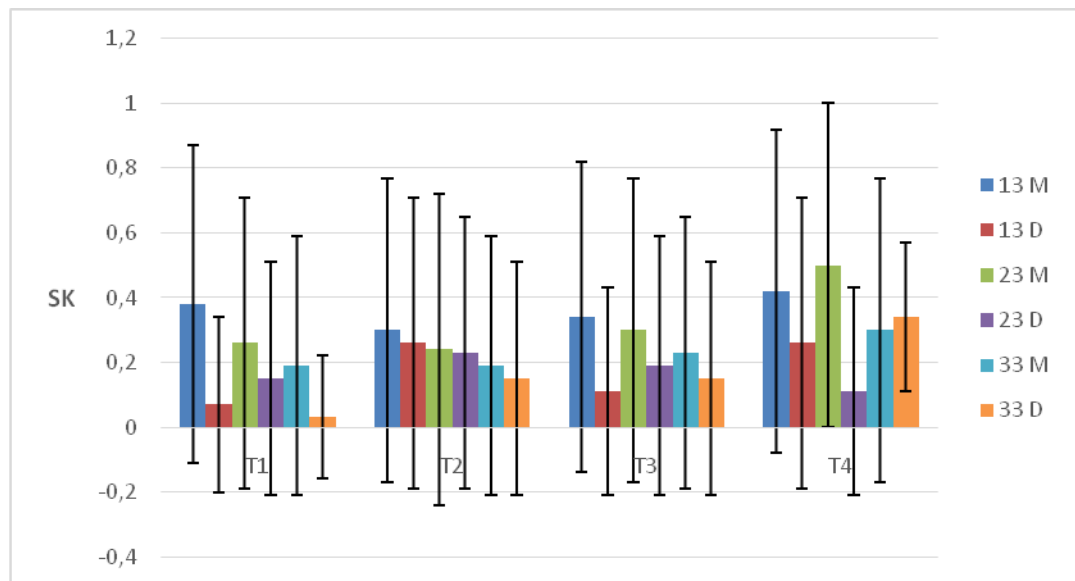
Çizelge 3.6. Plak indeksi skorlarının tüm örnekleme zamanlarında gruplar arası karşılaştırılması (Ki-kare analizi).

	T1				T2				T3				T4			
	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
M	41	11	0	0	9	41	2	0	0	43	9	0	0	46	6	0
D	49	2	1	0	9	43	0	0	3	44	5	0	2	50	0	0
KONTROL	47	5	0	0	33	19	0	0	19	33	0	0	14	36	2	0
Test	Ki-kare=9,759 P=0,045				Ki-kare=36,918 P<0,001				Ki-kare=39,019 P<0,001				Ki-kare=9,759 P=0,045			

p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3.1.3. Sondlamada Kanama İndeksi Skorları

Tüm çalışma alanlarında T1, T2, T3 ve T4 dönemlerindeki sondlamada kanama indeksi skorları Şekil 3.3 ve Çizelge 3.7, 3.8 ve 3.9’da verilmiştir. Grup içi karşılaştırmalarda; SKİ skorlarının 33D hariç bütün bölgelerde tedavi süresince anlamlı farklılık göstermediği saptandı ($p>0,05$). 33D’de ise SKİ skorları tedavi boyunca anlamlı derecede arttı ($p<0,05$) (Çizelge 3.7). Gruplar arası SKİ skorları karşılaştırıldığında 13M ve 13D arasında T1 ve T3’te, 23M ve 23D arasında T4’te istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken ($p<0,05$), 33M ve 33D arasında hiçbir zaman diliminde anlamlı farklılığa rastlanmadı ($p>0,05$) (Çizelge 3.8). Sıkışma (D) bölgeleri, gerilme (M) bölgeleri ve kontrol dış (33) SKİ skorları açısından karşılaştırıldığında yalnızca T1 ve T4’te istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p<0,05$) (Çizelge 3.9).



Şekil 3.3. Tüm gruplarının başlangıç ve tedavi süresince sondlamada kanama indeksi skorları.

Çizelge 3.7. Sondlamada kanama indeksi skorlarının tüm örnekleme zamanlarında grup içi değişimleri (Ki-kare analizi).

	13M		13D		23M		23D		33M		33D	
	YOK	VAR	YOK	VAR	YOK	VAR	YOK	VAR	YOK	VAR	YOK	VAR
T1	16	10	24	2	19	7	22	4	21	5	25	1
T2	18	8	19	7	17	9	20	6	21	5	22	4
T3	17	9	23	3	18	8	21	5	20	6	22	4
T4	15	11	19	7	13	13	23	3	18	8	17	9
Test	Ki-kare=0,829 P=0,842		Ki-kare=5,345 P=0,148		Ki-kare=3,482 P=0,323		Ki-kare=1,344 P=0,719		Ki-kare=1,300 P=0,729		Ki-kare=8,868 P=0,031	

p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Çizelge 3.8. Sondlamada kanama indeksi skorlarının tüm örnekleme zamanlarında gruplar arası karşılaştırılması (Ki-kare analizi).

	T1		T2		T3		T4	
	YOK	VAR	YOK	VAR	YOK	VAR	YOK	VAR
13M	16	10	18	8	17	9	15	11
13D	24	2	19	7	23	3	19	7
Test	Ki-kare=6,933 P=0,008		Ki-kare=0,094 P=0,760		Ki-kare=3,900 P=0,048		Ki-kare=1,359 P=0,224	
23M	19	7	17	9	18	8	13	13
23D	22	4	20	6	21	5	23	3
Test	Ki-kare=1,038 P=0,308		Ki-kare=0,843 P=0,358		Ki-kare=0,923 P=0,337		Ki-kare=9,028 P=0,003	
33M	21	5	21	5	20	6	18	8
33D	25	1	22	4	22	4	17	9
Test	Ki-kare=3,014 P=0,083		Ki-kare=0,134 P=0,714		Ki-kare=0,495 P=0,482		Ki-kare=0,087 P=0,768	

p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

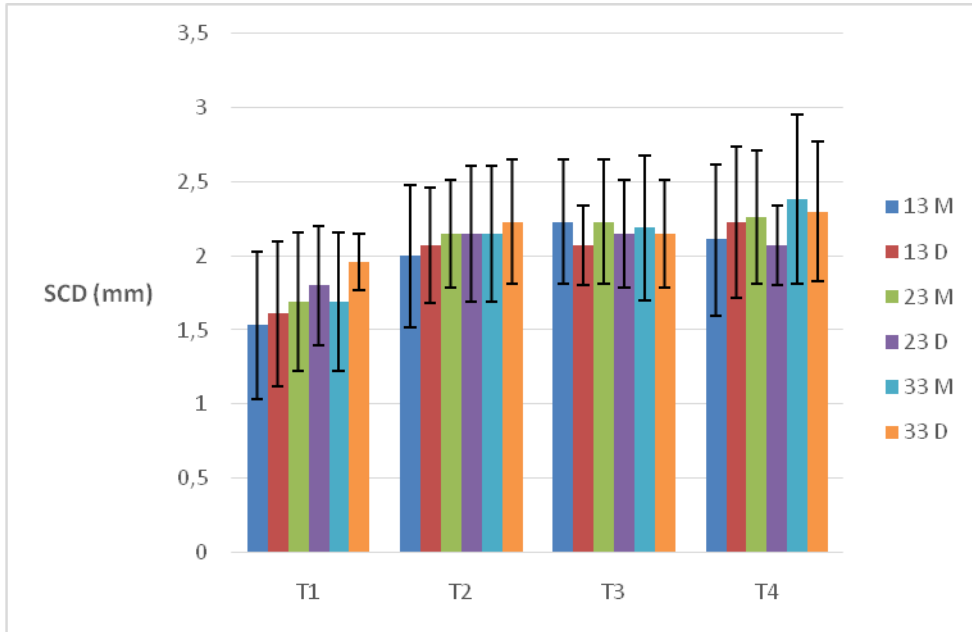
Çizelge 3.9. Sondlamada kanama indeksi skorlarının tüm örnekleme zamanlarında gruplar arası karşılaştırılması (Ki-kare analizi).

	T1		T2		T3		T4	
	YOK	VAR	YOK	VAR	YOK	VAR	YOK	VAR
M	35	17	35	17	35	17	28	24
D	46	6	39	13	44	8	42	10
KONTROL	46	6	43	9	42	10	35	17
Test	Ki-kare=10,250 P=0,006		Ki-kare=3,282 P=0,194		Ki-kare=4,936 P=0,085		Ki-kare=8,565 P=0,014	

p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3.1.4. Sondlama Cep Derinliği

Tüm çalışma alanlarında T1, T2, T3 ve T4 dönemlerindeki sondlama cep derinliği ortalamaları Şekil 3.4 ve Çizelge 3.10, 3.11 ve 3.12’de verilmiştir. Grup içi karşılaştırmalarda; başlangıç SCD değerlerinin bütün bölgelerde tedavi sonunda anlamlı derecede artış gösterdiği ve bu artışın tedavi süresince devam ettiği saptandı (p<0,05) (Çizelge 3.10). Gruplar arası SCD ölçümleri karşılaştırıldığında; yalnızca 33M ve 33D arasında T1 zaman diliminde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0,05) (Çizelge 3.11). Sıkışma (D) bölgeleri, gerilme (M) bölgeleri ve kontrol dış (33) SCD açısından karşılaştırıldığında hiçbir zaman diliminde istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (p>0,05) (Çizelge 3.12).



Şekil 3.4. Tüm gruplarının başlangıç ve tedavi süresince milimetrik olarak sondlama cep derinlikleri.

Çizelge 3.10. Sondlama cep derinliğinin tüm örnekleme zamanlarında grup içi değişimleri.

	T1			T2			T3			T4			Ki-kare	P- § değeri
	Ort ± Std. sapma	Min	Max	Ort ± Std. sapma	Min	Max	Ort ± Std. sapma	Min	Max	Ort ± Std. sapma	Min	Max		
13M	1,53 ± 0,50(a)	1	2	2,00 ± 0,48(b)	1	3	2,23 ± 0,42(b)	2	3	2,11 ± 0,51(b)	1	4	26,612	< 0,001
13D	1,61 ± 0,49(a)	1	2	2,07 ± 0,39(b)	1	3	2,07 ± 0,27(b)	2	3	2,23 ± 0,51(b)	1	3	27,053	< 0,001
23M	1,69 ± 0,47(a)	1	2	2,15 ± 0,36(b)	2	3	2,23 ± 0,42(b)	2	3	2,26 ± 0,45(b)	2	3	26,250	< 0,001
23D	1,80 ± 0,40(a)	1	2	2,15 ± 0,46(b)	1	3	2,15 ± 0,36(b)	2	3	2,07 ± 0,27(b)	2	3	13,897	< 0,001
33M	1,69 ± 0,47(a)	1	2	2,15 ± 0,46(b)	1	3	2,19 ± 0,49(b,c)	1	3	2,38 ± 0,57(c)	2	4	32,366	< 0,001
33D	1,96 ± 0,19(a)	1	2	2,23 ± 0,42(b)	2	3	2,15 ± 0,36(b)	2	3	2,30 ± 0,47(b)	2	3	11,933	0,008

p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

*Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder.

§: Friedman - Wilcoxon testi

Çizelge 3.11. Sondlama cep derinliğinin tüm örnekleme zamanlarında gruplar arası karşılaştırılması.

13M				13D				Z	p- § değeri
	Ort ± Std. sapma	Min	Maks	Ort ± Std. sapma	Min	Maks			
T1	1,53 ± 0,50	1	2	1,61 ± 0,49	1	2	-0,556	0,578	
T2	2,00 ± 0,48	1	3	2,07 ± 0,39	1	3	-0,613	0,540	
T3	2,23 ± 0,42	2	3	2,07 ± 0,27	2	3	-1,523	0,128	
T4	2,11 ± 0,51	1	4	2,23 ± 0,51	1	3	-1,158	0,247	
23M				23D				Z	p- § değeri
	Ort ± Std. sapma	Min	Maks	Ort ± Std. sapma	Min	Maks			
T1	1,69 ± 0,47	1	2	1,80 ± 0,40	1	2	-0,951	0,341	
T2	2,15 ± 0,36	2	3	2,15 ± 0,46	1	3	-0,054	0,957	
T3	2,23 ± 0,42	2	3	2,15 ± 0,36	2	3	-0,697	0,486	
T4	2,26 ± 0,45	2	3	2,07 ± 0,27	2	3	-1,815	0,070	
33M				33D				Z	p- § değeri
	Ort ± Std. sapma	Min	Maks	Ort ± Std. sapma	Min	Maks			
T1	1,69 ± 0,47	1	2	1,96 ± 0,19	1	2	-2,541	0,011	
T2	2,15 ± 0,46	2	3	2,23 ± 0,42	2	3	-0,575	0,565	
T3	2,19 ± 0,49	2	3	2,15 ± 0,36	2	3	-0,387	0,699	
T4	2,38 ± 0,57	2	3	2,30 ± 0,47	2	3	-0,381	0,703	

p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

§:Mann-Whitney U testi

Çizelge 3.12. Sondlama cep derinliğinin tüm örnekleme zamanlarında gruplar arası karşılaştırılması.

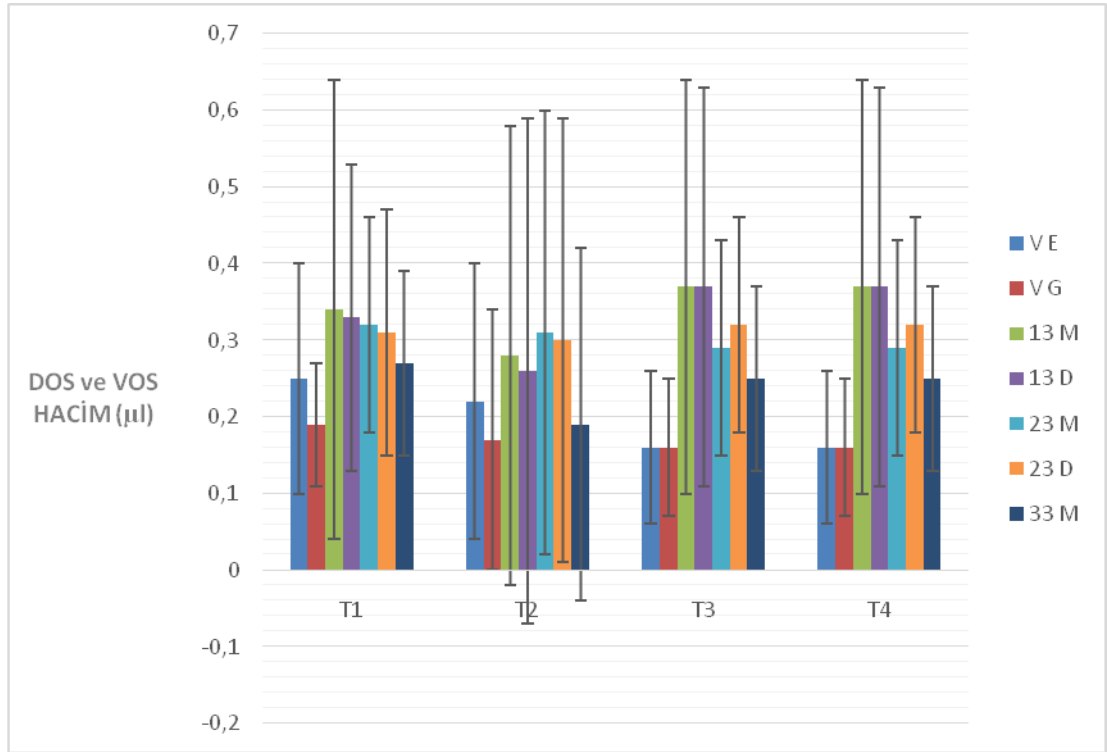
M				D			KONTROL				Ki- kare	p- § değeri
	Ort ± Std. sapma	Min	Maks	Ort ± Std. sapma	Min	Maks	Ort ± Std. sapma	Min	Maks			
T1	1,61 ± 0,49	1	2	1,71 ± 0,45	1	2	1,82 ± 0,38	1	2	5,724	0,057	
T2	2,07 ± 0,43	1	3	2,11 ± 0,42	1	3	2,19 ± 0,44	1	3	1,838	0,399	
T3	2,23 ± 0,42	2	3	2,11 ± 0,32	2	3	1,82 ± 0,38	1	2	2,243	0,326	
T4	2,07 ± 0,43	1	3	2,11 ± 0,44	1	3	2,34 ± 0,51	2	4	4,681	0,096	

p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

§: Kruskal-Wallis H testi

3.1.5. DOS ve VOS Hacmi

Tüm çalışma alanlarında T1, T2, T3 ve T4 dönemlerindeki DOS ve VOS hacmi ortalamaları Şekil 3.5 ve Çizelge 3.13, 3.14 ve 3.15'te verilmiştir. Grup içi karşılaştırmalarda; yalnızca erken yüklenen vida grubunda (Grup VE) VOS hacminde zamanla anlamlı bir azalma gözlenmiştir (p<0,05), diğer gruplarda anlamlı değişiklik saptanmamıştır (p>0,05) (Çizelge 3.13). Gruplar arası DOS hacmi karşılaştırıldığında, hiçbir bölge arasında hiçbir zaman diliminde anlamlı değişiklik gözlenmedi (p>0,05) (Çizelge 3.14). Sıkışma (D) bölgeleri, gerilme (M) bölgeleri ve kontrol dış (33) karşılaştırıldığında, sadece T2'de kontrol grubunda DOS hacmi diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az bulundu (p<0,05) (Çizelge 3.15).



Şekil 3.5. Tüm grupların başlangıç ve tedavi süresince DOS ve VOS hacmi (μl) miktarları.

Çizelge 3.13. DOS ve VOS hacminin tüm örnekleme zamanlarında grup içi değişimleri.

	T1			T2			T3			T4			Ki-kare	p- § değeri
	Ort ± Std. sapma	Min	Maks	Ort ± Std. sapma	Min	Maks	Ort ± Std. sapma	Min	Maks	Ort ± Std. sapma	Min	Maks		
VE	0,25 ± 0,15(b)	0,06	0,64	0,22 ± 0,19(a)	0,06	1,02	0,18 ± 0,11(a)	0,04	0,59	0,16 ± 0,10(a)	0,04	0,44	10,783	0,013
VG	0,19 ± 0,08	0,03	0,47	0,17 ± 0,13	0,03	0,70	0,17 ± 0,09	0,04	0,47	0,16 ± 0,09	0,02	0,40	5,893	0,117
13M	0,34 ± 0,30	0,07	1,24	0,28 ± 0,14	0,09	0,64	0,30 ± 0,17	0,05	0,76	0,37 ± 0,27	0,07	1,14	3,506	0,320
13D	0,33 ± 0,20	0,10	1,10	0,26 ± 0,12	0,08	0,57	0,33 ± 0,16	0,09	0,68	0,37 ± 0,26	0,08	1,29	1,820	0,611
23M	0,32 ± 0,14	0,03	0,68	0,31 ± 0,11	0,15	0,65	0,29 ± 0,13	0,10	0,77	0,29 ± 0,14	0,05	0,81	3,992	0,262
23D	0,31 ± 0,16	0,09	0,67	0,30 ± 0,15	0,11	0,66	0,29 ± 0,13	0,12	0,76	0,32 ± 0,14	0,15	0,83	2,646	0,449
33M	0,27 ± 0,12	0,07	0,55	0,19 ± 0,08	0,05	0,40	0,23 ± 0,11	0,09	0,53	0,25 ± 0,12	0,07	0,55	4,699	0,195

p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

*Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder.

§: Friedman - Wilcoxon testi

Çizelge 3.14. DOS ve VOS hacminin tüm örnekleme zamanlarında gruplar arası karşılaştırılması.

13M				13D			Z	p- § değeri
	Ort ± Std. sapma	Min	Maks	Ort ± Std. sapma	Min	Maks		
T1	0,34 ± 0,30	0,07	1,24	0,33 ± 0,20	0,10	1,10	-0,990	0,322
T2	0,28 ± 0,14	0,09	0,64	0,26 ± 0,12	0,08	0,57	-0,513	0,608
T3	0,30 ± 0,17	0,05	0,76	0,33 ± 0,16	0,09	0,68	-0,577	0,564
T4	0,37 ± 0,27	0,07	1,14	0,37 ± 0,26	0,08	1,29	-0,537	0,591
23M				23D			Z	p- § değeri
	Ort ± Std. sapma	Min	Maks	Ort ± Std. sapma	Min	Maks		
T1	0,32 ± 0,14	0,03	0,68	0,31 ± 0,16	0,09	0,67	-0,421	0,674
T2	0,31 ± 0,11	0,15	0,65	0,30 ± 0,15	0,11	0,66	-1,053	0,292
T3	0,29 ± 0,13	0,10	0,77	0,29 ± 0,13	0,12	0,76	0,000	1,000
T4	0,29 ± 0,14	0,05	0,81	0,32 ± 0,14	0,15	0,83	-0,698	0,485
VE				VG			Z	p- § değeri
	Ort ± Std. sapma	Min	Maks	Ort ± Std. sapma	Min	Maks		
T1	0,25 ± 0,15	0,06	0,64	0,19 ± 0,08	0,03	0,47	-1,310	0,190
T2	0,22 ± 0,19	0,06	1,02	0,17 ± 0,13	0,03	0,70	-1,375	0,169
T3	0,18 ± 0,11	0,04	0,59	0,17 ± 0,09	0,04	0,47	-0,238	0,812
T4	0,16 ± 0,10	0,04	0,44	0,16 ± 0,09	0,02	0,40	-0,449	0,653

p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

§: Mann-Whitney U testi

Çizelge 3.15. DOS hacminin tüm örnekleme zamanlarında gruplar arası karşılaştırılması.

M				D			KONTROL				
	Ort ± Std. sapma	Min	Maks	Ort ± Std. sapma	Min	Maks	Ort ± Std. sapma	Min	Maks	Ki- kare	p- § değeri
T1	0,34 ± 0,25	0,07	1,24	0,31 ± 0,15	0,03	0,68	0,27 ± 0,12	0,07	0,55	1,770	0,413
T2	0,27 ± 0,13(b)	0,08	0,64	0,30 ± 0,13(b)	0,11	0,66	0,19 ± 0,08(a)	0,05	0,40	11,968	0,003
T3	0,31 ± 0,16	0,05	0,76	0,30 ± 0,15	0,10	0,77	0,23 ± 0,11	0,09	0,53	5,011	0,082
T4	0,37 ± 0,26	0,07	1,29	0,30 ± 0,14	0,05	0,83	0,25 ± 0,12	0,07	0,55	4,201	0,122

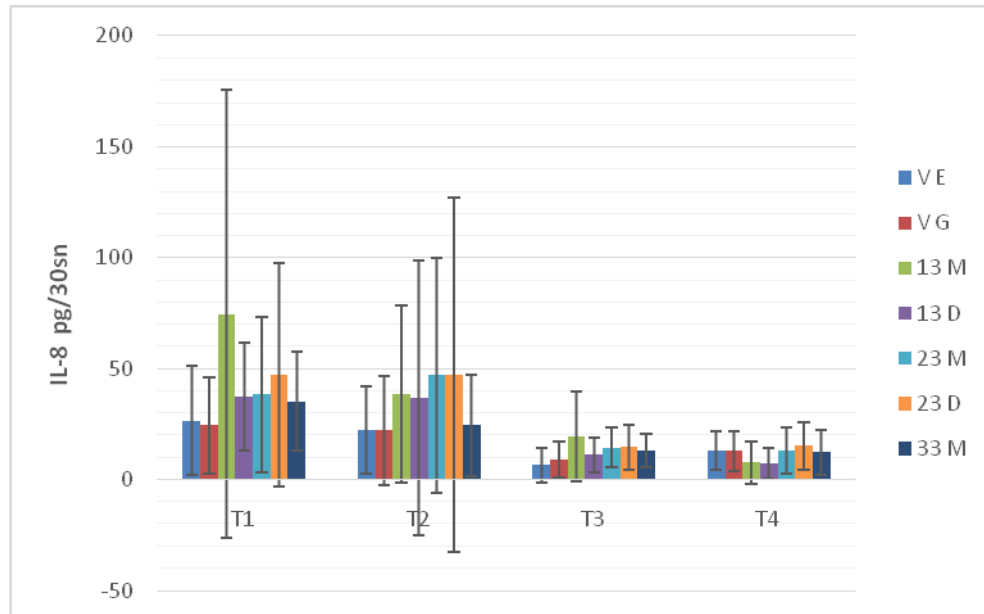
p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

§: Kruskal-Wallis H testi

3.2. Biyokimyasal Bulgular

3.2.1. IL-8 Total Miktar Bulguları

Tüm çalışma alanlarında T1, T2, T3 ve T4 dönemlerindeki IL-8 total miktar ortalamaları Şekil 3.6 ve Çizelge 3.16, 3.17 ve 3.18’de verilmiştir. Grup içi karşılaştırmalarda; tüm gruplarda başlangıç IL-8 total miktar değerlerinin T2-T3 dönemleri arasında anlamlı azalma gösterdiği saptanmıştır ($p<0,05$) (Çizelge 3.16). Hem VE hem de VG grubunda T2’den T3’e zamanla anlamlı azalma gözlenmiştir. Bununla birlikte VE grubunda T3’ten T4’e anlamlı bir artış gözlenirken VG grubunda T3’ten T4’e anlamlı değişiklik olmamıştır. Gruplar arası karşılaştırmada; hiçbir bölge arasında hiçbir zaman diliminde anlamlı değişiklik gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Çizelge 3.17). Sıkışma (D) bölgeleri, gerilme (M) bölgeleri ve kontrol dış (33) karşılaştırıldığında sadece T4’te gerilme bölgesinde IL-8 total miktarı diğer bölgelerden önemli derecede az bulunmuştur ($p<0,05$) (Çizelge 3.18).



Şekil 3.6. Tüm grupların başlangıç ve tedavi süresince IL-8 total miktarlarının pg/30sn biriminden sayısal değişimi.

Çizelge 3.16. IL-8 total miktarlarının tüm örnekleme zamanlarında grup içi değişimleri.

	T1			T2			T3			T4			Ki-kare	p- § değeri
	Ort ± Std. sapma	Min	Maks	Ort ± Std. sapma	Min	Maks	Ort ± Std. sapma	Min	Maks	Ort ± Std. sapma	Min	Maks		
VE	26,60 ± 24,73(c)	7,57	136,19	22,28 ± 19,80(c)	0,15	101,76	6,48 ± 7,59(a)	0,09	24,28	13,16 ± 8,77(b)	0,14	41,69	29,215	< 0,001
VG	24,54 ± 21,67(b)	0,13	85,02	22,25 ± 24,61(b)	0,15	114,02	9,26 ± 7,99(a)	0,10	31,57	12,85 ± 8,93(a)	0,12	31,11	13,246	< 0,001
13M	74,54 ± 100,85(c)	5,97	396,43	38,56 ± 40,12(c)	0,11	165,07	19,53 ± 19,99(b)	0,13	89,02	7,64 ± 9,32(a)	0,09	31,22	37,154	< 0,001
13D	37,55 ± 24,46(c)	9,91	108,81	36,74 ± 61,80(b)	0,15	275,37	11,09 ± 8,02(a)	0,12	25,03	7,23 ± 6,98(a)	0,12	21,59	34,938	< 0,001
23M	38,36 ± 35,15(b)	10,87	170,08	46,96 ± 53,08(b)	0,12	234,14	14,41 ± 8,87(a)	0,15	30,38	13,08 ± 10,40(a)	0,10	47,20	37,062	< 0,001
23D	47,24 ± 50,09(b)	10,59	220,86	47,51 ± 79,84(b)	8,56	419,16	14,61 ± 9,92(a)	0,10	42,08	15,12 ± 10,91(a)	0,14	46,68	31,708	< 0,001
33M	35,17 ± 22,29(c)	8,88	109,23	24,50 ± 22,64(b)	0,15	116,59	13,12 ± 7,56(a)	0,16	30,52	12,31 ± 9,88(a)	0,12	35,72	29,862	< 0,001

p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

*Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder.

§: Friedman - Wilcoxon testi

Çizelge 3.17. IL-8 total miktarlarının tüm örnekleme zamanlarında gruplar arası karşılaştırılması.

13M				13D			Z	p- § değeri
	Ort ± Std. sapma	Min	Maks	Ort ± Std. sapma	Min	Maks		
T1	74,54 ± 100,85	5,97	396,43	37,55 ± 24,46	9,91	108,81	-0,604	0,546
T2	38,56 ± 40,12	0,11	165,07	36,74 ± 61,80	0,15	275,37	-1,601	0,109
T3	19,53 ± 19,99	0,13	89,02	11,09 ± 8,02	0,12	25,03	-1,574	0,116
T4	7,64 ± 9,32	0,09	31,22	7,23 ± 6,98	0,12	21,59	-0,284	0,777
23M				23D			Z	p- § değeri
	Ort ± Std. sapma	Min	Maks	Ort ± Std. sapma	Min	Maks		
T1	38,36 ± 35,15	10,87	170,08	47,24 ± 50,09	10,59	220,86	-0,439	0,660
T2	46,96 ± 53,08	0,12	234,14	47,51 ± 79,84	8,56	419,16	-0,512	0,608
T3	14,41 ± 8,87	0,15	30,38	14,41 ± 8,87	0,10	42,08	-0,055	0,956
T4	13,08 ± 10,40	0,10	47,20	13,08 ± 10,40	0,14	46,68	-0,869	0,385
VE				VG			Z	p- § değeri
	Ort ± Std. sapma	Min	Maks	Ort ± Std. sapma	Min	Maks		
T1	26,60 ± 24,73	7,57	136,19	24,54 ± 21,67	0,13	85,02	-0,723	0,470
T2	22,28 ± 19,80	0,15	101,76	22,25 ± 24,61	0,15	114,02	-0,448	0,654
T3	6,48 ± 7,59	0,09	24,28	9,26 ± 7,99	0,10	31,57	-1,400	0,161
T4	13,16 ± 8,77	0,14	41,69	12,85 ± 8,93	0,12	31,11	-0,275	0,784

p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

§: Mann-Whitney U testi

Çizelge 3.18. IL-8 total miktarlarının tüm örnekleme zamanlarında gruplar arası karşılaştırılması.

	M			D			KONTROL			Ki-kare p- § değeri	
	Ort ± Std. sapma	Min	Maks	Ort ± Std. sapma	Min	Maks	Ort ± Std. sapma	Min	Maks		
T1	56,05 ± 75,02	5,97	396,43	42,80 ± 43,07	10,59	220,86	35,17 ± 22,29	8,88	109,23	0,561	0,756
T2	37,65 ± 51,59	0,11	275,37	47,23 ± 67,13	0,12	419,16	24,50 ± 22,64	0,15	116,59	3,306	0,191
T3	15,31 ± 15,67	0,12	89,02	14,51 ± 9,32	0,10	42,08	13,12 ± 7,56	0,16	30,52	0,398	0,820
T4	7,44 ± 8,16(a)	0,09	31,22	14,10 ± 10,60(b)	0,10	47,20	12,31 ± 9,88(b)	0,12	35,72	13,428	0,001

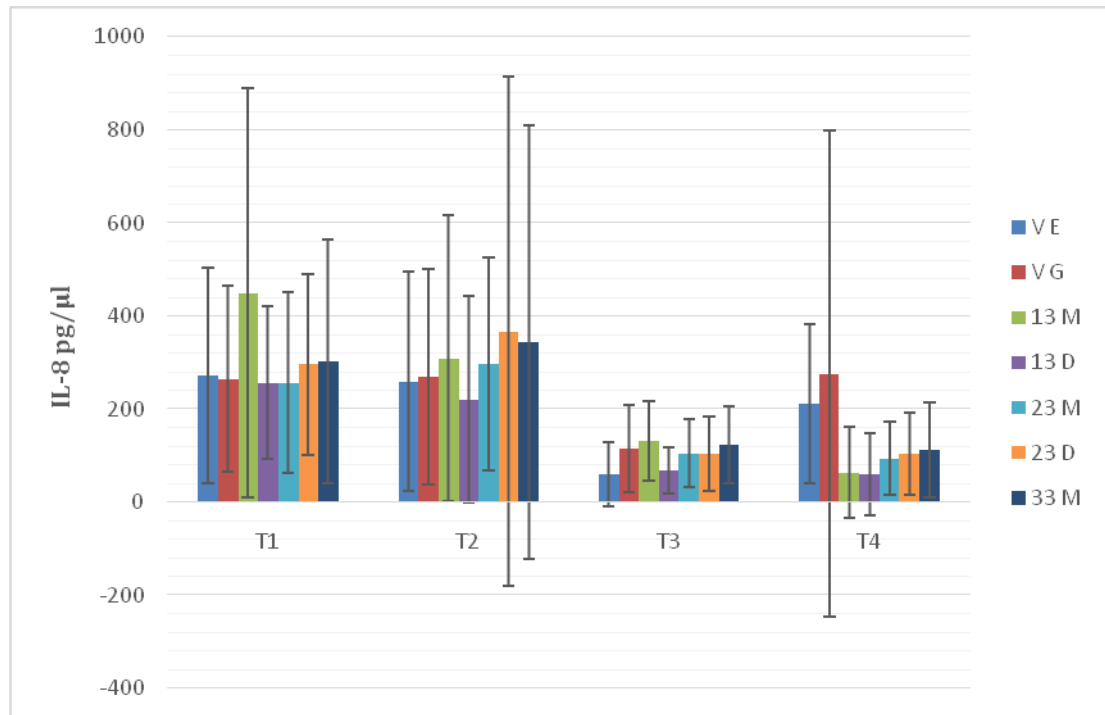
p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

*Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder.

§: Kruskal-Wallis H testi

3.2.2. IL-8 Konsantrasyon Bulguları

Tüm çalışma alanlarında T1, T2, T3 ve T4 dönemlerindeki IL-8 konsantrasyon ortalamaları Şekil 3.7 ve Çizelge 3.19, 3.20 ve 3.21’de verilmiştir. Grup içi karşılaştırmalarda; tüm gruplarda başlangıç IL-8 konsantrasyon değerlerinin T2’den T3’e anlamlı değişiklik gösterdiği saptandı ($p<0,05$) (Çizelge 3.19). VE ve VG gruplarında T1, T2 ve T4 zaman dilimlerinde anlamlı fark gözlenmezken ($p>0,05$), T3’te anlamlı bir azalma gözlemlendi ($p<0,05$) (Çizelge 3.19). Gruplar arası karşılaştırmada; 13M ile 13D arasında ve VE ile VG arasında T3 zaman diliminde anlamlı fark bulundu ($p<0,05$) (Çizelge 3.20). Sıkışma (D) bölgeleri, gerilme (M) bölgeleri ve kontrol dış (33) karşılaştırıldığında sadece T4’te gerilme bölgesinde IL-8 konsantrasyon miktarı diğer bölgelere göre anlamlı derecede az bulundu ($p<0,05$) (Çizelge 3.21).



Şekil 3.7. Tüm grupların başlangıç ve tedavi süresince IL-8 konsantrasyon miktarlarının pg/μl biriminden sayısal değişimi.

Çizelge 3.19. IL-8 konsantrasyon miktarlarının tüm örnekleme zamanlarında grup içi değişimleri.

	T1			T2			T3			T4			Ki-kare	p- § değeri
	Ort ± Std. sapma	Min	Maks	Ort ± Std. sapma	Min	Maks	Ort ± Std. sapma	Min	Maks	Ort ± Std. sapma	Min	Maks		
VE	271,46 ± 231,30(b)	52,13	867,96	259,28 ± 235,31(b)	4,91	1130,70	59,56 ± 68,85(a)	1,18	274,73	212,04 ± 171,77(b)	1,46	666,69	28,015	< 0,001
VG	265,47 ± 200,67(b)	3,29	739,11	269,49 ± 231,25(b)	3,79	852,92	114,98 ± 92,87(a)	1,92	371,49	276,44 ± 523,38(b)	1,63	2735,78	11,215	0,011
13M	449,85 ± 440,44(c)	44,19	2079,59	309,18 ± 306,60(c)	0,49	1222,72	131,47 ± 84,30(b)	2,12	342,55	63,39 ± 97,79(a)	0,69	414,43	45,462	< 0,001
13D	257,13 ± 163,70(b)	78,14	800,32	220,13 ± 221,97(b)	1,00	811,14	69,35 ± 49,76(a)	0,85	173,61	59,72 ± 88,78(a)	0,31	399,73	39,768	< 0,001
23M	257,24 ± 194,64(b)	59,28	818,02	297,32 ± 228,83(b)	0,58	1170,70	104,96 ± 73,56(a)	1,21	319,22	93,77 ± 78,07(a)	0,68	349,62	27,138	< 0,001
23D	296,19 ± 195,09(b)	84,74	920,23	367,30 ± 547,71(b)	52,72	2540,36	104,46 ± 79,20(a)	0,83	298,69	104,01 ± 87,56(a)	1,03	373,44	26,616	< 0,001
33M	302,45 ± 261,34(c)	105,54	1365,39	343,56 ± 466,67(c)	1,37	2331,73	123,72 ± 81,82(b)	3,58	381,53	112,75 ± 101,57(a)	1,24	397,63	31,985	< 0,001

p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

*Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder.

§: Friedman - Wilcoxon testi

Çizelge 3.20. IL-8 konsantrasyon miktarlarının tüm örnekleme zamanlarında gruplar arası karşılaştırılması.

13M				13D			Z	p-değeri §
	Ort ± Std. sapma	Min	Maks	Ort ± Std. sapma	Min	Maks		
T1	449,85 ± 440,44	44,19	2079,59	257,13 ± 163,70	78,14	800,32	-1,545	0,122
T2	309,18 ± 306,60	0,49	1222,72	220,13 ± 221,97	1,00	811,14	-1,190	0,234
T3	114,98 ± 92,87	2,12	342,55	69,35 ± 49,76	0,85	173,61	-2,654	0,008
T4	63,39 ± 97,79	0,69	414,43	59,72 ± 88,78	0,31	399,73	-0,238	0,812
23M				23D			Z	p-değeri §
	Ort ± Std. sapma	Min	Maks	Ort ± Std. sapma	Min	Maks		
T1	257,24 ± 194,64	59,28	818,02	296,19 ± 195,09	84,74	920,23	-1,464	0,143
T2	297,32 ± 228,83	0,58	1170,70	367,30 ± 547,71	52,72	2540,36	-0,092	0,927
T3	104,96 ± 73,56	1,21	319,22	104,46 ± 79,20	0,83	298,69	-0,092	0,927
T4	93,77 ± 78,07	0,68	349,62	104,01 ± 87,56	1,03	373,44	-0,480	0,631
VE				VG			Z	p-değeri §
	Ort ± Std. sapma	Min	Maks	Ort ± Std. sapma	Min	Maks		
T1	271,46 ± 231,30	52,13	867,96	265,47 ± 200,67	3,29	739,11	-0,110	0,913
T2	259,28 ± 235,31	4,91	1130,70	269,49 ± 231,25	3,79	852,92	-0,165	0,869
T3	59,56 ± 68,85	1,18	274,73	114,98 ± 92,87	1,92	371,49	-2,452	0,014
T4	212,04 ± 171,77	1,46	666,69	276,44 ± 523,38	1,63	2735,78	-0,659	0,511

p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

§: Mann-Whitney U testi

Çizelge 3.21. IL-8 konsantrasyon miktarlarının tüm örnekleme zamanlarında gruplar arası karşılaştırılması.

	M			D			KONTROL			Ki-kare	P- § değeri
	Ort ± Std. sapma	Min	Maks	Ort ± Std. sapma	Min	Maks	Ort ± Std. sapma	Min	Maks		
T1	355,38 ± 345,43	44,19	2079,59	276,33 ± 193,90	59,28	920,23	302,45 ± 261,34	105,54	1365,39	1,263	0,532
T2	265,53 ± 269,58	0,49	1222,72	331,63 ± 432,39	0,58	2540,36	343,56 ± 466,67	1,37	2331,73	0,319	0,853
T3	101,02 ± 75,66	0,85	342,55	104,72 ± 75,61	0,83	319,22	123,72 ± 81,82	3,58	381,53	1,045	0,593
T4	61,59 ± 92,56(a)	0,31	414,43	98,79 ± 82,18(b)	0,68	373,44	112,75 ± 101,57(b)	1,24	397,63	13,575	0,001

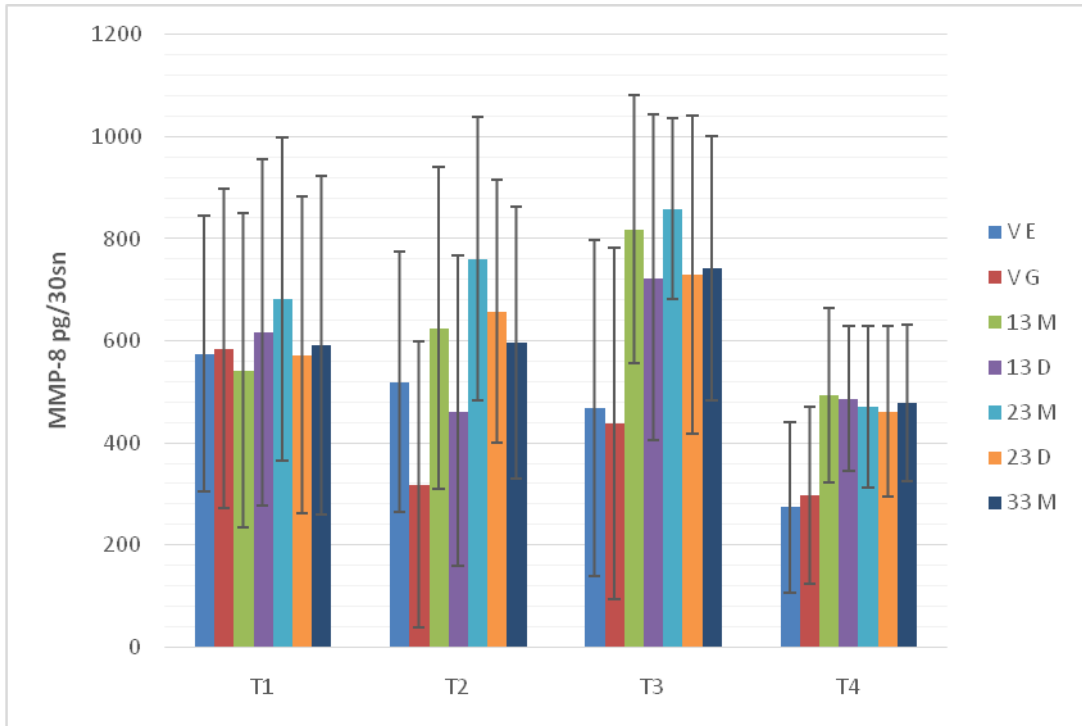
p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

*Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder.

§: Kruskal-Wallis H testi

3.2.3. MMP-8 Total Miktar Bulguları

Tüm çalışma alanlarında T1, T2, T3 ve T4 dönemlerindeki MMP-8 total miktar ortalamaları Şekil 3.8 ve Çizelge 3.22, 3.23 ve 3.24'te verilmiştir. Grup içi karşılaştırmalarda; 33 M hariç tüm gruplarda başlangıç MMP-8 total miktar bulgularının zamanla anlamlı değişiklik gösterdiği saptandı ($p<0,05$) (Çizelge 3.22). Gruplar arası karşılaştırmada; yalnızca VE ve VG grupları arasında T2'de anlamlı farklılık gözlemlendi ($p<0,05$) (Çizelge 3.23). Sıkışma (D) bölgeleri, gerilme (M) bölgeleri ve kontrol dışı (33) karşılaştırıldığında sadece T2'de gerilme ve sıkışma bölgelerinde MMP-8 total miktarı anlamlı derecede farklıydı ($p<0,05$) (Çizelge 3.24).



Şekil 3.8. Tüm grupların başlangıç ve tedavi süresince MMP-8 total miktarlarının pg/30sn biriminden sayısal değişimi.

Çizelge 3.22. MMP-8 total miktarlarının tüm örnekleme zamanlarında grup içi değişimleri.

	T1			T2			T3			T4			Ki-kare	p- § değeri
	Ort ± Std. sapma	Min	Maks	Ort ± Std. sapma	Min	Maks	Ort ± Std. sapma	Min	Maks	Ort ± Std. sapma	Min	Maks		
VE	576,12 ± 270,05(b)	165,24	1071,69	520,03 ± 254,39(b)	109,49	1058,84	469,21 ± 329,06(a,b)	12,74	1085,08	274,97 ± 166,91(a)	20,14	605,38	17,492	0,001
VG	585,22 ± 313,24(b)	147,07	1076,88	319,87 ± 279,61(b)	3,72	1065,68	438,70 ± 345,01(b)	8,42	1080,43	298,01 ± 172,94(a)	21,14	627,80	13,708	0,003
13M	542,39 ± 307,13(b)	165,24	1088,08	625,36 ± 314,53(b)	122,65	1073,05	819,50 ± 262,49(c)	300,89	1084,26	463,86 ± 170,90(a)	29,50	718,98	12,600	0,006
13D	617,62 ± 339,22(a,b)	196,96	1073,87	463,16 ± 303,51(a)	13,58	1024,14	724,20 ± 319,59(b)	116,17	1065,68	486,38 ± 141,94(a,b)	91,73	758,60	10,824	0,013
23M	682,61 ± 316,85(b)	111,56	1087,54	761,46 ± 278,31(b,c)	6,62	1087,54	858,83 ± 177,30(c)	473,08	1033,43	471,42 ± 157,71(a)	80,45	723,47	28,385	<0,001
23D	571,87 ± 310,27(a,b)	207,90	1088,08	658,33 ± 257,51(b)	10,33	1063,76	730,89 ± 311,59(b)	86,84	1065,68	462,99 ± 166,45(a)	162,65	721,23	11,769	0,008
33M	591,43 ± 332,11	104,04	1088,63	596,32 ± 266,41	200,85	1065,68	742,30 ± 259,55	326,92	1073,33	479,83 ± 153,26	131,31	717,49	7,368	0,061

p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

*Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder.

§: Friedman - Wilcoxon testi

Çizelge 3.23. MMP-8 total miktarlarının tüm örnekleme zamanlarında gruplar arası karşılaştırılması.

13M				13D			Z	p- § değeri
	Ort ± Std. sapma	Min	Maks	Ort ± Std. sapma	Min	Maks		
T1	542,39 ± 307,13	165,24	1088,08	617,62 ± 339,222	196,96	1073,87	-0,073	0,942
T2	625,36 ± 314,53	13,58	101703,50	463,16 ± 303,51	13,58	1033432,00	-1,780	0,075
T3	819,50 ± 262,49	300,89	1084,26	724,20 ± 319,59	116,17	1065,68	-1,309	0,191
T4	463,86 ± 170,90	29,50	725,71	486,38 ± 141,94	91,73	758,60	-0,201	0,840
23M				23D			Z	p- § değeri
	Ort ± Std. sapma	Min	Maks	Ort ± Std. sapma	Min	Maks		
T1	682,61 ± 316,85	111,56	1087,54	571,87 ± 310,27	207,90	1088,08	-1,244	0,213
T2	761,46 ± 278,31	6,62	1087,54	658,33 ± 257,51	10,33	1063,76	-1,611	0,107
T3	858,83 ± 177,30	473,08	1033,43	730,89 ± 311,59	86,84	1065,68	-1,272	0,203
T4	471,42 ± 157,71	80,45	723,47	462,99 ± 166,45	162,65	721,23	-0,293	0,770
VE				VG			Z	p- § değeri
	Ort ± Std. sapma	Min	Maks	Ort ± Std. sapma	Min	Maks		
T1	576,12 ± 270,05	165,24	1071,69	585,22 ± 313,24	147,07	1076,88	-0,055	0,956
T2	520,03 ± 254,39	109,49	1058,84	319,87 ± 279,61	3,72	1065,68	-3,166	0,002
T3	469,21 ± 329,06	12,74	1085,08	438,70 ± 345,01	8,42	1080,43	-0,622	0,534
T4	274,97 ± 166,91	20,14	605,38	298,01 ± 172,94	21,14	627,80	-0,403	0,687

p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

§: Mann-Whitney U testi

Çizelge 3.24. MMP-8 total miktarlarının tüm örnekleme zamanlarında gruplar arası karşılaştırılması.

	M			D			KONTROL				
	Ort ± Std. sapma	Min	Maks	Ort ± Std. sapma	Min	Maks	Ort ± Std. sapma	Min	Maks	Ki-kare	p- § değeri
T1	580,77 ± 322,76	165,24	1088,08	627,24 ± 315,48	111,56	1088,08	591,43 ± 332,11	104,04	1088,63	0,597	0,742
T2	542,61 ± 316,50(a)	13,58	1073,05	709,89 ± 270,53(b)	6,62	1087,54	596,32 ± 266,41(a,b)	200,85	1065,68	8,288	0,016
T3	770,88 ± 293,94	116,17	1084,26	794,86 ± 259,18	86,84	1065,68	742,30 ± 259,55	326,92	1073,33	0,191	0,909
T4	475,35 ± 155,55	29,50	758,60	467,21 ± 160,60	80,45	723,47	479,83 ± 153,26	131,31	717,49	0,376	0,828

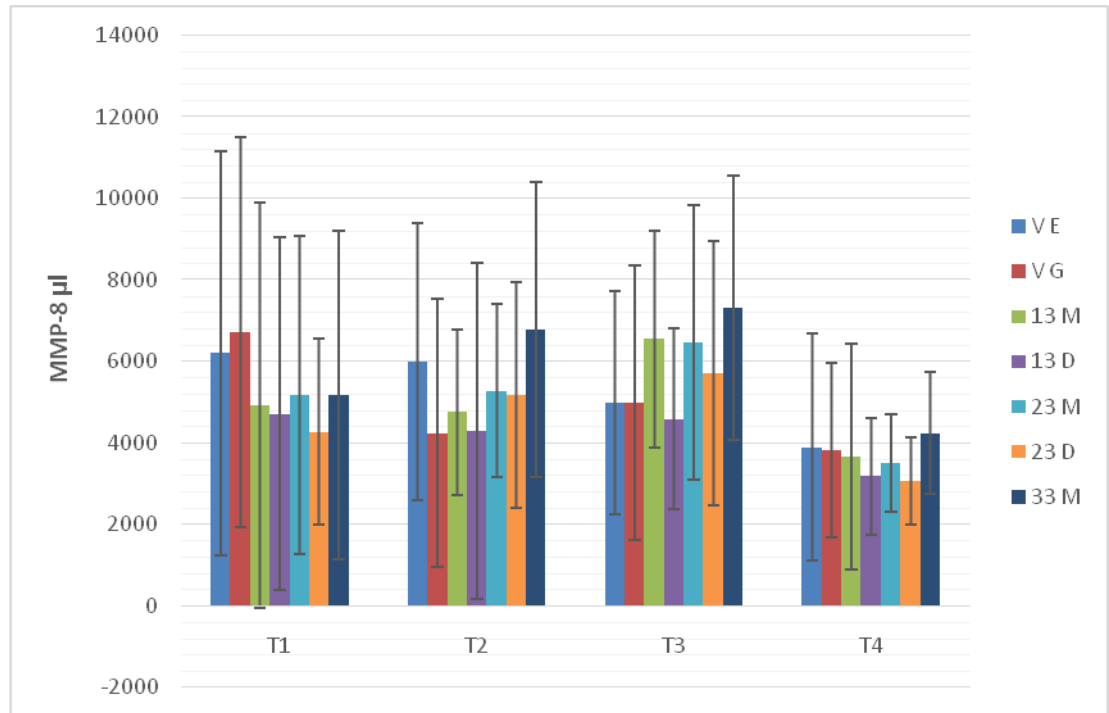
p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

*Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder.

§: Kruskal-Wallis H testi

3.2.4. MMP-8 Konsantrasyon Bulguları

Tüm çalışma alanlarında T1, T2, T3 ve T4 dönemlerindeki MMP-8 konsantrasyon ortalamaları Şekil 3.9 ve Çizelge 3.25, 3.26 ve 3.27’de verilmiştir. Grup içi karşılaştırmalarda; tedavi sonrası 13M, 23M, 23D ve 33M gruplarında başlangıç MMP-8 konsantrasyon değerlerinin zamanla anlamlı değişiklik gösterdiği saptandı ($p<0,05$) (Çizelge 3.25). Gruplar arası karşılaştırmada; MMP-8 konsantrasyon miktarı T3 zaman diliminde 13M’de 13D’ye göre anlamlı derecede daha yüksek bulunurken, T2’de VE grubunda VG grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p<0,05$) (Çizelge 3.26). Sıkışma (D) bölgeleri, gerilme (M) bölgeleri ve kontrol diş (33) MMP-8 konsantrasyon açısından karşılaştırıldığında T2 ve T4 zaman dilimlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$) (Çizelge 3.27).



Şekil 3.9. Tüm grupların başlangıç ve tedavi süresince MMP-8 konsantrasyon miktarlarının pg/μl biriminden sayısal değişimi.

Çizelge 3.25. MMP-8 konsantrasyon miktarlarının tüm örnekleme zamanlarında grup içi değişimleri.

	T1			T2			T3			T4			Ki-kare	p- § değeri
	Ort ± Std. sapma	Min	Maks	Ort ± Std. sapma	Min	Maks	Ort ± Std. sapma	Min	Maks	Ort ± Std. sapma	Min	Maks		
VE	6205,10 ± 4951,69	1959,83	2158,71	6004,96 ± 3404,04	1484,50	15366,20	5002,65 ± 2738,03	364,08	9884,16	3898,83 ± 2778,75	407,50	11841,61	4,892	0,180
VG	6719,15 ± 4776,14	1590,32	21045,33	4246,44 ± 3288,26	92,92	12463,41	4985,66 ± 3370,44	225,02	15009,83	3826,73 ± 2145,24	724,15	7692,31	6,744	0,081
13M	4924,24 ± 4696,71(b)	478,97	23852,21	4757,07 ± 2031,51(b)	1883,63	11141,77	6554,58 ± 2669,79(c)	2949,44	13301,80	3671,04 ± 2794,61(a)	491,59	14349,79	22,850	< 0,001
13D	4713,04 ± 4336,92	477,68	17875,08	4295,16 ± 4139,22	64,21	7949473,00	4597,47 ± 2219,45	1110,17	11900,82	3182,96 ± 1429,68	25,12	6715,96	5,450	0,142
23M	5176,70 ± 3902,98(b)	858,16	18737,67	5281,85 ± 2124,38(b)	33,08	10190,93	6466,34 ± 3379,54(c)	2628,21	19775,80	3497,69 ± 1193,67(a)	1457,86	6003,23	23,031	< 0,001
23D	4283,15 ± 2283,98(b)	1112,43	10732,45	5182,09 ± 2771,87(b)	147,54	11686,36	5708,08 ± 3244,24(b)	1274,22	12675,38	3063,92 ± 1060,41(a)	1332,92	5823,18	9,096	0,028
33M	5172,37 ± 4028,02(a,b)	990,87	14365,14	6779,56 ± 3617,70(b)	2168,91	17159,80	7309,32 ± 3242,24(b)	2254,64	14633,80	4249,47 ± 1491,37(a)	2219,95	6522,64	19,272	< 0,001

p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

*Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder.

§: Friedman - Wilcoxon testi

Çizelge 3.26. MMP-8 konsantrasyon miktarlarının tüm örnekleme zamanlarında gruplar arası karşılaştırılması.

13M				13D				Z	p- § değeri
	Ort ± Std. sapma	Min	Maks	Ort ± Std. sapma	Min	Maks			
T1	4924,24 ± 4696,71	478,97	23852,21	4713,04 ± 4336,92	477,68	17875,08	-0,415	0,678	
T2	4757,07 ± 2031,51	1883,63	11141,77	4295,16 ± 4139,22	64,21	7949473,00	-1,800	0,072	
T3	6554,58 ± 2669,79	2949,44	13301,80	4597,47 ± 2219,45	1110,17	11900,82	-2,160	0,031	
T4	3671,04 ± 2794,61	491,59	14349,79	3182,96 ± 1429,68	25,12	6715,96	-0,201	0,840	
23M				23D				Z	p- § değeri
	Ort ± Std. sapma	Min	Maks	Ort ± Std. sapma	Min	Maks			
T1	5176,70 ± 3902,98	858,16	18737,67	4283,15 ± 2283,98	1112,43	10732,45	-0,549	0,583	
T2	5281,85 ± 2124,38	33,08	10190,93	5182,09 ± 2771,87	147,54	11686,36	-0,275	0,784	
T3	6466,34 ± 3379,54	2628,21	19775,80	5708,0824 ± 3244,24	1274,22	12675,38	-1,501	0,133	
T4	3497,69 ± 1193,67	1457,86	6003,23	3063,92 ± 1060,41	1332,92	5823,18	-1,507	0,132	
VE				VG				Z	p- § değeri
	Ort ± Std. sapma	Min	Maks	Ort ± Std. sapma	Min	Maks			
T1	6205,10 ± 4951,69	1959,83	2158,71	6719,15 ± 4776,14	1590,32	2158,71	-0,695	0,487	
T2	6004,96 ± 3404,04	1484,50	15366,20	4246,44 ± 3288,26	92,92	34429,50	-2,016	0,044	
T3	5002,65 ± 2738,03	364,08	9884,16	4985,66 ± 3370,44	225,02	15009,83	-0,421	0,674	
T4	3898,83 ± 2778,75	407,50	11841,61	3826,73 ± 2145,24	724,15	7692,31	-0,384	0,701	

p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

§: Mann-Whitney U testi

Çizelge 3.27. MMP-8 konsantrasyon miktarlarının tüm örnekleme zamanlarında gruplar arası karşılaştırılması.

M				D			KONTROL					
	Ort ± Std. sapma	Min	Maks	Ort ± Std. sapma	Min	Maks	Ort ± Std. sapma	Min	Maks	Ki-kare	P- § değeri	
T1	4818,64± 4473,32	477,68	23852,21	4738,69± 3213,12	858,16	18737,67	5172,37± 4028,02	990,87	14365,14	0,024	0,988	
T2	4526,12± 3233,94(a)	64,21	16087,44	5232,95± 2438,65(a,b)	33,08	11686,36	6779,56± 3617,70(b)	2168,91	17159,80	10,594	0,005	
T3	5576,02± 2622,32	1110,17	13301,80	6247,58± 3323,88	1274,22	19775,80	7309,32± 3242,24	2254,64	14633,80	5,778	0,056	
T4	3427,00± 2209,73(a)	491,59	14349,79	3285,06± 1140,23(a)	1332,92	6003,23	4249,47± 1491,37(b)	2219,95	6522,64	8,706	0,013	

p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

*Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder.

§: Kruskal-Wallis H testi

3.3. Korelasyonlar

3.3.1. Klinik Parametrelerin Korelasyonu

Klinik parametrelerin kendi arasındaki Gamma korelasyon sonuçları çizelge 3.28’ de verildi.

Çizelge 3.28. Klinik parametrelerin kendi arasındaki Gamma korelasyonu (r).

		Gİ	Pİ	SKİ	SCD
Gİ	Korelasyon	1	0,933*	0,679*	0,401
	p değeri		<0,001	<0,001	<0,001
Pİ	Korelasyon	0,933*	1	0,574*	0,295
	p değeri	<0,001		<0,001	<0,001
SKİ	Korelasyon	0,679*	0,574*	1	0,156
	p değeri	<0,001	<0,001		<0,001
SCD	Korelasyon	0,401**	0,295**	0,156**	1
	p değeri	<0,001	<0,001	<0,001	

* Gamma korelasyon katsayısı, ** Spearman korelasyon katsayısı

Korelasyon değerlendirmesinin sonuçlarına göre;

Gİ ile Pİ arasında pozitif çok kuvvetli korelasyon

- 1) Gİ ile Pİ arasında pozitif çok kuvvetli korelasyon
- 2) Gİ ile SKİ arasında pozitif kuvvetli korelasyon
- 3) Gİ ile SCD arasında pozitif zayıf korelasyon
- 4) Pİ ile SKİ arasında pozitif kısmi (orta) korelasyon
- 5) Pİ ile SCD arasında pozitif zayıf korelasyon
- 6) SKİ ile SCD arasında pozitif çok zayıf korelasyon vardır.

3.3.2. Laboratuvar Bulgularının Korelasyonu

Laboratuvar bulgularının kendi arasındaki Spearman korelasyon sonuçları çizelge 3.29’da verildi.

Çizelge 3.29. Laboratuvar bulgularının kendi arasındaki Spearman korelasyonu (r).

		IL-8 T	IL-8 K	MMP-8 T	MMP-8 K	DOS
IL-8 T	Korelasyon	1,000	0,829	0,319	0,091	0,187
	p değeri	.	<0,001	<0,001	0,038	<0,001
IL-8 K	Korelasyon	0,829	1,000	0,162	0,351	-0,302
	p değeri	<0,001	.	<0,001	<0,001	<0,001
MMP-8 T	Korelasyon	0,319	0,162	1,000	0,598	0,246
	p değeri	<0,001	<0,001	.	<0,001	<0,001
MMP-8 K	Korelasyon	0,091	0,351	0,598	1,000	-0,554
	p değeri	,038	<0,001	<0,001	.	<0,001
DOS	Korelasyon	0,187	-0,302	0,246	-0,554	1,000
	p değeri	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	.

IL-8 T: IL-8 total miktarı

MMP-8 T: MMP-8 total miktarı

IL-8 K: IL-8 konsantrasyon miktarı

MMP-8 K: MMP-8 konsantrasyon miktarı

Korelasyon değerlendirmesinin sonuçlarına göre;

- 1) IL-8 total miktarı ile IL-8 konsantrasyon arasında pozitif kuvvetli korelasyon
- 2) IL-8 total miktarı ile MMP-8 total miktarı arasında pozitif zayıf korelasyon
- 3) IL-8 total miktarı ile MMP-8 konsantrasyon arasında pozitif çok zayıf korelasyon
- 4) IL-8 total miktarı ile DOS arasında pozitif çok zayıf korelasyon
- 5) IL-8 konsantrasyon ile MMP-8 total miktarı arasında pozitif çok zayıf korelasyon
- 6) IL-8 konsantrasyon ile MMP-8 konsantrasyon arasında pozitif zayıf korelasyon
- 7) IL-8 konsantrasyon ile DOS arasında negatif zayıf korelasyon
- 8) MMP-8 total miktarı ile MMP-8 konsantrasyon arasında pozitif kısmi korelasyon
- 9) MMP-8 total miktarı ile DOS arasında pozitif çok zayıf korelasyon
- 10) MMP-8 konsantrasyon ile DOS arasında negatif kısmi korelasyon vardır.

3.3.3. Laboratuvar Bulguları İle Klinik Parametreler Arasındaki Korelasyon

Laboratuvar bulguları ile klinik parametreler arasındaki Spearman korelasyon sonuçları çizelge 3.30’da verildi.

Çizelge 3.30. Laboratuvar bulguları ile klinik parametreler arasındaki Spearman korelasyon sonuçları (r).

		Gİ	Pİ	SCD	SKİ	IL-8 T	IL-8 K	MMP-8 T	MMP-8 K	DOS
Gİ	Korelasyon	1,000	0,730	0,418	0,350	-0,320	-0,369	-0,001	-0,077	0,112
	p değeri	.	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,983	0,081	0,011
Pİ	Korelasyon	0,730	1,000	0,340	0,231	-0,343	-0,362	-0,035	-0,086	0,054
	p değeri	<0,001	.	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,429	0,050	0,223
SCD	Korelasyon	0,418	0,340	1,000	0,142	-0,106	-0,140	0,108	0,050	0,048
	p değeri	<0,001	<0,001	.	0,001	0,015	0,001	0,014	0,253	0,276
SKİ	Korelasyon	0,350	0,231	0,142	1,000	-0,020	-0,054	0,047	-0,056	0,105
	p değeri	<0,001	<0,001	0,001	.	0,642	0,217	0,280	0,201	0,017
IL-8 T	Korelasyon	-0,320	-0,343	-0,106	-0,020	1,000	0,829	0,319	0,091	0,187
	p değeri	<0,001	<0,001	0,015	0,642	.	<0,001	<0,001	0,038	<0,001
IL-8 K	Korelasyon	-0,369	-0,362	-0,140	-0,054	0,829	1,000	0,162	0,351	-0,302
	p değeri	<0,001	<0,001	0,001	0,217	<0,001	.	<0,001	<0,001	<0,001
MMP-8 T	Korelasyon	-0,001	-0,035	0,108	0,047	0,319	0,162	1,000	0,598	0,246
	p değeri	0,983	0,429	0,014	0,280	<0,001	<0,001	.	<0,001	<0,001
MMP-8 K	Korelasyon	-0,077	-0,086	0,050	-0,056	0,091	0,351	0,598	1,000	-0,554
	p değeri	0,081	0,050	0,253	0,201	0,038	<0,001	<0,001	.	<0,001
DOS	Korelasyon	0,112	0,054	0,048	0,105	0,187	-0,302	0,246	-0,554	1,000
	p değeri	0,011	0,223	0,276	0,017	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	.

* Spearman korelasyon katsayısı

Korelasyon değerlendirmesinin sonuçlarına göre;

- 1) Gİ ile IL-8 total miktarı arasında negatif zayıf korelasyon
- 2) Gİ ile IL-8 konsantrasyon arasında negatif zayıf korelasyon
- 3) Gİ ile MMP-8 total miktarı arasında korelasyon yok
- 4) Gİ ile MMP-8 konsantrasyon miktarı arasında korelasyon yok
- 5) Gİ ile DOS arasında pozitif çok zayıf korelasyon
- 6) Pİ ile IL-8 total miktarı arasında negatif zayıf korelasyon
- 7) Pİ ile IL-8 konsantrasyon arasında negatif zayıf korelasyon
- 8) Pİ ile MMP-8 total miktarı arasında korelasyon yok
- 9) Pİ ile MMP-8 konsantrasyon miktarı arasında negatif çok zayıf korelasyon
- 10) Pİ ile DOS arasında korelasyon yok
- 11) SCD ile IL-8 total miktarı arasında negatif çok zayıf korelasyon
- 12) SCD ile IL-8 konsantrasyon arasında negatif çok zayıf korelasyon
- 13) SCD ile MMP-8 total miktarı arasında pozitif çok zayıf korelasyon
- 14) SCD ile MMP-8 konsantrasyon miktarı arasında korelasyon yok
- 15) SCD ile DOS arasında korelasyon yok
- 16) SKİ ile IL-8 total miktarı arasında korelasyon yok
- 17) SKİ ile IL-8 konsantrasyon arasında korelasyon yok
- 18) SKİ ile MMP-8 total miktarı arasında korelasyon yok
- 19) SKİ ile MMP-8 konsantrasyon miktarı arasında korelasyon yok
- 20) SKİ ile DOS arasında pozitif çok zayıf korelasyon bulunmuştur.

4. TARTIŞMA

Ankraj, istenmeyen diş hareketine karşı direnç demektir ve ortodontik tedavinin başarılı olabilmesi için ankraj kontrolü en önemli faktörlerden biridir. (Nanda ve ark 2005). Ağız dışı ankraj yöntemleri ile tam bir ankraj sağlanabilmesine karşın, tedavi tamamen hasta kooperasyonuna bağlıdır. Bu nedenle son yıllarda titanyum mini vidalar çeneler üzerinde neredeyse tüm alanlara kolaylıkla yerleştirilebilmeleri, gerektiğinde cerrahi işleme gerek kalmadan kolaylıkla çıkartılabilmeleri ve düşük maliyetleri gibi avantajları sebebiyle ortodonti pratiğinde ankraj amacıyla sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır (Lin ve Liou 2003, Wang ve Liou 2008). Yapılan bir çalışmada maksimum ankaraj vakalarında kanin distalizasyonu için kullanılan mini vidaların ankraj için yeterli olduğu sonucuna varılmıştır (Thiruvengkatachari ve ark 2006).

Mini vidaların primer stabiliteleri erken dönemde görülen vida kayıpları için önemli bir risk faktörüdür (Miyawaki ve ark 2003). Primer stabilitenin iyi olması, mini vidaların uzun bir dönem boyunca başarılı bir şekilde ankraj olarak kullanılabilmelerine olanak tanır (Wu ve ark 2009).

Mini vidalar yerleştirildikten sonra hemen kuvvet uygulanabilse de kuvvet uygulanması için en uygun zamanın ne olduğu sorusunun cevabı hala tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar mini vidanın yerleştirildiği seansta kuvvet uygulanmasını önerirken, bazıları yumuşak doku iyileşmesini takiben kuvvet uygulanmasını önermektedir.

Vida başarısını ve stabilitesini etkileyen faktörler henüz tam olarak aydınlatılamamıştır ve literatürde güncel konulardan birini oluşturmaktadır. Literatürde mini vidaların etkinliğini in vivo olarak, moleküler düzeyde değerlendiren çok az çalışma mevcuttur (Sarı ve Uçar 2007, Hamamcı ve ark 2012, Enhos ve ark 2013). Bununla beraber mini vidanın erken veya geç yüklenmesinin karşılaştırmalı olarak kemik dokuda oluşturduğu inflamatuvar yanıtı moleküler düzeyde kıyaslayan bir çalışma henüz literatürde bulunmamaktadır.

Bu çalışmada maksiller kanin distalizasyonu sırasında ankraj amacıyla kullanılan mini vidalar 3 aylık takip dönemi boyunca incelenmiştir. Bu 3 aylık süreçte mini vida oluk sıvısından örnekler toplanmış, bu sıvıda IL-8 ve MMP-8 gibi proinflatuar sitokinlerin ve matriks metalloproteinazların varlığı incelenerek, erken ve geç yükleme arasındaki klinik etkinlik ve inflammatuar yanıt kıyaslanmıştır.

4.1. Hasta Seçim Kriterleri

Bu çalışmaya yaş ortalaması 15,2 yıl olan, yaşları 12,3 ila 16,4 arasındaki 26 birey dahil edilmiştir. Ortodontik diş hareketinde doku cevabının yaş ile değişiklik gösterdiği bilinmektedir. Diş fırçalama alışkanlıklarının da yaş ile değişebileceği göz önünde bulundurularak bireylerin yaşları birbirine yakın tutulmuştur.

DOS ve VOS'ndaki sitokin ve enzimlerin miktarının enflamasyondan etkilenmemesi için ağız hijyeni çok iyi olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Ağız hijyeni iyi olmayan hastalar çalışma grubundan çıkartılmıştır. Bu amaçla tedavi başında hastaların periodontal durumunu belirlemek için gingival indeks, plak indeksi, sondlamada kanama indeksi ve sondlama cep derinliği ölçümleri alınmıştır.

Çalışma süresince hastaların mevcut periodontal durumlarını etkilememek ve DOS hacmini değiştirmemek için braketler yerleştirildikten sonra gargara kullanılmamıştır.

Genellikle, sağ eli ile fırçalayan insanlar sol tarafı daha çok ve daha iyi fırçalama eğilimindedir (Rugg-Gunn ve Macgregor 1978). Sağ ve sol taraf arasındaki bu fırçalama farklılığı göz önüne alınarak vidaların hangi tarafta erken hangi tarafta geç yükleneceğine kura ile karar verilmiştir. İnsanların büyük çoğunluğu da diş fırçalarken sağ ellerini kullandıklarından kontrol diş sol alt çenedeki kanin diş olarak belirlenmiştir.

Sigara kullanan bireylerde DOS miktarının etkilendiği bilinmektedir. Çalışmalar incelendiğinde çalışma sonuçları açısından farklılıklar izlenmektedir. Bazı çalışmalarda sigara kullanımının DOS hacmini arttırdığı rapor edilirken (McLaughlin ve ark 1993, Ustün ve Alptekin 2007), bazı çalışmalarda sigara

kullanımıyla beraber DOS hacminin azaldığı rapor edilmiştir (Persson ve ark 1999, Apatzidou ve ark 2005). Bu farklı literatür bilgileri göz önünde bulundurularak sigara kullanımının olası etkilerini elimine etmek için bu çalışmada sigara kullanmayan bireyler tercih edilmiştir.

Sistemik olarak kullanılan ilaçların DOS hacmi ve içeriğini etkilediği birçok çalışmada gösterilmiştir (Cimasoni 1983, Haesman ve ark 1992, Sakellari ve ark 2000). İlaçların dişetine olası etkilerinden sakınmak için son 6 ay içerisinde sistemik bir ilaç kullanmayan hastalar çalışmamıza dahil edilmiştir ve hastalardan çalışma süresince ilaç kullanmamaları istenmiştir. Tedavi sırasında ilaç almak zorunda kalan hastalar çalışma grubundan çıkartılmıştır.

Ortodontik tedavinin hedefi, tedavi bitiminde hastanın iyi bir fonksiyon, estetik ve oklüzyona kavuşmasıdır. Bunun sağlanabilmesi için bazen diş çekilmesi gerekebilmektedir (Graber ve Swain 1985, Alexander 1986, Proffit 2000). Anterior dişlerin hareketinin kolaylaştırılması ve ankraj kaybının önlenmesi için sıklıkla birinci premolar dişlerin çekilmesi tercih edilmektedir (Tosun 1999).

Bu çalışmada ankraj kaybını en aza indirmek ve uygulanan kuvvetin daha büyük bir kısmının kanin distalizasyonunda kullanılmasını sağlamak için birinci premolar dişlerin çekimi uygun görülmüştür.

Çekimli ortodontik tedavilerde kanin dişlerin distalizasyonu büyük öneme sahiptir ve distalizasyon için kullanılan yöntem ve kuvvet gibi çeşitli faktörlere bağlıdır (Thiruvengkatachari ve ark 2008). Kanin distalizasyonu, sürtünmeli ve sürtünmesiz sistem olarak iki şekilde uygulanabilmektedir. Bu iki tekniğin birbirine göre avantaj ve dezavantajları vardır. Sürtünmesiz sistemde kanin ark teli ile birlikte hareket ettiğinden sürtünme oluşmamaktadır ancak, kuvvet uygulanmasında standardizasyon sağlanması mümkün olamamaktadır (Marcotte 1990). Sürtünmeli sistemde ise bütün dişler tek bir ark teli ile birleştirilmekte ve kaninler ark teli üzerinde kaydırılarak hareket ettirilmektedir. Bu sayede daha kontrollü bir diş hareketi sağlanmaktadır (Tosun 1999). Sistemin en büyük dezavantajı ise sürtünmedir (Dinçyürek 2009). Sürtünme diş hareketini durdurabilmektedir, bunun

için uygulanacak distalizasyon kuvvetinin iyi ayarlanması gerekmektedir (Burstone ve Koenig (1976).

Bu çalışmada sağ ve sol tarafa eşit kuvvet uygulama zorluğu açısından sürtünmesiz sistem yerine sürtünmeli sistem tercih edilmiştir.

Telin elastikiyet derecesi distalizasyon esnasında dişin devrilme ve rotasyon miktarını etkilemektedir. Yani katılığı düşük olan tellerde, birim kuvvet karşılığında tel daha fazla esnediği için dişte devrilme miktarı da fazla olmaktadır. Bu durum göz önünde bulundurularak, kanin distalizasyonu sırasında paslanmaz çelik ya da krom-kobalt alaşımı katı tellerin tercih edilmesi daha iyi sonuç verecektir (Tosun 1999).

Ortodontik tedavi sırasında paralel hareket elde edilebilmesi ve dişte istenmeyen diş hareketlerinin önlenmesi için kalın ark tellerinin kullanılması gerekmektedir (Pilon ve ark 1996). Ancak ark teli kalınlığı arttıkça sürtünme de doğru orantılı olarak artmaktadır (Nikolai 1975). Bununla birlikte, Melling ve ark (1997) sürtünmenin ince elastik telleri kalın tellerden daha fazla etkilediğini ve sürtünmeyi azaltabilmek için iyi bir seviyelemenin yapılması gerektiğini bildirmişlerdir. Huffman ve Way (1983) çalışmalarında, hareket hızının kalın ve ince tellerde hemen hemen aynı olduğunu, ancak kalın telde daha az tipping oluştuğunu bildirmişlerdir.

Bazı çalışmalarda telin katılığının artmasıyla birlikte meydana gelen kilitlenme olayını azaltabilmek için slot büyüklüğünün 0.018 inçten 0.022 inçe yükselterek sürtünme direncinin azaltılmaya çalışıldığı görülmektedir (Andreasen ve Quevedo 1970, Rock ve Wilson 1989). Bununla birlikte ark teli ile braket slotunun maksimum düzeyde doldurulması sonucunda aşırı kilitlenme ve fazla miktarda sürtünme meydana gelmesine karşılık daha kontrollü diş hareketi elde edilmektedir (Kusy 2000).

Yukarıdaki literatür bilgileri ışığında çalışmamızda kanin distalizasyonu için 0.022x0.030 inç slotlu paslanmaz çelik braketler kullanılmış ve kanin distalizasyonu için 0.017x0.025 inç kesitli paslanmaz çelik teller tercih edilmiştir.

Diş hareketi oluşturabilmek amacıyla çeşitli araçlarla kuvvet uygulanmaktadır. Bunlar arasında ortodonti pratiğinde en çok Ni-Ti sarmal yaylar ve elastik materyaller tercih edilmektedir (Bell 1951, Sonis ve ark 1986, Angolkar ve ark 1992).

Çalışmalarda, elastik materyallerin hem nemden hem de ısıdan etkilendiği ve zaman içinde kuvvet kaybı meydana geldiği bildirilmiştir (Bennett ve Mc Laughlin 1990, Angolkar ve ark 1992, Samuels ve ark 1993b). Bu materyaller ile kesikli ve yüksek şiddetli kuvvetler uygulanırken, Ni-Ti sarmal yaylar ile düşük şiddetli ve devamlı kuvvetler uygulanabilmektedir (von Fraunhofer ve ark 1993). Ayrıca, Ni-Ti sarmal yaylar ile paralel diş hareketi elde edilebilmektedir ve klinik kullanımları kolaydır (Bennett ve Mc Loughlin 1990, Manhartsberger ve Siedenbusch 1996).

Bu tez çalışmamızda mekanik özelliklerinden dolayı Ni-Ti kapalı yaylar tercih edilmiştir.

Hastalarda çevre dokularda zarar ve ağrı oluşturmaktan maksimum diş hareketinin oluşturulması için optimum kuvvetler uygulanmalıdır (Tosun 1999). Maksiller kanin dişlerin distalizasyonu için gerekli olan kuvvet miktarı konusunda farklı görüşler bulunmaktadır ancak, etkili diş hareketi için hafif ve devamlı kuvvetlerin uygulanması gerektiği yaygın olarak kabul görmektedir (Nikolai 1979, Quinn ve Yoshikawa 1985). Kanin distalizasyonu için optimum kuvvet aralığı net olarak belirlenememiş olmasına rağmen, 75-250 gr arasında değişen kuvvetler önerilmektedir (Begg 1956, Nikolai 1979, Ricketts 1979).

Bazı araştırmacılar ideal distalizasyon kuvvetinin 100-150 gr ve sabit olması gerektiğini savunurken (Sander (2000), bazıları 150-200 gr arasında kuvveti önermektedir (Caputo ve ark (1974). Fazla kuvvetlerde ise ankraj kaybının meydana geldiği bildirilmiştir (Andreasen ve Zwanziger 1980).

Kanin distalizasyonunda kuvvetin devamlı olması da şiddeti kadar önemli bir konudur (Proffit ve Fields 1986). Bazı araştırmacılar, hafif ve devamlı kuvvetlerin daha iyi olduğunu savunurken (Smith ve Burstone 1984, Sonis 1994), Natrass ve ark (1997) ise, eşik değerin üzerinde hafif ve devamlı kuvvet uygulanması gerektiğini

bildirmişlerdir. Devamlı kuvvetlerle tedavi süresinin kısılacağı da yapılan çalışmalarda vurgulanmıştır (Bondemark ve Kurol 1992, Ghosh ve Nanda 1996).

Cheng ve ark (2004), mini vidalara 100-200 gr arası kuvvet uygulandığında stabilitelelerini tehdit edecek bir durum ortaya çıkmadığını ve başarılı bir şekilde ağızda kalabildiklerini belirtmişlerdir. Mini vidalara fazla kuvvet uygulandığında kemikle yeterli osseointegrasyon sağlanamaz ve mobiliteleri artarak düşebilirler (Park ve ark 2006).

Dişlere uygulanan distal yönlü kuvvetler sonucunda distale tipping hareketi meydana gelir. Tippingde kuvvet, aynı taraftaki servikal bölge ile ters taraftaki apikal bölgede yoğunlaşır. Translasyon hareketinde ise kuvvet, kemik ve kök yüzeyinde daha homojen bir şekilde yayılmaktadır. Bu nedenle ortodontide translasyon hareketi daha çok tercih edilmektedir. Translasyon hareketinin meydana gelebilmesi için kuvvetin, dişlerin direnç merkezinden uygulanması gerekmektedir (Tosun 1999). Ancak, ağız boşluğunun anatomik sınırlandırmalarından dolayı, böyle bir kuvvet oluşturmak oldukça zordur (Proffit 2000). Bununla birlikte, kuvvetin braketle bağlı olan değişik uzunluktaki hooklar üzerinden uygulanması ile kuvvetin etki çizgisi direnç merkezine yaklaştırılabilmekte ve dişlerde daha paralel hareket elde edilebilmektedir (Tosun 1999, Sia ve ark 2007, Tominaga ve ark 2009, Kim ve ark 2010).

Araştırmamızda kuvvetin etki çizgisinin direnç merkezine yaklaştırılması amacıyla üst kanin braketlerinin meziallerine power armlar yerleştirilmiştir. Bu vertikal çıkıntılar sayesinde uygulanan kuvvetin momentinin azaltılması ve dişteki devrilme sonucu oluşan sürtünmenin de azaltılması amaçlanarak paralele yakın hareket elde edilmeye çalışılmıştır.

Bu çalışmada maksiller kanin distalizasyonu amacıyla mini vida ile power armlar arasına 150 gr kuvvet uygulayan Ni-Ti kapalı sarmal yaylar kullanılmıştır. Böylece hem kuvvetin sürekliliği sağlanmış, hem kanin distalizasyonu için yeterli kuvvet uygulanmış, hem de vidanın stabilitesini etkileyecek aşırı kuvvetlerden kaçınılmıştır.

4.2. Mini Vida

Titanyum mini vidalar son zamanlarda, birçok olguda ortodontik ankraj amacıyla kullanılmaktadır (Park ve ark 2001, Bae ve ark 2002, Kyung ve ark 2003). Fakat bazı olgularda mini vidalar tedavi esnasında gevşeyebilmekte ve hatta kaybedilebilmektedir. Mini vidaların kaybedilmesinde birçok faktör etkili olabilir; vidanın çapı, boyu, şekli, yerleştirilme yöntemi ve açısı, yerleştirildiği bölge, hastanın yaşı, kuvvetin uygulanma zamanı ve miktarı ile mini vida çevresindeki dokuların enflamasyonu vb. (Ohmae ve ark 2001, Park ve ark 2001, Lim ve ark 2003, Miyawaki ve ark 2003, Cheng ve ark 2004, Carano ve ark 2005, Melsen 2005, Pickard ve ark 2010).

Mini vidalara yerleştirildikten hemen sonra kuvvet uygulanabilse de kuvvet uygulanması için en uygun zamanın ne olduğu hala tartışmalıdır. Bu nedenle bu çalışmada maksiller kanin distalizasyonu sırasında ankraj amacıyla kullanılan mini vidalar erken ve geç yükleme açısından 3 aylık takip dönemi boyunca incelenmiştir. Bu 3 aylık süreçte mini vida oluk sıvısından örnekler toplanmış, bu sıvıda proinflatuar sitokinlerden olan IL-8 ve MMP-8'in varlığı incelenerek, mini vidalara kuvvet uygulanmasından önceki ve sonraki inflamatuvar cevap değerlendirilmiştir.

Birçok çalışmada (Homolka ve ark 2002, Justens ve De Bruyn 2008, Wilmes ve ark 2008) mini vida tasarımının primer stabilite üzerindeki etkileri gösterilmiştir. Wilmes ve ark (2008) konik tasarımlı mini vidaların silindirik mini vidalara oranla daha yüksek yerleştirme torku meydana getirerek daha üstün primer stabilite sağladıklarını belirtmişlerdir. Konik formlu mini vidalarda, kemik ve vida arasında daha sıkı bir temas oluşmaktadır (Martinez ve ark 2001, O'Sullivan ve ark 2004).

Bu tez çalışmasında primer stabilitelerinin daha iyi olması nedeniyle konik formda bir mini vida tipi tercih edilmiştir.

Miyawaki ve ark (2003) çalışmalarında, mini vida çapının vida başarısındaki etkisini değerlendirmişlerdir. Çalışmanın sonucunda 1mm çapındaki mini vidalarda başarı oranı %0, 1,5 mm çapındakilerde %83,9 ve 2,3 mm çapındaki vidalarda da

%85 bulunmuştur. 1,5 mm ve 2,3 mm çapındaki vidalar arasında başarı oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirtilmiştir.

Kravitz ve Kusnoto (2007) self-drilling yöntemi ile kortikal kemiğe yerleştirilecek 8 mm ve daha uzun mini vidaların başarılı olabilmesi için minimum 1,6 mm çapa sahip olması gerektiğini bildirmişlerdir.

Lee ve ark (2007) 1,2-1,4 mm çaplı mini vidaların self-drilling yöntemi ile yerleştirilmesi durumunda oldukça zayıf olduklarını, 2 mm çaplı mini vidaların ise kökler arası bölge için kalın olduğunu bildirmiş ve klinikte sadece 1,6 mm çaplı mini vidaları tercih ettiklerini söylemişlerdir. Bu çalışmada mini vidanın hem yeterli stabiliteyi elde etmesini hem de kökler arası alanda kök hasarına sebep olmayacak çapta olmasını sağlamak amacıyla 1,6 mm çapında mini vidalar tercih edilmiştir.

Ankraj amacıyla kullanılan vidaların uzunluğunun 6-12 mm arasında olmasının ideal olduğu, daha uzun veya kısa olanların kullanım alanının çok sınırlı olduğu bildirilmiştir (Kayahoğlu ve ark 2007).

Uzun mini vidaların başarı oranı daha fazla olmasına rağmen, köklere temas etme riski vardır. Deguchi ve ark (2006), iyi bir ankraj için ortalama 6-8 mm'lik bir uzunluğun yeterli olduğunu bildirmişlerdir.

Sarul ve ark (2014) çalışmalarında 6 mm ve 8mm uzunluğundaki mini vidaların uzun dönem stabilitelerini incelemişler ve 8 mm uzunluğundaki mini vidaların stabilitelerinin 6 mm olanlardan anlamlı derecede daha fazla olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda 8 mm uzunluğunda mini vidalar kullanılmıştır. Hem kökler arası alanda güvenle kullanılabilecek hem de yeterli stabiliteyi sağlayabilecek bir uzunluk tercih edilmeye çalışılmıştır.

Yapılan çalışmalarda, keratinize dokuya yerleştirilen mini vidaların nonkeratinize dokuya yerleştirilenlerden daha uzun süre stabil kaldığı bildirilmiştir (Cheng ve ark 2004, Lee ve ark 2004).

Yapılan çalışmalarda, mini vidaların alveoler kret tepesinden apikal yönde 5-8 mm arasında bir mesafede yerleştirilmesi gerektiği bildirilmiştir. 8-10 mm'nin aşılması durumunda ise maksiller sinüsün varlığının bir risk faktörü olarak değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmıştır (Carano ve ark 2004, Poggio ve ark 2006).

Ishii ve ark (2004), mini vidaların yerleştirilmesinde en güvenli alanın üst 2. premolarlar ile 1. molarlar arasında ve apikal yönde alveol kretinden 6-8 mm derinlikte olduğunu bildirmişlerdir.

Araştırmamızda mini vidalar maksiller bukkal bölgelerde 2. premolar diş ile 1. molar diş arasına ve serbest-yapışık dişeti birleşim sınırına yerleştirilmiştir. Böylece kökler arası mesafenin yeterli olduğu ve kortikal kemik kalınlığının en uygun olduğu bölge tercih edilmeye çalışılmıştır.

Mini vidaların yerleştirilmesinde; kortikal kemik kalın ve yoğun ise self tapping, ince ve yoğun değil ise self drilling yöntem tercih edilmektedir (Melsen 2005). Bu çalışmada kullanılan mini vidalar, spongioz kemik miktarı daha fazla olan maksiller bölgeye yerleştirildiğinden ve özellikle adolesanlarda çok yoğun kortikal kemik bulunmadığından self drilling yöntemi kullanılarak yerleştirilmiştir.

Wilmes ve ark (2008) mini vidaların yerleştirilme açısının primer stabilite üzerindeki etkilerini incelemişler ve en iyi primer stabilitenin 60°-70°'lik yerleştirme açısı ile elde edildiğini, oblik yerleştirme yapıldığında (30°) ise primer stabilitenin azaldığını bildirmişlerdir.

Mini vidaların yerleştirilmesinde en fazla tercih edilen yerleştirme açısı 90° olsa da bazı araştırmacılar oblik bir açıyla yerleştirmeyi tercih etmişlerdir. Bu şekilde daha fazla kortikal kemik teması sağlanarak daha yüksek primer stabilitenin elde edilebileceğini bildirmişlerdir (Gonzalez 2008).

Bizim araştırmamızda da mini vidalar literatür ile uyumlu olarak 60°-90° arasında bir açıyla yerleştirilmişlerdir. Böylelikle hem maksimum vida-kemik teması sağlamak hem de mini vidanın stabilitesini artırmak hedeflenmiştir.

4.3. Mini Vida Yükleme Zamanı

Mini vidaların erken yüklenmesi tedavi süresini kısaltması açısından önem taşımaktadır. Ancak, mini vida başarısızlıkları ile sıklıkla yerleştirilmelerini takip eden erken dönemde karşılaşmaktayız. Bu durum primer stabilitenin önemini artırmaktadır (Miyawaki ve ark 2003). Primer stabilite eksikliğinde, mini vidanın mobilitesi hızla artarak tedavinin başarısız olmasına neden olmaktadır (Wu ve ark 2009). Primer stabilite; mini vida şekline, boyutuna, kemiğin kalitesine, kemik ile vida arasındaki mekanik kitlenmeye ve yerleştirme koşullarına bağlıdır (Wilmes ve ark 2006). Primer stabilitenin iyi olması, vida-kemik ara yüzeyinde fibröz skar doku oluşumunu ve vidada oluşabilecek mikro hareketleri en aza indirmektedir (Pillar ve ark 1986).

Mini vidalar erken yüklendiğinde, çevre dokularla yeterince uyum sağlanamaması sonucunda alveol kemiğinde rezorbsiyon, vidada yer değiştirme ve eğilme gibi olumsuz durumlarla karşılaşılabilir (Chen ve ark 2009b).

Zhao ve ark (2009) mikro-CT ile yaptıkları çalışmalarında erken yüklemenin (1hafta-3 hafta) vida-kemik bağlanma düzeyine zarar verebileceğini, bu nedenle kuvvet yüklenmesi için beklemenin daha iyi olduğunu bildirmişlerdir. 3 haftalık iyileşme periyodunun ardından yapılan yüklemenin ise yeterli ankraj desteği sağladığını bildirmişlerdir. Yapılan başka bir çalışmada mini vidalara ilk iki haftalık iyileşme dönemi süresince kuvvet uygulanamaması gerektiği, 4 hafta sonrasında ise kemik-vida arayüzeyinde kuvvetli bir bağlantı oluşması sonucunda kuvvet uygulanmasının uygun olabileceği belirtilmiştir (Wu ve ark 2009). Bununla birlikte erken yüklemenin vida çevresindeki alveol kemiğin ossifikasyonunu arttırdığını iddia ederek, erken yüklemeyi öneren çalışmalar da mevcuttur (Park 2001, Takano-Yamamoto ve ark 2002, Romanos ve ark 2002). Luzzi ve ark (2009) da hafif kuvvetler ile yapılan erken yüklemenin kemik iyileşmesini olumsuz etkilemediğini rapor etmişlerdir.

Literatür incelendiğinde, mini vidaların yüklenme zamanı ile vida başarısı arasında herhangi bir ilişki olmadığını söyleyen çalışmalar da bulunmaktadır (Miyawaki ve ark 2003, Owens ve ark 2007, Garfinkle ve ark 2008).

Çalışmamızda mini vidalar yerleştirildikten hemen sonra mini vida oluk sıvısının toplanması çok zor olduğundan kuvvet uygulanmaya başlanmadan önce 2 hafta beklenmiştir. Bu iki haftadan sonra hemen kuvvet uygulanan grup erken yükleme yapılan mini vida grubu, 4 haftalık iyileşme döneminin ardından kuvvet uygulanan grup ise geç yükleme yapılan mini vida grubu olarak kabul edilmiştir. Bu iyileşme dönemleri literatürdeki sürelerle uyumludur. Çalışmamız süresince her iki grupta da hiçbir vidada başarısızlık gözlenmemiştir.

4.4. Bulguların Tartışılması

4.4.1. Klinik Periodontal Bulgular

Araştırmamızda hastalar diş fırçalama ve mini vida etrafını temizleme konusunda bilgilendirilmiş ve uyarılmışlardır ancak proinflatuar sitokin seviyesi sonuçlarını etkileyebileceği düşünüldüğünden mini vida yerleştirilmesini takiben anti-inflatuar ağız gargarası kullanılmamıştır.

İdeal oral hijyen çalışmamızın sonuçları açısından önemliydi, çünkü bu çalışmada plak birikimi yerine ortodontik diş hareketinin neden olduğu enflamasyonun bir sonucu olarak DOS'ndaki IL-8 ve MMP-8 seviyesindeki değişimleri araştırmayı amaçlamıştık.

Surlin ve ark (2010) sabit ortodontik tedavi gören hastalarda dişeti büyümesi ile dişeti oluğu sıvısındaki MMP-8 seviyesi arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Hastalar 8 hafta süresince takip edilmiştir. Dişeti büyümesi görülmeyen 13 hastada MMP-8 seviyesi ortodontik kuvvet uygulandıktan sonra 4-8 saat arasında artmış sonrasında başlangıç seviyesine geri dönmüştür. Dişeti büyümesi görülen 9 hastada MMP-8 seviyesi dişeti büyümesi görülene kadar artmaya devam etmiştir. İnflamasyonlu dişeti büyümesi olan hastalardaki MMP-8 miktarı enflamasyonsuz dişeti büyümesi olan hastalardan anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur.

Periodontal değerlendirme amacıyla her hastanın plak indeksi (PI), gingival indeks (Gİ), sondlamada kanama indeksi (SKİ) ve sondlama cep derinliği (SCD) değerleri ölçülmüştür. PI, plak ile gingivitis arasında büyük bir bağlantı olduğunu

gösterse de, periodontal olarak sağlıklı bir durumun göstergesi olamaz. Pİ, çok belirleyici bir ölçüm değildir çünkü dişlerin gün içerisinde fırçalanıp fırçalanmadığından bile etkilenmektedir. Gİ ve SKİ diğer klinik ölçümlere nazaran oral hijyeninin değerlendirilmesinde, enflamasyon seviyesinin belirlenmesinde ve hastalığın gidişatının gösterilmesinde daha iyidir. Bu ölçümlere bakılarak hastanın dişlerini düzenli fırçalayıp fırçalamadı rahatça anlaşılabilir (Loe ve ark 1965).

Paolantonio ve ark (1999) sabit ortodontik apareylerin hastaların ağızına yerleştirilmesi ile kısa bir zaman sonra mikrobiyal dental plakta artış ve dişeti sağlığında kötüleşme görüldüğünü rapor etmişlerdir. Ortodontik tedavi sonucu hastaların dişetlerindeki meydana gelen patolojik değişimler; dişeti iltihabı, dişeti kanaması, dişeti büyümesi ve periodontal cep derinliğinde artış (Atack ve ark 1996).

Birçok çalışma sabit apareylerle ortodontik tedavi sırasında plak birikimi ve gingival enflamasyondaki artışın sıklıkla görüldüğünü bildirmiştir. Bu durum apareylerin etrafının efektif bir şekilde temizlenmesinin zorlaşmasıyla ilişkilendirilebilir (Zachrisson 1976, Trossello ve Gianelly 1979). Oral hijyen seviyesi ne olursa olsun sabit bir aparey takıldığında hastaların çoğunda generalize gingivitis görülür (Kloehn ve Pfeifer 1974).

Braketlemeden önce ve 3 ay sonra subgingival mikrobiyolojik ve periodontal parametrelerdeki değişimin incelendiği bir çalışmada, Pİ ile SKİ ölçümlerinde ve bakteri sayısında braketlemeden sonra anlamlı derecede bir artış meydana geldiği, SCD ölçümlerinde ise anlamlı bir değişiklik meydana gelmediği bildirilmiştir. (Naranjo ve ark 2006).

Liu ve ark (2011) sabit ortodontik apareyler ağıza yerleştirildikten sonra ilk 3 ay boyunca Pİ ve Gİ'in önemli derecede arttığını, periodontal cep derinliğindeki artışın ise önemli olmadığını bildirmişlerdir. Ancak aparey çıkartıldıktan sonra 6 ay içerisinde plak indeksi, gingival indeks ve periodontal cep derinliği ölçümleri önemli derecede azalarak periodontal durumun düzelmiştir.

Bizim çalışmamızda ortodontik tedavi gören hastalarda cep derinliğinde anlamlı bir artış olmuştur. Bu artış daha çok ataşman kaybı yerine orta düzeydeki gingival büyüme ile ilişkilendirilebilir.

Çalışmamızda bütün gruplarda Gİ, Pİ ve SCD'nde zamanla istatistiksel olarak anlamlı artışlar gözlenmiş olmasına rağmen, hastaların ağız hijyeni çalışma süresince çok fazla kötüleşmemiştir. Oral hijyen ve enflamasyon durumunun belirlenmesinde asıl önemli olan faktörlerden biri olan SKİ ise zamanla anlamlı derecede değişmemiştir. Bu bulgular Liu ve ark (2011)'nın ve Naranjo ve ark (2006)'nın bulgularına benzerdir. Klinik periodontal bulgular ile IL-8 ve MMP-8 seviyeleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır. Klinik periodontal ölçümlerindeki bu artış IL-8 ve MMP-8 seviyelerini etkilememiştir. Gİ, Pİ ve SCD'ndeki artış ortodontik kuvvet ve diş hareketinin vermiş olabileceği ağrı ve rahatsızlıktan dolayı hastaların oral hijyen kurallarını aksatmalarından kaynaklanmış olabilir.

Gruplar arası karşılaştırmalarda ise M, D ve Kontrol grupları arasında Pİ, Gİ ve SKİ açısından anlamlı farklılık gözlenmiştir. Değerler M'de en fazla Kontrol grubunda ise en düşük bulunmuştur. Bu durum kaninlerin mezialine yerleştirilen power armlardan dolayı hastaların bu bölgeleri iyi temizleyememiş olmasına bağlanabilir.

4.4.2. Biyokimyasal Bulgular

DOS Bulguları

DOS, osmotik basıntaki değişim ile üretilen interstisyel dokuların bir eksudasıdır ve dişeti oluşuna akış hızı yaklaşık olarak saatte 3 µl'dir. Bununla birlikte, periodontal enflamasyon sırasında DOS akış hızında artış meydana gelir ve sıvı eksüdatif hale gelir, böylece hacmi saatte 44 µl'ye çıkar (Goodson 2003).

Ortodontik tedavi sırasında uygulanan kuvvetler periodonsiyumda bulunan hücrelerin yapısında değişimlere neden olmaktadır ve bunun sonucunda periodontal ligament ve ekstrasellüler matrikste yıkım ve yapım olayları meydana gelmektedir. Bağ dokusunu yıkan inflamatuvar mediyatörler ve enzimler, hücrelerin çoğalmasını

ve farklılaşmasını uyararak, yara iyileşmesi ve dokunun yeniden şekillenmesini artırmaktadır. Periodonsiyumun derinlerinde gerçekleşen rezorbsiyon ve apozisyon sırasında oluşan biyokimyasal olayların DOS içerisinde gösterilmesi hekimler için tedavi esnasında son derece yardımcı bir faktördür (Hakkı ve ark 2004).

Ortodontik tedavi sırasında dişlere uygulanan mekanik kuvvetler, periodonsiyumda bulunan osteoblastlar, sementoblastlar, periodontal ligament hücreleri ve dişeti fibroblastları dahil olmak üzere daha bir çok hücreyi etkilemektedir. Uygulanan bu kuvvetler sonucunda periodontal ligament etrafındaki damarlarda vazodilatasyon meydana gelir, bunu takiben lökositler bölgeye göç eder ve akut bir enflamasyon başlar. Kemik yapım ve yıkım paternleri ile DOS'nda bulunan inflamatuvar medyatörlerin arasında bir ilişki mevcuttur. Ortodontik tedavi sırasında DOS miktarı ve içeriğinde değişiklikler gözlemlendiğini söyleyen çalışmalar literatürde mevcuttur (Roberts ve Chase 1981, Davidovitch ve ark 1988, Uematsu ve ark 1996).

Çeşitli çalışmalarda, ortodontik tedavi sırasında mekanik kuvvet uygulanmasının periodontal ligamentin sıkışmasıyla DOS parametreleri açısından inflamatuvar bir reaksiyonu başlattığı gösterilmiştir. Diş hareketi sonucunda DOS akışı ve komponentleri modifiye edilmektedir (Ren ve ark 2007, Maeda ve ark 2007).

Araştırmacılar ortodontik tedavi sırasında DOS miktarının artış gösterdiğini rapor etmişlerdir (Samuels ve ark 1993b, Tuncer ve ark 2005). Bununla birlikte ortodontik tedavi sonucunda DOS hacminin etkilenmediğini söyleyen çalışmalar da mevcuttur. Perinetti ve ark (2013) derleme çalışmalarında DOS'nın ortodontik diş hareketinden etkilenip etkilenmediğini araştırmışlardır. İnceledikleri 13 makale sonucunda test (hareket ettirilen diş) ve kontrol (hareket etmeyen diş) grupları arasında DOS hacmi açısından çok az değişiklik olduğunu ya da istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmadığını bildirmişlerdir. Görülen değişikliklerin ise ortodontik diş hareketinden değil de sabit ortodontik apareylerin neden olduğu gingival enflamasyon sonucu oluştuğu rapor edilmiştir. Bu çalışmaların sonucunda ortodontik diş hareketi için farklı metodlar ve farklı örnekleme zamanları

kullanılmasına rağmen DOS hacminin dış hareketindeki doku remodellinginin bir biyomarkırı olarak diagnostik potansiyele sahip olmadığı sonucuna varılmıştır.

Bizim çalışmamızda da DOS hacmi miktarları çalışma süresince bir dalgalanma göstermiştir. Grup içi karşılaştırmalarda; yalnızca erken yüklenen vida grubunda (VE) VOS hacminde başlangıç seviyesine göre zamanla anlamlı bir azalma gözlenmiştir ($p<0,05$), diğer gruplarda anlamlı değişiklik saptanmamıştır ($p>0,05$). Gruplar arası DOS ve VOS hacmi karşılaştırıldığında; 13M ve 13 D, 23M ve 23D, VE ve VG arasında hiçbir zaman diliminde anlamlı değişiklik gözlenmemiştir ($p>0,05$). Sıkışma (D) bölgeleri, gerilme (M) bölgeleri ve kontrol dış (33) karşılaştırıldığında yalnızca T2’de, yani kuvvet uygulandıktan 24 saat sonra DOS hacmi kontrol grubunda diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az bulunmuştur ($p<0,05$). Bu bulgular Perinetti ve ark (2013)’nın bulgularıyla benzerdir.

Bununla birlikte, bazı çalışmalar mekanik stresin DOS akışkanlığı üzerine anlamlı bir etki oluşturmadığını göstermiştir (Apajalathi ve ark 2003, Ingman ve ark 2005). Bu sebeple ortodontik kuvvetlerin DOS yoğunluğu üzerine etkisi tutarlı bulgular vermemektedir.

Proinflamatuvar Sitokin Seviyesi Bulguları

İmplantların etrafında oluşabilecek hastalıkların belirlenmesi genellikle klinik ve radyografik değerlendirmelerle yapılmaktadır. Ancak halihazırda kullanılan bu yöntem ile patolojik gelişin erken safhaları belirlenmemektedir. Periodontal dokulardaki yıkımın erken teşhis ve tedavisinde, DOS ve implant çevresi oluk sıvısındaki biyokimyasal parametrelerin belirlenmesi, gerek kemik yıkım aşamalarının, gerek periodontal hastalığın mevcut durumunun anlaşılmasında, gerekse zamanla oluşabilecek yıkımın nasıl gerçekleşeceğinin öngörülebilmesi için ipucu niteliği taşımaktadır. (Newman ve ark 2002).

Çalışmamızda mini vida oluk sıvısındaki sitokin seviyelerinin belirlenmesi daha önce literatürde implant çevresindeki oluk sıvısında bulunan sitokin seviyesinin belirlenmesi için kullanılan yöntemlere benzer yöntemle yapılmıştır (Kao ve ark

1995, Panagakos ve ark 1996, Curtis ve ark 1997). Bu sitokin seviyelerinin belirlenebilmesi için mini vida etrafındaki oluk sıvısı, periopaper ile toplanmıştır. Oluk sıvısının toplanması esnasında mini vidanın etrafı pamuk rulolar ile izole edilip kurutularak tükürük o bölgeden uzaklaştırılmaya çalışılmıştır. Hava spreyi kullanılmamıştır çünkü havanın sıvı akışını olumsuz etkileyebileceği düşünülmektedir. Her ne kadar mini vidanın etrafı pamuk rulolar ile izole edilmeye çalışılsa da tükürükten tam bir izolasyon sağlanamamış olabilir. Bu durum yöntemin bir zorluğu olarak kabul edilmelidir. Ayrıca yöntemin, oda sıcaklığının olası etkisi, nem, örneklerin sıcaklıkla buharlaşması, kağıt şeritlerin cihaza konulma şekli, sıvının cihazda bırakmış olabileceği kalıntı, cihaz kalibrasyonu ve güvenilirliği (Suppipat ve Suppipat 1977, Garnick ve ark 1979, Griffiths 2003, Gupta ve ark 2013) ve 0,7 µl'den daha fazla hacimlerin cihazda okutulamaması gibi limitasyonları da vardır (Ustun ve Alptekin 2007, Baltacioglu ve ark 2013). Bu nedenle sitokin seviyesi ölçümleri dikkatle değerlendirilmelidir.

Klinikte birçok vücut sıvısının değerlendirilmesinde konsantrasyon miktarlar kullanılmaktadır (Yamalik ve ark 2000). DOS içerisindeki enzim düzeylerinin konsantrasyon olarak hesaplanması, elde edilen tüm sıvının birim hacmindeki enzim miktarı olarak değerlendirilmektedir (Huynh ve ark 1992). Toplanan bu sıvı miktarının ölçülmesinde Periotron gibi cihazlar kullanılmasına rağmen (Griffiths 2003), cihaz ile ilgili limitasyonlar ve buharlaşmayla oluşan sıvı kaybı (Gupta ve ark 2013) gibi faktörler hesaplanan hacmin etkilenmesine neden olmaktadır. Ayrıca, elde edilen sıvı hacminin mevcut enflamasyonun şiddeti ile artması da (Ozkavaf ve ark 2000) konsantrasyon miktarlarının daha düşük düzeyde hesaplanmasına yol açabilmektedir. DOS enzim düzeylerinin konsantrasyon olarak hesaplanarak değerlendirilmesi çalışmaların en önemli limitasyonları olarak görülebilir. Bu nedenle çalışmamızda konsantrasyon miktarların yanısıra total miktarlar da verilmiştir. Çünkü DOS hacminin belirlenmesinde oluşabilecek çok küçük hatalar, toplanan DOS hacmi az ise final konsantrasyonların belirlenmesinde çok büyük hatalara neden olabilir.

Ölçüm zamanları olarak mini vida yerleştirildikten hemen sonra, 1 gün, 1 ay ve 3 ay sonraki dönemler seçilmiştir. Çalışmamızdaki ölçüm günleri literatürdeki ölçüm günleri ile uyumludur (Hamamcı ve ark 2011, Enhos ve ark 2013).

Mekanik stresin niteliği (gerilme ya da basınç) inflamatuvar mediatörlerin salınımını, miktarını ve DOS hacmini farklı şekilde etkilediğinden (Tuncer ve ark 2005, Cantarella ve ark 2006), biz de çalışmamızda gerilme ve sıkışma bölgelerini ayrı olarak değerlendirdik.

IL-8 Seviyesi Bulguları

Proinflamatuvar sitokinler, kemik metabolizmasında önemli rol oynadıkları için peri-implant oluk sıvısındaki bu biyokimyasal belirteçler erken aşamada peri-implantitisin teşhis edilmesini sağlayabilir (Ataoglu 2002). Kao ve ark (1995) ile Shaama (2005), proinflamatuvar sitokinlerdeki belirgin artışın dental implant başarısızlığına yol açtığını bildirmişlerdir, ancak proinflamatuvar bir sitokin olan IL-8'in mini vida başarısına etkisini değerlendiren bir tane çalışma mevcuttur (Hamamcı ve ark 2012). Bu nedenle kemik rezorpsiyonunda etkili olan bu proinflamatuvar sitokinin mini vida etrafındaki seviyelerinin belirlenmesi, çalışmamızın amaçlarından birini oluşturmaktadır.

IL-8 çok çeşitli hücreler (polimorfnüklear lökositler, monositler, makrofajlar ve fibroblastlar) tarafından üretilir ve enflamasyon bölgesinde lökositlerin toplanmasında önemli bir rol oynar (Bickel 1993).

Bugüne kadar literatürde mini vidaların yüklenmesinin, in vivo olarak klinik ortamda kemik dokuda oluşturduğu moleküler cevabın değerlendirildiği çalışma sayısı çok az olduğundan, bu tezi hazırlarken kullanılan kaynakların bir kısmı dental implantlarla yapılan çalışmalardan alınmıştır, bu nedenle bulgular dikkatle değerlendirilmelidir.

Dental implant oluk sıvısında IL-6, IL-8, IL-10 ve IL-12 sitokinlerindeki artış osseointegrasyon eksikliği, kemik kaybı ya da implant başarısızlığına neden olabilir (Candel-Marti ve ark 2011).

Başarılı implantlar ile başarısız implantların karşılaştırıldığı pek çok çalışmada, başarısız implantların oluk sıvısında IL-8 seviyesinin belirgin biçimde

daha yüksek olduđu bulunmuştur (Bordin ve ark 2009, Petković ve ark 2010, Venza ve ark 2010).

Fonseca ve ark (2014) peri-mucositis ve peri-implantitisli hastalarda tükürükte ve implant çevresindeki oluk sıvısında IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12 ve TNF α seviyelerini değerlendirmişlerdir. Peri-implantitisli hastalarda peri-implant oluk sıvısında IL-1 β seviyesi, tükürükte ise IL-8 seviyesi anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Tükürükteki IL-8 seviyesindeki bu artış peri-implantitise karşı oluşan sistemik cevapla ilişkilendirilebilir.

Zou ve ark (2005) çalışmalarında sağlıklı ve enflamasyonlu implantların oluk sıvısında IL-8 seviyesini ve DOS miktarını değerlendirmişlerdir. DOS hacmi ve IL-8 miktarı peri-implantitisli bölgelerde anlamlı derecede daha fazla bulunmuştur. DOS hacmi ile Pİ, Gİ, SCD ve SKİ arasında pozitif bir ilişki bulunurken, IL-8 total miktarındaki artış ise Pİ ve SCD ile ilişkilendirilmiştir. Araştırmacılar DOS hacmi ve IL-8'in peri-implantitisin değerlendirilmesinde diagnostik ve prognostik bir marker olabileceğini bildirmişlerdir.

Severino ve ark (2011) peri-implantitisli ve sağlıklı implantlara sahip hastaların peri-implant oluk sıvısında IL-6, IL-10, IL-17 ve IL-8 seviyelerini değerlendirmişlerdir. Sadece IL-17 sentezi peri-implantitisli hastalarda yüksek bulunmuştur. Diğer sitokin değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadığını bildirmişlerdir.

Nowzari ve ark (2008) sağlıklı implantlarla sağlıklı dişler arasındaki sitokin seviyelerini karşılaştırmışlardır. IL-8 konsantrasyonu, implantlarda dişlere göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Bu duruma ilişkin özel bir açıklama bulunmamaktadır. Ancak implantın yabancı cisim gibi görülüp immün cevabı uyarak sitokin sekresyonunu arttırdığı düşünülebilir.

Yukarıdaki birçok implant çalışmasında peri-implantitis varlığında IL-8 miktarının arttığı bildirilmiştir (Zou ve ark 2005, Bordin ve ark 2009, Petković ve ark 2010, Venza ve ark 2010, Fonseca ve ark 2014). Her ne kadar dental implant ve ortodontik mini vidalar yapısal olarak farklılıklar gösterse de, PİOS ve VOS

benzerlikler göstermektedir. Çalışma boyunca bütün mini vidalar hiçbir komplikasyon göstermeden ağızda kalmıştır. Hem erken hem de geç yüklenen vidaların VOS'ndaki IL-8 miktarının, zamanla azalmış ve en fazla başlangıç miktarına geri dönmüş olması, her iki vida grubundaki vidalarda da peri-implantitis bulunmadığının bir göstergesi olabilir. Bu durum hastaların ağız hijyeninin çalışma süresince kabul edilebilir sınırlar içerisinde kalması ile açıklanabilir. Aynı zamanda erken ve geç yüklenen mini vidalar arasında da IL-8 miktarı açısından fark çıkmamıştır (konsantrasyon miktarında 3. ay hariç).

Sarı ve Uçar (2007) maksiller kanin dişlerin distalizasyonu sırasında ankraj amacıyla kullanılan mini vidalar etrafındaki oluk sıvısında IL-1 β miktarını incelemiştir. Çalışma grubunu, dört premolar çekimi yapılmış 10 hasta oluşturmaktadır. Mini vidalar üst ikinci premolar ile üst birinci molar arasındaki alveoler bölgeye çift taraflı yerleştirilmiştir. Üst kaninler tedavi grubunu, alt kaninler kontrol grubunu ve mini vidalar da implant grubunu oluşturmaktadır. Mini vida etrafındaki oluk sıvısı kanin distalizasyonunun başlangıcında (mini vida yerleştirildikten 2 hafta sonra), 1, 2, 7, 14 ve 21 gün sonra değerlendirilmiştir. Mini vida oluk sıvısındaki IL-1 β seviyesi, kuvvet uygulanmasından 24 saat, 48 saat, 1 hafta ve 3 hafta sonra belirgin bir artış göstermemiştir. İmplant ve kontrol grubunda, IL-1 β seviyesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmezken, tedavi grubunda IL-1 β seviyesi 1 ve 2 gün sonra belirgin biçimde artmıştır. Araştırmacılar çalışma süresince implant grubunda artış olamamasının, kullanılan mini vidaların sağlıklı olduğunun bir göstergesi olabileceğini ve sağlıklı mini vidalar üzerindeki mekanik stresin, vida oluğu sıvısındaki IL-1 β seviyesini etkilemediğini belirtmişlerdir. IL-1 β ve IL-8 kemik rezorbsiyonunda önemli rol oynayan proinflamatuvar sitokin ailesindendir ve benzer özellikler göstermektedir (Başaran ve ark 2006). Ayrıca IL-1 β 'nın IL-8 sentezini uyardığı bilinmektedir (Ebersole ve Cappelli 2000). Bizim çalışmamızda da VOS'ndaki IL-8 seviyesi, her iki grup için de çalışma süresince belirgin bir artış göstermemiştir. Bu bulgu Sarı ve Uçar'ın (2007) bulguları ile bağdaştırılabilir. Aynı zamanda bu tez çalışması mini vidaların stabilitesini 3 aylık gibi daha uzun bir dönemde incelemiştir, bu durum vidaların uzun dönem başarısına ışık tutması açısından önem taşımaktadır.

Enhos ve ark (2013) çalışmalarında yüklenen ve yüklenmeyen mini vidaların etrafındaki oluk sıvısında OPG ve RANKL miktarını değerlendirmişlerdir. 20 hasta rastgele olarak 2 gruba ayrılmıştır. Bir gruptaki vidalar yüklenirken diğer gruptaki vidalar yüklenmemiştir. Mini vidalar üst ikinci premolar ile üst birinci molar arasındaki alveoler bölgeye çift taraflı yerleştirilmiştir. Vidaların 20 tanesi yüklenirken 16 tanesi yüklenmemiştir (yüklenmeyen gruptaki 2 hasta kötü ağız hijyeni nedeni ile çalışmadan çıkartılmıştır). Mini vida oluk sıvısı vidaların meziobukkal bölgesinden yüklemeden önce, 24 saat, 48 saat, 7 gün ve 30 gün sonra toplanmıştır. Bütün mini vidalar çalışma sonuna kadar ağızda kalmıştır. Grup içi karşılaştırmalarda, total OPG miktarı, yüklenmeyen mini vida grubunda yalnızca 7. günde istatistiksel olarak artış göstermiştir, yüklenen mini vida grubunda ise hiçbir zaman diliminde anlamlı değişikliğe rastlanmamıştır. Total RANKL miktarı her iki grupta da hiçbir zaman diliminde anlamlı değişiklik göstermemiştir. Total OPG miktarı yüklenen ve yüklenmeyen grup arasında hiçbir zaman diliminde farklı değilken, total RANKL miktarı yüklenen grupta yüklenmeyen gruptan her zaman diliminde istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Mini vida oluk sıvısı hacmi yüklenen grupta 48. saatte en yüksek bulunmuştur. OPG/RANKL oranı yüklenmeyen grupta gözlem periyodu sonunda yavaşça artarken, yüklenen grupta ise stabil kalmıştır. Araştırmacıların yorumlarına göre, yüklenen gruptaki bu stabil oran, kullanılan mini vidaların klinik olarak sağlıklı olduğunun bir göstergesi olabilir. Yüklenen grupta RANKL miktarının artmasının ise enflamasyonun bir göstergesi olabileceği ve peri-implant dokulardaki kemik yıkımının potansiyel belirteçleri olarak kabul edilebileceği bildirilmiştir.

Bugüne kadar literatürde, mini vida etrafındaki oluk sıvısında IL-8'in değerlendirildiği tek çalışma Hamamcı ve ark (2012)'nin çalışmasıdır. Araştırmacılar maksiller kanin dişlerin distalizasyonu sırasında ankraj amacıyla kullanılan mini vidalar etrafındaki oluk sıvısında IL-2, IL-6 ve IL-8 seviyelerini incelemişlerdir. Çalışma grubunu, üst birinci premolarları çekilmiş 16 hasta oluşturmaktadır. Mini vidalar üst ikinci premolar ile üst birinci molar arasındaki alveoler bölgeye çift taraflı yerleştirilmiştir. Üst kaninler tedavi grubunu, üst ikinci premolarlar kontrol grubunu ve mini vidalar da implant grubunu oluşturmaktadır. Mini vida ve dişler etrafındaki oluk sıvısı kanin distalizasyonuna başlamadan hemen önce (mini vida yerleştirildikten 2 hafta sonra), 1, 24, 48 saat sonra, 7, 21 gün ve 3 ay sonra

değerlendirilmiştir. IL-6 seviyesinde hiçbir zaman diliminde gruplar arasında anlamlı değişim gözlenmezken, IL-2 sadece 24 saat sonra tedavi grubunda anlamlı derecede artmıştır. Mini vida oluk sıvısındaki IL-8 konsantrasyon miktarı 24 ve 48 saat sonra başlangıç değerlerine göre anlamlı bir artış göstermiştir. Kontrol grubunda, IL-8 seviyesi açısından hiçbir zaman diliminde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmezken, tedavi grubunda 1, 24 ve 48 saat sonra başlangıç değerlerine göre anlamlı artış gözlenmiştir. İmplant ve tedavi grubunda IL-8 seviyesi 3 ay sonra başlangıç değerlerine geri dönmüştür. IL-8 miktarındaki artışın ilk saatlerde olması, akut bir enflamasyonun göstergesi olabilir şeklinde yorumlanmıştır ve mini vidaların yüklenmesinin stokin seviyelerinin artırılması ve vida kaybından kaçınılması için kontrollü bir şekilde yapılması gerektiği bildirilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları bizim çalışmamızın sonuçları ile çok fazla örtüşmemektedir. Bizim mini vida gruplarımızda IL-8 miktarı belirgin bir artış göstermemiştir. Bu durum çalışma dizaynı ve örneklemedeki farklılıklardan kaynaklanmış olabilir. Aynı zamanda hasta sayımızın daha fazla olması da durumu etkilemiş olabilir.

Bizim çalışmamızda da hem erken hem de geç yüklenen vidalar IL-8 konsantrasyon ve total miktarı açısından zamanla anlamlı değişiklikler göstermiştir. IL-8 total miktarı her iki vida grubunda da 24. saatte anlamlı bir değişiklik göstermezken 1. ay ve 3. ayda başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş göstermiştir. Bu durum mini vidaların etrafında bir enflamasyon oluşmadığının göstergesi olabilir. Erken ve geç yüklenen vidalar karşılaştırıldığında ise iki grup arasında hiçbir zaman diliminde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. IL-8 konsantrasyon miktarı değerlendirildiğinde ise her iki vida grubunda da 24. saatte anlamlı bir değişiklik görülmezken 1. ayda anlamlı bir azalma görülmüş sonrasında 3. ayda başlangıç değerlerine geri döndüğü gözlenmiştir. Erken ve geç yüklenen vidalar IL-8 konsantrasyon miktarı açısından karşılaştırıldığında ise 1. ayda geç yükleme yapılan gruptaki IL-8 konsantrasyon miktarı erken gruptan daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmanın sonuçları ışığında mini vidaların erken yüklenmesinin çevre kemik dokularında yıkım açısından bir risk oluşturmadığı kanaatine varılabilir.

Ortodontik diş hareketi esnasında oluşan değişiklikleri incelemenin diğer bir yolu, dişeti oluşu sıvısının analiz edilmesidir. DOS, konak-parazit etkileşimleri

(Lamster 1992, McCulloch 1994) ve biyomekanik strese (Grevie ve ark 1994, Griffiths ve ark 1998) kaynaklanan immün ve inflamatuvar reaksiyonları gösterir. DOS'nın incelenmesi non-invaziv bir yöntemdir. Kemik remodelinginde rol oynayan ve periodontal ligament hücreleri tarafından DOS'na diffüze olabilmek için yeterli miktarda üretilen birçok madde şimdiye kadar birçok çalışmada gösterilmiştir (Kavadia-Tsatala ve ark 2002). DOS'nda tanımlanan birçok inflamatuvar ve immün mediatörlerin arasında sitokinler daha fazla dikkat çekmiştir.

Diş üzerine uygulanan mekanik bir stimulus periodontal dokularda inflamatuvar cevaba neden olur. İnflamatuvar mediatörler alveolar kemik rezorpsiyonu ve apozisyonu ile ilgili biyolojik süreci tetiklerler (Davidovitch 1991). Sitokinler inflamatuvar cevabın başlatılmasında, artırılmasında, sürdürülmesinde ve çözülmesinde görev alırlar ayrıca doku hasarında anahtar mediatörlerdir ve diş hareketinde önemli bir rol oynarlar (Stoycheva ve Murdjeva 2005). İnflamatuvar sitokinler klinik olarak sağlıklı periodontal dokularda düşük miktarda bulunurlar (Ejeil ve ark 2004).

Giannopoulou ve ark (2008) 12 aydır braketli ve ağızda hiç braket olmayan hastalarda dişeti oluşu sıvısındaki IL-8, IL-4 ve IL1 β değişimlerini incelemişlerdir. İki grup arasında IL-8 ve IL1 β değerleri açısından anlamlı farklılık bulmuşlar ve bu değerlerin ortodontik tedavi gören grupta daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Gruplar arasındaki bu fark sonlamada kanama ve inflamatuvar dişeti büyümesi ile ilişkilendirilmiştir.

Leethanakul ve ark (2008) 20 premolar çekimli hasta üzerinde elastik chain ve Ni-Ti closed coil springlerle kanin distalizasyonu yapmışlar ve bu esnada DOS'nda IL-1 β ve IL-8 sekresyonunun miktarını değerlendirmişlerdir. Çalışma süresince hastaların hiçbirinde periodontal değerlendirmede (PI, GI, SCD) anlamlı değişiklik gözlenmemiştir. Her iki grupta da IL-8 ve IL-1 β seviyesi 24 saat sonra anlamlı derecede artmış sonrasında azalmıştır. IL-8 ve IL-1 β seviyesi 24 saat, 1. ay ve 2. ayda Ni-Ti closed coil grubunda elastik chain grubundan istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu durum Ni-Ti closed coil grubunda distalizasyon miktarının daha yüksek olmasıyla açıklanmıştır. Bizim çalışmamızda ise IL-8 miktarı 24 saat sonra değişmemiş ya da azalmıştır.

Van Gastel ve ark (2011) çekimsiz sabit tedavi gören 24 hastada ortodontik apareyler yerleştirildikten sonra bir yıl içerisindeki peridontal durumu ve DOS'ndaki sitokin konsantrasyonlarını değerlendirmişlerdir. DOS akışı, SCD ve SKİ'nin zamanla anlamlı derecede arttığını bildirmişlerdir. Başlangıç ve bir yıl sonraki sitokin seviyeleri karşılaştırıldığında total IL-8 miktarının başlangıca göre istatistiksel olarak 2 kat attığı bildirilmiştir.

Başaran ve ark (2006) diş hareketi esnasında IL-2, IL-6 ve IL-8 seviyelerini değerlendirmişler ve standart ortodontik tedavinin çeşitli aşamalarında kullanılan seviyeleme ve distalizasyon kuvvetlerinde bu mediatörlerin birbirinden farklı olup olmadığını araştırmışlardır. Distalizasyon 0,016x0,022 inch çelik ark üzerinde Ni-Ti closed coil springlerle 150 gr kuvvet uygulanarak yapılmıştır. Önce seviyeleme yapılmış, 6 ay sonra da kanin distalizasyonuna başlanmıştır. DOS hacmi anlamlı olmamakla beraber seviyelemenin 7. ve 21. gününde artmış, 6. ayda başlangıç seviyesine geri dönmüş, sonra distalizasyonun 7. ve 21. gününde tekrar artmıştır. IL-2 seviyesi istatistiksel olarak anlamlı olmasada, seviyeleme ve distalizasyonun 7. ve 21. gününde artmıştır, IL-6 seviyesinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir, IL-8 ise seviyelemenin 7. gününde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş göstermiştir. Sonrasında 21. gün ve 6. ayda yavaşça başlangıç seviyesine yükselmiştir. Anlamlı olmasada distalizasyonun 7. gününde tekrar artmış ve sonrasında başlangıç seviyesinin altına düşmüştür. Bu çalışmanın bulguları, bizim çalışmamızın bulgularını desteklemektedir.

Tuncer ve ark (2005) premolar çekimli hastalarda mekanik olarak uyarılan diş hareketi esnasında IL-8 seviyesini ve ortodontik kuvvetin gerilme ve sıkışma bölgeleri üzerine etkilerini değerlendirmişlerdir. Kanin distalizasyonu Ricketts'in bölümlü sistem arklarıyla yapılmıştır. Alt kaninlere 90 gr, üst kaninlere ise 115 gr kuvvet verilmiştir, toplamda 10 adet kanin dişi değerlendirilmiştir. DOS hacmi gerilme ve sıkışma bölgelerinde 24 saat ve 30 gün sonra diğer gözlem periodlarından biraz daha yüksek bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır, mekanik kuvvetler DOS miktarını gerilme ve sıkışma bölgelerinde farklı şekilde etkilemiştir. IL-8 total miktarı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamazken, kuvvet uygulandıktan 1 saat sonra her iki bölgede de artış gözlenmiştir. IL-8 total miktarı gerilme bölgesinde 6. günde

maksimum seviye çıkarken, sıkışma bölgesinde en yüksek seviye 1. ve 24. saatte gözlenmiştir. IL-8 konsantrasyon miktarı gerilme bölgesinde kademeli olarak 30. güne kadar artmış, sıkışma bölgesinde ise 10. gün dışında bir artış gözlenmemiştir. IL-8 konsantrasyon miktarı her iki grupta da 30. günde benzer şekilde azalmış ve birbirine yaklaşmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre IL-8 üretimi gerilme bölgesinde sıkışma bölgesinden daha fazla bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise sıkışma bölgesindeki IL-8 miktarı gerilme bölgesinden daha fazla bulunmuştur. Bu durum, bu çalışmada elde edilen DOS miktarlarının, gerilme bölgesinde sıkışma bölgesinden daha fazla bulunmuş olmasıyla açıklanabilir. Bizim çalışmamızda ise DOS değerleri gerilme ve sıkışma bölgelerinde farklı bulunmamıştır. Ayrıca bu çalışmanın örnek sayısı bizim çalışmamızdan çok küçüktür. Bu durum sonuçlar arasındaki farklılıkları kısmen açıklayabilir.

DOS'ndaki biyokimyasal markırların seviyesi toplandıkları bölgelere göre farklılık gösterebilir (Cuida ve ark 1995). Bu nedenle hem test hem de kontrol grubu olarak kanin dişler kullanılmıştır.

Bizim çalışmamızın sonucunda da, 3. ayda tüm diş gruplarında başlangıç IL-8 total miktarı değerlerinin anlamlı azalma gösterdiği ve azalmanın çalışma süresince devam ettiği saptanmıştır. Gruplar arası karşılaştırmalarda; (13M ve 13D, 23M ve 23D) hiçbir bölge arasında hiçbir zaman diliminde anlamlı değişiklik gözlenmemiştir. Sıkışma ve gerilme bölgeleri ve kontrol diş IL-8 total miktarı açısından karşılaştırıldığında sadece 3. ayda istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir. En yüksek değer sıkışma bölgesindeyken, en düşük değer de gerilme bölgesinde bulunmuştur.

IL-8 konsantrasyon değerleri karşılaştırıldığında ise 3. ayda tüm diş gruplarında başlangıç IL-8 konsantrasyon değerlerinin anlamlı bir azalma gösterdiği saptanmıştır. 23M ve 23D arasında hiçbir zaman diliminde anlamlı farka rastlanmazken, IL-8 konsantrasyon değerleri 23D'de genel olarak daha yüksek bulunmuştur. 13M ile 13D karşılaştırıldığında ise IL-8 konsantrasyon değerleri 13M'de genel olarak daha yüksek bulunmuştur ve bu fark yalnızca 1. ayda anlamlıdır. Sıkışma bölgeleri, gerilme bölgeleri ve kontrol diş IL-8 konsantrasyon açısından karşılaştırıldığında sadece 3. ayda istatistiksel olarak anlamlı farklılık

saptanmıştır. Bu zaman diliminde en yüksek değer kontrol grubunda, en düşük değer ise gerilme grubunda bulunmuştur.

Değerlendirme metodlarındaki farklılıklar, örnekleme zamanları, örnekleme teknikleri ve hastalara uygulanan kuvvetlerin farklı büyüklükte ve farklı tipte olması literatürde rapor edilen diğer çalışmalarla bizim çalışmamız arasındaki farklılıkları kısmen açıklayabilir.

Serra ve ark (2003) yaş ve cinsiyetin enzimatik aktiviteyi arttırmadığını bildirmişlerdir. Giannopoulou ve ark (2008) da cinsiyet açısından IL-8, IL-4 ve IL1 β değerlerini karşılaştırdıklarında kızlar ve erkekler arasında anlamlı fark bulunmadığını bildirmişlerdir. Bu literatür bilgilerine dayanılarak bu çalışmada da yaş ve cinsiyet değerlendirilmemiştir.

MMP-8 Seviyesi Bulguları

PIOS'nın kollajenazlar gibi konak türevli matriks metalloproteinazları, inflamatuvar sitokinleri ve doku degradasyon (bozulma) ürünlerini ihtiva ettiği bulunmuştur (Kivelä-Rajamäki ve ark 2003, Uribe ve ark 2004).

Kollajenolitik MMP'lar (MMP-1, MMP-8, MMP-13) periodontal dokuların yıkımı, kemik rezorpsiyonu ve peri-implantitiste rol oynayan anahtar enzimlerdir (Ingman ve ark 1996, Mombelli ve ark 2001, Ma ve ark 2003). Çalışmalar, patolojik olarak artmış kollajenaz aktivitesinin periodontal yıkımda önemli bir rol oynadığını göstermektedir (Ingman ve ark 1996, Golub ve ark 1997). Bu durum şaşırtıcı değildir çünkü, kollajen bütün periodontal dokuların ana yapı proteinidir ve kollajenolitik MMP'lar periodontal ve peri-implant doku bölümlerinde en baskın kollajen olan tip 1 kollajenin yıkımını başlatabilen tek nötral proteinazlardır (Listgarten ve ark 1991, Birkedal-Hansen 1993). Bu kollajenolitik MMP'lardan MMP-8, MMP-1 ve MMP-13'e kıyasla iltihaplı diş etinde ve DOS'nda en baskın kollajenolitik proteinazdır ve benzer şekilde peri-implantitiste önemli bir rol oynayabilir (Birkedal-Hansen 1993, Golub ve ark 1997, Ma ve ark 2003).

MMP'lar özellikle de MMP-8 (kollajenaz-2) periodontitis ve peri-implantitis ile ilişkili doku yıkımının anahtar mediatörleridir. MMP-8'in periodontitis ve peri-implantitis vakalarında dişeti oluğu sıvısı ve peri-implant oluğu sıvısında artmış miktarlarda ve aktif formda mevcut olduğu bilinmektedir. Bu nedenle dişeti oluğu sıvısı ve peri-implant oluğu sıvısındaki MMP-8 aktivitesinin belirlenmesi periodontitis ve peri-implantitis lezyonlarının ilerleyişinin belirlenmesinde efektif bir yöntem olabilir (Sorsa ve ark 1999). Biz de çalışmamızda hem bu sebeplerden ötürü hem de daha önce mini vida etrafında hiç araştırılmadığı için MMP-8 seviyesini incelemeyi tercih ettik.

Xu ve ark (2008) çalışmalarında gingivitis, kronik periodontitis ve peri-implantitis hastalarında DOS'nda ve PIOS'nda kollajenaz aktivitesini ve MMP-8 seviyelerini araştırmışlardır. DOS ve PIOS hacmi sağlıklı alanlarla karşılaştırıldığında enflamasyonlu bölgelerde anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. MMP-8 hem sağlıklı hem de hastalıklı DOS ve PIOS'nda gözlenmiştir. MMP-8 seviyesi, periodontal hastalıklı ve peri-implantitisli bölgelerde sağlıklı bölgelere göre daha yüksek bulunmuştur. MMP-8, hastalıklı PIOS'nda hastalıklı DOS'na göre daha yüksek bulunmuştur. Peri-implantisteki kemik kaybı PIOS'ndaki artmış kollejenaz aktivitesine ve MMP-8 seviyesine bağlanmıştır.

Ayrıca birkaç çalışmada daha peri-implantitisli hastaların PIOS'daki MMP-8 seviyesinin sağlıklı implantlardan daha yüksek bulunduğu rapor edilmiştir (Apse ve ark 1989, Ingman ve ark 1994, Teronen ve ark 1997).

Nomura ve ark (2000) peri-implantitis lezyonlarında ve implantasyondan sonraki yara iyileşme süreci sırasında TIMP-1, MMP-1 ve MMP-8 seviyelerini incelemişlerdir. MMP-8 seviyesi implantasyondan sonra yara iyileşmesi sırasında 1. haftada, 4. ve 12. haftayla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur. MMP-8 seviyesi peri-implantitisli hastaların PIOS'nda sağlıklı dişetine sahip hastaların DOS'ndan daha yüksek bulunmuştur fakat periodontitisli hastaların DOS'ndan farklı bulunmamıştır. MMP-1 seviyesi peri-implantitisli hastaların PIOS'nda, periodontitisli ve sağlıklı dişetine sahip hastaların DOS'nda farklı bulunmamıştır.

İmplant çalışmalarında peri-implantitis varlığında MMP-8 değerlerinin artış gösterdiği bildirilmiştir. Bu tez çalışmasında ise hem erken hem de geç yüklenen vida gruplarında başlangıç MMP-8 total miktarları 3. ayda anlamlı azalma göstermiştir. MMP-8 konsantrasyon değerleri ise zamanla anlamlı değişiklik göstermemiştir. Bu durum çalışma süresince mini vidalarımızın başarısını tehdit edecek iltihabi bir durumun oluşmadığının bir göstergesi olabilir. Erken ve geç yüklenen vidalar karşılaştırıldığında, hem konsantrasyon hem de total miktar MMP-8 değerleri 24. saatte erken yüklenen mini vida grubunda geç yüklenen gruptan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu durum erken yüklenen vida grubunda vidanın yabancı cisim gibi algılanıp inflamatuvar yanıtı uyararak VOS hacmini anlamlı olmasa da artırması ile bağdaştırılabilir. Fakat bu artış erken yüklenen vidaların çalışma boyunca ağızda kalmasına engel teşkil etmemiştir. Ancak erken yüklenen grupta erken safhada görülen bu artış devam etmiş olsaydı kemik yıkımını artırarak primer stabiliteyi tehdit edebilirdi. Çalışma süresince bütün vidalarımız komplikasyonsuz bir şekilde ağızda kaldığı için erken ve geç yüklenen vidalar stabilite açısından kıyaslanamamıştır. Bu durum sonuçlarımız açısından daha net bir bilgiye ulaşmamızı engellemiştir. Çalışmamız klinik olarak mini vida stabilitesini ölçen diğer yöntemlerle kombinlenerek daha ayrıntılı şekilde araştırılabilir. Daha önce ortodontik mini vidalarda MMP-8 seviyesinin incelendiği bir çalışma mevcut değildir. Bizim çalışmamız bu faktör açısından yapılan ilk çalışmadır.

Ortodontik diş hareketi sırasında periodonsiyuma uygulanan kuvvetler periodontal ligament (PDL) ekstrasellüler matriksinde bozulmaya ve çeşitli biyolojik cevapların oluşmasına neden olur ve sonunda gerilme bölgelerinde apozisyon, sıkışma bölgelerinde rezorpsiyon ile birlikte şiddetli kemik remodelingi görülür (Storey 1973). Uygulanan kuvvet, periodontal damar genişlemesi ve inflamatuvar hücrelerin PDL kılcal damarlarından dışarıya göçü ile karakterize akut bir inflamatuvar yanıtı aktive eder. Bu inflamatuvar hücreler, kemik rezorpsiyonu ve apozisyonu için gerekli sitokinleri ve inflamatuvar mediatörleri üretir ve DOS içine salar. Kemik remodelingi ile ilgili lokal inflamatuvar mediatörler interlökinleri (Uematsu ve ark 1996, Lee ve ark 2004, Tuncer ve ark 2005), prostaglandin E2 (Alhashimi ve ark 2001), matriks metalloproteinazları (Apajalathi ve ark 2003) vb. içerir. DOS'nda bulunan inflamatuvar mediatörlerin miktarı periodonsiyumun patogenezinde önemli bir rol oynar (Ozmeric ve ark 1998).

Ortodontik diş hareketinde, periodonsiyumun fonksiyonel bütünlüğü devam ettirilirken, diş hareketine izin vermek için komşu periodonsiyumda extraselüler matriksin hassas ve dengeli bir remodeling süreci vardır. Bu sürece potansiyel olarak dahil olan sayısız inflamatuvar mediatörlerin arasında, MMP'lar ortodontik diş hareketinden sorumlu tutulmuştur (Capelli ve ark 2011).

Mekanik stresin niteliği (gerilme ya da basınç) inflamatuvar mediatörlerin salınımını, miktarını ve DOS hacmini farklı şekilde etkilediğinden (Tuncer ve ark 2005, Cantarella ve ark 2006) biz de çalışmamızda gerilme ve sıkışma bölgelerini ayrı olarak değerlendirdik.

Redlich ve ark (1996) bir köpek modeli kullanarak, ortodontik diş hareketi sırasında periodontal ligamentin (PDL) sıkışan tarafında artmış messenger RNA (mRNA) ve MMP-1 aktivitesini göstermişlerdir. Ek olarak, insan çalışmalarında ortodontik diş hareketi sırasında DOS'nda MMP'ların varlığı ölçülmüş ve uygulanan ortodontik kuvvetlerin bir sonucu olarak düzeylerinin değiştiği rapor edilmiştir (Apajalahti ve ark 2003, Cantarella ve ark 2006).

Capelli ve ark (2011) ortodontik diş hareketi esnasında farklı zaman dilimlerinde DOS'nda bulunan MMP-3, MMP-9, MMP-13 ve kemokinlerin seviyelerini değerlendirmişlerdir. Birinci premolar çekimli hastalarda kanin distalizasyonu 150 gr kuvvet uygulanarak gerçekleştirilmiştir. DOS örnekleri maksiler kaninlerin mesial ve distal yüzeylerinden, kuvvet uygulanmasından 7 gün önce, kuvvet uygulandığı anda, 1 saat, 24 saat, 14 gün, 21 gün ve 80 gün sonra toplanmıştır. Her iki tarafta da, DOS hacmi zamanla önemli derecede değişim göstermiştir. 21. gün hariç birçok zaman diliminde sıkışma ve gerilme bölgeleri arasında anlamlı farklılık yok iken, 21. günde ise DOS sıkışma tarafında gerilme tarafına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Tüm MMP'larda sadece sıkışma tarafında zamanla istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmiştir. Gerilme tarafında zamanla anlamlı bir değişiklik görülmemiştir. Bu üç medyatörde de değerler sıkışma tarafında aynı şekilde değişmiştir. Ortodontik kuvvet aktivasyonundan 1 saat sonra bir artış, diş hareketinden 1 gün sonra ise keskin bir düşüş izlenmiştir. Daha sonra, gözlem periodunun sonuna kadar MMP seviyeleri

sabit bir artış göstermiştir. Kemokin değerlerinde hiçbir anlamlı değişikliğe rastlanmamıştır.

Takahashi ve ark (2003) ratlarda ortodontik diş hareketi esnasında MMP-8 ve MMP-13 sentezinin artıp artmadığını araştırmışlardır. Örnekler 2, 4, 7 ve 14. günlerde elde edilmiştir. Aktif ortodontik diş hareketi esnasında hem gerilme hem de sıkışma bölgesinde MMP-8 ve MMP-13 mRNA sentezi geçici olarak yükselmiştir. Gerilim bölgesinde MMP-8 ve MMP-13 sentezi PDL hücrelerinde 4. günde artmıştır. Basınç bölgesinde MMP-8; 2. günden 7. güne kadar görülürken, MMP-13; 2. ve 7. günde görülmüştür. MMP'lar 14. günde hem gerilim hem de basınç bölgesinde normale dönmüştür. Bu çalışmanın sonuçları MMP-8 ve MMP-13'ün gerilim ve basınç bölgelerinde farklı olarak sentezlendiğini göstermiştir.

Apajalathi ve ark (2003) sabit ortodontik tedavinin başlangıç fazında DOS'nda MMP-1 ve MMP-8 seviyelerinin nasıl değiştiğini incelemişlerdir. DOS örnekleri 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ve 8. saatlerde elde edilmiştir. DOS hacmi ortodontik tedaviden etkilenmemiştir. DOS'ndaki MMP-8 konsantrasyon miktarı, ortodontik tedavi görmeyen kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ortodontik tedavi gören hastalarda 4-8 saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. MMP-1 seviyelerinde anlamlı değişiklik gözlenmemiştir. Araştırmacılar, ortodontik tedavinin başlangıç safhasında MMP-8 sentezindeki bu artışın, hastalar periodontal olarak sağlıklı olduğu için ortodontik kuvvet tarafından indüklenen PDL'in remodelingini gösterdiğini bildirmişlerdir.

Ingman ve ark (2005) çalışmalarında, sabit ortodontik tedavi gören hastaların DOS'nda aktivasyondan önce ve 1 ay süresince her 24 saatte bir MMP-1 ve MMP-8 seviyelerini ölçmüşlerdir. DOS hacmi ortodontik tedavi süresince değişmemiştir. Bir aylık zaman periyodu süresince DOS'ndaki MMP-1 seviyesinde bir değişiklik gözlenmezken, MMP-8 seviyesi ortodontik tedavi gören hastalarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur.

Cantarella ve ark (2006) ortodontik diş hareketinin başlangıç safhasında gerilme ve sıkışma bölgelerindeki DOS'nda MMP-1 ve MMP-2 seviyelerini araştırmışlardır. Sol maksiller kanin 150 gr kuvvet veren bir coil spring ile distalize

edilirken, kontrol grubu olan sağ taraftaki kanine hiçbir şey uygulanmamıştır. Maksiller kaninlerin mezial ve distalinden 1, 2, 3, 4 ve 8. saatlerde DOS toplanmıştır. MMP-1 sentezi basınç bölgesinde 1. saatten 3. saate kadar anlamlı bir artış göstermiş sonra ortadan kaybolmuştur. Gerilim bölgesinde sadece 1 saat sonra anlamlı bir artış gözlenmiş ve sonrasında zamanla ortadan kaybolmuştur. MMP-2 basınç bölgesinde zamanla istatistiksel olarak anlamlı bir artış göstermiş ve 8. saatte pik yapmış, gerilme bölgesinde ise 1. saate pik yaparak zamanla bazal seviyeye geri dönmüştür.

Bildt ve ark (2009) çalışmalarında, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hem rezorbsiyon hem de apozisyon bölgelerinde DOS'nda artmış miktarda MMP'lara ve TIMP'lere rastlamışlardır. Rezorbsiyon ve apozisyon bölgelerinde belirgin şekilde aktif MMP-1'e rastlanırken, kontrol dişte güçlükle MMP-1 bulunmuştur. MMP-9 rezorbsiyon bölgesinde artmıştır.

Canavarro ve ark (2013) çalışmalarında ortodontik diş hareketi esnasında farklı zaman dilimlerinde DOS'nda bulunan MMP-1, -2, -3, -7, -8, -12 ve -13 seviyelerini araştırmışlardır. Çalışma premolar dişleri çekilmiş sabit ortodontik tedavi gören hastalar üzerinde yapılmıştır. Rastgele seçilen bir taraftaki kanine 150 gr kuvvet uygulanarak distalize edilirken, diğer taraftaki kanine distalizasyon kuvveti uygulanmamış ve kontrol grubu olarak alınmıştır. DOS örnekleri maksiller kaninlerinin mezial ve distallerinden, kuvvet uygulanmadan 7 gün önce, 0, 1, 24 saat ve 7, 14, 21 gün sonra alınmıştır. Yalnızca MMP-1 ve MMP-3 seviyeleri zamanla anlamlı değişiklik göstermiştir, kontrol dişinin mezial ve distal bölgesinde ve test dişinin sıkışma bölgesinde (mezial) MMP-1, test dişinin gerilme ve sıkışma (distal) bölgesinde ve kontrol dişin distal bölgesinde MMP-3 seviyesinde dalgalanmalar şeklinde zamanla anlamlı değişiklik gözlenmiştir. MMP-8 seviyesi diğer MMP'lardan daha yüksek bulunmuştur. Hiçbir zaman diliminde hiçbir faktör açısından kontrol ve test grubu arasında ve gerilme ve sıkışma bölgeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmamıştır. Bizim sonuçlarımızda da gerilme ve sıkışma bölgeleri arasında MMP-8 konsantrasyon miktarı açısından bir farklılık gözlenmezken, MMP-8 total miktarı 24. saatte sıkışma bölgesinde gerilme bölgesinden daha yüksek bulunmuştur.

Grant ve ark (2013) ortodontik diş hareketi esnasında DOS'nda bulunan sitokin ve MMP-9 seviyelerini değerlendirdikleri çalışmalarında, distalize edilen kaninlerin gerilim bölgesinde kuvvet uygulandıktan sonra IL-1 β , IL-8, TNF α , MMP-9, TIMP-1 ve TIMP-2 seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemişlerdir. Sıkışma bölgesinde ise IL-1 β , IL-8, TNF α ve MMP-9 farklı zaman dilimlerinde istatistiksel olarak artış göstermiştir.

İnsan periodontal ligament fibroblast hücrelerinde yapılan in-vitro bir çalışmada düşük gerilme kuvvetlerinin MMP-8 seviyesini değiştirmezken, güçlü gerilme kuvvetlerinin MMP-8 sentezini istatistiksel olarak arttırdığı sonucuna ulaşılmıştır (Jacobs ve ark 2014).

Çalışmamızın sonuçları diğer çalışmaların sonuçlarını destekler şekilde, ortodontik kuvvetlerin periodontal dokulardaki MMP'ların sentezini modüle ettiği ve bu mediatörlerin seviyesindeki değişikliğin de DOS'nda gösterilebildiğini doğrulamıştır.

Bizim çalışmamızda da MMP-8 total miktar seviyeleri değerlendirildiğinde, 33M hariç tüm gruplarda başlangıç değerlerinin zamanla anlamlı değişiklik gösterdiği saptanmıştır. Bu değişiklik dalgalanmalar şeklinde olmuştur. 13M-13D ve 23M-23D karşılaştırıldığında hiçbir zaman diliminde anlamlı farka rastlanmamıştır. Sıkışma bölgeleri, gerilme bölgeleri ve kontrol diş karşılaştırıldığında ise sadece 24. saate istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. 24. saate sıkışma bölgesinde en yüksek, gerilme bölgesinde ise en düşük değer gözlenmiştir.

MMP-8 konsantrasyon seviyeleri değerlendirildiğinde ise ortodontik kuvvet uygulanması sonrasında 13M, 23M, 23D ve 33M gruplarında başlangıç MMP-8 konsantrasyon değerlerinin zamanla anlamlı değişiklik gösterdiği saptanmıştır. 13M ve 23M gruplarında 1. ayda anlamlı bir artış görülürken, 3. ayda anlamlı bir azalma gözlenmiştir. 23D ve 33M gruplarında ise yalnızca 3. ayda anlamlı bir azalma gözlenmiştir. 13M-13D ve 23M-23D karşılaştırıldığında, MMP-8 konsantrasyon miktarı 1. ayda 13M'de 13D'e göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Bu durum Junior ve ark (2011)'nin sonuçları ile uyuşmamaktadır. 23M ve 23D arasında ise hiçbir zaman diliminde anlamlı farka rastlanılmamıştır. Sıkışma (D) bölgeleri,

gerilme (M) bölgeleri ve kontrol dış (33) MMP-8 konsantrasyon açısından karşılaştırıldığında, 24. saat ve 3. ayda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$). 24. saatte gerilme ve sıkışma bölgeleri arasında fark yokken kontrol grubu sıkışma bölgesinden istatistiksel olarak daha fazladır. 3. ayda ise MMP-8 konsantrasyon miktarı gerilme ve sıkışma bölgelerinde farklı değilken, kontrol grubunda diğer gruplardan anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur.

Değerlendirme metodlarındaki farklılıklar, örnekleme zamanları, örnekleme teknikleri ve hastalara uygulanan kuvvetlerin farklı büyüklükte ve farklı tipte olması literatürde rapor edilen diğer çalışmalarla bizim çalışmamız arasındaki farklılıkları kısmen açıklayabilir.

Sağlıklı bölgelerden elde edilen sıvı hacminin az olması (genelde 0,5 µl'den az) DOS çalışmalarının en büyük limitasyonudur. DOS hacminin küçük olması ELISA deneyleri ile incelenebilir markırların sayısını sınırlar. Multianalyte Microsphere Assay tek bir deneyde çeşitli hedeflerin aynı anda ölçümünü sağlayan bir yöntemdir. Luminex analizleri DOS'nda MMP'ların tespit edilmesi için etkilidir (Canavarro ve ark 2013).

Primer stabilitenin ölçülmesinde birçok yöntem kullanılmasına rağmen bu ölçüm yöntemlerinin çoğu düşük hassasiyete sahip olup, çok sağlıklı sonuçlar vermemektedir (Adell ve ark 1981, Albrektsson ve ark 1988, Friberg ve ark 1995, Melsen ve Costa 2000, Cheng ark 2004).

Bugüne kadar literatürde mini vidalar ile ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde, çalışmaların çoğunun in vitro olarak yapıldığı gözlemlenmiştir. Mini vidaların etkinliğini in vivo olarak klinik ortamda değerlendiren çalışma sayısı çok azdır. Çalışmamızın sonucunda her ne kadar mini vidalara karşı oluşan moleküler yanıt hakkında bilgi sahibi olsak da çalışmamızın bir limitasyonu olarak stabiliteden bahsedememekteyiz. Mini vidaların daha etkin ve yaygın kullanılabilmesi için çalışmamız, dental implantlar için güvenilirliği kanıtlanmış olan rezonans sıklığı analizi gibi ağız içi stabilite ölçme yöntemleri ile kombinlenen in vivo klinik çalışmalarla desteklenmelidir. Bu şekilde mini vidaların oluşturduğu enflamatuar

yanıt ve immün cevap ile stabiliteleri arasındaki ilişki daha net bir Şekilde ortaya konulabilir.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Mini vidaların erken veya geç yüklenmesinin karşılaştırmalı olarak vida oluğu sıvısındaki MMP-8 ve IL-8 düzeyine etkisini değerlendirdiğimiz çalışmamızın sonucunda MMP-8 total ve konsantrasyon miktarı, erken yüklenen mini vida grubunda 24. saatte geç yüklenen gruptan istatistiksel olarak daha yüksek bulunurken, IL-8 konsantrasyon miktarı da 1. ayda geç yüklenen mini vida grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Mini vidaların erken yüklenmesi MMP-8 miktarını artırmış olmasına rağmen, tedavi sonuna kadar bütün mini vidalar komplikasyonsuz bir şekilde ağızda kalmıştır. Çalışma süresince hiç vida kaybı olmamasının ve sitokin ve enzim seviyelerinin zamanla artmamış olmasının nedeni çalışma dizaynımızın kontrolsüz bir harekete izin vermeyecek şekilde düzenlenmiş olması ve hastaların ağız hijyeninin de sürekli kontrol altında tutularak kabul edilebilir seviyelerde kalmış olmasıyla açıklanabilir. Bu koşullara dikkat edilerek mini vidalara hemen yükleme yapılabilir.

Mini vidaların yüklenme miktarı ve şekli, sitokin ve enzim seviyelerini artırmaktan kaçınmak için kontrollü yapılmalıdır. Aksi takdirde artan sitokin seviyeleri mini vidaların kaybedilmesine neden olabilir.

Ortodontik kuvvetler ortodontik diş hareketi sırasında DOS'nda bulunan IL-8 ve MMP-8 seviyesini değiştirmiştir. Bu markırlar ortodontik diş hareketi ile kemik remodelingi arasında önemli bir bağlantıdır.

Bu tez çalışmasının sınırları dahilinde, erken yüklenen mini vidalar ortodonti pratiğinde rutin olarak güvenli bir şekilde kullanılabilir. Bu bilgiler ışığında hekimler klinikte fazla vakit kaybetmeden, en etkili ve en kısa şekilde tedavilerini yürütebilirler. Ancak, erken yüklenen vida grubunda MMP-8 seviyesinin fazla olması gözönünde bulundurularak, vidalara kontrolsüz ve fazla kuvvet uygulanması ve kötü ağız hijyeni gibi uygun olmayan şartlar mevcut olduğunda erken yüklenen vidaların kaybedilme olasılığına dikkat edilmelidir.

6. ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Ortodontik Tedavi Sırasında Erken ve Geç Yüklenen Mini Vidaların Oluk Sıvısındaki İnterlökin-8 ve Matriks Metalloproteinaz-8 Seviyelerinin Değerlendirilmesi

Nejla İLHAN
Ortodonti Anabilim Dalı
DOKTORA TEZİ / KONYA-2014

Bu çalışmanın amacı, mini vidaların erken veya geç yüklenmesinin, vida oluğu sıvısı (VOS)'nda bulunan İnterlökin (IL)-8 ve Matriks metalloproteinaz (MMP)-8 seviyeleri üzerine etkisinin değerlendirilmesi ve elde edilen verilerin sağlıklı dişin dişeti oluğu sıvısı (DOS)'ndaki seviyeleriyle karşılaştırılmasıdır.

Çalışmaya çift taraflı üst birinci premolar dişlerin çekimi gereken 26 hasta dahil edilmiştir. 52 adet mini vida (uzunluk 8 mm, çap 1,6 mm) hem sağ hem de sol tarafta ikinci premolar ve birinci molar dişler arasına yerleştirilmiştir. Bir taraftaki mini vidaya aynı seansta yükleme yapılırken (VE) diğer taraftaki vida (VG) ise yükleme için 1 ay bekletilmiştir. Sol alt mandibular kanin dişi kontrol grubu olarak kullanılmıştır.

DOS ve VOS örnekleri sağ ve sol maksiller kaninlerin mezial ve distal yüzeylerinden, mini vidanın distobukkal ve meziobukkal yüzeyinden ve sol alt kaninin mezial ve distalinden, tedavi başında (kuvvet uygulanmadan hemen önce), 24 saat, 1 ay ve 3 ay sonra alınmıştır. DOS ve VOS'ndaki IL-8 ve MMP-8 seviyelerinin incelenmesi için ELISA yöntemi kullanılmıştır. İstatistiksel analiz için, Friedman, Wilcoxon ve Mann-Whitney U testleri kullanılmıştır.

MMP-8 total ve konsantrasyon miktarı erken yüklenen mini vida grubunda 24. saat istatistiksel olarak daha yüksek bulunurken, IL-8 konsantrasyon miktarı da 1. ayda geç yüklenen mini vida grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Erken yüklenen mini vidalar ortodonti pratiğinde rutin olarak güvenli bir şekilde kullanılabilir. Ortodontik kuvvetler ortodontik diş hareketi sırasında DOS'nda bulunan IL-8 ve MMP-8 seviyesini değiştirmiştir.

Anahtar Kelimeler: Diş hareketi; dişeti oluğu sıvısı; IL-8; mini vida; MMP-8.

7. SUMMARY

Evaluation of IL-8 and MMP-8 Levels Around Miniscrew Implants Loaded Early and Late During Orthodontic Tooth Movement

The aim of this study is to evaluate the effect of early or late installation of the miniscrew implants, on the levels of interleukin (IL)-8 and matrix metalloproteinase (MMP)-8 in peri-miniscrew implant crevicular fluid (PICF) and to compare the obtained data with a healthy tooth gingival crevicular fluid (GCF).

26 patients who have required extraction of their bilateral upper first premolars were included in this study. 52 miniscrew implants (length 8 mm and diameter 1.6 mm) were placed bilaterally between the maxillary second premolars and first molars. The miniscrew implant was loaded early at one side (Group IM) and the other miniscrew implant was loaded after one month (Group LM). The mandibular left canine was used as the control group. VOS and GCF were taken from mesial and distal surfaces of right and left maxillary canines, distobuccal and mesiobuccal surfaces of miniscrew implants and mesial side of left mandibular canine. Sampling was performed at the beginning of tooth movement (T1), and 24 hours (T2), 1 month (T3) and 3 months (T4) after the force application. The ELISA kits were used for the examination of IL-8 and MMP-8 levels in GCF and MICF. Friedman, Wilcoxon ve Mann-Whitney U tests were used for the statistical analysis.

The total amount and concentration of MMP-8 were statistically higher in the Group IM at T2, and the IL-8 concentration was statistically higher in the Group LM at T3.

Early loaded mini screws can be used safely in routine orthodontic practice. The IL-8 and MMP-8 levels in GCF vary as a result of orthodontic force application.

Key Words: Gingival crevicular fluid; IL-8; Miniscrew; MMP-8; tooth movement

8. KAYNAKLAR

1. Aboyoussef H, Carter C, Jandiski JJ. Detection of prostaglandin E2 and matrix metalloproteinases in implant crevicular fluid. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1998;13:689-96.
2. Adell R, Lekholm U, Rockler B, Branemark P.I. A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. *Int J Oral Surg*. 1981;10:387-416.
3. Aiba T, Akeno N, Kawane T, Okamoto H, Horiuchi N. Matrix metalloproteinases-1 and -8 and TIMP-1 mRNA levels in normal and diseased human gingivae. *Eur J Oral Sci*. 1996;104:562-9.
4. Akgül A. Tıbbi araştırmalarda istatistiksel analiz teknikleri "SPSS uygulamaları". İkinci Baskı. Ankara, 2003;384.
5. Aksun SA, Özmen D, Bayındır O. Metalloproteinazlar, inhibitörleri ve ilişkili fizyolojik ve patolojik durumlar. *T Klin J Med Sci*. 2001;2:332-42.
6. Albrektsson T, Dahl E, Enbom L, Engevall S, Engquist B, Eriksson AR, Feldmann G, Freiberg N, Glantz PO, Kjellman O. Osseointegrated oral implants. A swedish multicenter study of 8139 consecutively inserted Nobelpharma implants. *J Periodontol*. 1988;59:287-96.
7. Albrektsson T, Johansson C. Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration. *Eur Spine J*. 2001;10:96-101.
8. Albrektsson T, Zarb GA. Current interpretations of the osseointegrated response: clinical significance. *Int J Prosthodont*. 1993;6: 95-105.
9. Alexander RG. The Alexander Discipline. Contemporary concepts and philosophies, Ormco Corporation, Glendora, California, USA. 1986;209-49.
10. Alhashimi N, Frithiof L, Brudvik P, Bakhiet M. Orthodontic tooth movement and de novo synthesis of proinflammatory cytokines. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2001;119:307-12.
11. Amalinei C, Caruntu ID, Giusca SE, Balan RA. Matrix metalloproteinases involvement in pathologic conditions. *Rom J Morphol Embryol*. 2010;51:215-28.
12. Andreasen GF, Quevedo FG. Evaluation of friction forces in the .022x.028 Edgewise bracket in-vitro: *J Biomechanics*. 1970;3:150-60.
13. Andreasen GF, Zwanziger D. A clinical evaluation of the differential force concept as applied to the edgewise bracket. *Am J Orthod*. 1980;78:25- 40.
14. Angolkar PV, Arnold JV, Nanda RS, Duncanson Jr MG. Force degradation of closed coil springs: An in vitro evaluation. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1992;102:127-33.
15. Antoszewska J, Papadopoulos MA, Park HS, Ludwigi B. Five-year experience with orthodontic miniscrew implants: a retrospective investigation of factors influencing success rates. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2009;136:158-9.
16. Apajalahti S, Sorsa T, Railavo S and Ingman T. The *in vivo* levels of matrix metalloproteinase-1 and 8 in gingival crevicular fluid during initial orthodontic tooth movement. *J Dent Res*. 2003;82:1018-22.
17. Apatzidou DA, Riggio MP, Kinane DF. Impact of smoking on the clinical microbiological parameters of adult patients with periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2005;32:973-83.
18. Apse P, Ellen RP, Overall CM, Zarb GA. Microbiota and crevicular fluid collagenase activity in the osseointegrated dental implant sulcus: A comparison of sites in edentulous and partially edentulous patients. *J Periodontal Res*. 1989;24:96-105.
19. Armitage GC. Analysis of gingival crevice fluid and risk of progression of periodontitis. *Periodontol 2000*. 2004;34:109-19.
20. Asscherickx K, Vannet BV, Wehrbein H, Sabzevar MM. Root repair after injury from miniscrew. *Clin Oral Implants Res*. 2005;16:575-89.
21. Attack NE, Sandy JR, Addy M. Periodontal and microbiological changes associated with the placement of orthodontic appliances. A review. *J Periodontol*. 1996;67:78-85.
22. Ataoglu H, Alptekin NO, Haliloglu S, Gursel M, Ataoglu T, Serpek B, Durmus E. Interleukin-1beta, tumor necrosis factor-alpha levels and neutrophil elastase activity in peri-implant crevicular fluid. *Clin Oral Implants Res*. 2002;13:470-6.
23. Atilla G, Sorsa T, Rönka H, Emingil G. Matrix metalloproteinases (MMP-8 and-9) and neutrophil elastase in gingival crevicular fluid of cyclosporin-treated patients. *J Periodontol*. 2001;72:354-60.
24. Bae SM, Park HS, Kyung HM, Kwon OW, Sung JH. Clinical application of micro-implant anchorage. *J Clin Orthod*. 2002;36:298-302.
25. Baggiolini M, Walz A, Kunkel SL. Neutrophil-activating peptide-1/IL-8, a novel cytokine that activates neutrophils. *J Clin Invest*. 1989;84:1045-9.

26. Bagi CM, Hanson N, Andresen C, Pero R, Lariviere R, Turner CH, Laib A. The use of micro-CT to evaluate cortical bone geometry and strength in nude rats: correlation with mechanical testing, pQCT and DXA. *Bone*. 2006;38:136-44.
27. Bal MV, Dişcioğlu F. Diagnosis and treatment of peri-implant disease. *J Health Sci*. 2012;21:61-6.
28. Baltacıoğlu E, Kehribar MA, Yuva P, Alver A, Atagun OS, Karabulut E, Akalin FA. Total Oxidant Status and Bone Resorption Biomarkers in Serum and Gingival Crevicular Fluid of Patients with Periodontitis. *J Periodontol*. 2013;
29. Basha AG, Shantaraj R, Mogegowda SB. Comparative study between conventional en-masse retraction (sliding mechanics) and en-masse retraction using orthodontic micro implant. *Implant Dent*. 2010;19:128-36.
30. Bass BD, Andors L, Pierri LK, Pollock JJ. Quantitation of hepatitis B viral markers in a dental school population. *J Am Dent Assoc*. 1982;104:629-32.
31. Başaran G, Ozer T, Kaya FA, Hamamci O. Interleukins 2, 6, and 8 levels in human gingival sulcus during orthodontic treatment. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2006a;130:7.e1-6.
32. Başaran G, Ozer T, Kaya FA, Kaplan A, Hamamci O. Interleukine-1 β and tumor necrosis factor- α levels in the human gingival sulcus during orthodontic treatment. *Angle Orthod*. 2006b;76:830-6.
33. Begg PR. Differential force in orthodontic treatment. *Am J Orthod*. 1956;42:481-510.
34. Bell WR. A study of applied force as related to use of elastics and coil springs. *Angle Orthod*. 1951;21:151-4.
35. Bennett JC, Mc Laughlin RP. *Orthodontic Treatment and the Preadjusted Appliance*, 1 st Ed. Mosby-Wolfe, Barcelona, 1997;94-96.
36. Bennett CJ, McLaughlin PR. Controlled space closure with preadjusted appliance system: *J Clin Orthod*. 1990;24:251-9.
37. Berens A, Wiechmann D, Demp R. Mini- and micro-screws for temporary skeletal anchorage in orthodontic therapy. *J Orofac Orthop*. 2006;67:450-8.
38. Berglundh T, Abrahamsson I, Lang NP, Lindhe J. De novo alveolar bone formation adjacent to endosseous implants. *Clin Oral Implants Res*. 2003;14:251-62.
39. Berglundh T, Lindhe J, Lang NP. Peri-implant mucositis and peri-implantitis. In: Lindhe J, Lang NP, Karring T.(eds), *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*, 5th. Ed., Blackwell Publishing, Munksgaard 2008;529-38.
40. Bickel M, Cimasoni G. The pH of human crevicular fluid measured by a new microanalytical technique. *J Periodontal Res*. 1985;20:35-40.
41. Bickel M. The role of IL-8 in inflammation and mechanisms of regulation. *J Periodontol*. 1993;64:456-60.
42. Bildt MM, Bloemen M, Kuijpers-Jagtman AM, Von den Hoff JW. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement. *Eur J Orthod*. 2009;31:529-35.
43. Birkedal-Hansen H. Role of matrix metalloproteinases in human periodontal diseases. *J Periodontal*. 1993;64:474-84.
44. Bondemark L, Kurol J. Distalization of maxillary first and second molars simultaneously with repelling magnets. *Eur J Orthod*. 1992;14:264-72.
45. Booth V, Young S, Cruchley A, Taichman NS, Paleolog E. Vascular endothelial growth factor in human periodontal disease. *J Periodontal Res*. 1998;33:491-9.
46. Borden SM, Golub M, Kleinberg I. The effect of age and sex on the relationship between crevicular fluid flow and gingival inflammation in humans. *J Periodontal Res*. 1977;12:160-5.
47. Bordin S, Flemmig TF, Verardi S. Role of fibroblast populations in peri-implantitis. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2009;24:197-204.
48. Boutros SM, Michalowicz BS, Smith QT, Aeppli DM. Crevicular fluid enzymes from endosseous dental implants and natural teeth. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1996;11:322-30.
49. Branemark PI, Adell R, Breine U. Intra-osseous anchorage of dental prostheses. Experimental studies, *Scand J Plast Reconstr Surg*. 1969;3:81-100.
50. Branemark PI. Osseointegration and its experimental background. *J Prosthet Dent*. 1983;50:399-410.
51. Brettin BT, Grosland NM, Qian F, Southard KA, Stuntz TD, Morgan TA, Marshall SD, Southard TE. Bicortical vs monocortical orthodontic skeletal anchorage. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2008;134:625-35.
52. Buchter A, Wiechmann D, Koerdt S, Wiesmann HP, Piffko J, Meyer U. Load-related implant reaction of mini-implants used for orthodontic anchorage. *Clin Oral Implants Res*. 2005;16:473-9.

53. Buduneli N, Vardar S, Atilla G, Sorsa T, Luoto H, Baylas H. Gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 levels following adjunctive use of meloxicam and initial phase of periodontal therapy. *J Periodontol*. 2002;73:103-9.
54. Burstone CJ, Koenig HA. Optimizing anterior and canine retraction. *Am J Orthod* 1976;70:1-19.
55. Burstone CJ. Application of Bioengineering to Clinical Orthodontics. In: Graber TM., Vanarsdall RL Jr, Orthodontics: Current Principles and Techniques, St. Louis Mosby, Inc., 2000.
56. Canavaro C, Teles RP, Capelli Júnior J. Matrix metalloproteinases -1, -2, -3, -7, -8, -12, and -13 in gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement: a longitudinal randomized split-mouth study. *Eur J Orthod*. 2013;35:652-8.
57. Candel-Martí ME, Flichy-Fernández AJ, Alegre-Domingo T, Ata-Ali J, Peñarrocha-Diago MA. Interleukins IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 and peri-implant disease. An update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011;16:518-21.
58. Cantarella G, Cantarella R, Caltabiano M, Risuglia N, Bernardini R, Leonardi R. Levels of matrix metalloproteinases 1 and 2 in human gingival crevicular fluid during initial tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2006;130:11-6.
59. Capelli J Jr, Kantarci A, Haffajee A, Teles RP, Fidel R Jr, Figueredo CM. Matrix metalloproteinases and chemokines in the gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement. *Eur J Orthod*. 2011;33:705-11.
60. Caputo AA, Chaconas SJ, Hayashi RK. Photoelastic visualization of orthodontic forces during canine retraction. *Am J Orthod*. 1974;65:250-9.
61. Carano A, Lonardo P, Velo S, Incorvati C. Mechanical properties of three different commercially available miniscrews for skeletal anchorage. *Prog Orthod*. 2005;6:82-97.
62. Carano A, Velo S, Incorvati C, Poggio P. Clinical applications of the mini-screw-anchorage system (M.A.S.) in the maxillary alveolar bone. *Prog Orthod*. 2004;5:212-35.
63. Carranza FA, Newman MG, Takei HH. Carranza's Clinical Periodontology. 9th ed. 2002.
64. Chen HY, Cox SW, Eley BM, Mantyla P, Ronka H, Sorsa T. Matrix metalloproteinase-8 levels and elastase activities in gingival crevicular fluid from chronic adult periodontitis patients. *J Clin Periodontol*. 2000;27:366-9.
65. Chen Y, Kang ST, Bae SM, Kyung HM. Clinical and histologic analysis of the stability of microimplants with immediate orthodontic loading in dogs. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2009b;136:260-7.
66. Chen Y, Shin HI, Kyung HM. Biomechanical and histological comparison of self-tapping and self-drilling microimplants in dogs. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2008a;133:44-50.
67. Chen YJ, Chang HH, Huang CY, Hung HC, Lai EH, Yao CC. A retrospective analysis of the failure rate of three different orthodontic skeletal anchorage systems. *Clin Oral Implants Res*. 2007;18:768-75.
68. Cheng SJ, Tseng IY, Lee JJ, Kok SH. A prospective study of the risk factors associated with failure of mini-implants used for orthodontic anchorage. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2004;19:100-6.
69. Christiansen FB, Dalstra M, Sejling F, Overgaard S, Bunger C. Titanium alloy enhances bone-pedicle screw fixation: mechanical and histomorphometrical results of titanium-alloy versus stainless steel. *Eur Spine J*. 2000;9:97-103.
70. Chung KR, Kim SH, Kook YA. The C-orthodontic micro-implant. *J Clin Orthod*. 2004;38:478-86.
71. Ciantar M, Spratt DA, Newman HN, Wilson M. Development of an in vitro microassay for glucose quantification in submicrolitre volumes of biological fluid. *J Periodontal Res*. 2002;37:79-85.
72. Cimasoni G. Crevicular fluid updated. Monographs in Oral Science. 2nd Ed., Karger, İsviçre, 1983, 1-121.
73. Cooper L.F. Biologic determinants of bone formation for osseointegration: clues for future clinical improvements. *J Prosthet Dent*. 1998;80:439-49.
74. Cornelis M, Scheffler NR, Mahy P, Siciliano S, De Clerck HJ, Tulloch JF. Modified miniplates for skeletal anchorage in orthodontics: placement and removal surgeries. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008;66:1439-45.
75. Costa A, Raffaini M, Melsen B. Miniscrews as orthodontic anchorage: a preliminary report. *Int J Adult Orthodon Orthognath Surg* 1998;13:201-9.
76. Creekmore TD, Elchund MK. The possibility of skeletal anchorage. *J Clin Orthod*. 1983;17:266-9.
77. Cuida M, Brun JG, Tynning T, Johnson R. Calprotectin levels in oral fluid: the importance of collection site. *Eur J Oral Sci*. 1995;103:8-10.
78. Curtis DA, Kao R, Plesh O, Finzen F, Franz L. Crevicular fluid analysis around two failing dental implants: a clinical report. *J Prosthodont*. 1997;6:210-4.

- 79.Çörekçi B. Ortodontide geçici ankraj araçları (vidalar). Doktora Semineri. S.Ü Diş Hek. Fak. Ortodonti Anabilim Dalı. Konya. 2006.
- 80.Dalstra M, Cattaneo PM, Melsen B. Load transfer of miniscrews for orthodontic anchorage. *Orthodontics*. 2004;1:53-62.
- 81.Darendeliler MA, Darendeliler H, Öner O. The drum spring (DS) retractor: a constant and continuous force for canine retraction: *Eur J Orthod*. 1997;19:115-30.
- 82.Daskalogiannakis J, McLachlan KR. Canine retraction with rare earth magnets: An investigation into the validity of the constant force hypothesis. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1996;109:489-95.
- 83.Davidovitch Z, Nicolay OF, Ngan PW, Shanfeld JL. Neurotransmitters, cytokines, and the control of alveolar bone remodeling in orthodontics. *Dent Clin North Am*. 1988;32:411-35.
- 84.Davidovitch Z. Tooth movement. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1991;2:411-50.
- 85.De Smet E, Jaecques S, Vandamme K, Vander Sloten J, Naert I. Positive effect of early loading on implant stability in the bicortical guinea-pig model. *Clin Oral Implants Res*. 2005;16:402-7.
- 86.Deguchi T, Nasu M, Murakami K, Yabuuchi T, Kamioka H, Takano- Yamamoto T. Quantitative evaluation of cortical bone thickness with computed tomographic scanning for orthodontic implants. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 2006;129:721.e7-12.
- 87.Deguchi T, Takano-Yamamoto T, Kanomi R, Jr. Hartsfield JK, Roberts WE, Garetto LP. The use of small titanium screws for orthodontic anchorage. *J Dent Res*. 2003;82:377-81.
- 88.Deinzer R, Mossanen BS, Herforth A. Methodological considerations in the assessment of gingival crevicular fluid volume. *J Clin Periodontol*. 2000;27:481-8.
- 89.Delima AJ, Van Dyke TE. Origin and function of the cellular components in gingival crevice fluid. *Periodontol 2000*. 2003;31:55-76.
- 90.Dhert WJ, Thomsen P, Blomgren AK, Esposito M, Ericson LE, Verbout AJ. Integration of press-fit implants in cortical bone: a study on interface kinetics. *J Biomed Mater Res*. 1998;41:574-83.
- 91.Diedrich P. Different orthodontic anchorage systems. A critical examination. *Fortschr Kieferorthop*. 1993;54:156-71.
- 92.Dincer M, Iscan HN. The effects of different sectional arches in canine retraction. *Eur J Orthod*. 1994;16:317-23.
- 93.Dinçyürek Ç. Sınıf I Moderate Ankraj Olgularında Kanin Dişlerinin Distalizasyonunda Kullanılan İki Farklı Kuvvet Sisteminin Karşılaştırılması. Doktora Tezi. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. 2009.
- 94.Dinea H, Sadikolu Y, Savci G, Demirci A, Tuncel E. Bone mineral density measurement by quantitative computed tomography in a normal Turkish population. *Eur J Radiol*. 1995;21:79-83.
- 95.Drago CJ, Del Castillo RA. A retrospective analysis of osseointegrated implants in clinical practice: 1-year follow-up. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2006;26:337-45.
- 96.Duyck J, Rønold HJ, Van Oosterwyck H, Naert I, Vander Sloten J, Ellingsen JE. The influence of static and dynamic loading on marginal bone reactions around osseointegrated implants: an animal experimental study. *Clin Oral Implants Res*. 2001;12:207-18.
- 97.Ebersole JL, Cappelli D. Acute-phase reactants in infections and inflammatory diseases. *Periodontol 2000*. 2000;23:19-49.
- 98.Ebersole JL, Singer RE, Filloon T, Kornman KS. Inflammatory mediators and immunoglobulins in GCF from healthy, gingivitis, periodontitis sites. *J Periodontal Res*. 1993;28:543-6.
- 99.Ebersole JL. Humoral immune responses in gingival crevice fluid: local and systemic implications. *Periodontol 2000*. 2003;31:135-66.
- 100.Egelbert J. Cellular elements in gingival pocket fluid. *Acta Odont Scand*. 1963;21:283-7.
- 101.Egolf RJ, BeGole EA, Upshaw HS. Factors associated with orthodontic patient compliance with intraoral elastic and headgear wear. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1990; 97:336-48.
- 102.Ejeil AL, Gaultier F, Igondjo-Tchen S, Senni K, Pellat B, Godeau G, Gogly B. Are cytokines linked to collagen breakdown during periodontal disease progression? *Periodontol 2000*. 2004;35:75-100.
- 103.Emingil G, Çınarcık S, Baylas H, Hüseyinov A. Levels of platelet activating factor in gingival crevicular fluid and gingival tissue in specific periodontal diseases. *J Periodontol*. 2001;72:1032-7.
- 104.Enhos S, Veli I, Cakmak O, Ucar FI, Alkan A, Uysal T. OPG and RANKL levels around miniscrew implants during orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2013;144:203-9.
- 105.Ericsson I, Berglundh T, Marinello C, Liljenberg B, Lindhe J. Long-standing plaque and gingivitis at implants and teeth in the dog. *Clin Oral Implants Res*. 1992;3:99-103.

- 106.Eriksson RA, Albrektsson T. Temperature threshold levels for heat-induced bone tissue injury: a vital microscopic study in the rabbit. *J Prosthet Dent*. 1983;50:101-7.
- 107.Fabbroni G, Aabed S, Mizen K, Starr DG. Transalveolar screws and the incidence of dental damage: a prospective study. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2004;33:442-6.
- 108.Feghali CA, Wright TM. Cytokines in acute and chronic inflammation. *Front Biosci*. 1997;2:12-26.
- 109.Fonseca FJ, Junior MM, Lourenço EJ, de Moraes Teles D, Figueredo CM. Cytokines expression in saliva and peri-implant crevicular fluid of patients with peri-implant disease. *Clin Oral Implants Res*. 2014;25:68-72.
- 110.Fortin JM. Translation of premolars in the dog by controlling the moment to force ratio on the crown: *Am J Orthod*. 1971;59:541-51.
- 111.Franchi M, Fini M, Martini D, Orsini E, Leonardi L, Ruggeri A, Giavaresi G, Ottani V. Biological fixation of endosseous implants. 2005;36:665-71.
- 112.Frank CA, Nikolai RJ. A comparative study of frictional resistances between orthodontic bracket and arch wire. *Am J Orthod*. 1980;78:593-609.
- 113.Freudenthaler JW, Haas R, Bantleon HP. Bicortical titanium screws for critical orthodontic anchorage in the mandible: A preliminary report on clinical applications. *Clin Oral Implants Res*. 2001;2:358-63.
- 114.Friberg B, Sennerby L, Roos J, Johansson P, Strid CG, Lekholm U. Evaluation of bone density using cutting resistance measurements and microradiography: an in vitro study in pig ribs. *Clin Oral Implants Res*. 1995;6:164-71.
- 115.Frost HM. Wolff's Law and bone's structural adaptations to mechanical usage: an overview for clinicians. *Angle Orthod*. 1994;64:175-88.
- 116.Galis ZS & Khatri JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly. *Circ Res*. 2002;90:251-62.
- 117.Gapski R, Wang HL, Mascarenhas P, Lang NP. Critical review of immediate implant loading. *Clin Oral Implants Res*. 2003;14:515-27.
- 118.Garfinkle JS, Cunningham LL, Jr Beeman CS, Kluemper GT, Hicks EP, Kim MO. Evaluation of orthodontic mini-implant anchorage in premolar extraction therapy in adolescents. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2008;133:642-53.
- 119.Garnick JJ, Pearson R, Harrell D. The evaluation of the periotron. *J Periodontol*. 1979;50:424-6.
- 120.Gemmell E, Marshall RI, Seymour GJ. Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease. *Periodontol 2000*. 1997;14:112-43.
- 121.Ghosh J, Nanda RS. Class II, Division 1 malocclusion treated with molar distalization therapy. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 1996;110:672- 7.
- 122.Giannopoulou C, Mombelli A, Tsinidou K, Vasdekis V, Kamma J. Detection of gingival crevicular fluid cytokines in children and adolescents with and without fixed orthodontic appliances. *Acta Odontol Scand*. 2008;66:169-73.
- 123.Gjessing P. Biomechanical design and clinical evaluation of a new canine retraction spring: *Am J Orthod*. 1985;87:353-62.
- 124.Golub LM, Lee HM, Greenwald RA, Ryan ME, Sorsa T, Salo T, Giannobile WV. A matrix metalloproteinase inhibitor reduces bone-type collagen degradation fragments and specific collagenases in gingival crevicular fluid during adult periodontitis. *Inflamm Res*. 1997;46:310-9.
- 125.Golub LM, Sorsa T, Lee HM, Ciancio S, Sorbi D, Ramamurthy NS, Gruber B, Salo T, Kontinen YT. Doxycycline inhibits neutrophil (PMN)-type matrix metalloproteinases in human adult periodontitis gingiva. *J Clin Periodontol*. 1995;22:100-9.
- 126.Gonzalez SM. Cortical bone thickness in the maxilla and mandible for mini-implant placement. Thesis, University of Iowa. 2008.
- 127.Goodson JM. Gingival crevice fluid flow. *Periodontol 2000*. 2003;31:43-54.
- 128.Grabner TM, Swain BF. *Orthodontics-Current Principles and Techniques*: The CV Mosby Company St Louis, Toronto, Princeton, USA. 1985;193-229.
- 129.Grabner TM. *Orthodontics Principles and Practice*. WB Saunders Co. 1972.
- 130.Grant M, Wilson J, Rock P, Chapple I. Induction of cytokines, MMP9, TIMPs, RANKL and OPG during orthodontic tooth movement. *Eur J Orthod*. 2013;35:644-51.
- 131.Graves D. Cytokines that promote periodontal tissue destruction. *J Periodontol*. 2008;79:1585-91.
- 132.Grieve WG, Johnson GK, Moore RN, Reinhardt RA, DuBois LM. Prostaglandin E (PGE) and interleukin-1 beta (IL-1 beta) levels in gingival crevicular fluid during human orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1994;105:369-74.

- 133.Griffiths GS, Moulson AM, Petrie A, James IT. Evaluation of osteocalcin and pyridinium crosslinks of bone collagen as marker of bone turnover in gingival crevicular fluid during different stages of orthodontic treatment. *J Clin Periodontol.* 1998;25:492-8.
- 134.Griffiths GS. Formation, collection and significance of gingival crevice fluid. *Periodontol* 2000. 2003;31:32-42.
- 135.Gupta M, Chaturvedi R, Jain A. Role of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) as an immune-diagnostic biomarker in the pathogenesis of chronic periodontal disease. *Cytokine.* 2013;61:892-7.
- 136.Guvenc TN, Kocadereli I. Ankraj sistemlerine genel bakış: ortodontide mikroimplant ankraj sistemleri. *C Üniv Diş Hek Fak Derg.* 2006; 9:68-75.
- 137.Güneş H. Sitokinlerin hücre döngüsü üzerinde etkileri. *Tr J of Biology.* 1999;23:283-92.
- 138.Gürhan CA. Peri-implant diseases and treatments. *Türkiye Klinikleri J Dental Sci-Special Topics.* 2010;1:54-62.
- 139.Haesman PA, Ward A, Barrett W, Seymour RA, Edwards G. Flurbiprofen in human gingival crevicular fluid analyzed by high performance liquid chromatography. *J Periodontal Res.* 1992;25:88-92.
- 140.Hakkı SS, Sarı Z, Üşümez S, Ataoğlu T. Farklı kanin distalizasyonu tekniklerinin, periodontal parametreler ve dişeti oluğu sıvısı miktarı üzerine etkisi. *SÜ Dişhek Fak Derg.* 2004;14:47-52.
- 141.Hamamcı N, Acun Kaya F, Uysal E, Yokuş B. Identification of interleukin 2, 6, and 8 levels around miniscrews during orthodontic tooth movement. *Eur J Orthod.* 2012;34(3):357-61.
- 142.Hamamcı N, Kaya FA, Uysal E, Yokuş B. Identification of interleukin 2, 6, and 8 levels around miniscrews during orthodontic tooth movement. *Eur J of Ortod.* 2011:1-5.
- 143.Hancock EB, Cray J, O'Leary J. Relationship between gingival crevicular fluid and gingival inflammation: A clinical and histologic study. *J Periodontol.* 1979;50:13-8.
- 144.Hatipoğlu H. Dişeti oluğu sıvısı (DOS) elde etme sürecine etki eden potansiyel faktörler. *EÜ Diş Hek Fak Derg.* 2010;31:69-81.
- 145.Heasman PA, Millett DC, Chapple IL. *The Periodontium and Orthodontics in Health and Disease.* Oxford University Press. New York. 1996.
- 146.Henneman S, Von den Hoff JW, Maltha JC. Mechanobiology of tooth movement. *Eur J Orthod.* 2008;30:299-306.
- 147.Higuchi KW. *Orthodontic Application of Osseointegrated Implants,* Quintessence Publishing Co. Inc. Illionis. 2000.
- 148.Hixon EH, Atikian H, Callow GE, McDonald HW, Tacy RJ. Optimal force, differential force, and anchorage. *Am J Orthod.* 1969;55:437-57.
- 149.Homolka P, Beer A, Birkfellner W, Nowotny R, Gahleitner A, Tschabitscher M. Bone mineral density measurement with dental quantitative CT prior to dental implant placement in cadaver mandibles: pilot study. *Radiology.* 2002;224:247-52.
- 150.Hosshaw SJ, Brunski JB, Cochran GVB. Mechanical loading of Branemark implants affects interfacial bone remodelling and remodelling. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1994;9:345-60.
- 151.Huffman DJ, Way DC. A clinical evaluation of tooth movement along arch wires of two different sizes. *Am J Orthod.* 1983;83:453-9.
- 152.Huynh C, Roch-Arveiller M, Meyer J, Giroud JP. Gingival crevicular fluid of patients with gingivitis or periodontal disease: evaluation of elastase-alpha 1 proteinase inhibitor complex. *J Clin Periodontol.* 1992;19:187-92.
- 153.Iijima M, Nakagaki S, Yasuda Y, Handa K, Koike T, Muguruma T, Saito T, Mizoguchi I. Effect of immediate loading on the biomechanical properties of bone surrounding the miniscrew implants. *Eur J Orthod.* 2013;35:577-82.
- 154.Ingman T, Apajalahti S, Mantyla P, Savolainen P, Sorsa T. Matrix metalloproteinase-1 and -8 in gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement: a pilot study during 1 month of follow-up after fixed appliance activation. *Eur J Orthod.* 2005;27:202-7.
- 155.Ingman T, Könönen M, Konttinen YT, Siirilä HS, Suomalainen K, Sorsa T. Collagenase, gelatinase and elastase activities in sulcular fluid of osseointegrated implants and natural teeth. *J Clin Periodontol.* 1994;21:301-7.
- 156.Ingman T, Tervahartiala T, Ding Y, Tschesche H, Haerian A, Kinane DF, Konttinen YT, Sorsa T. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in gingival crevicular fluid and saliva of periodontitis patients. *J Clin Periodontol.* 1996;23:1127-32.
- 157.Ishii T, Nojima K, Nishii Y, Takaki T, Yamaguchi H. Evaluation of the implantation position of mini-screws for orthodontic treatment in the maxillary molar area by a micro CT. *Bull Tokyo Dent Coll.* 2004;45:165-72.

- 158.Jacobs C, Walter C, Ziebart T, Grimm S, Meila D, Krieger E, Wehrbein H. Induction of IL-6 and MMP-8 in human periodontal fibroblasts by static tensile strain. *Clin Oral Investig*. 2014;1:901-8.
- 159.Janssens F, Swennen G, Dujardin T, Glineur R, Malevez C. Use of an onplant as orthodontic anchorage. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2002;122:566-70.
- 160.Jiang L, Kong L, Li T, Gu Z, Hou R, Duan Y. Optimal selections of orthodontic mini-implant diameter and length by biomechanical consideration: A three-dimensional finite element analysis. *Advances in Engineering Software*. 2009;40:1124-30.
- 161.Jiang L, Lin J, Kong L, Tao L. Optimal selections of orthodontic mini-implant diameter and length by biomechanical consideration: A three-dimensional finite element analysis. *Advances in Engineering Software*. 2009;40:1124-30.
- 162.Jin L, Söder B, Corbet F. Interleukin-8 and granulocyte elastase in gingival crevicular fluid in relation to periodontopathogens in untreated adult periodontitis. *J Periodontol*. 2000;71:929-39.
- 163.Justens E, De Bruyn H. Clinical outcome of mini-screws used as orthodontic anchorage. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2008;10:174-80.
- 164.Kadioglu O, Buyukyilmaz T, Zachrisson BU, Maino BG. Contact damage to root surfaces of premolars touching miniscrews during orthodontic treatment. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2008;134:353-60.
- 165.Kang YG, Kim JY, Lee YJ, Chung KR, Park YG. Stability of mini-screws invading the dental roots and their impact on the paradental tissues in beagles. *Angle Orthod*. 2009;79:248-55.
- 166.Kao RT, Curtis DA, Richards DW, Preble J. Increased interleukin 1 β in the crevicular fluid of diseased implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1995;10:969-701.
- 167.Karimbux NY, Nishimura I. Temporal and spatial expressions of type XII collagen in the remodeling periodontal ligament during experimental tooth movement. *J Dent Res*. 1995;74:313-8.
- 168.Katona TR, Paydar NH, Akay HU, Roberts WE. Stress analysis of bone modeling response to rat molar orthodontics. *J Biomech*. 1995;28:27-38.
- 169.Kavadia-Tsatala S, Kaklamanos EG, Tsalikis L. Effects of orthodontic treatment on gingival crevicular fluid flow rate and composition: clinical implications and applications. *Int J Adult Orthodon Orthognath Sugr*. 2002;17:191-205.
- 170.Kayalıoğlu M, Uzdil F, Kendi E, Toroğlu SM, Gürey E, Uzel I. Klinik ortodontide mini-implant uygulamaları. *ADO klinik bilimler dergisi*. 2007;1:18-24.
- 171.Kiili M, SW Cox, Chen HY, Wahlgren J, Maisi P, Eley BM, Salo T, Sorsa T. Collagenase-2 (MMP-8) and collagenase-3 (MMP-13) in adult periodontitis: molecular forms and levels in gingival crevicular fluid and immunolocalisation in gingival tissue. *J Clin Periodontol*. 2002;29:224-32.
- 172.Kim JW, Ahn SJ, Chang YI. Histomorphometric and mechanical analyses of the drill-free screw as orthodontic anchorage. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2005;128:190-4.
- 173.Kim SH, Yoon HG, Choi YS, Hwang EH, Kook YA, Nelson G. Evaluation of interdental space of maxillary posterior area for orthodontic mini-implant using cone-beam computed tomography. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2009;135:635-41.
- 174.Kim T, Suh J, Kim N, Lee M. Optimum conditions for parallel translation of maxillary anterior teeth under retraction force determined with the finite element method. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2010;137:639-47.
- 175.Kinane DF, Podmore M, Ebersole J. Etiopathogenesis of periodontitis in children and adolescents. *Periodontol 2000*. 2001;26:54-91.
- 176.Kivelä-Rajamäki M, Maisi P, Srinivas R, Tervahartiala T, Teronen O, Husa V. Levels and molecular forms of MMP-7 (matrilysin-1) and MMP-8 (collagenase-2) in diseased human peri-implant sulcular fluid. *J Periodontal Res*. 2003;38:583-90.
- 177.Kloehn JS, Pfeifer JS. The effect of orthodontic treatment on the periodontium. *Angle Orthod*. 1974;44:127-34.
- 178.Kravitz ND, Kusnoto B. Risks and complications of orthodontic miniscrews. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2007;131:43-51.
- 179.Krishnan V, Davidovitch Z. Cellular, molecular, and tissue-level reactions to orthodontic force. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2006;129:1-32.
- 180.Kuroda S, Katayama A, Takano-Yamamoto T. Severe anterior open-bite case treated using titanium screw anchorage. *Angle Orthod*. 2004;74:558-67.
- 181.Kuroda S, Sugawara Y, Deguchi T, Kyung HM, Takano-Yamamoto T. Clinical use of miniscrew implants as orthodontic anchorage: success rates and postoperative discomfort. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2007b;131:9-15.

- 182.Kuroda S, Yamada K, Deguchi T, Hashimoto T, Kyung HM, Takano-Yamamoto T. Root proximity is a major factor for screw failure in orthodontic anchorage. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2007a;131:68-73.
- 183.Kusy RP. Ongoing innovations in biomechanics and materials for the new millennium. *Angle Orthod.* 2000;70:366-76.
- 184.Kyung HM, Park HS, Bae SM, Kwon OW, Sung JH. Handbook for the absoanchor orthodontic microimplant. (3 bs.). 2004.
- 185.Kyung HM, Park HS, Bae SM, Sung JH, Kim IB. Development of orthodontic micro-implants for intraoral anchorage. *J Clin Orthod.* 2003;37:321-8.
- 186.Lamster IB, Oshrain RL, Gordon JM. Enzyme activity in human gingival crevicular fluid: considerations in data reporting based on analysis of individual crevicular sites. *J Clin Periodontol.* 1986;13:799-804.
- 187.Lamster IB. The host response in gingival crevicular fluid: potential applications in periodontitis clinical trials. *J Periodontol.* 1992;63:1117-23.
- 188.Lane TL. The role of the permanent canines in the race for space. *Am J Orthod.* 1962;48:241-50.
- 189.Lee JS, Kim DH, Park YC, Kyung SH, Kim TK. The efficient use of midpalatal miniscrew implants. *Angle Orthod.* 2004;74:711-4.
- 190.Lee JS, Kim DH, Park YC, Kyung SH, Kim TK. The efficient use of midpalatal miniscrew implants. *Angle Orthod.* 2004;74:711-4.
- 191.Lee JS, Kim JK, Park YC, Vanarsdall RL. Design and Function of New, Screw-Type Orthodontic Mini-Implants. L.C. Bywaters (Ed.). 2007.
- 192.Lee JS, Kim JK, Park YC, Vanarsdall RL. Jr. Applications of Orthodontic Mini-Implants. Quintessence Pub Co, Inc. 2007.
- 193.Lee KJ, Park YC, Yu HS, Choi SH, Yoo YJ. Effects of continuous and interrupted orthodontic force on interleukin-1 beta and prostaglandin E2 production in gingival crevicular fluid. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2004;125:168-77.
- 194.Lee SJ, Ahn SJ, Lee JW, Kim SH, Kim TW. Survival analyses of orthodontic mini-implants. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2010;137:194-9.
- 195.Lee SJ, Ahn SJ, Lee JW, Kim SH, Kim TW. Survival analysis of orthodontic mini-implants. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2010;137:194-9.
- 196.Lee YK, Kim JW, SH, Kim TW, Chang Y. Root and bone response to the proximity of a mini-implant under orthodontic loading. *Angle Orthod.* 2010;80:452-8.
- 197.Leethanakul C, Kittichaikarn C, Charoemratrote C, Jitpukdeebodintra S. Effects of Continuous and Interrupted Orthodontic Force on Interleukin-1 β and Interleukin-8 Secretion in Human Gingival Crevicular Fluid. *J. Oral Biosci.* 2008;50:230-8.
- 198.Lim JK, Kim WS, Kim IK, Son CY, Byun HI. Three dimensional finite element method for stress distribution on the length and diameter of orthodontic miniscrew and cortical bone thickness. *Korea J Orthod.* 2003;33:11-20.
- 199.Lim JW, Kim IK, Son CY, Byun HI. Three dimensional finite element method for stress distribution on the lenght and diameter of orthodontic miniscrew and cortical bone thickness. *Korea J. Orthod.* 2003;33:11- 20.
- 200.Lin JC, Liou EJ. A new bone screw for orthodontic anchorage. *J Clin Orthod.* 2003;37:676-81.
- 201.Listgarten MA, Lang NP, Schroeder HE, Schroeder A. Periodontal tissue and their counterparts around endosseus implants. *Clin Oral Implants Res.* 1991;2:1-19.
- 202.Liu H, Sun J, Dong Y, Lu H, Zhou H, Hansen BF, Song X. Periodontal health and relative quantity of subgingival Porphyromonas gingivalis during orthodontic treatment. *Angle Orthod.* 2011;81:609-15.
- 203.Loe H, Theilade E, Jensen SB. Experimental gingivitis in man. *J Periodontol.* 1965;36:177-87.
- 204.Löe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy. 1. prevalence and severity. *Acta Odontol Scand.* 1963;21:533-51.
- 205.Luppanapornlarp S, Johnston LE. The effects of premolar-extraction: A long-term comparison of outcomes in “clear-cut” extraction and nonextraction Class II patients. *Angle Ortho.* 1993;63:257-72.
- 206.Luzi C, Verna C, Melsen B. Immediate loading of orthodontic mini-implants: a histomorphometric evaluation of tissue reaction. *Eur J Orthod.* 2009;31:21-9.
- 207.Ma J, Kittu U, Hanemaaijer R, Teronen OP, Sorsa TA, Natah S, Tensing EK, Konttinen YT. Gelatinase B is associated with peri-implant bone loss. *Clin Oral Implants Res.* 2003;14:709-13.
- 208.Maeda A, Soejima K, Bandow K, Kuroe K, Kalimoto K, Miyawaki S, Okamoto A, et al. Force-induced IL-8 from periodontal ligament requires IL-beta. *J Dent Res.* 2007;86:629-34.

209. Mah J, Bergstrand F. Temporary anchorage devices: a status report. *J Clin Orthod.* 2005;39:132-6.
210. Manhartsberger C, Seidenbusch A. Force delivery of Ni-Ti coil springs, *Am J Orthod.* 1996;109:8-12.
211. Marcotte MR. *Biomechanics in Orthodontics.* B.C. Decker Inc. Toronto. Philadelphia. 1990;10-20.
212. Martinez H, Davarpanah M, Missika P, Celletti R, Lazzara R. Optimal implant stabilization in low density bone. *Clin Oral Implants Res.* 2001;12:423-32.
213. McCulloch CA. Host enzymes in gingival crevicular fluid as diagnostic indicators of periodontitis. *J Clin Periodontol.* 1994;21:497-506.
214. McLaughlin RP, Bennett JC. Anchorage control during leveling and aligning with a preadjusted appliance system. *J Clin Orthod.* 1991;25:687-96.
215. McLaughlin WS, Lovat FM, Macgregor IDM, Kelly PJ. The immediate effects of smoking on gingival fluid flow. *J Clin Periodontol.* 1993;20:448-51.
216. Meffert RM. Treatment of the ailing, failing implant. *J Calif Dent Assoc.* 1992;20:42-5.
217. Meikle MC. The tissue, cellular, and molecular regulation of orthodontic tooth movement: 100 years after Carl Sandstedt. *Eur J Orthod.* 2006;28:221-40.
218. Melling TR, Odegaard, Holthe K, Segner D. The effect of friction on the bending stiffness of orthodontic beams: A theoretical and in vitro study, *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 1997;112:41-9.
219. Melsen B, Costa A. Immediate loading of implants used for orthodontic anchorage. *Clin Orthod Res.* 2000;3:23-8.
220. Melsen B, Verna C. Miniscrew implants: the Aarhus anchorage system. *Semin Orthod.* 2005;11:24-31.
221. Melsen B. Mini-implants: where are we? *J Clin Orthod.* 2005;39:539-47.
222. Melsen B. Mini-implants: Where are we?. *J Clin Orthod.* 2005;39:539-47.
223. Miura F, Mogi M, Ohura Y, Karibe M. The super-elastic Japanese NiTi alloy wire for use in orthodontics Part III. Studies on Japanese NiTi alloy coil springs. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 1988;94:89-96.
224. Miyamoto I, Tsuboi Y, Wada E, Suwa H, Iizuka T. Influence of cortical bone thickness and implant length on implant stability at the time of surgery-clinical, prospective, biomechanical, and imaging study. *Bone.* 2005;37:776-80.
225. Miyawaki S, Koyama I, Inoue M, et al. Factors associated with the stability of titanium screws placed in the posterior region for orthodontic anchorage. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2003;124:373-8.
226. Miyawaki S, Koyama I, Inoue M, Mishima K, Sugahara T, Yamamoto TT. Factors associated with the stability of titanium screws placed in the posterior region for orthodontic anchorage. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2003;124:373-8.
227. Mombelli A, Feloutzis A, Brgger U, Lang NP. Treatment of peri-implantitis by local delivery of tetracycline. Clinical, microbiological and radiological results. *Clin Oral Implant Res.* 2001;12:287-94.
228. Moon CH, Lee DG, Lee HS, Im JS, Baek SH. Factors associated with the success rate of orthodontic miniscrews placed in the upper and lower posterior buccal region. *Angle Orthod.* 2008;78:101-6.
229. Morinaga K, Kido H, Sato A, Watazu A, Matsuura M. Chronological changes in the ultrastructure of titanium-bone interfaces: Analysis by light microscopy, transmission electron microscopy, and micro-computed tomography. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2008;11:59-68.
230. Motoyoshi M, Hirabayashi M, Uemura M, Shimizu N. Recommended placement torque when tightening an orthodontic mini-implant. *Clin Oral Implants Res.* 2006;17:109-14.
231. Motoyoshi M, Inaba M, Ono A, Ueno S, Shimizu N. The effect of cortical bone thickness on the stability of orthodontic mini implants and on the stress distribution in surrounding bone. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2009;38:13-8.
232. Motoyoshi M, Matsuoka M, Shimizu N. Application of orthodontic mini-implants in adolescents. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2007a;36:695-9.
233. Motoyoshi M, Matsuoka M, Shimizu N. Application of orthodontic mini-implants in adolescents. 2007;36: 695-9.
234. Motoyoshi M, Yoshida T, Ono A, Shimizu N. Effect of cortical bone thickness and implant placement torque on stability of orthodontic mini-implants. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2007b;22:779-84.

- 235.Moy PK, Medina D, Shetty V, Aghaloo TL. Dental implant failure rates and associated risk factors. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2005;20:569-77.
- 236.Moyers RE. *Handbook of Orthodontics*. Year Book Medical Pub. 1958.
- 237.Murata M, Tatsumi J, Kato Y, Suda S, Nunokawa Y, Kobayashi Y, Takeda H, Araki H, Shin K, Okuda K, Miyata T, Yoshie H. Osteocalcin, deoxypyridinoline and interleukin-1beta in peri-implant crevicular fluid of patients with peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res*. 2002;13:637-43.
- 238.Nakagawa M, Kukita T, Nakasima A, Kurisu K. Expression of the type I collagen gene in rat periodontal ligament during tooth movement as revealed by in situ hybridization. *Arch Oral Biol*. 1994;39:289-94.
- 239.Nanda R, Kuhlberg A, Uribe F. Biomechanic Basis of Extraction Space Closure. In: Nanda R, *Biomechanics and Esthetic Strategies in Clinical Orthodontics*. St. Louis Elsevier Inc. 2005.
- 240.Nanda R, Kuhlberg A. Biomechanics in Clinical Orthodontics, Philadelphia WB Saunders. 1996;156-7.
- 241.Nanda R, Kuhlberg A. Principles of Biomechanics. In: Nanda R, *Biomechanics in Clinical Orthodontics*. St. Louis Elsevier Saunders.1997.
- 242.Nanda R. *Biomechanics and Esthetic Strategies in Clinical Orthodontics*. St. Louis. Elsevier Inc. 2005.
- 243.Naranjo AA, Triviño ML, Jaramillo A, Betancourth M, Botero JE. Changes in the subgingival microbiota and periodontal parameters before and 3 months after bracket placement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2006;130:275.e17-22.
- 244.Nattrass C, Ireland AJ, Sherriff M. An investigation into the placement of force delivery systems and the initial forces applied by clinicians during space closure. *Br J Orthod*. 1997;24:127-31.
- 245.Newman M, Takei H, Carranza F. *Carranza's Clinical Periodontology*. 2002.
- 246.Nightingale C, Jones SP. A clinical investigation of force delivery systems for orthodontic space closure. *J Orthod*. 2003;30:229-36.
- 247.Nikolai RJ. An optimum force theory as applied to canine retraction: *Am J Orthod*. 1979;68:290-302.
- 248.Nikolai RJ. On optimum orthodontic force theory as applied to canine retraction. *Am J Orthod*. 1975;68:290-302.
- 249.Nomura T, Ishii A, Shimizu H, Taguchi N, Yoshie H, Kusakari H, Hara K. Tissue inhibitor of metalloproteinases-1, matrix metalloproteinases-1 and -8, and collagenase activity levels in peri-implant crevicular fluid after implantation. *Clin Oral Impl Res*. 2000;11:430-40.
- 250.Nowzari H, Botero JE, DeGiacomo M, Villacres MC, Rich SK. Microbiology and cytokine levels around healthy dental implants and teeth. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2008;10:166-73.
- 251.O'Sullivan D, Sennerby L, Meredith N. Influence of implant taper on the primary and secondary stability of osseointegrated titanium implants. *Clin Oral Implants Res*. 2004;15:474-80.
- 252.Offenbacher S, Odle BM, Gray C, Van Dyke TE. Crevicular fluid prostaglandin E levels as a measure of the periodontal disease status of adult and juvenile periodontitis patients. *J Periodontal Res*. 1984;19:1-13.
- 253.Ohmae M, Saito S, Morohashi T, Seki K, Qu H, Kanomi R, Yamasaki K, Okano T, Yamada S, Shibasaki Y. A clinical and histological evaluation of titanium mini-implants as anchors for orthodontic intrusion in the beagle dog. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2001;119:489-97.
- 254.Okada H, Murakami S. Cytokine expression in periodontal health and disease. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1998;9:248-66.
- 255.Ono A, Motoyoshi M, Shimizu N. Cortical bone thickness in the buccal posterior region for orthodontic mini-implants. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2008;37:334-40.
- 256.Oppenheim JJ, Ruscetti FW, Faltynek C. Cytokines, In: Stites DP, Terr AI, editors, *Basic and Clinical Immunology*, 8th ed, Connecticut, Appleton and Lange. 1994;105-23.
- 257.Owens SE, Buschang PH, Cope JB, Franco PF, Rossouw PE. Experimental evaluation of tooth movement in the beagle dog with the mini-screw implant for orthodontic anchorage. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2007;132:639-46.
- 258.Ozkavaf A, Aras H, Huri CB, Mottaghian-Dini F, Tozum TF, Etikan I, Yamalik N, Caglayan F. Relationship between the quantity of gingival crevicular fluid and clinical periodontal status. *J Oral Sci*. 2000;42:231-8.
- 259.Ozmeric N, Bal B, Balos K, Berker E, Bulut S. The correlation of gingival crevicular fluid interleukin-8 levels and periodontal status in localized juvenile periodontitis. *J. Periodontol*. 1998;69:1299-304.

260. Palosaari H, Pennington CJ, Larmas M, Edwards DR, Tjäderhane L, Salo T. Expression profile of matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of MMPs in mature human odontoblasts and pulp tissue. *Eur J Oral Sci.* 2003;111:117-27.
261. Panagakos FS, Aboyoussef H, Dondero R, Jandinski JJ. Detection and measurement of inflammatory cytokines in implant crevicular fluid: a pilot study. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1996;196:794-9.
262. Paolantonio M, Festa F, di Placido G, D'Attilio M, Catamo G, Piccolomini R. Site-specific subgingival colonization by *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in orthodontic patients. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1999;115:423-8.
263. Papadopoulos MA, Tarawneh F. The use of miniscrew implants for temporary skeletal anchorage in orthodontics: A comprehensive review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;103:e6-15.
264. Park HS, Bae SM, Kyung HM, Sung JH. Micro-implant anchorage for treatment of skeletal Class I bialveolar protrusion. *J Clin Orthod.* 2001;35:417-22.
265. Park HS, Bae SM, Kyung HM, Sung JH. Micro-implant anchorage for treatment of skeletal Class I bialveolar protrusion. *J Clin Orthod.* 2001;35:417-22.
266. Park HS, Jeong SH, Kwon OW. Factors affecting the clinical success of screw implants used as orthodontic anchorage. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2006;130:18-25.
267. Park HS. *The Use of Microimplant ss Orthodontic Anchorage.* Seoul, Korea: Nare; 2001.
268. Pender N, Samuels RH, Last KS. The monitoring of orthodontic tooth movement over a 2-year period by analysis of gingival crevicular fluid. *Eur J Orthod.* 1994;16:511-20.
269. Perez CA, De Alba JA, Caputo AA, Chaconas SJ. Canine retraction with J hook headgear. *Am J Orthod.* 1980;78:538-47.
270. Perinetti G, Primožic J, Castaldo A, Di Lenarda R, Contardo L. Is gingival crevicular fluid volume sensitive to orthodontic tooth movement? A systematic review of split-mouth longitudinal studies. *Orthod Craniofac Res.* 2013;16:1-19.
271. Persson L, Bergström J, Gustafsson A, Åsman B. Tobacco smoking and gingival neutrophil activity in young adults. *J Clin Periodontol.* 1999;26:9-13.
272. Petković A. Significance of proinflammatory (IL1 β , TNF α , MIP1 α , IL8) and peri-implant sulcus fluid. Thesis, Belgrade: Military Medical Academy. 2005.
273. Petković AB, Matić SM, Stamatović NV, Vojvodić DV, Todorović TM, Lazić ZR, Kozomara RJ. Proinflammatory cytokines (IL-1 β and TNF- α) and chemokines (IL-8 and MIP-1 α) as markers of peri-implant tissue condition. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2010;39:478-85.
274. Pickard MB, Dechow P, Rossouw E, Buschang PH. Effects of miniscrews orientation on implant stability and resistance to failure. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2010;137:91-9.
275. Pickard MB, Dechow P, Rossouw EP, Buschang PH. Effects of miniscrew orientation on implant stability and resistance to failure. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2010;137:91-9.
276. Pillar RM, Lee JM, Maiatopoulos C. Observation on the effect of movement on bone in growth into porous surfaced implants. *Clin Orthod.* 1986;208:108-13.
277. Pilon JJGM, Kuijpers-Jagtman AM, Maltha JC. Magnitude of orthodontic forces and rate of bodily tooth movement. An experimental study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1996;110:16-23.
278. Poggio P, Incorvati C, Velo S, Carano A. "Safe zones": a guide for miniscrew positioning in the maxillary and mandibular arch. *Angle Orthod.* 2006;76:191-7.
279. Pöllänen MT, Salonen JI, Uitto VJ. Structure and function of the tooth-epithelial interface in health and disease. *Periodontol 2000.* 2003;31:12-31.
280. Prabhu J, Cousley RR. Current products and practice: bone anchorage devices in orthodontics. *J Orthod.* 2006;33:288-307.
281. Proffit WR, Fields HW, Sarver DM. *Contemporary Orthodontics.* 4th ed. St. Louis, Mosby Elsevier. 2007;751 p.
282. Proffit WR, Fields HW, Sarver DM. *Contemporary Orthodontics.* St. Louis. Mosby, Inc. 2000.
283. Proffit WR, Fields HW. *Contemporary Orthodontics.* The C.V. Mosby Company. St Luis, Toronto, London. 1986:228-321.
284. Proffit WR. *Contemporary orthodontics,* Third ed, Mosby, St. Louis. 2000.
285. Quinn RS, Yoshikawa DK. A reassessment of force magnitude in orthodontics. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1985;88:252-60.
286. Ravanti L, Hakkinen L, Larjava H, Saarialho-Kere U, Foschi M, Han J, Kahari VM. Transforming growth factor-beta induces collagenase-3 expression by human gingival fibroblasts via p38 mitogen-activated protein kinase. *J Biol Chem.* 1999;274:37292-300.

- 287.Redlich M, Rahamim E, Gaft A, Shoshan S. The response of supraalveolar gingival collagen to orthodontic rotation movement in dogs. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1996;110:247-55.
- 288.Reitan K. Initial tissue behavior during apical root resorption. *Angle Orthod.* 1974;44:68-82.
- 289.Ren Y, Hazemeijer H, de Haan B, Qu N, de Vos P. Cytokine profiles in crevicular fluid during orthodontic tooth movement of short and long durations. *J Periodontol.* 2007;78:453-8.
- 290.Reynolds JJ, Meikle MC. Mechanisms of connective tissue matrix destruction in periodontitis. *Periodontal 2000.* 1997;14:144-57.
- 291.Ricketts RM, Bench RW, Gugino CF, Hilgers JJ, Schulof RF. *Bioprogressive Therapy Book.* 2nd Printing. Rocky Mountain Orthodontics. Denver. 1980.
- 292.Ricketts RM. *Bioprogressive Therapy.* Denver, Colo. Rocky Mountain Orthodontics. 1979;367 p.
- 293.Roberts WE, Chase CD. Kinetics of cell proliferation and migration associated with orthodontically-induced osteogenesis. *J Dent Res.* 1981;60:174-81.
- 294.Roberts WE, Nelson CL, Goodacre CJ. Rigid implant anchorage to close a mandibular firstmolar extraction site. *J Clin Orthod.* 1994;28:6993-704.
- 295.Roberts WE, Smith RK, Zilberman Y, Mozsary PG, Smith RS. Osseous adaptation to continuous loading of rigid endosseous implants. *Am J Orthod.* 1984;86:95-111.
- 296.Roberts WE, Turley PK, Brezniak N, Fielder PJ. Implants: Bone physiology and metabolism. *J Calif Dent Assoc.* 1987;15:54-61.
- 297.Rock WP, Wilson HJ. The effect of bracket type and ligation method upon forces exerted by orthodontic archwires. *Br J Orthod.* 1989;16:213-217.
- 298.Romanos GE, Toh CG, Siar CH, Swaminathan D. Histologic and histomorphometric evaluation of peri-implant bone subjected to immediate loading: an experimental study with *Macaca fascicularis*. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2002;17:44-51.
- 299.Rotzetter PA, Le Liboux A, Pichard E, Cimasoni G. Kinetics of spiramycin/metronidazole (Rodogyl®) in human gingival crevicular fluid, saliva and blood. *J Clin Periodontol.* 1994; 21:595-600.
- 300.Rugg-Gunn AJ, Macgregor ID. A survey of toothbrushing behaviour in children and young adults. *J Periodontal Res.* 1978;13:382-9.
- 301.Ryan ME, Golub LM. Modulation of matrix metalloproteinase activities in periodontitis as a treatment strategy. *Periodontal 2000.* 2000;24:226-38.
- 302.Ryan ME, Ramamurthy S, Golub LM. Matrix metalloproteinases and their inhibition in periodontal treatment. *Curr Opin Periodontal.* 1996;3:85-96.
- 303.Sakellari D, Goodson JM, Socransky SS, Kolokotronis A, Konstantinidis A. Concentration of 3 tetracyclines in plasma, gingival crevice fluid and saliva. *J Clin Periodontol.* 2000;27:53-60.
- 304.Sakin Ç. Ortodontik ankraj amacıyla kullanılan mini vidaların farklı yükleme zamanlarındaki stabiliteilerinin değerlendirilmesi. Doktora tezi, Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kayseri 2012.
- 305.Salcetti JM, Moriarty JD, Cooper LF, Smith FW, Collins JG, Socransky SS, Offenbacher S. The clinical, microbial, and host response characteristics of the failing implant. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1997;12:32-42.
- 306.Samuels RH, Pender N, Last KS. The effects of orthodontic tooth movement on glycosaminoglycan components of gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol.* 1993b;20:371-7.
- 307.Samuels RH, Rudge SJ, Mair LH. A comparison of the rate of space closure using Ni-Ti spring and elastic module: A clinical study, *Am J Orthod.* 1993a;103:464-7.
- 308.Sander FG. Biomechanical investigation of the hybrid retraction spring. *J Orofac Orthop* 2000; 61: 341- 51.
- 309.Sarı E, Uçar C. Interleukin 1 β levels around microscrew implants during orthodontic tooth movement. *Angle Orthod.* 2007;77:1073-8.
- 310.Sarul M, Minch L, Park HS, Antoszewska-Smith J. Effect of the length of orthodontic mini-screw implants on their long-term stability: A prospective study. *Angle Orthod.* 2014; Apr 21.
- 311.Schnelle MA, Beck FM, Jaynes RM, Huja SS. A radiographic evaluation of the availability of bone for placement of miniscrews. *Angle Orthod.* 2004;74:832-837.
- 312.Schoppe RJ. An Analysis of second premolar extraction procedures. *Angle Orthod.* 1964;34:292-302.
- 313.Schwarz AM. Tissue changes incident to orthodontic tooth movement. *Int J Orthod.* 1932;18:331-352.
- 314.Serra E, Perinetti G, D'Attilio M, Cordella C, Paolantonio M, Festa F, Spoto G. Lactate dehydrogenase activity in gingival crevicular fluid during orthodontic treatment. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2003;124:206-11.

- 315.Serra G, Morais LS, Elias CN, Meyers MA, Andrade L, Müller CA, Müller M. Sequential bone healing of immediately loaded mini-implants: histomorphometric and fluorescence analysis. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2010;137:80-90.
316. Severino VO, Napimoga MH, de Lima Pereira SA. Expression of IL-6, IL-10, IL-17 and IL-8 in the peri-implant crevicular fluid of patients with peri-implantitis. *Arch Oral Biol.* 2011;56:823-8.
- 317.Seymour GJ, Gemmell E. Cytokines in periodontal disease: where to from here? *Acta Odontol Scand.* 2001;59:167-73.
- 318.Shaama FA. An in vitro comparison of implant materials, cell attachment, cytokine and osteocalcin production. *West Indian Medical Journal.* 2005;54:250-6.
- 319.Sia S, Koga Y, Yoshida N. Determining the center of resistance of maxillary anterior teeth subjected to retraction forces in sliding mechanics. *Angle Orthod.* 2007;77:999-1003.
- 320.Silness P, Loe H. Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand.* 1964;22:121-35.
- 321.Smith RJ, Burstone CJ. Mechanics of tooth movement. *Am J Orthod.* 1984;85:294-307.
- 322.Sonis AL, Van der Plas E, Gianelly A. A comparison of elastomeric auxiliaries versus elastic tread a premolar extraction site closure: An in vivo study. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 1986;89:73-8.
- 323.Sonis AL. Comparison of NiTi coil springs vs. elastics in canine retraction. *J Clin Orthod.* 1994;28:293-5.
324. Sorsa T, Mäntylä P, Rönkä H, Kallio P, Kallis GB, Lundqvist C, Kinane DF, Salo T, Golub LM, Teronen O, Tikanoja S. Scientific basis of a matrix metalloproteinase-8 specific chair-side test for monitoring periodontal and peri-implant health and disease. *Ann N Y Acad Sci.* 1999;878:130-40.
- 325.Staggers J, Germane N. Clinical considerations in use of retraction mechanics. *J Clin Orthod.* 1991;25:364-9.
- 326.Stoller NH, Karras DC, Johnson LR. Reliability of crevicular fluid measurements taken in the presence of supragingival plaque. *J Periodontol.* 1990;61:670-3.
- 327.Storey, E. The nature of tooth movement. *Am. J. Orthod.* 1973;63:292-314.
- 328.Stoycheva MS, Murdjeva MA. Correlation between serum levels of interleukin 1- β , interleukin 1- α , interleukin-6, interleukin 10, interleukin 12, tumor necrosis factor α and interferon γ with some clinical and laboratory parameters in patients with salmonellosis. *Biotechnol Equip.* 2005;19:143-6.
- 329.Sugiyama Y, Yamaguchi M, Kanekawa M, Yoshii M, Nozoe T, Nogimura A, Kasai K. The level of cathepsin B in gingival crevicular fluid during human orthodontic tooth movement. *Eur J Orthod.* 2003;25:71-6.
- 330.Suppipat N, Suppipat N. Evaluation of an electronic device for gingival fluid quantitation. *J Periodontol.* 1977;48:388-94.
331. Surlin P, Rauten AM, Mogoantă L, Siloși I, Oprea B, Pirici D. Correlations between the gingival crevicular fluid MMP8 levels and gingival overgrowth in patients with fixed orthodontic devices. *Rom J Morphol Embryol.* 2010;51:515-9.
- 332.Takahashi I, Nishimura M, Onodera K, Bae JW, Mitani H, Okazaki M, Sasano Y, Mitani H. Expression of MMP-8 and MMP-13 genes in the periodontal ligament during tooth movement in rats. *J Dent Res.* 2003;82:646-51.
- 333.Takano-Yamamoto T, Miyawaki S, Koyama I. Can implant orthodontics change the conventional orthodontic treatment? *Dental Diamond.* 2002;27:26-47.
- 334.Teronen O, Konttinen YT, Lindqvist C, Salo T, Ingman T, Lauhio A, Ding Y, Santavirta S, Sorsa T. Human neutrophil collagenase MMP-8 in peri-implant sulcus fluid and its inhibition by clodronate. *J Dent Research.* 1997;76:1529-37.
- 335.Tervahartiala T, Pirila E, Ceponis A, Maisi P, Salo T, Tuter G, Kallio P, Törnwall J, Srinivas R, Konttinen YT, Sorsa T. The in vivo expression of the collagenolytic matrix metalloproteinases (MMP-2, -8, -13, and -14) and matrilysin (MMP-7) in adult and localized juvenile periodontitis. *J Dent Res.* 2000;79:1969-77.
- 336.Tezel A, Orbak R, Canakci V. The effect of right or left-handedness on oral hygiene. *Int J Neurosci.* 2001;109:1-9.
- 337.Thilander B, Rygh P, Kaare R. Tissue Reactions in Orthodontics. In: Thomas M.Grabner, Vanarsdall RL, Orthodontics: Current Principles and Techniques. St. Louis Mosby, Inc. 2000;117-91.

- 338.Thiruvengkatachari B, Ammayappan P, Kandaswamy R. Comparison of rate of canine retraction with conventional molar anchorage and titanium implant anchorage. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2008;134:30-5.
- 339.Thiruvengkatachari B, Pavithranand A, Rajasigamani K, Kyung HM. Comparison and measurement of the amount of anchorage loss of the molars with and without the use of implant anchorage during canine retraction. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2006;129:551-4.
- 340.Tominaga JY, Tanaka M, Koga Y, Gonzales C, Kobayashi M, Yoshida N. Optimal loading conditions for controlled movement of anterior teeth in sliding mechanics. *Angle Orthod.* 2009;79:1102-7.
- 341.Topçuoğlu T. Ortodontik ankraj amacıyla kullanılan 4 farklı marka mini vidanın stabilitelerinin deneysel olarak incelenmesi ve karşılaştırılması. Doktora Tezi, CÜ Diş Hek Fak, Sivas 2010.
- 342.Tosun Y. Sabit Ortodontik Apareylerin Biyomekanik Prensipleri. Ege Üniversitesi Basımevi . İzmir. 1999;1-82.
- 343.Trossello VK, Gianelly AA. Orthodontic treatment and periodontal status. *J Periodontol.* 1979;50:665-71.
- 344.Tseng YC, Hsieh CH, Chen CH, Shen YS, Huang IY, Chen CM. The application of mini-implants for orthodontic anchorage. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2006;35:704-7.
- 345.Tseng YC, Hsieh CH, Chen CH, Shen YS, Huang IY, Chen CM. The application of mini-implants for orthodontic anchorage. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2006;35:704-7.
- 346.Tuncer BB, Ozmeric N, Tuncer C, Teoman I, Cakilci B, Yucel A, Alpar R, Balos K. Levels of interleukin-8 during tooth movement. *Angle Orthod.* 2005;75:631-6.
- 347.Uematsu S, Mogi M, Deguchi T. Interleukin IL-1 beta, IL-6, tumor necrosis factor-alpha, epidermal growth factor, and beta 2-microglobulin levels are elevated in gingival crevicular fluid during human orthodontic tooth movement. *J Dent Res.* 1996;75:562-7.
- 348.Uitto VJ, Airola K, Vaalamo M, Johansson N, Putnins EE, Firth JD, Salonen J, Lopez-Otin C, Saarialho-Kere U, Kahari VM. Collagenase-3 (matrix metalloproteinase-13) expression is induced in oral mucosal epithelium during chronic inflammation. *Am J Pathol.* 1998;152:1489-99.
- 349.Uitto VJ, Overall CM, McCulloch C. Proteolytic host cell enzymes in gingival crevice fluid. *Periodontal 2000.* 2003;31:77-104.
- 350.Umemori M, Sugawara J, Mitani H, Nagasaka H, Kawamura H. Skeletal anchorage system for open-bite correction. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1999;115:166-74.
- 351.Uribe R, Penarrocha M, Sanchis JM, Garcí'a O. Marginal peri-implantitis due to occlusal overload. A case report. *Med Oral.* 2004;9:160-2.
- 352.Ustün K, Alptekin NO. The effect of tobacco smoking on gingival crevicular fluid volume. *Eur J Dent.* 2007;1:236-9.
- 353.Ülgen M. Ortodonti, Anomaliler, Sefalometri, Etiyoloji, Büyüme ve Gelişim, Tanı. 7. Baskı. Ankara Üniv Yayınları, Ankara, 2006.
- 354.Ülgen M: Ortodontik Tedavi Prensipleri. 4. Baskı. İstanbul Üniv Diş Hek Fak, İstanbul, 1993.
355. Van Gastel J, Teughels W, Quirynen M, Struyf S, Van Damme J, Coucke W, Carels C. Longitudinal changes in gingival crevicular fluid after placement of fixed orthodontic appliances. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2011;139:735-44.
- 356.Van Leeuwen EJ, Kuijpers-Jagtman AM, Von den Hoff JW, Wagener FA, Maltha JC. Rate of orthodontic tooth movement after changing the force magnitude: an experimental study in beagle dogs. *Orthod Craniofac Res.* 2010;13:238-45.
- 357.Vandevska-Radunovic V, Kvinnsland S, Kvinnsland IH. Effect of experimental tooth movement on nerve fibres immunoreactive to calcitonin gene-related peptide, protein gene product 9.5, and blood vessel density and distribution in rats. *Eur J Orthod.* 1997;19:517-29.
- 358.Venza I, Visalli M, Cucinotta M, De Grazia G, Teti D, Venza M. Proinflammatory gene expression at chronic periodontitis and peri-implantitis sites in patients with or without type 2 diabetes. *J Periodontol.* 2010;81:99-108.
- 359.von Fraunhofer FA, Bonds PW, Johnson BE. Force generation by orthodontic coil springs. *Angle Orthod.* 1993;63:145-8.
- 360.Waddington RJ, Embery G. Proteoglycans and orthodontic tooth movement. *J Orthod.* 2001;28:281-90.
- 361.Wang YC, Liou EJ. Comparison of the loading behavior of self-drilling and predrilled miniscrews throughout orthodontic loading. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2008;133:38-43.
- 362.Wang Z, Zhao Z, Xue J, Song J, Deng F, Yang P. Pull out strength of miniscrews placed in anterior mandibles of adult and adolescent dogs: A microcomputed tomographic analysis. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2010;137:100-7.

363. Wehrbein H, Diedrich P. Endosseous titanium implants during and after orthodontic load--an experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res.* 1993;4:76-82.
364. Wilmes B, Ottenstreuer S, Su YY, Drescher D. Impact of implant design on primary stability of orthodontic mini-implants. *J Orofac Orthop.* 2008;69:42-50.
365. Wilmes B, Rademacher C, Olthoff G, Drescher D. Parameters affecting primary stability of orthodontic mini-implants. *J Orofac Orthop.* 2006;67:162-74.
366. Wilmes B, Su YY, Drescher D. Insertion angle impact on primary stability of orthodontic mini-implants. *Angle Orthod.* 2008;78:1065-70.
367. Wu J, Bai Y, Wang B. Biomechanical and histomorphometric characterizations of osseointegration during mini-screw healing in rabbit tibiae. *Angle Orthod.* 2009;79:558-63.
368. Xu L, Yu Z, Lee HM, Wolff MS, Golub LM, Sorsa T, Kuula H. Characteristics of collagenase-2 from gingival crevicular fluid and peri-implant sulcular fluid in periodontitis and peri-implantitis patients: pilot study. *Acta Odontol Scand.* 2008;66:219-24.
369. Yamada K, Kurodab S, Deguchib T, Yamamoto T, Yamashiro T. Distal movement of maxillary molars using miniscrew anchorage in the buccal interradicular region. *Angle Orthod.* 2009;79:78-84.
370. Yamalik N, Caglayan F, Kilinc K, Kilinc A, Tumer C. The importance of data presentation regarding gingival crevicular fluid myeloperoxidase and elastase-like activity in periodontal disease and health status. *J Periodontol.* 2000;71:460-7.
371. Zachrisson BU. Cause and prevention of injuries to teeth and supporting structures during orthodontic treatment. *Am J Orthod.* 1976;69:285-300.
372. Zhao L, Xu Z, Yang Z, Wei X, Tang T, Zhao Z. Orthodontic mini-implant stability in different healing times before loading: A microscopic computerized tomographic and biomechanical analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009;108:196-202.
373. Zitzmann NU, Berglundh T. Definition and prevalence of peri-implant diseases. *J Clin Periodontol.* 2008;35:286-91.
374. Zix J, Hug S, Kessler-Liechti G, Mericske-Stern R. Measurement of dental implant stability by resonance frequency analysis and damping capacity assessment: comparison of both techniques in a clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2008;23:525-30.
375. Zou DR, Zhu H, Qu XH. Detection and measurement of interleukin-8 in peri-implant crevicular fluid. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* 2005;23:292-4.
376. Zwemer TJ. Boucher's Clinical Dental Terminology. St. Louis. Mosby, Inc. 1993.

9. EKLER

EK-A. Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi Klinik Etik Kurulu Kararı.

EK-B. Etik Kurul Onaylı Bilgilendirilmiş Gönüllü Onayı Formu.

EK-A. Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi Klinik Etik Kurulu Kararı

	T.C. SELÇUK ÜNİVERSİTESİ SELÇUKLU İLAÇ DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
SAYI : B.30.2.SEL.0.28.00.00/130-37		23.03.2012
KONU :		
Sayın: Yrd. Doç. Dr. Zehra İLERİ (Ortodonti AD Öğretim Üyesi)		
15.03.2012 tarihli "Ortodontik Tedavi Sırasında Erken Ve Geç Yükleme Yapılan Mini Vidaların Etrafındaki İnterlökin 8 ve Matriksmetalloproteinaz 8 Seviyelerinin Stabilite Açısından Değerlendirilmesi; kurulun konu ile ilgili 2012/15 sayılı kararı ekte sunulmuştur.		
Bilgilerinize rica ederim.		
Doç.Dr. Doç.Dr. Murat AYAZ Başkan V		
Adres: S.Ü. Selçuklu Tıp Fakültesi Dekanlığı Alaaddin Keykubad kampüsü 42079 – Selçuklu / KONYA Tel: (0332) 241 21 81 , Faks: (0332) 241 21 84 , Elektronik Posta : stip@selcuk.edu.tr Web Adresi: www.stip.selcuk.edu.tr , Bilgi için :Dekanlık Tel : 241 00 41 / 1089		

S.Ü. SELÇUKLU İLAÇ DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI	15.03.2012		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	☐		
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	HASTA KARTI/GÖNÜLLÜKLERİ	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
DİĞER:	☐			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2012/15	Tarih: 22.03.2012		
	Yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup araştırma projenizin kabulüne, BAP desteği alındıktan sonra protokolün dosyaya ilave edilmek üzere Etik Kurul sekreteryasına teslim edilmesine oy birliği ile karar verildi.			

S.Ü.SELÇUKLU İLAÇ DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU

ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Doç.Dr. Murat AYAZ Bşk. Vkl.

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza
Doç.Dr.H.Serdar GERGERLIOĞLU	Fizyoloji	S.Ü.Selçuklu Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	İzinli
Doç.Dr.Murat AYAZ	Biyofizik	S.Ü.Selçuklu Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Yahya PAKSOY	Radyoloji	S.Ü.Selçuklu Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr.Yaşar ŞEN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	S.Ü.Selçuklu Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr.Şansal GEDİK	Göz Hastalıkları	S.Ü.Selçuklu Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr.Sema YILMAZ	İç Hastalıkları	S.Ü.Selçuklu Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr.Gölsün YILDIRIM	Ağız Diş Çene Hastalıkları Cerrahisi	Diş hekimliği Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr.Ahmet AK	Acil Tıp	S.Ü.Selçuklu Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yrd.Doç.Dr.Ö. Faruk ERKOÇAK	Ortopedi ve Travmatoloji	S.Ü.Selçuklu Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yrd.Doç.Dr.K.Macit HİSAR	Halk Sağlığı	S.Ü.Selçuklu Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

EK-B. Etik Kurul Onaylı Bilgilendirilmiş Gönüllü Onayı Formu

KLİNİK VEYA DENEYSEL ÇALIŞMAYA KATILMAK İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAYI FORMU

Siz veya çocuğunuzun Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi tarafından yürütülen bu çalışmaya katılmasını arzu ediyoruz. Aşağıda bu çalışma ile ilgili bazı bilgiler bulacaksınız. Bu bilgiler size veya çocuğunuza çalışmaya katılımda kolaylık sağlanması ve konunun öneminin açıkça anlaşılabilmesi için düzenlenmiştir.

Çalışmamızdaki hastaların (tüm hastalara rutin olarak uygulandığı gibi), tedavi öncesi film, fotoğraf ve ölçüleri alınıp tedavi planı açısından değerlendirilmeleri yapılacaktır. Tedavi için diş çekimine karar verilen Sınıf II diş bozukluğuna sahip hastalarda 2 tür tedavi çeşidi mevcuttur. Birincisi; ağız dışından uygulanan ve Maksimum düzeyde hasta uyumu gerektiren headgear apareyidir ve kullanımı hastaların sosyal yaşantısı açısından biraz sıkıntılıdır. İkinci yöntem ise ağız içerisinden 2 adet mini vida uygulanmasıdır ki hiçbir şekilde hasta uyumu gerektirmez ve hastaların sosyal yaşantısını etkilemez. Çalışmamıza, tedavi için diş çekilmesine karar verilen ve ağız dışından uygulanan headgear apareyini kullanmak istemeyen, buna alternatif olarak mini vida uygulanacak olan hastalar dahil edilecektir.

Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalara uygun boydaki mini vidalar sağ ve sol tarafa aynı anda, ikinci küçük azı ve birinci büyük azı dişleri arasına, yanağa bakan kısımdaki kemik içerisine, lokal anestezi altında, maksimum 10 dakikalık kısa bir işlemle yerleştirilecektir. Sonrasında gerekli olan dişler yine lokal anestezi altında çekilecektir. Diş hekimliğinde rutin olarak uygulanan anestezi işlemi ve ortodontide son zamanlarda rutin olarak kullanılmaya başlanan vida sistemlerinde herhangi bir problemin ortaya çıkma olasılığı olmakla birlikte, hastayı tehlikeye sokacak bir durum söz konusu değildir. Yapılacak olan işlemler kliniğimizde rutin olarak kullanılmaktadır.

Çalışmanın yürütücüsü Yrd.Doç.Dr. Zehra İLERİ ve yardımcı yürütücü Dt. Nejla İLHAN'dır. İlgili kişilere 0 332 223 11 74 numaralı telefonla ulaşabilirsiniz. Çalışmaya katılacak bireylerin çalışma kapsamında kalacağı süre 3-5 aydır. Bu süre

sonunda hastaların aktif diş teli tedavileri devam edecektir. Bu araştırmada rutin olarak, tedavi olan her hastada olduğu gibi tedavi başında, vida yerleştirildikten sonra ve dişler geriye alındıktan sonra olmak üzere toplam 3 kez diş ve çene bölgelerinin önden ve yandan röntgen filmleri (panaromik, sefalometrik ve anteroposterior), ağız içi ve ağız dışı klinik fotoğraflar, dişlerin ölçü ve alçı modellerini elde etme işlemleri uygulanacaktır. Ayrıca hastalardan çalışma süresince 4 defa olmak üzere, herhangi bir ağrı ya da rahatsızlık yaratmadan küçük bir kağıt strip kullanılarak üst ve alt köpek dişlerinden ve vidanın etrafından dişeti oluğu sıvısı (DOS) alınacaktır.

Çalışmada elde edilecek filmlerin doğum ve üreme ile ilgili olarak olası riskleri bulunmaktadır. Olası risklerden dolayı bu durumda olan bireyler çalışma kapsamı dışında tutulacaklardır.

Araştırmamızda kan örneği alınmayacak ve herhangi bir ilaç kullandırılmayacaktır.

Araştırma kapsamındaki bireylerin özel hayatını korumak amacıyla kod, güvenlik numarası vb. yöntemler uygulanacaktır. Hastalardan alınan bütün kayıtlar araştırma yürütücüsü tarafından toplu halde tutulacak ve saklanacaktır. Bütün tel tedavisi işlemleri bittikten sonra kayıtlar uygun şekilde arşivlenecektir. Tüm hastaların kişisel bilgileri gizli tutulacaktır. Hastanın doktoru ve hastayı takip ettiği danışmanı tarafından bilgilere ulaşılabilecektir.

Başlangıç kayıtlarının elde edilmesi yaklaşık 3 saat, diğer seanslar ise yaklaşık 30-60 dk'dır. Hastamızın bu tedavi sonrasında devam edecek olan aktif tel tedavi süreci buna dahil değildir.

Bütün kayıtların saklanma süresi en az 5 yıldır. Değerlendirme yapılan bireylerin kendi isteği doğrultusunda çalışma kapsamı dışında kalabilme hakkı vardır. Böyle bir karar Diş Hekimliği Fakültesi'nin tedavi hizmetlerinden yararlanmanızı etkilemeyecektir. Çalışma grubuna dahil olan hastaların zaten tel tedavisi ihtiyaçları mevcuttur.

Verilen randevu tarihlerinde kontrole gelmeyen, tüm uyarılara rağmen ağız temizliğine dikkat etmeyen ve uyum göstermeyen bireyler araştırma kapsamı dışına çıkarılacaktır. Çalışma kapsamındaki bireyler, eğer yapılacak tedaviye uyum sağlayamayarak çalışma dışına çıkarılırsa diş çapraşıklığı problemlerine göre değerlendirilerek uygun tedavi alternatifleri kendilerine önerilecektir. Ağız hijyeni yetersiz olan, dişeti problemleri ve çürükleri bulunan hastalarda tel tedavisine başlanmamaktadır. Çünkü kötü ağız hijyeni hem tedavinin seyrini etkileyerek tedavi süresini uzatmakta hem de diş çürüklerine hatta diş kayıplarına neden olmaktadır. Tel tedavisine ancak yeterli ağız hijyeni sağlandıktan, dişetleri sağlığına kavuştuktan ve tüm çürüklerin tedavisi yapıldıktan sonra başlanmaktadır.

Çalışmaya dahil olan bireylerin çalışma ile ilgili soruları en kısa sürede yanıtlanacaktır. Sorular doğrudan araştırma yürütücüsüne ve/veya yardımcı araştırmacılara sorulabilir. Bu konuda gerekirse 0 332 223 11 74 numaralı telefonu kullanabilirsiniz. Yukarıdaki “3” sayfadan oluşan metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Tedavinin başarılı olacağı veya tatminkar sonuç elde edileceği konusunda hiçbir garanti, teminat veya söz verilmedi. Bu koşullar altında **“Ortodontik tedavi sırasında erken ve geç yüklenen mini vidaların oluk sıvısındaki İnterlökin 8 ve Matriks Metalloproteinaz 8 seviyelerinin değerlendirilmesi.”** isimli klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin Adı, Soyadı, İmzası ve Telefonu:

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı Soyadı, Ünvanı: Dt. Nejla İLHAN

Adres: S.Ü Diş Hek. Fak. Ortodonti AD

Tel. 0 332 223 1174

İmza

10. ÖZGEÇMİŞ

1983 tarihinde Karabük'te doğdu. Lise eğitimini Karabük Mustafa Yazıcı Süper Lisesi'nde tamamladıktan sonra, 2002 yılında İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nde eğitim görmeye hak kazandı. 2007 yılında İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'ni bitirerek diş hekimi ünvanını aldı. 2009 yılında Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı'nda doktora eğitimine başladı. Halen aynı bölümde doktora öğrencisi olarak çalışmaktadır. Yabancı dili İngilizcedir.