

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**PERİ-İMLANT VE DİŞETİ OLUK SIVILARINDA
OSTEOKALSİN VE N-TERMİNAL CROSSLİNK TELOPEPTİT
(NTX) SEVİYELERİ VE KLİNİK PARAMETRELERLE
İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

İlknur Pelin YAMALI

UZMANLIK TEZİ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman
Prof. Dr. Mehtikar GÜRSEL

KONYA-2015

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**PERİ-İMLANT VE DİŞETİ OLUK SIVILARINDA
OSTEOKALSİN VE N-TERMİNAL CROSSLİNK TELOPEPTİT
(NTX) SEVİYELERİ VE KLİNİK PARAMETRELERLE
İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

İlknur Pelin YAMALI

UZMANLIK TEZİ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Mehtikar GÜRSEL

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 14102026 proje numarasıyla desteklenmiştir.

KONYA-2015

ii. ÖNSÖZ

Bana olan destek ve güvenlerini her zaman hissettiğim, bu zorlu süreçte maddi ve manevi hiçbir desteği benden esirgemeyen eşim Mert Yamalı, ailem İlknur Yamalı, Nedim Yamalı, Yiğit Yamalı'ya,

Hayatıma anlam, neşe katan kızım Ayşe Naz Yamalı'ya,

Tezimin planlanması ve yürütülmesinde olduğu kadar, uzmanlık eğitimim boyunca benimle tüm bilimsel tecrübesini paylaşan, desteğini benden esirgemeyen, her durumda arkamda duran uzmanlık danışmanım Sayın Prof. Dr. Mihtikar Gürsel'e,

Uzmanlık eğitimim süresince üzerimde emeği geçen çok değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Tamer Ataoğlu, Sayın Prof. Dr. Nilgün Özlem Alptekin, Sayın Prof. Dr. İsmail Marakoğlu, Sayın Prof. Dr. Sema Sezgin Hakkı'ya,

Tezimin istatistik analizlerinde bana yardımcı olan Sayın Kazım Korez'e,

Tezimin planlanması ve uygun hastaların toparlanması konusunda bana yardımcı olan bölümdeki tüm arkadaşlarıma,

Tezimin laboratuvar incelemelerinde bana yardımcı olan Niyazi Dünder'a,

Konya'da bulunduğum her anı güzelleştiren, her zorlukta desteklerini esirgemeyen dostlarım Dt. Safiye Karadeniz ve Dt. Elif İnönü'ye,

Projemizi desteklediği için Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne ;

Tüm içtenliğimle sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

iii. İÇİNDEKİLER

iv. SİMGELER VE KISALTMALAR vi,vii

1.GİRİŞ..... 1

1.1. Periodontal Dokular ve Periodontal Hastalık 1

1.2. Peri-implant Dokular ve Peri-implant Hastalık 2

1.2.1. Peri-implant dokular 2

Dental implantlarda başarı kriterleri 4

1.2.2. Peri-implant Hastalıklar ve Patogenezi 6

1.2.3. Peri-implant Hastalık Tedavisi 7

1.3. Periodontal Hastalık Patogenezi 9

1.3.1. Kollajenin Yıkımı 10

1.3.2. Periodontal Ligamentin Yıkımı 11

1.3.3. Alveoler Kemiğin Yıkımı 11

1.4. Kemiğin Biyokimyasal Belirteçleri 13

1.4.1. Osteonektin 14

1.4.2. Osteokalsin 15

1.4.3. Tip I Kollajenin telopeptitleri 15

2. GEREÇ VE YÖNTEM..... 19

2.1. Çalışma Grubu 19

2.2. Doğal Dişler İçin Klinik Periodontal Değerlendirme 20

2.2.1. Sondlama Cep Derinliği (SCD) 20

2.2.2. Plak İndeksi (Pİ) 20

2.2.3. Gingival İndeks (Gİ) 21

2.2.4. Kanama İndeksi (Kİ) 21

2.2.5. Periodontal Teşhis 21

2.3. İmplantlar İçin Klinik Değerlendirme 22

2.3.1. Sondlama Cep Derinliği (SCD) 22

2.3.2. Modifiye Plak İndeksi (mPİ) 22

2.3.3. Modifiye Gingival İndeks (mGİ) 22

2.3.4. Sulkus Kanama İndeksi (SKİ) 23

2.4. Biyokimyasal Değerlendirme 23

2.4.1. Dişeti ve Peri-implant Oluk Sıvısı Örneklerinin Elde Edilmesi.....	23
2.4.2. Oluk Sıvılarında Osteokalsin Seviyelerinin Belirlenmesi	24
2.4.3. Oluk Sıvılarında Ntx Seviyelerinin Belirlenmesi	26
2.5. İstatistiksel Analiz	27
3.BULGULAR	29
3.1. İstatistiksel Bulgular	29
3.2. Klinik ve Biyokimyasal Parametrelerin Korelasyonu	38
4.TARTIŞMA	40
4.1. Klinik Bulgular	40
4.2. Biyokimyasal Bulgular	42
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	48
6. KAYNAKLAR	50
7. EKLER.....	55
8. ÖZGEÇMİŞ.....	57

İV. SİMGELER VE KISALTMALAR

- μ l: Mikrolitre
 β -NAH: β -N-asetil hexosaminidaz
Gİ: Örnekleme Alanı Gingival İndeksi
Pİ: Örnekleme Alanı Plak İndeksi
SCD: Örnekleme Alanı Sondlama Cep Derinliği
BMP: Kemik Morfojenik Protein
D_{kp}: Kronik periodontitisli Diş
D_s: Sağlıklı Diş
DOS: Dişeti Oluşu Sıvısı
ELISA: *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*
Gİ: Gingival İndeks
HGF: Hepatosit Büyüme Faktörü
IFN- α : İnterferon alfa
IF- γ : İnterferon gama
Ig A: İmmünglobülin A
Ig E: İmmünglobülin E
IGF: İnsülin Büyüme Faktörü
Ig G: İmmünglobülin G
Ig M: İmmünglobülin M
IL-1: İnterlökin 1
IL-1 α : İnterlökin 1 alfa
IL-1 β : İnterlökin 1 beta
IL-1ra: İnterlökin 1 reseptör antagonisti
IL-2: İnterlökin 2
IL-6: İnterlökin 6
IL-4: İnterlökin 4
IL-10: İnterlökin 10
İ_s: Sağlıklı İmplant
İ_{p-i}: Peri-implantitisli implant
Kİ: Kanama İndeksi

Kons.: Konsantrasyon
mGİ: Modifiye Gingival İndeks
MMP: Matriks Metalloproteinaz
mPİ: Modifiye Plak İndeksi
Ntx: N-terminal çapraz bağlı Tip-1 kollajen telopeptidi
OC: Osteokalsin
ORT: Ortalama
PAF: Trombosit Aktive Edici Faktör
PDGF: Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
PG: Prostaglandin
PGE₂: Prostaglandin E₂
Pİ: Plak İndeksi
PİOS: Peri-implant Oluk Sıvısı
SCD: Sondlama Cep Derinliği
SS: Standart sapma
TGF- β : Transforme edici büyüme faktör beta (*Transforming Growth Factor Beta*)
TIMP: Matriks metalloproteinazların doku inhibitörü
TNF- α : Tümör nekroz faktör alfa
VEGF: Vasküler Endotel Büyüme Faktörü

ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

PERİ-İMLANT VE DİŞETİ OLUK SIVILARINDA OSTEOKALSİN VE N-TERMİNAL CROSSLİNK TELOPEPTİT (NTX) SEVİYELERİ VE KLİNİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

Dt. İlknur Pelin YAMALI

Periodontoloji Anabilim Dalı

UZMANLIK TEZİ / KONYA-2015

Bu çalışmada farklı periodontal durumlardaki bireylerde diş ve implant oluk sıvılarındaki osteokalsin ve Ntx seviyelerinin periodontal tedavi olmaksızın incelenmesi ve klinik parametreler ile ilişkisinin belirlenmesi amaçlandı.

Kırk diş ve kırk implant olmak üzere toplam 80 bireyin diş ve implantları değerlendirildi. Diş ve implant gruplarındaki bireyler kendi içerisinde 20 sağlıklı, 20 kronik periodontitisli, 20 sağlıklı implant ve 20 peri-implantitisli olmak üzere ikiye ayrıldı. DOS örnekleme bireylerin ağız içi muayenesi yapıldıktan kırk sekiz saat sonra alındı. Dişeti oluğu sıvısı OC ve Ntx seviyeleri total ve konsantrasyon ELISA ile değerlendirildi. Klinik parametreler ile ilişkisi değerlendirildi.

Yapılan istatistiksel analizler sonucunda tüm hasta gruplarında OC, Ntx total ve konsantrasyon için bulunan değerler arası farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Klinik parametreler açısından beklenildiği üzere; hasta gruplarında sağlıklı gruplara göre Pİ, Gİ, SK, SCD istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$). Klinik parametreler ile biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyona bakıldığında klinik parametreler ile Ntx^{total}, Oc^{total} değerleri arasında negatif zayıf ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Biyokimyasal parametrelerin total ve konsantrasyon değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı pozitif kuvvetli bir ilişki mevcuttur ($p<0.01$).

Kemik metabolizmasındaki yapım yıkım sürecinde aktif rol oynayan OC ve Ntx için yapılan önceki çalışmalarda OC ve Ntx'in lokal kemik yıkımının belirteci olabileceği düşünülmüş olsa da bizim çalışmamız bu bulguları desteklememektedir. Bu konu ile ilgili iyi tasarlanmış periodontal tedavi öncesi sonrası kontrolleri kapsayan longitudinal klinik yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Dişeti oluk sıvısı, Ntx, Osteokalsin.

SUMMARY

THE EVALUATION OF RELATIONSHIP BETWEEN GINGIVAL CREVICULAR FLUID AND PERI-IMPLANT CREVICULAR FLUID LEVEL OF OSTEOCALCIN AND N-TERMINAL CROSSLINKED TELOPEPTIDE (NTX) AND CLINICAL PARAMETERS

Dt. İlknur Pelin Yamalı

Department of Periodontology

Expertise Thesis/KONYA 2015

The aim of this cross-sectional study was to analyze the levels of osteocalcin and crosslinked N-terminal telopeptide (Ntx) of bone metabolism in peri-implant crevicular fluid (PICF) and gingival crevicular fluid (GCF) from individuals in different periodontal health conditions.

Eighty individuals; 20 individuals with healthy implants, 20 individuals with peri-implantitis, 20 healthy individuals and 20 individuals with chronic periodontitis were enrolled. Probing depth, plaque index, gingival index and papillary bleeding index were recorded. After fortyeight hours, PICF and GCF samples were taken from oral examined individuals. Osteocalcin, and Ntx levels were analyzed by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The relationship between clinical parameters were evaluated.

According to statistical result of our study; there was no significant difference between the total and concentration of OC and Ntx ($p>0.05$). As expected, in terms of clinical parameters in study group compared to healthy subjects were significantly higher. Given the correlation between biochemical and clinical parameters Ntx^{total} and Oc^{total} value were weak negative correlation between the clinical parameters ($p<0.05$). There is a significant strong positive correlation was found between concentration and total value of biochemical parameters ($p<0.01$).

In previous studies of Ntx and OC, which play an active role in the construction of the destruction of bone metabolism process, Ntx and OC thought to be markers of local bone resorption. However our study didn't support this finding. Additional well-designed randomized clinical trials are needed to confirm this finding.

Keywords: Cross-linked N-terminal telopeptid (Ntx), Gingival crevicular fluids, Osteocalcin.

1.GİRİŞ

1.1. Periodontal Dokular ve Periodontal Hastalık

Periodonsiyum, sırası ile dıştan içe doğru dişeti, periodontal ligament, sement, alveoler kemikten oluşan dokuların bütünüdür. Periodonsiyumda meydana gelen hastalıklar periodontal hastalık olarak tanımlanmaktadır (Lindhe ve ark 2009). Dişetinde gelişen enflamasyon ile başlayan periodontal hastalık, periodontal ligament ve alveol kemiğe ilerleyerek dişin destek dokularının yıkımına sebep olur. Böylelikle sağlıklı periodonsiyum, hastalığın gelişimini takiben meydana gelen doku bütünlüğündeki bozulmalar ile mevcut klinik özelliklerini kaybeder. Dişetinde renk, kıvam, şekil ve yüzey özelliklerinde değişimler, sondlamada kanama, kollajen fibrillerindeki yıkım, kök yüzeyinde ataçman kaybı, sulkus epitelinin apikale migrasyonu ve periodontal cep formasyonu görülür. Hastalık tedavi edilmez ise dişlerde mobilite, migrasyon ve ilerleyen dönemlerde ise diş kayıpları görülebilir (Offenbacher 1996). Diş kayıplarıyla sonuçlanabilen ilerlemiş periodontal hastalığa periodontitis denir (Flemmig 1999). Periodontal hastalık, patojen mikroorganizmalar, konak cevabı, çevresel ve sistemik faktörler gibi birçok etkenin dahil olduğu multifaktöriyel kronik inflamatuvar bir hastalıktır.

Periodontal hastalık etiolojisinde birçok etken yer almakla birlikte, hastalık patogenezi başlatan etkenin bakteriyel biyofilm olduğu görülmektedir. Konak-bakteri etkileşimiyle tetiklenen immün mekanizmalar hastalığın ilerlemesinde ve şiddetinde önemli rol oynar (Okada ve Murakami 1998). Konak cevabının çok fazla olması veya yetersiz olması lokal doku yıkımının sebebidir. Periodontal hastalıklar günümüzde Dünya Sağlık Örgütü'nün raporlarında tüm toplumlarda görülen en yaygın hastalık olarak tanımlanmaktadır (Petersen 2003).

Periodonsiyumun en yaygın görülen ve araştırılan hastalıkları plağa bağlı gingivitis ve kronik periodontitis (KP) gibi iltihabi yapıya sahip kronik durumlardır (Tatakis ve Trombelli 2004). Gingivitis ve periodontitisteki bakteriyel flora oldukça kompleksdir. Araştırmalar KP'te 6-12 bakteri türünün etkili olduğunu ortaya koymaktadır. Bunlar putative (varsayılan) periodontal patojen olarak

adlandırılmışlardır (Chapple 1997). Periodontal hastalıklar ile ilgili başlıca bakteriler; *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia*, *Capnocytophaga ochracea*, *Eikenella corrodens*, *Camphylobacter recta*, *Fusobacterium nucleatum* ve *Traponeuma denticola*'dır (Listgarten 1992, Page 1992). Gingivitis ve periodontitis arasında klinik olarak gözlenebilen en belirgin fark doku yıkımının miktarı ve yayılımı ile ilgilidir. Plağa bağlı gingivitiste doku yıkımı geri dönüşümlü olup dişeti dokusu ile sınırlıyken, KP'de geri dönüşümü olmayan doku yıkımı gözlenmektedir (Brown ve Loe 1993). Gingivitis olarak başlayan hastalık tedavi edilmediği takdirde, mikrobiyal dental plaktaki patojen bakterilerin miktar ve patojenik kapasite olarak gelişmesi ve bunlara karşı konağın verdiği cevap sonucu ataşman kaybı ve cep oluşumu ile periodontitise dönüşebilmektedir (Tatakis ve Trombelli 2004). Periodontitisten önce gingivitis oluşumu gözlenmesine rağmen, gingivitis her zaman periodontitis ile sonuçlanmamaktadır (Brown ve Loe 1993). Ayrıca, periodontal hastalığın şiddeti periodontitis tanısı konulmuş bireylerde ağzın her bölgesinde aynı değildir. Bazı bölgeler hastalıktan etkilenmezken, hastalığın aktif olduğu bölgeler klinik ataşman kaybı, yumuşak doku kayıpları ve devam eden kemik kaybı ile karakterizedir (Kunimatsu ve ark 1993). Buna sebep olarak, mikrobiyal dental plağın değişik patojenik potansiyellerinin olması düşünülmektedir.

1.2. Peri-implant Dokular ve Peri-implant Hastalık

1.2.1 Peri-implant Dokular

Kaybedilen dişlerin yerini alacak sabit veya hareketli protezlere desteklik sağlamak amacıyla kemik içine veya üzerine yerleştirilen biyolojik olarak uyumlu biyofonksiyonel apeareyler dental implant olarak tanımlanmaktadır. Günümüzde diş kaybı nedeniyle çiğneme, konuşma ve estetik problemler yaşayan hastalarda; dental implantların kullanımı oldukça artmış, öncelikle düşünülmesi gereken tedavi seçeneği haline gelmiştir. Osseoentegrasyon ilk kez Branemark (Branemark 1959) tarafından kemik ile implant arasındaki direkt temas olarak tanımlanmıştır (Albrektsson ve ark 1981, Albrektsson ve ark 1994). İmplantların yerleştirilmesinden sonra dental implanttan kemiğe devamlı bir kuvvet iletimini ve dağılımını sağlayacak şekilde implant ile kemik dokusunun arada başka hiçbir doku olmaksızın yapısal ve

fonksiyonel olarak birleşmesi “osseointegrasyon” olarak tanımlanmaktadır (Pye ve ark 2009). Osseointegrasyon, endosteal implantların başarısının en önemli kriterini oluşturmaktadır. Osseointegrasyonun sağlanmasında 6 önemli faktör bulunmaktadır. Bunlar; implant materyalinin doku uyumluluğu, implant dizaynı, implant yüzeyi, yük iletimi, cerrahi teknik, implant yerleştirilecek kemiğin niteliği şeklinde sıralanabilir. Dental implant ile kemik arasında meydana gelen biyolojik olaylar bireyden bireye farklılıklar gösterebilir ve bu durum hem lokal faktörler hem de genetik durum ile ilişkilendirilebilir. Elde edilen veriler uzun dönem implant başarısızlığında bakteriyel enfeksiyonların önemli rol oynadığını göstermiştir. Yapılan çalışmalarda periodontitis hikayesi, diabet, genetik özellikler, kötü oral hijyen, sigara kullanımı, alkol tüketimi, keratinize dokunun yetersizliği gibi hasta ile ilişkili faktörler ile seçilen implant sistemi ve tipi, implantın yüzey özellikleri, implanta ve çevre dokulara gelen kuvvetler, implant yerleştirilmesi esnasında karşılaşılan durumların peri-implant hastalık için risk faktörü olduğu tespit edilmiştir. Bu risk faktörleri; klinik olarak peri-implant enflamasyondan, yıkımla karakterize olan peri-implantitise ve implant kayıplarıyla sonuçlanan durumların oluşmasına neden olmaktadır (Albouy ve ark. 2009).

İmplantların kemik içine yerleştirilmesi sonrası kemik fraktürü iyileşmesine benzer bir iyileşme görülür. Bu süreçte implanta komşu alanda istenen nitelikte bir iyileşme ortaya çıkması için implantın kemik içinde sıkışmış ve hareketsiz olması gerekmektedir. Yara iyileşmesinin ilk aşamasında; kemik iliği kaynaklı hemorajiyi takiben pıhtı oluşumu görülmekte sonrasında nötrofil ve makrofaj gibi inflamatuvar hücrelerin bölgeye infiltrasyonu ve ortamda mevcut diğer hücrelerden salınan büyüme faktörleri ile pıhtının organizasyonu ve granülasyon dokusu oluşmaktadır. Bu dönemde farklılaşmamış ve olgunlaşmamış bağ dokusu hücrelerinin aktivitesi artarak, implanta komşu olan bölgedeki kemik yapım-yıkım olayları hızlanır. Yoğun bir remodeling aktivitesi görülür. Yaklaşık 2. haftadan sonra implant etrafında kollajen liflerinin düzensiz olarak bulunduğu, mineralizasyonun zayıf olduğu yeni trabeküler kemik oluşumu gözlenmektedir. Birinci ve ikinci aydan sonra kemik mineral içeriğinin daha yüksek olduğu ve daha iyi organize lamellerle kemik oluşumu başlar (Albrektsson ve ark 2003).

Epitel dokusu ve implant yüzeyi arasındaki bağlantı hemidesmosom ve bazal laminadan oluşmaktadır. Yapılan histolojik çalışmalar göstermiştir ki diş ve implant çevresi epitel bağlantısı lamina propriaları arasında fark yoktur. Bağ dokusunun epitele komşu alanındaki kapiller düğümleri de yapısal olarak benzerdir. İmplant çevresindeki dişeti içerisindeki kollajen fibril demetlerinin yönü genellikle komşu dişe ve abutment'a paraleldir. İmplantta dik yönlü olduğu durumlarda dahil olmak üzere bu demetler hiçbir zaman implant yüzeyine gömülü değildir. Dişleri çevreleyen dentogingival ve dentoperiosteal liflere benzerdir ve bu lif demetleri implant çevresini manşet gibi sararlar (Steenberge ve ark. 2006). Peri-implant ve periodontal yumuşak dokular kollajen ve fibronektin gibi diğer bağ dokusu elemanları açısından biyokimyasal olarak herhangi bir farklılık göstermemektedir. Biyo-uyumlu materyallerden yapılan dental implantları çevreleyen implant çevresi dokuların yapısal ve fonksiyonel olarak periodontal dokuları taklit etmeye çalıştığı ve bu anlamda implant çevresi dokularla periodontal dokular arasında bazı benzerlikler olduğu ortaya konmuştur (Lindhe ve Berglundh 1994, Jovanovic 1999). Geçmiş yıllarda yapılan bir çalışmada dişlerin ve implantların farkını diş yüzeyindeki sement varlığının olduğunu bildirmişlerdir (Berglundh ve ark. 1991).

Dental implantlarda başarı kriterleri

Dental implantlar için başarı kriterleri birçok araştırmacı tarafından tarif edilmiştir. Bunların ilklerinden birini 1979'da Schnitman ve Shulman yapmıştır.

- 1- Mobilite 1mm'den az olmalı,
- 2- Radyolojik değerlendirmede radyolüseni olmamalı,
- 3- Kemik kaybı implantın üçte birini geçmemeli,
- 4- Vakaların %75'inde 5 yıl için fonksiyonel hizmet sağlamalı,
- 5- Sürekli ve/veya geri dönüşümsüz ağrı, enfeksiyon, nöropati, parestezi gibi durumlar olmamalıdır (Cochran 1999).

Günümüzde osseointegre implantlar için en çok kabul gören başarı kriterlerinden biri *Albrektsson ve Zarb*'ın 1986'da açıkladığı kriterlerdir.

- 1- Klinik olarak test edildiğinde implantta herhangi bir hareket olmamalıdır,

- 2- İmplantlarda ağrı, hassasiyet, rahatsızlık veya enfeksiyon olmamalıdır,
- 3- Radyografik görüntüde implantların çevresinde herhangi bir radyolüseni olmamalıdır.
- 4- Bir yıllık fonksiyonu takiben her yıl ortalama vertikal kemik kaybı 0.2mm'den fazla olmamalıdır,
- 5- Hastaların beş yıllık takip sonuçlarında başarı oranı en az % 85, 10 yıllık takip sonrası başarı oranı ise en az % 80 olmalıdır.

Daha sonra 1989 yılında Smith ve Zarb bu kriterlere bir madde daha eklemişlerdir;

- 6- İmplant üst yapısının hem fonksiyon hem de estetik açıdan hasta ve doktor için başarılı sonuç elde edilmesine imkan vermesi.

Bunların dışında Cochran (1999) literatürde geçen farklı başarı kriterlerinden bahsetmiştir. Bu kriterler;

- İmplant ağızda kalmalı,
- Devam eden marjinal kemik kaybı olmamalı,
- Marjinal kemik kaybı minimal olmalı,
- Sürekli yumuşak doku komplikasyonları olmamalı,
- Doku kayıpları cerrahi olarak geri getirilebilmeli,
- Sondalama cep derinliği 4-5 mm'i geçmemeli, kemik kaybı 4 mm'den az olmalı,
- İmplantın kırılması gibi mekanik başarısızlıklar olmamalı,
- Kemik kaybı apikal üçlüye ulaşmamalı,
- Standart olmayan radyografiler implant kemik kaybını %50'den az göstermelidir.

1.2.2.Peri-implant Hastalıklar ve Patogenezi

İmplant çevresi dokularda mikrobiyal dental biyofilme bağlı olarak gelişen patolojik değişimlerin de önemli olduğu bilinmektedir ve enflamatuar lezyonlar genel olarak “implant çevresi hastalıklar” olarak kategorize edilmektedir (Jovanovic 1999). Periodontal hastalıkların sınıflaması ile uyumlu olarak peri-implant hastalıklar iki gruba ayrılır. Gingivitise karşılık gelen peri-implant hastalık “mukozitis” olarak tanımlanmaktadır. Mukozitis fonksiyondaki implantı çevreleyen yumuşak dokulardaki geri dönüşümlü enflamatuar reaksiyon olarak ifade edilirken, periodontitise karşılık gelen “peri-implantitis” ; fonksiyondaki implantın etrafındaki destek kemiğin yıkımı ile karakterize enflamatuar bir reaksiyondur. Peri-implant dokular; dental implantların etrafını saran yumuşak doku, peri-implant mukoza olarak adlandırılmaktadır. Klinik olarak sağlıklı peri-implant mukoza pembe renkli ve sıkı kıvamlıdır. Peri-implant mukozitis, implant çevresindeki yumuşak dokuların herhangi bir kemik kaybı olmadan reversible inflammatuar değişiklikleri olarak tanımlanabilir (Albrektsson ve ark. 1994, Dilsiz ve ark 2008). Klinik özellikleri birçok açıdan gingivitise benzer; kızarıklık ve şişlik gibi enflamasyonun klasik belirtilerini içerir. Peri-implant mukozanın morfolojisindeki değişimler, implantın metal kısmının ışık geçirgenliğinin olmaması nedeniyle enflamasyonun görünen belirtilerini maskeleyebilir. Peri-implant mukozitisin teşhisi; sondalamada kanamanın değerlendirilmesi ile yapılmaktadır. Sondalamada kanama; peri-implant mukozitisi ortaya çıkaran iyi bir göstergedir. Peri-implant mukozitisin prevalansı ile ilgili yapılan çalışmalarda prevalansın %24-91 arasında değiştiği bildirilmiştir (Zitzmann ve Berglundh 2008). Peri-implantitis ise, fonksiyondaki osseoentegre olmuş bir implantın çevresindeki dokuları etkileyen destek kemiğin kaybı ile sonuçlanan inflammatuar bir hastalık olarak, ilk kez Avrupa Periodontoloji Workshop’unda tarif edilmiştir (Albrektsson ve ark. 1994, Dilsiz ve ark 2008). Teşhisinde; sondlamada kanama kadar, radyografilerle kemik yıkımının da değerlendirilmesi gerekmektedir. Peri-implantitis başlangıç olarak peri-implant dokuların marjinal kısmını etkiler ve farklı zamanlarda implant stabil ve fonksiyonda kalabilir. Peri-implantitisin semptomları; lezyonun enflamatuar doğasıyla ilişkilidir. Hafif sondalamada kanama kadar mukozada şişlik, hiperemi ve süpürasyon da sıklıkla rastlanan bulgulardır. Bununla birlikte kemik kaybının genellikle krater şeklinde radyografik görünümü vardır.

İmplant uzun süre boyunca stabil kalabilir (Berglundh ve ark.2008). Mombelli ve Lang (1998) tarafından yapılan çalışmalar peri-implantitisin prevalansının bütün implantlar arasında %5 ile %10 arasında değiştiği göstermiştir.

İmplant çevresi ve periodontal dokuların hastalık patogenezi ve patolojisinde benzer mekanizmaların çalıştığı ve implant çevresi hastalıkların teşhisinde periodontal muayene yöntemlerinin kullanılabilirliğini gösteren çeşitli klinik çalışmalar mevcut olsa da (Liljenberg ve ark 1997, Karoussis ve ark 2004); diş ve implantlar çevresindeki arayüzey farklarından dolayı bu yapıların hastalıklarının da farklı seyretmesi, klinik olarak patojen floraya karşı gelişen doku yanıtı periodontal ve peri-implant hastalıklarda farklılık gösterdiğini belirten çalışmalar da mevcuttur (Tözüm ve ark 2006, Oduncuoğlu ve Alaaddinoğlu 2014).

1.2.3 Peri-implant Hastalık Tedavisi

Peri-implant ve periodontal lezyonların tedavi prosedüründe benzerlikler vardır. Aralarındaki en önemli fark ise peri-implant mukozanın altında kalan implant yüzeyinin enstrümantasyonundaki zorluktur. Bu alandaki bir enstrümantasyon, eklentileri yerinden çıkartarak mukoza içerisine girmesine sebep olabilir. Bundan dolayı cerrahi olmayan debridman tekniklerinin mukozal marjinin seviyesinde ve üstündeki eklentiler için uygulanması tavsiye edilir. Bakteriyelel depozit karbon fiber küretler veya plastik küretlerle temizlenmeli, plak implant yüzeyinden polisaj patları ile uzaklaştırılmalıdır. Karbon fiber küretler implant yüzeyine zarar vermezler, keskinleştirilebilirler ve implant yüzeyindeki birikintilerin çoğunu uzaklaştırabilirler. Konvansiyonel çelik küretler ve ultrasonik aletler implant yüzeyini çizeceği için kullanılmamalıdır (Matarasso ve ark 1996). Başlangıç tedavisinden sonra peri-implant dokuların tekrar değerlendirilmesinde kanama görülmemesi ve cep derinliğinin azalmış olması peri-implant lezyonun iyileştiğinin göstergesidir. Diğer yandan sondlamada kanama, süpürasyon ve derin ceplerin varlığı ek tedaviler gerekeceğinin göstergesidir. Cerrahi tedaviler biyofilmi barındıran implant yüzeylerine ulaşmak için bir seçenektir. Cerrahi tedavilerin yapılabilmesi için hastanın ağız bakımının optimum seviyede olması gerekmektedir. Peri-implantitise bağılı kemik defektleri rejeneratif veya rezektif cerrahiler ile tedavi edilebilir. Araştırmalar sistemik antibiyotik

uygulamasının mekanik tedaviye ek olarak kullanılması gerektiğini göstermektedirler. Kalkulus ve plak gibi üzerinde herhangi bir eklentinin bulunmadığı, sağlıklı bir peri-implant dokuyla çevrili, sondlamada kanama ve süpürasyonun olmadığı, sondlama derinliği 3 mm'yi geçmeyen implantlar klinik olarak sağlıklı kabul edilmelidir. Üzerinde plak ve diştaşı bulunan, sondlamada kanama olan, süpürasyon olmayan ve sondlama derinliği 4 mm'yi geçmeyen implantlarda mekanik temizlik uygulanmalıdır. Sondlamada kanama, sondlama derinliği 4-5mm olan, süpürasyon olması ya da olmaması durumunda antiseptik tedavi, mekanik tedaviye ek olarak uygulanır. %0.2'lik klorheksidin gargara veya %0.2'lik klorheksidin jel, etkilenmiş bölgeye uygulanır. Genel olarak iyileşme olduğunu görebilmek için 3-4 haftalık bir süre gereklidir. Sondlama derinliğinin en az 6 mm olduğu, sondlamada kanama ve süpürasyon varlığı durumunda, radyografik olarak görülen kemik kaybı varsa bu tip lezyonlar Gr (-) anaerob periodontopatojen bakteriler içerir. Antibiyotiklerin de içinde olduğu anti-enfektif bir tedavi protokolü, peri-implant cep içerisindeki bakterileri elimine etmek veya azaltmak için uygulanmalıdır. Bu işlem yumuşak doku iyileşmesine izin verecektir. Antiseptik tedavinin son 10 gününde anaerob mikroorganizmalara direkt etkili metranidazol veya ornidazol grubu antibiyotikler uygulanmalıdır. Sistemik antibiyotik uygulamasına alternatif olarak lokal antibiyotik uygulamaları da yapılabilir. Lokal kemik yıkımının genişliğine ve şiddetine bağlı olarak rejeneratif veya rezektif tedaviye karar verilir. Rejeneratif işlemlerin amacı, bariyer membranların kullanılması da dahil, krater şeklinde defektlerde yeni kemik oluşumunun sağlanmasıdır, ancak yeni osseointegrasyon sınırlı olabilir. Rezektif cerrahi müdahalelerin yanında, açıkta bulunan implant yüzeylerinin detoksifikasyonuna yönelik bir çok prosedür tanımlanmıştır. Ancak hangi yöntemin altın standart olduğu hala net değildir. Yüzey detoksifikasyonu sıklıkla implant yüzeyine sitrik asit uygulaması, lazer uygulamaları, mekanik olarak pürüzlü yüzeylerin düzleştirilmesi, biyolojik uyumlu abraziv materyallerle yüzeyin kumlanması (air-flow), serum ile yıkama, çeşitli konsantrasyonlarda hidrojen peroksit uygulamaları şeklinde yapılmaktadır. Bu işlemlerin yapılmasındaki amaç; kontamine olmuş implant yüzeylerinden bakteri ve ürünlerini uzaklaştırarak tekrar osseointegrasyonun sağlanabilmesine imkan vermektir. Rejeneratif tedavilerde esas hedef kaybedilmiş olan dokuların eski sağlıklı haline döndürülmesidir. İmplantın gelen kuvvetlerde ağrı ve implantta mobilite görülmesi osseointegrasyonun kaybedildiği

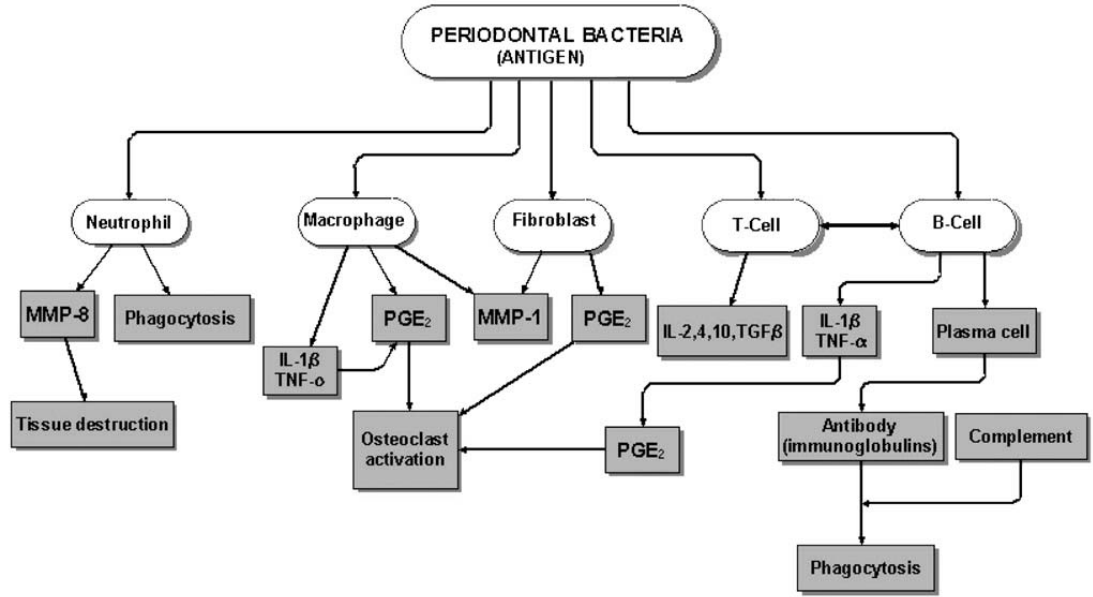
anlamına gelmektedir. Bu durumda implant en kısa sürede çıkarılmalıdır. Bu sayede mevcut alveol kemik korunarak aynı bölgeye yeni bir implant yapılma olanağı tanınmış olur. Rejeneratif tedaviler sadece osseoentegrasyonu devam eden implantlar için bir tedavi seçeneğidir (Berglundh ve Langh 2008).

1.3 Periodontal Hastalık Patogenezi

Periodontal hastalık, plak-biofilm ve konak immun sistemi arasındaki dengenin bozulması, konağın yetersiz veya fazla cevabı üzerine periodontal doku kaybı ile sonuçlanır. Dentisyonun desteği olan alveoler kemiğin yıkımı, periodontal hastalıkta oldukça önemlidir. Terapötik ve koruyucu yaklaşımlarda bu kemik yıkımına yönelik olarak karşımıza çıkmaktadır, bu yüzden periodontitisin tedavisi için yıkım mekanizmasının anlaşılması büyük önem taşımaktadır. (Babür ve Özcan 2010).

Periodontal doku yıkımı birbirini izleyen kısa süreli aktif, uzun süreli pasif dönemlerden oluşmaktadır. Plak birikimi ve monosit aktivasyonu sonrası meydana gelen periodontal doku yıkımı bağlantı epitelinin apikale göçü, periodontal ligamentin ve alveol kemiğinin yıkımı şeklinde ortaya çıkmaktadır (Hirschfeld ve Wasserman 1978, Reynolds ve Meikle 1997). Periodontopatojenler ve bunların ürettiği enzimler, toksinler doğal (nonspesifik) ve adaptif (spesifik) konak savunmasını aktive eder. Oluşan yanıt ile dişeti dokularını bir yandan lokal mikrobiyal etkenlerden koruyarak patojen mikroorganizmaların doku içerisine yayılmasını önlerken diğer yandan çevresindeki hücrelere ve bağ dokusu yapılarına zarar vererek periodontal ligamentin, alveol kemiği ve sement dokusunun yıkımına sebep olmaktadır. Bakteri kaynaklı endotoksinler, nötrofillerin ve bakterilerin salgıladığı enzimler, kompleman aktivasyonu sonucu makrofaj ve lenfositlerden salgılanan sitokinler (IL-1, IFN- α , IFN- γ , TGF- β) keratinositlerin üzerinde proliferatif ve sitotoksik etki oluşturarak hücre hasarına neden olur. Keratinositlerin hasar görmesi sonucu, epitel döngüsü ve hücre farklılaşması zarar görmektedir. Bu değişimlerin sonucunda, bağlantı epiteli apikale göç etmeye başlamaktadır (Hirschfeld ve Wasserman 1978). Kollajen sentezinin azalması, kollajen ve ekstrasellüler matriksin yıkımı sonucunda bağdokusunda hasar ve yıkım meydana gelmektedir. Bakteri kaynaklı endotoksinler,

konak kaynaklı nötrofil enzimleri, makrofaj ve lenfositlerden salgılanan sitokinler fibroblastlarda hasara ve yıkıma yol açarak kollajen sentezinin azalmasına neden olur.



Şekil 1.1. Periodontal hastalık patogeneğinde rol oynayan hücre ve onların mediatörleri IL:İnterlökin, MMP: Matris metalloproteinaz, PGE₂:Prostaglandin E₂, TGF-β: Transforme edici büyüme faktörü β, TNF-α: Tümör nekroze faktör α (Miyasaki ve ark. 2009)

1.3.1. Kollajenin Yıkımı

Konak (MMP-1, MMP-8, MMP-9, MMP-13, MMP-18) ve bakteri kaynaklı kollajenaz enzimlerinin aktivasyonu ile kollajen yıkımı gerçekleşmektedir. Konak kaynaklı kollajenazlar, aktive olmuş makrofaj ve nötrofillerden, IL-1 ve TNF-α tarafından stimüle edilmiş fibroblastlardan salgılanmaktadır (Laine ve ark 2004). Bakteriler, proteaz ve hyaluronidaz enzimi aracılığıyla ekstrasellüler matrikste yıkıma neden olmaktadır. Konak kaynaklı stromelisin (MMP-3, MMP-10, MMP-11) ve jelatinaz (MMP-2, MMP-9) enzimleri de bağdoku ekstrasellüler matriksin yıkımında rol oynamaktadır. MMP'lerin aktivasyonu, TIMP tarafından kontrol edilip düzenlenmektedir. PDGF (trombosit kaynaklı büyüme faktörü), TGF-β (transforme edici büyüme faktörü), IL-1 ve PG doku yıkımıyla eş zamanlı olarak hücre proliferasyonu ve matriks sentezini uyarır. Ancak devam eden doku yıkımı, yeni oluşan ekstrasellüler matriks ve kollajen fibrillerinin olgunlaşmasına engel olur (Laine ve ark 2004).

1.3.2. Periodontal Ligamentin Yıkımı

Alveol kemiği ve semente bağlı olan kollajen fibrillerin kaybı, bağdokusu esas maddesinin yıkımı ve fibroblastların zarar görmesi sonucu ortaya çıkmaktadır. Periodontal yıkım sırasında sementte meydana gelen değişiklikler, yüzeydeki sementoblast tabakasının kaybı, buraya giren periodontal ligament fibrillerinin yıkımı ve sement yüzeyinde resorpsiyon alanları şeklinde ortaya çıkmaktadır (Reynolds ve Meikle 1997).

1.3.3. Alveoler Kemik Yıkımı

Kemik yıkımı, inflamatuvar hücrelerden salgılanan lokal faktörlerin etkisiyle oluşmaktadır. Bakteri ve bakteri ürünleri tarafından uyarılan monosit, lenfosit, osteoblast, osteoklast ve fibroblast gibi hücrelerden salgılanan sitokinler (IL-1 α , IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN- γ), PG ve lökotrienler osteoklastik aktiviteyi, osteolitik kemik yıkımını arttırmaktadır. Bakteriyel ürünler, osteoblastları fonksiyonlarını engelleyerek direkt olarak etkileyebilmektedir. Periodontal hastalık sırasında, kemikte *remodelling* devam etmekte ve PDGF, IGF (insülin benzeri büyüme faktörü), TGF- β , BMP (kemik morfojenik protein) gibi faktörler de kemik yapımında rol almaktadır. IL-1, PGE₂ ve TNF- α kemik yapım/yıkım mekanizmasında değişikliklere neden olan en önemli faktörlerdir. Bu faktörler, preosteoblastların osteoblastlara dönüşümünü ve aktivitesini, TGF- β ve BMP gibi faktörlerin üretimini, kemik matriksi üretimini ve kalsifikasyonunu engelleyerek kemik yapımını baskılar. Lokal faktörler eş zamanlı olarak, osteoklastların dönüşümünü ve osteoklastik aktiviteyi arttırarak kemik yıkımını uyarır. Kemik dokusunda görülen bu olaylar kemik yapım/yıkım dengesini yıkım yönünde değiştirirler (Løe ve ark 1965).

Periodontitis etiyojisinde inflamatuvar sürecin yanında kemik metabolizmasında meydana gelen değişikliklerin yer alması immunoloji ve kemik biyolojisinin birlikte yer aldığı “osteimmünoloji” adlı interdisipliner bir alanın oluşmasına neden olmuştur (Arron ve Choi 2000, Bar - Shavit 2007). Periodontitis patojenezini açıklığa kavuşturmak adına kemik yıkımında yer alan sitokinler ve mediatörler araştırılmaktadır. Yapılan çalışmalar ile TNF ailesine ait bir çok sitokin

kemik yapım-yıkım mekanizmasında yer almaktadır (Blair ve ark 2007). Yapım ve yıkımın birbirini takip ettiği kemik döngüsü hala tamamen anlaşılamamıştır.

Episodik karaktere sahip olan periodontal hastalıkların aktif dönemlerinin belirlenmesinde yetersiz kalan klasik teşhis yöntemlerinin yerine, doku cevap faktörlerine dayanan yeni yöntemlerin kullanımı bu problemlerin çözümüne umut verici gözükmemektedir. Bu amaçla kan hücreleri, serum, dişeti oluğu sıvısı (DOS) materyalleri üzerinde durulmaktadır. Bunların arasında en fazla ilgi çeken ve incelenen serum orijinli bir eksuda olarak kabul edilen DOS'un içeriğidir. Oluşumu ve salınımıyla ilgili çeşitli değerlendirmeler vardır. DOS, gerek farklı hastalık tiplerindeki salınımı gerekse de içerdiği bileşimlerle son yıllarda periodontal hastalık gelişimiyle ilgili önemli bilgiler saptayan bir sıvı olup aynı zamanda konak savunma mekanizmasının önemli bir basamağını oluşturmaktadır (Page 1992).

Anatomik ve morfolojik olarak farklılıklar olmasına rağmen, kemikiçi dental implantların çevre yumuşak ve sert dokularında gelişen lezyonların periodontal doku lezyonlarına benzer olduğu kabul edilirse, implant sağlığının değerlendirilmesinde de sulkuler sıvı içindeki değişik maddelerin parametre olarak kullanılması akla gelmektedir.

Çizelge 1.1. DOS'taki periodontal hastalık belirteçleri (Akalin ve ark 1993, Oringer ve ark 2002)

Enzimler	Proteinler	İmmünglobülin	Sitokin	Diğerleri
Lizozim	Laktoferrin	Ig A	VEGF	PAF
MMP-8	Sistatin C, S	Ig G	IL-1 β	LökotrienB4
MMP-2	Neopterin	Ig M	TNF- α	TromboksanB2
MMP-9	β -NAH	Ig E	IL-2	Hidroksiprolin
MMP-13	TIMP		IFN- α	Lipoksin A
Nötralproteaz	Osteopontin		IL-10	Keratin
Dipeptidilpeptidaz	Kalprotektin		RANTES	Substance P
Alkalin fosfataz	Hiyaluronik asit		IL-8	PGE2
AST	Kondroitin sülfat		IL-1ra	Glikoz
Myeloperoksidaz	Endotelin		IL-4	ICAM-1
Kreatinkinaz	Proteoglikan		IL-6	Metilglioksal
LDH	Trombomodülin		TGF- β	Laktik asit
Elastaz	Transferrin		HGF	Propiyonik asit
B-Glikoronidaz	C reaktif protein		EGF	Butirik asit
Katepsin G, D, B	α -2-makroglobulin			Fillokinon
Plasminojen	α -1-antitripsin			Ağır sülfür bileşikleri
Gingipain	Osteokalsin			Glutasyon
	Osteonektin			Hidroksilprilodin
	Fibronektin			
	ICTP			
	A-1- EPI			
	Ntx			
	E- selektin			
	Nörokinon-A			
	MRP_8			
	Kalsitonin			
	Albumin			

1.4. Kemiğin Biyokimyasal Belirteçleri

Periodontal hastalık aktivitesi sırasında hem cepteki epitelyal hücrelerde hem de bağ dokusu hücrelerinde hasar meydana gelir. Aktif periodontal dokular bu hasarı yapan inflamatuvar hücrelerle kaplıdır. Aktif periodontal hastalıkta hasar oluştuğunda hücrelerden salınan sitosolik enzimler ve onların konsantrasyonları hücre ölüm miktarını belirler. Enzimler, protein kökenli katalizörlerdir ve hücrelerin lizozomlarında depo edilirler. Hücre içinde bulunan enzimler hücrelerin ölmesi, hücre duvarının lizisi ile hücre dışına çıkması hücrenin öldüğünün belirteçi olarak kullanılmasını sağlamaktadır. Aspartat amino transferaz (AST) ve laktat dehidrogenaz (LDH) hücre ölümü ve doku yıkımının değerlendirilmesinde diagnostik amaçla kullanılabilen enzimlerdir (Eley ve Cox 1998). Aktif periodontitiste bağ dokusu

degradasyonu ile ortamda bu dokuların komponentleri görülür. Bunlar; kollajenler, proteoglikanlar, hyaluronan, fibronektin ve lamininlerdir. Kollajen yıkımı ile hidrokisprolin, proteoglikan yıkımıyla glikozaminoglikan (GAG), GAG yıkımıyla heparan sülfat, kondroitin sülfat-4, kondroitin sülfat-6 açığa çıkar ve bunlar cep sıvısında tespit edilebilir (Çetiner ve Engel 2000). GAG'lar ile ilgili yapılan çalışmalarda hyaluronik asidin gingivitisli hastalarda, kondroitin sülfat-4'ün ise tedavi edilmemiş ileri periodontitisli hastalarda fazla görüldüğü bulunmuştur. Kondroitin sülfat-4 periodontal tedavi sonrasında DOS'da tespit edilememiştir (Eley ve Cox 1998).

Kemik, çok sayıda madde ve faktörün dahil olduğu yapım ve yıkım olaylarının birbirini izlediği dinamik ve karmaşık dokudur. Kemik bu aktif durumunu izleyebilmek için, yapım ve yıkım sırasında ortaya çıkan birtakım protein kaynaklı ürünlerin ve enzim ölçümlerinden faydalanılır ve bunların tümüne kemik biyokimyasal belirteçleri denir (Özgürtaş ve Kutluay 2001). Çeşitli kemik morfojenik proteinleri kemik mineralizasyonunda rol alırlar. Bazı bağ doku proteinleri de bu işlemden önemli rol oynayabilirler. Bunlardan bazıları kemik rezorpsiyonunun dolayısıyla da periodontal hastalık aktivitesinin belirteçleri olabilirler. Kemik dokusunda bulunan spesifik proteinler; osteonektin, kemik fosfoprotein, osteokalsin (OC), Tip I kollajenin telopeptitleridir (Çetiner ve Engel 2000, Wilson ve ark 2003).

1.4.1.Osteonektin

Mineralizasyonun başlangıç fazında önemli bir rol oynadığı düşünülen kemik matriks komponentidir. Osteonektin ve kemik fosfoproteini cep sıvısında tespit edilmiştir. Toplam miktarlarının cep derinliğinin artmasıyla doğru orantılı olarak arttığı gösterilmiştir. Bu nedenle periodontal hastalık şiddetiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir (Eley ve Cox 1998).

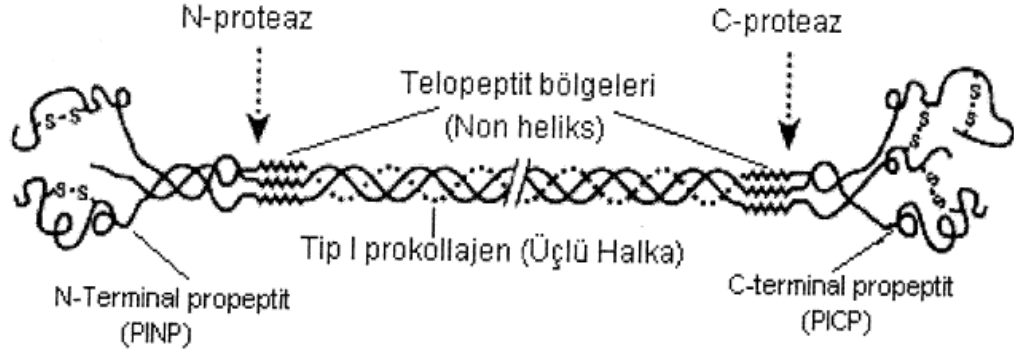
1.4.2. Osteokalsin

Mineralize dokulardaki en bol bulunan non-kollajenöz proteindir. Gama-karboksiglutamik asit olarak da adlandırılan OC'nin görevi tam olarak bilinmemekle birlikte, hidroksiapatit kristalleri ve kalsiyumla bağlanır (Watts 1999). Sentezi için aktif D-vitaminine, karboksilasyonu için K-vitaminine ihtiyaç duymaktadır. Sentezi çoğunlukla osteoblastlar tarafından gerçekleşen, kalsiyum bağlayıcı moleküler ağırlığı 5700 dalton olan 49 aminoasitten oluşan kemik proteindir. Kanda, parsiyel ve tam karboksilasyonlanmış iki formu bulunur. Özellikle osteoporozu olan yaşlılarda parsiyel karboksilasyonlu formunun varlığı ile kalça kırığı riskinin artışına dair bulgular vardır. OC kalsiyum ve hidroksiapatit kristallerini bağlayarak kemik mineralizasyonuna katılır. OC düzeyleri yaş, cinsiyet ile değişiklik gösterir. Hızlı büyüme dönemindeki çocuklarda alkalin fosfataz seviyesine paralel olarak artış gösterir (Nakashima ve ark 1994). OC seviyelerinin artması, kemik yapım-yıkımının arttığı hastalıklarda görülür (Pherson ve Pincus 2007). Periodontitisli hastalarda yapılan önceki çalışmalarda klinik parametreler ile ilişkili olduğu bulunmuştur. İnflamasyon düzeyleri ile ilişkileri gösterilmiştir. Cep sıvısındaki konsantrasyonları serum düzeylerinin 10 kat fazlasıdır. Hastalık aktivitesiyle ilgili uzun dönem çalışma yoktur. Son yıllarda yapılan cross-sectional çalışmalar DOS'daki OC seviyelerinin periodontal hastalık aktivitesiyle ilişkili olduğunu göstermiştir (Kunimatsu ve ark 1993, Nakashima ve ark 1994, Bullon ve ark 2005). OC oranlarının tespitiyle, aktif kemik kaybı önceden tespit edilebilir. Aktif kemik kaybının bir prediktörü olabilir ve bu kliniğe de geçirilerek hastaların hastalığın aktif bölgeleri direkt belirlenebilir (Çetiner ve Engel 2000).

1.4.3. Tip I Kollajenin Telopeptitleri

Kemiğin organik matriksinin %90'ını oluşturur. Miksödem, tritoksikoz, primer hiperparatiroidizm ve post menapozal osteoporözle ilişkili bulunmuştur. Periodontitisli hastaların cep sıvılarında tip I kollajenin telopeptitleri tespit edilmiştir (Giannobile ve ark 1995). Yapılan cross-sectional çalışmada toplam miktarı; cep derinliği, radyolojik kemik kaybı, papiller kanama indeksi, plak indeksiyle ilişkili bulunmuştur ve periodontal tedavi ile cep sıvısındaki düzeyi azalmıştır (Talonpoika ve Hämäläinen 1994). Gelecekte alveol kemik kaybının bir markırı olabilir.

Tip I çapraz bağlı N-telopeptit (Ntx), kemiğin organik matriksinin %90'ını oluşturan Tip I kollajene özđün yapılarıdır. Olgun kemik kollajenin osteoklastlar tarafından yıkımı esnasında salınır ve değişime uğramadan kemik yıkımının son ürünü olarak idrarla atılırlar. Bu nedenle klinikte Ntx kemik rezorpsiyonunun ölçümünde spesifik ve stabil bir gösterge olarak kullanılmaktadır. Osteoporöz tanısı ve tedavi takibinde kullanılır. Osteoporozis, Paget hastalığı, ileri derecede kemik tümörleri, akromegali, hiperparatiroidizm ve hipertiroidizm gibi durumlarda artarken hipoparatiroidizm, hipotiroidizm ve kortizol tedavisi görenlerde azalmıştır. Kemik rezorpsiyonu gece en yüksek düzeyde olduğundan, Ntx değerleri sabah erken saatlerde en yüksek düzeylerde bulunur. Ntx, içerdikleri çapraz bağların özelliğinden dolayı, kemik dokudaki diğer çapraz bağlı peptitlere (C-telopeptitler) göre kemik doku için daha yüksek özđünlük gösterirler. Kemiğin organik materyali, %90-95 oranında tip I kollajen, az miktarda OC ve PG'den oluşur. Bağ dokusu ve diğer bazı dokular da tip I kollajen içerse de, kemikte bu proteinin hem miktarı hem de döngü hızı daha fazladır. Bildiğimiz gibi kollajen fibrilleri, aralarında çapraz bağlar vasıtasıyla bağlanarak gerilme gücüne sahip kollajen liflerini oluşturmaktadırlar. Kollajen molekülünün amino terminal ve karboksil terminal uçlarında, sarmal yapıda olmayan, sırasıyla N-telopeptit ve C-telopeptit olarak adlandırılan bölgeler vardır ki bu bölgelerin her biri, komşu molekülün helikal bölgesine piridinium çapraz bağları ile bağlanmaktadır. Tip I kollajen, kemik matriksi dışında ligamentler, tendonlar, fascia ve deride bulunurken, tip II kollajen kıkırdak dokuda yoğundur. Tip III kollajen ise kemik matriksi, tendonlar ve arterlerde bulunmaktadır. Dolayısıyla kollajen yıkım ürünleri hakkında bir değerlendirme yapılırken kollajen tipi ve yoğun olduğu doku veya dokular dikkate alınmalıdır.



Şekil 1.2. Kemik yıkım belirteçleri olarak kullanılan tip 1 kollajen yıkım ürünleri

Periodontal hastalıkların teşhisinde kullanılan klinik ölçümler hastalığın şiddeti hakkında bilgi verirken hastalığın aktivasyonu hakkında gerekli bilgiyi veremezler. Hastalık aktivitesi belirlenmesinde konak doku cevabının analiz edilmesi gerekir. Günümüzde periodontal hastalıkların fizyopatolojisi ve etiyopatolojisine yönelik çalışmalar yerini periodontal hastalıkların patogeneğinde rol oynayan indirekt mekanizmaların anlaşılmasına bırakmıştır. Bunun içinde çeşitli biyokimyasal belirteçler; kan, serum, DOS ve tükürük gibi vücut ve oral biyolojik sıvılarda araştırılarak hastalığın aktivitesi hakkında bilgi edinilmeye çalışılmıştır (Oringer 2002). Bir eksuda olan DOS, periodontal hastalık aktivitesinin tespiti için dişeti cebinden toplanabilir (Bullon ve ark 2005). Kemik belirteçleri, noninvaziv, maliyeti düşük ve kolaylıkla tekrar edilebilir testlerdir. Kemik yıkım-yapım mekanizmasındaki değişiklikler periodontitis, romatoid artirit, osteoporöz gibi birçok hastalıkla ilişkilidir (Demers ve ark 1995, Wilson ve ark 2003) ve bunu doğru olarak tanımlayacak spesifik belirteçlerin bulunmasıyla, metabolik kemik hastalıklarının farklı formları daha kolay ayırt edilebilmektedir. Bu belirteçlerin birçoğuyla kemiğin yeniden düzenlenmesini (remodeling) takip etmek eskisinden çok daha kolay ve radyolojik tetkiklere göre çok daha önce olabilmektedir.

Çalışmanın amacı; farklı periodontal durumlardaki bireylerin DOS ve PİOS'da OC ve Ntx seviyelerinin belirlenerek incelenmesi ve bu seviyelerin periodontal hastalığın klinik parametreleri ile ilişkisinin araştırılmasıdır. Çalışmanın yapılmasının başlıca nedenleri; hastalık gelişimini önceden haber veren bir modelin olmaması, aktif periodontal yıkımın belirlenmesi için kullanılan bir tekniğin olmaması, periodontal

hastalığın klinik teşhis yöntemleri ile hastalığın şiddeti belirlenebilirken hastalığın aktivitesi hakkında bilgi edinilememesi şeklinde sıralanabilir.

Çalışmamızın bir diğer amacı ise; kemik belirteçi olan OC ve Ntx seviyelerinin PİOS ve DOS'da hastalığın aktivitesi açısından farklılık oluşturup oluşturmadığını incelemektir.

Farklı periodontal durumlardaki hastaların DOS ve PİOS'taki OC, Ntx seviyelerinin klinik parametrelerle ilişkisinin belirlenmesi hedeflenmiştir.

Hipotezlerimiz;

- 1- Periodontal veya peri-implant doku hastalık durumunda OC ve Ntx seviyeleri ile sağlıklı dokuların oluk sınırlarındaki OC ve Ntx seviyeleri arasında fark vardır.
- 2- OC ve Ntx seviyelerinin klinik parametrelerle arasında bir ilişki bulunmaktadır. Bu hipotezleri test etmek amaçlı tek merkezli cross-sectional çalışma planlanmıştır.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Çalışma Grubu

Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'ne Şubat 2014 ile Nisan 2015 tarihleri arasında gelen, klinik ve radyografik olarak periodontal durumları belirlenmiş 80 birey ile yürütüldü. 40 bireyin dışından (grup D); [20 sağlıklı (grup D_s), 20 KP'li (grup D_{kp})] ve 40 bireyin implantından (grup İ); [20 sağlıklı (grup İ_s), 20 peri-implantitisli (grup İ_{p-i})] örnekler toplanarak çalışma tamamlandı. Son altı ay içerisinde antibiyotik kullanan ve periodontal olarak tedavi gören, kardiyovasküler rahatsızlığı, metabolik hastalığı olan, insan immun yetmezlik virüsü "Human immunodeficiency virus" (HIV) ile enfekte, Hepatit A, B veya C virüsü taşıyan, ağız içerisinde <16 daimi dişi olan ve ortodontik olarak tedavi edilmiş ve sigara kullanan bireyler araştırmaya dahil edilmedi. Araştırma için Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (Karar sayısı 2014/03). Çalışmaya dahil edilen tüm bireylere araştırmanın amacı ve içeriği detaylı olarak anlatıldıktan ve aydınlatılmış onam formları imzalatıldıktan sonra araştırmaya başlandı.

Grup 1a için kabul edilme kriterleri; $G\dot{I}<2$, $SCD<3mm$ olması ve interproksimal ataşman kaybı bulunmaması olarak belirlendi. Örnekleme alınması için $G\dot{I}=0$, sondlamada kanama olmayan bölgeler seçildi.

Grup 1b KP teşhisi konulmuş hastalardan oluşturuldu. KP teşhisi Amerikan Periodontoloji Akademisi "American Academy of Periodontology"nin 1999 yılında yayınladığı sınıflandırma esas alınarak yapıldı (Armitage 1999). Örnekleme bölgesi muayene sonucu en derin cebe sahip olan dişe göre belirlendi.

Grup 2a için kriterler; ağız içinde bakteriyel plak veya diştaşı birikimi olmaması, $SCD<3mm$, sondlamada kanama bulunmaması ve süpürasyon göstermemesi olarak belirlendi.

Grup 2b peri-implantitis teşhisi konulmuş hastalardan oluşturuldu. Grup 2b için dahil edilme kriterleri; implantta sondlamada kanama, $G\dot{I}>1$, 5 mm' yi geçen sondalama derinliği, radyografik olarak peri-implant sert dokuda kayıp (implant çevresinde radyolusens alan görülür), mobilite ve süpürasyona rastlanması şeklinde

belirlendi. İmplantlarda ataşman seviyesi değerlendirmesinde mine-sement sınırı yerine implant ile abutment birleşim noktası temel alındı.

2.2. Doğal Dişler İçin Klinik Periodontal Değerlendirme

Klinik olarak plak indeksi (Pİ) (Silness ve Loe 1964), gingival indeks (Gİ) (Loe ve Silness 1963), kanama indeksi (Kİ) (Ainamo & Bay 1976) ve sondlama cep derinliği (SCD) ölçümleri yapıldı. Ölçümlerde Williams periodontal sondu (Aesculap, Germany) kullanıldı. Tüm ölçümler hazırlanan anamnez formuna kaydedildi. mPİ, Gİ, Kİ ve SCD ortalamaları için mezial, distal, lingual (palatinal), midlingual (midpalatinal), bukkal (labial) ve midbukkal (midlabial) olmak üzere her bir dişin altı yüzeyinden elde edilen değerler toplanıp ortalamaları alınarak bir dişin ortalaması; daha sonra bu değerler toplanıp ortalamaları alınarak da bireyin Pİ, Gİ, Kİ ve SCD ortalamaları elde edildi.

2.2.1. Sondlama Cep Derinliği

Tüm dişlerde Williams periodontal sond * yardımıyla dişeti kenarı ile sondlanabilir sulkus/cep tabanı arası mesafe milimetrik olarak ölçüldü. Sondlama esnasında tam olmayan ölçümler bir üst değere yuvarlandı. Meziobukkal, midbukkal, distobukkal, distolingual, midlingual ve meziolingual olmak üzere tüm dişlerin altı noktasından ölçüm yapıldı. Sondlama esnasında sondun, dişin uzun aksına paralel olmasına ve aşırı kuvvet uygulanmamasına dikkat edildi. Daha sonra tüm ölçümlerin aritmetik ortalaması alınarak her bir dişe ve hastaya ait değerler kaydedildi.

2.2.2 Plak İndeksi

Pİ ölçümleri her bir dişin tüm yüzeylerinden elde edildi ve ortalamaları alınarak dişlere ait Pİ değerleri saptandı. Daha sonra elde edilen veriler toplam diş sayısına bölünerek her bir hasta için ortalama Pİ hesaplandı. Ölçümler aşağıdaki kriterlere göre yapıldı:

0: Diş yüzeyinin dişeti bölgesinde hiç bakteri plağı yok.

1: Dişin yüzeyinde bakteri plağı göz ile görülmemekte fakat sond ucu dişeti

* Hu Friedy®, Chicago, Illinois, USA

sulkusunda gezdirildiğinde bakteri plağı izlenmektedir.

2: Dişeti bölgesi inceden orta kalınlığa bakteri plağı ile kaplıdır ve bu birikinti gözle seçilebilmektedir.

3: Fazla miktarda yumuşak birikinti vardır, bunun kalınlığı dişeti oluşunu tamamen doldurmuştur ve interdental bölge yumuşak debris ile doludur.

2.2.3. Gingival İndeks

Bütün dişlerin tüm yüzeylerindeki dişeti enflamasyon değerleri ölçüldü ve her bir diş için Gİ ortalamaları belirlendi. Hastalara ait Gİ ortalamalarının hesaplanması için tüm değerlerin toplamı toplam diş sayısına bölündü.

Değerlendirme aşağıdaki şekilde yapıldı;

0: Sağlıklı dişeti

1: Hafif enflamasyon, hafif renk değişikliği, ödem var ama sondlamadan sonra 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.

2.2.4. Kanama İndeksi

Bu indekste cep içerisinde hafifçe dolaşarak sondlama işlemi yapılır ve kanama değerlendirilir. Sondlama sonucunda dişetindeki kanama varlığına veya yokluğuna bakılarak değerlendirme yapılır. Tüm dişlerin altı bölgesinde yapılan sondlama işlemi sonrası 10-15 saniye içinde kanama olursa pozitif değer verilir. Kanama olan bölgenin, incelenen bölgeye oranı % olarak ifade edilir (Ainamo ve Bay 1975).

2.2.5. Periodontal Teşhis

Hastaların muayenesinde ve periodontal doku sağlığının teşhisinde klinik periodontal parametreler, bitewing ve panoramik radyograflardan yararlanılarak üçüncü molarlar hariç tüm dişler değerlendirildi. Bireylerin periodontal olarak sağlık koşulları ağız içinde $G\dot{I}<2$, $SCD<3mm$ olan ve interproksimal ataşman kaybı bulunmayan durum olarak belirlendi. Araştırmaya katılan bireylerin farklı periodontal

durumlarının teşhisi Amerikan Periodontoloji Akademisi'nin 1999 yılında yayınladığı sınıflandırma esas alınarak yapıldı (Armitage 1999).

2.3. İmplantlar İçin Klinik Değerlendirme

İmplantlar klinik olarak SCD, mPİ, mGİ ve mSKİ değerlendirildi.

2.3.1 Sondlama Cep Derinliği

Plastik Williams periodontal sondu yardımıyla implant mukozası kenarı ile sulkus/cep tabanı arası mesafe, vestibül ve palatinalde, mezial, orta ve distal olmak üzere, implantın altı noktasından ölçüldü. Ölçüm esnasında sondun, implantın uzun aksına paralel olmasına ve aşırı kuvvet uygulanmamasına dikkat edildi. Değerler toplanıp 6'ya bölünerek her implanta ait ortalama SCD miktarı hesaplandı.

2.3.2 Modifiye Plak İndeksi

Skorlama ile implantlarda yüzey temizliğini belirlemek üzere kullanılan bu indeks, aşağıdaki kriterler gözönüne alınarak implantların mezial, distal, bukkal ve palatinal olmak üzere 4 bölgeden ölçüm yapıldı. Elde edilen değerler toplanıp 4'e bölünerek her bir implanta ait mPİ skoru saptandı. Skorlama şu şekilde yapıldı;

0: Plak yok.

1: İmplant sulkusunda sond ucu ile tespit edilebilen plak varlığı. Bu bölgede pürüzlendirilmiş implant yüzeyi varsa en az "1" değeri verilir.

2: Gözle görülebilir plak varlığı.

3: İmplant yüzeyinde yumuşak eklenti varlığı (Mombelli ve ark 1987).

2.3.3 Modifiye Gingival İndeks

İmplantların çevre yumuşak dokusundaki enflamasyon derecesini belirlemek amacıyla mezial, distal, bukkal ve palatinal olmak üzere dört bölgeden mGİ skoru elde edildi. Değerler toplanıp 4'e bölünerek her bir implanta ait mGİ skoru saptandı. Skorlama şu şekilde yapıldı;

0: Enflamasyon yok.

1: Hafif derecede enflamasyon. Mukoza renginde çok az kızarıklık ve hafif ödem var. Sondlamada kanama olmaması,

2: Orta derecede enflamasyon. Mukozada kızarıklık, ödem ve parlaklık olması,

3: Şiddetli mukoza enflamasyonu ve spontan kanamaya eğilim, belirgin kızarıklık ve ödem olması durumudur (Löe ve Silness 1963).

2.3.4. Sulkus Kanama İndeksi

Bu indekste cep içerisinde hafifçe dolaşarak sondlama işlemi yapılır ve kanama değerlendirilir. Sondlama sonucunda dişetindeki kanama varlığına veya yokluğuna bakılarak değerlendirme yapılır. Tüm dişlerin 6 bölgesinde yapılan sondlama işlemi sonrası 10-15 saniye içinde kanama olursa pozitif değer verilir. Kanama olan bölgenin, incelenen bölgeye oranı % olarak ifade edilir (Ainamo ve Bay 1975).

2.4. Biyokimyasal Değerlendirme

2.4.1. Dişeti ve Peri-implant Oluk Sıvısı Örneklerinin Elde Edilmesi

Her bir bireyde SCD en fazla olan diş veya implanttan DOS ve PİOS toplandı. Örneklemeler tüm klinik periodontal ölçümler kaydedildikten 24-48 saat sonra yapıldı ve örnekleme için 10:00 ile 13:00 saatleri arası tercih edildi. Örnekler aşağıdaki işlemler takip edilerek alındı:

- 1) Supragingival plak dişetine değmeden bir küret yardımı ile uzaklaştırıldı.
- 2) Örnek alınacak bölge pamuk rulo tamponlarla izole edildi ve diş yüzeyi hava spreyi ile yavaşça kurutuldu.
- 3) Kağıt şerit[†] sulkus içerisine 1 mm yerleştirildi “modifiye sulkus içi yöntem”. DOS’un toplanması için 30 saniye beklendi. Kan ve salya bulaşan kağıt şeritler çalışmaya dahil edilmedi.
- 4) Kağıt şeritteki sıvı miktarı Periotron 8000[‡] cihazı ile ölçüldü.

[†] Pro Flow Inc., New York, USA

[‡] Periotron 8000, Harco Electronics, Winnipeg, CANADA

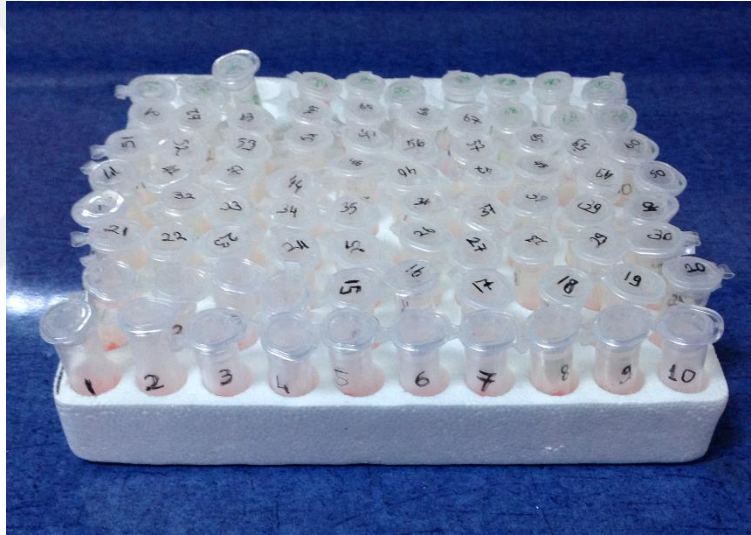


Şekil 2.4.1.1. Periotron 8000 cihazı



Şekil2.4.1.2. Standart kağıt şeritler

5) Bir hastadan alınan toplam iki kağıt şerit 300 µl taşıyıcı solüsyon (%0.05 sığır serum albumini içeren ve ph 7.4 olan) içeren eppendorf tüpe koyuldu ve kapak etrafları parafin bant ile sarıldı. Analiz edileceği güne kadar -20°C'de saklandı.



Şekil 2.4.1.3. Hastalardan kağıt şeritler ile alınan örnekler eppendorf tüplerde saklandı

2.4.2. Oluk Sıvılarında Osteokalsin Düzeylerinin Belirlenmesi

DOS örneklerinin OC düzeylerinin ölçümleri Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Araştırma Merkezi'nde enzim bağlı immün absorban yöntem (ELISA) ile OC ticari Elisa kiti[§] kullanılarak gerçekleştirildi. ELISA solid bir yüzeye immobilize edilmiş olan antijenin kantitasyonu amacıyla özgül bir antikorun kendisi ile kovalan

[§] Invitrogen osteocalcin ELISA kit KAQ1381, California, USA

olarak bağlanmış enzim ile birlikte kullanıldığı yöntemdir. Antijene bağlanan antikör miktarı, varolan antijen miktarı ile orantılıdır ve renksiz substratın enzim ile renkli bir ürüne dönüşümünün spektrofotometrik olarak ölçümü ile değerlendirilmektedir.



Şekil 2.4.2.1 OC ve Ntx ELISA kitleri

Örneklerin biyokimyasal analizinde, standartların hazırlanması amacıyla kit içerisindeki stok standartlar kontrol direktiflerine uygun olarak sulandırıldı. Plak üzerindeki yuvalara OC için 25 µl standart ve 25 µl DOS örnekleri ilave edildi. Elde edilen örnekler üzerine 100 µl “Anti-Ost-HRP conjugate” solüsyonu ilave edildi. Üzerleri yapışkan bant ile kapatılarak iki saat oda ısısında bekletildi. Daha sonra plaklar otomatik yıkayıcıda **, hazırlanan yıkama solüsyonu ile üç kez yıkandı. Yıkamayı takiben üzerindeki yuvalara 100 µl “stabilized chromogen incubate” solüsyon ilave edildi ve oda sıcaklığında karanlık ortamda 30 dakika beklendi. Bu işlemin ardından enzimatik reaksiyon plak yuvalarına 100 µl durdurucu solüsyon eklenerek durduruldu. Enzimatik reaksiyonun sonlanması için ilave edilen solüsyon ile birlikte plak yuvalarındaki solüsyonlar maviden sarıya doğru renk değişimi gözlemlendi. Plakların 450nm’de ELISA okuyucu †† ile enzim düzeyleri belirlenlendi. Sonuçlar total (ng/30sn) ve konsantrasyon (ng/ µl) miktarı olarak elde edildi.

**ELx 50 Bioelisa Microplate Washer, Bio-Tek Instruments, Inc., Highland Park, USA

††µ Quant ELISA Reader Bio-Tek Instruments, Inc., Highland Park, USA



Şekil 2.3. OC plak yuvaları

2.4.3 Oluk Sıvılarında Ntx Düzeylerinin Belirlenmesi

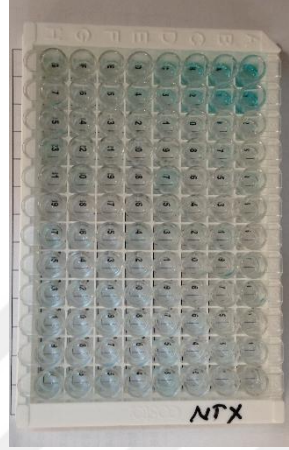
DOS örneklerinin OC düzeylerinin ölçümleri Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Araştırma Merkezi'nde ELISA ile Ntx ticari Elisa kiti^{††} kullanılarak gerçekleştirildi. ELISA solid bir yüzeye immobilize edilmiş olan antijenin kantitasyonu amacıyla özgül bir antikorun kendisi ile kovalan olarak bağlanmış enzim ile birlikte kullanıldığı yöntemdir. Antijene bağlanan antikor miktarı, varolan antijen miktarı ile orantılıdır ve renksiz substratın enzim ile renkli bir ürüne dönüşümünün spektrofotometrik olarak ölçümü ile değerlendirilmektedir. Örneklerin biyokimyasal analizinde, standartların hazırlanması amacıyla kit içerisindeki stok standartlar kontrol üreticinin direktiflerine uygun olarak sulandırıldı. Plak üzerindeki yuvalara 100 µl standart ve 100 µl DOS örneği sıvılarından ilave edilerek 37 °C'de iki saat beklendi. Bekleme süresinin bitiminin ardından yıkama yapılmadan “Biotin-antibody” solüsyonu kit içerisindeki direktiflere uygun olarak hazırlanarak, 100 µl “Biotin-antibody” plak yuvalarına ilave edildi. İnkübasyon için 37°C'de bir saat beklendi. Daha sonra plaklar otomatik yıkayıcıda^{§§}, hazırlanan yıkama solüsyonu ile üç kez yıkandı. Yıkama işlemi sonrasında “HRP-avidine” solüsyonu kit içerisindeki direktiflere uygun olarak hazırlanıp 100 µl “HRP-avidine” plak yuvalarına ilave edilerek 37°C'de bir saat beklendi. Daha sonra plaklar otomatik yıkayıcıda^{***}, hazırlanan yıkama solüsyonu ile beş kez yıkandı. Yıkama işlemlerinin ardından 90 µl

^{††}Human Cross Linked N-telopeptide of Type 1 Collogen

^{§§} ELx 50 Bioelisa Microplate Washer, Bio-Tek Instruments, Inc., Highland Park, USA

^{***}ELx 50 Bioelisa Microplate Washer, Bio-Tek Instruments, Inc., Highland Park, USA

“TMB substrate” solüsyonu plak yuvalarına ilave edildi. Işıktan korunacak şekilde 37°C’de otuz dakika beklendi. Son olarak 50µl durdurucu solüsyon eklenerek enzimatik reaksiyon noktalandı ve 450nm’de ELISA okuyucu^{†††} ile enzim düzeyleri belirlendi. Sonuçlar total (nM BCE*µl/30sn.) ve konsantrasyon miktarı olarak elde edildi.



Şekil 2.4. Ntx plak yuvaları

2.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için; grup 1 ve grup 2 ölçüm sonuçlarının karşılaştırılmasında *İki Bağımsız Örneklem t testi (student t)* ve *Bonferroni Düzeltmeli Mann Whitney-U testi* kullanıldı. Grupların 4’lü karşılaştırılmasında ise *One Way ANOVA (Tek Yönlü Varyans Analizi)* ve *Kruskal Wallis* testlerinden yararlanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiler *Sperman’s Rho* korelasyon katsayısı ile incelendi.

Tablolarda *student t* testi (t) ile, *Mann Whitney-U* testi ise (z) ile, *One Way ANOVA* testi (F) ve *Kruskal Wallis* Test sonucu ise (χ^2) ile gösterildi. Gruplara ilişkin istatistikler *Ortalama ± Standart Sapma* ikiden çok gruplarda *Ortalama (Standart Sapma)* şeklinde verilmiştir) ve *Medyan* şeklinde sunuldu. Değişkenler arasındaki ilişkiler incelenirken ise *Spearman’s Rho (r)* korelasyon katsayısı ile (p) değeri sunuldu.

^{†††} µ Quant ELISA Reader Bio-Tek Instruments, Inc., Highland Park, USA

sonuçlarında ise her bir değişken için 6 tane ikili karşılaştırma yapılacağından $p < 0.05/6 = 0.0083$ olan gruplar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İki den çok grubun karşılaştırılmasında ise gruplara numara verildi ve istatistiksel olarak farklılık tespit edilen gruplar numaralarla belirtildi.

Farklılık tespit edilen gruplar için *Box-Plot* (Kutu Grafiği) ve *Interval Plot* (%95 Güven Aralığı ile Ortalama değerini veren grafik) şeklinde görsel olarak verildi. Analizlerde IBM SPSS 21.0 paket programı kullanıldı.



3. BULGULAR

3.1. İstatistiksel Bulgular

1. Grup D_s: 20 hasta (11 erkek, 9 kadın)
2. Grup D_{kp}: 20 hasta (12 erkek, 8 kadın)
3. Grup İ_s: 20 hasta (9 erkek, 11 kadın)
4. Grup İ_{p-i}: 20 hasta (13 erkek, 7 kadın)

Çizelge 3.1: Grup D ve Grup İ için Değişkenlerin Farklılık Analizi Sonuçları

	Grup 1(n=40)		Grup 2(n=40)		Test	P
	Ort.±SS.	Medyan	Ort.±SS.	Medyan		
Pİ	2.073±0.730	2	1.554±0.618	1.25	z=-3.099	0.002*
Gİ	0.912±0.940	1.5	1.033±1.099	1.5	z=-0.518	0.605
SCD	3.473±1.624	3.083	3.759±1.659	3.249	z=-0.780	0.436
DOS**	0.705±0.269	0.670	0.643±0.399	0.530	t=-0.135	0.417
Ntx ^{total miktar}	1.065±1.363	0.563	0.945±1.312	0.728	z=-0.577	0.893
Ntx ^{kons.}	3.364±4.577	1.669	4.656±6.085	2.080	z=-0.901	0.564
OC ^{total miktar}	0.057±0.047	0.046	0.096±0.162	0.037	z=-0.202	0.367
OC ^{kons.}	0.173±0.123	0.143	0.250±0.273	0.135	z=0.820	0.840

*: İstatistiksel olarak anlamlı olan durumlar ($p < 0.05$).

** : İki Bağımsız Örneklem t Testi

Ölçüm sonuçlarının grup D ve grup İ arasında değişim gösterip göstermediği Mann Whitney U testi ile test edildi. DOS değişkeni *student t testi* ile incelendi ve elde edilen bulgular Çizelge 3.1’de sunuldu. Elde edilen bulgulara göre sadece Pİ değeri için gruplar arası değişim anlamlı bulundu ($p = 0.002 < 0.05$). Pİ, grup D ölçümlerinde daha yüksek elde edildi. Diğer tüm ölçüm sonuçlarında gruplar arası fark anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$).

Çizelge 3.2. : Grup D_s ve Grup D_{kp} için Değişkenlerin Farklılık Analizi Sonuçları

	Grup D _s (n=20)		Grup D _{kp} (n=20)		Test	P
	Ort.±SS.	Medyan	Ort.±SS.	Medyan		
Pİ	1.537±0.501	1.5	2.607±0.487	3	z=-4.695	<0.001*
Gİ	0	0	1.824±0.251	2	z=-5.906	<0.001*
SCD	2.197±0.513	2.315	4.748±1.313	4.333	z=-5.414	<0.001*
DOS**	0.523±0.161	0.510	0.887±0.229	0.880	t=-5.800	<0.001*
Ntx^{total miktar}	1.211±1.364	0.861	0.918±1.380	0.414	z=-0.568	0.583
Ntx^{kons.}	4.637±5.537	2.735	2.091±2.988	1.148	z=-1.325	0.192
OC^{total miktar}	0.052±0.027	0.046	0.062±0.062	0.046	z=-0.108	0.925
OC^{kons.}	0.211±0.128	0.188	0.134±0.108	0.098	z=-2.326	0.020

*: İstatistiksel olarak anlamlı olan durumlar ($p<0.0083$).

** : İki Bağımsız Örneklem t Testi

Değişkenlerin gruplar arasında değişim gösterip göstermediği *Bonferroni Düzeltmeli Mann Whitney U* testi ile incelendi. DOS değişkeni ise *student's t* testi ile incelendi. Çizelge 3.2'de elde edilen bulgular sunuldu. Elde edilen bulgulara göre; Pİ, Gİ, SCD, DOS grup D_s ve grup D_{kp} arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.0083$). İstatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilen bu değişkenlerin tümünde Grup D_{kp}'de daha yüksek tespit edildi. Ntx^{total miktar}, Ntx^{kons.}, OC^{total miktar} ve OC^{kons.} değişkenlerinde ise gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.0083$).

Çizelge 3.3. : İmplant Grubu, Grup İ_s ve Grup İ_{p-i} için Değişkenlerin Farklılık Analizi Sonuçları

	Grup İ _s (n=20)		Grup İ _{p-i} (n=20)		Test	P
	Ort.±SS.	Medyan	Ort.±SS.	Medyan		
Pİ	1.025±0.111	1	2.083±0.427	2	z=-5.619	<0.001*
Gİ	0	0	2.066±0.485	2	z=-5.857	<0.001*
SCD	2.407±0.487	2.416	5.111±1.251	4.750	z=-5.413	<0.001*
DOS**	0.440±0.237	0.380	0.845±0.428	0.905	tz=-3.701	<0.001*
Ntx^{total miktar}	0.792±0.570	0.861	1.097±1.778	0.463	z=-0.365	0.718
Ntx^{kons.}	5.008±5.688	3.211	4.305±6.588	1.283	z=-1.488	0.142
OC^{total miktar}	0.095±0.170	0.039	0.097±0.158	0.037	z=-0.638	0.529
OC^{kons.}	0.231±0.170	0.162	0.268±0.352	0.086	z=-1.420	0.157

*: İstatistiksel olarak anlamlı olan durumlar ($p<0.05$).

** : İki Bağımsız Örneklem t Testi

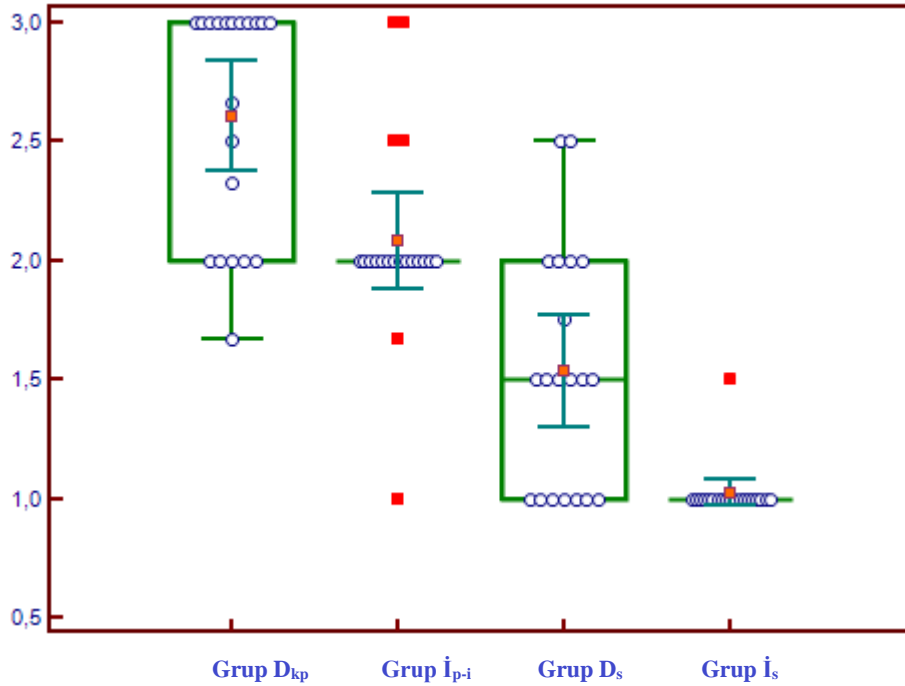
Grup İ_s ve Grup İ_{p-i} için değerlerin değişim gösterip göstermediği *Mann Whitney U* testi ile incelendi. DOS değişkeni *student's t* testi ile incelendi. Çizelge 3.3'de elde edilen bulgular sunuldu. Elde edilen bulgulara göre; Pİ, Gİ, SCD ve DOS gruplar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ($p<0.05$). İstatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilen bu değişkenlerin tümünde Grup İ_{p-i} daha yüksek tespit edildi. Ntx^{total}, Ntx^{kons.}, OC^{total} ve OC^{kons.} değişkenleri için gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

Çizelge 3.4. : Pİ değeri için gruplar arası karşılaştırma sonuçları

	<i>n</i>	<i>Ort(SS.)</i>	<i>Medyan</i>	<i>Test</i>	<i>Gruplar arası Farklılık</i>
(1) Grup D _s	20	1.537 (0.501)	1.5	$\chi^2=55.371$ $p<0.001^*$	(2)(3)(4)
(2) Grup D _{kp}	20	2.607 (0.487)	3		(1)(3)(4)
(3) Grup İ _s	20	1.025 (0.111)	1		(1)(2)(4)
(4) Grup İ _{p-i}	20	2.083 (0.427)	2		(1)(2)(3)

*: İstatistiksel olarak anlamlı olan durumlar ($p<0.05$).

Pİ değişkeninin gruplar arasında farklılık gösterip göstermediği *Kruskal Wallis testi* ile test edildi ve elde edilen bulgular Çizelge 3.4.'de sunuldu. Elde edilen bulgulara göre, en az bir grubun Pİ değeri diğerlerinden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdi ($p<0.05$). Gruplar arası farklılığın dörtlü karşılaştırması sonucu gruplar arası farklılık sütunu verilmiştir. Bütün grupların arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.



Şekil 3.1. : Pİ değişkeni için gruplar arası farklılık grafiği

Pİ değişkeninin gruplar arası değişim gösterip göstermediği Box-Plot ve Interval Plot grafikleri ile görsel olarak incelendi (Şekil 3.1). Kahverengi renkli kutular Box-Plot, yeşil renkli çizgiler ise Interval Plot grafikleridir. Box-Plot grafiği medyan değerlerini gösterirken, Interval Plot grafiği ortalama değerleri göstermektedir. Bütün

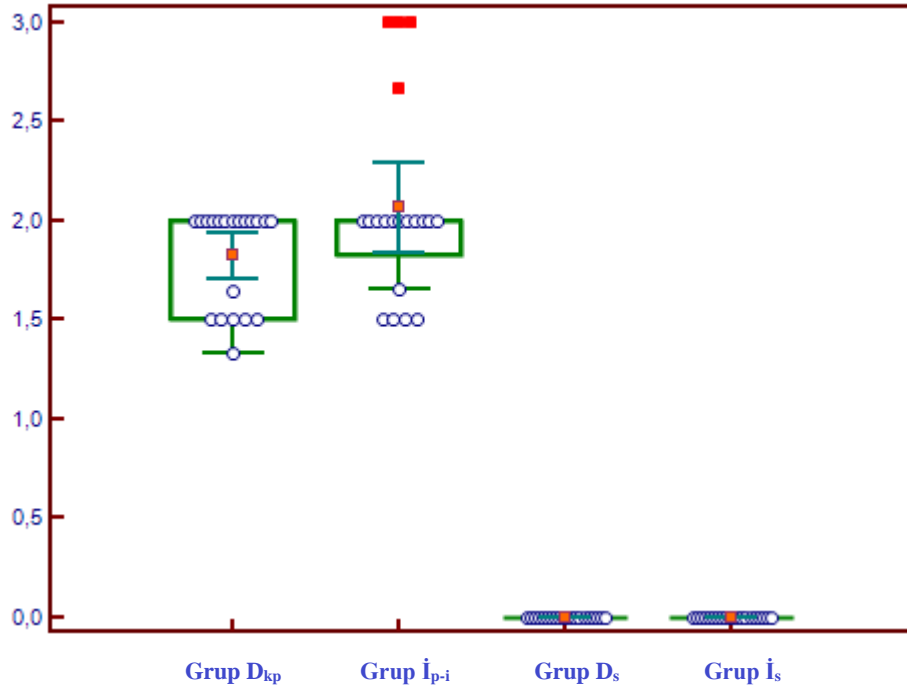
gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. En yüksek Pİ değeri grup D_{kp} 'de , en düşük Pİ değeri ise grup \dot{I}_s 'de tespit edildi.

Çizelge 3.5. : Gİ değeri için gruplar arası karşılaştırma sonuçları

	<i>N</i>	<i>Ort(SS.)</i>	<i>Medyan</i>	<i>Test</i>	<i>Gruplar arası Farklılık</i>
(1) Grup D_s	20	0	0	$\chi^2=70.529$ $p<0.001^*$	(2)(4)
(2) Grup D_{kp}	20	1.824 (0.251)	2		(1)(3)
(3) Grup \dot{I}_s	20	0	0		(2)(4)
(4) Grup \dot{I}_{p-i}	20	2.066 (0.485)	2		(1)(3)

*: İstatistiksel olarak anlamlı olan durumlar ($p<0.05$).

Gİ değişkeninin gruplar arasında farklılık gösterip göstermediği *Kruskal Wallis testi* ile test edildi ve elde edilen bulgular Çizelge 3.5'de sunuldu. Elde edilen bulgulara göre, en az bir grubun Gİ değeri diğerlerinden istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi ($p<0.05$). Gruplar arası farklılığın ikili karşılaştırması sonucu gruplar arası farklılık sütununda verildi. Bu sonuçlara göre; grup D_s ile D_{kp} ve \dot{I}_{p-i} arasında, grup D_{kp} ile D_s ve \dot{I}_s arasında, grup \dot{I}_s ile D_{kp} ve \dot{I}_{p-i} arasında, grup \dot{I}_{p-i} ile D_s ve \dot{I}_s arasında anlamlı fark bulundu. ($p<0.05$).



Şekil 3.2.: Gİ değişkeni için gruplar arası farklılık grafiği

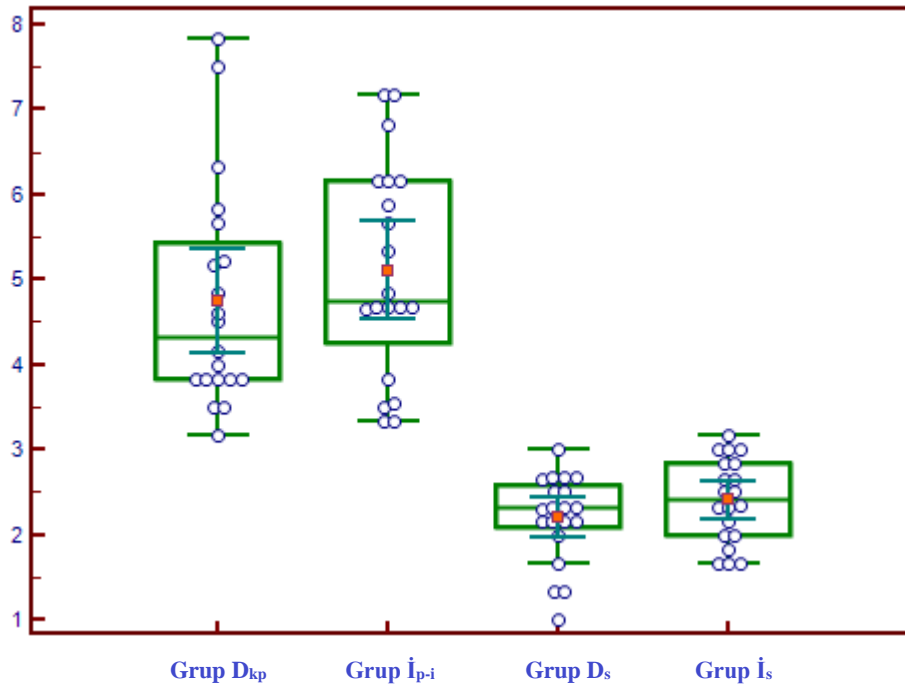
Gİ değişkeninin gruplara göre değişim gösterip göstermediği Box-Plot ve Interval Plot grafikleri ile görsel olarak incelendi (Şekil 3.2). En yüksek Gİ ortalamasına sahip grup \dot{I}_{p-i} 'de, en düşük Gİ değerleri grup \dot{I}_s 'de tespit edildi.

Çizelge 3.6. : SCD değeri için gruplar arası karşılaştırma sonuçları

	<i>N</i>	<i>Ort(SS.)</i>	<i>Medyan</i>	<i>Test</i>	<i>Gruplar arası Farklılık</i>
(1) Grup D_s	20	2.197 (0.513)	2.315		(2)(4)
(2) Grup D_{kp}	20	4.748 (1.313)	4.333	$\chi^2 = 59.920$	(1)(3)
(3) Grup \dot{I}_s	20	2.407 (0.487)	2.416	$p < 0.001^*$	(2)(4)
(4) Grup \dot{I}_{p-i}	20	5.111 (1.251)	4.750		(1)(3)

*: İstatistiksel olarak anlamlı olan durumlar ($p < 0.05$).

SCD değişkeninin gruplar arasında farklılık gösterip göstermediği *Kruskal Wallis testi* ile test edildi ve elde edilen bulgular çizelge 3.6'da gösterildi. Elde edilen bulgulara göre, en az bir grubun SCD değeri diğerlerinden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü ($p < 0.05$). Gruplar arası farklılığın ikili karşılaştırması sonucu gruplar arası farklılık sütununda gösterildi. Bu sonuçlara göre, SCD değeri için grup D_s ile D_{kp} ve \dot{I}_{p-i} arasında, grup D_{kp} ile D_s ve \dot{I}_s arasında, grup \dot{I}_s ile D_{kp} ve \dot{I}_{p-i} arasında, grup \dot{I}_{p-i} ile D_s ve \dot{I}_s arasında anlamlı fark bulundu.



Şekil 3.3. : SCD değeri için gruplar arası farklılık grafiği

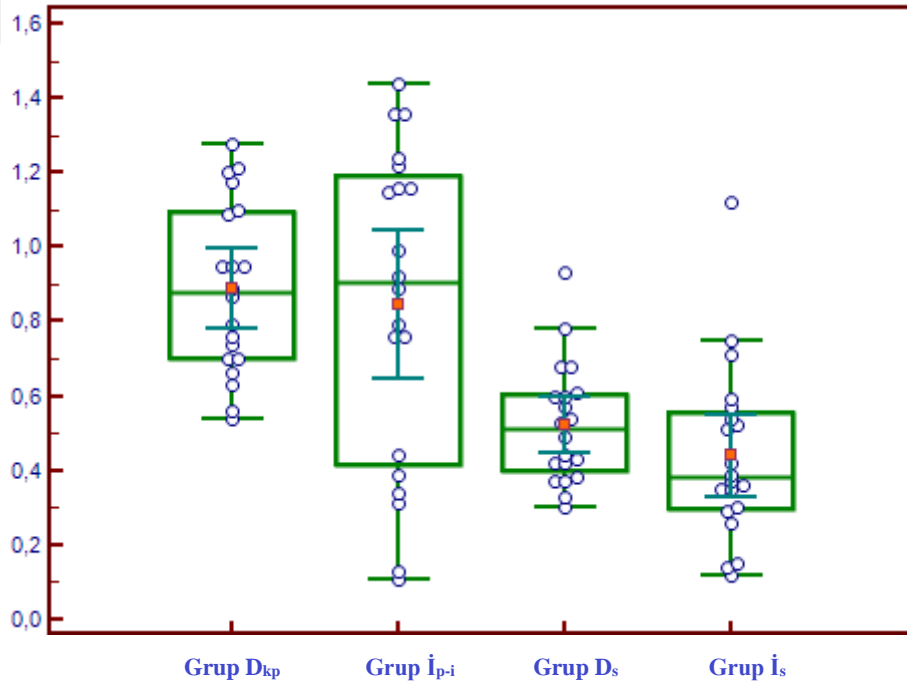
SCD değişkeninin gruplara göre değişim gösterip göstermediği Box-Plot ve Interval Plot grafikleri ile görsel olarak incelendi (Şekil 3.4). En yüksek SCD değerleri \dot{I}_{p-i} 'de iken, en düşük SCD değerleri grup D_s 'de tespit edildi.

Çizelge 3.7. : DOS (μ l) değeri için gruplar arası karşılaştırma sonuçları

	<i>n</i>	<i>Ort(SS.)</i>	<i>Medyan</i>	<i>Test</i>	<i>Gruplar arası Farklılık</i>
(1) Grup D_s	20	0.523 (0.161)	0.510		(2)(4)
(2) Grup D_{kp}	20	0.887 (0.229)	0.880	$F=12.730$	(1)(3)
(3) Grup \dot{I}_s	20	0.440 (0.237)	0.380	$p<0.001^*$	(2)(4)
(4) Grup \dot{I}_{p-i}	20	0.845 (0.428)	0.905		(1)(3)

*: İstatistiksel olarak anlamlı olan durumlar ($p<0.05$).

DOS değişkeninin gruplar arasında farklılık gösterip göstermediği ANOVA testi ile test edildi ve elde edilen bulgular Çizelge 3.7' de sunuldu. Elde edilen bulgulara göre, en az bir grubun DOS değeri diğerlerinden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görüldü ($p<0.05$). Gruplar arası farklılığın ikili karşılaştırması sonucu gruplar arası farklılık sütunu verilmiştir. Bu sonuçlara göre, DOS değeri için grup D_s ile D_{kp} ve \dot{I}_{p-i} arasında, grup D_{kp} ile D_s ve \dot{I}_s arasında, grup \dot{I}_s ile D_{kp} ve \dot{I}_{p-i} arasında, grup \dot{I}_{p-i} ile D_s ve \dot{I}_s arasında anlamlı fark bulundu. ($p<0.05$).

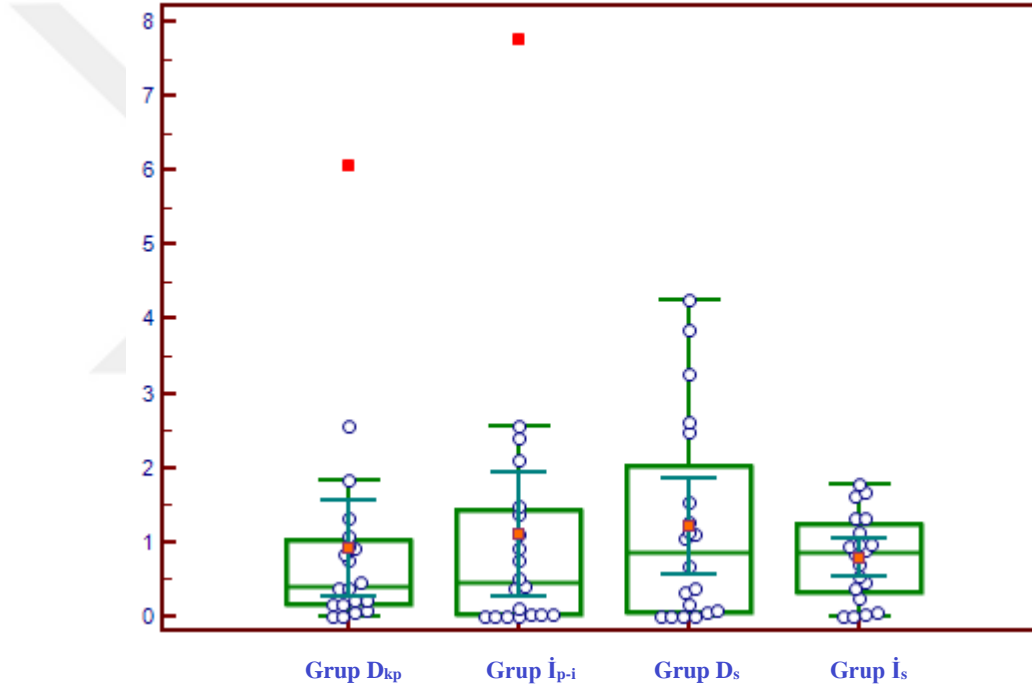


Şekil 3.4: DOS (μ l) değişkeni için gruplar arası farklılık grafiği

Çizelge 3.8. : Ntx^{Total} (nM BCE* μ l/30 sn.) değeri için gruplar arası karşılaştırma sonuçları

	<i>N</i>	<i>Ort(SS.)</i>	<i>Medyan</i>	<i>Test</i>	<i>Gruplar arası Farklılık</i>
(1) Grup D_s	20	1.211 (1.364)	0.861	χ^2 =0.714 $p=0.870$	$p>0.05$
(2) Grup D_{kp}	20	0.918 (1.380)	0.414		$p>0.05$
(3) Grup I_s	20	0.792 (0.570)	0.861		$p>0.05$
(4) Grup I_{p-i}	20	1.097 (1.778)	0.463		$p>0.05$

Ntx^{Total} değişkeninin gruplar arasında farklılık gösterip göstermediği *Kruskal Wallis testi* ile test edildi ve elde edilen bulgular Çizelge 3.8’de sunuldu. Elde edilen bulgulara göre, Ntx^{Total} (nM BCE* μ l/30 sn.) değeri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilemedi ($p>0.05$).



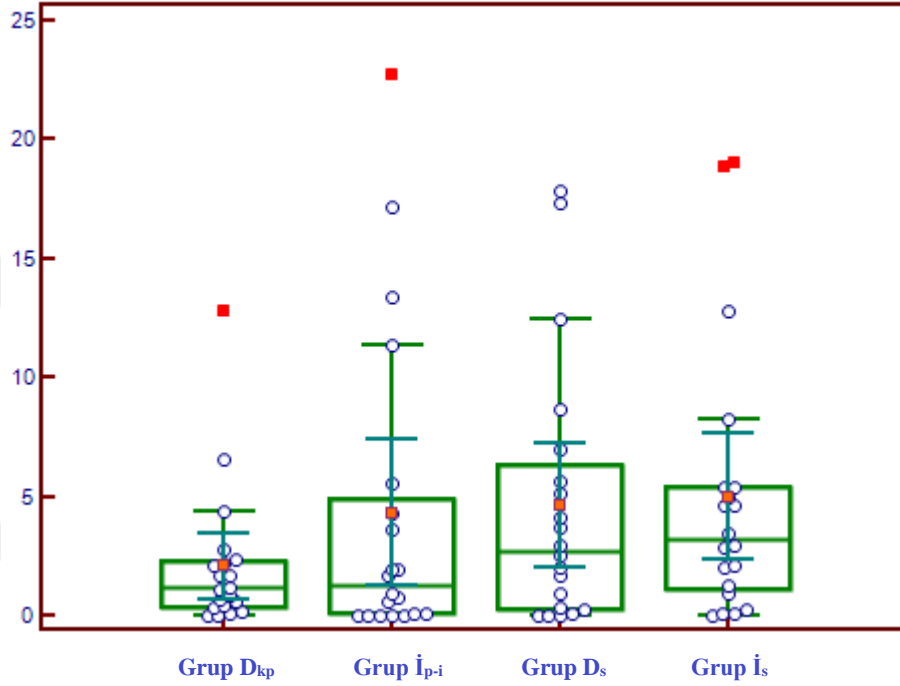
Şekil 3.5. : Ntx^{Total} (nM BCE* μ l/30 sn.) değişkeni için gruplar arası farklılık grafiği

Ntx^{Total} değişkeni için grupların dağılımları Şekil 3.5’de görülmektedir. Bütün grupların değerleri birbirine yakındır.

Çizelge 3.9. : $Ntx^{kons.}$ (nM BCE) değeri için gruplar arası karşılaştırma sonuçları

	<i>n</i>	<i>Ort(SS.)</i>	<i>Medyan</i>	<i>Test</i>	<i>Gruplar arası Farklılık</i>
(1) Grup D_s	20	4.637 (5.537)	2.735	$\chi^2=4.742$ $p=0.192$	$p>0.05$
(2) Grup D_{kp}	20	2.091 (2.988)	1.148		$p>0.05$
(3) Grup I_s	20	5.008 (5.688)	3.211		$p>0.05$
(4) Grup I_{p-i}	20	4.305 (6.588)	1.283		$p>0.05$

Ntx^{kons.} değişkeninin gruplar arasında farklılık gösterip göstermediği *Kruskal Wallis testi* ile test edildi ve elde edilen bulgular Çizelge 3.9’da sunuldu. Elde edilen bulgulara göre, Ntx^{kons.} (nM BCE) değeri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilemedi ($p>0.05$).



Şekil 3.6. : Ntx^{kons.} (nM BCE) değişkeni için gruplar arası farklılık grafiği

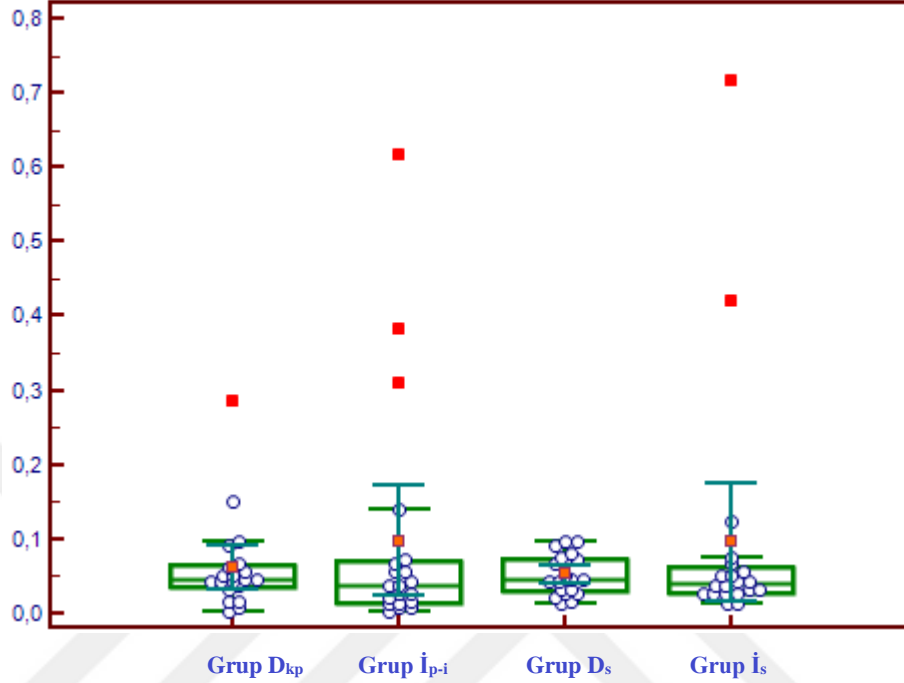
Ntx^{kons.}(nM BCE) değişkeni için grupların dağılımları Şekil 3.6’da görülmektedir. Bütün grupların değerleri birbirine yakın bulundu.

Çizelge 3.10. : OC^{total} (ng/30sn) değeri için gruplar arası karşılaştırma sonuçları

	<i>n</i>	<i>Ort(SS.)</i>	<i>Medyan</i>	<i>Test</i>	<i>Gruplar arası Farklılık</i>
(1) Grup D _s	20	0.052 (0.027)	0.046	$\chi^2 = 1.048$ $p = 0.790$	$p > 0.05$
(2) Grup D _{kp}	20	0.062 (0.062)	0.046		$p > 0.05$
(3) Grup İ _s	20	0.095 (0.170)	0.039		$p > 0.05$
(4) Grup İ _{p-i}	20	0.097 (0.158)	0.037		$p > 0.05$

OC^{total} değişkeninin gruplar arasında farklılık gösterip göstermediği *Kruskal Wallis testi* ile test edildi ve elde edilen bulgular Çizelge 3.10’da sunuldu. Elde edilen

bulgulara göre, OC^{total} değeri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).



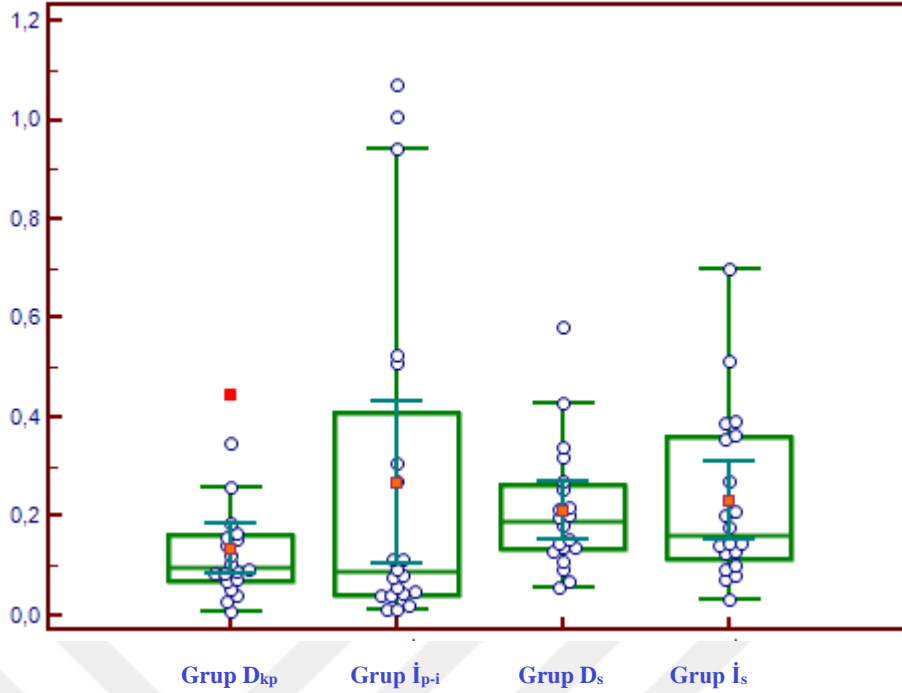
Şekil 3.7. : OC^{total} (ng/30sn) değişkeni için gruplar arası farklılık grafiği

OC^{total} değişkeni için grupların dağılımları Şekil 3.7’de görülmektedir. Bütün grupların değerleri birbirine yakın bulundu.

Çizelge 3.11. : $OC^{kons.}$ (ng/ μ l) değeri için gruplar arası karşılaştırma sonuçları

	<i>n</i>	<i>Ort(SS)</i>	<i>Medyan</i>	<i>Test</i>	<i>Gruplar arası Farklılık</i>
(1) Grup D_s	20	0.211 (0.128)	0.188		$p>0.05$
(2) Grup D_{kp}	20	0.134 (0.108)	0.098	$\chi^2 = 7.077$	$p>0.05$
(3) Grup I_s	20	0.213 (0.170)	0.162	$p=0.069$	$p>0.05$
(4) Grup I_{p-i}	20	0.268 (0.352)	0.086		$p>0.05$

$OC^{kons.}$ değişkeninin gruplar arasında farklılık gösterip göstermediği *Kruskal Wallis testi* ile test edildi ve elde edilen bulgular Çizelge 3.11.’de sunuldu. Elde edilen bulgulara göre, $OC^{kons.}$ değeri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilemedi ($p>0.05$).



Şekil 3.8.: OC^{kons.} (ng/ µl) değişkeni için gruplar arası farklılık grafiği

OC^{kons.} değişkeni için grupların dağılımları Şekil 3.8.'da görülmektedir. Bütün grupların değerleri birbirine yakın bulundu.

3.2. Klinik ve Biyokimyasal bulguların Korelasyonu

Çizelge 3.12. : Değişkenler arasındaki korelasyon tablosu (Grup D)

	Gİ	SCD	DOS	Ntx total	Ntx kons	OC total	OC kons
Pİ	0.776** (<0.001)	0.804** (<0.001)	0.651** (<0.001)	-0.147 (0.366)	-0.290 (0.069)	-0.048 (0.770)	-0.360* (0.023)
Gİ		0.873** (<0.001)	0.714** (<0.001)	-0.073 (0.656)	-0.189 (0.243)	-0.032 (0.843)	-0.402* (0.010)
SCD			0.756** (<0.001)	0.022 (0.894)	-0.127 (0.435)	0.068 (0.676)	-0.310 (0.051)
DOS				0.098 (0.549)	-0.090 (0.580)	0.206 (0.202)	-0.303 (0.057)
Ntx total					0.973** (<0.001)	0.038 (0.817)	0.025 (0.880)
Ntx kons						-0.022 (0.893)	0.058 (0.722)
OC total							0.826** (<0.001)

*: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$ için istatistiksel olarak anlamlılık

Grup D (n=40) için değişkenler arasındaki ilişki *Spearman's Rho* ilişki katsayısı ile incelendi ve istatistiksel olarak anlamlı bulunan değişkenler çizelge 3.13.'de belirtildi. Elde edilen bulgulara göre, Pİ değişkeni ile Gİ, SCD, DOS ve OC^{kons.} değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p<0.05$). Pİ değişkeni Gİ, SCD ve DOS ile pozitif yüksek bir ilişkiye sahipken, OC^{kons.} ile aralarında negatif zayıf ilişki bulundu ($r=-0.360$; $p=0.023<0.05$). Gİ değişkeni ile Pİ, SCD ve DOS değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişki mevcutken, OC^{kons.} ile aralarında negatif anlamlı ilişki bulundu. Ntx^{total} değişkeni ile Ntx^{kons.} arasında istatistiksel olarak pozitif kuvvetli ilişki bulundu ($r=0.973$; $p<0.05$). OC^{total} ile OC^{kons.} arasında pozitif kuvvetli bir ilişki bulundu ($r=0.826$; $p<0.05$).

Çizelge 3.13.: Değişkenler arasındaki korelasyon tablosu (Grup İ)

	Gİ	SCD	DOS	Ntx total	Ntx Kons	OC total	OC Kons
Pİ	0.905** (<0.001)	0.821** (<0.001)	0.489** (0.001)	0.006 (0.971)	-0.197 (0.244)	0.000 (0.999)	-0.138 (0.395)
Gİ		0.839** (<0.001)	0.485** (0.001)	-0.082 (0.613)	-0.246 (0.126)	-0.088 (0.590)	-0.207 (0.207)
SCD			0.467** (0.002)	-0.116 (0.477)	-0.316* (0.047)	0.012 (0.940)	-0.210 (0.192)
DOS				-0.121 (0.456)	-0.488* (0.001)	0.057 (0.726)	-0.450** (0.004)
Ntx total					0.894** (<0.001)	0.333* (0.036)	0.427** (0.006)
Ntx Kons						0.260 (0.105)	0.576** (<0.001)
OC total							0.654** (<0.001)

*: $p<0.05$; **: $p<0.01$ için istatistiksel olarak anlamlılık

Grup İ için (n=40); değişkenler arasındaki ilişki *Spearman's Rho* ilişki katsayısı ile incelendi. Elde edilen bulgulara göre, Pİ değişkeni ile Gİ, SCD ve DOS değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p<0.05$). Pİ değişkeni ile Gİ, SCD ve DOS arasında pozitif yüksek ilişki bulundu. Gİ değişkeni ile Pİ, SCD ve DOS değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki görüldü. SCD değişkeni ile Ntx^{kons.} arasında negatif zayıf istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. DOS değişkeni ile Ntx^{kons.} ve OC^{kons.} arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif ilişki bulundu.

4.TARTIŞMA

Periodontitis, kısa vadeli aktif ve uzun süreli pasif dönemler ile karakterize edilebilir (Socransky ve ark 1984). Klinik parametrelerin çok sayıda kullanılan tanı testleri bulunmasına rağmen, hastalığın aktif bölgelerini ayırt edebilecek bir yöntem oluşturulamamıştır (Halazonetis ve ark 1989, Lee ve ark 1999). Günümüzde periodontal hastalıkların fizyopatolojisi ve etyopatolojisine yönelik çalışmalar yerini periodontal hastalıkların patogenezinde rol oynayan indirekt mekanizmaların anlaşılmasına bırakmıştır (Oringer 2002). Sondalama derinliği, ataşman seviyesi, sondalamada kanama, plak indeksi, alveoler kemik kaybının radyografik ölçümü gibi klinik parametreler periodontal hastalığın şiddeti hakkında yeterli bilgiyi sağlarken hastalık aktivitesinin ölçülmesinde kullanılamazlar (Polson ve Goodson 1985, Giannopoulou ve ark 2003). Periodontitisli bir bireyin aktif bölgeleri, periodontal doku yıkım ürünleri ile karakterize doku bileşenleri ile belirlenebilir. Kemik matriks proteinlerinin DOS'daki varlığı ve miktarı, bireyin sağlık durumu ve tedavi gereksinimi hakkında yararlı bilgiler vermektedir. Ancak kemik matriks proteinleri için DOS çok az bilgi sunmaktadır (Lee ve ark 1999).

Bu çalışmada farklı periodontal durumlardaki bireylerin DOS ve PİOS'larında, OC ve Ntx seviyelerinin belirlenerek incelenmesi ve bu seviyelerin periodontal hastalığın klinik parametreleri ile ilişkisi değerlendirildi. Literatüre bakıldığında; farklı periodontal sağlık durumundaki bireylerin, dişeti ve peri-implant oluk sınırlarında OC ve Ntx seviyeleri ile ilgili yapılan ilk çalışmadır.

4.1. Klinik Bulgular

Bu araştırmada çevresel ve kazanılmış faktörler elimine edilmeye çalışılarak; 40 bireyin dişinden ve 40 bireyin implantından alınan örnekler ile toplam 80 birey üzerinden yürütülmüştür. Son altı ay içerisinde antibiyotik kullanan ve periodontal olarak tedavi gören, kardiyovasküler rahatsızlığı, metabolik hastalığı olan, insan immun yetmezlik virüsü "Human immunodeficiency virus" (HIV) ile enfekte, Hepatit A, B veya C virüsü taşıyan, ağız içerisinde <16 daimi dişi olan ve ortodontik olarak tedavi edilmiş ve sigara kullanan bireyler araştırmaya dahil edilmedi. Sigaranın mikrobiyal kompozisyonda değişime neden olduğu, aynı zamanda damarsal yapı,

nötrofil/monosit aktiviteleri, adezyon molekül ekspresyonu ve antikör üretimini içeren konak cevabına olan etkileri ile periodontal hastalık için bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (Bergström 2004). Bu nedenle sigarayı bırakmış veya sigara içen bireyler bu çalışma kapsamına alınmadı.

Araştırmaya dahil edilen tüm bireylerin Pİ, Gİ, SCD değerleri ile DOS örnekleri kaydedildi. Periodontal hastalık tabiatıyla hastalık şiddeti ile orantılı artış gösteren klinik periodontal parametrelerin implant ve diş gruplarında gruplar arası farklılıkları istatistiksel olarak da anlamlı bulundu. İndekslerin birbiriyle pozitif korelasyona sahip olduğu görüldü.

Pİ açısından incelendiğinde; en yüksek Pİ skoru grup D_{kp}'de gözlenirken, en düşük Pİ ortalaması grup İ_s'de görülmüştür. Bu sonuç doğrultusunda dental implantı olan hastaların oral hijyen farkındalığının artmış olduğu söylenebilmektedir.

Gİ sonuçlarına göre; grup İ_{p-i} skorları grup D_{kp}'ye kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Köpekler üzerinde deneysel olarak oluşturulan periodontitis ve peri-implantitisli çalışmada da klinik ve radyografik bulgular peri-implantitisli gruplardaki doku hasarının daha belirgin olduğunu, yumuşak doku hasarının daha büyük olduğunu göstermiştir (Lindhe ve ark 1992). Buna paralel olarak SK indeksleri de grup 2b'de daha yüksek gözlemlenmiştir. Peri-implantitis sebebiyle doku bütünlüğü bozulan implant ve çevre dokusunda açığa çıkan pürüzlü yivli implant yüzeylerin plak tutulum alanı oluşturması gingival indeks ve sondlamada kanama skorunun daha yüksek çıkmasına sebep olmuş olabileceği düşünülmektedir.

SCD sonuçlarına göre; hastalık durumunda SCD değerlerinin sağlıklı durumdan daima yüksek olduğu görülmüştür. Gruplar arası değerlerde en yüksek SCD değeri grup İ_{p-i}'ye aitken, en düşük SCD grup D_s'de görülmüştür.

4.2. Biyokimyasal Bulgular

Periodontoloji alanında yapılan çalışmalar hastalık sürecinin anlaşılması ve aynı zamanda mevcut klinik limitasyonların üstesinden gelinmesi için güvenilir, teşhise yönelik testlerin geliştirilmesi amacıyla DOS analizi üzerinde durmaktadır (Persson ve ark 1990, Page 1992). DOS, fizyolojik bir sıvıdır ve birleşim epitelinin altındaki kan damarları ağından köken alan enflamatuvar eksuda olarak tanımlanır. Birleşim epiteline komşu damarsal yapıdan oluşan transuda olarak kabul edilen DOS, daha sonra epitelyal hücreler arası boşluğa oradan da diş eti oluşuna geçiş yapar. Ağız boşluğuna günde 0,5-2.4 ml/gün arası değişen hızla dökülür (Griffiths 2003). Akış hızının günün saatlerine göre değiştiğini gösteren “sirkadyen ritim” içerisinde olduğunu gösteren çalışmaların (Lamster ve ark 1989, Persson ve Page 1990) olması sebebiyle çalışmamızda standardizasyonu sağlamak amacıyla tüm bireylerden günün 10:00 ile 13:00 saatleri arası DOS örnekleri toplanmıştır. Loe ile başlayan dişeti sağlığının bozulması ile DOS'nun hacimsel olarak arttığı şeklindeki görüş günümüze kadar desteği artan oranda kabul görmüştür (Uitto 2003). DOS toplanması için literatürde şimdiye kadar kapiller tüp (Pradeep ve ark 2009), gingival yıkama (Guentsch ve ark 2011) ve kağıt şeritlerin kullanılması gibi birbirinden farklı yöntemlerin olduğu bildirilmesine rağmen en çok kullanılan yöntem gerek güvenilirliği gerekse de kolaylığı açısından kağıt şerit yöntemi olarak bilinmektedir (Griffiths 2003). Bizim araştırmamızda 2mmx7mm sabit boyuttaki kağıt şeritler kullanılarak DOS örnekleri toplanmıştır. Bu yöntem kağıt şeritlerin ağırlıklarının belirlenmesi veya elektriksel kapasitelerinin Periotron cihazı ile ölçülmesi sonucu hacimlerinin hesaplanabilmesine olanak vermektedir. Bu uygulamanın oda sıcaklığının olası muhtemel etkisi, nem miktarı, örneklerin buharlaşması, kağıt şeritlerin cihazda konumlandırılma şekli, sıvının cihazda bırakmış olabileceği kalıntı miktarı, cihaz kalibrasyonunun devamlılığı ve güvenilirliği, 0.7 µl'den daha fazla hacimlerin ölçülememesi (Griffiths 2003) gibi bazı limitasyonların olmasına karşın, literatürde birçok çalışmada DOS toplanması amacıyla yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.

Gingival dokularda iltihabi durum arttıkça DOS akışı da artar. Ancak bu lineer bir artış olarak izlenmemektedir (Goodson 2003). Periodontal dokulardaki enflamatuvar durum ile DOS miktarı artar (Lamster ve ark 1987). Bu sebeple artmış DOS hacmi

peri-implant veya periodontal doku inflamasyon belirteci olarak kullanılabilir (Murata ve ark 2002). Bu çalışmada periodontal indeksler ile DOS miktarı arasında pozitif korelasyon bulunmuştur.

Günümüze kadar periodontal hastalık aktivitesinin belirlenmesinde ve periodontal hastalıkların bir göstergesi olarak DOS'da çeşitli enzimler, proteinler, immunglobülinler, sitokinler ve diğer mediatörler değerlendirilmiştir. Kemik, çok sayıda madde ve faktörün katıldığı yapım ve yıkım işlemlerinin birbirini takip ettiği dinamik ve karmaşık bir dokudur (Holm-Pedersen ve Løe 1986, Palmqvist ve Sjödin 1987). Kemiğin bu aktif durumunu yakından izleyebilmek için, yapım ve yıkım sırasında ortaya çıkan birtakım protein kaynaklı ürünlerin ve enzim ölçümlerinden faydalanır ve bunların tümüne kemiğin biyokimyasal markırları denir (Özgürtaş ve Kutluay 2001). Osteoblast ve osteoklastlardan salınan maddeler ile kemiğe özgü kollajen yıkım ürünleri kemik yapımının ve yıkımının izlenmesinde kullanılmaktadır (Parfitt ve ark 1987). Periodontal hastalığın ilerleyişi esnasında kemik yapım ve yıkım dengesi yani hemoastaz bozulur. Dengedeki bu bozulma immün hücrelerin ve bu hücrelerden açığa çıkan sitokinlerin önemli rol oynadığı geri dönüşümsüz kemik rezorpsiyonu ile sonuçlanır (Koide ve ark 2010). Periodontitiste bozulmuş olan kemik yapım-yıkımının hızının anlaşılabilmesi için hem yapım ve hem de yıkım markırının aynı zamanda değerlendirilmesi büyük önem taşır. Literatür incelendiğinde OC'nin kemik döngüsünde, Ntx'in kemik yıkımına özel kemik markırı olarak kullanıldığı çalışmalar mevcuttur (Wilson ve ark 2003). Bu çalışmada kemik yapım ve yıkım dengesini anlamak adına farklı seviyelerde periodontal hastalığı bulunan bireyler üzerinde; yapım markırı olarak OC, yıkım markırı olarak Ntx bir arada kullanılarak örnek alınan bölgelerdeki hastalık aktivitesi belirlenmeye çalışılmıştır.

Sentezi çoğunlukla osteoblastlar tarafından gerçekleşen, kalsiyum bağlayıcı moleküler ağırlığı 5700 dalton olan 49 aminoasitten oluşan kemik proteini olarak bilinen OC'nin yer aldığı çalışmalarda periodontal durum ile ilişkisi incelenmiştir. Periodontal hastalık patogenezinde kemik döngüsünün bir göstergesi olan OC'nin DOS seviyesini inceleyen çeşitli kesitsel çalışmalarda, OC'nin periodontal hastalık şiddeti ile ilişkisi olduğu bildirilmiştir (Kunimatsu ve ark 1993, Nakashima ve ark 1994, Giannobile ve ark 1995).

Nakashima ve arkadaşları (1994)'de farklı periodontal durumlardaki 17 hasta üzerinden yaptıkları çalışmada gingivitisli ve periodontitisli bireylerde DOS'daki OC seviyelerinin, sağlıklı bireylerdeki seviyesinden daha yüksek bulmuştur. OC'nin gingivitisli ve sağlıklı bireylerde de saptanması, normal kemik metabolizmasının önemli bir markırı olduğunu göstermektedir.

Knimatsu ve arkadaşları (1993) yılında, OC seviyelerinin DOS'daki periodontal enflamasyonun şiddetine göre değişkenlik gösterdiğini ve enflamasyonun yüksek olduğu durumlarda oluk sıvısındaki seviyelerinin de yüksek olduğunu yaptıkları çalışmada göstermişlerdir.

Başka bir çalışmada köpekler üzerinde deneysel periodontitis oluşturularak kemik yıkımının aktif olduğu dönemde, hastalık başladıktan 2 hafta sonra DOS içerisindeki OC ve ICTP seviyelerinin yüksek olduğu ve bu artışın radyografik kemik kaybindan yaklaşık 4 hafta önce tespit edilebildiğini rapor etmişlerdir. Diş yüzeyi temizliği ve kök yüzey düzleştirilmesi işlemi sonrası kemik yıkımındaki azalma ile birlikte hem OC hem de ICTP değerlerinin düştüğü gösterilmiştir (Giannobile ve ark 1995). Bu sonuç yıkım markırı olarak bilinen ICTP için normalken, OC'nin bu duruma benzerlik göstermesi kemik yapım markırı olarak bilinen OC için çelişkili bir durum yaratmıştır. Kemik yıkımı en üst düzeyde iken OC seviyesinin de artmış olması durumu, aktif kemik yıkımı esnasında konak ve patojenlere ait proteolitik enzimler, OC üretiminin artmasına ekstraselüler matriksten dişeti oluk sıvısına geçerek seviyenin yükselmesine neden olmaktadır şeklinde açıklanmıştır (Baumgrass ve ark 1997).

Yaş ortalaması 57 olan 35 yaş üstü postmenopozal 73 bayan üzerinden yapılan bir çalışmada serum, tükürük ve dişeti oluğu sıvısı OC seviyelerinin periodontal durum ve kemik mineral yoğunluğu ile ilişkileri incelenmiş ve sonuç olarak DOS OC seviyesi periodontitisli grupta sağlıklı gruba göre daha fazla bulunmuştur. Serum ve tükürük OC seviyeleri ile periodontal hastalık arasında ise pozitif korelasyon gösterilememiştir (Bullon ve ark 2005).

Diğer taraftan, DOS OC seviyesinin periodontal hastalık durumu ile ilişkisi olmadığını bildiren çalışmalarda bulunmaktadır (Golub ve ark 1997, Wilson ve ark 2003). Wilson ve arkadaşlarının 2003'de yaptığı çalışmada periodontitisli bireylerin

DOS'da OC saptayamamışlardır. Lee ve arkadaşları (1999) sağlıklı ve periodontitisli bölgelerden aldıkları örneklerde OC miktarlarını benzer bulmuşlardır.

Murata ve arkadaşlarının (2002) peri-implantitisli sahalardan aldıkları PİOS miktarının mukozitis ve sağlıklı implant sahalarından alınan örneklerden anlamlı derecede fazla olduğunu, yine peri-implantitisli alanlardan alınan PİOS örneklerindeki OC miktarının sağlıklı bölgelerden anlamlı derecede fazla olduğunu belirtmişlerdir. Araştırmacılar peri-implantitisli alanlardaki artmış PİOS OC miktarının implant çevresindeki artmış lokal kemik turnoverını gösterebileceğine değinmişlerdir.

Farklı periodontal durumlardaki 80 bireyden alınan DOS örneklerinde OC, kalprotektin ve Ntx değerleri incelenerek yapılan başka bir çalışmada; generalize agresif periodontitis (GAP) ve KP'li gruptaki değerlerin birbirine benzer olduğu ve gingivitis, sağlıklı gruptaki değerlerden daha düşük olduğu gösterilmiştir. Aynı şekilde gingivitisli ve sağlıklı bireylerden alınan örneklerdeki OC değerlerinin benzer olduğu görülmüştür (Becerik ve ark 2011). Elde edilen sonuçların hastalık durumundaki anormal kemik döngüsü sebebiyle olduğu düşünülmüştür.

Bizim çalışmamızda gruplar arasında OC^{total} (ng/30sn.) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$). Periodontal durumları farklı olarak oluşturulan grupların OC^{total} değerleri grup D_{kp} (0,062 ng/30sn) grup D_s 'den (0,052 ng/30sn.) ve grup I_{p-i} (0,097 ng/30sn.) de I_s 'den (0,095 ng/30sn.) yüksek olarak bulunmasına rağmen; aralarındaki bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Periodontal veya peri-implant hastalık durumunun kemik turnoverını arttırmasıyla, OC^{total} değerinin sağlıklı gruba göre bir miktar yüksek olarak belirlenmesine sebep olduğu düşünülmektedir.

$OC^{kons.}$ (ng/ μ l) değerleri açısından bakıldığında; gruplar arasında $OC^{kons.}$ değerlerinde istatistiksel olarak fark görülmedi ($p>0.05$). Oluşturulan grupların $OC^{kons.}$ değerleri grup D_s (0,211 ng/ μ l), grup D_{kp} (0,134 ng/ μ l), grup I_s (0,213 ng/ μ l), grup I_{p-i} (0,268 ng/ μ l) şeklinde bulunmuştur. Grup I_{p-i} 'de grup I_s 'den daha yüksek değerler bulunmasına rağmen; grup D incelendiğinde; grup D_s , grup D_{kp} 'den daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar ile, diş ve implant çevresi anatomik yapı farklılıklarının değerler üzerine etki edebileceğini düşündürdü. $OC^{kons.}$ değerleri grup D'de hastaların klinik parametreleri ile negatif zayıf korelasyon içerisinde olduğu gözlemlendi

($p < 0.05$). Becerik ve ark. (2011) yaptığı çalışmada da DOS OC değeri ile klinik parametreler arasında negatif korelasyon bulmuşlardır.

OC^{total} değeri ile OC^{kons.} arasında ise pozitif kuvvetli korelasyon görüldü ($p < 0.01$). Çalışmalar arasındaki bu farklılık çalışmalardaki yetersizlikler sebebiyle olabilir. Örnekleme bölgelerindeki kemik kaybı olan bölgelerin belirlenmesinde kullanılan kriterler (artmış sondlama derinliği, ataşman kaybı, sondlamada kanama) pozitif olmasına rağmen, hastalığın bu dönemde pasif olması nedeni ile olabilir (Becerik ve ark 2011).

OC, kemik turnover göstergesi olduğu için hastalık durumunda DOS'da yükselmesi beklenen bir durumdur. Peri-implantitis ve periodontitis arasındaki klinik özellikleri ve etiyolojisi ile ilgili benzerliklerine rağmen, aralarında histopatolojik farklılıklar bulunmaktadır. Periodontitis ile peri-implantitis arasındaki farkı anlayabilmek için deneysel olarak oluşturulmuş periodontitis ve peri-implantitis üzerinden yapılmış bir çalışmada ligatürlerin çıkarılmasını takiben dişlerin hastalığın ilerlemesini inflamatuvar hücrelerin sızmasını sınırlandıracak bir bağ dokusu kapsülü olduğu ancak; peri-implant dokularda bu koruyucu kapsül olmadığından inflamatuvar hücrelerin direkt kemiğe ulaştığı görülmüştür (Berglundh ve ark 2011). Bu sebeple OC^{total} değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa bile implant grubunda diş grubuna göre daha yüksek OC değerlerinin görülmesi inflamatuvar hücrelerinin kemiğe ulaşması ile o bölgedeki kemik turnoverının artması sebebiyle oluşmuş olabilir.

Ntx için literatürde yapılan çalışmalar incelendiğinde; olgun kemik kollajeninin osteoklastlar tarafından yıkımı esnasında salınarak değişime uğramadan kemik yıkımının son ürünü olarak idrarla atılan Ntx (Hanson ve ark 1992), bu sebeple klinikte kemik rezorpsiyonunun ölçümünde spesifik ve stabil bir gösterge olarak kullanılmaktadır. Ayrıca farklı periodontal durumlardaki hastaların Ntx'in DOS'da ölçülebildiği görülmüştür (Becerik ve ark 2011).

Becerik ve arkadaşlarının (2011), 80 birey üzerinden yürüttükleri çalışmada farklı periodontal durumlarda oluşturdukları gruplarda hastalık grubunda Ntx seviyesinin gingivitis ve sağlık grubundan daha düşük olduğu görülmüştür. Gingivitis ve sağlıklı grubun Ntx değerlerinin benzer olduğu; ancak GAP grubundaki değerlerin

KP grubundan daha düşük olduğu görülmüştür (Becerik ve ark 2011). Tedavi edilmemiş periodontitisli bireylerin DOS'da Ntx varlığı önceden rapor edilmiş ve aktif periodontal kemik kaybının belirlenmesi için yararlı olabileceği düşünülmüştür (Wilson ve ark 2003).

Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre Ntx^{total} ve $Ntx^{kons.}$ değerleri için gruplar arası farklılıklar olsa bile bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Ntx^{total} için bakıldığında grup D_s (1,211 nM BCE* μ l/30 sn.), grup D_{kp} (0,918 nM BCE* μ l/30 sn.), grup I_s (0,792 nM BCE* μ l/30 sn.), grup I_{p-i} (1,097 nM BCE* μ l/30 sn.) olarak bulunmuştur. $Ntx^{kons.}$ için ise elde ettiğimiz sonuçlar; grup D_s (4,637 nM BCE), grup D_{kp} (2,091 nM BCE), grup I_s (5,008 nM BCE) ve grup I_{p-i} (4,305 nM BCE) şeklindedir.

Çalışmamıza benzer olarak planlanmış, farklı periodontal durumlarda oluşturulmuş grupları bulunan çalışma (Becerik ve ark 2011) ile karşılaştırdığımızda sonuçlarımız arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa bile ($p>0.05$) aynı şekilde hastalıklı gruplarımızdaki Ntx değerlerimiz sağlıklı gruptan daha düşük bulunmuştur. Bu konu ile ilgili literatürde herhangi bir çalışma bulunmadığı için sonuçlarımızın karşılaştırılması implant ve diş arasındaki farklılığın tartışılması mümkün olmamıştır.

Farklı periodontal durumlardaki ve farklı peri-implant sağlık durumlarındaki gruplardan oluşan ilk çalışma olarak planlanan çalışmamız periodontal hastalık patogenezisinde OC ve Ntx'in yerini anlamak için ilk verileri oluşturmaktadır.

Cross-sectional çalışma doğası sebebiyle çalışmamızdaki limitasyonlar bu biyomarkırların hastalık ile nedensel ilişkilerini açıklamak için yetersiz kalmıştır. Periodontal tedavi öncesi ve sonrası bu biyomarkırların düzeyinin takibini kapsayan longitudinal çalışmaların yapılması bu konuya daha fazla ışık tatalacaktır.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Hasta gruplarında grup D ve grup İ karşılaştırıldığında; biyokimyasal parametrelerde gruplar arasında fark bulunmadı. Klinik parametrelere bakıldığında; Pİ grup D'de anlamlı şekilde yüksek bulundu. Buna bağlı olarak implant cerrahisi sonrası hastaların oral hijyen farkındalığı artmış diye düşünülebilir.
2. Grup D_s ve grup D_{kp}'nin karşılaştırmasında; klinik parametreler beklenildiği üzere grup D_{kp}'de yüksek bulundu. Biyokimyasal parametreler açısından iki grup arasında fark bulunamadı. Buna sebep olarak KP'li grupta örnek alınan bölgelerde hastalığın aktif olmama ihtimali düşünülmektedir.
3. Grup İ_s ve grup İ_{p-i}'nin karşılaştırılmasında; klinik parametreler beklenildiği üzere grup İ_{p-i}'de yüksek bulundu. Biyokimyasal parametreler açısından iki grup arasında fark bulunmadı. Buna sebep olarak peri-implantitisli grupta örnek alınan bölgelerde hastalığın aktif olmama ihtimali düşünülmektedir.
4. Tüm grupların birlikte karşıştırmalarında biyokimyasal parametreler açısından fark bulunmadı.
5. Bu çalışmadan elde edilen bulgular dahilinde, OC için klinik parametrelerin yüksek olduğu bireylerde değerlerin daha düşük olduğu görülmüş olmasına rağmen bu fark anlamlı bulunmamıştır.
6. İmplant grubunda; Ntx^{total} ile OC^{total} değerleri hastalık grubunda daha yüksek olmasında rağmen bu fark anlamsız bulunmuştur ve bu değerler arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. OC kemik remodelasyonunun olduğu durumlarda yükselmesinden dolayı, hastalık durumunda kemik remodelasyonunun artmasına bağlı olarak Ntx ile paralel yüksek çıkmış olduğunu düşündürmektedir.
7. Anatomik olarak implant ve dişin çevre dokularındaki farklılıktan dolayı OC ve Ntx değerlerinin arasında farklılık olabileceği düşünülmekteydi. Ancak; PİOS ve DOS'da farklılık görülmedi.
8. Literatüre bakıldığında; Ntx'in mekanizması henüz net bir şekilde anlaşılmamış olmasına rağmen, aktif kemik yıkımının belirteci şeklinde tanımlanmaktadır. Bizim çalışmamızın sonuçları dahilinde böyle bir tanımlama yapılamamaktadır.

9. Hasta sayısı arttırılarak tedavi öncesi ve sonrasını kapsayan uzun takip süreli çalışmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.



6.KAYNAKLAR

- Ainamo J, Bay I, 1975. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *International dental journal*, 25, 4, 229-35.
- Akalin FA, Şengün D, Eratalay K, Renda N, Çağlayan G, 1993. Hydroxyproline and total protein levels in gingiva and gingival crevicular fluid in patients with juvenile, rapidly progressive, and adult periodontitis. *Journal of periodontology*, 64, 5, 323-9.
- Albouy J-P, Abrahamsson I, Persson LG, et al. Spontaneous progression of ligature induced periimplantitis at implants with different surface characteristics: An experimental study in dogs histological observations. *Clinical Oral Implants Res*. 2009Apr;20(4):366-71.
- Albrektsson T, Berglundh T, Lindhe J, Lindhe J, Karring T, Lang N, 2003. Osseointegration: Historic background and current concepts. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*, 809-20.
- Albrektsson T, Brånemark P-I, Hansson H-A, Lindström J, 1981. Osseointegrated titanium implants: requirements for ensuring a long-lasting, direct bone-to-implant anchorage in man. *Acta Orthopaedica*, 52, 2, 155-70.
- Albrektsson T, Isidor F. Consensus report of session IV. In *Proceedings of the First European Workshop on Periodontology*, eds. Lang NP & Karring T. London: Quintessence 1994: 365-369.
- Albrektsson TO, Johansson CB, Sennerby L, 1994. Biological aspects of implant dentistry: osseointegration. *Periodontology 2000*, 4, 1, 58-73.
- Armitage GC, 1999. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Annals of periodontology*, 4, 1, 1-6.
- Arron JR, Choi Y, 2000. Osteoimmunology: bone versus immune system. *Nature*, 408, 6812, 535-6.
- Babür C, Özcan G, 2010. OPG/RANK/RANKL'in periodontolojideki yeri. *Acta Odontologica Turcica*, 27, 2, 137.
- Bar-Shavit Z, 2007. The osteoclast: A multinucleated, hematopoietic-origin, bone-resorbing osteoimmune cell. *Journal of cellular biochemistry*, 102, 5, 1130-9.
- Baumgrass R, Williamson MK, Price PA, 1997. Identification of peptide fragments generated by digestion of bovine and human osteocalcin with the lysosomal proteinases cathepsin B, D, L, H, and S. *Journal of Bone and Mineral Research*, 12, 3, 447-55.
- Becerik S, Afacan B, Öztürk VÖ, Atmaca H, Emingil G, 2011. Gingival crevicular fluid calprotectin, osteocalcin and cross-linked N-terminal telopeptid levels in health and different periodontal diseases. *Disease markers*, 31, 6, 343-52.
- Berglundh T, Lang NP, Lindhe J. Treatment of Peri-implant Lesions. In: Lindhe J, Lang NP, Karring T.(eds), *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*, 5th. Ed., Blackwell Publishing, Munksgaard 2008; pp 875-881.
- Berglundh T, Lindhe J, Ericsson I, et al. The soft tissue barrier at implants and teeth. *Clin Oral Implants Res*. 1991 Apr-Jun;2(2):81-90.
- 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; pp529-538.
- Berglundh T, Lindhe J, Jonsson K, Ericsson I. The topography of the vascular systems in the periodontal and peri-implant tissues in the dog. *J Clin Periodontol* 1994; 21:189- 193.
- Berglundh T, Zitzmann NU, Donati M, 2011. Are peri-implantitis lesions different from periodontitis lesions? *Journal of clinical periodontology*, 38, s11, 188-202.
- Bergström J, 2004. Tobacco smoking and chronic destructive periodontal disease. *Odontology*, 92, 1, 1-8.

- Blair J, Zheng Y, Dunstan C, 2007. RANK ligand. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 39, 6, 1077-81.
- Branemark P-I, 1959. Vital microscopy of bone marrow in rabbit. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, 11, 1.
- Brown LJ, L e H, 1993. Prevalence, extent, severity and progression of periodontal disease. *Periodontology 2000*, 2, 1, 57-71.
- Bullon P, Goberna B, Guerrero JM, Segura JJ, Perez-Cano R, Martinez-Sahuquillo A, 2005. Serum, saliva, and gingival crevicular fluid osteocalcin: their relation to periodontal status and bone mineral density in postmenopausal women. *Journal of periodontology*, 76, 4, 513-9.
- Chapple I, 1997. Periodontal disease diagnosis: current status and future developments. *Journal of dentistry*, 25, 1, 3-15.
- Cochran DL, 1999. A comparison of endosseous dental implant surfaces. *Journal of Periodontology*, 70, 12, 1523-39.
-  etiner DD, Engel DMU, 2000. Periodontal teŖhiste hastalığa ait potansiyel markerlar. *Atat rk Üniversitesi DiŖ Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 2000, 2.
- Demers L, Costa L, Chinchilli V, Gaydos L, Curley E, Lipton A, 1995. Biochemical markers of bone turnover in patients with metastatic bone disease. *Clinical chemistry*, 41, 10, 1489-94.
- Dilsiz A, ZİHNİ AGDM, Yavuz MS, 2008. PERİ-İMLANT HASTALIKLAR.
- Eley B, Cox S, 1998. Advances in periodontal diagnosis. 9. Potential markers of cell death and tissue degradation. *British dental journal*, 184, 9, 427-30.
- Eley B, Cox S, 1998. Advances in periodontal diagnosis. 10. Potential markers of bone resorption. *British dental journal*, 184, 10, 489-92.
- Flemmig TF, 1999. Periodontitis. *Annals of Periodontology*, 4, 1, 32-7.
- Giannobile WV, Lynch SE, Denmark RG, Paquette DW, Fiorellini JP, Williams RC, 1995. Crevicular fluid osteocalcin and pyridinoline cross-linked carboxyterminal telopeptide of type I collagen (ICTP) as markers of rapid bone turnover in periodontitis. *Journal of clinical periodontology*, 22, 12, 903-10.
- Giannopoulou C, Kamma JJ, Mombelli A, 2003. Effect of inflammation, smoking and stress on gingival crevicular fluid cytokine level. *Journal of clinical periodontology*, 30, 2, 145-53.
- Golub L, Lee H-M, Greenwald R, Ryan M, Sorsa T, Salo T, Giannobile W, 1997. A matrix metalloproteinase inhibitor reduces bone-type collagen degradation fragments and specific collagenases in gingival crevicular fluid during adult periodontitis. *Inflammation Research*, 46, 8, 310-9.
- Goodson JM, 2003. Gingival crevice fluid flow. *Periodontology 2000*, 31, 1, 43-54.
- Griffiths GS, 2003. Formation, collection and significance of gingival crevice fluid. *Periodontology 2000*, 31, 1, 32-42.
- Guentsch A, Kramesberger M, Sroka A, Pfister W, Potempa J, Eick S, 2011. Comparison of gingival crevicular fluid sampling methods in patients with severe chronic periodontitis. *Journal of periodontology*, 82, 7, 1051-60.
- Halazonetis T, Haffajee A, Socransky S, 1989. Relationship of clinical parameters to attachment loss in subsets of subjects with destructive periodontal diseases. *Journal of clinical periodontology*, 16, 9, 563-8.
- Hanson DA, Weis MAE, Bollen AM, Maslan SL, Singer FR, Eyre DR, 1992. A specific immunoassay for monitoring human bone resorption: quantitation of type I collagen cross-linked N-telopeptides in urine. *Journal of bone and mineral research*, 7, 11, 1251-8.

- Hirschfeld L, Wasserman B, 1978. A long-term survey of tooth loss in 600 treated periodontal patients. *Journal of periodontology*, 49, 5, 225-37.
- Holm-Pedersen P, Løe H, 1986. *Geriatric dentistry: a textbook of oral gerontology*, CV Mosby, p.
- Jovanovic SA, 1999. Peri-implant tissue response to pathological insults. *Advances in dental research*, 13, 1, 82-6.
- Karoussis IK, Müller S, Salvi GE, Heitz-mayfield LJ, Brägger U, Lang NP, 2004. Association between periodontal and peri-implant conditions: a 10-year prospective study. *Clinical Oral Implants Research*, 15, 1, 1-7.
- Koide M, Kinugawa S, Takahashi N, Udagawa N, 2010. Osteoclastic bone resorption induced by innate immune responses. *Periodontology 2000*, 54, 1, 235-46.
- Kunimatsu K, Mataki S, Tanaka H, Mine N, Kiyoki M, Hosoda K, Kato Y, Kato I, 1993. A cross-sectional study on osteocalcin levels in gingival crevicular fluid from periodontal patients. *Journal of periodontology*, 64, 9, 865-9.
- Laine M, Murillo L, Morre S, Winkel E, Pena A, Van Winkelhoff A, 2004. CARD15 gene mutations in periodontitis. *Journal of clinical periodontology*, 31, 10, 890-3.
- Lamster I, Harper D, Goldstein S, Celenti R, Oshrain R, 1989. The effect of sequential sampling on crevicular fluid volume and enzyme activity. *Journal of clinical periodontology*, 16, 4, 252-8.
- Lamster IB, Harper DS, Fiorello LA, Oshrain RL, Celenti RS, Gordon JM, 1987. Lysosomal and Cytoplasmic Enzyme Activity, Crevicular Fluid Volume, and Clinical Parameters Characterizing Gingival Sites with Shallow to Intermediate Probing Depths*. *Journal of periodontology*, 58, 9, 614-21.
- Lee AJ, Walsh TF, Hodges SJ, Rawlinson A, 1999. Gingival crevicular fluid osteocalcin in adult periodontitis. *Journal of clinical periodontology*, 26, 4, 252-6.
- Liljenberg B, Gualini F, Berglundh T, Tonetti M, Lindhe J, 1997. Composition of plaque-associated lesions in the gingiva and the peri-implant mucosa in partially edentulous subjects. *Journal of clinical periodontology*, 24, 2, 119-23.
- Lindhe J, Berglundh T, Ericsson I, Liljenberg B, Marinello C, 1992. Experimental breakdown of peri-implant and periodontal tissues. A study in the beagle dog. *Clinical oral implants research*, 3, 1, 9-16.
- Lindhe J, Lang NP, Karring T, 2009. *Clinical periodontology and implant dentistry*, John Wiley & Sons, p.
- Listgarten MA, 1992. Microbiological Testing in the Diagnosis of Periodontal Disease*. *Journal of periodontology*, 63, 4s, 332-7.
- Løe H, Silness J, 1963. Periodontal disease in pregnancy I. Prevalence and severity. *Acta Odontologica*, 21, 6, 533-51.
- Løe H, Theilade E, Jensen SB, 1965. Experimental gingivitis in man. *Journal of periodontology*, 36, 3, 177-87.
- Matarasso S, Quaremba G, Coraggio F, Vaia E, Cafiero C, Lang N, 1996. Maintenance of implants: an in vitro study of titanium implant surface modifications subsequent to the application of different prophylaxis procedures. *Clinical oral implants research*, 7, 1, 64-72.
- Mombelli A, Lang NP, 1998. The diagnosis and treatment of peri-implantitis. *Periodontology 2000*, 17, 1, 63-76.
- Mombelli A, Oosten M, Schürch E, Lang N, 1987. The microbiota associated with successful or failing osseointegrated titanium implants. *Oral microbiology and immunology*, 2, 4, 145-51.
- Murata M, Tatsumi Ji, Kato Y, Suda S, Nunokawa Y, Kobayashi Y, Takeda H, Araki H, Shin K, Okuda K, 2002. Osteocalcin, deoxyypyridinoline and interleukin-1 β in peri-implant

- crevicular fluid of patients with peri-implantitis. *Clinical oral implants research*, 13, 6, 637-43.
- Nakashima K, Roehrich N, Cimasoni G, 1994. Osteocalcin, prostaglandin E2 and alkaline phosphatase in gingival crevicular fluid: their relations to periodontal status. *Journal of Clinical Periodontology*, 21, 5, 327-33.
- Oduncuoğlu BF, Aladdinoğlu EE, 2014. Periodontal ve Peri-İmplant Hastalıklar. *Türkiye Klinikleri Journal of Dental Sciences Special Topics*, 5, 1, 1-8.
- Offenbacher S, 1996. Periodontal diseases: pathogenesis. *Annals of periodontology*, 1, 1, 821-78.
- Okada H, Murakami S, 1998. Cytokine expression in periodontal health and disease. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 9, 3, 248-66.
- Oringer R, 2002. Modulation of the host response in periodontal therapy. *Journal of Periodontology*, 73, 4, 460-70.
- Oringer R, Al-Shammari K, Aldredge W, Iacono V, Eber R, Wang H, Berwald B, Nejat R, Giannobile W, 2002. Effect of locally delivered minocycline microspheres on markers of bone resorption. *Journal of periodontology*, 73, 8, 835-42.
- Özgürtaş T, Kutluay T, 2001. Yeni kemik markırları ve klinik kullanımları. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 21, 6, 523-7.
- Page RC, 1992. Host Response Tests for Diagnosing Periodontal Diseases*. *Journal of periodontology*, 63, 4s, 356-66.
- Palmqvist S, Sjödin B, 1987. Alveolar bone levels in a geriatric Swedish population. *Journal of clinical periodontology*, 14, 2, 100-4.
- Parfitt A, Simon L, Villanueva A, Krane S, 1987. Procollagen type I carboxy-terminal extension peptide in serum as a marker of collagen biosynthesis in bone. Correlation with iliac bone formation rates and comparison with total alkaline phosphatase. *Journal of bone and mineral research*, 2, 5, 427-36.
- Persson GR, Page RC, 1990. Effect of sampling time and repetition on gingival crevicular fluid and aspartate aminotransferase activity. *Journal of periodontal research*, 25, 4, 236-42.
- Persson GR, Rouen TA, Page RC, 1990. Relationship between gingival crevicular fluid levels of aspartate aminotransferase and active tissue destruction in treated chronic periodontitis patients. *Journal of periodontal research*, 25, 2, 81-7.
- Petersen PE, 2003. The World Oral Health Report 2003: continuous improvement of oral health in the 21st century—the approach of the WHO Global Oral Health Programme. *Community Dentistry and oral epidemiology*, 31, s1, 3-24.
- Pherson RAM, Pincus MR, 2007. Biochemical markers of bone metabolism. *HenryS. Clinical Diagnosis and Management By Laboratory Methods*, Ed. Saunders, 181.
- Polson AM, Goodson JM, 1985. Periodontal diagnosis: current status and future needs. *Journal of periodontology*, 56, 1, 25-34.
- Pradeep A, Daisy H, Hadge P, 2009. Gingival crevicular fluid levels of monocyte chemoattractant protein-1 in periodontal health and disease. *Archives of oral biology*, 54, 5, 503-9.
- Pye A, Lockhart D, Dawson M, Murray C, Smith A, 2009. A review of dental implants and infection. *Journal of Hospital infection*, 72, 2, 104-10.
- Reynolds JJ, Meikle MC, 1997. Mechanisms of connective tissue matrix destruction in periodontitis. *Periodontology 2000*, 14, 1, 144-57.
- Sert Mluss, Sakallıoğlu E, Ceylan G, Periodontal Tanı Yöntemlerinin Periimplant Sağlığın Değerlendirilmesindeki Güvenilirliği: Bazı Klinik Parametreler Arasındaki İlişkilerin Karşılaştırılması 2010,.

- Socransky S, Haffajee A, Goodson J, Lindhe J, 1984. New concepts of destructive periodontal disease. *Journal of clinical periodontology*, 11, 1, 21-32.
- Steenberghe D, Marechal M, Quirynen M, Biological Aspects of Oral Implants. In:MG Newman HT Takei, PR Klokkevold, FA Carranza, editor. *Clinical Periodontology*. St.Louis: Saunders Elsevier;2006.
- Talonpoika J, Hämäläinen M, 1994. Type I collagen carboxyterminal telopeptide in human gingival crevicular fluid in different clinical conditions and after periodontal treatment. *Journal of clinical periodontology*, 21, 5, 320-6.
- Tatakis DN, Trombelli L, 2004. Modulation of clinical expression of plaque-induced gingivitis. *Journal of clinical periodontology*, 31, 4, 229-38.
- Tözüm TF, Akman AC, Yamalik N, Tulunoglu I, Turkyilmaz I, Karabulut E, Kilinc K, Cehreli MC, 2006. Analysis of the inflammatory process around endosseous dental implants and natural teeth: myeloperoxidase level and nitric oxide metabolism. *The International journal of oral & maxillofacial implants*, 22, 6, 969-79.
- Uitto VJ, 2003. Gingival crevice fluid—an introduction. *Periodontology 2000*, 31, 1, 9-11.
- Watts NB. Clinical utility of biochemical markers of bone remodeling. *Clin Chem* 1999; 45:8(B): 1359-68.
- Wilson A, Schmid M, Marx D, Reinhardt R, 2003. Bone turnover markers in serum and periodontal microenvironments. *Journal of periodontal research*, 38, 4, 355-61.
- Zitzmann NU, Berglundh T, 2008. Definition and prevalence of peri-implant diseases. *Journal of clinical periodontology*, 35, s8, 286-91.

7. EKLER

EK-A Etik Kurul Kararı



SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
GİRİŞİMSİZ OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
DEĞERLENDİRME KOMİSYONU

Toplantı Sayısı : 2014/03

Toplantı Tarihi : 25.03.2014

Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalından Prof.Dr.Mehmet GÜRSEL'in ve aynı Anabilim Dalından Dr.İlknur Pelin YAMALI tarafından sunulan "Dişeti oluşu sırasında ve perimplant oluk sırasında osteokalsin ve N-terminal crosslink telopeptit (Ntx) seviyeleri ve klinik parametrelerle ilişkisinin belirlenmesi." araştırma projesi 9 üyenin katılımı ile değerlendirildi.

Değerlendirme sonucunda, Projenin, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Yönergesi İlkelerine uygun olduğundan "kabulüne" oybirliği ile karar verildi.

Prof.Dr.Nilgün ÖZTÜRK
Üye

Prof.Dr.Nilgün ÖZTÜRK
Katılmadı

Yrd.Doç.Dr.İsmet BERER
Üye

Prof.Dr.Doğan DOLANMAZ
Üye

Prof.Dr.Sema S. İPAKCI
Üye

Prof.Dr.Duygu FİDİK
Üye

Prof.Dr.Ender ERDOĞAN
Katılmadı

Prof.Dr. Ayşe ELDENİZ
Üye

Prof.Dr.Faah AKGÜNLÜ
Üye

Doç.Dr.Gül TOSUN
Katılmadı

Yrd.Doç.Dr.Zehra TUREK
Üye

Yrd.Doç.Dr.Hüsamettin VATANSEV
Katılmadı

Doç.Dr.Kökten BOĞAN
Üye

EK-B Bilgilendirilmiş Onam Formu

KLİNİK VEYA DENEYSEL ÇALIŞMAYA KATILMAK İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAYI FORMU

Sizin Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi tarafından yürütülen bu çalışmaya katılmanızı arzu ediyoruz. Aşağıda bu çalışmaya ait bazı bilgiler bulacaksınız. Bu bilgiler sizin için düzenlenmiştir. Bütün işlemler ücretsiz olarak gerçekleştirilecek ve bulgular size iletilecektir.

Bu araştırmanın amacı; oluk sıvılarında bazı biyolojik moleküllerin dişeti hastalığı ile olan ilişkisini belirlemektir. Çalışmanın yürütücüsü Prof. Dr. Mehtikar GÜRSEL'dir. Yardımcı yürütücü olarak Dt. İlknur Pelin YAMALI görevlendirilmiştir. Çalışmaya dahil olan bireylerin çalışma ile ilgili soruları açıkça yanıtlayacaktır. Sorular doğrudan araştırma yürütücüsüne veya yardımcı yürütücüye sorulabilir. İlgili kişilere 0 332 223 12 16 numaralı telefonda ulaşabilirsiniz. Araştırma süresince ağızdaki mevcut dişlerden klinik veriler kaydedilecektir. Ayrıca çalışma kapsamında sizden sadece bir kez küçük kağıt parçaları yardımıyla oluk sıvısı örnekleri toplanacaktır. İşlem sırasında herhangi bir acı, ağrı oluşmamaktadır. Örnekler Konya ilinde Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Araştırma Merkezi'nde değerlendirilecektir. Araştırma kapsamındaki bireylerin özel hayatını korumak amacıyla kod, güvenlik numarası vb. yöntemler uygulanacaktır. Değerlendirme yapılan bireylerin kendi isteği doğrultusunda çalışma kapsamından çıkma hakları bulunmaktadır. Böyle bir karar Diş Hekimliği Fakültesinin tedavi hizmetlerinden yararlanmanızı etkilemeyecektir.

Yukarıda yazan metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullar altında " Dişeti oluğu sıvısında ve peri-implant oluk sıvısında osteokalsin ve Ntx değerlerinin belirlenmesi klinik parametrelerle ilişkisinin incelenmesi" isimli klinik çalışmaya kendi rızam ile hiçbir baskı ve zorlama olmadan katılmayı kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün Adı soyadı, İmzası, Adresi, Telefonu:

Açıklamaları yapan araştırmacının Adı soyadı, İmzası, Telefonu:

8. ÖZGEÇMİŞ

1988 yılında Gaziantep’te doğdu. İlköğrenimini Ünilever-İş İlköğretim Okulu’nda, lise öğrenimini ise Çorlu Anadolu Lisesi’nde tamamladı. 2006 yılında girdiği Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi’nden 2011 yılında mezun oldu. 2012 yılının nisan ayında yapılan ilk DUS sınavı ile Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı’na yerleşerek uzmanlık eğitimi görmeye hak kazandı. Halen Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı’nda uzmanlık öğrencisi olarak araştırma görevlisi ünvanıyla görevine devam etmektedir.

