

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

DOKTORA TEZİ

**PERİ-İMLANT HASTALIKLARIN TEDAVİSİNDE
KULLANILAN ANTİMİKROBİYAL AJANLARIN
BİYUYUMLULUĞUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

CEM AKMANLAR

**DANIŞMAN
PROF. DR. SERDAR ÇİNTAN**

**PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI
PERİODONTOLOJİ PROGRAMI**

İSTANBUL-2021

İTHAF

En başından beri hep yanımda olan, desteklerini her an bana hissettiren canım annem Dr. Nazmiye AKMANLAR, canım babam Dr. Faruk AKMANLAR ve canım ablam Ece AKMANLAR KOÇ'a; doktoramın başından beri tüm iyi ve kötü zamanlarda birlikte olduğum, bütün zorluklarda yanımda olan değerli meslektaşım Dt. Nil KASUTO'ya ve liseden beri tüm eğitim hayatımda yanımda olup, tezimin tüm yazım aşamalarında kucağımda olsa da sonunu göremeyen güzel kedim, dostum Köpük'e ithaf ediyorum...



TEŞEKKÜR

Tüm doktora hayatım boyunca bana, bilimin yanında iyi insan olmayı öğreten değerli hocam Prof. Dr. Serdar ÇİNTAN'a, mesleki bilgilerini esirgmeden benimle paylaşıp tüm sorularımı içtenlikle yanıtlayan değerli hocam Prof. Dr. Aslan GÖKBUGET'e, bana periodontolojiyi öğretip sevdiren çok kıymetli hocalarım, ablalarım Prof. Dr. Şebnem DİRİKAN İPÇİ ve Prof. Dr. Gökser ÇAKAR'a, tüm zorluklara rağmen acısıyla tatlısıyla bir aile gibi olduğumuz mavi klinik ailesine ve ekibin lideri olarak kliniği yönetip bize tecrübelerini aktaran Doç. Dr. Emine ÇİFCİBAŞI'na, doktora eğitimime katkıda bulunan değerli Anabilim Dalı öğretim üyelerimize, fakülte'deki ilk günden beri her adımda yanımda olan Dt. Onur Utku Yüksel'e ve tezimin tüm aşamalarında desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen çok kıymetli meslektaşlarım Dr. Canberk ÇELİK ve Uzm. Dt. Tutku ATMACA ÇELİK'e sonsuz teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 33529

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI.....	ii
BEYAN	iii
İTHAF	iv
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar LİSTESİ	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	x
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	xii
ÖZET	xiii
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. PERİODONTAL HASTALIK VE DURUMLARIN TARİHİ VE SINIFLAMASI.....	3
2.2. PERİ-İMLANT SAĞLIK	9
2.3. PERİ-İMLANT MUKOZİTİS	11
2.4. PERİ-İMLANTİTİS	12
2.5. PERİ-İMLANT HASTALIKLARIN TEDAVİSİNDE KULLANILAN ANTİMİKROBİYAL AJANLAR	14
2.5.1. Klorheksidin.....	15
2.5.2. Hidrojen Peroksit (H_2O_2).....	16
2.5.3. Povidon İyodin.....	17
2.5.4. Setilpiridinyum Klorür	17
2.5.5. Sitrik Asit	18
2.5.6. EDTA	19
2.5.7. Sodyum Hipoklorit.....	19
2.5.8. Serum Fizyolojik	20
2.6. BİYUYUMLULUK.....	20
2.6.1. Biyoyumluluğun Değerlendirilmesi	22
2.6.1.1. In-vitro Deneyler (Birincil-Elme Testleri).....	22
2.6.1.1.1. Sitotoksosite Testleri	23
2.6.1.1.2. Hücre Metabolizması ve Fonksiyonu Testleri	24

2.6.1.1.3. Gerçek Zamanlı Hücre Analizi	25
2.6.1.2. In Vivo Hayvan Testleri (İkincil Testler)	27
2.6.1.3. Klinik Testler	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
3.1. L929 HÜCRE KÜLTÜRLERİNİN HAZIRLANMASI	30
3.2. MATERYAL EKSTRAKTLARININ HAZIRLANMASI.....	31
3.3. XTT DENEYİNİN UYGULANIŞI	32
3.4. GERÇEK ZAMANLI HÜCRE ANALİZ DENEYİNİN UYGULANMASI	35
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	36
4. BULGULAR	37
4.1. XTT DENEYİ SONUÇLARI	37
4.1.1. Antimikrobiyal Ajanların 30 Saniye Uygulanmasının Etkileri	37
4.1.2. Antimikrobiyal Ajanların 1,5 Dakika Uygulanmasının Etkileri.....	43
4.1.3. Antimikrobiyal Ajanların 4,5 Dakika Uygulanmasının Etkileri.....	48
4.2. GERÇEK ZAMANLI HÜCRE ANALİZİ DENEYİ SONUÇLARI	53
5. TARTIŞMA.....	59
KAYNAKLAR.....	76
HAM VERİLER.....	88
FORMLAR.....	142
ETİK KURUL KARARI.....	144
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI	145
ÖZGEÇMİŞ.....	146

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 4- 1 %1 konsantrasyon değerli ajanların 30 saniye uygulanma süresi sonundaki istatistiksel karşılaştırmaları	39
Tablo 4- 2 %2 konsantrasyon değerli ajanların 30 saniye uygulanma süresi sonundaki istatistiksel karşılaştırmaları	40
Tablo 4- 3 %5 konsantrasyon değerli ajanların 30 saniye uygulanma süresi sonundaki istatistiksel karşılaştırmaları	40
Tablo 4- 4 %10 konsantrasyon değerli ajanların 30 saniye uygulanma süresi sonundaki istatistiksel karşılaştırmaları	41
Tablo 4- 5 %20 konsantrasyon değerli ajanların 30 saniye uygulanma süresi sonundaki istatistiksel karşılaştırmaları	42
Tablo 4- 6 %1 konsantrasyon değerli ajanların 1,5 dakika uygulanma süresi sonundaki istatistiksel karşılaştırmaları	45
Tablo 4- 7 %2 konsantrasyon değerli ajanların 1,5 dakika uygulanma süresi sonundaki istatistiksel karşılaştırmaları	45
Tablo 4- 8 %5 konsantrasyon değerli ajanların 1,5 dakika uygulanma süresi sonundaki istatistiksel karşılaştırmaları	46
Tablo 4- 9 %10 konsantrasyon değerli ajanların 1,5 dakika uygulanma süresi sonundaki istatistiksel karşılaştırmaları	47
Tablo 4- 10 %20 konsantrasyon değerli ajanların 1,5 dakika uygulanma süresi sonundaki istatistiksel karşılaştırmaları	47
Tablo 4- 11 %1 konsantrasyon değerli ajanların 4,5 dakika uygulanma süresi sonundaki istatistiksel karşılaştırmaları	50
Tablo 4- 12 %2 konsantrasyon değerli ajanların 4,5 dakika uygulanma süresi sonundaki istatistiksel karşılaştırmaları	50
Tablo 4- 13 %5 konsantrasyon değerli ajanların 4,5 dakika uygulanma süresi sonundaki istatistiksel karşılaştırmaları	51
Tablo 4- 14 %10 konsantrasyon değerli ajanların 4,5 dakika uygulanma süresi sonundaki istatistiksel karşılaştırmaları	52
Tablo 4- 15 %20 konsantrasyon değerli ajanların 4,5 dakika uygulanma süresi sonundaki istatistiksel karşılaştırmaları	52

Grafik 4-1 Farklı konsantrasyondaki antimikrobiyal ajanların 30 saniye uygulama süresi sonunda L929 hücresi üstüne canlılık yüzdeleri	37
Grafik 4-2 Farklı konsantrasyondaki antimikrobiyal ajanların 1,5 dakika uygulama süresi sonunda L929 hücresi üstüne canlılık yüzdeleri	43
Grafik 4-3 Farklı konsantrasyondaki antimikrobiyal ajanların 4,5 dakika uygulama süresi sonunda L929 hücresi üstüne canlılık yüzdeleri	48
Grafik 4-4 Curasept® %1 Jel'in %1, %2, %5, %10 ve %20'lik konsantrasyonlarının gerçek zamanlı hücre analizinden elde edilen sonuçlarına göre hücre canlılığına zaman içindeki etkisi.....	53
Grafik 4-5 Curasept® %1 Jel'in %1, %2, %5, %10 ve %20'lik konsantrasyonlarının gerçek zamanlı hücre analizinden elde edilen sonuçlarına göre hücre canlılığına 5 ve 20. saatler arasındaki etkisi.....	54
Grafik 4-6 %3'lük Hidrojen Peroksit (H ₂ O ₂) solüsyonunun %1, %2, %5, %10 ve %20'lik konsantrasyonlarının gerçek zamanlı hücre analizinden elde edilen sonuçlarına göre hücre canlılığına zaman içindeki etkisi	55
Grafik 4-7: %3'lük Hidrojen Peroksit (H ₂ O ₂) solüsyonunun %1, %2, %5, %10 ve %20'lik konsantrasyonlarının gerçek zamanlı hücre analizinden elde edilen sonuçlarına göre 5 ila 20 saat arasındaki etkisi.....	55
Grafik 4-8 %10'luk Batticon solüsyonunun %1, %2, %5, %10 ve %20'lik konsantrasyonlarının gerçek zamanlı hücre analizinden elde edilen sonuçlarına göre hücre canlılığına zaman içindeki etkisi	56
Grafik 4-9%10'luk Batticon solüsyonunun %1, %2, %5, %10 ve %20'lik konsantrasyonlarının gerçek zamanlı hücre analizinden elde edilen sonuçlarına göre 5 ila 20 saat arasındaki etkisi.....	57
Grafik 4-10 Perio-Aid® solüsyonunun %1, %2, %5, %10 ve %20'lik konsantrasyonlarının gerçek zamanlı hücre analizinden elde edilen sonuçlarının 115 saatlik grafiği.....	57
Grafik 4-11 Perio-Aid® solüsyonunun %1, %2, %5, %10 ve %20'lik konsantrasyonlarının gerçek zamanlı hücre analizinden elde edilen sonuçlarına göre 5 ila 20 saat arasındaki etkisi.....	58

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1 Sağlıklı diş ve periodontal doku ile sağlıklı implant ve implant çevresi doku	10
Şekil 2-2 Periodontal sond yardımıyla yapılan muayene sonucu tespit edilen derin periodontal cep	10
Şekil 2-3 Sağlıklı bir diş eti ve implant çevresi mukoza ve aynı bölgenin 3 haftalık plak birikimi sonrası görüntüsü.....	11
Şekil 2-4 Doğal diş çevresinde periodontitis ve implant çevresinde peri-implantitisin başlayış ve ilerleyişi	13
Şekil 2-5 Sağlıklı implant ve peri-implantitisli implantların sub ve supragingival bakteri yükünü gösteren grafik	14
Şekil 2-6 Klorheksidinin kimyasal formülü	15
Şekil 2-7 Hidrojen Peroksidin Kimyasal Formülü	17
Şekil 2-8 Povidon İyodinin Kimyasal Formülü.....	17
Şekil 2-9 Setilpiridinyum Klorürün Kimyasal Formülü.....	18
Şekil 2-10 Sitrik Asidin Kimyasal Formülü	19
Şekil 2-11 EDTA'nın kimyasal formülü	19
Şekil 2-12 Sodyum Hipokloritin Kimyasal Formülü	20
Şekil 2-13 MTT testinde indirgenme reaksiyonuyla açığa çıkan formazan.....	25
Şekil 2-14 Sarı bir tetrazolyum olan XTT canlı hücrelerde PMS (Fenazin metosülfat) yardımıyla mitokondriyal dehidrojenaz aktivitesi sonucu turuncu renkli formazan bileşiğine indirgenir.....	25
Şekil 2-15 Gerçek zamanlı hücre analizinin çalışma prensibi.....	26
Şekil 2-16 Gerçek zamanlı hücre analizi grafiği örneğinde grafik çizginin hangi bölgelerinin ne ifade ettiği ve nasıl yorumlanması gerektiği gösterilmiştir	26
Şekil 2-17 Gerçek zamanlı hücre analizi deneyi için e-plaklardan veri alınması	27
Şekil 3-1 Çalışmada kullanılan antimikrobiyal ajanlar	30
Şekil 3-2 Hücre kültürü kabı ve L929 hücrelerinin hazırlanması için kullanılan Dulbecco's Modified Eagle's kültür solüsyonu	31
Şekil 3-3 Hücreleri incelemede kullanılan mikroskop (Leica microsystems, Almanya) ve L929 hücrelerinin 100X büyütmedeki mikroskop görüntüsü	31
Şekil 3-4 Hücre kültürleri ve materyal örneklerinin hazırlandığı güvenlik kabini	32

Şekil 3-5 Antimikrobiyal materyallerin düşük konsantrasyondaki çözeltilerinin hazırlanması.....	32
Şekil 3-6 L929 hücrelerinin materyallere maruz bırakılması.....	33
Şekil 3-7 XTT solüsyonu.....	33
Şekil 3-8 XTT solüsyonuna maruz bırakılan kuyucuklarda görülen renk değişimi.....	34
Şekil 3-9 Spektrofotometre cihazı (Epoch, BioTek Instruments, ABD).....	34
Şekil 3-10 Test materyallerinin farklı e-plak hücre kültür kaplarında hazırlanması.....	36



SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

ANOVA	: Analysis of Variance, Değişken Analizi
ASTM	: American Society for Testing and Materials
BAP	: Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü
C	: Centigrade, Santigrat
CI	: Cell Index, Hücre Endeksi
CHX	: Klorheksidin
CO ₂	: Karbondioksit
CPC	: Setilpiridinyum Klorür
DMEM	: Dulbecco's Modified Eagle's Medium
FBS	: Fetal Bovine Serum, Sığır Fetüsü Serumu
HeLa	: İnsan Rahim Ağzı Kanser Hücreleri
ISO	: International Organization for Standardisation
L929	: Fare Fibroblastı Hücresi
MDP	: Mikrobiyal Dental Plak
MEM-Alpha	: Minimum Essential Medium Alpha
mL	: Mililitre
mm	: Milimetre
MTT	: 3-(4,5-Dimetiltiazol-2-il) -2,5-Difeniltetrazolyum Bromid
N	: Örnek Sayısı
nm	: Nanometre
pH	: Power (Potential) of Hyrdogen, Hidrojen Kuvveti
PMNL	: Polimorf Nüveli Lökosit
RTCA	: Real Time Cell Analysis, Gerçek Zamanlı Hücre Analizi
WST-1	: 2-(4-iyodofenil)-3-(4-nitrofenil)-5-(2,4-disülfofenil)-2H-tetrazolyum
XTT	: 2,3-Bis-(2-Metoksi-4-Nitro-5-Sülfohenil)-2H-Tetrazolyum-5-Karboksanilid
Disodyum	
µg	: Mikrogram
µm	: Mikrometre
°	: Derece
µL	: Mikrolitre
3T3	: Fare Embriyo Fibroblast Hücresi

ÖZET

Akmanlar, C. (2021). Peri-implant Hastalıkların Tedavisinde Kullanılan Antimikrobiyal Ajanların Biyouyumluluğunun Değerlendirilmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Periodontoloji ABD. Doktora Tezi. İstanbul.

Bu çalışma, implant çevresi hastalıkların tedavisinde antimikrobiyal ajan olarak kullanılan 4 farklı ürünün L929 fare fibroblast hücrelerinin canlılıkları üzerine olan etkilerini XTT ve gerçek zamanlı hücre analizi yöntemleriyle incelemiştir. Elde edilen sonuçlar klinikte sıklıkla kullanılan bazı ürünlerin hücrelere olan sitotoksik etkilerinin anlanması yardımcı olacaktır.

XTT testi için, Curasept ADS® jel (%1 CHX), Hidrojen Peroksit (%3), Povidon iyodin (%10) ve Perio-Aid® (%0.12 CHX + %0.05 CPC) maddelerinin %1, 2, 5, 10 ve 20'lik konsantrasyonları hazırlandı. Tüm maddelerin tüm konsantrasyonları 96 kuyucuklu hücre kültür kaplarındaki L929 fare fibroblast hücrelerine 30 saniye, 1,5 dakika ve 4,5 dakika boyunca uygulandı (n=12). Veriler one-way ANOVA analiziyle istatistiksel olarak değerlendirildi.

Gerçek zamanlı hücre analizi testi için, aynı materyallerin aynı dozlardaki konsantrasyonları hücre kuyucuklarındaki hücre ve kültür ortamı ekstraktlarına ilave edildi. E-plaklardan 140 saat boyunca her 15 dakikada bir ölçüm alınarak tüm maddelerin tüm konsantrasyonlarının L929 hücrelerine etkileri anlık olarak takip edildi. Sonuçlar RTCA 2.0 programıyla analiz edildi.

XTT testi sonuçlarına göre tüm maddelerin tüm konsantrasyonlarında kontrol grubuyla anlamlı farklar olduğu, materyallerin L929 fare fibroblast hücreleri üzerine sitotoksik etkiler yarattığı gözlenirken ($p<0.05$) en sitotoksik maddenin de hidrojen peroksit olduğu gözlemlendi. ($p<0.05$) Gerçek zamanlı hücre analizinde tüm maddelerin tüm konsantrasyonlarının kontrol grubuna göre hücre canlılığına sitotoksik etkileri saptandı. Bu deneyde de canlılığı en çok hidrojen peroksidin etkilediği belirlendi. ($p<0.05$)

Günümüzde, peri-implant hastalıkların tedavisinde, araştırmamızda kullanılan ürünler sıklıkla kullanılmaktadır. Bu çalışmanın sınırları dahilinde, araştırılan ürünlerin L929 fare fibroblast hücreleri üzerine sitotoksik etkileri olduğu belirlendi. Bu çalışmadaki veriler 2 boyutlu *in vitro* hücre kültürü testleriyle elde edildi. Kliniğe daha yakın sonuçlar elde edebilmek için 3 boyutlu hücre kültürü testleri, *in vivo* çalışmalar ve klinik çalışmalar yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler : peri-implantitis, dental implant, biyouyumluluk, sitotoksikite, *in vitro*

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 33529

ABSTRACT

Akmanlar, Cem. (2021). Biocompatibility Evaluation of Commonly Used Antimicrobial Agents for Peri-implant Diseases. İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Periodontology. PhD Thesis. İstanbul.

This study analyzes the cytotoxic effects of antimicrobial agents, that are used for peri-implant diseases. The study was performed in vitro on L929 mice fibroblast cells via XTT and real-time cell analysis methods.

For the XTT assay, 1%, 2%, 5%, 10% and 20% concentrations of Curasept® ADS %1 CHX gel, Hydrogen Peroxide (3%), Povidone Iodine (10%), and Perio-Aid® (0.12% CHX + 0.05CPC) materials were prepared. L929 mice fibroblast cells were exposed to all concentrations of material extracts for 30 seconds, 1.5 minutes and 4.5 minutes respectively (n=12). Obtained data were statistically evaluated with one-way ANOVA analysis.

For the real time cell analysis assay, the same concentration values of the same materials were added to cell cultures. Viability of the L929 cells with the added amounts of materials were measured instantaneously via e-plates in every 15 minutes for 140 hours. To analyze the obtained results, RTCA 2.0 program was used.

The results of the XTT assay showed that all concentrations of all materials caused lower viability on L929 cells when compared to the control groups. Hydrogen peroxide was found the most cytotoxic material. Real-time analysis showed similar results. All concentrations of all materials caused huge differences on viability when compared to the control group. Hydrogen Peroxide was again found the most cytotoxic material.

Tested materials are commonly used by clinicians to treat peri-implant diseases. In clinic operations, these antimicrobial agents are used in order for them to combat with microorganisms, but they are also in contact with the surrounding tissues and they leave traces behind. This phenomenon may cause cytotoxic effects on the living tissues. In this study, data were obtained by performing 2D in vitro cell culture tests. 3D cell culture tests, in vivo studies and clinical trials should be performed to acquire more accurate data to imitate the clinical situations.

Key Words: Peri-implantitis, Dental implants, Biocompatibility, Cytotoxicity, in vitro

The present work was supported by the Research Fund of İstanbul University. Project No. 33529

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Son yıllarda eksik diş vakalarının rehabilitasyonunda en çok tercih edilen yöntem kemik içi implant uygulamaları ve bunları takiben yapılan implant destekli protezlerdir. Velzen ve ark. implantların klinik başarısıyla ilgili yaptıkları bir çalışmada %99'un üzerinde bir sağkalım oranı yakalamıştır, fakat 10 yıllık takipte bu implantların %7'sinde hastaların ise %14,8'inde peri-implant hastalıkların görüldüğü raporlanmıştır¹. Peri-implant hastalıklar, peri-implant mukozitis ve peri-implantitis olarak ikiye ayrılır. Peri-implant hastalıkların birincil etkeni implant etrafında yoğunlaşan bakterilerdir. Peri-implant mukozitis yumuşak dokunun şişmesi kızarması ve kanamasıyla karakterize, geri dönüşümlü bir inflamatuvar süreçken²; peri-implantitis, sert ve yumuşak dokuyu etkileyen, destek doku kaybı ve implant çevresi cep oluşumuyla karakterize geri dönüşümsüz bir inflamatuvar reaksiyondur³. İmplant başarısızlıklarının en önemli sebebi bakteriyel enfeksiyonlardır. Yapılan çalışmalarda periodontal hastalıklara benzer bakteriyel suşların peri-implant hastalıklarda rol oynadığı kanıtlanmıştır.⁴ Bu bakteri suşlarına örnek olarak *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Bacterioides forsythus*, *Treponema denticola*, *Prevotella nigrescens*, *Peptostreptococcus micros*, *Fusobacterium nucleatum* verilebilir.⁵ Peri-implant hastalıkların rehabilitasyonunda rezektif ve rejeneratif peri-implant hastalık tedavisi olarak adlandırılan iki tür tedavi yöntemi kullanılmaktadır. Rezektif olarak uygulanan peri-implant hastalık tedavisinde implant çevresindeki etyolojik faktörlerin, çoğunlukla bölgenin temizliği ile ortadan kaldırılarak sağlıklı durumun idame ettirilmesi amaçlanırken,⁶ rejeneratif tedavide kaybolan dokuların biyomateriyaller kullanılarak yeniden oluşturulması amaçlanır.⁷ Yapılan tedavilerde implant yüzeyinin dezenfeksiyonu hedeflenmektedir. Hastalık etkeni olan mikroorganizmaların yoğun olarak gözlendiği implant yüzeylerinin dezenfeksiyonu için birçok antimikrobiyal kimyasal ajan kullanılmaktadır. Operasyon sırasında implant yüzeyine uygulanan bu antimikrobiyal ajanlar operasyon sahasındaki canlı dokuya da nüfuz etmektedir; fakat bu ajanların kemik ve yumuşak doku hücrelerine verdiği hasarlar ne yazık ki yeterince bilinmemektedir. Bu ajanların kişinin canlı hücrelerine sitotoksik etkilerinin olup olmadığının bilinebilmesi için biyoyumluluklarının araştırılması gerekmektedir.

Biyoyumluluk, yaşayan hücrelerin canlılığına zarar vermeden, maddenin hücrelerle beraber varlığını devam ettirebilme yeteneğidir.⁸ İnsan vücuduna temas edecek

tüm ürünlerin biyouyumluluğu araştırılmalı, olası reaksiyon veya toksisiteler ürün piyasaya çıkmadan tespit edilmeli ve ürüne karşı gelişebilecek tüm biyolojik cevaplar araştırılmalıdır. Ağız dış sağlığı alanında kullanılacak tüm maddelerin de dişte, oral mukozada ve dişi çevreleyen sert ve yumuşak dokularda reaksiyona sebep olabileceği unutulmamalıdır.

Canlı dokularda kullanılacak ürünlerin toksik etkilerinin belirlenmesindeki temel prensip, doku ve ajanın teması sonucu dokuda oluşan yapısal veya fonksiyonel değişikliklerin ortaya çıkarılması ve değişikliğin geçici mi yoksa kalıcı mı olduğunun anlaşılmasıdır.

Bu çalışmada peri-implant hastalıkların tedavisinde kullanılan antimikrobiyal ajanların, *in vitro* hücre kültürlerine olan etkileri değerlendirilecektir. Peri-implant hastalıkların tedavisinde kullanılan dört farklı antimikrobiyal ajanın L929 fare fibroblast hücreleri üzerine sitotoksik etkileri XTT ve Gerçek Zamanlı Hücre Analizi yöntemi ile tespit edilecektir. Araştırılacak antimikrobiyal ürünler, peri-implant hastalıkların tedavi protokolleri çerçevesinde klinik kullanımı taklit edecek şekilde hücrelere uygulanacaktır. Çalışmanın amacı, bu ajanların canlı hücreler üzerine toksik etkileri olup olmadığının değerlendirilmesidir. Çalışmanın sonuçları, güncel olarak peri-implant hastalıkların tedavisinde kullanılan ürünlerin canlı dokuya toksik etkilerinin belirlenebilmesi açısından aydınlatıcı olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Periodontal Hastalık ve Durumların Tarihi ve Sınıflaması

Periodontal hastalıkların tarihi antik döneme uzanır. Antik Mısır'dan ve Çin'den günümüze ulaşan, periodontal hastalıkların tanımı ve tedavisi üstüne öneriler barındıran, günümüzden 5000 yıl önce yazıldığı tahmin edilen kalıntılar mevcuttur.⁹ Tarih boyunca insanlığın tıp bilgisi arttıkça diş ve diş eti hakkındaki yazılı kaynaklar da artmıştır. Bu konudaki ilk modern yazılar 10. yüzyılda İspanya'da Abu I Quasim tarafından yazılmıştır. 17. yüzyılda diş ve diş eti hastalıklarının farkına fazlasıyla varılıp konuyla alakalı birçok kitap yazılmıştır.¹⁰ 19. Yüzyılda, artık bakterilerin rolünün keşfedilmesiyle diş eti hastalıkları ve etyolojik faktörler arasında bağ kurulmuştur ve sistemik faktörlerin yanında lokal faktörlerin de etkisi değerlendirilmiştir. Hastalığın sadece patojen kaynaklı olmayıp enfeksiyon-konak yanıtı dengesinde ilerlediğinin farkına varılması 1970'leri bulmuştur. İşte bu süreçlere gelindiğinde artık sınıflamalara ihtiyaç doğmuş, eskiden alveolar kemiğin iltihabı olarak düşünülen ve "Riggs' Hastalığı" denen periodontitisin sanılandan daha derin bir hastalık olduğu fark edilmiştir.

1942'de Orban'ın yaptığı sınıflama dikkate alınarak hastalık, uzun süre "simplex" ve "complex" olarak ikiye ayrılarak anılır. 1966'ya gelindiğinde yeni sınıflama ihtiyacı hissedilip bu konuda çokça görüşmeler yapılmasına rağmen ortak bir sınıflama yapılamaz. 1970'te Armitage'ın konak yanıtının önemini fark etmesiyle araştırmalar farklı bir boyut kazanır. 1982'de Page ve Schroeder'in hastalığı 5 alt gruba bölmesiyle 1986'da Amerikan Periodontoloji Derneği (AAP) toplantılarında yeni bir sınıflamada karar kılınabilmesini kolaylaştırarak 1989'da ilk kez tüm dünyada kabul görecekt detaylı bir sınıflama yapılır. Tüm akademik ve bilimsel çevrelerde tam 10 sene boyunca kullanılan sınıflama şu şekilde belirlenir:

- Yetişkin periodontitisi
- Erken başlangıçlı periodontitisler
 - ⇒ Prepubertal periodontitis
 - Lokalize
 - Generalize
 - ⇒ Juvenil periodontitis

- Lokalize
- Generalize

⇒ Hızlı ilerleyen periodontitis

- Sistemik hastalıklarla beraber seyreden periodontitis
- Nekrotizan ülseratif periodontitis
- İnatçı periodontitis

Tüm dünyaca kabul gören bu sınıflama zamanla bazı çevrelerde tatminsizlik yaratmaya başlar. Mevcut sınıfların hastalık için yetersiz oluşu, bazı durumların birkaç sınıfa birden uyması, diş eti hastalığı seçeneğinin olmaması, yaşa bağımlı bir sınıflama dizaynının hastalığın gerçekliğiyle çelişkili olması gibi sebepler sıralayan Armitage yeni bir sınıflamaya ihtiyaç duyulduğuna dikkat çeker.¹¹ 1997 yılında AAP yeniden komisyon toplayarak bu ihtiyaçların giderilmesi için çalışma başlatır ve bu sefer de 1999 yılında ortaya yeni bir sınıflama çıkar. 19 yıl boyunca kabul görecektir 1999 AAP sınıflaması şu şekildedir:

- Diş eti hastalıkları
 - ⇒ Plağa bağlı diş eti hastalıkları
 - ⇒ Plağa bağlı olmayan diş eti lezyonları
- Kronik periodontitis
 - ⇒ Lokalize kronik periodontitis
 - ⇒ Generalize kronik periodontitis
- Agresif periodontitis
 - ⇒ Lokalize agresif periodontitis
 - ⇒ Generalize agresif periodontitis
- Sistemik hastalıklarla beraber seyreden periodontitisler
- Nekrotizan diş eti hastalıkları
 - ⇒ Nekrotizan ülseratif gingivitis (NUG)
 - ⇒ Nekrotizan ülseratif periodontitis (NUP)

- Periodonsiyum abseleri
 - ⇒ Diş eti absesi
 - ⇒ Periodontal abse
 - ⇒ Perikoronar abse
- Endodontik lezyonlarla birlikte seyreden periodontitis
 - ⇒ Endodontik-periodontal lezyon
 - ⇒ Periodontal-endodontik lezyon
 - ⇒ Kombine Lezyon
- Gelişimsel veya kazanılmış deformite ve durumlar

Uzun bir süre aktif olarak kullanılan bu sınıflama zamanla yine demode kalmaya başlar. Diş eti biyotipinin önemi ve diş eti çekilmelerinin ve mukogingival durumun diş eti sağlığına etkisi daha iyi anlaşılırken bir yandan da dental implantların diş hekimliğine entegre oluşuyla peri-implant hastalıklar periodontolojinin önemli bir konusu haline gelir.^{12,13} Mevcut sınıflama bu gibi konularda yetersiz kaldığı için 2018’de Canton ve ark. AAP ve Avrupa Periodontoloji Federasyonu (EFP) sponsorluğunda yürüttükleri yeni bir çalışmayı yayınlar.¹⁴ Farklı çalışma gruplarının farklı konuları irdelemeleriyle ortaya çıkan veriyi bir sınıflama haline getiren Caton ve ark. şu sınıflamayı ortaya koyar:¹⁴

Periodontal Hastalıklar

➤ Periodontal sağlık, diş eti hastalıkları ve sınıflaması:

1. Periodontal sağlık ve diş eti sağlığı

- a. Sağlam periodonsiyumda klinik olarak sağlıklı diş eti**
- b. Desteği azalmış periodonsiyumda klinik olarak sağlıklı diş eti**
 - i. Stabil periodontitisli hasta**
 - ii. Periodontitisi olmayan hasta**

2. Gingivitis- dental biyofilm kaynaklı

- a. Yalnızca dental biyofilmle alakalı**
- b. Sistemik veya lokal risk faktörleriyle alakalı**

c. İlaça bağlı diş eti büyümeleri

3. Diş eti hastalıkları –dental biyofilm kaynaklı olmayan

a. Genetik / gelişimsel hastalıklar

b. Spesifik enfeksiyonlar

c. İnflamatuvar ve immün hastalıklar

d. Duyarlılık reaksiyonları

e. Neoplaziler

f. Endokrinal, besinsel ve metabolik hastalıklar

g. Travmatik lezyonlar

h. Diş eti pigmentasyonu

➤ **Periodontitis tipleri:**

1. Nekrotizan periodontal hastalıklar

a. Nekrotizan gingivitis

b. Nekrotizan periodontitis

c. Nekrotizan stomatitis

2. Sistemik hastalıkların sonucu olarak gelişen periodontitis

3. Periodontitis

a. Evreler: Hastalığın şiddetine ve tedavinin zorluğuna bağlı sınıflandırılır

Evre 1: Başlangıç düzeyinde periodontitis

Evre 2: Orta düzeyde periodontitis

Evre 3: İleri düzeyde periodontitis, diş kaybı riskiyle beraber

Evre 4: İleri düzeyde periodontitis, total dişsizlik riskiyle beraber

b. Kapsam ve yayılım: Lokalize, generalize; azı- keser dişlerin dağılımına göre

c. Sınıf: Hızlı ilerleme durumu veya riskine ve beklenen tedavi yanıtına göre

i. Sınıf A: Yavaş ilerleme hızı

ii. Sınıf B: Orta ilerleme hızı

iii. Sınıf C: Ani ilerleme hızı

➤ **Sistemik hastalıkların periodontal belirtileri ve gelişimsel ve kazanılmış durumlar**

1. Periodontal destek dokuları etkileyen sistemik hastalıklar veya durumlar

2. Diğer periodontal durumlar

a. Periodontal abseler

b. Endodontik- periodontal lezyonlar

3. Dişlerin çevresindeki mukogingival bozukluklar ve durumlar

a. Diş eti fenotipi

b. Diş eti/yumuşak doku çekilmesi

c. Diş eti eksikliği

d. Azalmış vestibül derinliği

e. Anormal frenulum ve kas pozisyonu

f. Diş eti büyümesi

g. Anormal renk

h. Açık kök yüzeyi

4. Travmatik oklüzal kuvvetler

a. Primer oklüzal travma

b. Sekonder oklüzal travma

c. Ortodontik kuvvetler

5. Plağa bağlı diş eti hastalığı periodontal hastalıklara neden olan protez ve dişle ilişkili faktörler

a. Lokalize dişle ilgili faktörler

b. Lokalize protetik restorasyonlara bağlı faktörler

➤ Peri-implant Hastalık ve Durum Sınıflaması

1. Peri-implant sağlık
2. Peri-implant mukozitis
3. Peri-implantitis
4. Peri-implant yumuşak ve sert doku eksiklikleri

Hastalığın doğru sınıflanması tedavi seçeneklerini arttırmaya odaklanmanın yanında bilim insanlarının hastalığın etyolojisini, patogenezi, doğal hikayesini ve toplumdaki karşılığını belirlemede daha somut adımlar atmasını sağlar.¹⁴ Önceki sınıflamalar sayesinde araştırmacılar periodontal hastalıkların etyolojisini ve tedavisini ortak bir dil kullanarak araştırmaktaydı, fakat bu dilde implant hastalıklarının olmayışı 1960'lı yıllardan beri¹⁵ hayatımızda olan dental implantların hastalıklarının yeterince anlaşılmasına sebep oldu. Peri-implant hastalıklardan ilk kez 1993'de Ittingen'deki Avrupa Periodontoloji Kongresinin çalışma grubu raporlarında bahsedildi.¹⁶ Sınıflandırılmayan ve bilim dünyasına yeni giren bir hastalığın tedavisinde ise bir konsensüse varılamadı. Uzun yıllar bu hastalığın tedavisinde farklı araştırmacılar farklı tedavi yaklaşımları kullandı, konu üzerine toplantılar hatta kongreler düzenlenirken bu hastalığın bilimsel sınıflamadaki yeri ancak 2018'de belirlenmiş oldu.¹⁷

Osseointegrasyon kavramı Brånemark tarafından kemik ve implantın ışık mikroskobu altındaki teması olarak tanımlanırken, Albrektsson ve Sennerby tarafından "canlı kemik dokusu ile yük taşıyıcı implant yüzeyinin direkt yapısal ve fonksiyonel bağlantısı" şeklinde tanımlanmıştır.¹⁸

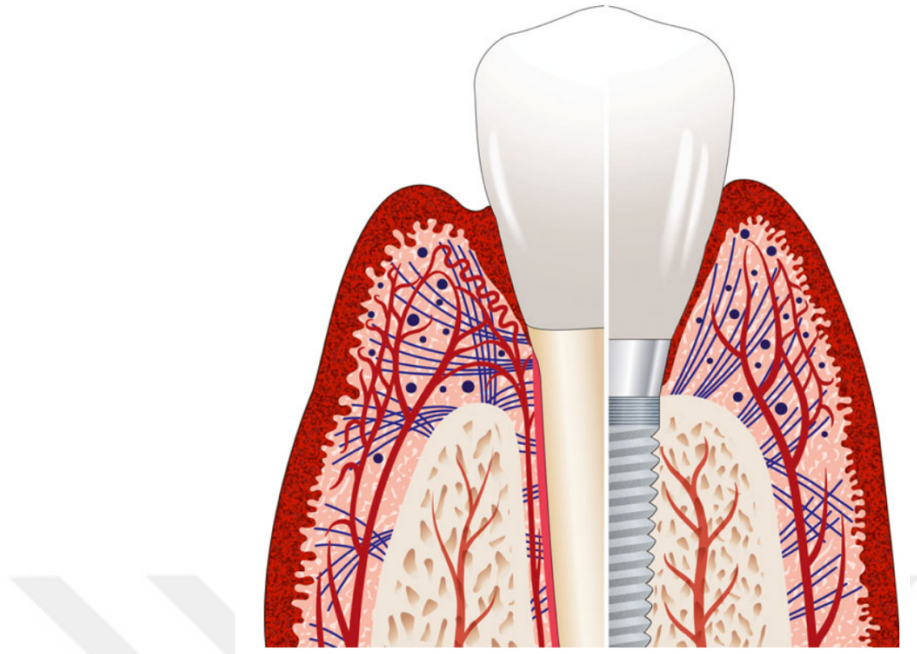
Peri-implant dokular osseointegre dental implantların etrafında bulunan yumuşak ve sert dokuların bütünüdür.¹⁹ İmplant yerleştirilmesini takiben oluşmaya başlayan ve implant - dayanak bağlantısından sonra şekillenen yumuşak dokuya peri-implant mukoza denir.²⁰ İmplant çevresi sert dokular ise implantın yivleri ile çevredeki kemik dokusu arasında stabiliteyi sağlar.¹⁸ Kemik implantı mekanik olarak desteklerken mukoza da alttaki dokuları dış etkenlerden korur. Bu dokuların zarar görmesi implantın hayatta kalma şansını düşürür.²¹

2.2. Peri-implant sağlık

Peri-implant sağlığın karakterinin ve tüm bileşenlerinin bilinmesi hastalık durumunun kolay algılanmasını sağlar.¹⁹ İmplant çevresi dokuların özellikleri genellikle köpeklerin kullanıldığı hayvan deneylerinden öğrenilmiştir. Sağlıklı implantlarda kemik kretinden diş eti kenarına ortalama 3-4mm mukoza yüksekliği gözlenir. Mukozanın komponentleri genellikle kollajen lifler ve matriks elementlerinden oluşan bağ dokusu, fibroblastlar ve vasküler yapılardır. Bağ dokusunun ağız içine bakan kısmını ortokeratinize epitel kaplar. Bu yapının implanta bakan iç yüzü ise koronal ve apikal bölümler olarak ikiye ayrılabilir. Koronal bölümde diş-diş eti bağlantısındaki bağlantı epitelini andıran ince bir epitel tabakası bulunur. Apikal bölümde ise, bağ dokusunun implantla direkt olarak temas ettiği oluk epiteli bulunur. Peri implant mukozanın en apikal kısmı bağ doku ile implantın adezyon bölgesidir.¹⁹

Moon ve ark. elektron mikroskobu altında implant ve bağ dokusunun 200µm'lik adezyon bölgesini incelemiştir.²² Adezyon bölgesinin iç kısmında 40µm kalınlığında yoğun bir fibroblast kütesinin implantla birebir temas halinde olduğu görülürken hemen dış kısımdaki 160µm kalınlığındaki kısımda yoğun olarak kollajen lifler, bir miktar fibroblast hücresi ve bir miktar damarsal yapı gözlenmiştir.

Sağlıklı implant çevresi dokusu eritemden, sondalamada kanamadan, iltihap, supurasyon ve kızarıklıktan yoksun olmalıdır. Sağlıklı bir periodontal doku ve sağlıklı implant çevresi gözle ayırt edilemeyecek kadar birbirine benzer. Sağlıklı periodontal dokuyla sağlıklı implant çevresi doku arasında bazı temel farklar vardır. Öncelikle doğal diş dokusunda olup implant aygıtında olmayan sement, periodontal ligament ve *alveolar bone proper* gibi temel doku farklılıkları vardır. Doğal diş kemiğe ve diş etine bağlayan dento-alveolar ve dento-gingival lifler bulunurken implantı kemiğe veya diş bağlayan herhangi bir lif bulunmaz. Doğal dişler soketlerinde mobilken implantlar stabildir. Sağlıklı periodontal dokuda diş eti sınırı, mine-sement sınırının projeksiyonunu takip eder, bu durum çoklu implantlarda alveol kemiğinin projeksiyonunun takip edilmesi olarak görülürken tekli implantlarda bağ doku adezyonunun takibi şeklinde izlenir.¹⁹ Sondalama derinliklerinde implantta daha büyük değerler ölçülürken diş arası papiller implant arası papillerden daha yüksekte konumlanır.¹⁷



Şekil 2-1 Sağlıklı diş ve periodontal doku ile sağlıklı implant ve implant çevresi doku²³

Periodontal sağlığın tespiti için sondalamayla muayene şarttır. Hafif bir baskı kuvvetinin bu dokulara zararsız olduğu ve sondalama yapılmadan birçok hastalığın gözden kaçabileceği bilinmektedir. Sondalama sırasında beklenmedik derin cepler veya kanama klinisyeni şüphelendirecektir. Peri-implant sağlık için net bir cep derinliği aralığı söylemek mümkün değildir ve bazı durumlarda kemik ve yumuşak doku kaybına rağmen sağlık idame ettirilebilir.¹⁷



Şekil 2-2 Periodontal sond yardımıyla yapılan muayene sonucu tespit edilen derin periodontal cep²³

2.3. Peri-implant Mukozitis

Peri-implant mukozitis, kemik içine yerleştirilen implantta herhangi bir marjinal kemik kaybı olmaksızın implant çevresi mukozada görülen iltihabi reaksiyon olarak tanımlanır.¹⁶ Peri-implant mukozitis varlığından bahsedilebilmesi için implant çevresi mukozada şişme, sondalamada kanama, eritem ve supurasyon gibi klinik enflamasyon belirtilerinden bazılarının görülmesi gerekir.¹⁷ Sağlıklı kemik içi implantların veya dayanaklarının çevresinde biriken mikrobiyal dental plak ve plağın içeriğindeki yoğun bakteriyel yük, peri-implant mukozitisin başlıca nedenidir.²⁴ Plak kaynaklı bu bakteriyel akümülyasyonun implant çevresinde iltihapsal yanıtı yol açtığı, yapılan insan deneyleriyle kanıtlanmış ve hastalık-bakteri arasında sebep sonuç ilişkisi bulunmuştur.²⁵

Azalan doku direnci ve marjinal diş etindeki şişme sebebiyle çoğu zaman sondalama derinliğinde artış görülür. Nazıkçe yapılan sondalamanın ardından geçen 30 saniye içinde cep kenarında kanama görülmesi hastalığın varlığına işaretir.²⁶

Ponteriero ve ark. 1994'te yaptıkları bir çalışmada ağızda sağlıklı implantları bulunan hastalardan 3 haftalığına ağız hijyeni alışkanlıklarını bırakmalarını isterler. Üç haftanın sonunda tüm implantlar periodontal değerlendirmeden geçirilir ve hepsinde plağa bağlı iltihap bulgularına rastlanır.²⁷ Bu sebep-sonuçsal ilişki ve iltihap bulgularının hijyen alışkanlıklarının bırakılmasıyla görülmesi, Loe ve ark.'ın deneysel gingivitis çalışmasını anımsatır.²⁸ Ağız hijyeni alışkanlıklarının yeniden kazanılması ve biofilmin ortamdaki uzaklaşmasıyla ortalama olarak 3 haftalık bir sürede deney öncesi sağlığa dönüldüğü de birçok araştırmayla kaydedilmiştir.²⁴



Şekil 2-3 Sağlıklı bir diş eti ve implant çevresi mukoza ve aynı bölgenin 3 haftalık plak birikimi sonrası görüntüsü.²⁹

İnsan ve hayvan üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda, implant etrafında biriken biofilmin, lökosit göçüne sebep olduğu ve bariyer epiteline yoğun bir T ve B lenfosit

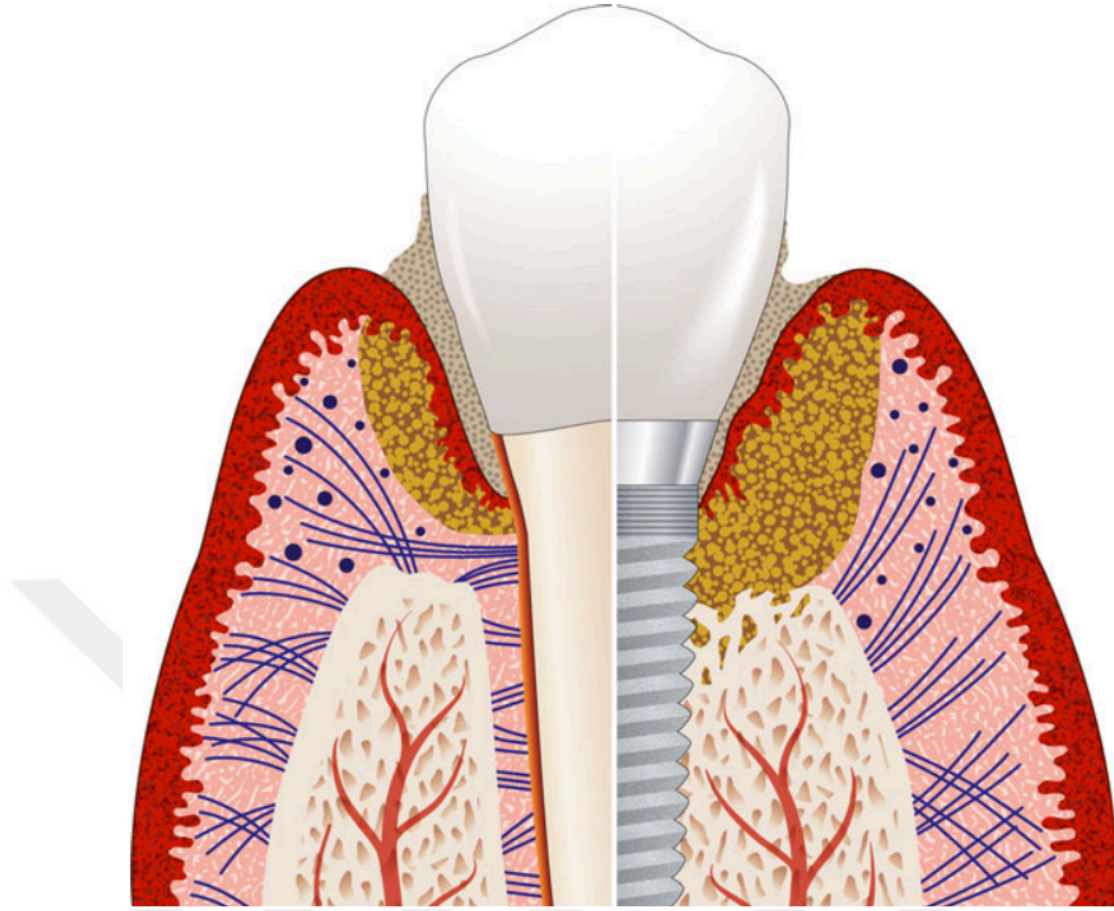
infiltrasyonu başlatarak enflamasyon oluşturup, peri-implant mukozitis lezyonunun gelişmesinde net bir rol oynadığı görülmüştür.^{30,31,27}

Köpeklerde yapılan deneysel biyofilm çalışmalarında genellikle 3 hafta ile 90 gün arasında değişen sürelerde implant çevresinde biyofilm birikmesi sağlanarak erken ve geç lezyonun gelişimi gözlenmiştir. Deneylerde süreden ve kullanılan implant sisteminden bağımsız olarak enflamasyon gelişimi görülmüş fakat histolojik kesitlerde lezyonun bariyer epitelinin geçmeyerek peri-implant mukozitis çerçevesinde kaldığı görülmüştür.³²

İnsanlarda yapılan çalışmalarda ise 3 haftalık deneysel mukozitisin ötesine etik sorunlar sebebiyle gidilemediğinden retrospektif çalışmalarda peri-implant mukozitis lezyonlu implant bölgeleri değerlendirilmiş ve uzun süre takipleri yapılarak lezyonun insandaki ilerleyişi ve hastanın immün yanıtı incelenmiştir.^{33,34} Bu çalışmalar bize peri-implant mukozitisin uzun süre varlığını sürdürebildiğini ve lezyonun peri-implantitise dönüşmek zorunda olmadığını gösterir. Diğer yandan destekleyici periodontal tedavi alma şansı olmayan mukozitisli hastaların destekleyici periodontal tedavi alanlara kıyasla 5 senelik gözlemde peri-implantitise evrilme oranı daha yüksektir. Yani, peri-implant mukozitis lezyonlu bir bölgeye peri-implantitise aday gözüyle bakmak doğru bir yaklaşım olacaktır.²⁴

2.4. Peri-implantitis

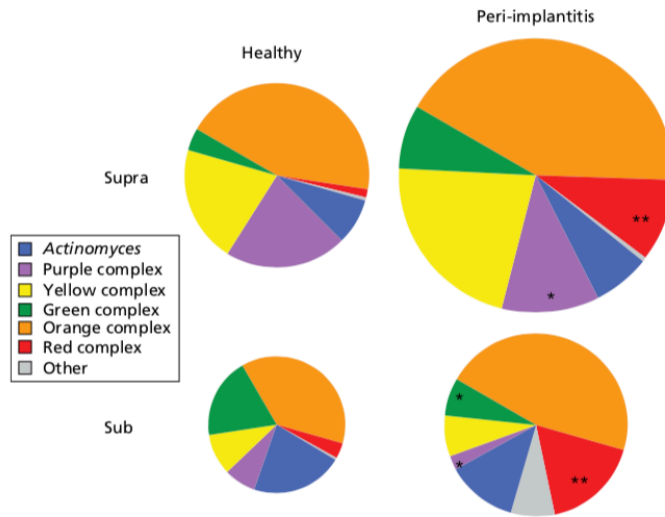
Peri-implantitis, implant çevresindeki kemik ve yumuşak dokuda görülen, çevre dokularda iltihap ve onu takip eden progresif kemik kaybıyla karakterize, mikrobiyal dental plak kaynaklı bir hastalıktır. Hastalıktan etkilenen bölgelerde, klinik sondalama derinliğinde artış, sondalamada kanama, pü çıkışı ve radyografide marjinal kemik kaybı görülür.¹⁷ Peri-implantitisi peri-mukozitisten ayıran en temel özellik implant çevresi destekleyici kemik kaybıdır.³⁵ Diğer tüm belirtiler peri-mukozitisle paralel fakat daha şiddetli seyrettiği için peri-implantitisin ilerlemiş peri-mukozitis lezyonu olduğu düşünülebilir.¹³ Böyle bir konuda prospektif araştırma yapmak etik açıdan ciddi sorunlar barındırdığından hastalığın gelişimi ve derece atlaması deneysel olarak kanıtlanmış değildir. Fakat yapılan tüm retrospektif çalışmalar ve hayvan çalışmaları bu hipotezi desteklemektedir.¹³



Şekil 2-4 Doğal diş çevresinde periodontitis ve implant çevresinde peri-implantitisin başlangıç ve ilerleyişi.²³

Hayvan çalışmalarında en sık kullanılan tekniklerden biri ligatür bağlama tekniğidir. Periodontal veya peri-implant hastalık yaratabilmek için deneğin diş veya implant çevresine bir tel veya ip bağlanır. Bu sayede bölgenin temizliği sekteye uğrar ve deneysel bir mikrobiyal film yaratılmış olur. Mikrobiyal film diş eti oluşuna invaze olur ve bölgede hastalık başlar. Hastalık, araştırmada yoğunlaşılacak istenen evreye geldiğinde histolojik kesitler alınabilir veya ligatür sökülüp temizlik sağlandıktan sonra hastalığın seyri gözlemlenebilir. Yapılan bir araştırmada köpeklerle uygulanan implantların etrafına ligatür teli bağlanmış ve implant çevresinde kemik kaybı içeren doku yıkımıyla karşılaşılmıştır; fakat teller söküldükten sonra hastalığın ilerleyişi devam etmiştir.³⁶ Buna sebep olarak implant kemik bağlantısının diş kemik bağlantısından farklı olarak periodontal lif, dolayısıyla da savunma hattı ve hücrelerinden yoksun olması gösterilebilir. Ayrıca implant yüzey özellikleri sebebiyle de oluşan biyofilm etken faktör ortadan kalksa bile mikro pürüzlü yüzeylerden pürüzsüz yüzeylere kıyasla daha kolay ilerlemeye devam edebilir.³⁷

Hastalığın gelişiminde hastalığı tanımlamak ve karşılaştırma yapabilmek açısından implant üstü protezin yapımı sırasındaki radyografiler her zaman önem arz eder. Bu radyografilere ulaşılamayan ve peri-implantitisten şüphelenilen durumlarda 3mm’yi aşan radyografik marjinal kemik kaybıyla beraber görülen sondalamada kanama ve 6mm’yi aşan sondalama derinliği peri-implantitis tanısının konmasında yeterlidir.²⁶



Şekil 2-5 Sağlıklı implant ve peri-implantitisli implantların subgingival ve supragingival bakteri yükünü gösteren grafik.²⁹

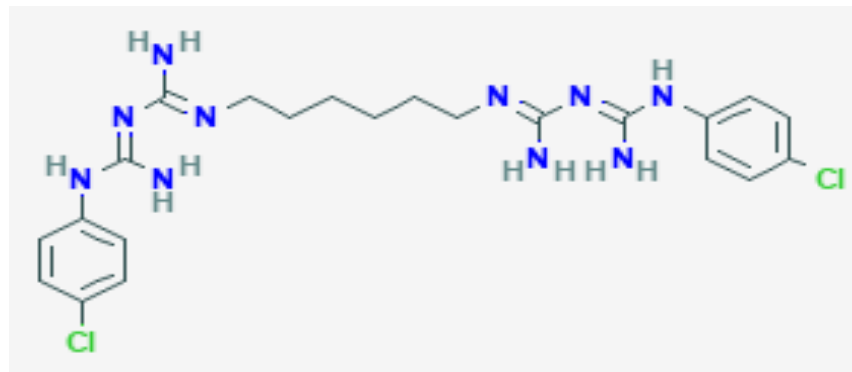
2.5. Peri-implant Hastalıkların Tedavisinde Kullanılan Antimikrobiyal Ajanlar

Peri-implant sağlığın bozulması sonrası ağız ortamında açığa çıkan implant yüzeyinde, tükürükte bulunan proteinler birikerek, aynı sağlıklı diş yüzeyinde olduğu gibi “pelikül” tabakasını oluştururlar.³⁸ Pelikülün yapışkan protein yüzeyine ise ağız ortamında bulunan mikroorganizmaların rahatlıkla tutunabilmesi sayesinde mikrobiyal biyofilm ortaya çıkar. Biyofilm geliştikçe patojen özellik kazanır ve tıpkı periodontal hastalıkta olduğu gibi implant çevresinde de iltihabi hastalığa sebep olur. Hastalığın tedavi edilebilmesi amacıyla yapılan işlemler biyofilmin bütünlüğünün bozulmasını hedefler. Periodontal hastalık ve peri-implant hastalık tedavisi arasındaki büyük farklardan biri de tam olarak burada ortaya çıkar. Vida benzeri tasarımlar ve pürüzlü implant yüzeyleri plak birikimini hızlandırır.³⁵ Son yıllarda gelişen implant yüzey teknolojileri sayesinde implant yüzeylerine mikroporozite kazandırılarak implantın yüzey alanı, dolayısıyla da primer ve sekonder stabilizasyonu artırılmıştır. Mikroporöz yüzeyler implant kemik adezyonunu kolaylaştırarak implantın osseointegrasyon sürecini kısaltır. Bu çok özel yöntemlerle pürüzlendirilmiş alanların hastalık varlığında konvansiyonel yöntemlerle mekanik olarak temizlenmesi neredeyse imkansızdır. Periodontal hastalık varlığında,

sırasıyla diştaşları, biyofilm tabakası ve hastalıklı diş kökü, kök yüzeyi düzleştirme işlemiyle sağlıklı dokuya kadar kazınarak temizlenebilir ve açığa çıkan sağlıklı dokuya diş eti ve bağ dokusu ataşmanı olması beklenir. İki durum arasında benzetme yapmak gerekirse implant yüzeylerinin benzer yöntemlerle temizlenmesi yalnızca diştaşı temizliği safhasına tekabül edecektir. Biyofilm mikroporöz yüzeylerden temizlenemeyecek, sağlıklı bir dokuya ulaşamayacaktır. Bu sebeple implant yüzeyi temizliğinde sıklıkla antibiyotik veya antiseptikler gibi antibakteriyal ajanlar, ultrasonik aletler, lazerler gibi ek yöntemler kullanılır.^{35,39} Yüzey dezenfeksiyonu için sıklıkla kullanılan ajanlar aşağıda özetlenmiştir.

2.5.1. Klorheksidin

Klorheksidin, ağız ortamında antiseptik özelliği kanıtlanmış ve uzun yıllardan beri diş hekimliğinde en çok kullanılan antimikrobiyal ajandır. Klorheksidin glukonat periodontolojinin en önemli antiseptiğidir.⁴⁰ Bakteriostatik etkisinin yanında bakterisit etki de gösterir ve spor gelişimini engeller. Yüksek konsantrasyonda gösterdiği bakterisit etkisini hücrenin sitoplazma içeriğinin koagüle olması ile elde ederken, düşük konsantrasyonda sitoplazma yapısını değiştirerek bakteriostatik etki gösterir. pH'ın nötr olduğu bir ortamda pozitif yüklü olan klorheksidin molekülü, bakteri duvarının negatif yüklü yapısına kolayca bağlanır ve hücre zarındaki taşıma sisteminin bozulmasına sebep olur.



Şekil 2-6 Klorheksidin kimyasal formülü

Klorheksidin glukonat tüm dünyada çok uzun senelerden beri enfeksiyon önleyici bir materyal olarak operasyon öncesi deri temizliğinde, cerrahi alan hazırlığında, operasyon sırasındaki irrigasyonlarda, operasyon sonrası antiseptik bölge koruma patlarında ve el antiseptiklerinde kullanılmaktadır.⁴¹ Klorheksidin içerikli ajanlar, diş hekimliğinde, ağız hijyenin bozulduğu her durumda veya profilaktik amaçla

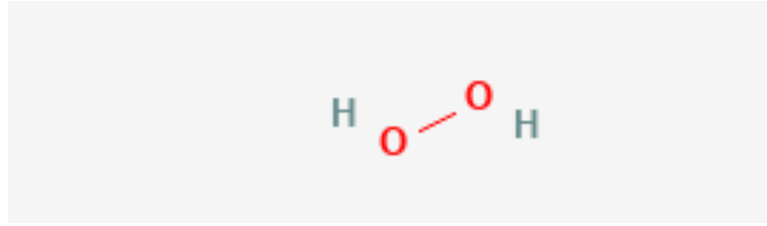
kullanılabilir. Mikrobiyal yükün fazla olduğu durumlarda antibakteriyal gargara olarak, hastalık lezyonlarının görüldüğü bölge ve çevresinde lokal olarak, gingivitis veya periodontitis tedavisinde bakterisit ve bakteristatik özellikleri sebebiyle sıklıkla kullanılırken, cerrahi girişimler sonrası plak oluşumunu geciktirici etkisinden ötürü reçete edilir. Gargara formları genellikle %0,05 ila %0,20 konsantrasyonda bulunur ve günde iki kez 10-15ml ile gargara yapılması istenir. Klorheksidin molekülü diş macununun içindeki ajanlarla, özellikle de flüorürle etkileşebileceğinden diş fırçalamadan hemen sonra kullanılmamalıdır. Macun veya jel formları genelde %0,5 ila %2 arasında değişirken %2 ve daha yüksek konsantrasyonlar profesyonel olarak diş hekimi tarafından, özellikle de endodontik tedavilerde kullanılır. Macun veya jel formu hastalıktan etkilenmiş bölgeye lokal olarak uygulanır, profesyonel kullanımlardan sonra serum fizyolojik veya suyla bölgenin yıkanması önerilir. Klorheksidin içerikli materyaller peri-implant hastalıklardan etkilenmiş bölgelerin tedavisinde de sıklıkla kullanılmaktadır.

Klorheksidin, oral kaviteye tutunur ve kavitede uzun süre kalabildiği için mikrobiyal dental plak oluşumunu geciktirir. Mukozaya, diş yüzeylerine, tükürüğe ve pelikül tabakasına bağlanarak antibakteriyal özelliğini saatlerce devam ettirebilir. Etki ettiği mikroorganizmalar arasında *streptokok mutans* (S. Mutans), *Actinomyces* türleri, mantarlar, mayalar ve birçok gram *negatif* ve *pozitif* bakteriler vardır.

2.5.2. Hidrojen Peroksit (H₂O₂)

Hidrojen peroksit, uzun yıllardır yaygın olarak kullanılan antiseptik bir maddedir. Halk arasında oksijenli su olarak bilinir ve özellikle ilkyardım amaçlı, açık yaralarda yaygın bir kullanımı vardır. Hidrojen peroksit ve benzer oksijen serbestleyen ajanlar özellikle anaerobik bakterilerin bulunduğu ortamlarda antibakteriyal etki gösterip bu etkiyi bir süre daha devam ettirebilme kapasitesine sahiptir. Suarez ve ark. yaptıkları bir çalışmada %3'lük H₂O₂ ile yıkanan bölgelerde işlemiden 8 saat sonra sülfür gazı çıkışının %90'a varan oranlarda azaldığını göstermiştir.⁴²

Genellikle %3'lük konsantrasyonları bulunan hidrojen peroksit hastalıklardan etkilenen bölgelere bu konsantrasyonda, antibakteriyal ağız gargarası olarak kullanıldığında ise genellikle yarı yarıya sulandırılarak kullanılır.

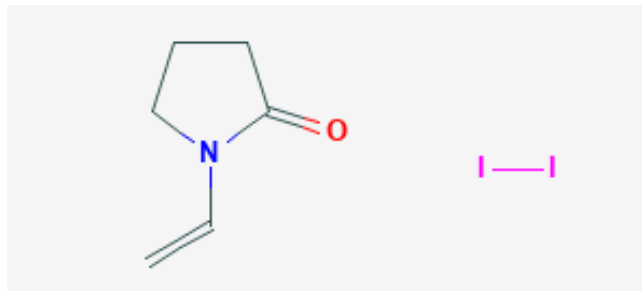


Şekil 2-7 Hidrojen Peroksidin Kimyasal Formülü

2.5.3. Povidon İyodin

Povidon iyodin tıbbın her alanında kullanılan çok güçlü ve yaygın bir antimikrobiyal ajandır. Her tür cerrahi işlem öncesinde ve işlem sırasında cerrahi bölgenin temizlik ve irrigasyonunda, cerrahi aletlerin dezenfeksiyonunda, ağız içinde profilaktik olarak veya tedavi amaçlı uygulamalarda kullanılır. Periodontal patojenler üzerinde etkili olduğu kanıtlanmıştır ve sistemik toksisiteye sebep olmaz. Genellikle %10'luk çözeltileri kullanılır.^{43,44}

Povidon iyodin geniş spektrumlu bir antimikrobiyal ajandır. Etki ettiği türler arasında gram *pozitif* bakteriler, gram *negatif* bakteriler, stafilokok türleri, *Candida albicans*, ve *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, ve *Fusobacterium nucleatum* gibi birçok periodontal patojen vardır.⁴⁵ Ayrıca son derece ekonomiktir ve bakteriyel direnç geliştirme ihtimali oldukça düşüktür. Povidon iyodinin periodontitise olumlu etkileri uzun süredir bilinirken peri-implant hastalıklara etkileri net olarak bilinmemekteydi, fakat son yıllarda klorheksidinli ajanların sitotoksisiteye sebep olduğu birçok araştırmayla desteklenince bu alanda çalışmalar artarak povidon iyodinin klorheksidine alternatif olabileceği ortaya çıkmıştır.⁴³

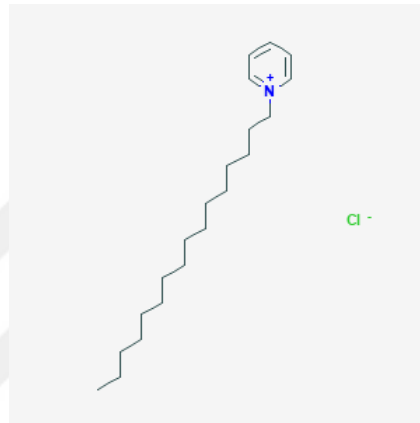


Şekil 2-8 Povidon İyodinin Kimyasal Formülü

2.5.4. Setilpiridinyum Klorür

Setilpiridinyum klorür, antimikrobiyal özelliklere sahip bir amfifilik kuaterner amonyum bileşiğidir. Pozitif yüklü bir bileşik olduğu için negatif yüklü bakteriyel yüzeylere kolayca bağlanarak bakteriler ve diğer mikroorganizmalar için sitotoksik etki

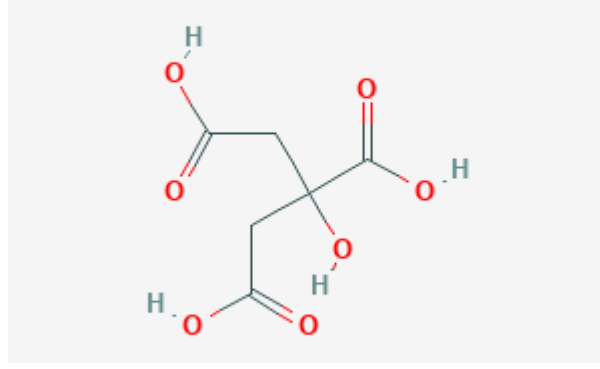
gösterir.⁴⁶ Yine bu özelliğiyle tutunduğu yüzeylerde bakteriyel adezyonu azaltıcı etkisiyle plak birikimini engeller ve gingivitis belirtilerini azaltır.⁴⁷ Genellikle %0,05'lik konsantrasyonda kullanılmakta veya farklı antimikrobiyal ajanların yapısına ek olarak formüle ilave edilmektedir. Peri-implant hastalıkların tedavisinde implant yüzeylerinin dezenfeksiyonu ve temizlenmiş implant yüzeyinde biyofilm oluşumunu geciktirmek için kullanılır. Asadoorian ve Williams yaptıkları araştırmalarda setilpiridinyum klorürün bakteri konsantrasyonunu azaltmada klorheksidin kadar etkili olduğunu göstermişlerdir.⁴⁸



Şekil 2-9 Setilpiridinyum Klorürün Kimyasal Formülü

2.5.5. Sitrik Asit

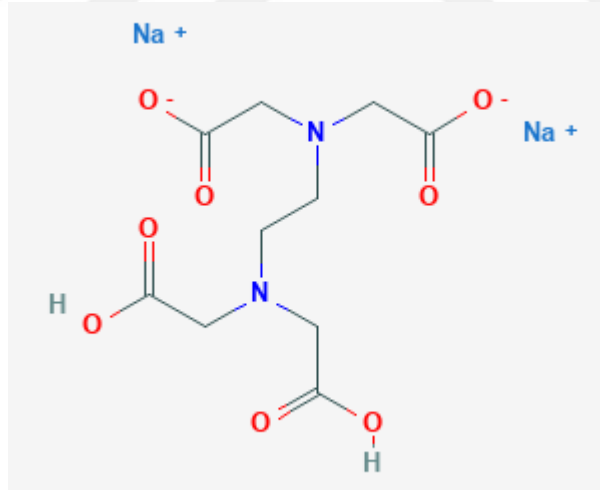
Yoğun asidik özelliği sebebiyle antibakteriyel özellik gösterir. Günümüzde implant yüzey dezenfektanı olarak kullanımı neredeyse bitmiş olsa da peri-implant hastalıkların erken zamanlarında genellikle %40'luk konsantrasyonu kullanılmıştır. Tedaviye olumlu etkisi kanıtlanmış olsa da ideal konsantrasyon konusunda bir konsensüse varılamamıştır.⁴⁹ Materyalin asıl kullanım alanı endodontiktir. Kanal tedavisi sırasında sodyum hipokloritle beraber kullanıldığında kanal içi pulpa artıklarını ve kanal eğelerinin oluşturduğu smear tabakasını ortadan kaldırıp bölgeyi dezenfekte eder.⁵⁰ Periodontal tedavideki kullanım alanı ise kök yüzeylerinde sement içine invaze olmuş mikroorganizmaları kontrol altına almaktır. Endodontik ve periodontal tedavilerde eskiden olduğu kadar kullanılmamaktadır.



Şekil 2-10 Sitrük Asidin Kimyasal Formülü

2.5.6. EDTA

Diş hekimliğinde en çok şelasyon özelliği sebebiyle kullanılır.⁴⁹ Periodontolojide rejenerasyon planlanan bölgenin biyomateryal ilavesi öncesi temizliği için kullanılır ve böylece bölgedeki smear tabakası ortadan kaldırılır. Yine aynı amaçla endodontik tedavi sırasında kök kanalında biriken smear tabakasının ortadan kaldırılması için kullanılır. İmplantolojide de peri-implantitisten etkilenen bölgenin rejenerasyonu öncesi implant yüzeyinin temizliği için kullanılmaktadır. EDTA'nın en büyük avantajı pH'ının nötr olmasıdır.

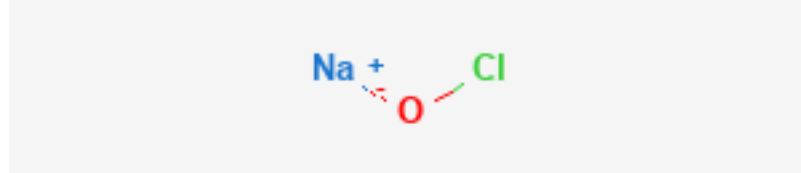


Şekil 2-11 EDTA'nın kimyasal formülü

2.5.7. Sodyum Hipoklorit

Tıbbın birçok alanında ve günlük yaşantıda özellikle yüzey dezenfeksiyonunda kullanılan sodyum hipokloritin düşük konsantrasyonları endodontide kullanılırken daha da düşük konsantrasyonları ağız içi gargaralarda bile kullanılmaktadır. Sodyum hipoklorit içeriğindeki ayrışmamış hipokloröz asit geniş bir antimikrobiyal özellik gösterir ve bakterisit ve fungusit etkisini hızlıca gösterir. Doğru konsantrasyonlarda kullanılırsa,

görece daha az toksiktir. Biyofilm akümülayonunu bozduğu için ağız içinde, mikroorganizmaların yapısını bozduğu için de hareketli protezlerin dezenfeksiyonunda kullanılabilir. %0.5'lik konsantrasyonla subgingival irrigasyon yapıldığında suyla irrigasyona göre daha etkili olduğu ve uzun süre biyofilm oluşumunu engellediği gösterilmiştir⁵¹



Şekil 2-12 Sodyum Hipokloritin Kimyasal Formülü

2.5.8. Serum Fizyolojik

pH ve iyon dengesi vücut sıvılarıyla son derece uyumlu olan serum fizyolojik tıbbın her alanında, vücut içinde ve dışında, kullanılacak malzemelerin konsantrasyonunu azaltmakta veya bölge irrigasyonu yapmakta kullanılmaktadır. Herhangi bir sitotoksik etkisi bulunmamaktadır. Periodontal tedavi sırasında veya sonrasında gargara olarak kullanılması herhangi bir antimikrobiyal etkisinden dolayı değildir. Yalnızca irrigan madde olarak biyouyumlu, ekonomik ve ulaşılması kolay olduğu için kullanılır ve reçete edilir. Plak oluşumunu engelleyemez fakat oluşmakta olan plağı yıkayarak oluşma hızını düşürür. Peri-implant hastalık tedavisinde implant yüzeyinin irrigasyonunda kullanılabilir. Literatürde sıklıkla serum fizyolojikle ıslatılmış pamuk pelet veya gazlı bezle hastalık bölgesindeki implantların silinip yıkandığına rastlanılabilir.^{52,49} Yapılan birçok çalışma, metal küretlerle implant yüzeyindeki biyofilmin bozulmasını takiben serum fizyolojikle yıkanan bölgelerin antimikrobiyal kullanılmadan da iyileşebileceğini göstermiştir.⁵³ Biyouyumlu olduğu ve herhangi bir kimyasal etkisi olmadığı için araştırmalarda kontrol gruplarında kullanılır.⁵⁴

2.6. Biyouyumluluk

Biyouyumluluğun genel olarak kabul görmüş tanımlamaları “materyalin kendine özgü uygulamaları sonrası dokuda kabul edilebilir bir tepki oluşturabilme yeteneği” veya “bir materyalin belirli bir durumda uygun konak yanıtını geliştirebilme yeteneği” olarak belirtilir^{55,56}. Bu tanım incelendiğinde konak, ajan ve ajanın beklenen etkisi arasındaki üçlü etkileşimden söz edilebilir. Bir materyalin biyouyumlu olarak nitelendirilebilmesi

için üçlü arasında bir harmoni olması gerekir.⁸ Herhangi bir materyal, canlı bir dokuya temas ettiğinde etraftaki kompleks biyolojik sistemle etkileşerek biyolojik bir yanıtı sebep olur. Bu yanıt neticesinde materyal konağı konak da materyali etkiler.

Biyomateriyaller herhangi bir dokuyu organı veya vücudun bir fonksiyonunu tedavi etmek, güçlendirmek, değiştirmek veya sadece değerlendirmek üzere biyolojik sistemlerle birebir temasta olan malzemelerdir.⁵⁷ Vücutta veya dokuda geri dönüşümsüz veya kabul edilemez bir hasar bırakmaması, biyomateriyalleri diğer maddelerden ayıran en önemli özelliktir.⁵⁸ Bazı araştırmacılar biyomateriyalleri doku etkileşimlerine göre inert, biyoaktif ve rezorbe olabilen olarak üç sınıfta incelerler.^{59,60} Bir materyalin etkisizliği veya inertliği konak ve madde arasında etkileşimin olmaması anlamı taşır. Günümüzde ise araştırmacılar inert madde diye bir şeyin olmadığına hemfikirlerdir; çünkü tüm maddeler canlı bir doku üzerinde az da olsa etki yaratacaktır.⁶¹

Biyouyumluluk, hem üreticilerin hem hekimlerin hem de hastaların dikkate alması gereken bir özelliktir.⁶² Herhangi bir materyal piyasaya sürülüp hastalar üzerinde kullanılmadan önce bütün olası doku cevapları araştırılmalıdır. Yapılacak testler neticesinde materyalin biyouyumlu olup olmadığına karar verilmeli ve yalnızca biyouyumlu materyaller insan üstünde kullanılmalıdır. Analiz edilen materyalin ve bileşenlerinin çeşitli dokulara lokal ve sistemik tüm etkileri incelenmelidir.⁶³ Test edilen materyalin veya bileşenlerinin dokuya kimyasal veya fiziksel olarak zarar vermesine toksisite denir.⁸ Bir dokunun ya da organın fonksiyonunun bozulup çalışamaz hale gelmesiyle de hastalık mekanizması tetiklenmiş olur; yani toksik bir ajanın tek bir organ üzerinde göstereceği sitotoksik etki sonucu organ işlevini yapamaz ve bu da sistemik toksisiteye yol açabilir. Biyouyumlu olmayan materyallerin kullanımı sonucu dokuda alerjik, mutajenik, genotoksik, teratojenik ve karsinojenik değişimler görülebilir.⁶² Diş hekimliğinde kullanılan materyaller mutlaka çevre dokularla temas halindedir ve bu materyaller ile dokunun etkileşime girmemesi imkansızdır. Kullanılan ajanlar oral dokularda diş eti, kemik, mukoza, pulpa ve diş sert dokularıyla sürekli etkileşim halinde olacağından, eğer bu materyallerin sitotoksik etkileri oluştursa enflamasyon, apoptoz veya nekroz görülme riski ortaya çıkar. Bu durumların neticesinde de bölgesel veya sistemik toksisiteden bahsedilebilir.⁵⁷

2.6.1. Biyouyumluluğun Değerlendirilmesi

Dental materyallerin biyolojik incelenmesinde kullanılan yöntemler şu şekilde sıralanabilir:

- *In-vitro* deneyler (birincil veya eleme testleri)
- *In-vivo* deneyler (ikincil testler)
- İnsan üstünde klinik çalışmalar

2.6.1.1. *In-vitro* Deneyler (Birincil-Eleme Testleri)

In vitro deneyler test tüplerinde, hücre kültür kaplarında veya kısaca canlı organizma dışındaki izole hücrelerde gerçekleştirilir.⁸ Bu deneyler hücre ve ajanın direkt ve indirekt temas halinde olduğu testler olarak ikiye ayrılır. Deneylerde kullanılan materyaller, hücreler veya bakterilerle genellikle kontak halinde olsa da bazı durumlarda indirekt temasla da hücre-ajan ilişkisi değerlendirilebilir. İndirekt testlerde hücre ve ajan arasına geçirgen veya yarı geçirgen bir membran yerleştirilerek kısmi bir temas sağlanırken direkt testlerde hücreler ve test materyali temas halindedir.⁶² Direkt temasın sağlandığı testlerle literatürde daha sık karşılaşılır. Örneğin, bir materyalin bakterilerde mutasyonuna sebep olma yeteneğinin belirlenmesinde (Ames testi)⁶⁴ veya fibroblast liflerinin kültür kaplarında materyal ekstraktına maruz bırakılarak gösterdiği gelişimi ölçen testlerde materyaller direkt temas halindedir. Materyalin etkisi genellikle ajana maruz bırakılan hücrelerin sayısı, metabolik fonksiyonları, bölünme hızları veya başka hücresel fonksiyonları ölçülerek değerlendirilir.⁸ *In-vitro* testlerin avantajları hızlı olmaları, deneysel olarak kontrollü olmaları, tekrarlanabilmeleri, nispeten ucuz ve basit olmaları olarak sıralanabilir. Ayrıca testler sırasında insan veya hayvan kullanılmadığından etik ve hukuki sorunla karşılaşma ihtimali son derece düşüktür. Bu testlerin birincil dezavantajı ise materyalin ağızda kullanımı öncesi yeterli veriyi sağlayamamalarıdır.⁶⁵ Deney, materyalin tek bir hücre grubuna etkisini ortaya koyarken kompleks bir biyolojik yanıtın nasıl gelişeceği hakkında detaylı bir fikir veremez. Hatta, deney ortamında inflamatuvar veya diğer koruyucu mekanizmalar olmadığından materyalin biyolojik cevabıyla ilgili yanıltıcı sonuçlar doğurabilirler. Bu sebeple *in-vitro* testlerle ortaya konan tez mutlaka *in-vivo* testlerde desteklenmeye ihtiyaç duyacaktır.

Biyouyumluluk testlerinde kullanılan hücreler insan veya hayvan primer hücrelerinden izole edilip kültür ortamında çoğaltılarak kullanılır. Sürekli hücre dizileri

veya sürekli olarak büyüyen hücreler kolay çoğalabilmeleri, sürekli ve tutarlı olmaları ve davranışlarının iyi bilinmesi sebebiyle en çok kullanılan hücrelerdir. En çok kullanılan çeşitleri ise insan epitelyal hücreleri (HeLa), ve sürekli fare fibroblastlarıdır (L929, 3T3). Sürekli hücre dizilerinin yanı sıra insan diş eti veya pulpa hücrelerinden elde edilen primer hücreler (biyopsiler) de sıklıkla kullanılan hücrelerdir, fakat sürekli hücre dizileri, kullanım kolaylığı ve etik ve hukuki süreçler sebebiyle daha çok tercih edilmektedir.⁵⁷ Normal dokulardan elde edilen hücreler çoğalma yetkinliklerini kaybetmeye başlarlar. Primer kültürle başlayan pasajlarda her bölünme sekansında hücrelerde bir miktar farklılaşma ve bir miktar ölüm görülebileceğinden deneyin sonunda kullanılan hücreler her zaman aynı saflıkta olmayabilir.⁶⁶

In-vitro hücre kültürü testlerin gelişmesiyle ve hayvan hakları aktivistlerinin çağrılarının dünyada somut destek bulmasıyla birçok alanda hayvan deneylerine duyulan ihtiyaç git gide azalmaktadır.⁶⁷ *In-vitro* test ortamında hücre kültürü içeriği ve çevre koşulları istenilen şekilde optimize edilebilir. Sıcaklık, pH, oksijen ve karbondioksit yoğunluk ve basınçları, ozmotik basınç gibi faktörler hücre kültüründe istenilen şekilde ayarlanabilir. Oysa insan veya hayvan vücudunda bu oranları değiştirmek olanaksızdır. Bu testler sonuca hızlı ulaşılabilen, istenilen oranda tekrar edilebilen, görece çok daha ekonomik testlerdir. *In-vivo* ortamda yapılmak istenen deneylerde materyalin bir kısmı canlı organizma tarafından dışarı atılırken bir kısmı da bağışıklık sistemi tarafından bertaraf edilecektir. Bu durumda canlı organizmaya verilen maddenin ancak %10'una bir cevap alınabilirken hücre kültürü testlerinde bahsi geçen oran %90'a çıkmaktadır.⁶⁸ Hücre kültürleri kullanılarak herhangi bir materyalin etkisi hücre bazlı olarak ölçülebilir. Kompleks biyolojik ortamın nasıl etkilendiği yorumlanmak yerine her bir hücre çeşidinin kullanılan ajana verdiği reaksiyon görülebilir. Deney tekrarlanarak sayısal olarak herhangi bir hayvan testinin ulaşabileceğinin çok üstünde bir örneklem sayısına erişilebilir. Farklı laboratuvarlarda aynı deneyler aynı zamanlarda yapılarak ortak veriler hazırlanabilir.⁶⁹

2.6.1.1.1. Sitotoksisite Testleri

Sitotoksik ajanlar hücrelere toksik etki yaparak hücrede fonksiyon kaybına yol açarlar. Sitotoksisite testlerinde madde veya madde ekstraktının hücrenin biyolojik fonksiyonlarına etkileri araştırılır. Deneylerde enzim aktiviteleri, membran geçirgenliği, hücre metabolizması gibi fonksiyonlar değerlendirilirken, uygulama sonrası ölen hücre

sayısı veya hücrelerin gelişimleri karşılaştırılabilir.^{70,71} Sitotoksitenin ölçülmesinde sıklıkla kullanılan bir yöntem olan membran geçirgenlik testlerinde boyar maddenin hücre zarından geçip geçemediğine bakılır.⁷² Boya hücre membranından geçiyorsa hücre ölüdür.⁷³

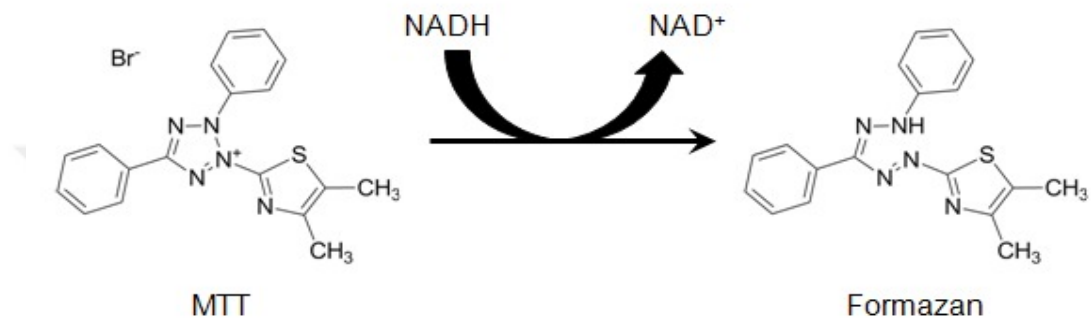
2.6.1.1.2. Hücre Metabolizması ve Fonksiyonu Testleri

Hücre metabolizması ve fonksiyonu testleri hücrelerin canlılığını veya çoğalma hızını hücrenin mitokondriyal aktivitelerini ölçerek inceleyen testlerdir.⁷⁴ Toksik özellikleri aranan ürünün hücrelerin çoğalma hızına etki edip etmediği veya sadece hücrelere sitotoksik etki göstererek hücreleri öldürüp öldürmediğine bakılır. Deney sonunda hücrelerin reseptör bağlanma oranına veya çeşitli sinyal iletim yollarında meydana gelen değişimler değerlendirilir. İncelenen detaydan bağımsız olarak deneyin sonunda ne kadar yaşayan ve yaşamını sürdürebilir hücre kaldığı belirlenir.

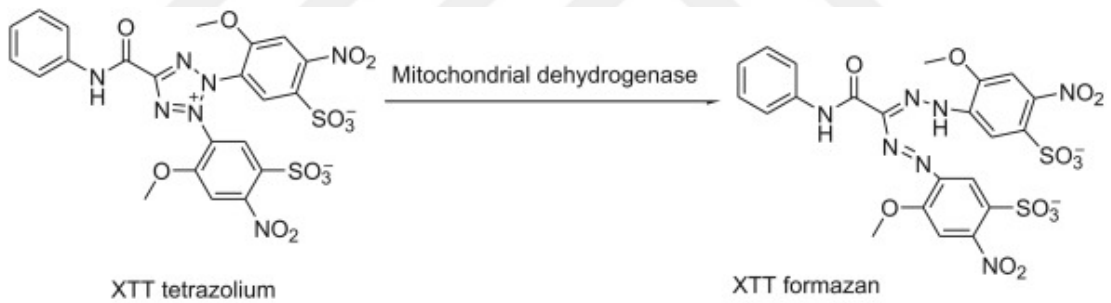
Ökaryotik hücrelerin canlılığının ölçüldüğü birçok *in-vitro* test mevcuttur. Bunlardan en sık kullanılanları; MTT ([3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyltetrazolium Bromide]), NBT (Nitro blue tetrazolium, chloride), XTT ([2,3-Bis-(2-Methoxy-4-nitro-5-sulfophenyl)-2H-tetrazolium-5-carboxanilide, disodium]) ve WST ([2-(2-methoxy-4-nitrophenyl)-3-(4-nitrophenyl)-5-(2,4-disulfophenyl)-2H-tetrazolium]) testleridir. Bu testler tetrazolyumun indirgenmesiyle canlı hücrelerin tespit edildiği testlerdir. Kültür ortamına verilen bileşikler hücrelerce renkli veya floresan ürünlere dönüştürülür. Hepsinde farklı tetrazolyum tuzları kullanılır ve hücreler sürekli monitörize edilir.⁷² Belirlenen süre sonunda ortaya çıkan ikinci ürün hücrelerin canlılığı hakkında fikir verir. Hücreler öldüğünde tetrazolyum indirgenemez ve renkli veya floresan özellikli bir ürün oluşamaz.

MTT testiyle tek bir 96 kuyucuklu plakada az sayıda hücreyle farklı konsantrasyonlar incelenebilir. Sarı renkli tetrazolyum tuzu hücre içinde mitokondriyal dehidrogenaz aktivitesiyle ortamda çözünmeyen mor renkli formazan çökeğine dönüşür.⁷⁵ Ölçüm için formazanın çözünebilir hale gelmesi gerekir, bunun için de isopropanol kullanılır. Çözünen formazanın ölçümü 540nm dalga boyunda fotospektrometreyle yapılır. Bahsi geçen indirgeme reaksiyonunun gerçekleşebilmesi için hücrenin mitokondriyal aktivitesinin bulunması, yani ökaryotik ve canlı olması gerekir. Ölü bir hücre bu dönüşümü gerçekleştiremeyecektir.

XTT testi MTT ile aynı mantıkla çalışan fakat indirgenme ürünü olarak suda çözünebilir, toksik olmayan, renkli formazan veren bir testtir.⁷⁶ Bu sayede formazanın ortamda çözünür hale getirme adımına gerek kalmaz. XTT'nin bir diğer avantajıysa plakalarda hücre ve test materyallerinin daha uzun süre bırakılabilmesidir. Bu sayede daha fazla renk elde edilebilir.⁷⁴ XTT testi bulgu hassaslığından ve daha dinamik bir bulgu aralığı sunabilmesinden ötürü MTT testinin yerini almaya başlamıştır.⁷⁷



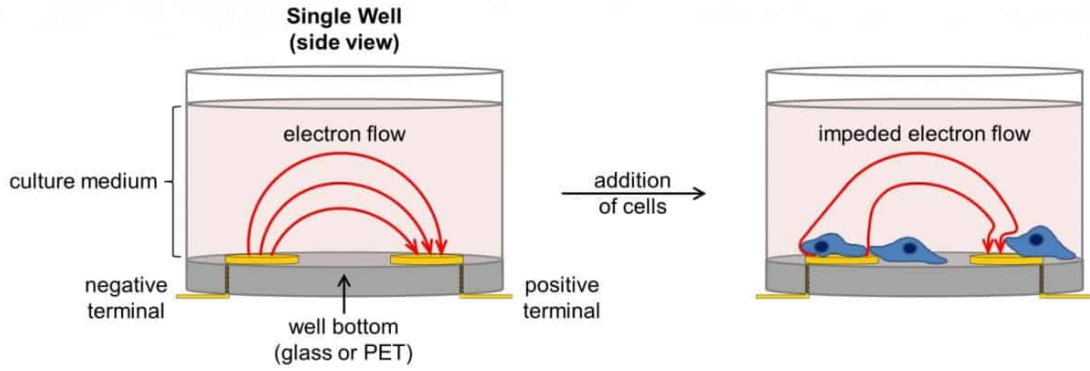
Şekil 2-13 MTT testinde indirgenme reaksiyonu ile açığa çıkan formazan⁷²



Şekil 2-14 Sarı bir tetrazolyum olan XTT canlı hücrelerde PMS (Fenazin metosülfat) yardımıyla mitokondriyal dehidrojenaz aktivitesi sonucu turuncu renkli formazan bileşiğine indirgenir⁷⁷

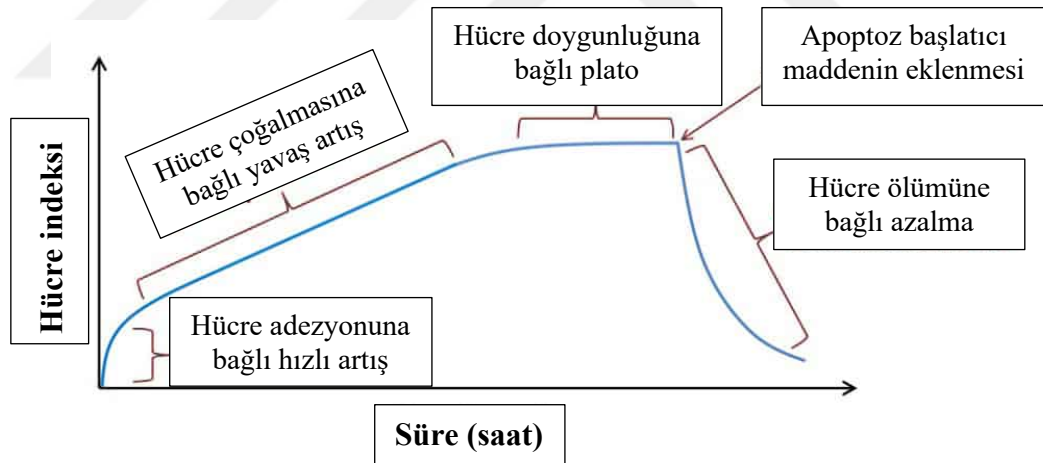
2.6.1.1.3. Gerçek Zamanlı Hücre Analizi

Gerçek zamanlı hücre analizi testi, altın mikroelettrot biyosensörlü 16 kuyucuklu mikrotitre plaka kullanan, canlı hücrelerin mikroelettrotlara bağlanmasıyla ortaya çıkan alternatif akım sayesinde elektriksel empedansı ölçen bir testtir. Ortaya çıkan elektriksel empedans değerlendirilerek hücre çoğalması, canlılığı, metabolik faaliyetleri, morfolojisi ve hareketleri sayısal anlamda analiz edilebilir.⁷⁸ Sistem her an monitörize olduğu için tüm değişimler anlık olarak takip edilebilir. Zayıf elektrik akımı (22mV) ve altın dizisi sayesinde canlı hücreye zararı yoktur.



Şekil 2-15 Gerçek zamanlı hücre analizinin çalışma prensibi⁷⁹

Şekilde boş bir kuyucuk, mikroelettrotlar ve elektrik akımı ve aynı kuyucuğun hücre eklendikten sonraki durumu gösterilmiştir. Sistem aktifleştince negatif terminalden çıkan elektronlar iletken kültür ortamından geçerek pozitif terminale ulaşırlar. Ortama hücre eklendiğinde bu hücreler akışa bir miktar engel olarak bir empedans oluşturur. Hücre sayısı arttıkça empedans artacaktır. Hücre endeksi değeri seçilen bir zamandaki elektriksel empedans değerinin kontrol anındaki empedans değerine oranlanmasıyla elde edilir. Ortamdaki canlı hücre sayısı arttıkça hücre endeksi de artacaktır.



Şekil 2-16 Gerçek zamanlı hücre analizi grafiği örneğinde grafik çizginin hangi bölgelerinin ne ifade ettiği ve nasıl yorumlanması gerektiği gösterilmiştir.⁷⁹

Şekil 2-16'da boş kuyucuğa madde eklendikten sonra hücreler plakaya çökelene kadar hızlı bir artış olur. Hücre-plaka bağlantısı tamamlandıktan sonra proliferasyon evresi sebebiyle çizgisel bir artış görülür ve bu artış bir süre sonra azalarak biter. Toksik madde eklenmesiyle hücre ölümü başlar ve ortamdaki empedans değişimi anlık olarak takip edilebildiği için toksinin hücrelere etkisi an be an takip edilebilir.



Şekil 2-17 Gerçek zamanlı hücre analizi deneyi için e-plaklardan veri alınması ⁷⁹

2.6.1.2. *In Vivo* Hayvan Testleri (İkincil Testler)

Hayvan testleri *in vitro* testlerden oldukça farklıdır. Öncelikle artık bir hücreyle değil, canlı bir hayvanla, genellikle de bir memeliyle çalışılır. Materyal bir fare, sıçan, tavşan, köpek, koyun veya maymuna implante veya enjekte edilebilir. Bu sayede *in vitro* ortamda gözlemlenemeyen kompleks biyolojik yanıtın test materyaline etkisi ve bu etki altında test materyalinin biyolojik doku ortamına etkisi çift yönlü olarak değerlendirilebilir. Zor olan kısım ise bu kadar kompleks bir ortamda değişkenleri kontrol edebilmektir. Ayrıca bir maymun veya koyunun çığneme alışkanlıkları insandan çok farklı olacağı için test edilecek materyalin örneğin baskı dayanımı hakkında yanıltıcı sonuçlar alınabilir. Bu deneylerin gerçekleştirilmesi fazla zaman alır ve pahalıdır. Ayrıca etik sebeplerden dolayı her deney hayvanlar üzerinde gerçekleştirilemez. Her şey yolunda gitse bile hala hayvanlar üzerinde alınan etkinin insanda nasıl sonuçlanacağı kestirilemez.⁸ Hayvanlar üzerinde uygulanan bazı testler mukoz membran irritasyon testleri, deri duyarlılık testi, adeziv bant testi ve implantasyon testleri olarak sıralanabilir.⁷³

2.6.1.3. Klinik Testler

Klinik testler bir ürünün piyasaya çıkmadan önce gelinmesi gereken son aşama testlerdir. Bu testlerde materyal insan veya hayvan üzerinde denenir ve sonuçlar gözlenir.

Hayvan deneylerinden farklı olarak bu deneylerde test materyali bütün klinik kullanım koşulları taklit edilerek canlıya uygulanır. Eğer hayvan kullanılıyorsa bu hayvan insana benzeyen bir memeli olmalıdır. Eğer insan deneyi yapılıyorsa deneyin adı klinik deneme (*clinical trial*) olacaktır.⁶² Altın standart olan bu testlerin sonuçları araştırmacıya biyoyumlulukla alakalı kesin sonuç verecektir, güveniliridir. Bu testlerin dezavantajları ise öncelikle pahalı olmaları, uzun zaman gerektirmeleri ve etik ve yasal problemlere çok açık olmalarıdır. Yine katılımcılara verilebilecek olası zararlar hep göz önünde bulundurulmalıdır. Deney sonuçlandığında yorumlamak ve istatistik çıkarmak ve analizlerini yapmak diğer testlere oranla çok daha zordur.⁸



3. GEREÇ VE YÖNTEM

İstanbul Diş Hekimliği Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun 17.05.2018 tarih ve 70 sayılı toplantısında çalışılması uygun bulunan bu araştırma, Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü (BAP) tarafından 33529 proje numarasıyla desteklenmiştir. Araştırma için gerekli testler, laboratuvar çalışmaları ve deneyler Selçuk Üniversitesi İleri Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde yapılmıştır.

Bu araştırmada, Curasept® %1 Periodontal Jel (Curaden, AG, Kriens, İsviçre), Hidrojen Peroksit- %3 (H₂O₂) (Bikar İlaç, İstanbul, Türkiye), Batticon- %10 (Adeka İlaç, Samsun, Türkiye) ve Perio-aid® %0.12 CHX, %0.05 CPC (Dentaid, SL, Cerdanyola, İspanya) antimikrobiyal ajanlarının L929 hücrelerine sitotoksik etkilerine bakılmıştır.

Çalışma; Curasept® %1 periodontal jel (Curaden, AG, Kriens, İsviçre) (**M1 Grubu**), Hidrojen Peroksit %3 (Bikar İlaç, İstanbul, Türkiye) (**M2 Grubu**), Batticon %10 (Adeka İlaç, Samsun, Türkiye) (**M3 Grubu**) ve Perio-aid® (Dentaid, SL, Cerdanyola, İspanya) (**M4 Grubu**) olarak dört ana gruptan oluşmaktadır. Bu gruplar kendi içerisinde %1, %2, %5, %10 ve %20'lik konsantrasyonlarda olacak şekilde ayrıca beş alt grup olarak değerlendirilmiştir. Tüm bu konsantrasyonlar, hücreler üzerine 30sn, 1.5dk ve 4.5dk süreyle uygulanmıştır. Mikrobiyal ajanların sitotoksik etkileri, XTT testi ve gerçek zamanlı hücre analizi yöntemleri ile değerlendirilmiştir.



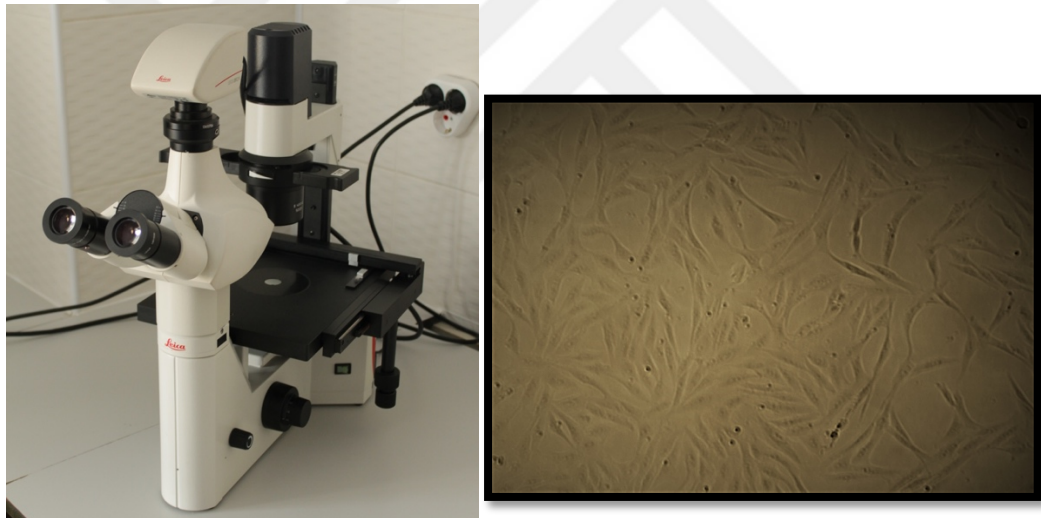
Şekil 3-1 Çalışmada kullanılan antimikrobiyal ajanlar

3.1. L929 Hücre Kültürlerinin Hazırlanması

Çalışmada kullanılan antimikrobiyal ajanların uygulandığı L929 hücreleri, Dulbecco's Modified Eagle's (DMEM, Biochrom GmbH, Berlin, Almanya) ortamında 37°C'de ve %5 CO₂ oranlı nemli havada kültüre edildi. Bu ortam, *Fetal Bovine Serum* (FBS, Gibco Invitrogen, Karlsruhe, Almanya) ve %1 penisilin/streptomisin (Gibco Invitrogen, Karlsruhe, Almanya) içermektedir. Deneyler için %75-80 konfluense ulaşmış ekspanansiyel büyüme fazındaki L929 hücreleri kullanıldı. Farklı konsantrasyondaki antimikrobiyal ajanlar, farklı sürelerde bu hücreler üzerine uygulandı ve hücreler 100X büyütmede mikroskop altında incelendi.



Şekil 3-2 Hücre kültürü kabı ve L929 hücrelerinin hazırlanması için kullanılan Dulbecco's Modified Eagle's kültür solüsyonu



Şekil 3-3 Hücreleri incelemede kullanılan mikroskop (Leica microsystems, Almanya) ve L929 hücrelerinin 100X büyütmedeki mikroskop görüntüsü

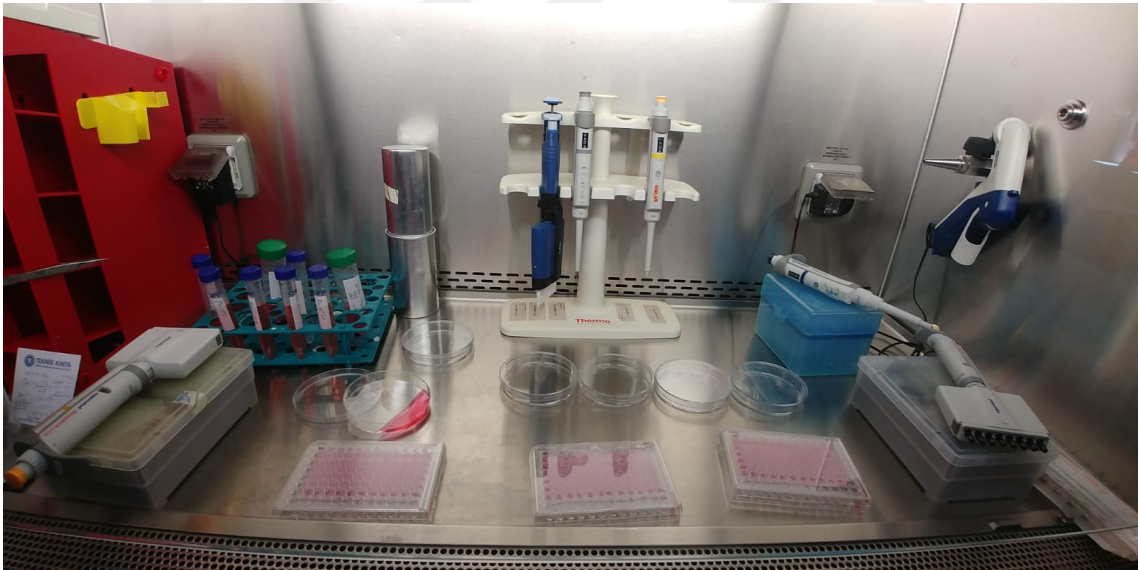
3.2. Materyal Ekstraktlarının Hazırlanması

XTT ve Gerçek Zamanlı Hücre Analizi deneylerinde kullanılacak antimikrobiyal ajanların istenilen konsantrasyonlarda hücrelere uygulanabilmesi ve sonrasında analizlerinin yapılabilmesi için tüm ajanların istenilen yoğunlukta ekstraktlarının hazırlanması gerekir. Elde edilen ekstraktlar Selçuk Üniversitesi İleri Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi laboratuvarında güvenlik kabini içerisinde hazırlanmıştır. (NuAire LabGard ESNU-425 Sınıf II Tip A2 Biyogüvenlik Kabini)



Şekil 3-4 Hücre kültürleri ve materyal örneklerinin hazırlandığı güvenlik kabini

Deneylerde kullanılacak 4 farklı antimikrobiyal ajan Dulbecco's Modified Eagle's (DMEM, Biochrom GmbH, Berlin, Almanya) solüsyonu ile %1, %2, %5, %10 ve %20 olmak üzere beş farklı konsantrasyona seyreltilerek XTT ve Gerçek Zamanlı Hücre Analizi deneyleri için hazır hale getirildi.

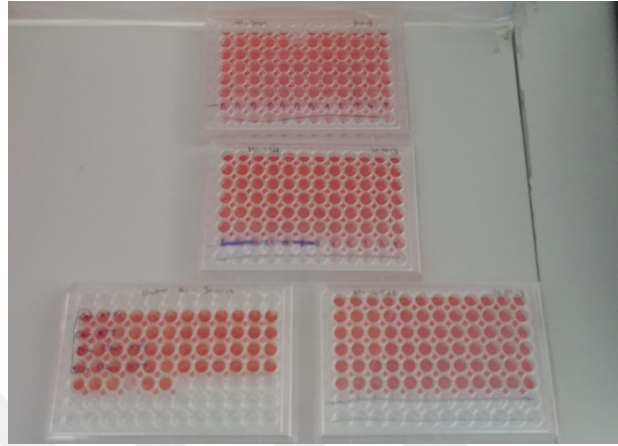


Şekil 3-5 Antimikrobiyal materyallerin düşük konsantrasyondaki çözeltilerinin hazırlanması

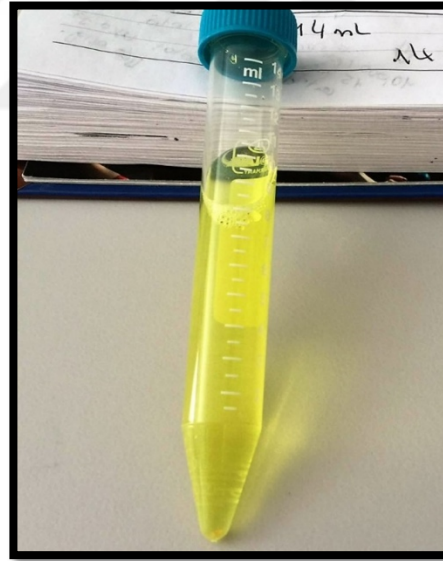
3.3. XTT Deneyi

96 kuyucuklu plakaların (655180 – Greiner Bio-One) her bir kuyucuğuna XTT testi için 10^4 yoğunluğuna ulaşana kadar hücre ekimi yapıp 24 saat 37°C'de inkübe edildi. 4 kere tekrar edilen deneyin her seferinde bir materyal konsantrasyonu için 3

kuyucuk kullanıldı (n=12). %1, %2, %5, %10 ve %20 yoğunluğunda ekstraktlar elde etmek için kuyucuklarda oluşturulan 200 μ L'lik hücre kültür ortamına sırasıyla 2, 4, 10, 20 ve 40 μ L etken madde ilave edildi. Elde edilen plakalar sırasıyla 30 saniye, 1,5 dakika ve 4,5 dakika bekletilerek hücre kültürü madde ekstraktlarına maruz bırakıldı. Negatif kontrol olarak ise sadece hücre kültürü, kültür ortamına 37°C'de 24 saat maruz bırakıldı.



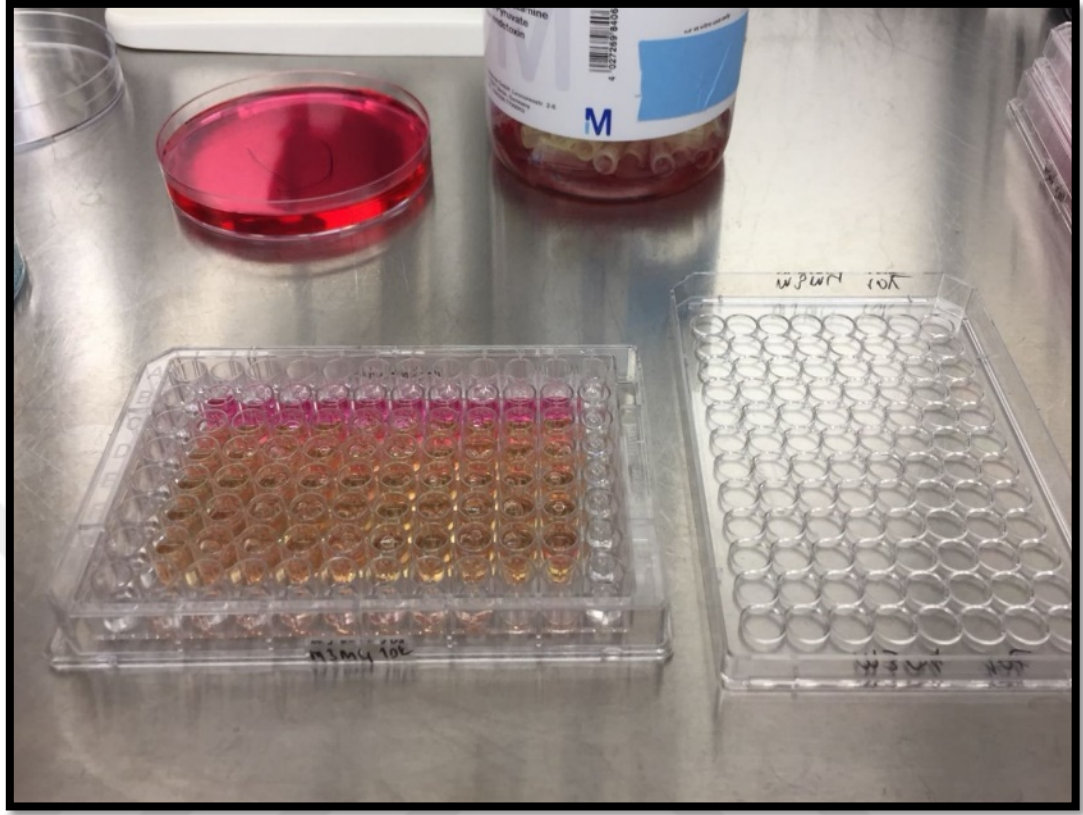
Şekil 3-6 L929 hücrelerinin materyallere maruz bırakılması



Şekil 3-7 XTT solüsyonu

5 ml 2,3-Bis-(2-Methoxy-4-nitro-5-sulphoheynl)-2H-tetrazolium-5-carboxanilide disodium (XTT, Biological Industries) solüsyonuna 100 μ L aktivatör eklenerek hazırlanan taze karışımdan her kuyucuğa 50 μ L eklenerek 4 saat boyunca 37°C'de bekletildi. Bekleme süresince ortaya çıkan kimyasal tepkimeler sebebiyle sarı renkli tetrazolyum tuzu formazan maddesine dönüşürken renk değişimi gözlemlendi.

Spektrofotometre cihazıyla (Epoch, BioTek Instruments, ABD) 460 nm dalga boyunda ölçüm yapıldı. Her bir plaka ayrı ayrı değerlendirilerek veriler elde edildi.



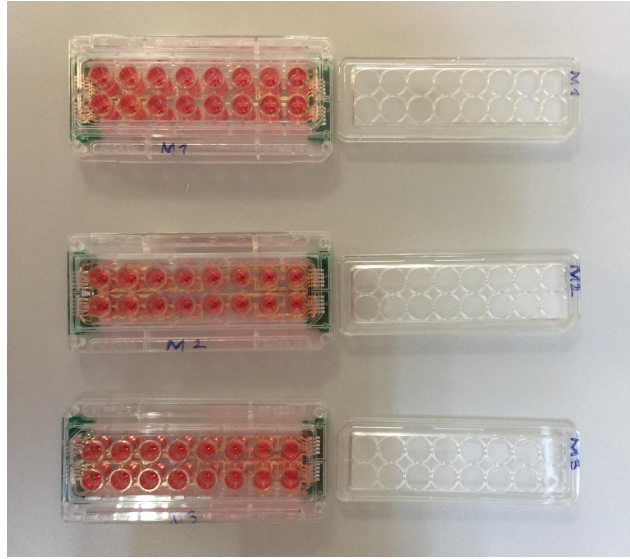
Şekil 3-8XTT solüsyonuna maruz bırakılan kuyucuklarda görülen renk değişimi



Şekil 3-9 Spektrofotometre cihazı (Epoch, BioTek Instruments, ABD)

3.4. Gerçek Zamanlı Hücre Analiz Deneyi

Gerçek zamanlı hücre analiz deneyinde 16 kuyucuklu e-plaklar (electronic plate, elektronik hücre kabı) ve ACEA Biosciences Xcelligence RCTA test kiti kullanıldı. Öncelikle e-plakların her bir kuyucuğuna 50µL DMEM kültür solüsyonu koyulup güvenlik kabini içinde 30 dakika bekletildi. Beklenen süre sonunda “*birinci basamak*” olarak adlandırılan arka plan okuması için plaklar gerçek zamanlı hücre analiz istasyonuna yerleştirilip ilk okuma gerçekleştirildi. Bu basamağın ardından kültür kontrol ve madde kontrol kuyucukları hariç tüm kuyucuklara 10^4 hücre/ml şeklinde önceden hazırlanan hücre süspansiyonundan 100µl kadar eklendi. Ölçümlerin güvenilir olabilmesi için hücrelerin kuyucuk tabanındaki elektrodların üstüne yapışması gerektiğinden bu aşamada e-plaklar güvenlik kabini içinde 60 dakika daha bekletildi. Bu süre zarfı sonunda “*ikinci basamağa*” geçildi. Plaklar gerçek zamanlı hücre analiz istasyonuna yerleştirilerek saatte bir empedans ölçümü alındı. Bu aşamada 24 saat boyunca 37°C’de %5’lik CO₂ içeren inkübatörün içinde tüm hücrelerin plak tabanlarına yapışarak prolifer olmaları beklendi. Proliferasyon hücre endeks (*cell index: CI*) değeri 1 oluncaya dek beklenip bu değere ulaşılmıca hücrelere verilecek materyal ekstraktları tüm antibakteriyal ajanların ve %1, %2, %5, %10 ve %20 seyreltik çözeltileri olacak şekilde hazırlandı. CI değeri 1 olunca “*ikinci basamağa*” ara verilip e-plaklar analiz istasyonundan çıkarıldı. Kuyucuk içlerindeki kültür ortamları aspire edildi. Tüm kuyucuklar için maksimum final hacim 150µL olarak belirlendi. Kültür kontrol kuyucuklarına 150µL FBS içermeyen DMEM eklendi. Madde kontrol kuyucuklarına 150µL maksimum doz materyal solüsyonu eklendikten sonra kalan kuyucuklara önceden hazırlanan %1, %2, %5, %10 ve %20 madde solüsyonları 150µL hacmine kadar hücrelerin üstüne ilave edildi. Madde ekleme tamamlanırsa tamamlanmaz e-plakalar analiz istasyonuna yeniden yerleştirilip “*üçüncü basamağa*” geçildi. İstasyon 140 saat boyunca 15 dakikada bir ölçüm alacak şekilde programlandı. Çıkan sonuçları analiz etmek için RCTA 2.0 programı kullanıldı.



Şekil 3-10 Test materyallerinin farklı e-plak hücre kültür kaplarında hazırlanması

3.5. İstatistiksel Analiz

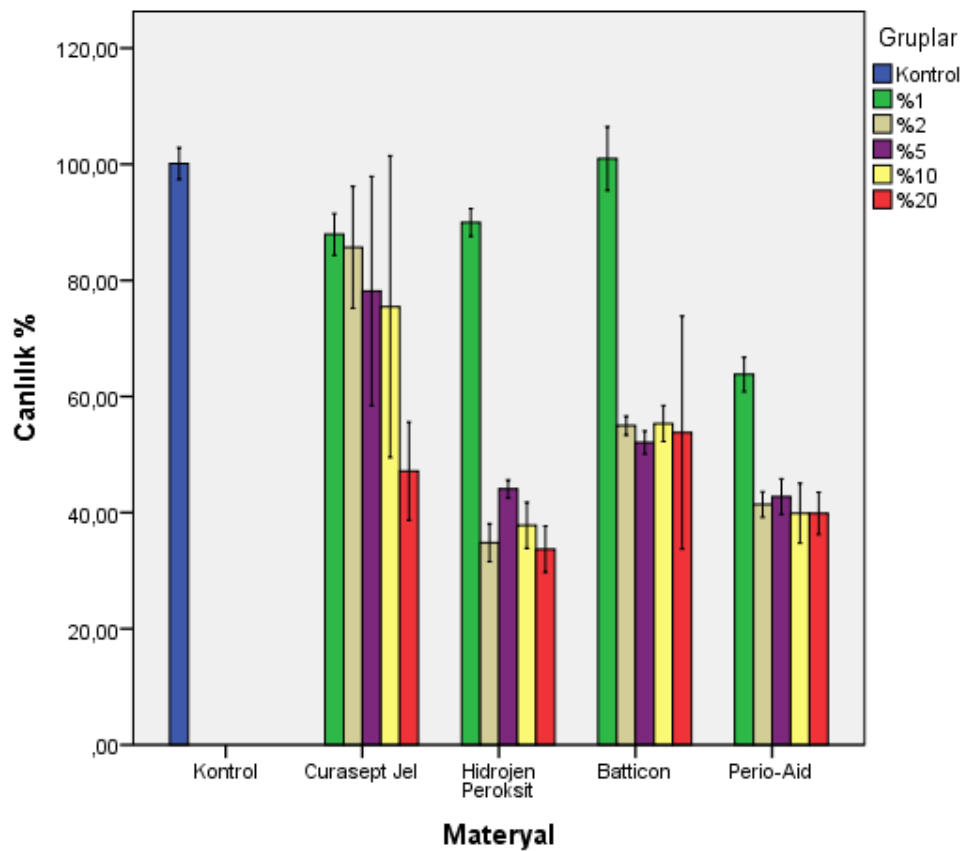
İstatiksel analiz IBM SPSS Statistics (versiyon 25, 64 bit sürüm) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin homojenitesi Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Grupların canlılıklarının, kontrol grubunun canlılığına göre yüzdesel olarak oranlanabilmesi için pozitif kontrol grubunun canlılık yüzdesi %100'e eşitlendi. Sonuçlar one-way ANOVA ve post hoc Tukey's HSD testleri ile istatistiksel olarak değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. XTT Deneyi Sonuçları

Yapılan XTT deneyinde, seçilen antimikrobiyal ajanların farklı konsantrasyonlarının L929 fare fibroblast hücrelerinin canlılıklarına etkileri karşılaştırıldı.

4.1.1. Antimikrobiyal Ajanların 30 Saniye Uygulanmasının Etkileri



Grafik 4-1 Farklı konsantrasyondaki antimikrobiyal ajanların 30 saniye uygulama süresi sonunda L929 hücresi üstüne canlılık yüzdeleri

Test edilen ajanların %1, %2, %5, %10 ve %20’lik konsantrasyonlarının hücelere 30 saniye uygulanmasının ardından hücre canlılıkları XTT yöntemiyle değerlendirildi, karşılaştırıldı ve sonuçlar Grafik 4-1’de sunuldu.

Curasept® %1 Jel’in (Curaden, AG, Kriens, İsviçre) farklı konsantrasyonlarının canlı L929 hücrelerine 30 saniye temas etmesinin ardından yapılan XTT değerlendirmesiyle elde edilen canlılık değerleri sırasıyla;

- %1'lik konsantrasyonun etkisi sonrası %87,94
- %2'lik konsantrasyonun etkisi sonrası %85,69
- %5'lik konsantrasyonun etkisi sonrası %78,16
- %10'luk konsantrasyonun etkisi sonrası %75,47
- %20'lik konsantrasyonun etkisi sonrası %47,15 olarak,

%3'lük Hidrojen Peroksit (H_2O_2)'in farklı konsantrasyonlarının canlı L929 hücrelerine 30 saniye temas etmesinin ardından yapılan XTT değerlendirmesiyle elde edilen canlılık değerleri sırasıyla;

- %1'lik konsantrasyonun etkisi sonrası %89,98
- %2'lik konsantrasyonun etkisi sonrası %36,66
- %5'lik konsantrasyonun etkisi sonrası %43,68
- %10'luk konsantrasyonun etkisi sonrası %37,81
- %20'lik konsantrasyonun etkisi sonrası %33,70 olarak,

%10'luk Batticon'un farklı konsantrasyonlarının canlı L929 hücrelerine 30 saniye temas etmesinin ardından yapılan XTT değerlendirmesiyle elde edilen canlılık değerleri sırasıyla;

- %1'lik konsantrasyonun etkisi sonrası %100,95
- %2'lik konsantrasyonun etkisi sonrası %54,98
- %5'lik konsantrasyonun etkisi sonrası %52,08
- %10'luk konsantrasyonun etkisi sonrası %55,33
- %20'lik konsantrasyonun etkisi sonrası %53,77 olarak ve,

Perio-Aid®'in farklı konsantrasyonlarının canlı L929 hücrelerine 30 saniye temas etmesinin ardından yapılan XTT değerlendirmesiyle elde edilen canlılık değerleri sırasıyla;

- %1'lik konsantrasyonun etkisi sonrası %63,80
- %2'lik konsantrasyonun etkisi sonrası %41,40
- %5'lik konsantrasyonun etkisi sonrası %42,75

- %10'luk konsantrasyonun etkisi sonrası %39,89
- %20'lik konsantrasyonun etkisi sonrası %39,87 olarak bulundu.

Bulunan canlılık yüzdeleri üzerinden yapılan istatistiksel değerlendirmenin sonucunda Curasept® Periodontal Jel'in %1'lik ve %2'lik konsantrasyonu ve Hidrojen Peroksit ile Batticon'un %1'lik konsantrasyonları anlamlı bir sitotoksik etki göstermedi ($p>0,05$). Diğer konsantrasyonlarda tüm ajanların 30 saniye uygulama süresi sonunda anlamlı bir sitotoksik etki oluşturduğu saptandı ($p<0,05$).

4.1.1.1. 30 Saniye Uygulanan Antimikrobiyal Ajanların Karşılaştırılması

%1 30sn	Curasept	H2O2	Batticon	Perio-Aid
Curasept	x	1,00 (FY)	0,58 (FY)	0,01
H2O2	1,00 (FY)	x	0,85 (FY)	0,00
Batticon	0,58 (FY)	0,85 (FY)	x	0,00
Perio-Aid	0,01	0,00	0,00	x

Tablo 4- 1 %1 konsantrasyon değerli ajanların 30 saniye uygulanma süresi sonundaki istatistiksel karşılaştırmaları (FY: Fark yok)

%1'lik konsantrasyon gruplarının 30 saniyelik uygulanma süreleri birbirleriyle kıyaslandığında Curasept jel, Hidrojen Peroksit ve Batticon arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Perio-Aid ise diğer maddelere kıyasla daha sitotoksik etki gösterdi ($p<0,05$).

%2 30sn	Curasept	H2O2	Batticon	Perio-Aid
Curasept	x	0,00	0,00	0,00
H2O2	0,00	x	0,05	1,00 (FY)
Batticon	0,00	0,05	x	0,49 (FY)
Perio-Aid	0,00	1,00 (FY)	0,49 (FY)	x

Tablo 4- 2 %2 konsantrasyon değerli ajanların 30 saniye uygulanma süresi sonundaki istatistiksel karşılaştırmaları

%2'lik konsantrasyon grubunda Curasept diğer maddelerden istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha az sitotoksik etki gösterdi ($p<0,05$).

Hidrojen peroksit ve batticon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunurken ($p<0,05$) Perio-Aid'le arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

Batticon ve Perio-Aid arasında da anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

%5 30sn	Curasept	H2O2	Batticon	Perio-Aid
Curasept	x	0,00	0,00	0,00
H2O2	0,00	x	0,99 (FY)	1,00 (FY)
Batticon	0,00	0,99 (FY)	x	0,98 (FY)
Perio-Aid	0,00	1,00 (FY)	0,98 (FY)	x

Tablo 4- 3 %5 konsantrasyon değerli ajanların 30 saniye uygulanma süresi sonundaki istatistiksel karşılaştırmaları

%5'lik konsantrasyon grubundaki materyaller birbirleriyle kıyaslandığında, Hidrojen Peroksit, Batticon ve Perio-Aid arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Curasept istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha az sitotoksik etki gösterdi ($p<0,05$).

%10 30sn	Curasept	H2O2	Batticon	Perio-Aid
Curasept	x	0,00	0,09 (FY)	0,00
H2O2	0,00	x	0,13 (FY)	1,00 (FY)
Batticon	0,09 (FY)	0,13 (FY)	x	0,33 (FY)
Perio-Aid	0,00	1,00 (FY)	0,33 (FY)	x

Tablo 4- 4 %10 konsantrasyon değerli ajanların 30 saniye uygulanma süresi sonundaki istatistiksel karşılaştırmaları

%10'luk konsantrasyon grubunda Curasept jel ile hidrojen peroksit ve Perio-Aid arasında anlamlı bir fark bulundu ($p<0,05$).

Diğer üç maddenin %10'luk ekstraktlarının 30 saniyelik uygulama sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

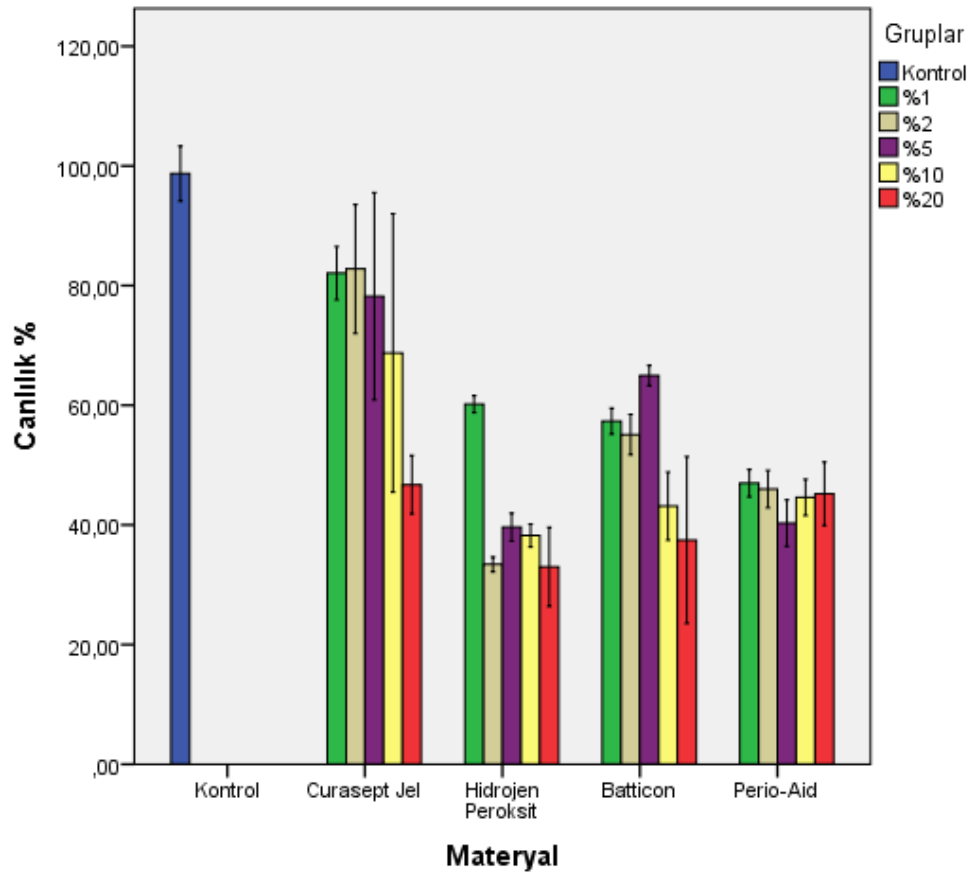
%20 30sn	Curasept	H2O2	Batticon	Perio-Aid
---------------------	-----------------	-------------	-----------------	------------------

Curasept	x	0,51 (FY)	1,00 (FY)	0,99 (FY)
H2O2	0,51 (FY)	x	0,02	1,00 (FY)
Batticon	1,00 (FY)	0,02	x	0,58 (FY)
Perio-Aid	0,99 (FY)	1,00 (FY)	0,58 (FY)	x

Tablo 4- 5 %20 konsantrasyon değerli ajanların 30 saniye uygulanma süresi sonundaki istatistiksel karşılaştırmaları

%20'lik konsantrasyon grubunun hücre canlılıklarında Batticon ve hidrojen peroksit arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülürken ($p < 0,05$) diğer hiçbir karşılaştırmada anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$).

4.1.2. Antimikrobiyal Ajanların 1,5 Dakika Uygulanmasının Etkileri



Grafik 4-2 Farklı konsantrasyondaki antimikrobiyal ajanların 1,5 dakika uygulama süresi sonunda L929 hücresi üstüne canlılık yüzdeleri

Test edilen ajanların %1, %2, %5, %10 ve %20’lik konsantrasyonları hücrelere 1,5 dakika uygulandı, hücre canlılıkları XTT yöntemiyle değerlendirildi, karşılaştırıldı ve elde edilen sonuçlar Grafik 4-2’de sunuldu.

Curasept® %1 Jel’in (Curaden, AG, Kriens, İsviçre) farklı konsantrasyonlarının canlı L929 hücrelerine 1,5 dakika temas etmesinin ardından yapılan XTT değerlendirmesiyle elde edilen canlılık değerleri sırasıyla;

- %1’lik konsantrasyonun etkisi sonrası %82,07
- %2’lik konsantrasyonun etkisi sonrası %82,78
- %5’lik konsantrasyonun etkisi sonrası %78,20
- %10’luk konsantrasyonun etkisi sonrası %68,72
- %20’lik konsantrasyonun etkisi sonrası %46,72 olarak,

%3'lük Hidrojen Peroksit (H_2O_2)'in farklı konsantrasyonlarının canlı L929 hücrelerine 1,5 dakika temas etmesinin ardından yapılan XTT değerlendirmesiyle elde edilen canlılık değerleri sırasıyla;

- %1'lik konsantrasyonun etkisi sonrası %60,17
- %2'lik konsantrasyonun etkisi sonrası %33,41
- %5'lik konsantrasyonun etkisi sonrası %39,63
- %10'luk konsantrasyonun etkisi sonrası %38,22
- %20'lik konsantrasyonun etkisi sonrası %32,98 olarak,

%10'luk Batticon'un farklı konsantrasyonlarının canlı L929 hücrelerine 1,5 dakika temas etmesinin ardından yapılan XTT değerlendirmesiyle elde edilen canlılık değerleri sırasıyla;

- %1'lik konsantrasyonun etkisi sonrası %57,32
- %2'lik konsantrasyonun etkisi sonrası %55,08
- %5'lik konsantrasyonun etkisi sonrası %64,97
- %10'luk konsantrasyonun etkisi sonrası %43,13
- %20'lik konsantrasyonun etkisi sonrası %37,46 olarak ve,

Perio-Aid®'in farklı konsantrasyonlarının canlı L929 hücrelerine 1,5 dakika temas etmesinin ardından yapılan XTT değerlendirmesiyle elde edilen canlılık değerleri sırasıyla;

- %1'lik konsantrasyonun etkisi sonrası %46,97
- %2'lik konsantrasyonun etkisi sonrası %45,99
- %5'lik konsantrasyonun etkisi sonrası %40,29
- %10'luk konsantrasyonun etkisi sonrası %44,59
- %20'lik konsantrasyonun etkisi sonrası %45,21 olarak bulundu.

Tüm ajanlara ait tespit edilen canlılık yüzdeleri istatistiksel olarak değerlendirildiğinde Curasept® Periodontal Jel'in %2'lik konsantrasyonunda anlamlı bir sitotoksik etki saptanmadı ($p>0,05$). Diğer tüm ajanların tüm konsantrasyon

değerlerinin 1,5 dakikalık uygulama süresi sonunda anlamlı bir sitotoksik etki oluşturduğu gözlemlendi ($p<0,05$).

4.1.2.1. 1,5 Dakika Uygulanan Antimikrobiyal Ajanların Karşılaştırılması

%1 1,5dk	Curasept	H2O2	Batticon	Perio-Aid
Curasept	x	0,01	0,00	0,00
H2O2	0,01	x	1,00 (FY)	0,68 (FY)
Batticon	0,00	1,00 (FY)	x	0,95 (FY)
Perio-Aid	0,00	0,68 (FY)	0,95 (FY)	x

Tablo 4- 6 %1 konsantrasyon değerli ajanların 1,5 dakika uygulanma süresi sonundaki istatistiksel karşılaştırmaları

%1 konsantrasyon grubunun 1,5 dakika uygulama süreleri sonunda birbirleriyle kıyaslanması sonucunda Curasept'in canlılığa etkisi diğer materyallerden istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı bulundu ($p<0,05$). Diğer antimikrobiyal ajanların bu konsantrasyon ve uygulama süresinde birbirlerine göre anlamlı bir farkları bulunmadı ($p>0,05$).

%2 1,5dk	Curasept	H2O2	Batticon	Perio-Aid
Curasept	x	0,00	0,00	0,00
H2O2	0,00	x	0,02	0,76 (FY)
Batticon	0,00	0,02	x	0,99 (FY)
Perio-Aid	0,00	0,76 (FY)	0,99 (FY)	x

Tablo 4- 7 %2 konsantrasyon değerli ajanların 1,5 dakika uygulanma süresi sonundaki istatistiksel karşılaştırmaları

%2 konsantrasyon grubunun 1.5 dakika uygulanması sonrası maddeler arasında yapılan istatistiksel analize göre, Curasept %1 periodontal jel diğer ajanlara göre daha az sitotoksik bulundu ($p<0,05$). Batticon, hidrojen perioksitten anlamlı şekilde daha az sitotoksik etki gösterirken ($p<0,05$), Perio-Aid’le aralarında anlamlı bir fark görülmedi ($p>0,05$). Perio-Aid ile hidrojen peroksit arasında da anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

%5 1,5dk	Curasept	H2O2	Batticon	Perio-Aid
Curasept	x	0,00	0,67 (FY)	0,00
H2O2	0,00	x	0,01	1,00 (FY)
Batticon	0,67 (FY)	0,01	x	0,01
Perio-Aid	0,00	1,00 (FY)	0,01	x

Tablo 4- 8 %5 konsantrasyon değerli ajanların 1,5 dakika uygulanma süresi sonundaki istatistiksel karşılaştırmaları

%5 konsantrasyonlu ekstrakt uygulamaları birbirleriyle karşılaştırıldığında, Curasept’le Batticon ve Hidrojen Peroksit ile Perio-Aid arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p>0,05$). Hem Batticon hem de Curasept diğer materyallere göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha az sitotoksik etki gösterdi ($p<0,05$).

%10 1.5dk	Curasept	H2O2	Batticon	Perio-Aid
Curasept	x	0,00	0,00	0,00
H2O2	0,00	x	1,00 (FY)	1,00 (FY)
Batticon	0,00	1,00 (FY)	x	1,00 (FY)
Perio-Aid	0,00	1,00 (FY)	1,00 (FY)	x

Tablo 4- 9 %10 konsantrasyon değerli ajanların 1,5 dakika uygulanma süresi sonundaki istatistiksel karşılaştırmaları

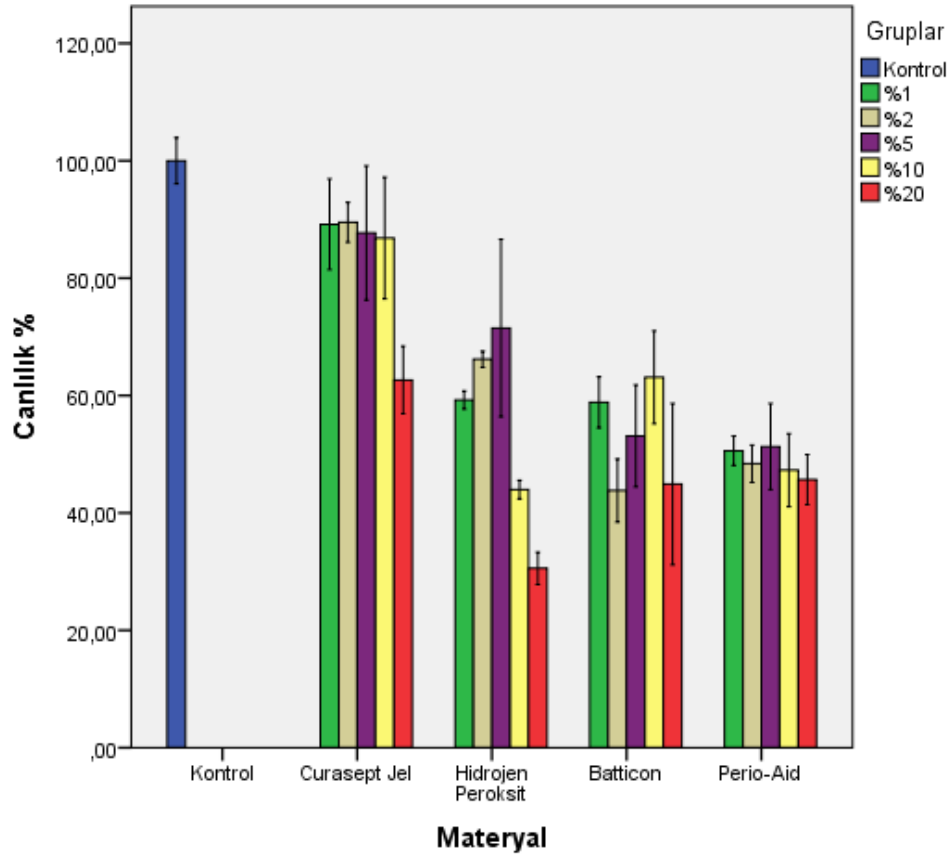
%10 konsantrasyonlu ekstraktlar bu uygulama süresinde birbirleriyle karşılaştırıldığında Curasept jel diğer ürünlerden istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha az sitotoksik etki gösterirken ($p<0,05$), diğer ürünlerin arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

%20 1,5dk	Curasept	H2O2	Batticon	Perio-Aid
Curasept	x	0,61 (FY)	0,99 (FY)	1,00 (FY)
H2O2	0,61 (FY)	x	1,00 (FY)	0,80 (FY)
Batticon	0,99 (FY)	1,00 (FY)	x	0,99 (FY)
Perio-Aid	1,00 (FY)	0,80 (FY)	0,99 (FY)	x

Tablo 4- 10 %20 konsantrasyon değerli ajanların 1,5 dakika uygulanma süresi sonundaki istatistiksel karşılaştırmaları

%20 konsantrasyonlu ekstraktların L929 hücrelerine 1,5 dakika uygulanması sonrası görülen canlılık değerleri birbirleriyle kıyaslandığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p>0,05$).

4.1.3. Antimikrobiyal Ajanların 4,5 Dakika Uygulanmasının Etkileri



Grafik 4-3 Farklı konsantrasyondaki antimikrobiyal ajanların 4,5 dakika uygulama süresi sonunda L929 hücresi üstüne canlılık yüzdeleri

Tüm ajanların %1, %2, %5, %10 ve %20’lik konsantrasyonlarının hücrelere 4,5 dakika uygulanmasının ardından hücre canlılıkları XTT yöntemiyle değerlendirildi, karşılaştırıldı ve elde edilen sonuçlar Grafik 4-3’de sunuldu.

Curasept® %1 Jel’in (Curaden, AG, Kriens, İsviçre) farklı konsantrasyonlarının canlı L929 hücrelerine 4,5 dakika temas etmesinin ardından yapılan XTT değerlendirmesiyle elde edilen canlılık değerleri sırasıyla;

- %1’lik konsantrasyonun etkisi sonrası %89,18
- %2’lik konsantrasyonun etkisi sonrası %89,51
- %5’lik konsantrasyonun etkisi sonrası %87,68
- %10’luk konsantrasyonun etkisi sonrası %86,81
- %20’lik konsantrasyonun etkisi sonrası %62,65 olarak,

%3'lük Hidrojen Peroksit (H₂O₂)'in farklı konsantrasyonlarının canlı L929 hücrelerine 4,5 dakika temas etmesinin ardından yapılan XTT değerlendirmesiyle elde edilen canlılık değerleri sırasıyla;

- %1'lik konsantrasyonun etkisi sonrası %59,23
- %2'lik konsantrasyonun etkisi sonrası %66,17
- %5'lik konsantrasyonun etkisi sonrası %71,50
- %10'luk konsantrasyonun etkisi sonrası %43,97
- %20'lik konsantrasyonun etkisi sonrası %30,56 olarak,

%10'luk Batticon'un farklı konsantrasyonlarının canlı L929 hücrelerine 4,5 dakika temas etmesinin ardından yapılan XTT değerlendirmesiyle elde edilen canlılık değerleri sırasıyla;

- %1'lik konsantrasyonun etkisi sonrası %58,84
- %2'lik konsantrasyonun etkisi sonrası %43,81
- %5'lik konsantrasyonun etkisi sonrası %53,12
- %10'luk konsantrasyonun etkisi sonrası %63,10
- %20'lik konsantrasyonun etkisi sonrası %44,91 olarak ve,

Perio-Aid®'in farklı konsantrasyonlarının canlı L929 hücrelerine 4,5 dakika temas etmesinin ardından yapılan XTT değerlendirmesiyle elde edilen canlılık değerleri sırasıyla;

- %1'lik konsantrasyonun etkisi sonrası %50,57
- %2'lik konsantrasyonun etkisi sonrası %48,38
- %5'lik konsantrasyonun etkisi sonrası %51,29
- %10'luk konsantrasyonun etkisi sonrası %47,28
- %20'lik konsantrasyonun etkisi sonrası %45,66 olarak bulundu.

Sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildiğinde Curasept® Periodontal Jel'in %1, %2, %5 ve %10'luk konsantrasyonları anlamlı sitotoksik etki oluşturmadi ($p>0,05$). Diğer tüm ajanların tüm konsantrasyon değerlerinin 4,5 dakikalık uygulama süresi sonunda anlamlı bir sitotoksik etki oluşturduğu tespit edildi ($p<0,05$).

4.1.3.1. 4,5 Dakika Uygulanan Antimikrobiyal Ajanların Karşılaştırılması

%1 4,5 dk	Curasept	H2O2	Batticon	Perio-Aid
Curasept	x	0,00	0,00	0,00
H2O2	0,00	x	1,00 (FY)	0,96 (FY)
Batticon	0,00	1,00 (FY)	x	0,98 (FY)
Perio-Aid	0,00	0,96 (FY)	0,98 (FY)	x

Tablo 4- 11 %1 konsantrasyon değerli ajanların 4,5 dakika uygulanma süresi sonundaki istatistiksel karşılaştırmaları

%1 konsantrasyonlu grubun 4,5 dakika uygulanma süreleri sonunda elde edilen canlılık değerleri kendi içinde birbirleriyle kıyaslandığında Curasept materyali istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha az sitotoksik etki gösterirken ($p < 0,05$), diğer ürünler arasında anlamlı bir fark görülmedi ($p > 0,05$).

%2 4,5 dk	Curasept	H2O2	Batticon	Perio-Aid
Curasept	x	0,00	0,00	0,00
H2O2	0,00	x	0,00	0,05
Batticon	0,00	0,00	x	1,00 (FY)
Perio-Aid	0,00	0,05	1,00 (FY)	x

Tablo 4- 12 %2 konsantrasyon değerli ajanların 4,5 dakika uygulanma süresi sonundaki istatistiksel karşılaştırmaları

%2'lik konsantrasyon gruplarının 4,5 dakika uygulanma süresi kıyaslandığında Batticon ve Perio-Aid arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Curasept jel bu konsantrasyonda diğer materyallerden daha az sitotoksik etki gösterirken hidrojen peroksit de Batticon ve Perio-Aid'den daha az sitotoksik etki gösterdi ($p<0,05$).

%5 4,5 dk	Curasept	H2O2	Batticon	Perio-Aid
Curasept	x	0,17 (FY)	0,00	0,00
H2O2	0,17 (FY)	x	0,02	0,01
Batticon	0,00	0,02	x	1,00 (FY)
Perio-Aid	0,00	0,01	1,00 (FY)	x

Tablo 4- 13 %5 konsantrasyon değerli ajanların 4,5 dakika uygulanma süresi sonundaki istatistiksel karşılaştırmaları

%5'lik konsantrasyon grupları karşılaştırıldığında Curasept ile hidrojen peroksit arasında ve Batticonla Perio-Aid arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$). Fakat, ölçülen canlılık değerlerine göre hem Curasept hem de hidrojen peroksit ekstraktları diğer ajanların ekstraktlarından daha az sitotoksik etki gösterdi ($p<0,05$).

%10 4,5 dk	Curasept	H2O2	Batticon	Perio-Aid
Curasept	x	0,00	0,00	0,00
H2O2	0,00	x	0,05	1,00 (FY)
Batticon	0,00	0,05	x	0,21 (FY)
Perio-Aid	0,00	1,00 (FY)	0,21 (FY)	x

Tablo 4- 14 %10 konsantrasyon değerli ajanların 4,5 dakika uygulanma süresi sonundaki istatistiksel karşılaştırmaları

%10 konsantrasyonlu materyal ekstraktlarının 4,5 dakika uygulama süresi sonunda canlılıklar kıyaslandığında Perio-Aid'in Batticon veya hidrojen peroksit'e göre anlamlı bir farkı görülmedi ($p>0,05$). Curasept bu konsantrasyonda diğer ürünlerden daha az sitotoksik etki gösterirken Batticon da hidrojen peroksitten daha az sitotoksik etki gösterdi ($p<0,05$).

%20 4,5 dk	Curasept	H2O2	Batticon	Perio-Aid
Curasept	x	0,00	0,04	0,01
H2O2	0,00	x	0,27 (FY)	0,05
Batticon	0,04	0,27 (FY)	x	1,00 (FY)
Perio-Aid	0,01	0,05	1,00 (FY)	x

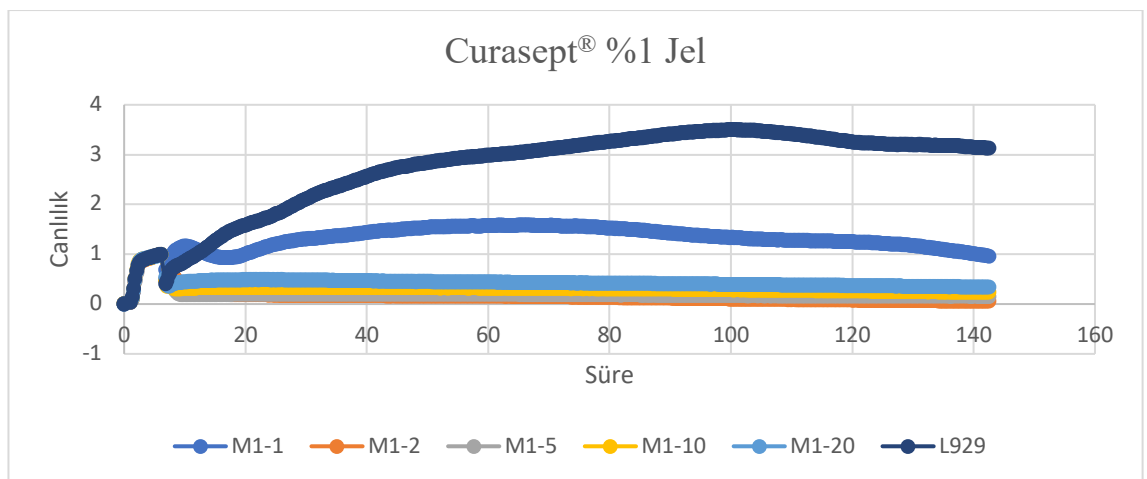
Tablo 4- 15 %20 konsantrasyon değerli ajanların 4,5 dakika uygulanma süresi sonundaki istatistiksel karşılaştırmaları

%20'lik konsantrasyon grubunun sonuçları kendi içinde kıyaslandığında Curasept jelin diğer materyallerden istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha az sitotoksik etki gösterdiği görüldü ($p<0,05$). Perio-Aid de hidrojen peroksitten daha az sitotoksik etki gösterdi ($p<0,05$).

4.2. Gerçek Zamanlı Hücre Analizi Deneyi Sonuçları

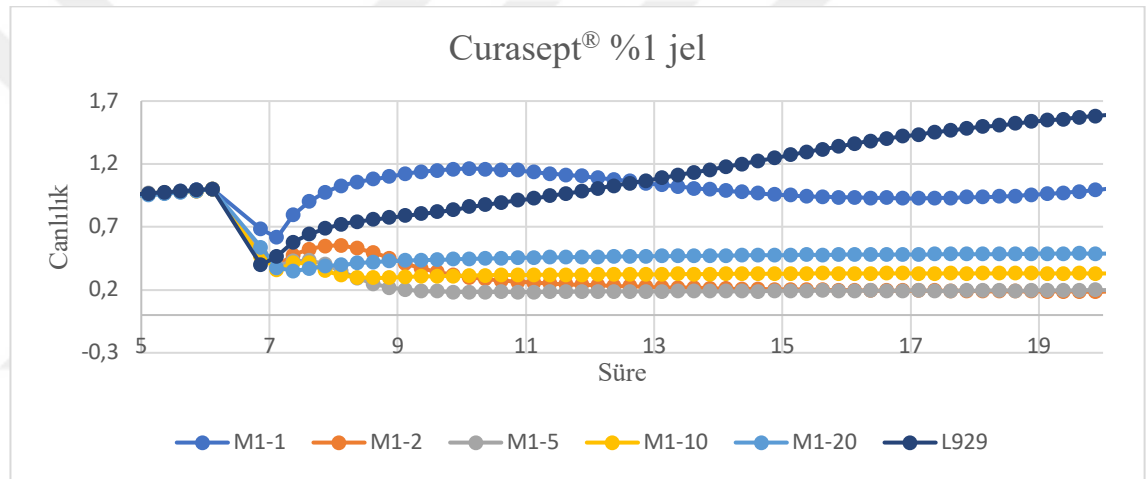
Peri-implant hastalıkların tedavisinde kullanılan ve bu araştırmada incelenen antimikrobiyal ajanların tümünün tüm konsantrasyonlarının hücre canlılığını etkilediği görüldü. Tüm konsantrasyonlar yalnızca medyum içeren kontrol grubuyla karşılaştırıldı ve belirlenen sürenin sonundaki canlılık değerleri saptandı.

Tüm deney kuyucuklarında hücre proliferasyonu tamamlanıp hücre miktarı 1 birime ulaşınca, farklı konsantrasyonlardaki maddeler kuyucuklara ilave edildi ve zaman içindeki değişim incelendi ve elde edilen sonuçlar aşağıdaki grafiklerde gösterildi. Bu verilere göre hücre ekimi yapıldıktan sonra başlayan sürenin ortalama 6. saatinde tüm kuyucuklardaki hücre miktarının 1 birime ulaşması sonrası süreç durdurulup madde enjeksiyonları yapıldı. Bu işlem için birinci basamak fazına ara verildiğinden grafikte hücre sayısında azalma görüldü. Yine bu sebeple madde eklenmesinin ardından kontrol grubunda da hücre sayısında azalma görüldü fakat bu azalma devam eden proliferasyonla kısa sürede yeniden 1 birime, ardından tüm sürecin sonunda da 3 birimin üzerinde bir değere kadar çıktı. Test gruplarında ise genellikle proliferasyonun sekteye uğradığı görüldü.



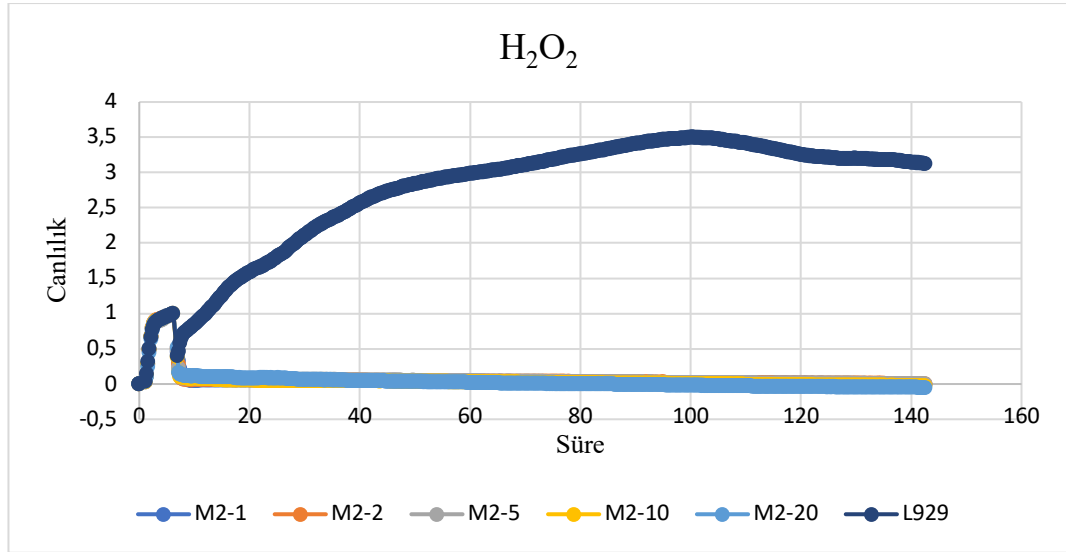
Grafik 4-4 Curasept® %1 Jel'in %1, %2, %5, %10 ve %20'lik konsantrasyonlarının gerçek zamanlı hücre analizinden elde edilen sonuçlarına göre hücre canlılığına zaman içindeki etkisi

Kuyucuklardaki madde miktarının 1 birime ulaşmasının ardından Curasept® %1 Jel'in tüm konsantrasyonlardaki ekstraktlarının L929 fare fibroblast hücrelerine ilave edilmesiyle hücre kontrol ve %1'lik materyal ekstraktı hariç tüm konsantrasyonlarda dramatik bir hücre ölümüyle karşılaşıldığı anlaşıldı. %1'lik konsantrasyona maruz kalan hücreler önce proliferere oldu, ardından zaman içinde sayıları azaldı. 140 saatin sonunda kontrol grubunun canlılık değeri 3,1 olarak ölçülürken bu rakamlar diğer gruplarda sırasıyla %1 grubu için 0,96, %2 grubu için 0,05, %5 grubu için 0,15, %10 grubu için 0,23 ve %20 grubu için 0,33 olarak ölçüldü.



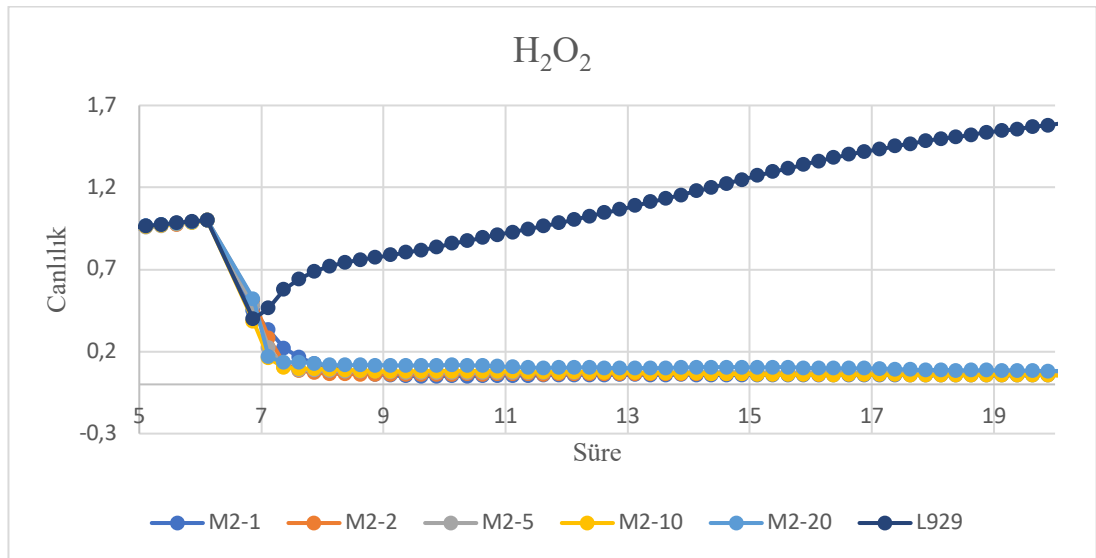
Grafik 4-5 Curasept® %1 Jel'in %1, %2, %5, %10 ve %20'lik konsantrasyonlarının gerçek zamanlı hücre analizinden elde edilen sonuçlarına göre hücre canlılığına 5 ve 20. saatler arasındaki etkisi

Grafik 4-5 hücre sayılarındaki asıl değişimin gerçekleştiği ilk 20 saati değerlendirmektedir. Bu grafik Curasept materyalinin erken fazda hücre proliferasyonuna olan etkisini daha net yansıtmaktadır. 6. saatin ardından hücre kontrol grafiğinin düzenli olarak arttığı, %1'lik ve %2'lik madde ekstraktına maruz kalan hücrelerin önce proliferere olup sonra ölmeye başladıkları, diğer grupların ise materyal ilavesinden sonra proliferere olmadıkları, hücre sayılarının azaldığı saptandı.



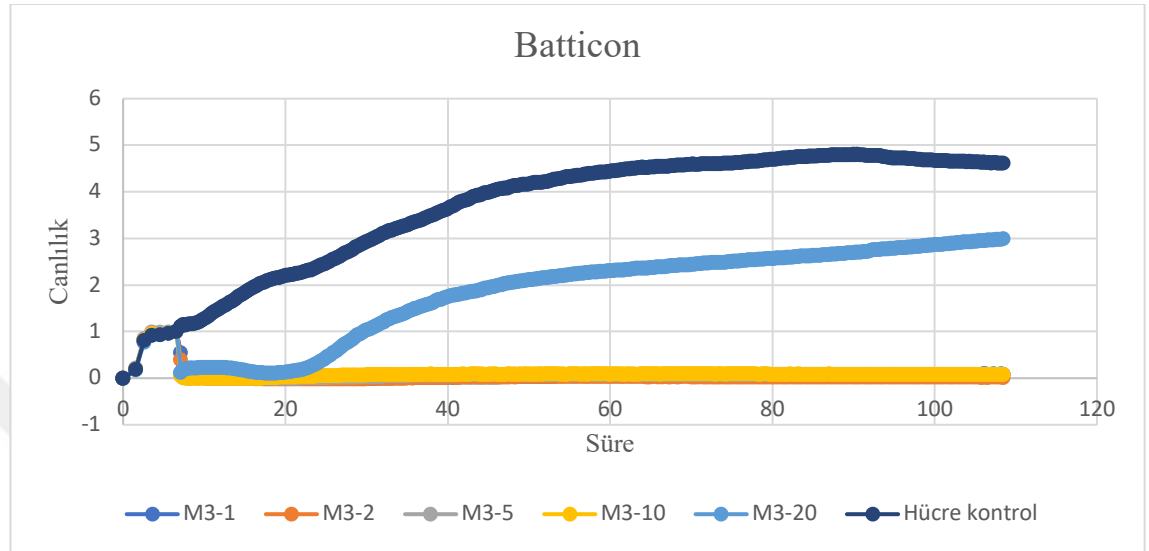
Grafik 4-6 %3'lük Hidrojen Peroksit (H₂O₂) solüsyonunun %1, %2, %5, %10 ve %20'lik konsantrasyonlarının gerçek zamanlı hücre analizinden elde edilen sonuçlarına göre hücre canlılığına zaman içindeki etkisi

Grafik 4-6 140 saate ait verileri sunmaktadır. %3'lük Hidrojen Peroksit (H₂O₂) solüsyonunun kuyucuklara eklenmesinin ardından tüm konsantrasyonlarda hücre proliferasyonunun sekteye uğradığı ve yoğun hücre ölümüyle karşılaşıldığı net olarak görüldü. Tüm konsantrasyonlar hücrelerin ölümüne sebep oldu. 140 saat sonunda hücre canlılıkları 0'a çok yakın ölçüldü, hatta %10 ve %20'lik konsantrasyona maruz kalan kuyucuklarda negatif değerler saptandı. Hücre kontrol kuyucuğunda ise hücre canlılığı 3,12 olarak ölçüldü.



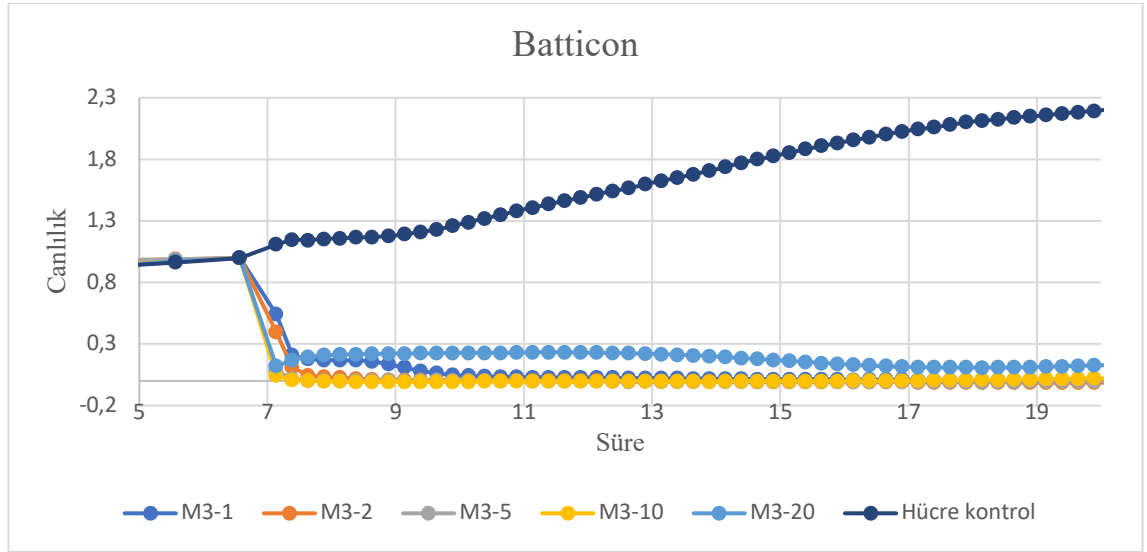
Grafik 4-7: %3'lük Hidrojen Peroksit (H₂O₂) solüsyonunun %1, %2, %5, %10 ve %20'lik konsantrasyonlarının gerçek zamanlı hücre analizinden elde edilen sonuçlarına göre 5 ila 20 saat arasındaki etkisi

Grafik 4-7, 5. ve 20. saatler arasındaki 15 saate ait verileri sunmaktadır. Bu grafik materyalin toksisitesini daha net olarak ortaya koyar. Hidrojen peroksitin tüm konsantrasyonlarında hücre sayısının hızlı şekilde 0'a yaklaştığı görülebilir.



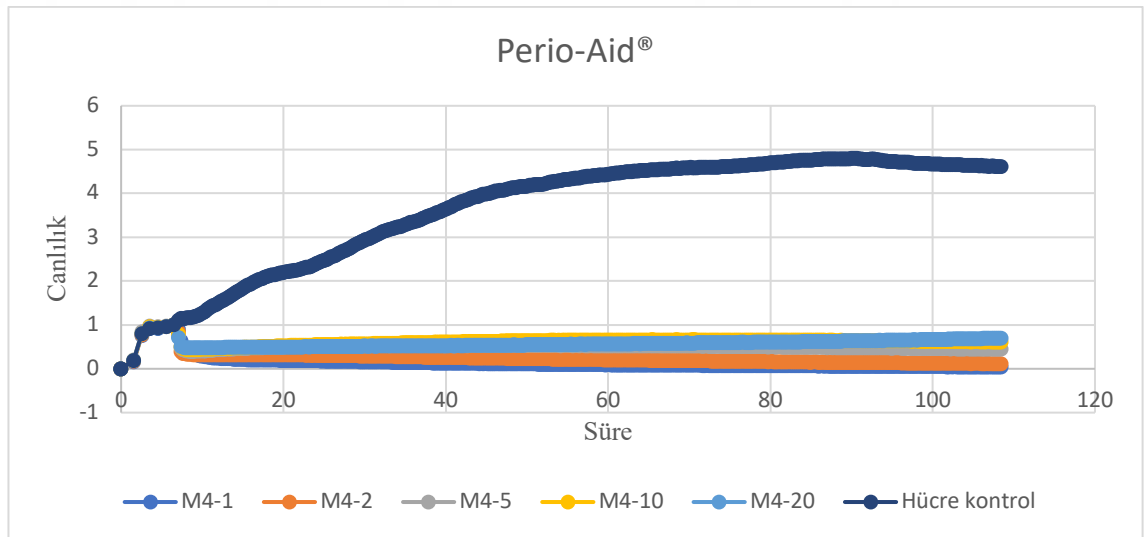
Grafik 4-8 %10'luk Batticon solüsyonunun %1, %2, %5, %10 ve %20'lik konsantrasyonlarının gerçek zamanlı hücre analizinden elde edilen sonuçlarına göre hücre canlılığına zaman içindeki etkisi

Batticon'un hücrelere eklenmesinin ardından tüm gruplarda hücre sayılarının azaldığı görüldü. 17. saatte canlılığı 0,1 birime kadar düşen %20 konsantrasyon grubu hücreleri ise bu saatin ardından yeniden proliferasyon oldu. 140 saatin sonunda hücre kontrol grubunun canlılığı 4,6 olarak ölçülürken diğer gruplardaki değerler sırasıyla, %1 grubu için 0,1, %2 grubu için 0,02, %5 grubu için 0,08, %10 grubu için 0,08 ve %20 grubu için 2,9 olarak ölçüldü.



Grafik 4-9 %10'luk Batticon solüsyonunun %1, %2, %5, %10 ve %20'lik konsantrasyonlarının gerçek zamanlı hücre analizinden elde edilen sonuçlarına göre 5 ila 20 saat arasındaki etkisi

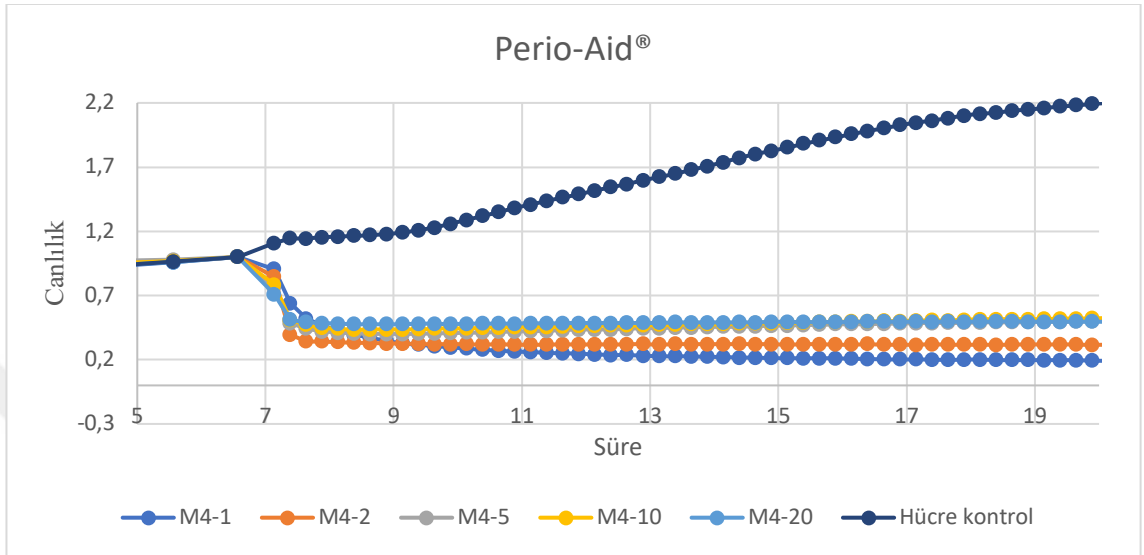
Grafik 4-9 Batticon'un 5. ve 20. saatler arasındaki değişimini göstermektedir. Tüm gruplarda hücre sayıları materyal eklenir eklenmez dramatik şekilde düşerek 0'a yakın seyretti. %20 grubunun canlılığı 17. saatte 0,1 olarak ölçülmesinin ardından canlılık değeri git gide arttı.



Grafik 4-10 Perio-Aid® solüsyonunun %1, %2, %5, %10 ve %20'lik konsantrasyonlarının gerçek zamanlı hücre analizinden elde edilen sonuçlarının 115 saatlik grafiği

Grafik 4-10'da kuyucuklara eklenen Perio-Aid materyali sonrası hücre ölümlerinin gerçekleştiği görüldü. %1 ve %2 konsantrasyona maruz kalan hücrelerin sayısı yavaş ama düzenli olarak azaldı, 115 saat sonunda 0'a yaklaştı. %5, %10 ve %20 konsantrasyona maruz kalan hücrelerde ise hücre sayısı ilk

temasta hızlı şekilde azaldı, uzun süre ortalama bir değer olan 0,48 dolaylarında seyretti. Bu sürecin sonunda hücre kontrol grubunun canlılık değeri 4,6 olarak ölçüldü.



Grafik 4-11 Perio-Aid® solüsyonunun %1, %2, %5, %10 ve %20’lik konsantrasyonlarının gerçek zamanlı hücre analizinden elde edilen sonuçlarına göre 5 ila 20 saat arasındaki etkisi

Grafik 4-11’de Perio-Aid uygulaması sonrası 5. ve 20. saatler arasındaki verileri göstermektedir. Hücre ve Perio-Aid materyalinin teması sonrası tüm gruplarda hücre canlılıklarında azalma ve proliferasyon yeteneğinde bozulma görüldü.

5. TARTIŞMA

Peri-implant dokular birçok açıdan dişi çevreleyen periodontal dokularla benzerlik gösterir. Sağlıklı bir implantın çevresinde keratinize bir oral epitel vardır. İmplant boynuna bağlantı epitelinden uzanan hemidesmosomal bağlantılar implantı kelepçe gibi sararak dış ortamdan ayırır.⁸⁰ Çevre alveol kemiğinden çıkan kollajen lifler implanta dik seyrederek implantı çevreler, fakat implantın içine giremediğinden bu bölgede travmaya duyarlı bir alan oluşur. İmplant yüklendikten sonra mukoza altı bölgede gram *negatif* bakteri kolonilerinin daha yoğun şekilde yaşadığı gösterilmiştir.⁸¹ Yoğunlaşan bakteri kolonisinin implant çevresi mukozaya ulaşmasının ardından enflamasyon ve kemik kaybı görülebilir. Tıpkı doğal dişlerde görülen periodontal hastalıkların ilerlemesi gibi, bu durumda da bakteri kolonisi gelişir ve enfeksiyon belirtileri arttıkça kemik kaybı ve sondalanabilir cep derinliği artar.⁸²

Peri-implantitis yaklaşık 55 yıl önce Levignac tarafından peri-implant hastalıkların patolojik enfeksiyöz hastalığı olarak tanımlanmıştır.⁸³ 1993'teki ilk Avrupa Periodontoloji Çalıştayı'nda bu tanımın fonksiyondaki osseointegre implantların etrafında gelişen, peri-implanter cep oluşturan, kemik yıkımına sebep olan yıkıcı enfeksiyöz hastalık olarak güncellenmesine karar verilmiştir.¹⁶ Bu tarihten sonraki her çalıştayda peri-implant hastalıklar incelenmiş ve hastalığın sınırları çizilmeye çalışılmıştır. Geline nokta, sivri olmayan bir enstrümanla hafif bir sondalamada görülen kanama ve pü çıkışı, 4 mm'yi geçen peri-implant cep derinliği, kızarıklık ve şişmiş diş eti kenarı peri-implant hastalığının varlığının kanıtı için yeterli kriterler olarak belirlenmiştir.²⁶ Çalışmamızda, nispeten yeni bir tedavi konsepti olan dental implantların hastalıklarının tedavilerinde kullanılan farklı antimikrobiyal ajanlar incelenip, literatürde yeterince bilgi olmayan bu alana bir katkı sağlanmak istenmiştir.

Peri-implant hastalıkların öncelikli sebebi oral biyofilmde bulunan bakterilerin yetersiz hijyen sebebiyle, implant çevresinde kolonize olması ve mikrobiyal dental plak meydana getirmesidir. Seneler içinde peri-implant hastalıkların sebepleri için birçok faktör ortaya atılmış ve bu faktörleri destekleyen ve çürüten birçok kanıt bulunmuştur. Geline nokta, implant çevresi hastalıkların mikrobiyal hastalıklar olduğu konusunda kesin bir fikir birliğine varılmıştır.²³ Hijyenin yetersiz olmasının hasta kaynaklı veya hekim kaynaklı sebepleri olabilir. Ağız hijyen uygulamalarının düzenli ve doğru yapılmaması implant çevresinde plak birikmesine sebep olacaktır. Hastanın azalmış

tükürük akış hızı, beslenme alışkanlıkları, kronik rahatsızlıkları, sigara gibi kötü alışkanlıkları, hasta sebebi peri-implant sağlığı tehdit eden faktörler arasında gösterilebilir. Diğer taraftan implantın fazla vestibüle yerleştirilmesi, çıkış profilinin anatomiye uygun verilememesi, implantın fazla kemik içinde veya dışında bırakılması, işlem sırasında kemiğin aşırı ısınmasına mani olunamaması, yapılan protezin anatomik sınırlarının diş etine uyumsuz olması, protezin temizlenmesi güç bir dizayna sahip olması, implant çevresindeki diş eti dokusunun yetersiz olduğu durumların tespit edilememesi veya diş eti altına kaçırılan siman artıkları hekim kaynaklı, peri-implant sağlığı tehdit eden durumlara örnek gösterilebilir. Her iki durumda da mikrobiyal dental plağın peri-implant bölgede yoğunlaşıp enfeksiyona sebep olmasıyla mikroorganizma kaynaklı bir hastalık başlayacaktır.

Seneler içinde gelişen biyolojik bilgi dağarcığımızla implant teknolojileri de şekillenmiştir. Titanyum materyalinin kemik dokuya reaksiyon göstermeden bağlanabildiğini öğrendikten sonra implant sektörü yenilik arayışını her an sürdürmeye devam etmiştir. İmplantın makro yüzey özellikleri ve ardından mikro yüzey özellikleri değiştirilerek en hızlı kemik adaptasyonu sağlanmaya çalışılmıştır. Mikro pürüzlere sahip implant yüzeyleri kemik implant temasını mikro pürüzlü olmayan parlak yüzeyli implantlara göre onlarca kat arttırmış, böylece sekonder stabilizasyon süresini önemli ölçüde azaltmıştır. Diğer taraftan implant yüzeylerine püskürtülen biyoaktif materyaller sayesinde osteoblast ve osteoklast metabolizmaları uyarılarak erken dönemde önemli derecede stabilite yakalanmıştır. Tüm bu gelişmeler yaşanırken, aslında hala yeni bir teknoloji olarak tanımlanabilecek implantların olası hastalıkları hakkında yeterince bilgiye sahip olunmadığından peri-implant sağlığa yönelik tasarımlara ağırlık verilmemiştir. Günümüzde kullandığımız modern implantların büyük bir çoğunluğu orta derecede pürüzlü implantlardır.²³ Peri-implant cep varlığında cep içi bakteri kolonisi bu pürüzlü yüzeylere yerleşip etki alanını pürüzsüz yüzeylere göre ciddi oranda artırır. Osseointegrasyon anlamında büyük faydalar sağlayan pürüzlü yüzeyler yerleşik biyofilmin temizlenip hastalığın tedavi edilmesi konusunda hekimlere ciddi zorluklar çıkarır.⁸⁰ Peri-implant mukozitisi aşıp peri-implantitise geçen durumlarda pürüzlerin içine yerleşmiş bakteri kolonileri sebebiyle yalnızca dezenfeksiyon yöntemleri hastalığı bertaraf edememiştir. Başarılı bir tedavi için açık flap operasyonları, mekanik temizlik yöntemleri, antimikrobiyal ajanların kullanımı, lazer uygulamaları, implantoplasti gibi yöntemlere başvurulmuş, bakteri kolonisinin tüm uzantıları yok edilmeye çalışılmıştır.

Bu tez çalışmasında peri-implant hastalıklara sebep olan bakteriyel yükün azaltılması amacıyla kullanılan dört farklı antimikrobiyal ajanın sitotoksitesisi iki farklı yöntemle test edilmiştir. Test edilen tüm grupların, kullanılan iki yöntemde de L929 fibroblast hücreleri üzerine toksik etkileri olduğu görülmüştür.

Peri-implant mukozitis, implant etrafında eflamasyon, eritem, ödem ve sondalamada kanamayla karakterize bir hastalıktır.²⁴ Tedavi edilmeyen peri-implant mukozitis sebebiyle lezyon ilerleyerek peri-implantitise dönüşebilir ve implantın kaybedilme ihtimaliyle karşılaşılabilir.²³ Hastalığın başlamasının ardından hastalığı madde kayıpsız veya en az hasarla atlatmak için doğru zamanda doğru müdahalelerin yapılması gerekir. Mukozitis için bu müdahaleler bazen yalnızca etkeni ortadan kaldırıp hijyen kurallarına uymakla sınırlı kalabilirken, bazı peri-implantitis vakalarında açık cerrahi prosedürlerle implant çevresindeki diş eti ve kemik dokusuna doğrudan müdahale etmek gerekebilir. Bu iki uç olarak görülen, kolay ve zor olarak düşünülen tedavi yöntemlerinin amacı aynıdır: Hastalığa sebep olan bakteri kolonisini ortadan kaldırmak.

Bakteri kolonisinin ortadan kaldırılması birçok açıdan zorlayıcı olabilir. Yakın tarihte çeşitli ilaç ve tedavi prosedürleri denenmiş fakat hala altın standart olarak kabul görececek bir tedavi protokolü geliştirilememiştir. Yalnızca antibiyotik kullanımıyla akut fazda rahatlama sağlanırken çok kısa sürede hastalığın nüksettiği görülmüştür.⁸⁴ Çünkü antibiyotikler hastalığın asıl sebebi olan biyofilmin yapısını bozacak etkiyi tek başlarına yaratamazlar. Hatta mekanik temizliğe ek olarak antibiyotik reçete edilen hastaların bakteri miktarları, antibiyotik reçete edilmeyen hastalarla kıyaslandığında, uzun dönemde arada bir fark bulunmadığını gösteren bir araştırma mevcuttur.⁸⁵ Peri-implant hastalıkların tedavisinin öncelikli amacı implant yüzeyine tutunan mikrobiyal yükün yok edilip zararlı tüm patojenlerin fiziksel olarak bölgeden uzaklaştırılmasıdır. Bu nedenle çalışmamızda fiziksel tedaviye rağmen bölgede kalan rezidüel bakterileri hedef alan materyaller ve onların yarattığı tahribat test edilmiştir.

1965’de Loe ve ark. tarafından yapılan deneysel gingivitis araştırmasından yola çıkarak 1994’de Ponterio, 2001’de de Zitzmann peri-implant hastalıkların sebeplerini ve biyofilmlle olan ilişkilerini araştırmışlardır.^{27,34} Peri-implant hastalıkların öncelikli sebebinin bakteriyel biyofilm olduğu kanıtlanmış ve bu biyofilmin ortadan kaldırılmasının hastalığın tek tedavisi olduğu belirtilmiştir. 1992’de Lang ve Mombellini mekanik temizlik ve sistemik antibiyotikle hastalığın çözülebileceğini belirtse de hastalığın asıl nedenleri 2008’de Renvert, Lindhe ve Claffey’in ayrı ayrı yaptığı

yayınlarla derinlik kazanmıştır^{86,49,39,2,87}. Yayınlar göre biyofilm hala hastalığın bir numaralı kaynağıdır, fakat peri-implantitise giden olaylar zinciri bazen bakteriyel enfeksiyon kaynaklı olmayan durumlardan ortaya çıkabilir.² Örneğin, implant boynunda meydana gelen bir kırık hattı sekonder bir enfeksiyonun ortaya çıkması için yeterli retantif alanı yaratabilir. Başka bir örnek de simantasyon sırasında temizlenemeyen artık simanlardır. 2009'da Wilson'ın yaptığı bir araştırmada yalnızca artık simanların temizlendiği hastaların %74'ünde peri-implant hastalık belirtilerinin ortadan kaybolduğu bildirilmiştir.⁸⁸ Bu durumlarda yalnızca biyofilmin ortadan kaldırılması yeterli değildir. Öncelikle peri-implant sağlığı bozan durum ortadan kaldırılmalı, ardından bu durumun sebep olduğu harabiyetin ortadan kaldırılması amacıyla implant yüzeyi ve çevre doku temizlenerek doğru tedavi protokolü seçilmelidir.

Periodontal hastalıkların tedavisinde mekanik temizlik ve irrigasyon çoğu zaman hastalığın eliminasyonu için yeterliyken, peri-implant hastalıkların tedavisinde antimikrobiyal ajanlardan faydalanılmaktadır. Canlı olmayan implant veya dayanak yüzeyine yapışmış dental plak mekanik olarak tam anlamıyla temizlenememektedir. Bölgenin immün mekanizması da periodontal aralıktan farklı olarak rezidüel bakterileri ortadan kaldıracak düzeyde gelişmemektedir. Bu sebeple farklı yöntemlerle bakteri kalıntıları ortadan kaldırılmaya çalışılmaktadır. Peri-implant hastalıkların tedavisi için uzun vadede çeşitli yöntemler ve çeşitli ajanlar denenmiş ve hatta farklı yöntemlerin kombinasyonları da birçok vakada uygulanmıştır. Valderrama ve Wilson, yaptıkları meta-analizde 1966'dan 2013'e kadar yayınlanan peri-implantitis tedavileri ve implant yüzeyi detoksifikasyon yöntemlerini değerlendirmiştir.⁴⁹ Araştırmacılar bu yöntemleri mekanik, kimyasal ve lazer destekli tedaviler olarak 3'e ayırmıştır. Mekanik tedavilerde amaç bakteri plağının ve biyofilmin tüm kalıntılarının fiziksel olarak bölgeden uzaklaştırılmasıdır. Bu amaç uğruna yapılan işlemler implantoplasti, abraziv basınçlı hava toz karışımıyla yüzey temizliği, metal uçlu ultrasonik aletlerle implant yüzeyi temizliği, metal küretlerle implant yüzeyi temizliği ve metal olmayan küretlerle implant yüzeyi temizliğidir. Kimyasal yöntemlerde implant yüzeyinin detoksifikasyonu amaçlanarak sitrik asit, klorheksidin, hidrojen peroksit, EDTA, tetrasiklin ve serumla ıslatılmış pamuk peletlerin kullanıldığı görülmüştür.⁴⁹ Lazer tedavilerindeyse Er-Yag lazerler ve karbondioksit lazerler kullanılmış ayrıca fotodinamik terapidenden yararlanılmıştır.⁴⁹

İmplantoplasti, ağız içine açılıp kontamine olmuş hastalıklı implant yüzeyinin keskin elmas frezlerle tamamen aşındırılıp parlatılma işlemidir.⁸⁹ Pürüzlü implant yüzeylerinin temizlenmesi parlak implantlara kıyaslandığında çok daha zordur. Biyofilmin pürüzlü yüzeylere tutunması parlak yüzeylere tutunmasından çok daha kolaydır.⁹⁰ Mikro porozitelere yerleşen bakteri artıklarının fiziksel olarak bölgeden temizlenmesi neredeyse imkansızdır. İmplantoplasti yöntemiyle pürüzlü dış kaplama tamamen ortadan kaldırılıp cila frezleriyle de parlak bir yüzey elde edilmeye çalışılır. Bu işlem için nasıl bir frez kullanılması gerektiğine dair herhangi bir konsensüs bulunmamaktadır. Rezektif cerrahi prosedüre ek olarak implantoplasti uygulanan implantların uygulanmayan implantlardan daha yüksek sağkalım oranı olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur.^{91,52} Bir çalışmada bu oran %100'e karşılık %77.6 bulunmuştur.⁹¹ Bu prosedürle tedavi edilen hastalıklı implantların klinik durumlarında iyileşme mevcut olsa da estetik anlamda ciddi sorunlarla karşılaşmıştır. Hastalıklı yüzey ortadan kaldırılınca diş eti fizyolojik sınırlarına dönmekte ve diş eti çekilmesiyle karşılaşmaktadır. Çoğu vakada dayanağın açıkta kaldığı görülürken bazı ileri vakalarda parlatılmış implant yüzeyinin de açıldığı görülür. İdeal tedavide hastalık sebebiyle kaybedilen kemik dokusunun kazanılması amaçlanırken rezektif tedaviye ek olarak uygulanan implantoplasti herhangi bir doku kazancıyla sonuçlanamamaktadır. Bu sebeple implantoplasti arzu edilen sonucu vermediğinden peri-implant hastalıklarda ideal çözüm olarak değerlendirilemez.

Basınçlı abraziv toz, hava ve su karışımıyla implant yüzeyinin bakterilerden arındırılabilceğini gösteren bazı çalışmalar mevcuttur.⁵⁴ "Airflow" olarak da bilinen bu yöntem, diş yüzeyini lekelerden arındırmak dışında cerrahi şartlar altında hastalıklı implant yüzeylerine de uygulanmaktadır. Özel enstrümanı yardımıyla abraziv bir toz, çoğu zaman sodyum bikarbonat, sodyum hidrokarbonat veya glisin amino asidi, basınçlı hava ve su karışımıyla istenilen bölgeye püskürtülür. Abraziv özellikte olan küçük boyuttaki tozlar yüksek hızla implant ve ya diş yüzeyine çarptıkça implant yüzeyine yapışan biyofilmi veya diş yüzeyindeki lekeleri ortadan kaldırır.⁹² Yöntemin, bakteri plağını tamamen yok ettiği gözlenirken, bakteri artıklarını ve endotoksinlerini de %90'lara varan oranlarda ortadan kaldırdığı gösterilmiştir.⁹³ Fakat basınçlı tozların implant yüzeyine yapışabildiği de unutulmamalıdır ve yüzeye yapışan tozların çevre dokuyu nasıl etkileyeceği halen bilinmemektedir.⁹³ 7,5 yıl takip süresi olan bir çalışmada, basınçlı tozla yüzey temizliği + antibiyotik veya antimikrobiyal (klorheksidin) çözelti

uygulanması + rejeneratif tedavi yaklaşımı en başarılı tedavi protokolü olarak rapor edilmiştir.⁹⁴ Bu olumlu kanıtlara rağmen, bu yöntemin deri altı amfizem ve yabancı cisim reaksiyonları gibi yan etkileri de unutulmamalıdır.⁴⁹

Ultrasonik aletler ve küretler, tıpkı diş yüzeyindeki diştaşı ve bakteri plağını temizleyebildiği gibi peri-implant hastalıkların tedavisinde implant yüzeyini de temizleyebilir. Kullanılacak aletin ucu için iki farklı öneri mevcuttur. Plastik uçlu aletlerin implantın yüzey özelliğini bozmadan plağı ortadan kaldırdığı savunulurken metal uçlu aletlerin implantın yüzey özelliğini bozduğu düşünülür. Yapılan bir *in vitro* çalışmada, metal uçlu ultrasonik aletlerin bakteri plağını plastik uçlu aletlerden daha iyi temizlediği gösterilirken, pürüzlü implantlara temas etmelerinin de implant yüzeyindeki pürüzleri ortadan kaldırdığı gösterilmiştir.⁹⁵ Ultrasonik aletlerle veya küretlerle yapılan temizliğin yarattığı çiziklerin ilerde bir sorun çıkarmadığı kanıtlanmış olsa da pürüzlü implant yüzeyindeki tüm bakteri kalıntılarının yalnızca bu yöntemle ortadan kaldırılamayacağı da bilinmektedir. Yapılan insan ve hayvan deneylerinde mekanik temizliğe ek olarak antibiyotik veya antimikrobiyal jel veya sıvılardan da yararlanılmaktadır. Mekanik temizlik, implantların pürüzlü yüzeylerinden bakteri artıklarını tam olarak çıkaramamaktadır. Yüzeyde kalan biyofilm artıklarının temizlenip implantın dezenfekte edilmesi için kimyasal temizlik yöntemleri kullanılmaktadır. En sık kullanılan kimyasal ajanlara sitrik asit, klorheksidin, povidon iyodin, hidrojen peroksit, setilpiridinyum klorür, EDTA, sodyum hipoklorit ve serum fizyolojik örnek olarak gösterilebilir.⁴⁹

Hastalık bölgesine uygulanan her tür ajan görevini yaparken canlı dokuda birtakım reaksiyonlara da sebep olmaktadır. Bu sebeple uygulanan materyallerin biyouyumlu olması şarttır. Biyouyumluluk, materyallerin ortamda bulunan hücrelere zarar vermeden onlarla varlığını sürdürebilmesidir.⁷¹ Biyomateryali herhangi bir materyalden ayıran en temel özellik, canlı dokularla temas halindeyken onlara geri dönüşümsüz veya dokunun tolere edemeyeceği bir hasar vermemesidir.⁵⁸ Cerrahi uygulamalarda kullanılacak antimikrobiyal ajanların biyouyumluluğunun değerlendirilmesi çok önemlidir çünkü, bu ajanlar operatörün yeteneğinden bağımsız olarak implant yüzeyi dışında diş eti veya kemik gibi canlı dokulara da temas edecektir. İşlem sonrası bölgeden uzaklaştırılmaları için yıkansalar dahi düşük konsantrasyonlu kalıntıları operasyon bölgesinde kalacak ve canlı dokulara penetre olacaktır.

Antimikrobiyal ajanlardan salınan maddeler oral mukozada, diş etinde veya kemikte iltihap, nekroz gibi geri dönüşü olmayacak reaksiyonlara sebep olabilirler.

İnsan üstünde kullanılacak bütün materyaller piyasaya sürülmeden önce birtakım testlerden geçirilmelidir. Biyomateryaller vücudun herhangi bir dokusunu, organını veya fonksiyonunu değerlendirmek, tedavi etmek, güçlendirmek veya değiştirmek üzere biyolojik sistemlerle temasta olan malzemelerdir.⁵⁷ Dental materyaller biyomateryal sınıfına giren malzemelerdir. Bu malzemelerin ulusal ve uluslararası bazı düzenlemelere göre insan sağlığına zararı olmayacak şekilde formülize edilmeleri gerekir. Kullanılacak tüm materyaller uygulama aşamasından önce biyouyumluluk açısından değerlendirilmelidir. Biyouyumluluğu değerlendirmek amacıyla farklı test teknikleri uygulanabilir. En sık kullanılan iki yöntem hayvan deneyleri ve hücre kültürü testleridir. Bu iki yöntemin kendi içinde avantaj ve dezavantajları vardır. Hayvan deneylerinin öncelikli dezavantajı uzun sürede tamamlanmaları, maliyetli olmaları ve etik açıdan birçok sorun oluşturmalarıdır. Ayrıca kompleks bir canlıda tek bir materyal test edilirken canlının değiştirilemeyecek birçok metabolizma özelliği materyalin asıl etkisinin göz ardı edilmesine sebep olabilir. Hayvan deneyleri, ürünün artık her açıdan testlerinin tamamlayıp kompleks bir biyolojide nasıl davranacağını test etmek ve bunun neticesinde insanda kullanımına karar vermek açısından son derece faydalıdır.⁸ *In vitro* sitotoksikite testleri ise *in vivo* testlerin en büyük sorunlarından olan deneysel faktörlerin kontrol edilme güçlüğüne ortadan neredeyse kaldırıldığı, hızlı, tekrarlanabilir, daha düşük maliyetli ve etik anlamda sorun oluşturmaması güç olan testlerdir. Bu testler dental materyallerin temel biyolojik özelliklerinin değerlendirilmesinde en uygun testlerdir.⁶³ Biyomateryaller sınıfındaki diş hekimliği materyallerinin kullanımının insan sağlığıyla direkt ilintili olması sebebiyle bu malzemelerin kullanımı birçok ülkede yasal düzenlemelerle belli sınırlar içine alınmıştır. Tez çalışmamız “Peri-implant hastalıklarının tedavisinde kullanılan antimikrobiyal ajanların biyouyumluluğunun değerlendirilmesi” çalışması yapılırken de ISO’nun “diş hekimliğinde kullanılan tıbbi materyallerin biyouyumluluk değerlendirme yöntemleri”⁵⁷ bölümü dikkate alınarak bu materyallerin L929 hücreleri üstüne sitotoksik etkileri *in vitro* test metoduyla değerlendirilmiştir.

Fibroblastlar, diş eti bağ dokusunun ana hücreleridir. Enfeksiyonlarda ve yara iyileşmesinde eflamasyonun oluşmasında kilit görevleri vardır. Epitel hücreleriyle beraber, diş eti mukozasını oluştururlar. Hücre kültürü testlerinde ya insan oral dokusundan kaynak alan primer hücreler ya da sekonder hücre dizileri kullanılır.⁹⁶ Primer

hücre kullanmanın bir takım dezavantajları vardır. Bu hücreler direkt olarak dokudan elde edilir, ömürleri sınırlıdır ve heterojen özellik gösterebilirler. Ömürlerinin sınırlı olmasının sebebi, tekrardan kullanılmak için *in vitro* ortamda her kültüre edildiklerinde hücrelerin yaşlanmaya devam etmeleridir.⁶³ Yaşlanmayla beraber hücre üreme hızı düşer, sitoplazma konsantrasyonu değişir ve en nihayetinde ölüm gerçekleşir.⁹⁷ Hücre dizileri ise primer hücrelerin aksine uzun süre kültüre edilebilen, homojen fizyolojik ve morfolojik özelliklere sahip hücrelerdir. L929 hücre dizileri, Balb/3T3 ve WI38 gibi hücre tipleriyle birlikte *in vitro* testlerde kullanılması önerilen hücrelerden biridir. Bu gibi devamlı hücre dizileri kolay üretilabilir olmaları, uygun biyolojik cevap oluşturmaları ve hücre kültürünün kontrol edilmesini kolaylaştırmaları sebebiyle dental materyallerin sitotoksik özelliklerinin test edilmesi için sıklıkla kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalardan elde edilen verilere göre birincil hücreler ve devamlı hücre dizileri kullanılarak yapılan testler benzer sonuçları vermektedir.^{74,98} Devamlı hücre dizilerinin, birincil hücrelere göre çok daha duyarlı cevaplar oluşturduğu gözlenmiştir.⁶³ Diş eti fibroblastları, dental materyallerden salınan kimyasal bileşenlerin hedefidir. Kolay ve hızlı elde edilebilip çoğaltılabilmeleri ve literatürdeki *in vitro* araştırmalarda sıklıkla kullanılmaları sebebiyle çalışmamızda L929 fibroblast hücreleri kullanılmıştır. L929 fibroblastları dental materyallerin *in vitro* toksisite testi için yararlı bir tarama modeli yapabildiği ve mükemmel bir şekilde tekrarlanabildiği için, bu hücre dizisinin kullanımı birincil diş eti fibroblastlarına tercih edilmiştir⁹⁸

Biyouyumluluğu belirlemek için deney ortamındaki hücrelerin canlılıkları değerlendirilir. Belli şartlar altında belli süre hayatta kalabilen canlıların kontrol grubuyla oranlanmasıyla da materyalin canlılığa etkisi hakkında fikir sahibi olunur. Canlılık, ökaryotik hücrelerin mitokondriyal aktivitelerinin ölçülmesiyle belirlenir. Bu amaçla en çok kullanılan testlerden biri MTT testidir. MTT testiyle hücre topluluğundaki canlı ve ölü hücrelerin oranı saptanabilmektedir. MTT boyasının sarı renkli tetrazolyum tuzu canlı hücrelerin mitokondriyal enzimlerince parçalanarak mor renkli formazan çökeğine dönüşür.⁷⁶ Ortamdaki ölü hücre sayısı arttıkça bu değişimin miktarı da aynı oranda az olur. MTT testinde hücreler MTT boyasıyla inkübe edilir, belirli sürenin sonunda reaksiyon ürünü olan formazan isopropanolle çözünür hale getirilir ve elde edilen ürün kolorimetrik olarak ölçülür. MTT testi, ucuz, kolay uygulanabilen ve küçük kültür hacimlerine uygulanmasında sorun çıkarmayan güvenli bir testtir. XTT testi işleyiş ve mantık olarak MTT testine çok benzer. Tek fark, bu yöntemde tetrazolyumun

parçalanmasıyla ortaya çıkan formazan ürününün kolorimetrik olarak ölçülebilmesi için çözünür hale getirilmesine gerek olmamasıdır. Testin bir basamağı atlanmış olduğundan XTT testinin uygulanışı daha kolay, sonuca ulaşmak daha hızlıdır.⁷⁴

Gerçek zamanlı hücre analizi yöntemiyle belirli bir zaman dilimi içerisinde test edilecek hücre topluluğundaki canlılık oranı anlık olarak değerlendirilebilir. Hücrelerin canlılıklarının belirlenen zaman aralığı içinde her an gözlemlenip analiz edilebilmesi sistemin en büyük avantajıdır. Uygulaması kolay olan bu testte ölçümler hassas ve fizyolojik olarak yapılabilir. Analiz sonuçları sürekli takip edilip anlık grafikler çıkarılabilir. Tüm bu avantajlar ve testin kesin sonuçlu olması sebebiyle çalışmamızda xCELLigence, gerçek zamanlı hücre analiz yöntemi kullanılmıştır. Bu sayede XTT testiyle elde edilen verilere ek olarak hücrelerin materyallere tepkileri anlık olarak görülmüş, böylece çalışmanın güvenilirliği arttırılmıştır.

Literatür incelendiğinde birçok peri-implant hastalığının tedavi protokolünde mekanik temizliği takiben yalnızca serum fizyolojikle irrigasyon yapıldığı, kimyasal bir antimikrobiyalden yararlanılmadığı görülebilir.⁵⁴ Antimikrobiyal tedavi uygulanmadan mekanik temizliğin ardından serum fizyolojikle ıslatılmış pamuk peletlerle ovulup irrigasyon yapılan vakalarda hastaların %88'inde, implantların ise %92'sinde hastalığın ilerlemesinin önüne geçildiğini gösteren bir araştırma mevcuttur.⁹⁹ Her ne kadar serum fizyolojikle yapılan irrigasyon cerrahi bölgedeki kalıntıları uzaklaştırma kabiliyetine sahip olsa da, cerrahi olmayan girişimlerde ve yüksek pürüzlü özel implant yüzeylerinde tam hijyeni sağlayamayacaktır. Yapılan araştırma ve karşılaştırmalarda antimikrobiyal ajanlarla serum fizyolojiğe göre daha başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Peri-implantitis tedavisini inceleyen yayın ve meta-analizler incelendiğinde de araştırmacıların çoğu zaman serum fizyolojik dışında bir antimikrobiyal kullandıkları görülebilir.⁵⁴ Çalışmalarda, CHX en çok %1, %0.2 ve %0.12'lik konsantrasyonlarda kullanılmıştır. Çalışmamıza dahil edilen klorheksidinli antimikrobiyal ajanlar da bu sebepten ötürü %1 ve %0.12 konsantrasyonlu ürünlerden seçilmiştir.

Periodontal tedavide kök yüzey modifikasyonunda sıklıkla kullanılıp günümüzde kullanımı gittikçe azalan sitrik asit, implant yüzeyinin detoksifikasyonunda da uzun bir süre kullanılmıştır.⁴⁹ Son yıllarda kullanımı son derece azalmış olsa da peri-implant hastalıklarının tedavisinde birçok araştırmacı tarafından denenmiştir; fakat kullanılması gereken oran ve kullanım süresi hakkında herhangi bir fikir birliğine varılamamıştır. Yapılan bir *in vitro* çalışmada bir ve iki dakikalık uygulamalarda sitrik asidin kontamine

edilmiş titanyum yüzeylerdeki *E. coli* sayısını ciddi oranda azalttığı gösterilmiştir.¹⁰⁰ Yine benzer bir araştırmada bu sefer sitrik aside bulanmış pamuk peletler implantı taklit eden ve *Porphyromonas gingivalis* endotoksiniyle kontamine edilmiş silindirik titanyum yüzeylere uygulanmıştır. Araştırmanın sonunda parlak yüzeyli implantlarda endotoksin oranı %85'in üstünde bir düşüş gösterirken plazma yüzeyli titanyum yüzeylerdeki azalma %27'de kalmıştır.¹⁰¹ Başka bir *in vivo* çalışmada ise kontamine olmuş parlak titanyum yüzeylerdeki bakterilerin %40'luk sitrik asit çözeltisine batırıldığında aktivitelerini kaybetmedikleri gösterilmiştir.⁵¹ Farklı bir *in vitro* araştırmada ise implant yüzeyine sitrik asit uygulamasının ardından bölge steril suyla uzunca yıkanıp implantın yüzey özellikleri incelenmiştir. En dış katmanda titanyumdan çok karbon, oksijen ve nitrojen olduğu görülmüş ve bu durumun yeniden osseointegrasyonu bozacağı belirtilmiştir.¹⁰² Sitrik asidin yüzeydeki bakterileri tam olarak temizleyememesi, yüzeyi endotoksinlerden tam olarak arındıramaması, titanyum yüzey üzerinde kemikleşmeyi engelleyecek kalıntı bırakması gibi özelliklerin yanı sıra sitotoksik özelliklerini gösteren araştırmalar da vardır.¹⁰³ Sitrik asitle ilgili tüm bu negatif özellikler göz önüne alındığında güncel olarak kullanımının da son derece sınırlı olduğu söylenebilir. Araştırmamızda bu sebeple sitrik asit incelenmemiştir.

Etilen diamin tetraasetik asit, daha çok kullanılan adıyla EDTA, diş hekimliğinin birçok alanında şelasyon sağlamak amacıyla kullanılmaktadır. Özellikle endodontide ve periodontolojide kök yüzeyindeki smear tabakasının ortadan kaldırılmasında kullanılmaktadır. Periodontal tedavide rejeneratif materyal uygulamadan hemen önce kök yüzeyinin mekanik temizliğini arttırmak amacıyla kullanılan EDTA farklı zamanlarda peri-implant hastalıkların tedavisi için de periodontal cerrahide olduğu gibi kullanılmıştır. Bir araştırmada hastalıklı implant yüzeylerine cerrahi olarak ulaşıp metal küretlerle mekanik olarak temizlendikten sonra test grubuna EDTA uygulanmış ve titanyum greft materyaliyle defekt doldurulmuştur.¹⁰⁴ 7 yıllık takip sonucunda yalnızca mekanik temizlik yapılan kontrol grubuyla, dezenfeksiyon ve greft uygulanan test grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Literatürde peri-implant hastalıklarda EDTA kullanımına rastlansa da bu maddenin kimyasal dezenfeksiyon anlamında pek başarılı olduğu söylenemez.^{104,49} EDTA kullanılarak yapılan çalışmalarda başarı oranının düşük olması sebebiyle de bu maddenin de çalışmamızda kullanılmamasına karar verilmiştir.⁸⁶

Klorheksidin glukonat periodontolojide kullanılan en önemli antiseptiktir.⁴⁰ Periodontal tedavilerde kullanıldığı gibi peri-implant tedavilerde ve operasyonlardan

sonra da sıklıkla kullanılmaktadır.⁸⁶ İşlemlerden önce ve sonra ağız florasındaki bakteri miktarını kontrol altında tutmak için kullanıldığı gibi, işlemler sırasında kontamine olmuş diş veya implant yüzeylerinde de bakterisit etki sağlayabilmek için kullanılır.⁴⁹ Yapılan bir *in-vitro* çalışmada %0,12 CHX içerikli bir antiseptikle 1 dakika boyunca ovulan farklı implant yüzeylerindeki endotoksininin azalma yüzdesi, parlak yüzeyli implantlarda %92,9, titanyum spreyleneşmiş yüzeylerde %62,9 ve hidroksi apatit ile çevrelenmiş yüzeylerde %62,8 oranında bulunmuştur.¹⁰¹ Birçok *in vivo* çalışmada da klorheksidinin yeniden osseointegrasyona katkı sağladığı kanıtlanmıştır.^{86,105} Köpekler üzerindeki bir araştırmada deneysel peri-implantitis başlatılmış implantlarda, flap açılıp bölge temizlendikten sonra klorheksidinle yıkanan implant bölgelerinin yönlendirilmiş doku rejenerasyonuna olumlu tepki verdiği ve %60 ile %80 arasında bir kemik dolumuyla beraber %20'ye varabilen yeniden osseointegrasyon görüldüğü belirtilmiştir.¹⁰⁶ Güney Kore'de köpekler üstünde yapılan bir araştırmada, peri-implantitis oluşturulan köpekler 3 gruba ayrılıp implantlara farklı tedavi protokolleri uygulanıp kemik kazanımları karşılaştırılmıştır. Hastalıklı tüm implantlar önce mekanik olarak temizlenip açığıdaki tüm yivler klorheksidinli gazlı bezlerle silinmiş, ardından serumla yıkanmıştır. Sonrasında, randomize şekilde kemik boşluklarına, sırasıyla otojen greft ve trombositten zengin fibrin, yalnızca otojen greft konulmuş veya hiçbir şey konmamıştır. Araştırma sonunda otojen greft ve fibrin yerleştirilen grupta yeniden kemikleşme oranı %50'nin üstünde bulunurken yalnızca klorheksidinle temizlenen grupta bile bu oran %6.5 olarak görülmüştür.¹⁰⁷ Başka bir çalışmada maymunlar üzerinde araştırma yapılmış ve çok benzer bir mekanik ve kimyasal temizlik prosedürü izlenmiştir. Ardından yapılan işleme göre sonuçlar incelendiğinde, yalnızca klorheksidinle temizlenip boş bırakılan implantlarda %14, otojen greftle desteklenen implantlarda %22, yalnızca teflon membran kullanılan implantlarda %21, kombine tedavi yaklaşımıdaysa %45 yeniden osseointegrasyon sağlanabilmiştir.¹⁰⁸ İnsan üzerinde yapılan araştırmalarda peri-implantitis bölgesi mekanik olarak temizlenip %0.1 ve %0.2'lik klorheksidin çözeltileriyle yıkanmış ve yönlendirilmiş doku rejenerasyonu uygulanmıştır. Tedavinin sonunda sondalama derinliklerinde 3mm azalma ve radyografik kemik yüksekliğinde 1.5 ile 3.6mm arasında artış görülmüştür.^{109,87} Hastalık bölgesindeki etkin antimikrobiyal özellikleri, bilinen birçok sitotoksik özelliğinin bulunmasına rağmen yaygın kullanımı sebebiyle klorheksidin glukonat çalışmamızda değerlendirdiğimiz ürünler arasındadır.

Klorheksidinin sitotoksik olabildiğini gösteren birçok araştırma mevcuttur.^{110,111,112,113} Toksisite oranı kullanılan klorheksidinin konsantrasyonu ve kullanım süresiyle ilişkilidir.⁴⁹ Doz ve zamana bağlı olarak toksisitenin arttığını gösteren bir çalışmada, klorheksidinin apoptotik, nekrotik hücre ölümlerine, mitokondriyal fonksiyon bozukluklarına, hücre içi kalsiyum oranının yükselmesine ve oksidatif strese sebep olduğu gösterilmiştir.¹¹⁴ Gülçe İz ve ark. yaptıkları sitotoksisite karşılaştırmasında klorheksidin içeren 5 farklı ürünün farklı konsantrasyonlarının L929 fare fibroblast hücrelerine etkisini incelemiştir. Araştırmanın sonucunda doz ve süreyle orantılı olarak test edilen tüm dozlar ve tüm zamanlarda canlılık negatif etkilenmiştir.¹¹⁵ Klorheksidinin hücre proliferasyonunu engellediği ve kollajen sentezini inhibe ettiği de gösterilmiştir.¹¹¹ Çalışmamızda kullandığımız ürünlerden iki tanesi aktif bileşen olarak klorheksidin içermektedir. Farklı oranlarda klorheksidin içeren Curasept ADS %1 CHX jel ve Perio-Aid'in L929 hücreleri üstüne sitotoksik etkileri olduğu iki farklı deneyde de görülmüştür. XTT testlerine göre Perio-Aid'in tüm uygulama zamanlarında daha sitotoksik olduğu görülmüştür. Gerçek zamanlı hücre analizi sonuçlarına göreyse bu iki materyal arasında büyük farklar yoktur. İki ajanda da test edilen tüm konsantrasyonlarda materyal ilavesini takiben kültürdeki hücre sayıları sabit bir oranda azalmış ve deneyin sonunda ortamdaki hücre sayısı 0'a çok yakın değerlere kadar gerilemiştir. Araştırma sonucumuzda dikkat çeken bir ayrıntı %1'lik Curasept jel ekstraktının canlılığa etkisidir. Gerçek zamanlı hücre analizinde bu konsantrasyonun canlılığa başlangıçta olan negatif etkisi deneyin doğası gereği olarak algılanabilir, aynı azalmanın kontrol grubunda da ölçüldüğü unutulmamalıdır. Deney prosedüründe yer alan antimikrobiyal madde ilavesinden kısa süre sonra bu grubun canlılık değerleri kontrol grubuyla paralel seyretmiş, fakat kısa bir süre sonra canlılık değerlerinde tekrar azalma gözlenmiştir. Deneyin sonunda bu grupta ölçülen canlılık değeri kontrol grubuna göre daha az, aynı materyalin diğer konsantrasyonlarından ise daha fazladır. Bu sonuç bize, Curasept ADS %1 CHX jel materyalinin %1'lik seyreltik ekstraktının yalnızca "daha az" sitotoksik olduğunu düşündürse de materyalin L929 hücrelerine sitotoksik etki gösterdiği aşıkardır. Yine bu materyalin tüm zamanlardaki XTT deneyi değerleri incelendiğinde, tüm konsantrasyonlarda hücre canlılığının azalttığı görülür. Materyalin düşük konsantrasyonlarının sitotoksik etkisinin daha az olduğu tespit edilmiştir. Curasept ADS %1 CHX jel materyalinin en sitotoksik dozu %20'lik ekstraktıdır. Bu doz bakılan tüm zamanlarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde sitotoksik çıkmıştır. Bu sonuç bize,

materyalin düşük konsantrasyonlarının daha az sitotoksik olduğunu düşündürebilir. Veya jel formu bir materyalin düşük konsantrasyonlu ekstraktlarının hazırlanması ve XTT düzeneğine aktarılması sırasında materyal özelliklerinin kaybedilmiş olması söz konusu olabilir. Düşük dozlu konsantrasyonlar, iki deneyde de canlılığı etkilemiş olsalar da yüksek dozdaki konsantrasyonlardaki kadar güçlü etki göstermemişlerdir. Fakat, gerçek zamanlı hücre analizinde deneyin sonunda tüm konsantrasyonlarda hücre sayısındaki azalma net olarak görülmüştür. Buradan yola çıkarak, klinikte operasyon bölgesine uygulanacak Curasept materyalinin bölge irriga edilse bile etrafta kalabilecek rezidüel artıklarının uzun vadede bölgedeki dokulara toksik etkileri olacağı düşünülebilir.

Hidrojen Peroksit (H_2O_2) uzun yıllardır tıbbın ve diş hekimliğinin birçok alanında kullanılmaktadır. Özellikle açık yaralar ve kontamine bölgelerin temizliğinde sıklıkla kullanılan H_2O_2 periodontolojide ve peri-implant hastalıkların tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır.¹¹⁶ Ajanın etkinliği *in vitro* olarak birçok çalışmada gösterilmiştir.^{51,100} Bir araştırmada, %3 konsantrasyondaki hidrojen peroksidin titanyum disklerdeki *E. Coli* miktarını ne kadar etkilediği değerlendirilmiş ve hidrojen peroksitle ovulan disklerdeki bakteri miktarı istatistiksel olarak anlamlı ve farklı derecede az bulunmuştur.¹⁰⁰ Farklı bir araştırmada yine %3'lük hidrojen peroksit 1 dakika boyunca insan biyofilmi bakterilerine uygulanmış ve bakterilerin bu uygulamayla inaktive oldukları gösterilmiştir.⁵¹ Ajanın oksidasyon etkisi sayesinde özellikle subgingival alanda *Actinomyces actinomycetemcomitans* suşunu baskıladığı gösterilmiştir.¹¹⁷ Günümüzde, H_2O_2 'nin en çok %3 yoğunluklu çözeltisi olmak üzere %1 ve %10 arasında değişen konsantrasyonları sıklıkla implant çevresi hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Tek başına veya farklı tedavi yöntemleriyle birlikte literatürde en çok karşılaşılan ajanlar klorheksidin glukonat çözeltileri ve hidrojen peroksittir.⁵¹ Bu nedenle çalışmamızda bu ajanın mutlaka değerlendirilmesi gerektiği düşünülmüş ve %3'lük konsantrasyonu değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonuçlarına göre hidrojen peroksitin her iki deney yönteminde de L929 hücreleri üzerine sitotoksik etkileri olduğu görülmüştür. XTT testinde tüm zamanlarda en düşük hücre canlılık değerleri hidrojen peroksitte görülmüştür. Gerçek zamanlı hücre analizinde ise madde ilavesinden yalnızca 7 saat sonra ortamdaki hücre sayısı 0'a çok yakın değerlerde ölçülmüş, 140 saatin sonunda ise bazı konsantrasyonlarda negatif değerlere rastlanmıştır. Hidrojen peroksit materyali uygulanan materyal konsantrasyonundan bağımsız olarak L929 hücrelerini öldürmüştür. Klinikte uygulaması sırasında hem yumuşak hem de sert dokuya da temas etmesi kaçınılmaz olan bu

materyalin temas ettiği yüzeylerde kısa vadede de uzun vadede de sitotoksik etkiler yaratacağı açık şekilde söylenebilir.

Tıp ve diş hekimliğinin her alanında operasyon öncesinde sırasında ve sonrasında doku dezenfektanı olarak kullanılabilen povidon iyodin, peri-implant hastalıkların tedavisinde de sıklıkla kullanılmaktadır.⁴⁵ Geniş spektrumlu bir antibakteriyal ajan olan povidon iyodin gram *pozitif* ve gram *negatif* bakteriler, *stafilokoklar*, *Candida albicans*, ve *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, and *Fusobacterium nucleatum* gibi periodontal ve peri-implant hastalıklarda sıklıkla görülen birçok mikroorganizmaya karşı etkilidir.^{44,118} Tüm bu etkilerinin yanında son derece ekonomiktir ve bakteri direnci geliştirme riski çok düşüktür.¹¹⁹ Son zamanlarda klorheksidin içerikli antimikrobiyal ajanların sitotoksik etkilerinden dolayı bazı araştırmacılar bu konuda daha güvenilir olarak bilinen povidon iyodine kaymış ve periodontal veya peri-implant cep içine bu ajanı uygulayarak tedavilerini sürdürmektedirler.⁴⁵ Hatta Kozlovsky, povidon iyodinin periodontal tedavide klorheksidinden daha başarılı olduğu sonucuna varmıştır.¹²⁰ Tıp dünyasındaki geniş kullanımı, periodontal hastalıkların cerrahi ve cerrahi olmayan tedavilerinde kullanılabilmesi ve özellikle son yıllarda klorheksidinin sitotoksik özellikleri konusunda kanıtların artmasından dolayı %10'luk povidon iyodin araştırmamıza dahil edilmiştir. Araştırmamızın sonuçlarına göre povidon iyodin tüm zaman ve konsantrasyonlarda L929 hücrelerine sitotoksik olarak etki etmiştir. XTT testlerine göre kıyaslama yapıldığında diğer üç materyalin ortalamasını andıracak hücre canlılık değerlerine sebep olmuştur. Gerçek zamanlı hücre analizindeki sonuçlar ise diğer materyallerden daha farklıdır. Madde ilavesinden sonra tıpkı diğer materyallerde olduğu gibi dramatik bir hücre ölümüne sebep olmuş, hatta kısa sürede hücre sayısını 0'a çok yakın değerlere getirmiştir. Fakat, ölçüm devam ettikçe hücre sayılarında bir miktar artış görölmüştür. Bu artış Batticon'un etkisini bir süre sonra yitirmesiyle ve bölgenin yeniden canlının çoğalabileceği bir ortama dönüşüyor olmasıyla açıklanabilir. Bu duruma benzer bir sonuç Müller ve Kramer'in bir araştırmasında görölmüştür. %10'luk povidon iyodin solüsyonunun L929 fare fibroblastları üzerine etkisinin incelendiği araştırmada, povidon iyodin içerikli ürünlerin fare fibroblastına etkisi MTT testiyle değerlendirilmiştir. İlk ölçümlerde ortamdaki hücre sayısı azalmış ve test solüsyonuna sitotoksik damgası vurulmuş olsa da deneyin devamındaki ölçümlerde hücre sayısının arttığı görölmüş ve bu fenomene "yeniden canlandırma" denmiştir. Aynı etki araştırmanın diğer ürünlerinde

görülmezken yalnızca povidon iyodin içerikli solüsyonda görülmüştür.¹²¹ Araştırmamızdaki diğer materyallerde canlılık oranının azalmaya devam ediyor oluşu da kullanılan materyallerin sitotoksik etkisinin hala devam ediyor olduğunun kanıtı olabilir. Klinikte operasyon bölgesine uygulanacak povidon iyodin çözeltisi kısa vadede çevre dokularda sitotoksik etki gösterecektir. Diğer yandan maddenin bir süre sonra sitotoksik etkisini yitirip canlılığa yeniden izin verecek bir madde şeklindeki davranışı irrigasyon sonrası çevreye yayılacak düşük derişimli rezidüel materyal artıklarının etkisinin bir süre sonra kaybolacağı ve dokudaki iyileşmenin hızlı şekilde başlayacağı konusunda klinisyeni rahatlatılabilir.

Setilpiridinyum klorür (CPC) mikrobiyal dental plağın kontrol altına alınmasında ve gingivitis tedavisinde aktif ve efektif olarak kullanılan bir ajandır.¹²² Bakteri kolonisini azaltmada CHX kadar etkili olduğunu gösterilmiştir ve Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından kısa dönem kullanımının güvenli olduğu belirtilmiştir.^{48,123} %0.12 CHX ve %0.05 CPC içeren bir gargaranın %2 CHX ve alkol içeren bir gargara kadar etkin şekilde antibakteriyel etki gösterdiğini gösteren bir çalışma mevcuttur.¹²⁴ Geniş spektrumlu bir antimikrobiyal ajan olan CPC özellikle gram *pozitif* bakteriler ve mantarlara bakterisit etki gösterir. Klorheksidine kıyaslandığında benzer şekilde hızlı etkisi vardır ve kullanım bölgesinde bıraktığı kalıntıları daha azdır.¹²⁵ Sitotoksik etkileri bilinen klorheksidinin oranı düşük tutularak %0.12 CHX ve %0.05 CPC içeren Perio-aid® solüsyonunun değerlendirildiği bir araştırmada placebo solüsyonuna göre implant yüzeylerindeki bakteri kalıntılarının daha fazla temizlendiği gösterilmiştir.¹²⁶ Düşük doz CHX içermesi, piyasada kolayca bulunabilmesi ve peri-implant hastalıklara sebep olan bakterilere etkisinin yüksek olduğunun belirtilmesinden ötürü Perio-Aid® araştırmamızda son olarak değerlendirdiğimiz antimikrobiyal ajandır. Araştırma sonuçlarımıza göre Perio-Aid materyali her iki deneyde ve tüm konsantrasyon ve zamanlarda L929 hücrelerine sitotoksik etki göstermiştir. XTT testlerinde hücre canlılığını çoğu testte %50'den fazla azalttığı görülmüştür. Gerçek zamanlı hücre analizinde ise madde ilavesini takiben ortaya çıkan dramatik azalmayı takiben canlılıkta çok sabit ve düzenli bir azalma görülmüştür. Materyal sitotoksik etkisine 115. saate kadar devam edip hücre sayısını son derece düşük bir konuma kadar geriletmiştir.

Tez çalışmamızda değerlendirilen maddelerin uygulama süreleri için literatür taransa da antimikrobiyal ajanların uygulama süresi konusunda bir konsensüse rastlanmamıştır. Araştırmalarda ve vaka raporlarında belirtilen tedavi süreçlerinde

antimikrobiyal ajanın uygulama süresi çoğu zaman belirtilmemiştir.¹²⁷ Peri-implant mukozitiste bazı araştırmacılar antimikrobiyal materyali cep içinde bırakarak tedavi uygularken bazı araştırmacılar uygulama sonrası bölgeyi irriye etmektedir. Peri-implantitis tedavisinde ise birçok araştırmacı tedavi sırasında uyguladığı ajanı cerrahi bölgeden uzaklaştırmak adına irrigasyon yapmaktadır. Çalışmamızda, antimikrobiyal ajanların klinik kullanımlarını en iyi şekilde taklit edebilmek adına hem 3 farklı zamanla XTT testi değerlendirilmiş hem de materyallerin kendilerinin ve rezidüel artıklarının tüm zamanlardaki etkilerinin anlaşılması adına gerçek zamanlı hücre analiz testi ile 140 saat boyunca incelenmiştir. XTT testi için, literatürdeki benzer sitotoksikite çalışmaları incelenmiş ve Song ve ark. 2019 yılında yaptıkları bir çalışmadaki uygulama sürelerinin kullanılmasına karar verilmiştir.⁴⁶ Yapılan birçok sitotoksikite araştırmasında ajanların en az 30 saniye değerlendirildiği görülmüştür.¹²⁸ Cerrahi tedavi yaklaşımlarında da kullanılan materyallerin uygulama yöntemleri incelendiğinde araştırmacıların materyalleri genellikle 30 saniye, 1,5 dakika ve 4,5 dakika sürelerde uyguladığı tespit edildiği için araştırmamızda da bu süreler kullanılmıştır.

Çalışmamızdaki XTT testinde, klinik kullanımlarının tamamen taklit edilmesi amacıyla antimikrobiyal ajanlar L929 hücrelerine 30 saniye, 1,5 dakika ve 4,5 dakika maruz bırakılmıştır. Yine klinik kullanımın taklit edilebilmesi ve klinikte çıkan sonuçların öngörülebilmesi amacıyla kullanılan ajanların farklı konsantrasyondaki seyreltik çözeltileri hazırlanmış ve klinik uygulamada istemsiz olarak etrafa dağılan veya bölgede rezidüel olarak kalabilecek maddelerin hücrelere nasıl etki edebileceği anlaşılmaya çalışılmıştır. Gerçek zamanlı hücre analiz testinde ise 140 saat boyunca her 15 dakikada bir ölçüm alınarak materyallerin hücrelere etkileri anlık olarak kayıt altına alınmıştır. XTT testinde en düşük hücre canlılık değeri %20'lik konsantrasyonda hazırlanan Hidrojen Peroksitin 4,5 dakika uygulanması sonucu görülmüştür. Diğer maddelerle karşılaştırıldığında, en sitotoksik değerler tüm zaman dilimlerinde hidrojen peroksitte görülmüştür. Yine de genel olarak bakıldığında tüm materyallerin sitotoksik etkileri olduğu net olarak görülmüştür. Gerçek zamanlı hücre analiz testinde ise hidrojen peroksit ve povidon iyodin diğer materyallere göre sitotoksik etkisini daha kısa sürede göstermiştir. Hidrojen peroksitte canlılık değeri 13. saatte 0'a çok yaklaşırken süre 140. saate yaklaşırken canlılık da sıfıra kadar inmiştir. Povidon iyodinde ise materyal eklendikten çok kısa bir süre sonra 0'a yakın değerler ölçülmüş fakat süre ilerledikçe ortamdaki hücre sayısının artmaya başladığı kaydedilmiştir. Curasept ADS %1 CHX jel

ve Perio-Aid'de ölçülen değerler genellikle hücre sayısının sabit ivmeyle azaldığı şeklindedir.

Bu çalışmanın sınırları dahilinde, peri-implant hastalıkların tedavisinde kullanılan antimikrobiyal ajanların tamamının L929 fare fibroblast hücrelerine sitotoksik etki yaptığı gözlemlendi. XTT testi sonuçlarına göre materyallerin sitotoksikite düzeyi kullanım süreleri ve dozlarıyla paralel olarak seyretti. Düşük dozlarda kullanılan CHX jel materyali ve povidon iyodin en güvenli maddeler olarak bulunurken hidrojen peroksit tüm dozaj ve zamanlarda sitotoksik etkisini farklı şekilde gösterdi. Çalışmanın ikinci ayağı olan gerçek zamanlı hücre analizi sonuçlarında da benzer bir durumla karşılaşıldı. Hidrojen peroksit dozajdan bağımsız olarak en hızlı ve geri dönüşümsüz hücre ölümüne sebep oldu. CHX jelin düşük konsantrasyonları yüksek dozlardan daha az sitotoksik etki gösterirken povidon iyodinin yeniden canlandırma etkisi görüldü. *In vitro* ortamda dizayn edilen bu çalışmanın sonuçlarının daha iyi anlaşılması ve materyaller hakkında daha net hükümler verilebilmesi için benzer çalışmaların öncelikle *in vivo* testlerle desteklenip ardından klinik çalışmalarla sonuçlandırılması gerekir.

KAYNAKLAR

1. van Velzen FJJ, Ofec R, Schulten EAJM, ten Bruggenkate CM. 10-year survival rate and the incidence of peri-implant disease of 374 titanium dental implants with a SLA surface: A prospective cohort study in 177 fully and partially edentulous patients. *Clin Oral Implants Res.* 2015;26(10):1121-1128. doi:10.1111/clr.12499
2. Mombelli A, Müller N, Cionca N. The epidemiology of peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res.* 2012;23(SUPPL.6):67-76. doi:10.1111/j.1600-0501.2012.02541.x
3. McCrea SJJ. Advanced peri-implantitis cases with radical surgical treatment. *J Periodontal Implant Sci.* 2014;44(1):39-47. doi:10.5051/jpis.2014.44.1.39
4. Charalampakis G, Leonhardt Å, Rabe P, Dahlén G. Clinical and microbiological characteristics of peri-implantitis cases: A retrospective multicentre study. *Clin Oral Implants Res.* 2012. doi:10.1111/j.1600-0501.2011.02258.x
5. Ata-Ali J, Candel-Marti ME, Flichy-Fernández AJ, Peñarrocha-Oltra D, Balaguer-Martinez JF, Diago MP. Peri-implantitis: Associated microbiota and treatment. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2011;16(7):1-8. doi:10.4317/medoral.17227
6. Kim DM, Nevins M, Kim SW, et al. The feasibility of demineralized bone matrix and cancellous bone chips in conjunction with an extracellular matrix membrane for alveolar ridge preservation: A case series. *Int J Periodontics Restor Dent.* 2011. doi:10.11607/prd.00.0960
7. Smeets R, Henningsen A, Jung O, Heiland M, Hammächer C, Stein JM. Definition, etiology, prevention and treatment of peri-implantitis - a review. *Head Face Med.* 2014;10(1). doi:10.1186/1746-160X-10-34
8. Wataha JC. Principles of biocompatibility for dental practitioners. *J Prosthet Dent.* 2001;86(2):203-209. doi:10.1067/mpr.2001.117056
9. Gold SI. Periodontics. The past: Part (I). Early sources. *J Clin Periodontol.* 1985;12(2):79-97. doi:10.1111/j.1600-051X.1985.tb01367.x
10. Highfield J. Diagnosis and classification of periodontal disease. *Aust Dent J.* 2009;54:S11-S26. doi:10.1111/j.1834-7819.2009.01140.x
11. Armitage GC. Armitage Annals 1999.pdf. 1999:1-6.
12. Jepsen S, Caton JG, Albandar JM, et al. Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol.*

- 2018;45(February):S219-S229. doi:10.1111/jcpe.12951
13. Jepsen S, Berglundh T, Genco R, et al. Primary prevention of peri-implantitis: Managing peri-implant mucositis. *J Clin Periodontol*. 2015;42(S16):S152-S157. doi:10.1111/jcpe.12369
 14. G. Caton J, Armitage G, Berglundh T, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol*. 2018;45(March):S1-S8. doi:10.1111/jcpe.12935
 15. Brånemark PI, Breine U, Adell R, Hansson BO, Lindström J, Ohlsson A. Intra-osseous anchorage of dental prostheses: I. Experimental studies. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 1969. doi:10.3109/02844316909036699
 16. Albrektsson T, Isidor F. Consensus report of session IV. In: *Proceedings of the 1st European Workshop on Periodontology*. ; 1994.
 17. Berglundh T, Armitage G, Araujo MG, et al. Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol*. 2018;45(February):S286-S291. doi:10.1111/jcpe.12957
 18. Albrektsson T, Sennerby L. State of the art in oral implants. *J Clin Periodontol*. 1991. doi:10.1111/j.1600-051X.1991.tb02319.x
 19. Araujo MG, Lindhe J. Peri-implant health. *J Clin Periodontol*. 2018;45(August 2017):S230-S236. doi:10.1111/jcpe.12952
 20. Berglundh T, Abrahamsson I, Welander M, Lang NP, Lindhe J. Morphogenesis of the peri-implant mucosa: An experimental study in dogs. *Clin Oral Implants Res*. 2007. doi:10.1111/j.1600-0501.2006.01380.x
 21. Derks J, Håkansson J, Wennström JL, Tomasi C, Larsson M, Berglundh T. Effectiveness of implant therapy analyzed in a Swedish population: Early and late implant loss. *J Dent Res*. 2015. doi:10.1177/0022034514563077
 22. Moon IS, Berglundh T, Abrahamsson I, Linder E, Lindhe J. The barrier between the keratinized mucosa and the dental implant. An experimental study in the dog. *J Clin Periodontol*. 1999. doi:10.1034/j.1600-051X.1999.261005.x
 23. Renvert S, Polyzois I. Treatment of pathologic peri-implant pockets. *Periodontol 2000*. 2018;76(1):180-190. doi:10.1111/prd.12149
 24. Heitz-Mayfield LJA, Salvi GE. Peri-implant mucositis. *J Clin Periodontol*.

- 2018;45(August 2017):S237-S245. doi:10.1111/jcpe.12953
25. Meyer S, Giannopoulou C, Courvoisier D, Schimmel M, Müller F, Mombelli A. Experimental mucositis and experimental gingivitis in persons aged 70 or over. Clinical and biological responses. *Clin Oral Implants Res.* 2017. doi:10.1111/clr.12912
 26. Renvert S, Persson GR, Pirih FQ, Camargo PM. Peri-implant health, peri-implant mucositis, and peri-implantitis: Case definitions and diagnostic considerations. *J Clin Periodontol.* 2018;45(February):S278-S285. doi:10.1111/jcpe.12956
 27. Pontoriero R, Tonelli MP, Carnevale G, Mombelli A, Nyman SR, Lang NP. Experimentally induced peri-implant mucositis. A clinical study in humans. *Clin Oral Implants Res.* 1994. doi:10.1034/j.1600-0501.1994.050409.x
 28. LOE H, THEILADE E, JENSEN SB. EXPERIMENTAL GINGIVITIS IN MAN. *J Periodontol.* 1965. doi:10.1902/jop.1965.36.3.177
 29. Lang NP, Lindhe J. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. 6th ed. (Berglundh T, Giannobile W V., Sanz M, eds.). wiley blackwell; 2015.
 30. Tonetti MS, Imboden M, Gerber L, Lang NP. Compartmentalization of inflammatory cell phenotypes in normal gingiva and peri-implant keratinized mucosa. *J Clin Periodontol.* 1995. doi:10.1111/j.1600-051X.1995.tb00255.x
 31. Liljenberg B. Composition of plaque-associated lesions in the gingiva and the peri-implant mucosa in partially edentulous subjects. *J Clin Periodontol.* 1997. doi:10.1111/j.1600-051X.1997.tb00477.x
 32. Ericsson I, Berglundh T, Marinello C, Liljenberg B, Lindhe J. Long-standing plaque and gingivitis at implants and teeth in the dog. *Clin Oral Implants Res.* 1992.
 33. Gualini F, Berglundh T. Immunohistochemical characteristics of inflammatory lesions at implants. *J Clin Periodontol.* 2003. doi:10.1034/j.1600-051X.2003.300103.x
 34. Zitzmann NU, Berglundh T, Marinello CP, Lindhe J. Experimental peri-implant mucositis in man. *J Clin Periodontol.* 2001. doi:10.1034/j.1600-051x.2001.028006517.x
 35. Lindhe J, Meyle J. Peri-implant diseases: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. In: *Journal of Clinical Periodontology.* ; 2008. doi:10.1111/j.1600-051X.2008.01283.x

36. Albouy JP, Abrahamsson I, Persson LG, Berglundh T. Spontaneous progression of ligature induced peri-implantitis at implants with different surface characteristics. An experimental study in dogs II: Histological observations. *Clin Oral Implants Res.* 2009. doi:10.1111/j.1600-0501.2008.01645.x
37. Carcuac O, Abrahamsson I, Albouy JP, Linder E, Larsson L, Berglundh T. Experimental periodontitis and peri-implantitis in dogs. *Clin Oral Implants Res.* 2013. doi:10.1111/clr.12067
38. Mombelli A. Microbiology and antimicrobial therapy of peri-implantitis. *Periodontol 2000.* 2002. doi:10.1034/j.1600-0757.2002.280107.x
39. Renvert S, Roos-Jansåker AM, Claffey N. Non-surgical treatment of peri-implant mucositis and peri-implantitis: A literature review. In: *Journal of Clinical Periodontology.* Vol 35. ; 2008:305-315. doi:10.1111/j.1600-051X.2008.01276.x
40. Cohen DW, Atlas SL. Chlorhexidine gluconate in periodontal treatment. *Compend Suppl.* 1994.
41. George J, Klika AK, Higuera CA. Use of Chlorhexidine Preparations in Total Joint Arthroplasty. *J Bone Jt Infect.* 2016. doi:10.7150/jbji.16934
42. Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR, Carranza FA. *CARRANZA'S CLINICAL PERIODONTOLOGY.* 11th ed. Elsevier Saunders; 2012.
43. Sahrman P, Puhon MA, Attin T, Schmidlin PR. Systematic review on the effect of rinsing with povidone-iodine during nonsurgical periodontal therapy. *J Periodontol Res.* 2010. doi:10.1111/j.1600-0765.2009.01232.x
44. Sahrman P, Sener B, Ronay V, Attin T, Schmidlin PR. Clearance of topically-applied PVP-iodine as a solution or gel in periodontal pockets in men. *Acta Odontol Scand.* 2012. doi:10.3109/00016357.2011.640276
45. Stein JM, Hammächer C, Said-Yekta Michael S. Combination of Ultrasonic Decontamination, Soft Tissue Curettage and Submucosal Air Polishing With Povidone-Iodine Application for Non-Surgical Therapy of Peri-Implantitis: 12 Months Clinical Outcomes. *J Periodontol.* 2017;(June 2017):1-13. doi:10.1902/jop.2017.170362
46. Song IS, Lee JE, Park JB. The effects of various mouthwashes on osteoblast precursor cells. *Open Life Sci.* 2019;14(1):376-383. doi:10.1515/biol-2019-0042
47. Albert-Kiszely A, Pjetursson BE, Salvi GE, et al. Comparison of the effects of cetylpyridinium chloride with an essential oil mouth rinse on dental plaque and

- gingivitis - a six-month randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2007. doi:10.1111/j.1600-051X.2007.01103.x
48. Asadoorian J, Williams KB. Cetylpyridinium Chloride Mouth rinse on Gingivitis and Plaque. *J Dent Hyg*. 2008;82(5):1-5.
 49. Valderrama P, Wilson TG. Detoxification of implant surfaces affected by peri-implant disease: An overview of surgical methods. *Int J Dent*. 2013;2013. doi:10.1155/2013/740680
 50. Guimares LF, Fidalgo TKDS, Menezes GC, Primo LG, Costa E Silva-Filho F. Effects of citric acid on cultured human osteoblastic cells. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 2010;110(5):665-669. doi:10.1016/j.tripleo.2010.07.003
 51. Gosau M, Hahnel S, Schwarz F, Gerlach T, Reichert TE, Bürgers R. Effect of six different peri-implantitis disinfection methods on in vivo human oral biofilm. *Clin Oral Implants Res*. 2010;21(8):866-872. doi:10.1111/j.1600-0501.2009.01908.x
 52. Mellado-Valero A, Buitrago-Vera P, Solá-Ruiz MF, Ferrer-García JC. Decontamination of dental implant surface in peri-implantitis treatment: A literature review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2013;18(6). doi:10.4317/medoral.19420
 53. Alhag M, Renvert S, Polyzois I, Claffey N. Re-osseointegration on rough implant surfaces previously coated with bacterial biofilm: An experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res*. 2008;19(2):182-187. doi:10.1111/j.1600-0501.2007.01429.x
 54. Claffey N, Clarke E, Polyzois I, Renvert S. Surgical treatment of peri-implantitis. *J Clin Periodontol*. 2008;35(SUPPL. 8):316-332. doi:10.1111/j.1600-051X.2008.01277.x
 55. Hanks CT, Wataha JC, Sun Z. In vitro models of biocompatibility: A review. *Dent Mater*. 1996. doi:10.1016/S0109-5641(96)80020-0
 56. Wright TW. Definitions in Biomaterials. *J Biomech*. 1989. doi:10.1016/0021-9290(89)90188-7
 57. Schmalz G, Arenholt-Bindslev D. *Biocompatibility of Dental Materials*.; 2009. doi:10.1007/978-3-540-77782-3
 58. Williams DF. On the mechanisms of biocompatibility. *Biomaterials*. 2008;29(20):2941-2953. doi:10.1016/j.biomaterials.2008.04.023

59. Cakan, E.F., Eren, M.M. ve Günel Ş. Restoratif diş hekimliğinde biyoaktif materyaller. *Türkiye Klin J Restor Dent Top.* 2018;4(1):46-52.
60. Günel Ş. Biyomateryaller ve biyouyumluluğa genel bakış. *Türkiye Klin J Restor Dent Top.* 2018;4(1):1-7.
61. Lemons JE. Dental implant biomaterials. *J Am Dent Assoc.* 1990. doi:10.14219/jada.archive.1990.0268
62. Sakaguchi R, Powers J. *Craig's Restorative Dental Materials.*; 2012. doi:10.1016/C2010-0-65754-3
63. Schmalz G. Use of cell cultures for toxicity testing of dental materials-advantages and limitations. *J Dent.* 1994;22(SUPPL. 2):S6. doi:10.1016/0300-5712(94)90032-9
64. Stea S, Savarino L, Ciapetti G, et al. Mutagenic potential of root canal sealers: Evaluation through Ames testing. *J Biomed Mater Res.* 1994. doi:10.1002/jbm.820280306
65. Ter Wee PM, Beelen RHJ, Van Den Born J. The application of animal models to study the biocompatibility of bicarbonate-buffered peritoneal dialysis solutions. *Kidney Int Suppl.* 2003;64(88):S75-S83. doi:10.1046/j.1523-1755.2003.08808.x
66. Doyle A, Griffiths JB. *Cell and Tissue Culture: Laboratory Procedures in Biotechnology.*; 2017.
67. Gülgün Akbaba ÇS. Yararsız ve Acımasız Çalışmalar mı, Sağlığımız İçin Önemli Bir Gereksinim mi? *Bilim ve Tek.* 2000;(Mayıs).
68. Tanrıku ŞH. Demineralize sığır kemiği grefti(bbp®) ile B-tricalsiyum fosfat kemik greftinin (fortos® resorb) osteoblast hücre kültürü üzerine etkilerinin in vitro incelenmesi. 2006.
69. Helfrich MH, Ralston SH. *Bone Research Protocols.*; 2003. doi:10.1385/1592593666
70. Schweikl H, Hiller KA, Bolay C, et al. Cytotoxic and mutagenic effects of dental composite materials. *Biomaterials.* 2005;26(14):1713-1719. doi:10.1016/j.biomaterials.2004.05.025
71. Heil J, Reifferscheid G, Waldmann P, Leyhausen G, Geurtsen W. Genotoxicity of dental materials. *Mutat Res - Genet Toxicol.* 1996. doi:10.1016/S0165-1218(96)90060-9
72. Sittampalam GS, Coussens NP, Editor AS, et al. *Assay Guidance Manual.*; 2004.

73. Sakaguchi R, Powers J. *Craig's Restorative Dental Materials*. Elsevier Inc.; 2018. doi:10.1016/C2010-0-65754-3
74. Parboosing R, Mzobe G, Chonco L, Moodley I. Cell-based Assays for Assessing Toxicity: A Basic Guide. *Med Chem (Los Angeles)*. 2017;13(1):13-21. doi:10.2174/1573406412666160229150803
75. Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and cytotoxicity assays. *J Immunol Methods*. 1983.
76. Scudiero DA, Shoemaker RH, Paull KD, et al. Evaluation of a Soluble Tetrazolium/Formazan Assay for Cell Growth and Drug Sensitivity in Culture Using Human and Other Tumor Cell Lines. *Cancer Res*. 1988;48(17):4827-4833.
77. Kuete Victor, O.Karaosmanoğlu, H.Sivas. *Medicinal Spices and Vegetables from Africa: Therapeutic Potential against Metabolic, Inflammatory, Infectious and Systemic Diseases*.; 2017.
78. Şener LT, Albeniz G, Dinç B, Albeniz I. iCELLigence real-time cell analysis system for examining the cytotoxicity of drugs to cancer cell lines. *Exp Ther Med*. 2017;14(3):1866-1870. doi:10.3892/etm.2017.4781
79. Biosciences A. *XCELLigence RTCA MP (Multi Plate) Instrument - ACEA Biosciences*.; 2020.
80. Teughels W, Van Assche N, Sliepen I, Quirynen M. Effect of material characteristics and/or surface topography on biofilm development. *Clin Oral Implants Res*. 2006. doi:10.1111/j.1600-0501.2006.01353.x
81. Leonhardt Å, Renvert S, Dahlén G. Microbial findings at failing implants. *Clin Oral Implants Res*. 1999. doi:10.1034/j.1600-0501.1999.100501.x
82. Pongnarisorn NJ, Gemmell E, Tan AES, Henry PJ, Marshall RI, Seymour GJ. Inflammation associated with implants with different surface types. *Clin Oral Implants Res*. 2007. doi:10.1111/j.1600-0501.2006.01304.x
83. Levignac J. L'ostéolyse périimplantaire, périimplantose - périimplantite. *Rev Fr d'odonto-stomatologie*. 1965.
84. Costerton JW, Montanaro L, Arciola CR. Biofilm in implant infections: Its production and regulation. *Int J Artif Organs*. 2005. doi:10.1177/039139880502801103
85. Hallström H, Persson GR, Lindgren S, Olofsson M, Renvert S. Systemic antibiotics and debridement of peri-implant mucositis. A randomized clinical trial.

- J Clin Periodontol.* 2012. doi:10.1111/j.1600-051X.2012.01884.x
86. Renvert S, Polyzois I, Claffey N. Surgical therapy for the control of peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res.* 2012;23(SUPPL.6):84-94. doi:10.1111/j.1600-0501.2012.02554.x
 87. Lehmann B, Brägger U, Hämmerle CHF, Fourmoussis I, Lang NP. Treatment of an early implant failure according to the principles of guided tissue regeneration (GTR). *Clin Oral Implants Res.* 1992. doi:10.1034/j.1600-0501.1992.030107.x
 88. Wilson Jr. TG. The Positive Relationship Between Excess Cement and Peri-Implant Disease: A Prospective Clinical Endoscopic Study. *J Periodontol.* 2009. doi:10.1902/jop.2009.090115
 89. Louropoulou A, Slot DE, Van der Weijden FA. Titanium surface alterations following the use of different mechanical instruments: A systematic review. *Clin Oral Implants Res.* 2012. doi:10.1111/j.1600-0501.2011.02208.x
 90. Quirynen M, Bollen CML, Schotte A, et al. An in vivo Study of the Influence of the Surface Roughness of Implants on the Microbiology of Supra- and Subgingival Plaque. *J Dent Res.* 1993. doi:10.1177/00220345930720090801
 91. Romeo E, Lops D, Chiapasco M, Ghisolfi M, Vogel G. Therapy of peri-implantitis with resective surgery. A 3-year clinical trial on rough screw-shaped oral implants. Part II: Radiographic outcome. *Clin Oral Implants Res.* 2007. doi:10.1111/j.1600-0501.2006.01318.x
 92. Meyle J. Mechanical, chemical and laser treatments of the implant surface in the presence of marginal bone loss around implants. *Eur J Oral Implantol.* 2012.
 93. Chairay J-P, Boulekbache H, Jean A, Soyer A, Bouchard P. Scanning Electron Microscopic Evaluation of the Effects of an Air-Abrasive System on Dental Implants: A Comparative In Vitro Study Between Machined and Plasma-Sprayed Titanium Surfaces. *J Periodontol.* 1997. doi:10.1902/jop.1997.68.12.1215
 94. Froum SJ, Froum SH, Rosen PS. Successful management of peri-implantitis with a regenerative approach: a consecutive series of 51 treated implants with 3- to 7.5-year follow-up. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2012. doi:10.11607/prd.00.1035
 95. Park J-B, Jang YJ, Koh M, Choi B-K, Kim K-K, Ko Y. In Vitro Analysis of the Efficacy of Ultrasonic Scalers and a Toothbrush for Removing Bacteria from Resorbable Blast Material Titanium Disks. *J Periodontol.* 2013.

doi:10.1902/jop.2012.120369

96. S. R, J.C. W, C.T. H, J.B. D. Cytotoxic interactive effects of dentin bonding components on mouse fibroblasts. *J Dent Res*. 1995.
97. Shay JW, Pereira-Smith OM, Wright WE. A role for both RB and p53 in the regulation of human cellular senescence. *Exp Cell Res*. 1991. doi:10.1016/0014-4827(91)90453-2
98. Kaga M, Noda M, Ferracane JL, Nakamura W, Oguchi H, Sano H. The in vitro cytotoxicity of eluates from dentin bonding resins and their effect on tyrosine phosphorylation of L929 cells. *Dent Mater*. 2001. doi:10.1016/S0109-5641(00)00091-9
99. Heitz-Mayfield LJA, Salvi GE, Mombelli A, Faddy M, Lang NP. Anti-infective surgical therapy of peri-implantitis. A 12-month prospective clinical study. *Clin Oral Implants Res*. 2012. doi:10.1111/j.1600-0501.2011.02276.x
100. Zabtotsky MH, Diedrich DL, Meffert RM. Detoxification of endotoxin-contaminated titanium and hydroxyapatite-coated surfaces utilizing various chemotherapeutic and mechanical modalities. *Implant Dent*. 1992. doi:10.1097/00008505-199205000-00009
101. Dennison DK, Huerzeler MB, Quinones C, Caffesse RG. Contaminated Implant Surfaces: An In Vitro Comparison of Implant Surface Coating and Treatment Modalities for Decontamination. *J Periodontol*. 1994. doi:10.1902/jop.1994.65.10.942
102. Mouhyi J, Sennerby L, Pireaux JJ, Dourov N, Nammour S, Van Reck J. An XPS and SEM evaluation of six chemical and physical techniques for cleaning of contaminated titanium implants. *Clin Oral Implants Res*. 1998. doi:10.1034/j.1600-0501.1998.090306.x
103. Jeng JH, Lan WC, Lan WH, Chan CP, Hsieh CC, Chang MC. The effects of extracellular citric acid acidosis on the viability, cellular adhesion capacity and protein synthesis of cultured human gingival fibroblasts. *Aust Dent J*. 1999;44(2):123-130.
104. Andersen H, Aass AM, Wohlfahrt JC. Porous titanium granules in the treatment of peri-implant osseous defects—a 7-year follow-up study. *Int J Implant Dent*. 2017;3(1). doi:10.1186/s40729-017-0106-2
105. Fiorillo L. Chlorhexidine gel use in the oral district: A systematic review. *Gels*.

- 2019;5(2):1-16. doi:10.3390/gels5020031
106. Wetzel AC, Vlassis J, Caffesse RG, Hämmerle CHF, Lang NP. Attempts to obtain re-osseointegration following experimental peri-implantitis in dogs. *Clin Oral Implants Res.* 1999. doi:10.1034/j.1600-0501.1999.100205.x
 107. You TM, Choi BH, Zhu SJ, et al. Treatment of experimental peri-implantitis using autogenous bone grafts and platelet-enriched fibrin glue in dogs. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;103(1):34-37. doi:10.1016/j.tripleo.2006.01.005
 108. Schou S, Holmstrup P, Skovgaard LT, Stoltze K, Hjørtting-Hansen E, Gundersen HJG. Autogenous bone graft and ePTFE membrane in the treatment of peri-implantitis. II. Stereologic and histologic observations in cynomolgus monkeys. *Clin Oral Implants Res.* 2003. doi:10.1034/j.1600-0501.2003.120910.x
 109. Hämmerle CHF, Fourmoussis I, Winkler JR, Weigel C, Brägger U, Lang NP. Successful Bone Fill in Late Peri-Implant Defects Using Guided Tissue Regeneration. A Short Communication. *J Periodontol.* 1995. doi:10.1902/jop.1995.66.4.303
 110. John G, Becker J, Schwarz F. Effects of Taurolidine and Chlorhexidine on SaOS-2 Cells and Human Gingival Fibroblasts Grown on Implant Surfaces. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2014;29(3):728-734. doi:10.11607/jomi.2956
 111. Lee TH, Hu CC, Lee SS, Chou MY, Chang YC. Cytotoxicity of chlorhexidine on human osteoblastic cells is related to intracellular glutathione levels. *Int Endod J.* 2010;43(5):430-435. doi:10.1111/j.1365-2591.2010.01700.x
 112. Liu JX, Werner J, Kirsch T, Zuckerman JD, Virk MS. Cytotoxicity evaluation of chlorhexidine gluconate on human fibroblasts, myoblasts, and osteoblasts. *J Bone Jt Infect.* 2018;3(4):165-172. doi:10.7150/jbji.26355
 113. Vijayalakshmi R, Flemingson, Emmadi P, Ambalavanan N, Ramakrishnan T. Effect of three commercial mouth rinses on cultured human gingival fibroblast: An *in vitro* study. *Indian J Dent Res.* 2008;19(1):29. doi:10.4103/0970-9290.38929
 114. Giannelli M, Chellini F, Margheri M, Tonelli P, Tani A. Effect of chlorhexidine digluconate on different cell types: A molecular and ultrastructural investigation. *Toxicol Vitro.* 2008. doi:10.1016/j.tiv.2007.09.012
 115. İz SG, Ertuğrul F, Eden E GS. In Vitro Cytotoxicities of Mouthwashes Including Chlorhexidine. *Dent Sci.* 2012;18(3)(3):277-282.

116. Urban MV, Rath T, Radtke C. Hydrogen peroxide (H₂O₂): a review of its use in surgery. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2019;169(9-10):222-225. doi:10.1007/s10354-017-0610-2
117. Quirynen M, Teughels W, De Soete M, Van Steenberghe D. Topical antiseptics and antibiotics in the initial therapy of chronic adult periodontitis: Microbiological aspects. *Periodontol 2000*. 2002. doi:10.1034/j.1600-0757.2002.280104.x
118. Sahrman P, Imfeld T, Ronay V, Attin T, Schmidlin PR. Povidone-iodine gel and solution as adjunct to ultrasonic debridement in nonsurgical periodontitis treatment: An RCT pilot study. *Quintessence Int (Berl)*. 2014. doi:10.3290/j.qi.a31341
119. Klossner BL, Widmer HR, Frey F. Nondevelopment of resistance by bacteria during hospital use of povidone-iodine. *Dermatology*. 1997. doi:10.1159/000246024
120. Kozlovsky A, Artzi Z, Moses O, Kamin-Belsky N, Greenstein RB-N. Interaction of Chlorhexidine With Smooth and Rough Types of Titanium Surfaces. *J Periodontol*. 2006. doi:10.1902/jop.2006.050401
121. Müller G, Kramer A. Comparative study of in vitro cytotoxicity of povidone-iodine in solution, in ointment or in a liposomal formulation (Repithel®) and selected antiseptics. *Dermatology*. 2006;212(SUPPL. 1):91-93. doi:10.1159/000090102
122. Müller HD, Eick S, Moritz A, Lussi A, Gruber R. Cytotoxicity and Antimicrobial Activity of Oral Rinses in Vitro. *Biomed Res Int*. 2017;2017. doi:10.1155/2017/4019723
123. Feres M, Figueiredo LC, Faveri M, Stewart B, De Vizio W. The effectiveness of a preprocedural mouthrinse containing cetylpyridinium chloride in reducing bacteria in the dental office. *J Am Dent Assoc*. 2010. doi:10.14219/jada.archive.2010.0193
124. de Waal YCM, Raghoobar GM, Meijer HJA, Winkel EG, van Winkelhoff AJ. Implant decontamination with 2% chlorhexidine during surgical peri-implantitis treatment: A randomized, double-blind, controlled trial. *Clin Oral Implants Res*. 2015;26(9):1015-1023. doi:10.1111/clr.12419
125. Pitten FA, Kramer A. Efficacy of cetylpyridinium chloride used as oropharyngeal antiseptic. *Arzneimittel-Forschung/Drug Res*. 2001. doi:10.1055/s-0031-1300084
126. de Waal YCM, Raghoobar GM, Huddleston Slater JJR, Meijer HJA, Winkel EG,

- van Winkelhoff AJ. Implant decontamination during surgical peri-implantitis treatment: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Periodontol*. 2013;40(2):186-195. doi:10.1111/jcpe.12034
127. Renvert S, Lessem J, Dahlén G, Renvert H, Lindahl C. Mechanical and Repeated Antimicrobial Therapy Using a Local Drug Delivery System in the Treatment of Peri-Implantitis: A Randomized Clinical Trial. *J Periodontol*. 2008;79(5):836-844. doi:10.1902/jop.2008.070347
128. Yousefzadi M, Riahi-Madvar A, Hadian J, Rezaee F, Rafiee R. In vitro cytotoxic and antimicrobial activity of essential oil from *Satureja sahendica*. *Toxicol Environ Chem*. 2012. doi:10.1080/02772248.2012.728606



HAM VERİLER

30 saniye

konsantrasyon	gruplar	Materyal	No	canlılık	%
0	0	0	0	2,304	101,677
0	0	0	0	2,238	98,764
0	0	0	0	2,307	101,809
0	0	0	0	2,319	102,339
0	0	0	0	2,266	100,000
0	0	0	0	0,157	6,929
0	0	0	0	2,593	114,431
0	0	0	0	2,515	110,989
0	0	0	0	2,611	115,225
0	0	0	0	2,578	113,769
0	0	0	0	2,515	110,989
0	0	0	0	2,797	123,433
1%	1	1	1	2,154	95,035
1%	1	1	1	2,612	115,247
1%	1	1	1	2,548	112,423
1%	1	1	1	2,267	100,022
1%	1	1	1	2,472	109,069
1%	1	1	1	2,384	105,185
1%	1	1	1	2,348	103,597
1%	1	1	1	2,644	116,659
1%	1	1	1	2,477	109,289
1%	1	1	1	2,405	106,112
1%	1	1	1	2,391	105,494
1%	1	1	1	2,390	105,450
2%	2	1	2	1,311	57,833
2%	2	1	2	2,000	88,239
2%	2	1	2	3,530	155,759
2%	2	1	2	3,583	158,098
2%	2	1	2	3,563	157,215
2%	2	1	2	3,599	158,804
2%	2	1	2	3,328	146,845
2%	2	1	2	3,730	164,585
2%	2	1	2	3,543	156,333
2%	2	1	2	3,636	160,437
2%	2	1	2	2,579	113,791
2%	2	1	2	2,026	89,387
5%	5	1	3	1,040	45,874
5%	5	1	3	1,581	69,748
5%	5	1	3	3,430	151,346
5%	5	1	3	3,269	144,241
5%	5	1	3	3,373	148,831
5%	5	1	3	3,400	150,022
5%	5	1	3	2,798	123,455
5%	5	1	3	3,208	141,549
5%	5	1	3	3,256	143,667
5%	5	1	3	3,366	148,522
5%	5	1	3	1,563	68,954
5%	5	1	3	0,921	40,622
10%	10	1	4	1,639	72,308
10%	10	1	4	1,047	46,183
10%	10	1	4	2,791	123,147
10%	10	1	4	3,204	141,372
10%	10	1	4	3,101	136,827
10%	10	1	4	3,156	139,254
10%	10	1	4	2,648	116,836
10%	10	1	4	3,242	143,049
10%	10	1	4	3,064	135,194
10%	10	1	4	2,640	116,483
10%	10	1	4	1,253	55,274
10%	10	1	4	1,859	82,017
20%	20	1	5	0,266	11,717
20%	20	1	5	0,052	2,273
20%	20	1	5	0,222	9,775
20%	20	1	5	0,295	12,996

20%	20	1	5	1,204	53,111
20%	20	1	5	0,254	11,187
20%	20	1	5	0,568	25,044
20%	20	1	5	0,322	14,188
20%	20	1	5	0,628	27,692
20%	20	1	5	0,860	37,930
20%	20	1	5	0,233	10,260
20%	20	1	5	0,267	11,761
0	0	0	0	1,287	97,426
0	0	0	0	1,218	92,203
0	0	0	0	1,253	94,852
0	0	0	0	1,313	99,394
0	0	0	0	1,301	98,486
0	0	0	0	1,172	88,721
0	0	0	0	1,568	118,698
0	0	0	0	1,349	102,120
0	0	0	0	1,349	102,120
0	0	0	0	1,254	94,928
0	0	0	0	1,545	116,957
0	0	0	0	1,244	94,171
1%	1	2	6	1,156	87,484
1%	1	2	6	1,114	84,305
1%	1	2	6	1,174	88,847
1%	1	2	6	1,235	93,465
1%	1	2	6	1,226	92,783
1%	1	2	6	1,231	93,162
1%	1	2	6	1,193	90,285
1%	1	2	6	1,214	91,875
1%	1	2	6	1,219	92,253
1%	1	2	6	1,216	92,026
1%	1	2	6	1,218	92,178
1%	1	2	6	1,080	81,731
2%	2	2	7	1,340	101,413
2%	2	2	7	1,410	106,712
2%	2	2	7	1,233	93,313
2%	2	2	7	1,234	93,389
2%	2	2	7	1,110	84,002
2%	2	2	7	1,252	94,751
2%	2	2	7	1,288	97,477
2%	2	2	7	1,319	99,823
2%	2	2	7	1,230	93,086
2%	2	2	7	1,248	94,449
2%	2	2	7	1,233	93,313
2%	2	2	7	1,154	87,333
5%	5	2	7	1,401	106,031
5%	5	2	7	1,452	109,891
5%	5	2	8	1,458	110,346
5%	5	2	8	1,429	108,150
5%	5	2	8	1,380	104,441
5%	5	2	8	1,384	104,744
5%	5	2	8	1,397	105,728
5%	5	2	8	1,413	106,939
5%	5	2	8	1,400	105,955
5%	5	2	8	1,367	103,457
5%	5	2	8	1,356	102,624
5%	5	2	8	1,376	104,138
10%	10	2	9	1,488	112,617
10%	10	2	9	1,409	106,636
10%	10	2	9	1,270	96,114
10%	10	2	9	1,347	101,943
10%	10	2	9	1,315	99,521
10%	10	2	9	1,371	103,760
10%	10	2	9	1,227	92,859
10%	10	2	9	1,244	94,146
10%	10	2	9	1,352	102,321
10%	10	2	9	1,189	89,982
10%	10	2	9	1,298	98,234
10%	10	2	9	1,311	99,218
20%	20	2	10	1,288	97,477
20%	20	2	10	1,337	101,186
20%	20	2	10	1,209	91,496

20%	20	2	10	1,356	102,624
20%	20	2	10	1,315	99,521
20%	20	2	10	1,321	99,975
20%	20	2	10	1,150	87,030
20%	20	2	10	1,221	92,405
20%	20	2	10	1,264	95,660
20%	20	2	10	1,089	82,412
20%	20	2	10	1,343	101,640
20%	20	2	10	1,277	96,644
0	0	0	0	0,397	99,250
0	0	0	0	0,437	109,250
0	0	0	0	0,432	108,000
0	0	0	0	0,378	94,500
0	0	0	0	0,432	108,000
0	0	0	0	0,437	109,250
0	0	0	0	0,392	98,000
0	0	0	0	0,374	93,500
0	0	0	0	0,365	91,250
0	0	0	0	0,399	99,750
0	0	0	0	0,375	93,750
0	0	0	0	0,377	94,250
1%	1	3	11	0,916	228,917
1%	1	3	11	1,081	270,167
1%	1	3	11	1,125	281,167
1%	1	3	11	1,065	266,167
1%	1	3	11	1,097	274,167
1%	1	3	11	1,045	261,167
1%	1	3	11	1,073	268,167
1%	1	3	11	1,127	281,667
1%	1	3	11	1,103	275,667
1%	1	3	11	1,092	272,917
1%	1	3	11	1,044	260,917
1%	1	3	11	0,995	248,667
2%	2	3	12	0,757	189,167
2%	2	3	12	0,762	190,417
2%	2	3	12	0,756	188,917
2%	2	3	12	0,738	184,417
2%	2	3	12	0,721	180,167
2%	2	3	12	0,769	192,167
2%	2	3	12	0,721	180,167
2%	2	3	12	0,754	188,417
2%	2	3	12	0,774	193,417
2%	2	3	12	0,748	186,917
2%	2	3	12	0,734	183,417
2%	2	3	12	0,733	183,167
5%	5	3	13	0,677	169,167
5%	5	3	13	0,734	183,417
5%	5	3	13	0,719	179,667
5%	5	3	13	0,699	174,667
5%	5	3	13	0,713	178,167
5%	5	3	13	0,697	174,167
5%	5	3	13	0,609	152,167
5%	5	3	13	0,744	185,917
5%	5	3	13	0,738	184,417
5%	5	3	13	0,749	187,167
5%	5	3	13	0,746	186,417
5%	5	3	13	0,734	183,417
10%	10	3	14	0,784	195,917
10%	10	3	14	0,819	204,667
10%	10	3	14	0,851	212,667
10%	10	3	14	0,776	193,917
10%	10	3	14	0,757	189,167
10%	10	3	14	0,708	176,917
10%	10	3	14	0,744	185,917
10%	10	3	14	0,778	194,417
10%	10	3	14	0,706	176,417
10%	10	3	14	0,718	179,417
10%	10	3	14	0,754	188,417
10%	10	3	14	0,772	192,917
20%	20	3	15	0,057	14,167
20%	20	3	15	0,339	84,667

20%	20	3	15	0,153	38,167
20%	20	3	15	0,438	109,417
20%	20	3	15	0,456	113,917
20%	20	3	15	0,472	117,917
20%	20	3	15	0,671	167,667
20%	20	3	15	0,683	170,667
20%	20	3	15	0,934	233,417
20%	20	3	15	0,441	110,167
20%	20	3	15	0,317	79,167
20%	20	3	15	0,130	32,417
0	0	0	0	0,693	96,384
0	0	0	0	0,711	98,887
0	0	0	0	0,750	104,312
0	0	0	0	0,707	98,331
0	0	0	0	0,752	104,590
0	0	0	0	0,739	102,782
0	0	0	0	0,710	98,748
0	0	0	0	0,735	102,225
0	0	0	0	0,685	95,271
0	0	0	0	0,710	98,748
0	0	0	0	0,714	99,305
0	0	0	0	0,723	100,556
1%	1	4	16	0,684	95,063
1%	1	4	16	0,752	104,520
1%	1	4	16	0,790	109,805
1%	1	4	16	0,693	96,314
1%	1	4	16	0,691	96,036
1%	1	4	16	0,708	98,401
1%	1	4	16	0,667	92,698
1%	1	4	16	0,645	89,638
1%	1	4	16	0,658	91,446
1%	1	4	16	0,630	87,552
1%	1	4	16	0,669	92,976
1%	1	4	16	0,684	95,063
2%	2	4	17	0,464	64,465
2%	2	4	17	0,418	58,067
2%	2	4	17	0,419	58,206
2%	2	4	17	0,439	60,987
2%	2	4	17	0,446	61,961
2%	2	4	17	0,488	67,803
2%	2	4	17	0,428	59,458
2%	2	4	17	0,510	70,862
2%	2	4	17	0,428	59,458
2%	2	4	17	0,508	70,584
2%	2	4	17	0,472	65,577
2%	2	4	17	0,419	58,206
5%	5	4	18	0,425	59,040
5%	5	4	18	0,374	51,947
5%	5	4	18	0,399	55,424
5%	5	4	18	0,468	65,021
5%	5	4	18	0,382	53,060
5%	5	4	18	0,507	70,445
5%	5	4	18	0,429	59,597
5%	5	4	18	0,466	64,743
5%	5	4	18	0,431	59,875
5%	5	4	18	0,501	69,611
5%	5	4	18	0,591	82,128
5%	5	4	18	0,462	64,186
10%	10	4	19	0,268	37,204
10%	10	4	19	0,324	44,993
10%	10	4	19	0,286	39,708
10%	10	4	19	0,308	42,768
10%	10	4	19	0,254	35,257
10%	10	4	19	0,440	61,127
10%	10	4	19	0,412	57,232
10%	10	4	19	0,374	51,947
10%	10	4	19	0,301	41,794
10%	10	4	19	0,454	63,074
10%	10	4	19	0,503	69,889
10%	10	4	19	0,400	55,563
20%	20	4	20	0,192	26,634

20%	20	4	20	0,366	50,834
20%	20	4	20	0,237	32,893
20%	20	4	20	0,286	39,708
20%	20	4	20	0,370	51,391
20%	20	4	20	0,500	69,471
20%	20	4	20	0,310	43,046
20%	20	4	20	0,280	38,873
20%	20	4	20	0,281	39,013
20%	20	4	20	0,363	50,417
20%	20	4	20	0,515	71,558
20%	20	4	20	0,399	55,424

1,5 Dakika

konsantrasyon	gruplar	Materyal	No	canlılık	%
0	0	0	0	2,370	95,372
0	0	0	0	2,445	98,390
0	0	0	0	3,020	121,529
0	0	0	0	2,822	113,561
0	0	0	0	1,997	80,362
0	0	0	0	2,315	93,159
0	0	0	0	2,300	92,555
0	0	0	0	2,517	101,288
0	0	0	0	2,442	98,270
0	0	0	0	2,543	102,334
0	0	0	0	2,472	99,477
0	0	0	0	2,578	103,742
1%	1	1	1	2,458	98,913
1%	1	1	1	2,075	83,501
1%	1	1	1	2,056	82,736
1%	1	1	1	2,367	95,252
1%	1	1	1	2,500	100,604
1%	1	1	1	2,065	83,099
1%	1	1	1	2,483	99,920
1%	1	1	1	2,274	91,509
1%	1	1	1	2,119	85,272
1%	1	1	1	2,457	98,873
1%	1	1	1	2,362	95,050
1%	1	1	1	2,339	94,125
2%	2	1	2	1,409	56,700
2%	2	1	2	1,905	76,660
2%	2	1	2	2,549	102,575
2%	2	1	2	2,890	116,298
2%	2	1	2	3,146	126,600
2%	2	1	2	2,726	109,698
2%	2	1	2	3,612	145,352
2%	2	1	2	3,653	147,002
2%	2	1	2	3,607	145,151
2%	2	1	2	3,644	146,640
2%	2	1	2	2,238	90,060
2%	2	1	2	2,203	88,652
5%	5	1	3	1,335	53,722
5%	5	1	3	1,369	55,091
5%	5	1	3	3,051	122,777
5%	5	1	3	3,441	138,471
5%	5	1	3	3,316	133,441
5%	5	1	3	3,232	130,060
5%	5	1	3	3,498	140,765
5%	5	1	3	3,476	139,879
5%	5	1	3	3,300	132,797
5%	5	1	3	3,195	128,571
5%	5	1	3	1,852	74,527
5%	5	1	3	1,371	55,171
10%	10	1	4	0,941	37,867
10%	10	1	4	1,081	43,501
10%	10	1	4	1,793	72,153
10%	10	1	4	2,555	102,817
10%	10	1	4	2,809	113,038

10%	10	1	4	2,167	87,203
10%	10	1	4	3,294	132,555
10%	10	1	4	3,284	132,153
10%	10	1	4	1,615	64,990
10%	10	1	4	2,200	88,531
10%	10	1	4	1,277	51,388
10%	10	1	4	0,568	22,857
20%	20	1	5	0,508	20,443
20%	20	1	5	0,397	15,976
20%	20	1	5	0,882	35,493
20%	20	1	5	0,866	34,849
20%	20	1	5	0,590	23,742
20%	20	1	5	0,923	37,143
20%	20	1	5	0,641	25,795
20%	20	1	5	0,508	20,443
20%	20	1	5	0,602	24,225
20%	20	1	5	0,478	19,235
20%	20	1	5	0,547	22,012
20%	20	1	5	0,337	13,561
0	0	0	0	1,653	89,837
0	0	0	0	1,614	87,717
0	0	0	0	1,434	77,935
0	0	0	0	1,376	74,783
0	0	0	0	1,684	91,522
0	0	0	0	2,140	116,304
0	0	0	0	2,728	148,261
0	0	0	0	2,591	140,815
0	0	0	0	1,536	83,478
0	0	0	0	1,791	97,337
0	0	0	0	1,813	98,533
0	0	0	0	1,718	93,370
1%	1	2	6	0,402	21,857
1%	1	2	6	0,477	25,933
1%	1	2	6	0,443	24,085
1%	1	2	6	0,415	22,563
1%	1	2	6	0,431	23,433
1%	1	2	6	0,443	24,085
1%	1	2	6	0,506	27,509
1%	1	2	6	0,473	25,716
1%	1	2	6	0,461	25,063
1%	1	2	6	0,491	26,694
1%	1	2	6	0,458	24,900
1%	1	2	6	0,359	19,520
2%	2	2	7	0,560	30,444
2%	2	2	7	0,636	34,574
2%	2	2	7	0,582	31,639
2%	2	2	7	0,582	31,639
2%	2	2	7	0,615	33,433
2%	2	2	7	0,630	34,248
2%	2	2	7	0,652	35,444
2%	2	2	7	0,674	36,639
2%	2	2	7	0,634	34,466
2%	2	2	7	0,625	33,976
2%	2	2	7	0,621	33,759
2%	2	2	7	0,559	30,389
5%	5	2	8	0,639	34,737
5%	5	2	8	0,695	37,781
5%	5	2	8	0,651	35,389
5%	5	2	8	0,777	42,237
5%	5	2	8	0,799	43,433
5%	5	2	8	0,831	45,172
5%	5	2	8	0,738	40,118
5%	5	2	8	0,807	43,868
5%	5	2	8	0,727	39,520
5%	5	2	8	0,748	40,661
5%	5	2	8	0,703	38,216
5%	5	2	8	0,628	34,139
10%	10	2	9	0,639	34,737
10%	10	2	9	0,705	38,324
10%	10	2	9	0,804	43,705
10%	10	2	9	0,691	37,563

10%	10	2	9	0,647	35,172
10%	10	2	9	0,724	39,357
10%	10	2	9	0,789	42,889
10%	10	2	9	0,662	35,987
10%	10	2	9	0,642	34,900
10%	10	2	9	0,740	40,226
10%	10	2	9	0,720	39,139
10%	10	2	9	0,670	36,422
20%	20	2	10	0,540	29,357
20%	20	2	10	0,685	37,237
20%	20	2	10	0,755	41,042
20%	20	2	10	0,739	40,172
20%	20	2	10	0,687	37,346
20%	20	2	10	0,713	38,759
20%	20	2	10	0,590	32,074
20%	20	2	10	0,601	32,672
20%	20	2	10	0,737	40,063
20%	20	2	10	0,683	37,129
20%	20	2	10	0,654	35,553
20%	20	2	10	0,531	28,868
0	0	0	0	0,394	104,509
0	0	0	0	0,387	102,653
0	0	0	0	0,369	97,878
0	0	0	0	0,359	95,225
0	0	0	0	0,398	105,570
0	0	0	0	0,393	104,244
0	0	0	0	0,37	98,143
0	0	0	0	0,353	93,634
0	0	0	0	0,381	101,061
0	0	0	0	0,358	94,960
0	0	0	0	0,383	101,592
0	0	0	0	0,386	102,387
1%	1	3	11	0,717	190,186
1%	1	3	11	0,743	197,082
1%	1	3	11	0,744	197,347
1%	1	3	11	0,797	211,406
1%	1	3	11	0,747	198,143
1%	1	3	11	0,755	200,265
1%	1	3	11	0,774	205,305
1%	1	3	11	0,766	203,183
1%	1	3	11	0,782	207,427
1%	1	3	11	0,795	210,875
1%	1	3	11	0,777	206,101
1%	1	3	11	0,764	202,653
2%	2	3	12	0,703	186,472
2%	2	3	12	0,706	187,268
2%	2	3	12	0,729	193,369
2%	2	3	12	0,733	194,430
2%	2	3	12	0,733	194,430
2%	2	3	12	0,738	195,756
2%	2	3	12	0,771	204,509
2%	2	3	12	0,766	203,183
2%	2	3	12	0,829	219,894
2%	2	3	12	0,791	209,814
2%	2	3	12	0,756	200,531
2%	2	3	12	0,721	191,247
5%	5	3	13	0,8	212,202
5%	5	3	13	0,801	212,467
5%	5	3	13	0,823	218,302
5%	5	3	13	0,81	214,854
5%	5	3	13	0,805	213,528
5%	5	3	13	0,836	221,751
5%	5	3	13	0,82	217,507
5%	5	3	13	0,812	215,385
5%	5	3	13	0,835	221,485
5%	5	3	13	0,799	211,936
5%	5	3	13	0,855	226,790
5%	5	3	13	0,796	211,141
10%	10	3	14	1,059	280,902
10%	10	3	14	0,93	246,684
10%	10	3	14	0,935	248,011

10%	10	3	14	0,942	249,867
10%	10	3	14	0,95	251,989
10%	10	3	14	0,964	255,703
10%	10	3	14	0,949	251,724
10%	10	3	14	0,962	255,172
10%	10	3	14	1,001	265,517
10%	10	3	14	0,978	259,416
10%	10	3	14	0,866	229,708
10%	10	3	14	0,813	215,650
20%	20	3	15	-0,375	-99,469
20%	20	3	15	0,078	20,690
20%	20	3	15	0,35	92,838
20%	20	3	15	0,401	106,366
20%	20	3	15	0,434	115,119
20%	20	3	15	0,454	120,424
20%	20	3	15	0,164	43,501
20%	20	3	15	0,199	52,785
20%	20	3	15	0,321	85,146
20%	20	3	15	0,062	16,446
20%	20	3	15	0,141	37,401
20%	20	3	15	0,33	87,533
0	0	0	0	0,696	101,606
0	0	0	0	0,698	101,898
0	0	0	0	0,678	98,978
0	0	0	0	0,673	98,248
0	0	0	0	0,715	104,380
0	0	0	0	0,686	100,146
0	0	0	0	0,680	99,270
0	0	0	0	0,713	104,088
0	0	0	0	0,660	96,350
0	0	0	0	0,696	101,606
0	0	0	0	0,664	96,934
0	0	0	0	0,666	97,226
1%	1	4	16	0,171	24,964
1%	1	4	16	0,189	27,591
1%	1	4	16	0,199	29,051
1%	1	4	16	0,210	30,657
1%	1	4	16	0,185	27,007
1%	1	4	16	0,205	29,927
1%	1	4	16	0,241	35,182
1%	1	4	16	0,231	33,723
1%	1	4	16	0,219	31,971
1%	1	4	16	0,198	28,905
1%	1	4	16	0,162	23,650
1%	1	4	16	0,176	25,693
2%	2	4	17	0,152	22,190
2%	2	4	17	0,284	41,460
2%	2	4	17	0,226	32,993
2%	2	4	17	0,282	41,168
2%	2	4	17	0,211	30,803
2%	2	4	17	0,246	35,912
2%	2	4	17	0,254	37,080
2%	2	4	17	0,277	40,438
2%	2	4	17	0,273	39,854
2%	2	4	17	0,237	34,599
2%	2	4	17	0,236	34,453
2%	2	4	17	0,180	26,277
5%	5	4	18	0,058	8,467
5%	5	4	18	0,092	13,431
5%	5	4	18	0,166	24,234
5%	5	4	18	0,119	17,372
5%	5	4	18	0,176	25,693
5%	5	4	18	0,134	19,562
5%	5	4	18	0,206	30,073
5%	5	4	18	0,155	22,628
5%	5	4	18	0,151	22,044
5%	5	4	18	0,237	34,599
5%	5	4	18	0,156	22,774
5%	5	4	18	0,098	14,307
10%	10	4	19	-0,005	-0,730
10%	10	4	19	0,134	19,562

10%	10	4	19	0,125	18,248
10%	10	4	19	0,086	12,555
10%	10	4	19	0,050	7,299
10%	10	4	19	0,116	16,934
10%	10	4	19	0,177	25,839
10%	10	4	19	0,094	13,723
10%	10	4	19	0,139	20,292
10%	10	4	19	0,080	11,679
10%	10	4	19	0,106	15,474
10%	10	4	19	0,134	19,562
20%	20	4	20	0,024	3,504
20%	20	4	20	0,075	10,949
20%	20	4	20	0,207	30,219
20%	20	4	20	0,107	15,620
20%	20	4	20	0,055	8,029
20%	20	4	20	0,132	19,270
20%	20	4	20	0,010	1,460
20%	20	4	20	0,021	3,066
20%	20	4	20	-0,009	-1,314
20%	20	4	20	0,205	29,927
20%	20	4	20	0,038	5,547
20%	20	4	20	0,039	5,693

4,5 Dakika

konsantrasyon	gruplar	materyal	no	canlılık	%
0	0	0	0	2,445	103,646
0	0	0	0	2,081	88,215
0	0	0	0	2,483	105,256
0	0	0	0	2,177	92,285
0	0	0	0	2,207	93,557
0	0	0	0	2,166	91,819
0	0	0	0	2,2	93,260
0	0	0	0	2,361	100,085
0	0	0	0	2,388	101,229
0	0	0	0	2,727	115,600
0	0	0	0	2,406	101,992
0	0	0	0	2,668	113,099
1%	1	1	1	2,11	89,445
1%	1	1	1	2,341	99,237
1%	1	1	1	2,43	103,010
1%	1	1	1	2,343	99,322
1%	1	1	1	2,119	89,826
1%	1	1	1	2,217	93,981
1%	1	1	1	2,297	97,372
1%	1	1	1	3,213	136,202
1%	1	1	1	2,316	98,177
1%	1	1	1	2,221	94,150
1%	1	1	1	2,421	102,628
1%	1	1	1	2,348	99,534
2%	2	1	2	2,158	91,479
2%	2	1	2	2,827	119,839
2%	2	1	2	3,321	140,780
2%	2	1	2	3,492	148,029
2%	2	1	2	3,43	145,401
2%	2	1	2	3,514	148,961
2%	2	1	2	3,313	140,441
2%	2	1	2	3,066	129,970
2%	2	1	2	3,282	139,127
2%	2	1	2	2,421	102,628
2%	2	1	2	2,473	104,833
2%	2	1	2	2,322	98,432
5%	5	1	3	1,853	78,550
5%	5	1	3	2,251	95,422
5%	5	1	3	3,339	141,543
5%	5	1	3	3,152	133,616
5%	5	1	3	3,233	137,050
5%	5	1	3	3,404	144,298
5%	5	1	3	3,334	141,331
5%	5	1	3	3,131	132,726
5%	5	1	3	3,246	137,601

5%	5	1	3	2,317	98,220
5%	5	1	3	2,327	98,643
5%	5	1	3	2,009	85,163
10%	10	1	4	1,504	63,756
10%	10	1	4	2,017	85,502
10%	10	1	4	2,474	104,875
10%	10	1	4	2,683	113,735
10%	10	1	4	3,039	128,826
10%	10	1	4	2,637	111,785
10%	10	1	4	2,705	114,667
10%	10	1	4	2,519	106,783
10%	10	1	4	2,285	96,863
10%	10	1	4	2,268	96,142
10%	10	1	4	2,329	98,728
10%	10	1	4	1,977	83,807
20%	20	1	5	0,536	22,721
20%	20	1	5	1,04	44,086
20%	20	1	5	1,293	54,811
20%	20	1	5	0,924	39,169
20%	20	1	5	1,047	44,383
20%	20	1	5	0,91	38,576
20%	20	1	5	0,723	30,649
20%	20	1	5	0,711	30,140
20%	20	1	5	1,232	52,226
20%	20	1	5	0,96	40,695
20%	20	1	5	0,87	36,880
20%	20	1	5	0,865	36,668
0	0	0	0	1,385	89,068
0	0	0	0	1,572	101,093
0	0	0	0	1,601	102,958
0	0	0	0	1,345	86,495
0	0	0	0	1,486	95,563
0	0	0	0	1,846	118,714
0	0	0	0	1,444	92,862
0	0	0	0	1,508	96,977
0	0	0	0	1,313	84,437
0	0	0	0	1,267	81,479
0	0	0	0	1,82	117,042
0	0	0	0	2,067	132,926
1%	1	2	6	0,234	15,027
1%	1	2	6	0,279	17,921
1%	1	2	6	0,324	20,815
1%	1	2	6	0,330	21,200
1%	1	2	6	0,263	16,892
1%	1	2	6	0,291	18,692
1%	1	2	6	0,207	13,290
1%	1	2	6	0,222	14,255
1%	1	2	6	0,259	16,635
1%	1	2	6	0,212	13,612
1%	1	2	6	0,259	16,635
1%	1	2	6	0,327	21,008
2%	2	2	7	0,152	9,753
2%	2	2	7	0,324	20,815
2%	2	2	7	0,208	13,355
2%	2	2	7	0,195	12,519
2%	2	2	7	0,205	13,162
2%	2	2	7	0,199	12,776
2%	2	2	7	0,195	12,519
2%	2	2	7	0,264	16,956
2%	2	2	7	0,265	17,020
2%	2	2	7	0,267	17,149
2%	2	2	7	0,192	12,326
2%	2	2	7	0,189	12,133
5%	5	2	8	0,263	16,892
5%	5	2	8	0,371	23,837
5%	5	2	8	0,673	43,258
5%	5	2	8	0,446	28,660
5%	5	2	8	0,544	34,962
5%	5	2	8	0,442	28,403
5%	5	2	8	0,336	21,586
5%	5	2	8	0,415	26,667

5%	5	2	8	0,552	35,477
5%	5	2	8	0,490	31,490
5%	5	2	8	0,443	28,467
5%	5	2	8	0,396	25,445
10%	10	2	9	0,781	50,204
10%	10	2	9	0,761	48,917
10%	10	2	9	0,848	54,512
10%	10	2	9	0,868	55,798
10%	10	2	9	0,832	53,483
10%	10	2	9	0,890	57,213
10%	10	2	9	0,807	51,876
10%	10	2	9	0,816	52,454
10%	10	2	9	0,817	52,519
10%	10	2	9	0,784	50,397
10%	10	2	9	0,779	50,075
10%	10	2	9	0,732	47,053
20%	20	2	10	0,449	28,853
20%	20	2	10	0,526	33,805
20%	20	2	10	0,670	43,065
20%	20	2	10	0,573	36,827
20%	20	2	10	0,586	37,663
20%	20	2	10	0,598	38,435
20%	20	2	10	0,406	26,088
20%	20	2	10	0,599	38,499
20%	20	2	10	0,511	32,840
20%	20	2	10	0,549	35,284
20%	20	2	10	0,654	42,036
20%	20	2	10	0,634	40,750
0	0	0	0	0,644	93,4687954
0	0	0	0	0,732	106,240929
0	0	0	0	0,658	95,5007257
0	0	0	0	0,630	91,436865
0	0	0	0	0,644	93,4687954
0	0	0	0	0,625	90,7111756
0	0	0	0	0,830	120,464441
0	0	0	0	0,729	105,805515
0	0	0	0	0,741	107,54717
0	0	0	0	0,599	86,9375907
0	0	0	0	0,721	104,644412
0	0	0	0	0,709	102,902758
1%	1	3	11	0,821	119,1582
1%	1	3	11	0,778	112,917271
1%	1	3	11	0,801	116,255443
1%	1	3	11	0,865	125,544267
1%	1	3	11	0,776	112,626996
1%	1	3	11	0,77	111,756168
1%	1	3	11	0,749	108,708273
1%	1	3	11	0,697	101,161103
1%	1	3	11	0,782	113,497823
1%	1	3	11	0,734	106,531205
1%	1	3	11	0,736	106,82148
1%	1	3	11	0,712	103,338171
2%	2	3	12	0,555	80,5515239
2%	2	3	12	0,727	105,515239
2%	2	3	12	0,699	101,451379
2%	2	3	12	0,746	108,272859
2%	2	3	12	0,671	97,3875181
2%	2	3	12	0,618	89,6952104
2%	2	3	12	0,739	107,256894
2%	2	3	12	0,611	88,6792453
2%	2	3	12	0,632	91,7271408
2%	2	3	12	0,689	100
2%	2	3	12	0,628	91,1465893
2%	2	3	12	0,663	96,2264151
5%	5	3	13	0,58	84,179971
5%	5	3	13	0,747	108,417997
5%	5	3	13	0,874	126,850508
5%	5	3	13	0,829	120,319303
5%	5	3	13	0,845	122,641509
5%	5	3	13	0,787	114,223512
5%	5	3	13	0,748	108,563135

5%	5	3	13	0,677	98,2583454
5%	5	3	13	0,676	98,1132075
5%	5	3	13	0,613	88,969521
5%	5	3	13	0,643	93,3236575
5%	5	3	13	0,729	105,805515
10%	10	3	14	1,203	174,600871
10%	10	3	14	1,363	197,822932
10%	10	3	14	1,299	188,534107
10%	10	3	14	1,358	197,097242
10%	10	3	14	1,278	185,486212
10%	10	3	14	1,087	157,764877
10%	10	3	14	1,085	157,474601
10%	10	3	14	1,154	167,489115
10%	10	3	14	1,03	149,492017
10%	10	3	14	1,051	152,539913
10%	10	3	14	1,025	148,766328
10%	10	3	14	1,027	149,056604
20%	20	3	15	-1,173	-170,24673
20%	20	3	15	-0,885	-128,44702
20%	20	3	15	-0,865	-125,54427
20%	20	3	15	-0,83	-120,46444
20%	20	3	15	-0,865	-125,54427
20%	20	3	15	-0,874	-126,85051
20%	20	3	15	-0,994	-144,26705
20%	20	3	15	-1,021	-148,18578
20%	20	3	15	-1,203	-174,60087
20%	20	3	15	-0,822	-119,30334
20%	20	3	15	-1,029	-149,34688
20%	20	3	15	-1,211	-175,76197
0	0	0	0	0,655	101,393
0	0	0	0	0,66	102,167
0	0	0	0	0,61	94,427
0	0	0	0	0,656	101,548
0	0	0	0	0,642	99,381
0	0	0	0	0,637	98,607
0	0	0	0	0,702	108,669
0	0	0	0	0,642	99,381
0	0	0	0	0,698	108,050
0	0	0	0	0,62	95,975
0	0	0	0	0,609	94,272
0	0	0	0	0,626	96,904
1%	1	4	16	0,405	62,649
1%	1	4	16	0,409	63,268
1%	1	4	16	0,404	62,494
1%	1	4	16	0,422	65,281
1%	1	4	16	0,413	63,888
1%	1	4	16	0,421	65,126
1%	1	4	16	0,468	72,402
1%	1	4	16	0,438	67,758
1%	1	4	16	0,480	74,259
1%	1	4	16	0,432	66,829
1%	1	4	16	0,453	70,080
1%	1	4	16	0,436	67,448
2%	2	4	17	0,377	58,315
2%	2	4	17	0,448	69,306
2%	2	4	17	0,403	62,340
2%	2	4	17	0,462	71,473
2%	2	4	17	0,401	62,030
2%	2	4	17	0,466	72,092
2%	2	4	17	0,420	64,971
2%	2	4	17	0,432	66,829
2%	2	4	17	0,489	75,652
2%	2	4	17	0,432	66,829
2%	2	4	17	0,451	69,770
2%	2	4	17	0,478	73,950
5%	5	4	18	0,377	58,315
5%	5	4	18	0,486	75,188
5%	5	4	18	0,388	60,018
5%	5	4	18	0,547	84,631
5%	5	4	18	0,438	67,758
5%	5	4	18	0,433	66,984

5%	5	4	18	0,494	76,426
5%	5	4	18	0,685	105,993
5%	5	4	18	0,721	111,566
5%	5	4	18	0,709	109,708
5%	5	4	18	0,586	90,668
5%	5	4	18	0,570	88,191
10%	10	4	19	0,512	79,213
10%	10	4	19	0,481	74,414
10%	10	4	19	0,473	73,176
10%	10	4	19	0,677	104,755
10%	10	4	19	0,552	85,405
10%	10	4	19	0,515	79,677
10%	10	4	19	0,610	94,383
10%	10	4	19	0,757	117,138
10%	10	4	19	0,580	89,739
10%	10	4	19	0,812	125,652
10%	10	4	19	0,627	97,015
10%	10	4	19	0,708	109,553
20%	20	4	20	0,768	118,841
20%	20	4	20	0,772	119,460
20%	20	4	20	0,779	120,544
20%	20	4	20	1,026	158,779
20%	20	4	20	0,849	131,380
20%	20	4	20	0,792	122,556
20%	20	4	20	0,869	134,476
20%	20	4	20	1,084	167,758
20%	20	4	20	1,000	154,755
20%	20	4	20	1,125	174,104
20%	20	4	20	0,862	133,392
20%	20	4	20	0,857	132,618

Gerçek Zamanlı Hücre Analizi Ham Verileri

Curasept ADS %1

Time-Interval	M1-1	M1-2	M1-5	M1-10	M1-20	L929
00:00:00	0	0	0	0	0	0
00:00:21	-0,0004	0,0003	0,0018	0,0002	-0,0006	-0,001
01:06:19	0,0289	0,0275	0,027	0,0389	0,0388	0,0375
01:21:20	0,0962	0,1064	0,1124	0,1252	0,117	0,1432
01:36:21	0,2556	0,2644	0,2619	0,3027	0,2774	0,3196
01:51:23	0,4628	0,4592	0,4473	0,5073	0,4793	0,5056
02:06:24	0,646	0,638	0,6275	0,6922	0,6668	0,6683
02:21:25	0,7726	0,7626	0,7617	0,8124	0,7937	0,7748
02:36:26	0,8365	0,8298	0,8278	0,8679	0,8588	0,8325
02:51:29	0,87	0,8561	0,8615	0,8935	0,8886	0,8642
03:06:31	0,8908	0,8733	0,8751	0,9025	0,9017	0,8839
03:21:32	0,9027	0,8787	0,8918	0,9072	0,9064	0,8987
03:36:34	0,9144	0,8902	0,9058	0,9101	0,9133	0,9108
03:51:35	0,9214	0,9036	0,9215	0,9123	0,9178	0,9212
04:06:36	0,9262	0,9132	0,9366	0,9189	0,9302	0,9332
04:21:37	0,9319	0,9249	0,9464	0,9275	0,9388	0,9358
04:36:38	0,9414	0,9382	0,9588	0,936	0,9445	0,9458
04:51:40	0,9504	0,9479	0,9618	0,9446	0,9471	0,9555
05:06:41	0,9621	0,9598	0,9674	0,9565	0,9526	0,9641
05:21:42	0,9707	0,9673	0,9745	0,9677	0,962	0,9753
05:36:43	0,9842	0,9769	0,9777	0,9771	0,9741	0,9839
05:51:45	0,9928	0,9851	0,9911	0,9859	0,9866	0,9935

06:06:46	1	1	1	1	1	1
06:52:03	0,6824	0,4801	0,4916	0,4644	0,5377	0,3983
07:07:04	0,6171	0,3933	0,3893	0,3588	0,3754	0,4653
07:22:05	0,7956	0,4773	0,4293	0,4122	0,3483	0,579
07:37:06	0,9008	0,5233	0,4346	0,4122	0,3663	0,6422
07:52:08	0,9763	0,5488	0,4045	0,3514	0,389	0,6877
08:07:09	1,0249	0,5535	0,3467	0,3164	0,3985	0,72
08:22:10	1,0558	0,5309	0,2936	0,2984	0,4128	0,7418
08:37:11	1,0802	0,4966	0,2488	0,2965	0,4203	0,7599
08:52:13	1,1006	0,45	0,2167	0,2968	0,4282	0,7738
09:07:14	1,1216	0,4075	0,2008	0,303	0,4332	0,7887
09:22:15	1,1383	0,3698	0,1904	0,3052	0,4356	0,8048
09:37:16	1,1484	0,3409	0,1885	0,3081	0,4385	0,8193
09:52:17	1,1592	0,3179	0,1826	0,3083	0,4432	0,8357
10:07:17	1,1622	0,2983	0,1817	0,3129	0,4467	0,8598
10:22:18	1,1595	0,2855	0,1811	0,3145	0,4486	0,8754
10:37:19	1,1542	0,2732	0,1834	0,3185	0,4514	0,8935
10:52:20	1,1504	0,2636	0,1816	0,3153	0,4534	0,9123
11:07:20	1,1342	0,2579	0,1827	0,3186	0,4561	0,9274
11:22:21	1,1232	0,2503	0,1844	0,3182	0,4577	0,9469
11:37:22	1,1137	0,2444	0,1844	0,3191	0,4585	0,9656
11:52:23	1,1041	0,2405	0,186	0,3199	0,4606	0,9837
12:07:23	1,0892	0,2371	0,1859	0,3223	0,4619	1,0046
12:22:24	1,0768	0,2302	0,1865	0,3237	0,4631	1,0257
12:37:25	1,065	0,2289	0,1875	0,3212	0,4672	1,0459
12:52:26	1,0465	0,2249	0,1865	0,324	0,4672	1,0655
13:07:28	1,0346	0,2209	0,1864	0,3223	0,4703	1,0899
13:22:29	1,0219	0,2182	0,1888	0,3257	0,4687	1,1127
13:37:30	1,0069	0,2164	0,1881	0,324	0,4692	1,1316
13:52:31	0,9972	0,2122	0,1883	0,3248	0,4727	1,1536
14:07:33	0,9868	0,2108	0,1902	0,3262	0,4709	1,1797
14:22:34	0,9782	0,2074	0,1898	0,328	0,4753	1,1982
14:37:35	0,9687	0,2065	0,1871	0,3272	0,4757	1,2251
14:52:35	0,9575	0,2031	0,1916	0,3288	0,4748	1,2474
15:07:36	0,9518	0,2014	0,1912	0,3269	0,4776	1,2722
15:22:37	0,9425	0,202	0,1919	0,33	0,4799	1,2961
15:37:38	0,9401	0,1988	0,1933	0,3308	0,4767	1,3161
15:52:38	0,9357	0,1972	0,1916	0,33	0,4793	1,3384
16:07:39	0,9345	0,1969	0,1917	0,33	0,4817	1,3617
16:22:40	0,9288	0,1949	0,1953	0,3289	0,4795	1,3815
16:37:41	0,931	0,1941	0,1924	0,3307	0,4802	1,4021
16:52:44	0,9266	0,1935	0,1915	0,3306	0,4822	1,4196
17:07:46	0,9273	0,1937	0,1965	0,3294	0,4791	1,4339
17:22:47	0,9285	0,1932	0,1894	0,3303	0,4832	1,4527
17:37:48	0,9285	0,191	0,1918	0,331	0,4834	1,4667
17:52:49	0,9358	0,1913	0,1945	0,3299	0,4834	1,4831
18:07:51	0,9379	0,1895	0,1946	0,3325	0,4839	1,4964
18:22:52	0,9417	0,1904	0,1958	0,3307	0,4834	1,5069

18:37:53	0,9453	0,1884	0,1927	0,3305	0,4854	1,5216
18:52:54	0,9539	0,1886	0,1945	0,332	0,4856	1,5364
19:07:56	0,9622	0,1865	0,1967	0,329	0,4868	1,5464
19:22:57	0,969	0,1865	0,1948	0,3295	0,4868	1,5554
19:37:58	0,9806	0,1865	0,1972	0,3314	0,4905	1,5702
19:52:59	0,9926	0,185	0,1996	0,3302	0,4878	1,5795
20:07:59	1,0046	0,1857	0,1988	0,331	0,4889	1,5915
20:23:00	1,0162	0,1832	0,1984	0,3302	0,4869	1,6022
20:38:01	1,0296	0,1835	0,1969	0,3304	0,4911	1,6154
20:53:02	1,0384	0,1838	0,1993	0,3304	0,4898	1,6251
21:08:04	1,0509	0,1838	0,1977	0,3325	0,4853	1,6386
21:23:05	1,0588	0,1836	0,1992	0,3308	0,4885	1,6438
21:38:06	1,0705	0,1813	0,1979	0,33	0,4924	1,6532
21:53:07	1,0796	0,1814	0,1968	0,3312	0,4892	1,6581
22:08:09	1,0932	0,1819	0,1966	0,3316	0,4875	1,67
22:23:08	1,1042	0,1811	0,1999	0,3324	0,4909	1,6765
22:38:09	1,1168	0,1799	0,1996	0,3315	0,4905	1,6855
22:53:10	1,1273	0,1804	0,1976	0,3291	0,4923	1,7
23:08:11	1,1367	0,1808	0,1985	0,3306	0,4884	1,7142
23:23:12	1,1464	0,1813	0,1964	0,3317	0,4887	1,7221
23:38:12	1,155	0,1801	0,1993	0,3312	0,488	1,7333
23:53:13	1,1675	0,1783	0,1977	0,3319	0,4889	1,7404
24:08:14	1,1763	0,1807	0,1968	0,3326	0,4861	1,754
24:23:15	1,1855	0,1818	0,1968	0,3311	0,4877	1,7706
24:38:15	1,1929	0,178	0,1992	0,3326	0,4893	1,7841
24:53:16	1,1992	0,1791	0,1972	0,3326	0,4876	1,8014
25:08:17	1,2026	0,1797	0,1977	0,3328	0,4877	1,8137
25:23:18	1,2082	0,1768	0,1981	0,3288	0,4885	1,8235
25:38:20	1,2157	0,1791	0,1993	0,3323	0,4868	1,8371
25:53:21	1,2225	0,1757	0,196	0,3297	0,4882	1,8463
26:08:22	1,2313	0,1766	0,1965	0,3301	0,4883	1,8604
26:23:23	1,2385	0,1756	0,1964	0,3309	0,4859	1,8765
26:38:25	1,2472	0,1778	0,1977	0,3298	0,4869	1,8943
26:53:26	1,2522	0,1779	0,1988	0,3329	0,4838	1,9127
27:08:27	1,2574	0,177	0,1951	0,3321	0,4842	1,9334
27:23:28	1,2618	0,1757	0,1947	0,3318	0,4872	1,9458
27:38:28	1,2694	0,1761	0,1945	0,3325	0,4849	1,9633
27:53:29	1,2702	0,1758	0,1975	0,3311	0,4841	1,9789
28:08:30	1,2773	0,1742	0,1949	0,3296	0,4853	1,9933
28:23:31	1,2829	0,1754	0,1958	0,3315	0,4847	2,0085
28:38:33	1,2862	0,1747	0,1968	0,3284	0,4815	2,0252
28:53:34	1,2934	0,1732	0,1962	0,3302	0,482	2,0422
29:08:35	1,2929	0,1741	0,1992	0,3336	0,4826	2,0627
29:23:36	1,2987	0,1746	0,1988	0,3314	0,4812	2,0746
29:38:38	1,2992	0,1735	0,1971	0,3277	0,4827	2,0933
29:53:39	1,3018	0,1752	0,1963	0,3331	0,4812	2,1056
30:08:40	1,3083	0,1743	0,1995	0,3327	0,4827	2,1137
30:23:41	1,311	0,175	0,1984	0,3319	0,4833	2,1293

30:38:41	1,3126	0,1746	0,1955	0,3335	0,4772	2,1424
30:53:42	1,3169	0,1749	0,1985	0,3291	0,4798	2,159
31:08:43	1,3179	0,1718	0,1969	0,3309	0,4796	2,1768
31:23:43	1,3189	0,17	0,1971	0,3322	0,4788	2,1943
31:38:44	1,3222	0,1706	0,1968	0,3344	0,4797	2,2078
31:53:45	1,3267	0,1721	0,1991	0,3331	0,478	2,217
32:08:46	1,3321	0,1737	0,1985	0,3307	0,4798	2,231
32:23:48	1,3321	0,1708	0,1951	0,3306	0,4766	2,2421
32:38:49	1,3355	0,1737	0,1985	0,3312	0,4783	2,2563
32:53:50	1,3412	0,1733	0,1992	0,332	0,4767	2,2687
33:08:51	1,342	0,1701	0,1975	0,3301	0,4786	2,2766
33:23:52	1,3448	0,1711	0,1976	0,3302	0,4762	2,2865
33:38:54	1,3514	0,1721	0,1971	0,3313	0,4757	2,2985
33:53:55	1,3521	0,1691	0,1996	0,3317	0,4747	2,3066
34:08:56	1,3567	0,1688	0,199	0,3302	0,4749	2,3144
34:23:57	1,3572	0,1727	0,1994	0,3318	0,477	2,3267
34:38:57	1,3651	0,1697	0,1958	0,329	0,4737	2,3346
34:53:58	1,3646	0,1721	0,2015	0,3317	0,4734	2,3442
35:08:59	1,367	0,1727	0,1985	0,3317	0,4743	2,3592
35:24:00	1,3723	0,1697	0,1956	0,331	0,4697	2,3682
35:39:02	1,3732	0,1694	0,1963	0,3287	0,4706	2,3749
35:54:03	1,3748	0,1701	0,202	0,3315	0,4723	2,3867
36:09:04	1,3774	0,1678	0,1985	0,3307	0,4706	2,3946
36:24:05	1,3807	0,1721	0,1994	0,3318	0,4718	2,4083
36:39:05	1,3851	0,1684	0,1977	0,3322	0,468	2,4167
36:54:06	1,3856	0,1715	0,1996	0,3333	0,4716	2,4269
37:09:07	1,3882	0,1701	0,1992	0,3316	0,4706	2,4347
37:24:08	1,3955	0,1713	0,2001	0,3299	0,4703	2,4453
37:39:11	1,3973	0,1675	0,2002	0,3316	0,4688	2,4604
37:54:13	1,402	0,1697	0,1983	0,3289	0,467	2,4754
38:09:14	1,4055	0,1677	0,1982	0,332	0,4666	2,4834
38:24:15	1,4058	0,1685	0,198	0,3268	0,4673	2,4913
38:39:16	1,4074	0,1707	0,1986	0,3291	0,4664	2,5048
38:54:18	1,4143	0,1668	0,1995	0,3315	0,4639	2,5179
39:09:19	1,4193	0,1694	0,2001	0,331	0,4667	2,5281
39:24:18	1,4258	0,1699	0,2002	0,3289	0,4669	2,5337
39:39:19	1,431	0,1684	0,1994	0,3287	0,4649	2,5441
39:54:19	1,4352	0,1674	0,1996	0,3305	0,4645	2,5591
40:09:20	1,4389	0,1688	0,2002	0,3274	0,4646	2,5681
40:24:21	1,4467	0,1713	0,2021	0,329	0,4643	2,579
40:39:22	1,4469	0,1677	0,2017	0,3244	0,463	2,5898
40:54:24	1,45	0,1687	0,2006	0,3288	0,4637	2,5992
41:09:25	1,452	0,1671	0,1989	0,3286	0,4599	2,609
41:24:26	1,4541	0,1681	0,1997	0,3284	0,4645	2,6193
41:39:27	1,4592	0,1679	0,2022	0,3295	0,4623	2,6322
41:54:29	1,4624	0,1687	0,201	0,3258	0,4615	2,6396
42:09:30	1,4673	0,1676	0,1988	0,3252	0,4611	2,6507
42:24:31	1,469	0,168	0,1968	0,3273	0,4588	2,6581

42:39:32	1,4735	0,1682	0,1993	0,3274	0,4631	2,6657
42:54:32	1,4743	0,1684	0,1998	0,3271	0,4604	2,6693
43:09:33	1,4775	0,1647	0,1974	0,3279	0,4603	2,6791
43:24:34	1,479	0,1666	0,2	0,3235	0,4613	2,689
43:39:35	1,4828	0,1649	0,2012	0,325	0,4579	2,696
43:54:35	1,4788	0,1647	0,1998	0,3233	0,4613	2,7039
44:09:36	1,477	0,1664	0,1991	0,3253	0,4588	2,7105
44:24:37	1,4832	0,1669	0,2017	0,3236	0,4597	2,7181
44:39:38	1,4808	0,1666	0,2004	0,3239	0,4581	2,727
44:54:40	1,4863	0,1653	0,1986	0,3218	0,4557	2,7342
45:09:41	1,4884	0,1642	0,2005	0,3255	0,4571	2,7398
45:24:42	1,4935	0,1633	0,1997	0,324	0,457	2,746
45:39:43	1,4955	0,1629	0,1999	0,3263	0,4579	2,7511
45:54:46	1,504	0,1627	0,2015	0,3254	0,4564	2,7568
46:09:46	1,5009	0,1646	0,2001	0,3271	0,4545	2,7592
46:24:47	1,505	0,1654	0,2019	0,3215	0,4567	2,7621
46:39:48	1,5084	0,1662	0,2004	0,3253	0,4568	2,7703
46:54:48	1,5105	0,1666	0,1995	0,3233	0,4539	2,7754
47:09:49	1,5143	0,1639	0,2006	0,3251	0,4536	2,784
47:24:50	1,5159	0,1643	0,1992	0,3238	0,4526	2,7882
47:39:51	1,5233	0,1628	0,2031	0,3244	0,4545	2,7976
47:54:51	1,5233	0,1634	0,1997	0,3237	0,451	2,804
48:09:52	1,5196	0,162	0,2009	0,3249	0,4491	2,806
48:24:53	1,5232	0,1636	0,2024	0,3255	0,4535	2,8101
48:39:54	1,5245	0,163	0,1999	0,3255	0,4539	2,819
48:54:56	1,5266	0,1615	0,2013	0,3245	0,4542	2,8218
49:09:57	1,5267	0,1616	0,2008	0,3258	0,4517	2,8231
49:24:58	1,5325	0,1641	0,1988	0,3223	0,4518	2,8257
49:39:59	1,5345	0,1626	0,1994	0,3254	0,451	2,8316
49:55:01	1,5371	0,1619	0,1987	0,3252	0,4513	2,8399
50:10:02	1,5396	0,1624	0,2002	0,325	0,4504	2,8431
50:25:03	1,5437	0,162	0,2	0,3254	0,4498	2,8467
50:40:04	1,5455	0,1636	0,1985	0,3213	0,4498	2,8498
50:55:06	1,5455	0,164	0,1987	0,3218	0,4492	2,8575
51:10:07	1,5459	0,1616	0,2	0,3248	0,4486	2,8635
51:25:08	1,5458	0,1596	0,2005	0,3225	0,4466	2,8687
51:40:09	1,5495	0,1626	0,1967	0,3222	0,4457	2,8709
51:55:10	1,5545	0,1647	0,1987	0,3236	0,4478	2,8731
52:10:12	1,548	0,162	0,1989	0,3201	0,4472	2,8798
52:25:13	1,5476	0,1613	0,1993	0,3237	0,4465	2,8852
52:40:14	1,55	0,1614	0,2023	0,3231	0,4471	2,8875
52:55:15	1,5509	0,1638	0,199	0,3215	0,4485	2,8882
53:10:17	1,5514	0,1599	0,2003	0,3227	0,4467	2,8942
53:25:18	1,5553	0,1627	0,1993	0,319	0,4483	2,8982
53:40:19	1,5525	0,1624	0,1998	0,3234	0,445	2,9041
53:55:20	1,5571	0,1634	0,1999	0,3233	0,4468	2,9087
54:10:20	1,5569	0,162	0,1972	0,321	0,445	2,9149
54:25:21	1,5591	0,1614	0,1994	0,3223	0,4465	2,9214

54:40:22	1,5587	0,1611	0,2002	0,3226	0,4439	2,9193
54:55:23	1,5609	0,1606	0,2	0,3212	0,4468	2,9206
55:10:24	1,5561	0,1598	0,2006	0,3213	0,4452	2,928
55:25:26	1,5603	0,1611	0,197	0,3243	0,4449	2,9308
55:40:27	1,5558	0,158	0,2004	0,3231	0,4454	2,9315
55:55:28	1,5571	0,1598	0,1994	0,3225	0,4408	2,9316
56:10:29	1,5565	0,1574	0,1986	0,3215	0,441	2,9361
56:25:31	1,558	0,1587	0,1999	0,3231	0,4443	2,9458
56:40:32	1,5655	0,1592	0,1959	0,3195	0,4418	2,948
56:55:33	1,5632	0,1593	0,1992	0,32	0,4432	2,9513
57:10:34	1,568	0,1575	0,1997	0,3237	0,4434	2,9533
57:25:34	1,5683	0,1589	0,196	0,321	0,4409	2,9573
57:40:35	1,5729	0,1591	0,1965	0,3243	0,4407	2,9552
57:55:36	1,567	0,1576	0,198	0,3214	0,4435	2,961
58:10:38	1,5651	0,158	0,1997	0,3228	0,4397	2,9615
58:25:39	1,5635	0,1585	0,1976	0,3205	0,4387	2,964
58:40:40	1,566	0,1588	0,1973	0,3179	0,4402	2,9704
58:55:41	1,5657	0,1593	0,1973	0,3195	0,4436	2,9676
59:10:41	1,5691	0,1568	0,197	0,3193	0,4412	2,9724
59:25:42	1,57	0,1557	0,1976	0,3216	0,4379	2,9776
59:40:43	1,5681	0,1566	0,197	0,3205	0,4399	2,9837
59:55:44	1,5747	0,1574	0,1966	0,3192	0,4404	2,9905
60:10:45	1,5726	0,1554	0,1999	0,3207	0,4399	2,9893
60:25:45	1,5753	0,1584	0,1977	0,319	0,437	2,9923
60:40:46	1,5782	0,1563	0,1959	0,3188	0,4397	2,9938
60:55:47	1,5742	0,1551	0,1985	0,3203	0,4387	2,9978
61:10:48	1,5762	0,1565	0,1954	0,3188	0,4407	2,9985
61:25:50	1,5769	0,1546	0,1977	0,3186	0,4381	2,9982
61:40:51	1,5822	0,1552	0,1952	0,3187	0,4336	3,0042
61:55:52	1,5814	0,1575	0,198	0,3208	0,4367	3,0041
62:10:53	1,5784	0,1564	0,1974	0,3173	0,4378	3,0097
62:25:55	1,5813	0,1555	0,1942	0,3172	0,4359	3,0101
62:40:56	1,5797	0,1554	0,1959	0,3222	0,4357	3,0142
62:55:57	1,5751	0,1531	0,1956	0,3184	0,4366	3,0165
63:10:58	1,5747	0,1546	0,1942	0,3185	0,4338	3,0188
63:26:01	1,5725	0,154	0,1929	0,3158	0,4366	3,0222
63:41:01	1,5746	0,1564	0,1941	0,3172	0,4363	3,0264
63:56:02	1,5764	0,1522	0,1942	0,3163	0,4328	3,0322
64:11:03	1,5745	0,1531	0,194	0,3186	0,4356	3,0321
64:26:03	1,5769	0,1532	0,1942	0,3193	0,4331	3,0325
64:41:04	1,5793	0,1501	0,1938	0,3172	0,4352	3,0339
64:56:05	1,5811	0,1521	0,1946	0,318	0,435	3,0399
65:11:06	1,5831	0,1525	0,1921	0,3179	0,4358	3,0428
65:26:07	1,5867	0,149	0,1929	0,3176	0,4351	3,0481
65:41:09	1,5859	0,1496	0,194	0,3157	0,4326	3,045
65:56:10	1,585	0,1525	0,1908	0,3151	0,4329	3,0523
66:11:11	1,5824	0,1527	0,1892	0,3143	0,4343	3,0542
66:26:11	1,5854	0,1518	0,1889	0,3143	0,4327	3,0591

66:41:12	1,584	0,1497	0,191	0,3184	0,4319	3,0622
66:56:13	1,5811	0,151	0,19	0,3146	0,4306	3,0661
67:11:14	1,5799	0,1474	0,1909	0,3152	0,4316	3,0673
67:26:15	1,5819	0,1488	0,192	0,3168	0,4337	3,075
67:41:15	1,5731	0,1512	0,1868	0,316	0,4325	3,0813
67:56:16	1,5743	0,15	0,1909	0,3142	0,4308	3,0822
68:11:17	1,5745	0,1484	0,1904	0,3154	0,4317	3,084
68:26:18	1,5749	0,1478	0,1927	0,3131	0,4317	3,0878
68:41:20	1,5765	0,1491	0,1913	0,3147	0,4312	3,0946
68:56:21	1,5773	0,149	0,1889	0,3129	0,431	3,0945
69:11:22	1,5775	0,1478	0,1892	0,3138	0,4293	3,1007
69:26:23	1,5769	0,1478	0,1894	0,3123	0,4315	3,1006
69:41:23	1,5786	0,1471	0,1876	0,3148	0,4294	3,1072
69:56:24	1,576	0,1458	0,1888	0,3106	0,4292	3,1113
70:11:25	1,5769	0,1448	0,1906	0,3107	0,4292	3,1112
70:26:26	1,5806	0,1465	0,1877	0,3124	0,429	3,1179
70:41:26	1,5774	0,1472	0,1896	0,3139	0,4265	3,1223
70:56:27	1,578	0,1462	0,1878	0,3125	0,4306	3,1255
71:11:28	1,5767	0,1446	0,1876	0,314	0,4282	3,1268
71:26:29	1,5757	0,144	0,1875	0,3114	0,4273	3,1318
71:41:31	1,5708	0,1432	0,1883	0,3137	0,4256	3,1359
71:56:32	1,5675	0,1444	0,1878	0,3126	0,426	3,1391
72:11:33	1,5673	0,1422	0,1884	0,3109	0,4277	3,1424
72:26:34	1,5647	0,1433	0,188	0,3114	0,4272	3,1474
72:41:36	1,5676	0,1423	0,1863	0,3133	0,4253	3,1514
72:56:37	1,5654	0,1419	0,1859	0,3123	0,4255	3,1541
73:11:38	1,5646	0,1422	0,1862	0,3095	0,4262	3,1552
73:26:39	1,5658	0,142	0,1857	0,3101	0,4261	3,1597
73:41:41	1,5634	0,1404	0,1878	0,3077	0,4229	3,1657
73:56:42	1,5642	0,1397	0,1869	0,3101	0,4241	3,1717
74:11:43	1,5656	0,1404	0,1865	0,3082	0,424	3,1799
74:26:44	1,5679	0,1415	0,1849	0,3113	0,4223	3,1845
74:41:44	1,5654	0,1395	0,1856	0,3102	0,4234	3,1838
74:56:45	1,5633	0,1389	0,1845	0,3105	0,4233	3,1868
75:11:46	1,5654	0,139	0,1841	0,3116	0,4243	3,1915
75:26:47	1,5629	0,1394	0,1865	0,3094	0,4247	3,1933
75:41:47	1,5589	0,1387	0,187	0,3066	0,4221	3,1984
75:56:48	1,5582	0,1382	0,1844	0,3093	0,422	3,2008
76:11:49	1,5542	0,138	0,1839	0,3087	0,4242	3,2087
76:26:50	1,5498	0,1374	0,1856	0,3104	0,4209	3,2126
76:41:50	1,5487	0,1367	0,1852	0,3066	0,4231	3,2166
76:56:51	1,5453	0,1369	0,1834	0,3093	0,4225	3,2206
77:11:52	1,5459	0,1376	0,1828	0,3097	0,4214	3,224
77:26:52	1,5443	0,1356	0,1837	0,3099	0,4201	3,2294
77:41:53	1,5445	0,1362	0,1842	0,3058	0,4216	3,2306
77:56:54	1,5448	0,135	0,1832	0,3061	0,4216	3,2354
78:11:55	1,541	0,135	0,1843	0,3068	0,418	3,2399
78:26:57	1,541	0,1345	0,183	0,3062	0,421	3,242

78:41:58	1,5419	0,1339	0,1838	0,3078	0,4219	3,2423
78:56:59	1,5348	0,133	0,1836	0,3086	0,4196	3,2485
79:11:59	1,5338	0,1335	0,183	0,307	0,4174	3,2498
79:27:00	1,5284	0,1324	0,1816	0,3072	0,4174	3,255
79:42:01	1,5288	0,1324	0,1804	0,3063	0,4204	3,2585
79:57:02	1,5268	0,1316	0,1829	0,3039	0,4189	3,2607
80:12:05	1,5213	0,1312	0,1809	0,3075	0,4172	3,266
80:27:07	1,5195	0,1309	0,1835	0,3048	0,4174	3,2679
80:42:08	1,5178	0,1301	0,1802	0,3074	0,4189	3,2742
80:57:09	1,5134	0,1314	0,1826	0,3042	0,4153	3,2751
81:12:10	1,5184	0,1287	0,1824	0,3037	0,4185	3,2777
81:27:10	1,5135	0,129	0,1815	0,3048	0,4168	3,2831
81:42:11	1,5132	0,1278	0,182	0,3029	0,4166	3,2849
81:57:12	1,5085	0,1284	0,1791	0,3067	0,4176	3,2872
82:12:13	1,5059	0,1277	0,1804	0,304	0,4156	3,2921
82:27:13	1,5051	0,1279	0,1845	0,3021	0,4159	3,2976
82:42:14	1,5069	0,1265	0,1826	0,3052	0,4159	3,3004
82:57:15	1,5027	0,1262	0,1796	0,3059	0,4174	3,3082
83:12:16	1,5	0,1261	0,1796	0,3024	0,4149	3,3119
83:27:16	1,499	0,1276	0,1796	0,3048	0,4152	3,3184
83:42:17	1,499	0,1267	0,1831	0,3026	0,4154	3,3179
83:57:18	1,4952	0,1255	0,1801	0,3039	0,417	3,3198
84:12:19	1,4912	0,125	0,1828	0,3019	0,4159	3,3201
84:27:19	1,4911	0,1259	0,1831	0,3018	0,4122	3,3261
84:42:20	1,4872	0,1234	0,1799	0,3023	0,4131	3,331
84:57:21	1,4847	0,1249	0,1796	0,3023	0,4146	3,3326
85:12:22	1,4824	0,1232	0,1789	0,3047	0,4125	3,3385
85:27:25	1,4774	0,1242	0,1795	0,2992	0,4122	3,3411
85:42:27	1,4798	0,1231	0,1789	0,3022	0,4128	3,3453
85:57:28	1,4746	0,1218	0,1823	0,3006	0,4126	3,3494
86:12:29	1,4699	0,1228	0,1792	0,3001	0,4122	3,351
86:27:30	1,4671	0,1214	0,1783	0,3016	0,4118	3,3585
86:42:32	1,4623	0,1215	0,179	0,301	0,4116	3,3582
86:57:33	1,4602	0,1215	0,1798	0,3002	0,4119	3,3641
87:12:34	1,4579	0,12	0,1795	0,2999	0,41	3,3713
87:27:35	1,4556	0,1198	0,1806	0,2986	0,4111	3,3745
87:42:35	1,4522	0,1187	0,178	0,3005	0,4106	3,3772
87:57:36	1,4466	0,1185	0,1779	0,3	0,4081	3,3791
88:12:37	1,4426	0,1187	0,1764	0,2968	0,4088	3,3839
88:27:38	1,4452	0,1185	0,1785	0,2962	0,4096	3,3873
88:42:38	1,4379	0,1172	0,1787	0,2972	0,4097	3,3938
88:57:39	1,4349	0,1179	0,1763	0,2995	0,4081	3,3969
89:12:40	1,4303	0,1171	0,1781	0,297	0,4101	3,4004
89:27:41	1,4292	0,1176	0,1739	0,2985	0,4067	3,404
89:42:43	1,4258	0,1159	0,1752	0,2964	0,4069	3,406
89:57:44	1,4271	0,1157	0,1768	0,2955	0,4067	3,4079
90:12:45	1,4212	0,1163	0,1771	0,2954	0,4065	3,4133
90:27:46	1,4217	0,1152	0,1745	0,297	0,4061	3,4154

90:42:48	1,4156	0,1157	0,1765	0,2944	0,4081	3,4176
90:57:49	1,4147	0,1143	0,177	0,2964	0,408	3,4198
91:12:50	1,4123	0,1143	0,1761	0,2923	0,4053	3,4248
91:27:51	1,4088	0,1128	0,1748	0,2938	0,4053	3,4264
91:42:54	1,4076	0,1129	0,175	0,2953	0,4051	3,4332
91:57:56	1,4046	0,1129	0,1764	0,2952	0,4059	3,4363
92:12:57	1,4006	0,1132	0,1735	0,2954	0,4047	3,4404
92:27:58	1,3965	0,1128	0,1756	0,2923	0,4056	3,4422
92:42:58	1,3937	0,1131	0,1741	0,294	0,4035	3,4433
92:57:59	1,3907	0,1126	0,1725	0,2951	0,4044	3,4465
93:13:00	1,3891	0,1127	0,1738	0,2928	0,4045	3,4477
93:28:01	1,3872	0,1095	0,1752	0,2941	0,4047	3,4507
93:43:03	1,3822	0,1117	0,1738	0,2926	0,4039	3,4549
93:58:04	1,3834	0,1093	0,1733	0,2907	0,4005	3,4558
94:13:05	1,3799	0,109	0,1726	0,2915	0,4028	3,4579
94:28:06	1,3783	0,1106	0,1727	0,2901	0,4035	3,4606
94:43:06	1,375	0,1085	0,1726	0,2921	0,4016	3,4648
94:58:07	1,3732	0,1078	0,1733	0,2909	0,4014	3,4679
95:13:08	1,3723	0,1088	0,1734	0,2902	0,3998	3,4686
95:28:09	1,3707	0,1072	0,1741	0,2898	0,3998	3,4694
95:43:09	1,3676	0,1086	0,1702	0,2923	0,4012	3,474
95:58:10	1,3655	0,1061	0,1735	0,2889	0,4005	3,4747
96:13:11	1,3627	0,1051	0,1731	0,2895	0,4003	3,4786
96:28:12	1,3618	0,1073	0,1729	0,2895	0,4003	3,4781
96:43:13	1,3582	0,1053	0,172	0,2902	0,3972	3,4787
96:58:15	1,358	0,1055	0,174	0,2878	0,4003	3,4818
97:13:16	1,3565	0,1054	0,1719	0,2911	0,3981	3,4835
97:28:17	1,3556	0,1041	0,171	0,2887	0,3984	3,4812
97:43:18	1,3507	0,1047	0,1704	0,2865	0,3982	3,484
97:58:20	1,3521	0,1034	0,1729	0,288	0,3969	3,4827
98:13:21	1,3466	0,1051	0,1685	0,2873	0,398	3,4865
98:28:22	1,3435	0,1049	0,1696	0,2862	0,3969	3,4911
98:43:23	1,3429	0,1025	0,1716	0,2836	0,3974	3,4911
98:58:25	1,34	0,1033	0,1694	0,2862	0,3961	3,4919
99:13:26	1,339	0,1028	0,1697	0,2882	0,3938	3,493
99:28:27	1,3367	0,1034	0,171	0,2854	0,3948	3,4972
99:43:28	1,3358	0,1021	0,1689	0,2858	0,3932	3,499
99:58:30	1,3334	0,1019	0,1696	0,2865	0,3969	3,5025
100:13:31	1,3363	0,1014	0,1701	0,287	0,3949	3,5029
100:28:32	1,3337	0,1009	0,1715	0,2822	0,3937	3,5
100:43:33	1,3329	0,1004	0,1681	0,285	0,3938	3,5009
100:58:33	1,3301	0,1013	0,1695	0,2829	0,3947	3,4985
101:13:34	1,3259	0,1008	0,1685	0,2833	0,3928	3,4952
101:28:35	1,3257	0,1005	0,1708	0,284	0,3928	3,4967
101:43:36	1,324	0,0994	0,1688	0,2817	0,3902	3,4942
101:58:36	1,3211	0,0996	0,17	0,2825	0,3928	3,4909
102:13:37	1,3206	0,0971	0,1685	0,2836	0,3932	3,4907
102:28:38	1,3172	0,0976	0,1694	0,2822	0,3925	3,4897

102:43:39	1,3144	0,0972	0,166	0,2858	0,3931	3,4897
102:58:39	1,3098	0,0989	0,1663	0,281	0,3914	3,4898
103:13:40	1,311	0,0981	0,1702	0,2789	0,3908	3,4876
103:28:41	1,3077	0,0985	0,1699	0,2805	0,3904	3,4865
103:43:42	1,3075	0,0969	0,17	0,2796	0,3905	3,4872
103:58:42	1,3055	0,0971	0,1672	0,281	0,3924	3,4847
104:13:43	1,3072	0,0959	0,1695	0,2799	0,3905	3,4811
104:28:44	1,3051	0,0948	0,1661	0,2824	0,3902	3,4773
104:43:45	1,3002	0,0962	0,1679	0,2779	0,3888	3,4764
104:58:47	1,3012	0,0956	0,1701	0,2791	0,389	3,4767
105:13:48	1,3015	0,0945	0,1672	0,2804	0,3903	3,4679
105:28:49	1,2974	0,095	0,1664	0,2781	0,3882	3,465
105:43:49	1,2977	0,0934	0,166	0,2786	0,3886	3,4666
105:58:50	1,2963	0,094	0,167	0,2779	0,3877	3,4632
106:13:51	1,2947	0,0947	0,1678	0,2775	0,3877	3,461
106:28:52	1,2938	0,0952	0,1662	0,2764	0,387	3,4573
106:43:52	1,2939	0,0929	0,165	0,2793	0,3878	3,4538
106:58:53	1,2933	0,092	0,1675	0,2783	0,3857	3,4514
107:13:54	1,2901	0,0913	0,1663	0,2755	0,3875	3,4453
107:28:55	1,2879	0,0912	0,167	0,2747	0,3853	3,4439
107:43:56	1,2847	0,0916	0,166	0,2759	0,386	3,4441
107:58:58	1,2859	0,0917	0,1656	0,2756	0,3858	3,4407
108:13:59	1,2875	0,0917	0,1661	0,2767	0,3834	3,4394
108:29:00	1,2857	0,0922	0,166	0,2757	0,3845	3,4338
108:44:01	1,2833	0,0906	0,1648	0,2766	0,3829	3,4297
108:59:03	1,2842	0,091	0,1644	0,2752	0,3822	3,4272
109:14:04	1,2829	0,0902	0,1633	0,2772	0,3841	3,4255
109:29:05	1,2844	0,0892	0,166	0,2754	0,3847	3,4219
109:44:06	1,281	0,0912	0,166	0,2737	0,3843	3,4215
109:59:06	1,2799	0,0894	0,1645	0,2743	0,3821	3,4184
110:14:07	1,2788	0,0903	0,1649	0,2753	0,3807	3,4149
110:29:08	1,278	0,0904	0,1643	0,2745	0,3817	3,4118
110:44:09	1,2781	0,0876	0,1654	0,2754	0,3816	3,4052
110:59:09	1,2777	0,0877	0,1626	0,2748	0,3798	3,4005
111:14:10	1,2781	0,089	0,1646	0,2707	0,3804	3,3949
111:29:11	1,2772	0,0885	0,1633	0,2734	0,3803	3,3934
111:44:12	1,2771	0,0868	0,164	0,2709	0,3813	3,3903
111:59:14	1,278	0,0856	0,1619	0,271	0,3818	3,3861
112:14:15	1,2766	0,0869	0,1619	0,2721	0,3786	3,3826
112:29:16	1,2765	0,0857	0,1654	0,2697	0,3795	3,3787
112:44:17	1,273	0,087	0,1617	0,2731	0,3775	3,376
112:59:17	1,2713	0,0847	0,1642	0,2713	0,3788	3,3724
113:14:18	1,271	0,0843	0,1647	0,2707	0,3811	3,3682
113:29:19	1,2693	0,0839	0,1602	0,27	0,378	3,3651
113:44:20	1,2666	0,0856	0,1627	0,271	0,3763	3,3598
113:59:20	1,2651	0,0828	0,1637	0,2681	0,3781	3,3514
114:14:21	1,2651	0,0852	0,1634	0,2686	0,3786	3,3506
114:29:22	1,2667	0,0839	0,1641	0,2666	0,3776	3,3463

114:44:23	1,2665	0,083	0,1614	0,2694	0,3767	3,3424
114:59:23	1,2642	0,0851	0,1622	0,2702	0,3766	3,3377
115:14:24	1,2656	0,0814	0,1641	0,2665	0,3761	3,339
115:29:25	1,2665	0,0826	0,1605	0,266	0,375	3,3333
115:44:26	1,2653	0,0816	0,1647	0,2675	0,3773	3,3263
115:59:26	1,2629	0,0827	0,1635	0,2662	0,3763	3,325
116:14:27	1,2635	0,0821	0,1622	0,2679	0,3747	3,3167
116:29:28	1,2609	0,0823	0,161	0,2668	0,3738	3,3153
116:44:29	1,2599	0,0826	0,1601	0,2647	0,3753	3,3118
116:59:29	1,2573	0,0802	0,1637	0,2649	0,3735	3,307
117:14:30	1,2572	0,0807	0,1623	0,2664	0,3742	3,299
117:29:31	1,2549	0,0793	0,1631	0,2642	0,3743	3,2969
117:44:32	1,2579	0,0804	0,1624	0,2658	0,3729	3,2882
117:59:34	1,2554	0,0799	0,1603	0,2653	0,3727	3,2886
118:14:35	1,2531	0,0804	0,1622	0,2624	0,3712	3,286
118:29:36	1,2575	0,0788	0,1615	0,2632	0,3744	3,2826
118:44:37	1,2529	0,078	0,1599	0,2627	0,3711	3,2778
118:59:39	1,2527	0,0785	0,1594	0,2615	0,3719	3,2734
119:14:40	1,2512	0,0796	0,1607	0,2625	0,3688	3,2688
119:29:41	1,252	0,0779	0,1619	0,2612	0,3701	3,261
119:44:42	1,2518	0,0791	0,1618	0,2625	0,3698	3,2579
119:59:43	1,2475	0,0788	0,1612	0,2598	0,3696	3,2562
120:14:43	1,2488	0,0761	0,1609	0,2616	0,3693	3,2506
120:29:44	1,2461	0,0772	0,1592	0,2611	0,3683	3,25
120:44:45	1,2432	0,0773	0,1606	0,2604	0,3683	3,2464
120:59:46	1,2457	0,0748	0,1583	0,2595	0,3695	3,2435
121:14:48	1,2407	0,0749	0,1597	0,2593	0,3674	3,2403
121:29:49	1,239	0,0765	0,1576	0,2603	0,3674	3,2384
121:44:50	1,2385	0,0749	0,1612	0,2588	0,3686	3,2366
121:59:51	1,2403	0,0746	0,1598	0,2594	0,3676	3,2314
122:14:53	1,2378	0,075	0,1605	0,2587	0,366	3,2349
122:29:54	1,236	0,0745	0,1602	0,2593	0,3683	3,23
122:44:55	1,2367	0,0738	0,1593	0,2576	0,3658	3,2293
122:59:58	1,2344	0,0737	0,1585	0,258	0,3675	3,2275
123:15:00	1,2312	0,0743	0,1609	0,2564	0,3662	3,2262
123:30:01	1,2303	0,0738	0,1603	0,256	0,366	3,2266
123:45:02	1,2287	0,0729	0,1595	0,2553	0,3653	3,2238
124:00:03	1,2259	0,0716	0,1585	0,2573	0,3642	3,2251
124:15:03	1,2238	0,0744	0,1607	0,2566	0,3658	3,2203
124:30:04	1,2207	0,0742	0,1594	0,2554	0,3623	3,2197
124:45:05	1,218	0,0735	0,1588	0,2557	0,3617	3,2182
125:00:06	1,217	0,073	0,1594	0,2538	0,3638	3,2165
125:15:08	1,2175	0,0698	0,1591	0,256	0,3638	3,2156
125:30:09	1,2143	0,0717	0,1585	0,2526	0,3618	3,211
125:45:10	1,2119	0,0737	0,1605	0,2533	0,3628	3,2072
126:00:11	1,2085	0,0702	0,1572	0,2544	0,3633	3,209
126:15:13	1,2069	0,0711	0,1575	0,2524	0,3597	3,2073
126:30:14	1,2068	0,0707	0,1619	0,2516	0,3622	3,2062

126:45:15	1,2057	0,0701	0,1586	0,2525	0,3613	3,2025
127:00:16	1,2025	0,0708	0,1607	0,2524	0,3609	3,2009
127:15:16	1,2036	0,0715	0,1585	0,2536	0,3589	3,2015
127:30:17	1,2001	0,0702	0,1594	0,2496	0,3605	3,1999
127:45:18	1,1983	0,0716	0,1599	0,2516	0,3605	3,2004
128:00:19	1,1956	0,0695	0,1574	0,2544	0,3599	3,2005
128:15:21	1,191	0,0678	0,1574	0,2498	0,3583	3,2
128:30:22	1,1893	0,0667	0,1557	0,2503	0,3572	3,2023
128:45:23	1,1895	0,0708	0,1581	0,2505	0,358	3,2002
129:00:24	1,1859	0,0684	0,1577	0,2523	0,3581	3,2012
129:15:24	1,1827	0,0694	0,1564	0,2509	0,3573	3,2027
129:30:25	1,1804	0,0683	0,1582	0,2507	0,3566	3,1999
129:45:26	1,1797	0,0679	0,1588	0,2505	0,3572	3,2039
130:00:27	1,1743	0,0679	0,1559	0,2521	0,3556	3,1998
130:15:28	1,171	0,0679	0,1585	0,2498	0,3568	3,1998
130:30:30	1,1678	0,0678	0,1593	0,2471	0,3574	3,1992
130:45:31	1,1665	0,0661	0,1551	0,2492	0,3561	3,1997
131:00:32	1,1614	0,0649	0,1547	0,2485	0,3556	3,2028
131:15:33	1,1564	0,0657	0,1544	0,2498	0,3544	3,2012
131:30:33	1,1526	0,0661	0,1578	0,2467	0,3548	3,198
131:45:34	1,1472	0,0664	0,1553	0,2474	0,3533	3,1991
132:00:35	1,1417	0,0642	0,1563	0,2462	0,352	3,1948
132:15:36	1,1388	0,067	0,1566	0,2474	0,3541	3,1922
132:30:36	1,1364	0,0644	0,156	0,2429	0,3535	3,1916
132:45:37	1,1307	0,0639	0,1544	0,2462	0,3527	3,1891
133:00:38	1,1244	0,0644	0,1559	0,2465	0,3537	3,187
133:15:39	1,1241	0,0658	0,1559	0,2466	0,3525	3,186
133:30:41	1,1188	0,0656	0,158	0,2461	0,3511	3,1834
133:45:42	1,1156	0,064	0,154	0,2472	0,3508	3,1879
134:00:43	1,1113	0,0646	0,156	0,2457	0,3517	3,1836
134:15:44	1,1052	0,0635	0,1559	0,2423	0,3516	3,1834
134:30:46	1,1037	0,0629	0,157	0,2421	0,3514	3,1835
134:45:47	1,0962	0,0633	0,1568	0,2451	0,3492	3,1836
135:00:48	1,0929	0,0635	0,1571	0,2426	0,3515	3,1819
135:15:49	1,0901	0,0627	0,1542	0,242	0,3504	3,1792
135:30:49	1,0863	0,0629	0,1553	0,2429	0,3497	3,1788
135:45:50	1,0815	0,0638	0,155	0,2438	0,3497	3,1792
136:00:51	1,077	0,0635	0,1567	0,2416	0,3464	3,1778
136:15:52	1,0736	0,0628	0,1534	0,2433	0,347	3,1779
136:30:52	1,0698	0,0632	0,1558	0,2421	0,3477	3,1763
136:45:53	1,0658	0,0612	0,1555	0,2406	0,3493	3,1777
137:00:54	1,0647	0,0616	0,1565	0,2393	0,348	3,1769
137:15:55	1,0583	0,0607	0,154	0,2421	0,3477	3,1757
137:30:57	1,0548	0,0602	0,155	0,2405	0,3477	3,1751
137:45:58	1,049	0,0619	0,1561	0,2409	0,3454	3,1704
138:00:59	1,0462	0,0627	0,1544	0,2409	0,3457	3,1673
138:16:00	1,0422	0,0593	0,1552	0,2375	0,3466	3,1643
138:31:00	1,0345	0,0594	0,155	0,2404	0,3462	3,1598

138:46:01	1,0318	0,0599	0,1539	0,2386	0,3448	3,1563
139:01:02	1,0283	0,058	0,1544	0,2383	0,3438	3,1543
139:16:03	1,0236	0,0603	0,1549	0,2391	0,3456	3,1508
139:31:05	1,018	0,0568	0,1535	0,2363	0,3451	3,15
139:46:06	1,0126	0,0597	0,1523	0,2383	0,3427	3,149
140:01:07	1,0099	0,0604	0,1548	0,2364	0,3447	3,1443
140:16:08	1,0066	0,0601	0,1542	0,2401	0,3417	3,1455
140:31:08	1,0009	0,0578	0,1548	0,2389	0,3426	3,1438
140:46:09	0,9954	0,0567	0,1529	0,236	0,3419	3,1402
141:01:10	0,9946	0,0569	0,1511	0,237	0,3411	3,1388
141:16:11	0,9885	0,0566	0,1511	0,2381	0,3409	3,1406
141:31:11	0,9811	0,0579	0,1555	0,2347	0,342	3,1359
141:46:12	0,9782	0,057	0,1531	0,2356	0,3421	3,1381
142:01:13	0,9728	0,0579	0,1521	0,2358	0,3417	3,132
142:16:15	0,9674	0,0564	0,1506	0,2341	0,3405	3,1283
142:31:13	0,9626	0,056	0,1515	0,2342	0,3397	3,123

Hidrojen Peroksit

Time-Interval	M2-1	M2-2	M2-5	M2-10	M2-20	L929
00:00:00	0	0	0	0	0	0
00:00:21	0,0007	-0,0011	0,0021	-0,0004	-0,0001	-0,001
01:06:19	0,0315	0,027	0,0294	0,0302	0,0361	0,0375
01:21:20	0,1162	0,1091	0,1099	0,118	0,1	0,1432
01:36:21	0,2954	0,2794	0,2768	0,2849	0,2475	0,3196
01:51:23	0,5036	0,4856	0,4809	0,49	0,4456	0,5056
02:06:24	0,683	0,6734	0,6682	0,6724	0,6333	0,6683
02:21:25	0,8025	0,7999	0,7957	0,7933	0,7686	0,7748
02:36:26	0,8595	0,8665	0,8568	0,8554	0,8411	0,8325
02:51:29	0,8858	0,8935	0,8825	0,8826	0,8719	0,8642
03:06:31	0,8989	0,9085	0,8889	0,8964	0,887	0,8839
03:21:32	0,9054	0,9109	0,893	0,9035	0,8984	0,8987
03:36:34	0,9133	0,9215	0,8955	0,9133	0,913	0,9108
03:51:35	0,9221	0,9283	0,9037	0,9191	0,9197	0,9212
04:06:36	0,9292	0,9379	0,913	0,9289	0,9302	0,9332
04:21:37	0,9379	0,9415	0,9194	0,9393	0,9369	0,9358
04:36:38	0,949	0,9471	0,9333	0,9489	0,943	0,9458
04:51:40	0,9602	0,9573	0,9445	0,9553	0,9557	0,9555
05:06:41	0,9673	0,9615	0,9565	0,9619	0,9638	0,9641
05:21:42	0,973	0,9702	0,9649	0,9691	0,9748	0,9753
05:36:43	0,9804	0,9744	0,9774	0,9809	0,9831	0,9839
05:51:45	0,9894	0,9875	0,989	0,9867	0,9905	0,9935
06:06:46	1	1	1	1	1	1
06:52:03	0,4525	0,5149	0,4815	0,3843	0,5213	0,3983
07:07:04	0,332	0,2844	0,2258	0,1615	0,1677	0,4653
07:22:05	0,2205	0,1277	0,1069	0,1031	0,1338	0,579
07:37:06	0,1647	0,0848	0,0889	0,0974	0,1357	0,6422
07:52:08	0,1271	0,0709	0,0874	0,0939	0,1278	0,6877
08:07:09	0,1052	0,0661	0,0832	0,0913	0,1184	0,72

08:22:10	0,0878	0,0639	0,0802	0,0883	0,1185	0,7418
08:37:11	0,0742	0,0623	0,0798	0,0822	0,1179	0,7599
08:52:13	0,0604	0,0618	0,0781	0,0794	0,1155	0,7738
09:07:14	0,0557	0,0619	0,0751	0,0785	0,1159	0,7887
09:22:15	0,0516	0,0607	0,0737	0,0784	0,1144	0,8048
09:37:16	0,0493	0,0601	0,074	0,08	0,1151	0,8193
09:52:17	0,0488	0,061	0,0721	0,0803	0,1161	0,8357
10:07:17	0,0509	0,0621	0,0707	0,0814	0,1179	0,8598
10:22:18	0,0494	0,0629	0,0708	0,0816	0,116	0,8754
10:37:19	0,0516	0,0612	0,0706	0,081	0,1139	0,8935
10:52:20	0,0534	0,063	0,072	0,0785	0,1092	0,9123
11:07:20	0,0528	0,0639	0,0721	0,0797	0,1064	0,9274
11:22:21	0,0543	0,0633	0,072	0,0759	0,1017	0,9469
11:37:22	0,0562	0,0623	0,073	0,0759	0,1007	0,9656
11:52:23	0,0576	0,0633	0,0708	0,0732	0,1027	0,9837
12:07:23	0,0571	0,064	0,0716	0,0761	0,1022	1,0046
12:22:24	0,0572	0,0647	0,0729	0,0735	0,104	1,0257
12:37:25	0,0584	0,0646	0,0741	0,0739	0,101	1,0459
12:52:26	0,0586	0,0658	0,0725	0,0713	0,0985	1,0655
13:07:28	0,0595	0,0627	0,0743	0,0716	0,1002	1,0899
13:22:29	0,057	0,0627	0,072	0,07	0,0989	1,1127
13:37:30	0,0568	0,0651	0,0726	0,0685	0,101	1,1316
13:52:31	0,0586	0,0648	0,0741	0,0679	0,1019	1,1536
14:07:33	0,0571	0,0643	0,073	0,0672	0,1043	1,1797
14:22:34	0,0571	0,0637	0,0731	0,0644	0,1035	1,1982
14:37:35	0,0557	0,0647	0,0731	0,0632	0,1034	1,2251
14:52:35	0,0565	0,0654	0,0731	0,0625	0,1048	1,2474
15:07:36	0,0575	0,0633	0,0719	0,0613	0,1019	1,2722
15:22:37	0,0569	0,0624	0,0734	0,0598	0,105	1,2961
15:37:38	0,0577	0,0627	0,0706	0,0587	0,1048	1,3161
15:52:38	0,0556	0,0649	0,074	0,0593	0,1008	1,3384
16:07:39	0,0567	0,0615	0,0709	0,0594	0,098	1,3617
16:22:40	0,0576	0,064	0,0729	0,0581	0,0989	1,3815
16:37:41	0,0551	0,0635	0,0736	0,0593	0,0986	1,4021
16:52:44	0,0571	0,0633	0,0719	0,0592	0,0977	1,4196
17:07:46	0,0574	0,0637	0,0725	0,0599	0,0969	1,4339
17:22:47	0,0562	0,0625	0,0713	0,0595	0,092	1,4527
17:37:48	0,0571	0,0603	0,0715	0,0567	0,0909	1,4667
17:52:49	0,0563	0,0635	0,0711	0,0556	0,0869	1,4831
18:07:51	0,0561	0,0621	0,0699	0,0574	0,089	1,4964
18:22:52	0,0555	0,0627	0,0733	0,0555	0,0857	1,5069
18:37:53	0,0567	0,0611	0,072	0,0558	0,0871	1,5216
18:52:54	0,055	0,0618	0,0694	0,0569	0,0869	1,5364
19:07:56	0,0549	0,0611	0,0705	0,0569	0,0851	1,5464
19:22:57	0,0552	0,0617	0,0708	0,057	0,0843	1,5554
19:37:58	0,0555	0,0627	0,071	0,0583	0,0831	1,5702
19:52:59	0,0569	0,0609	0,0691	0,055	0,0813	1,5795
20:07:59	0,0558	0,0597	0,0674	0,0555	0,0832	1,5915
20:23:00	0,0551	0,0618	0,0701	0,0563	0,0821	1,6022

20:38:01	0,0567	0,0609	0,07	0,0545	0,0853	1,6154
20:53:02	0,0566	0,0602	0,0699	0,0553	0,0843	1,6251
21:08:04	0,0539	0,0629	0,0713	0,0506	0,0871	1,6386
21:23:05	0,0535	0,061	0,0705	0,0512	0,0867	1,6438
21:38:06	0,055	0,0604	0,0703	0,0512	0,0874	1,6532
21:53:07	0,0545	0,0599	0,0685	0,0512	0,0904	1,6581
22:08:09	0,0542	0,0587	0,068	0,0516	0,0889	1,67
22:23:08	0,0531	0,061	0,0694	0,0498	0,0902	1,6765
22:38:09	0,0562	0,0595	0,0687	0,051	0,0912	1,6855
22:53:10	0,0542	0,06	0,0683	0,0509	0,0898	1,7
23:08:11	0,0554	0,0625	0,0695	0,0501	0,0893	1,7142
23:23:12	0,0564	0,059	0,0669	0,0502	0,0854	1,7221
23:38:12	0,0541	0,0585	0,0682	0,0507	0,0865	1,7333
23:53:13	0,0518	0,0619	0,0672	0,0499	0,0883	1,7404
24:08:14	0,0518	0,0602	0,0675	0,0502	0,0876	1,754
24:23:15	0,0514	0,0588	0,0676	0,0502	0,0875	1,7706
24:38:15	0,0527	0,0616	0,0682	0,0496	0,0869	1,7841
24:53:16	0,0527	0,061	0,0675	0,0495	0,0875	1,8014
25:08:17	0,0542	0,0589	0,066	0,0498	0,0886	1,8137
25:23:18	0,0528	0,0591	0,0667	0,0507	0,0865	1,8235
25:38:20	0,0516	0,06	0,0677	0,0523	0,084	1,8371
25:53:21	0,0531	0,057	0,0676	0,0493	0,084	1,8463
26:08:22	0,054	0,0587	0,0652	0,0504	0,0824	1,8604
26:23:23	0,0526	0,0593	0,0653	0,0502	0,0833	1,8765
26:38:25	0,0519	0,057	0,0642	0,0469	0,0791	1,8943
26:53:26	0,05	0,06	0,0669	0,0505	0,0779	1,9127
27:08:27	0,0507	0,0605	0,0658	0,0488	0,077	1,9334
27:23:28	0,0518	0,0577	0,0661	0,0497	0,0758	1,9458
27:38:28	0,0519	0,0585	0,066	0,0494	0,0754	1,9633
27:53:29	0,0508	0,0582	0,0654	0,0487	0,0744	1,9789
28:08:30	0,0516	0,0574	0,0668	0,048	0,0725	1,9933
28:23:31	0,0499	0,0598	0,0653	0,0497	0,0722	2,0085
28:38:33	0,05	0,0583	0,0652	0,0498	0,0698	2,0252
28:53:34	0,052	0,0578	0,0635	0,0493	0,0699	2,0422
29:08:35	0,051	0,0562	0,0643	0,0497	0,0682	2,0627
29:23:36	0,0529	0,0567	0,0627	0,0491	0,069	2,0746
29:38:38	0,0514	0,0564	0,0666	0,0487	0,0691	2,0933
29:53:39	0,0491	0,0554	0,0621	0,0483	0,0679	2,1056
30:08:40	0,0499	0,0573	0,0643	0,0488	0,0651	2,1137
30:23:41	0,0507	0,0589	0,0634	0,0469	0,0649	2,1293
30:38:41	0,0497	0,0564	0,0625	0,0471	0,0636	2,1424
30:53:42	0,0508	0,0572	0,0631	0,0478	0,0641	2,159
31:08:43	0,0499	0,0565	0,0619	0,0462	0,0646	2,1768
31:23:43	0,049	0,055	0,0619	0,0487	0,0651	2,1943
31:38:44	0,0489	0,0569	0,063	0,048	0,0646	2,2078
31:53:45	0,0499	0,0575	0,0617	0,0488	0,0634	2,217
32:08:46	0,0517	0,0588	0,0632	0,0496	0,0626	2,231
32:23:48	0,0496	0,0563	0,0642	0,0489	0,0634	2,2421
32:38:49	0,0492	0,055	0,0617	0,049	0,0639	2,2563

32:53:50	0,0506	0,0552	0,0634	0,0472	0,0637	2,2687
33:08:51	0,0508	0,0548	0,0628	0,0468	0,0642	2,2766
33:23:52	0,049	0,0542	0,0611	0,0479	0,0597	2,2865
33:38:54	0,0509	0,0547	0,0618	0,0458	0,0608	2,2985
33:53:55	0,0497	0,0526	0,0628	0,046	0,0605	2,3066
34:08:56	0,0498	0,054	0,0628	0,0462	0,0613	2,3144
34:23:57	0,0477	0,0568	0,06	0,0471	0,0606	2,3267
34:38:57	0,0474	0,0542	0,062	0,0473	0,0617	2,3346
34:53:58	0,0494	0,0547	0,0606	0,0458	0,0603	2,3442
35:08:59	0,048	0,0544	0,0625	0,0476	0,0578	2,3592
35:24:00	0,0504	0,0536	0,0609	0,0479	0,0587	2,3682
35:39:02	0,0502	0,0544	0,0619	0,0464	0,057	2,3749
35:54:03	0,0486	0,0542	0,0604	0,0481	0,0579	2,3867
36:09:04	0,0487	0,0528	0,0582	0,0469	0,0583	2,3946
36:24:05	0,0485	0,0555	0,06	0,0474	0,0569	2,4083
36:39:05	0,0493	0,0527	0,0595	0,0481	0,0565	2,4167
36:54:06	0,048	0,0527	0,0576	0,0472	0,0541	2,4269
37:09:07	0,0473	0,0534	0,0564	0,0484	0,0526	2,4347
37:24:08	0,0484	0,054	0,0597	0,0455	0,0523	2,4453
37:39:11	0,047	0,0528	0,0588	0,0453	0,0509	2,4604
37:54:13	0,0474	0,0527	0,057	0,0471	0,0504	2,4754
38:09:14	0,0477	0,0532	0,0574	0,0469	0,0483	2,4834
38:24:15	0,049	0,0512	0,0588	0,0443	0,0474	2,4913
38:39:16	0,0485	0,0518	0,0575	0,0454	0,0459	2,5048
38:54:18	0,0496	0,0531	0,0597	0,0462	0,0465	2,5179
39:09:19	0,0455	0,0522	0,0573	0,0463	0,0454	2,5281
39:24:18	0,0462	0,0531	0,0579	0,0461	0,0456	2,5337
39:39:19	0,0478	0,0518	0,0567	0,0471	0,0468	2,5441
39:54:19	0,0458	0,0539	0,0564	0,0452	0,0452	2,5591
40:09:20	0,0456	0,0508	0,0557	0,0447	0,0448	2,5681
40:24:21	0,0462	0,0526	0,0541	0,0466	0,0461	2,579
40:39:22	0,0472	0,052	0,0572	0,045	0,0442	2,5898
40:54:24	0,0461	0,0515	0,0553	0,0467	0,0455	2,5992
41:09:25	0,0479	0,0525	0,0562	0,0458	0,0461	2,609
41:24:26	0,0473	0,0505	0,056	0,0436	0,0465	2,6193
41:39:27	0,0451	0,0491	0,0548	0,0452	0,0454	2,6322
41:54:29	0,0458	0,0504	0,0545	0,0463	0,0458	2,6396
42:09:30	0,0441	0,0508	0,0548	0,0446	0,0478	2,6507
42:24:31	0,0449	0,0486	0,055	0,0457	0,0462	2,6581
42:39:32	0,0458	0,0498	0,0553	0,0463	0,0463	2,6657
42:54:32	0,0467	0,0489	0,0539	0,0449	0,045	2,6693
43:09:33	0,047	0,0499	0,0551	0,0444	0,0449	2,6791
43:24:34	0,0457	0,0503	0,0536	0,0442	0,047	2,689
43:39:35	0,0482	0,0487	0,0554	0,0423	0,047	2,696
43:54:35	0,0456	0,0503	0,0539	0,0438	0,0457	2,7039
44:09:36	0,044	0,0495	0,053	0,0444	0,0452	2,7105
44:24:37	0,0441	0,0489	0,053	0,045	0,0434	2,7181
44:39:38	0,0437	0,0482	0,055	0,0443	0,0421	2,727
44:54:40	0,0461	0,048	0,0511	0,0431	0,0424	2,7342

45:09:41	0,0458	0,047	0,0526	0,0431	0,0427	2,7398
45:24:42	0,0443	0,048	0,053	0,0427	0,0397	2,746
45:39:43	0,0443	0,0475	0,0536	0,0416	0,0403	2,7511
45:54:46	0,0454	0,0497	0,0529	0,0423	0,0399	2,7568
46:09:46	0,0431	0,0474	0,0536	0,0422	0,0403	2,7592
46:24:47	0,0431	0,0482	0,0525	0,042	0,0402	2,7621
46:39:48	0,0412	0,0478	0,0523	0,0423	0,037	2,7703
46:54:48	0,042	0,0474	0,0523	0,0424	0,0393	2,7754
47:09:49	0,0418	0,0484	0,0519	0,0421	0,0389	2,784
47:24:50	0,0418	0,0463	0,0518	0,0413	0,0383	2,7882
47:39:51	0,0419	0,0471	0,0499	0,0414	0,0382	2,7976
47:54:51	0,0431	0,0466	0,0493	0,0415	0,0379	2,804
48:09:52	0,0419	0,0482	0,0499	0,0412	0,0383	2,806
48:24:53	0,0404	0,0472	0,051	0,042	0,0374	2,8101
48:39:54	0,0411	0,0475	0,0509	0,0408	0,0364	2,819
48:54:56	0,0414	0,0454	0,0505	0,0393	0,0368	2,8218
49:09:57	0,0417	0,0473	0,0511	0,0409	0,0375	2,8231
49:24:58	0,038	0,046	0,0497	0,0392	0,036	2,8257
49:39:59	0,041	0,044	0,052	0,0396	0,0361	2,8316
49:55:01	0,0415	0,0457	0,0516	0,0393	0,0347	2,8399
50:10:02	0,0402	0,0462	0,0501	0,0378	0,0359	2,8431
50:25:03	0,0399	0,0456	0,0492	0,0395	0,0351	2,8467
50:40:04	0,0394	0,0458	0,0497	0,039	0,034	2,8498
50:55:06	0,038	0,0467	0,0484	0,0387	0,0347	2,8575
51:10:07	0,0397	0,0455	0,0488	0,0393	0,0354	2,8635
51:25:08	0,0411	0,0447	0,0503	0,0383	0,0338	2,8687
51:40:09	0,042	0,0467	0,0492	0,0394	0,0323	2,8709
51:55:10	0,0368	0,0461	0,0504	0,0357	0,0338	2,8731
52:10:12	0,0399	0,045	0,0481	0,0383	0,0324	2,8798
52:25:13	0,0401	0,0452	0,0483	0,0381	0,0323	2,8852
52:40:14	0,0406	0,0462	0,0476	0,0375	0,0325	2,8875
52:55:15	0,0382	0,044	0,0493	0,0365	0,0313	2,8882
53:10:17	0,0408	0,046	0,0455	0,0381	0,0315	2,8942
53:25:18	0,0375	0,0444	0,0493	0,0368	0,0317	2,8982
53:40:19	0,0397	0,0451	0,0458	0,0364	0,0305	2,9041
53:55:20	0,0379	0,046	0,0472	0,0358	0,0306	2,9087
54:10:20	0,0397	0,045	0,0456	0,0373	0,0303	2,9149
54:25:21	0,0381	0,0451	0,0468	0,0356	0,0294	2,9214
54:40:22	0,0381	0,044	0,0454	0,0363	0,0294	2,9193
54:55:23	0,0389	0,045	0,046	0,0368	0,0308	2,9206
55:10:24	0,0389	0,0443	0,046	0,0347	0,0295	2,928
55:25:26	0,0371	0,0413	0,0468	0,0354	0,0305	2,9308
55:40:27	0,0393	0,0436	0,0436	0,0352	0,0295	2,9315
55:55:28	0,0373	0,0439	0,0449	0,0351	0,0281	2,9316
56:10:29	0,0395	0,0438	0,0438	0,0328	0,0288	2,9361
56:25:31	0,0403	0,0435	0,0452	0,0328	0,0298	2,9458
56:40:32	0,0367	0,0424	0,0455	0,0326	0,029	2,948
56:55:33	0,0381	0,0432	0,0447	0,0323	0,0285	2,9513
57:10:34	0,0384	0,0422	0,0462	0,0321	0,0278	2,9533

57:25:34	0,0352	0,0439	0,0442	0,0326	0,028	2,9573
57:40:35	0,0359	0,0428	0,0448	0,0318	0,0275	2,9552
57:55:36	0,0377	0,0441	0,0443	0,0307	0,027	2,961
58:10:38	0,0379	0,0421	0,0444	0,0333	0,0257	2,9615
58:25:39	0,0345	0,0433	0,0441	0,0327	0,0267	2,964
58:40:40	0,0347	0,0419	0,0455	0,0319	0,0253	2,9704
58:55:41	0,037	0,041	0,0421	0,0316	0,026	2,9676
59:10:41	0,0348	0,0429	0,0423	0,0319	0,0254	2,9724
59:25:42	0,0356	0,0431	0,043	0,0306	0,0241	2,9776
59:40:43	0,0339	0,0412	0,0429	0,0312	0,0238	2,9837
59:55:44	0,0361	0,04	0,0425	0,0321	0,0244	2,9905
60:10:45	0,0367	0,0425	0,0408	0,0316	0,022	2,9893
60:25:45	0,0342	0,0415	0,0451	0,0295	0,0226	2,9923
60:40:46	0,035	0,0403	0,0437	0,0309	0,0221	2,9938
60:55:47	0,0373	0,0413	0,0428	0,0291	0,0228	2,9978
61:10:48	0,0357	0,0396	0,0447	0,0298	0,023	2,9985
61:25:50	0,0366	0,0412	0,0406	0,03	0,0216	2,9982
61:40:51	0,0341	0,0414	0,0428	0,0295	0,0216	3,0042
61:55:52	0,0368	0,0419	0,0414	0,0309	0,0201	3,0041
62:10:53	0,0344	0,0414	0,0412	0,0287	0,0212	3,0097
62:25:55	0,0342	0,0416	0,041	0,0296	0,0196	3,0101
62:40:56	0,0349	0,0404	0,0419	0,0304	0,0203	3,0142
62:55:57	0,0349	0,0417	0,0403	0,0305	0,0196	3,0165
63:10:58	0,0341	0,0411	0,0407	0,031	0,0186	3,0188
63:26:01	0,035	0,039	0,0413	0,0304	0,0188	3,0222
63:41:01	0,0332	0,0381	0,0405	0,028	0,018	3,0264
63:56:02	0,0324	0,0393	0,0394	0,0286	0,0183	3,0322
64:11:03	0,0368	0,0393	0,0394	0,0278	0,0166	3,0321
64:26:03	0,0319	0,0393	0,0417	0,028	0,0171	3,0325
64:41:04	0,0342	0,041	0,0396	0,027	0,0167	3,0339
64:56:05	0,0315	0,0404	0,0405	0,0269	0,0156	3,0399
65:11:06	0,0348	0,0406	0,0406	0,0274	0,0158	3,0428
65:26:07	0,0349	0,0395	0,0391	0,0271	0,0146	3,0481
65:41:09	0,0354	0,0394	0,0403	0,028	0,0151	3,045
65:56:10	0,0316	0,0382	0,0392	0,0265	0,0145	3,0523
66:11:11	0,0313	0,0389	0,0397	0,0273	0,015	3,0542
66:26:11	0,0314	0,0396	0,0397	0,027	0,015	3,0591
66:41:12	0,035	0,0391	0,0379	0,0269	0,0125	3,0622
66:56:13	0,0305	0,0359	0,0377	0,0249	0,0126	3,0661
67:11:14	0,0345	0,0387	0,037	0,0264	0,013	3,0673
67:26:15	0,0315	0,0404	0,0389	0,0269	0,0117	3,075
67:41:15	0,0328	0,0389	0,0394	0,0261	0,0121	3,0813
67:56:16	0,0306	0,0384	0,0383	0,0252	0,0117	3,0822
68:11:17	0,032	0,0391	0,0396	0,0249	0,0118	3,084
68:26:18	0,0294	0,0389	0,0381	0,0253	0,0118	3,0878
68:41:20	0,0319	0,0383	0,0386	0,0259	0,0112	3,0946
68:56:21	0,0316	0,0387	0,0384	0,0242	0,0115	3,0945
69:11:22	0,0319	0,0383	0,0385	0,0242	0,0105	3,1007
69:26:23	0,0322	0,0387	0,0373	0,0239	0,0115	3,1006

69:41:23	0,0315	0,0381	0,0377	0,0243	0,0109	3,1072
69:56:24	0,0301	0,0383	0,0364	0,0234	0,0099	3,1113
70:11:25	0,0298	0,0373	0,0365	0,0234	0,0094	3,1112
70:26:26	0,0308	0,0383	0,0345	0,0232	0,01	3,1179
70:41:26	0,0298	0,036	0,0349	0,0235	0,0099	3,1223
70:56:27	0,0304	0,0376	0,0338	0,0226	0,0092	3,1255
71:11:28	0,0314	0,0356	0,0361	0,0245	0,0079	3,1268
71:26:29	0,0309	0,0374	0,0356	0,0234	0,0084	3,1318
71:41:31	0,0307	0,0363	0,0349	0,0229	0,0085	3,1359
71:56:32	0,0297	0,0365	0,0344	0,0233	0,008	3,1391
72:11:33	0,0292	0,0366	0,033	0,022	0,0074	3,1424
72:26:34	0,0297	0,0356	0,0346	0,0231	0,0081	3,1474
72:41:36	0,0307	0,0355	0,0347	0,0236	0,0078	3,1514
72:56:37	0,0278	0,036	0,0344	0,0219	0,0064	3,1541
73:11:38	0,031	0,0357	0,0348	0,0231	0,0075	3,1552
73:26:39	0,0306	0,0369	0,0332	0,0216	0,0075	3,1597
73:41:41	0,0299	0,0347	0,0336	0,0218	0,0066	3,1657
73:56:42	0,0285	0,0346	0,0332	0,0222	0,0062	3,1717
74:11:43	0,0284	0,0358	0,0327	0,0212	0,0064	3,1799
74:26:44	0,03	0,0357	0,0332	0,0222	0,0061	3,1845
74:41:44	0,0276	0,0349	0,0324	0,0205	0,0064	3,1838
74:56:45	0,028	0,0364	0,033	0,0211	0,0062	3,1868
75:11:46	0,0287	0,0351	0,0319	0,0215	0,0065	3,1915
75:26:47	0,0295	0,0349	0,0329	0,0212	0,0057	3,1933
75:41:47	0,0279	0,0345	0,0324	0,0199	0,0057	3,1984
75:56:48	0,0302	0,0346	0,0321	0,0206	0,0056	3,2008
76:11:49	0,0291	0,0339	0,0333	0,0209	0,0053	3,2087
76:26:50	0,0289	0,0342	0,0328	0,02	0,0047	3,2126
76:41:50	0,0269	0,0344	0,0325	0,0205	0,0049	3,2166
76:56:51	0,0276	0,0337	0,0335	0,0201	0,0044	3,2206
77:11:52	0,0293	0,0337	0,0312	0,0198	0,0043	3,224
77:26:52	0,0275	0,0333	0,0318	0,0206	0,0043	3,2294
77:41:53	0,0277	0,0341	0,0319	0,0193	0,004	3,2306
77:56:54	0,0259	0,0338	0,0295	0,0184	0,0047	3,2354
78:11:55	0,0259	0,0328	0,031	0,0193	0,004	3,2399
78:26:57	0,0259	0,0332	0,0312	0,0179	0,0038	3,242
78:41:58	0,0262	0,0324	0,0314	0,0189	0,0033	3,2423
78:56:59	0,0265	0,0326	0,0309	0,019	0,0036	3,2485
79:11:59	0,0264	0,0328	0,0299	0,0186	0,0035	3,2498
79:27:00	0,026	0,0327	0,0289	0,0187	0,0028	3,255
79:42:01	0,028	0,0327	0,0311	0,0182	0,0026	3,2585
79:57:02	0,0275	0,0323	0,0303	0,0184	0,0029	3,2607
80:12:05	0,0254	0,0323	0,0304	0,0179	0,0029	3,266
80:27:07	0,0251	0,0328	0,0293	0,0168	0,0025	3,2679
80:42:08	0,0253	0,0325	0,0305	0,0156	0,002	3,2742
80:57:09	0,0246	0,0327	0,0296	0,0159	0,0017	3,2751
81:12:10	0,024	0,0324	0,0293	0,0157	0,0015	3,2777
81:27:10	0,0262	0,0319	0,0298	0,0155	0,0006	3,2831
81:42:11	0,0247	0,0317	0,0293	0,0168	0,0014	3,2849

81:57:12	0,0264	0,0302	0,0299	0,0163	0,0008	3,2872
82:12:13	0,0272	0,0299	0,0293	0,016	0,0002	3,2921
82:27:13	0,0235	0,0314	0,0288	0,0151	0,0006	3,2976
82:42:14	0,0266	0,0306	0,0297	0,0156	0,0002	3,3004
82:57:15	0,0266	0,0301	0,0298	0,0146	-0,0002	3,3082
83:12:16	0,0255	0,0321	0,028	0,0154	-0,0002	3,3119
83:27:16	0,0264	0,0301	0,029	0,0147	-0,0001	3,3184
83:42:17	0,0259	0,0294	0,0298	0,0147	-0,0004	3,3179
83:57:18	0,023	0,0317	0,0286	0,0156	-0,0006	3,3198
84:12:19	0,024	0,0313	0,0279	0,0149	-0,0007	3,3201
84:27:19	0,0241	0,0292	0,0287	0,014	-0,0012	3,3261
84:42:20	0,0246	0,0292	0,0288	0,014	-0,0008	3,331
84:57:21	0,0235	0,0305	0,0279	0,0134	-0,0016	3,3326
85:12:22	0,0253	0,0289	0,0279	0,0128	-0,001	3,3385
85:27:25	0,022	0,0297	0,0273	0,0132	-0,0021	3,3411
85:42:27	0,0262	0,0288	0,0276	0,013	-0,0025	3,3453
85:57:28	0,0232	0,0302	0,0276	0,0126	-0,0025	3,3494
86:12:29	0,0218	0,0305	0,0273	0,0127	-0,003	3,351
86:27:30	0,023	0,0282	0,0263	0,0139	-0,0032	3,3585
86:42:32	0,0238	0,0284	0,0274	0,0119	-0,0035	3,3582
86:57:33	0,0233	0,029	0,027	0,0117	-0,004	3,3641
87:12:34	0,0225	0,0272	0,0269	0,0116	-0,0043	3,3713
87:27:35	0,024	0,0287	0,0267	0,012	-0,0039	3,3745
87:42:35	0,0236	0,0278	0,0273	0,0126	-0,0042	3,3772
87:57:36	0,0226	0,0297	0,0267	0,0118	-0,0051	3,3791
88:12:37	0,0221	0,0295	0,0266	0,0117	-0,0049	3,3839
88:27:38	0,0224	0,029	0,0263	0,0113	-0,006	3,3873
88:42:38	0,0231	0,0282	0,0277	0,0109	-0,0051	3,3938
88:57:39	0,0222	0,0278	0,0265	0,0105	-0,0059	3,3969
89:12:40	0,0224	0,0262	0,0266	0,0102	-0,0064	3,4004
89:27:41	0,0228	0,0275	0,0251	0,0105	-0,0065	3,404
89:42:43	0,0224	0,0284	0,0245	0,0106	-0,0056	3,406
89:57:44	0,0212	0,0251	0,027	0,0108	-0,0063	3,4079
90:12:45	0,0226	0,0277	0,0248	0,0096	-0,0067	3,4133
90:27:46	0,0227	0,0259	0,0282	0,01	-0,0071	3,4154
90:42:48	0,0211	0,0268	0,0236	0,0098	-0,0078	3,4176
90:57:49	0,0218	0,0263	0,0253	0,009	-0,0078	3,4198
91:12:50	0,0212	0,0267	0,0256	0,0101	-0,0071	3,4248
91:27:51	0,0212	0,0269	0,0248	0,0098	-0,0078	3,4264
91:42:54	0,0207	0,0267	0,0245	0,0088	-0,008	3,4332
91:57:56	0,0217	0,0268	0,023	0,009	-0,0084	3,4363
92:12:57	0,0209	0,0259	0,0245	0,0085	-0,0088	3,4404
92:27:58	0,0215	0,0249	0,0256	0,0095	-0,0083	3,4422
92:42:58	0,0199	0,0252	0,0247	0,0078	-0,0093	3,4433
92:57:59	0,0197	0,0254	0,0248	0,0083	-0,0086	3,4465
93:13:00	0,0192	0,0245	0,0239	0,0079	-0,0096	3,4477
93:28:01	0,0208	0,0254	0,022	0,0082	-0,0095	3,4507
93:43:03	0,0204	0,0239	0,0248	0,0076	-0,0103	3,4549
93:58:04	0,0191	0,0247	0,0234	0,0072	-0,0102	3,4558

94:13:05	0,0203	0,0239	0,0239	0,0077	-0,0095	3,4579
94:28:06	0,0203	0,024	0,0235	0,0072	-0,01	3,4606
94:43:06	0,0204	0,0251	0,0227	0,0072	-0,0103	3,4648
94:58:07	0,0193	0,0254	0,0226	0,0069	-0,0111	3,4679
95:13:08	0,0186	0,0246	0,0227	0,0067	-0,0109	3,4686
95:28:09	0,019	0,024	0,0226	0,0068	-0,0125	3,4694
95:43:09	0,0195	0,0232	0,0235	0,006	-0,0125	3,474
95:58:10	0,0176	0,0239	0,0237	0,0069	-0,0124	3,4747
96:13:11	0,0193	0,0239	0,0228	0,006	-0,0136	3,4786
96:28:12	0,0178	0,0234	0,0228	0,0061	-0,0141	3,4781
96:43:13	0,018	0,022	0,0229	0,0054	-0,0143	3,4787
96:58:15	0,0185	0,0239	0,021	0,0051	-0,0143	3,4818
97:13:16	0,0173	0,023	0,0213	0,0053	-0,0145	3,4835
97:28:17	0,0182	0,0227	0,0232	0,0055	-0,0151	3,4812
97:43:18	0,0167	0,0221	0,0212	0,0054	-0,0151	3,484
97:58:20	0,0192	0,0218	0,0214	0,0045	-0,0157	3,4827
98:13:21	0,0177	0,0217	0,0223	0,0041	-0,0154	3,4865
98:28:22	0,016	0,0219	0,0217	0,0045	-0,0163	3,4911
98:43:23	0,0159	0,0241	0,0218	0,004	-0,0165	3,4911
98:58:25	0,0162	0,0225	0,0213	0,0041	-0,0162	3,4919
99:13:26	0,017	0,0221	0,0194	0,004	-0,0167	3,493
99:28:27	0,0159	0,023	0,021	0,0031	-0,0176	3,4972
99:43:28	0,017	0,0211	0,0218	0,0037	-0,0177	3,499
99:58:30	0,0162	0,0224	0,0197	0,0033	-0,0176	3,5025
100:13:31	0,0177	0,0208	0,022	0,0026	-0,0193	3,5029
100:28:32	0,0151	0,0217	0,0201	0,0031	-0,0189	3,5
100:43:33	0,0148	0,0221	0,0198	0,0027	-0,0193	3,5009
100:58:33	0,0166	0,0213	0,0207	0,0035	-0,0192	3,4985
101:13:34	0,0168	0,0196	0,0212	0,0024	-0,0204	3,4952
101:28:35	0,0163	0,0215	0,0209	0,0027	-0,0201	3,4967
101:43:36	0,0162	0,0204	0,0215	0,0028	-0,0202	3,4942
101:58:36	0,0154	0,0212	0,0207	0,0025	-0,0209	3,4909
102:13:37	0,0159	0,0186	0,0214	0,0017	-0,0206	3,4907
102:28:38	0,0155	0,021	0,0192	0,0013	-0,0213	3,4897
102:43:39	0,0157	0,02	0,0186	0,0013	-0,0213	3,4897
102:58:39	0,0137	0,0181	0,0201	0,0015	-0,0222	3,4898
103:13:40	0,0153	0,0202	0,0206	0,001	-0,0224	3,4876
103:28:41	0,0135	0,0193	0,0186	0,0014	-0,0228	3,4865
103:43:42	0,0147	0,0213	0,0191	0,0009	-0,0227	3,4872
103:58:42	0,0159	0,0202	0,0208	0,0004	-0,0233	3,4847
104:13:43	0,0165	0,0195	0,0183	0,0005	-0,0231	3,4811
104:28:44	0,0159	0,0205	0,0182	0,0011	-0,0241	3,4773
104:43:45	0,0131	0,019	0,0187	0	-0,0241	3,4764
104:58:47	0,0151	0,0192	0,0181	0,0002	-0,0248	3,4767
105:13:48	0,0147	0,0199	0,0179	-0,0001	-0,0243	3,4679
105:28:49	0,0134	0,0193	0,0196	-0,0005	-0,0253	3,465
105:43:49	0,0129	0,0185	0,0179	0,0003	-0,0253	3,4666
105:58:50	0,0133	0,0188	0,0181	-0,0008	-0,0254	3,4632
106:13:51	0,0135	0,0179	0,019	-0,001	-0,0259	3,461

106:28:52	0,0125	0,0189	0,0183	-0,0005	-0,0255	3,4573
106:43:52	0,0138	0,0181	0,0169	-0,0014	-0,0256	3,4538
106:58:53	0,0125	0,0186	0,0182	-0,0021	-0,0263	3,4514
107:13:54	0,0129	0,019	0,0174	-0,0006	-0,0264	3,4453
107:28:55	0,0138	0,0169	0,0184	-0,0014	-0,0265	3,4439
107:43:56	0,0137	0,0178	0,0172	-0,0028	-0,0266	3,4441
107:58:58	0,0126	0,0175	0,0173	-0,0011	-0,0272	3,4407
108:13:59	0,0114	0,018	0,0164	-0,0018	-0,027	3,4394
108:29:00	0,0124	0,0173	0,0179	-0,002	-0,0274	3,4338
108:44:01	0,0134	0,017	0,0162	-0,0016	-0,0271	3,4297
108:59:03	0,0116	0,017	0,0169	-0,0028	-0,0277	3,4272
109:14:04	0,0128	0,0168	0,0159	-0,0023	-0,028	3,4255
109:29:05	0,0125	0,0172	0,0157	-0,0023	-0,0276	3,4219
109:44:06	0,0099	0,019	0,0161	-0,0027	-0,0287	3,4215
109:59:06	0,0112	0,0176	0,0162	-0,0029	-0,0285	3,4184
110:14:07	0,0114	0,0167	0,016	-0,0034	-0,0287	3,4149
110:29:08	0,0113	0,0164	0,0157	-0,0031	-0,0287	3,4118
110:44:09	0,0119	0,0171	0,0163	-0,0043	-0,0286	3,4052
110:59:09	0,0115	0,0168	0,0158	-0,0034	-0,0296	3,4005
111:14:10	0,0099	0,0171	0,0149	-0,0046	-0,0302	3,3949
111:29:11	0,0097	0,0177	0,0151	-0,0039	-0,0302	3,3934
111:44:12	0,0098	0,0167	0,0168	-0,0036	-0,0303	3,3903
111:59:14	0,0117	0,0166	0,0142	-0,0044	-0,0306	3,3861
112:14:15	0,0106	0,015	0,0147	-0,0058	-0,0313	3,3826
112:29:16	0,0107	0,0173	0,0146	-0,005	-0,0311	3,3787
112:44:17	0,0106	0,0155	0,0145	-0,0056	-0,0323	3,376
112:59:17	0,011	0,0152	0,0148	-0,005	-0,0312	3,3724
113:14:18	0,0115	0,0153	0,0141	-0,0042	-0,0314	3,3682
113:29:19	0,0095	0,0158	0,0144	-0,0054	-0,0319	3,3651
113:44:20	0,009	0,0159	0,0133	-0,0051	-0,0315	3,3598
113:59:20	0,0097	0,0155	0,014	-0,0049	-0,0318	3,3514
114:14:21	0,0104	0,0159	0,015	-0,006	-0,0325	3,3506
114:29:22	0,0094	0,0149	0,0127	-0,0064	-0,0319	3,3463
114:44:23	0,0111	0,0155	0,0139	-0,0063	-0,032	3,3424
114:59:23	0,01	0,0146	0,0141	-0,0068	-0,0321	3,3377
115:14:24	0,0095	0,0145	0,0142	-0,0071	-0,0325	3,339
115:29:25	0,0094	0,015	0,0136	-0,0068	-0,033	3,3333
115:44:26	0,0109	0,0141	0,0134	-0,0076	-0,0331	3,3263
115:59:26	0,0081	0,0148	0,0131	-0,0065	-0,0332	3,325
116:14:27	0,01	0,015	0,0117	-0,0076	-0,0329	3,3167
116:29:28	0,0092	0,0129	0,0132	-0,0078	-0,0331	3,3153
116:44:29	0,0082	0,0151	0,0131	-0,0077	-0,0346	3,3118
116:59:29	0,009	0,0144	0,0134	-0,008	-0,0339	3,307
117:14:30	0,0088	0,0133	0,0113	-0,0089	-0,0338	3,299
117:29:31	0,0087	0,0144	0,012	-0,0084	-0,0342	3,2969
117:44:32	0,0083	0,0141	0,012	-0,0094	-0,0342	3,2882
117:59:34	0,0085	0,0131	0,0121	-0,0091	-0,0344	3,2886
118:14:35	0,0063	0,0135	0,0127	-0,0088	-0,0346	3,286
118:29:36	0,0086	0,0141	0,0119	-0,0097	-0,0348	3,2826

118:44:37	0,0066	0,0141	0,0124	-0,009	-0,0349	3,2778
118:59:39	0,0073	0,0129	0,0115	-0,0101	-0,0345	3,2734
119:14:40	0,0066	0,0118	0,0138	-0,0103	-0,0356	3,2688
119:29:41	0,0078	0,0123	0,0101	-0,01	-0,0348	3,261
119:44:42	0,0061	0,0129	0,0118	-0,0109	-0,0354	3,2579
119:59:43	0,0076	0,0122	0,0114	-0,0102	-0,0361	3,2562
120:14:43	0,0061	0,0138	0,0109	-0,0109	-0,0359	3,2506
120:29:44	0,0074	0,0114	0,0113	-0,0109	-0,0362	3,25
120:44:45	0,0064	0,0122	0,012	-0,0112	-0,0364	3,2464
120:59:46	0,0064	0,0125	0,0113	-0,011	-0,0363	3,2435
121:14:48	0,0068	0,0127	0,0097	-0,0109	-0,0363	3,2403
121:29:49	0,0058	0,0126	0,0117	-0,011	-0,0371	3,2384
121:44:50	0,0061	0,012	0,0102	-0,0114	-0,0364	3,2366
121:59:51	0,007	0,0116	0,0101	-0,0117	-0,0368	3,2314
122:14:53	0,0071	0,0122	0,0108	-0,0122	-0,0371	3,2349
122:29:54	0,0045	0,0109	0,0105	-0,0126	-0,0364	3,23
122:44:55	0,0058	0,0123	0,01	-0,0127	-0,0371	3,2293
122:59:58	0,006	0,0124	0,0096	-0,013	-0,0372	3,2275
123:15:00	0,0041	0,012	0,0111	-0,0134	-0,038	3,2262
123:30:01	0,0073	0,0096	0,0101	-0,0128	-0,0377	3,2266
123:45:02	0,0042	0,0121	0,0095	-0,0128	-0,0386	3,2238
124:00:03	0,0067	0,0094	0,0088	-0,0124	-0,0385	3,2251
124:15:03	0,0033	0,0109	0,0104	-0,014	-0,0384	3,2203
124:30:04	0,0045	0,0091	0,0096	-0,0128	-0,0382	3,2197
124:45:05	0,0038	0,0093	0,0102	-0,0136	-0,0392	3,2182
125:00:06	0,0039	0,0107	0,0101	-0,0143	-0,0387	3,2165
125:15:08	0,0044	0,0105	0,0092	-0,0138	-0,0386	3,2156
125:30:09	0,0041	0,01	0,0094	-0,0134	-0,0391	3,211
125:45:10	0,003	0,0112	0,0099	-0,0152	-0,0388	3,2072
126:00:11	0,0052	0,0089	0,0072	-0,0144	-0,0388	3,209
126:15:13	0,0049	0,0099	0,0089	-0,0139	-0,0397	3,2073
126:30:14	0,0033	0,0099	0,0068	-0,0155	-0,0397	3,2062
126:45:15	0,0047	0,0096	0,0069	-0,0155	-0,0394	3,2025
127:00:16	0,0045	0,009	0,0099	-0,0152	-0,0398	3,2009
127:15:16	0,0039	0,0093	0,0082	-0,0143	-0,0407	3,2015
127:30:17	0,0027	0,0084	0,0081	-0,0159	-0,04	3,1999
127:45:18	0,0038	0,0098	0,0078	-0,0153	-0,0402	3,2004
128:00:19	0,003	0,0085	0,0071	-0,0151	-0,0402	3,2005
128:15:21	0,0028	0,0094	0,0079	-0,0161	-0,0405	3,2
128:30:22	0,0036	0,0078	0,0068	-0,0159	-0,04	3,2023
128:45:23	0,0025	0,0091	0,0069	-0,0159	-0,0406	3,2002
129:00:24	0,0033	0,0073	0,0064	-0,0159	-0,0403	3,2012
129:15:24	0,0016	0,0071	0,0083	-0,0162	-0,0409	3,2027
129:30:25	0,003	0,0076	0,006	-0,0174	-0,0411	3,1999
129:45:26	0,0028	0,0074	0,0066	-0,017	-0,0412	3,2039
130:00:27	0,002	0,008	0,0059	-0,0176	-0,0414	3,1998
130:15:28	0,0031	0,0077	0,0057	-0,0177	-0,0411	3,1998
130:30:30	0,0018	0,0068	0,0077	-0,0176	-0,0414	3,1992
130:45:31	0,0019	0,0076	0,0058	-0,0179	-0,0418	3,1997

131:00:32	0,0032	0,0073	0,0039	-0,0171	-0,0414	3,2028
131:15:33	0,0019	0,0062	0,0069	-0,018	-0,042	3,2012
131:30:33	-0,0003	0,0065	0,0073	-0,0174	-0,0423	3,198
131:45:34	0,0025	0,0069	0,0059	-0,0183	-0,042	3,1991
132:00:35	0,0023	0,0061	0,0054	-0,0183	-0,0421	3,1948
132:15:36	0,0027	0,0067	0,0049	-0,0187	-0,0422	3,1922
132:30:36	0	0,0079	0,0044	-0,0193	-0,0417	3,1916
132:45:37	0,0019	0,0067	0,0042	-0,0189	-0,0419	3,1891
133:00:38	-0,0012	0,0061	0,0055	-0,0198	-0,0426	3,187
133:15:39	0,0001	0,0069	0,005	-0,0196	-0,0436	3,186
133:30:41	0,0005	0,0058	0,0043	-0,0183	-0,0428	3,1834
133:45:42	-0,0001	0,0065	0,004	-0,0191	-0,0436	3,1879
134:00:43	-0,0005	0,0066	0,0047	-0,0194	-0,0431	3,1836
134:15:44	-0,0011	0,0069	0,0051	-0,0202	-0,0437	3,1834
134:30:46	-0,0007	0,0069	0,0054	-0,0205	-0,0433	3,1835
134:45:47	0,0002	0,0051	0,0044	-0,0199	-0,0435	3,1836
135:00:48	-0,0015	0,0065	0,0056	-0,0205	-0,0444	3,1819
135:15:49	-0,0016	0,0055	0,0041	-0,0208	-0,0443	3,1792
135:30:49	-0,0007	0,0057	0,0043	-0,0209	-0,0442	3,1788
135:45:50	-0,0013	0,0055	0,0042	-0,0212	-0,0448	3,1792
136:00:51	-0,0013	0,0044	0,0035	-0,0209	-0,0445	3,1778
136:15:52	-0,0004	0,0038	0,003	-0,0205	-0,0443	3,1779
136:30:52	-0,0029	0,0036	0,0044	-0,0211	-0,0452	3,1763
136:45:53	-0,0018	0,0044	0,005	-0,0206	-0,0449	3,1777
137:00:54	-0,0012	0,0041	0,0032	-0,0211	-0,0447	3,1769
137:15:55	-0,0029	0,0047	0,0043	-0,0214	-0,045	3,1757
137:30:57	-0,0016	0,0053	0,0014	-0,0226	-0,0458	3,1751
137:45:58	-0,0032	0,0028	0,0048	-0,022	-0,0458	3,1704
138:00:59	-0,0029	0,0047	0,0042	-0,0215	-0,0461	3,1673
138:16:00	-0,0016	0,0038	0,0021	-0,0219	-0,0459	3,1643
138:31:00	-0,0021	0,0031	0,002	-0,0222	-0,0456	3,1598
138:46:01	-0,0026	0,004	0,0023	-0,0217	-0,0464	3,1563
139:01:02	-0,003	0,0028	0,004	-0,0233	-0,0464	3,1543
139:16:03	-0,0042	0,0035	0,0023	-0,0228	-0,0467	3,1508
139:31:05	-0,0024	0,0021	0,0009	-0,0229	-0,0471	3,15
139:46:06	-0,0038	0,0034	0,0026	-0,0234	-0,048	3,149
140:01:07	-0,005	0,004	0,0028	-0,0231	-0,0474	3,1443
140:16:08	-0,0036	0,0033	0,0024	-0,0232	-0,0473	3,1455
140:31:08	-0,0037	0,0026	0,0016	-0,0233	-0,0476	3,1438
140:46:09	-0,0041	0,001	0,0023	-0,0239	-0,0478	3,1402
141:01:10	-0,0031	0,0037	0,0007	-0,0243	-0,0479	3,1388
141:16:11	-0,003	0,0027	0,0001	-0,0243	-0,0483	3,1406
141:31:11	-0,0037	0,0016	0,0013	-0,0244	-0,0484	3,1359
141:46:12	-0,0048	0,002	0,0012	-0,0253	-0,049	3,1381
142:01:13	-0,0039	0,0025	0,0009	-0,0246	-0,0483	3,132
142:16:15	-0,0055	0,001	0,0005	-0,0249	-0,0495	3,1283
142:31:13	-0,0034	0,0001	0,0007	-0,0245	-0,049	3,123

Time-Interval	M3-1	M3-2	M3-5	M3-10	M3-20	L929
00:00:00	0	0	0	0	0	0
00:00:19	0,0021	-0,001	0	0,0024	0,0011	-0,0002
01:33:53	0,1947	0,1967	0,2183	0,189	0,1726	0,1875
02:33:53	0,7879	0,8381	0,8485	0,8193	0,7633	0,8043
03:33:53	0,9264	0,9861	0,9903	0,9587	0,9229	0,9233
04:33:55	0,9354	0,9782	0,9818	0,9505	0,9344	0,9293
05:33:57	0,9674	0,9876	0,987	0,968	0,9719	0,9639
06:33:59	1	1	1	1	1	1
07:08:03	0,5411	0,3959	0,0825	0,0452	0,1212	1,1079
07:23:02	0,2084	0,1091	0,0158	0,0061	0,1692	1,1463
07:38:03	0,1762	0,0444	0,0043	-0,0006	0,1948	1,1422
07:53:04	0,1708	0,0318	0,0029	-0,0009	0,2079	1,1535
08:08:05	0,166	0,0262	0,0006	-0,005	0,2143	1,1589
08:23:05	0,1671	0,0187	0,0003	-0,0083	0,2174	1,1654
08:38:06	0,1591	0,0112	0,0037	-0,0072	0,2202	1,1693
08:53:07	0,1371	0,0072	0,0054	-0,0063	0,2212	1,1767
09:08:09	0,1091	0,0082	0,0028	-0,0073	0,2208	1,1914
09:23:10	0,0825	0,0046	0,0032	-0,0088	0,2234	1,2086
09:38:11	0,063	0,0035	0,0048	-0,0061	0,2248	1,2278
09:53:12	0,0477	0,0044	0,0029	-0,0071	0,2263	1,258
10:08:12	0,0422	0,0041	0,0024	-0,0063	0,2274	1,2867
10:23:13	0,0365	0,0019	0,0015	-0,0049	0,2279	1,3192
10:38:14	0,0333	0,0022	-0,0013	-0,0044	0,2272	1,3489
10:53:15	0,0325	0,0029	-0,0005	-0,0041	0,2303	1,3813
11:08:17	0,0293	0,0014	-0,003	-0,0036	0,2309	1,4073
11:23:18	0,0283	0,0008	-0,0043	-0,0027	0,2321	1,4368
11:38:19	0,0278	0,0024	-0,004	-0,0042	0,2311	1,4634
11:53:20	0,0286	0,0005	-0,0036	-0,0034	0,2296	1,4893
12:08:20	0,027	-0,0006	-0,003	-0,0032	0,2299	1,5165
12:23:21	0,0275	-0,0021	-0,0041	-0,001	0,2271	1,5437
12:38:22	0,0218	-0,0029	-0,0077	-0,0027	0,2242	1,5674
12:53:23	0,0228	-0,0041	-0,0056	-0,0012	0,2204	1,5962
13:08:25	0,0225	-0,0048	-0,0071	-0,0038	0,2162	1,625
13:23:26	0,0202	-0,0029	-0,0089	-0,0049	0,2108	1,6486
13:38:27	0,0185	-0,0036	-0,0085	-0,004	0,2072	1,6788
13:53:28	0,019	-0,0043	-0,0082	-0,0062	0,201	1,7064
14:08:28	0,0165	-0,0043	-0,0087	-0,0036	0,1933	1,7368
14:23:29	0,0161	-0,0056	-0,0088	-0,0033	0,1855	1,7703
14:38:30	0,0126	-0,0065	-0,0092	-0,0031	0,1767	1,801
14:53:31	0,0142	-0,0079	-0,0073	-0,0033	0,1691	1,8261
15:08:33	0,0122	-0,0079	-0,0088	-0,0015	0,1615	1,8543
15:23:34	0,0135	-0,0076	-0,0097	-0,0013	0,1539	1,8833
15:38:35	0,013	-0,0096	-0,0098	-0,0024	0,1448	1,9092
15:53:36	0,0121	-0,0108	-0,0079	-0,0012	0,1379	1,9329
16:08:36	0,0094	-0,01	-0,0105	-0,0007	0,1308	1,9571
16:23:37	0,0115	-0,0111	-0,0082	-0,0002	0,1253	1,9806
16:38:38	0,0105	-0,0093	-0,0059	-0,0001	0,1208	2,0024
16:53:38	0,0103	-0,0084	-0,0079	0,0009	0,1159	2,0267

17:08:39	0,0094	-0,0115	-0,0086	0,0025	0,1137	2,0458
17:23:40	0,007	-0,0116	-0,0091	0,0059	0,1109	2,0609
17:38:41	0,0084	-0,0116	-0,0069	0,0054	0,1093	2,0801
17:53:41	0,0089	-0,0133	-0,0062	0,0086	0,1088	2,1006
18:08:42	0,007	-0,0113	-0,007	0,0108	0,1085	2,1142
18:23:43	0,008	-0,0115	-0,0074	0,0091	0,1092	2,1236
18:38:44	0,0068	-0,0129	-0,0066	0,0128	0,1108	2,1404
18:53:47	0,0066	-0,0148	-0,0042	0,0147	0,1127	2,1487
19:08:49	0,0071	-0,0158	-0,0033	0,0171	0,1154	2,1602
19:23:50	0,0064	-0,0153	-0,0027	0,0167	0,1179	2,1733
19:38:51	0,0054	-0,0144	-0,0032	0,0182	0,122	2,1836
19:53:52	0,006	-0,0131	-0,0033	0,0206	0,1261	2,1919
20:08:54	0,0039	-0,0138	-0,0016	0,0226	0,1308	2,2024
20:23:55	0,0047	-0,0159	-0,0006	0,0243	0,1351	2,2118
20:38:56	0,0023	-0,0144	-0,0005	0,0249	0,1421	2,2213
20:53:57	0,0039	-0,0145	0,0013	0,0268	0,1476	2,227
21:08:59	0,0038	-0,0156	0,0006	0,029	0,1543	2,2392
21:24:00	0,0045	-0,0165	0,0009	0,0305	0,1622	2,2437
21:39:01	0,004	-0,0161	0,0007	0,032	0,1706	2,2502
21:54:02	0,0037	-0,0163	0,0044	0,0319	0,1809	2,2655
22:09:02	0,0016	-0,0162	0,0043	0,0348	0,1918	2,2802
22:24:03	0,0031	-0,0169	0,0062	0,0348	0,2035	2,2932
22:39:04	0,0018	-0,0176	0,0078	0,0374	0,218	2,3046
22:54:05	0,002	-0,0168	0,0075	0,0372	0,2341	2,3136
23:09:05	0,0013	-0,0188	0,0092	0,0394	0,2522	2,3223
23:24:06	0,0031	-0,0198	0,0111	0,0378	0,2711	2,3419
23:39:07	0,0004	-0,02	0,0112	0,0421	0,2929	2,3616
23:54:09	0,0009	-0,0171	0,0096	0,0441	0,3163	2,3817
24:09:10	0,0022	-0,0195	0,0113	0,0441	0,3441	2,4066
24:24:12	0,0017	-0,0186	0,0136	0,0466	0,3705	2,4223
24:39:13	0,0016	-0,0173	0,0135	0,0466	0,3996	2,4444
24:54:14	0,0023	-0,0197	0,0139	0,0505	0,4275	2,4611
25:09:15	0,0011	-0,0187	0,0165	0,0513	0,4565	2,4808
25:24:17	0,0021	-0,021	0,0182	0,0503	0,4777	2,5014
25:39:18	-0,0016	-0,0184	0,0187	0,0537	0,5078	2,527
25:54:19	-0,0012	-0,0192	0,0212	0,0528	0,5395	2,5512
26:09:20	-0,0019	-0,0209	0,0214	0,0557	0,5673	2,5709
26:24:22	0,0009	-0,0175	0,0216	0,0564	0,6008	2,5893
26:39:23	-0,001	-0,0189	0,0228	0,0567	0,6363	2,6098
26:54:24	-0,0016	-0,0188	0,0238	0,0584	0,6723	2,6352
27:09:25	-0,0008	-0,0186	0,0245	0,059	0,7073	2,6615
27:24:27	0,0002	-0,0152	0,0255	0,0591	0,7359	2,6859
27:39:28	-0,0007	-0,0146	0,0256	0,0619	0,7665	2,7051
27:54:29	0	-0,0157	0,0257	0,0642	0,7979	2,7267
28:09:30	-0,0012	-0,0177	0,0297	0,0628	0,8256	2,7505
28:24:30	0,0002	-0,0184	0,0283	0,0665	0,8476	2,7784
28:39:31	-0,0001	-0,0151	0,0299	0,0673	0,8832	2,8064
28:54:30	0,0013	-0,0166	0,0325	0,069	0,925	2,8271
29:09:30	-0,0002	-0,0139	0,0324	0,0705	0,9478	2,8547

29:24:31	0,0003	-0,0143	0,0342	0,0713	0,9667	2,8817
29:39:32	0,0005	-0,0142	0,0362	0,0704	0,9954	2,9017
29:54:33	0,0009	-0,0117	0,0367	0,0708	1,0203	2,9232
30:09:35	-0,0003	-0,0096	0,0371	0,0731	1,041	2,9438
30:24:36	0,0008	-0,01	0,0359	0,074	1,0574	2,9647
30:39:37	0,0021	-0,0093	0,0403	0,0724	1,0785	2,983
30:54:39	0,0006	-0,0096	0,0405	0,0752	1,0997	3,0049
31:09:40	-0,0006	-0,0081	0,0405	0,0777	1,1185	3,0224
31:24:41	0,002	-0,0091	0,0426	0,0781	1,1354	3,0446
31:39:42	0,0018	-0,0055	0,0431	0,0786	1,1661	3,0627
31:54:44	0,0038	-0,0069	0,044	0,08	1,1957	3,0952
32:09:45	0,0025	-0,0066	0,0464	0,0781	1,2105	3,1193
32:24:46	0,004	-0,0053	0,0454	0,0802	1,2456	3,133
32:39:47	0,0028	-0,0036	0,047	0,0814	1,2658	3,1513
32:54:49	0,0036	-0,0021	0,0502	0,0798	1,2809	3,1662
33:09:50	0,0011	-0,0037	0,05	0,0812	1,2987	3,1769
33:24:51	0,0036	-0,0019	0,0505	0,0805	1,3143	3,1986
33:39:52	0,0054	-0,0023	0,0516	0,0821	1,3287	3,2094
33:54:52	0,0047	-0,001	0,0541	0,0814	1,3439	3,2289
34:09:53	0,0042	-0,0025	0,0537	0,0828	1,3613	3,238
34:24:54	0,0049	-0,0026	0,0544	0,0813	1,3764	3,2467
34:39:54	0,0066	0,0015	0,0532	0,0834	1,3887	3,2622
34:54:55	0,0051	0,0022	0,055	0,0842	1,4093	3,2783
35:09:56	0,007	0,0032	0,0543	0,0849	1,4348	3,2995
35:24:57	0,005	0,0034	0,0587	0,082	1,4526	3,3195
35:39:59	0,0061	0,0021	0,0597	0,0838	1,4733	3,3362
35:55:00	0,0081	0,0038	0,0593	0,0846	1,4872	3,3476
36:10:01	0,0089	0,0071	0,0595	0,0839	1,4998	3,3628
36:25:02	0,0081	0,0059	0,063	0,083	1,5157	3,3733
36:40:04	0,0089	0,0059	0,0596	0,0849	1,5325	3,3873
36:55:05	0,0111	0,0089	0,0637	0,0832	1,5445	3,4061
37:10:06	0,0091	0,0074	0,0643	0,0841	1,5616	3,4295
37:25:07	0,0085	0,0086	0,0651	0,0836	1,5824	3,4489
37:40:09	0,0119	0,0089	0,0666	0,0836	1,5903	3,4677
37:55:10	0,0121	0,0095	0,066	0,0854	1,608	3,4854
38:10:11	0,0108	0,009	0,0653	0,0851	1,6199	3,5032
38:25:12	0,0129	0,0118	0,0668	0,0828	1,6416	3,518
38:40:13	0,0109	0,0098	0,0694	0,0846	1,67	3,5349
38:55:15	0,014	0,0134	0,0672	0,0825	1,6799	3,5569
39:10:16	0,0145	0,0144	0,0686	0,0835	1,6929	3,5767
39:25:17	0,0151	0,0145	0,0666	0,0846	1,7201	3,594
39:40:20	0,0167	0,0159	0,0701	0,0846	1,729	3,6143
39:55:20	0,0138	0,0121	0,0711	0,0846	1,7415	3,6305
40:10:21	0,0171	0,0171	0,0689	0,0843	1,7525	3,6553
40:25:22	0,0185	0,0168	0,07	0,0844	1,7676	3,6835
40:40:23	0,0163	0,0176	0,0716	0,0831	1,7768	3,6996
40:55:25	0,0173	0,016	0,0713	0,0848	1,7861	3,726
41:10:26	0,0163	0,016	0,0733	0,0834	1,7935	3,7493
41:25:27	0,0171	0,0186	0,0728	0,085	1,802	3,7707

41:40:30	0,0196	0,0183	0,0727	0,0841	1,8102	3,7867
41:55:32	0,0202	0,02	0,0728	0,0856	1,8225	3,8053
42:10:33	0,0214	0,0202	0,0752	0,0829	1,8306	3,8177
42:25:34	0,0221	0,0204	0,074	0,0844	1,8394	3,8369
42:40:36	0,0188	0,0176	0,0764	0,0847	1,8483	3,8493
42:55:37	0,0207	0,021	0,0754	0,0858	1,8539	3,872
43:10:38	0,0231	0,0202	0,0759	0,0857	1,8656	3,8939
43:25:39	0,0236	0,0227	0,0759	0,0858	1,8715	3,9146
43:40:40	0,0247	0,0223	0,0761	0,0862	1,8794	3,9312
43:55:42	0,0264	0,0237	0,0772	0,0833	1,8882	3,932
44:10:43	0,026	0,0232	0,0783	0,0864	1,8944	3,946
44:25:44	0,0239	0,0217	0,0775	0,0844	1,9154	3,9643
44:40:45	0,026	0,0236	0,0779	0,085	1,9275	3,9802
44:55:47	0,0253	0,023	0,08	0,0852	1,9343	3,9834
45:10:48	0,0274	0,024	0,0785	0,0856	1,942	3,9953
45:25:49	0,0273	0,0234	0,0789	0,0849	1,9556	4,0071
45:40:50	0,0287	0,0249	0,0793	0,0862	1,9631	4,0234
45:55:52	0,0302	0,0267	0,0796	0,086	1,9717	4,0363
46:10:53	0,0292	0,0274	0,08	0,0852	1,9829	4,0514
46:25:54	0,0284	0,0275	0,0798	0,0832	1,9962	4,0633
46:40:55	0,0304	0,0289	0,0801	0,0844	2,0032	4,0701
46:55:57	0,0304	0,0282	0,0817	0,0846	2,0306	4,0745
47:10:58	0,0329	0,0296	0,0802	0,0846	2,0339	4,0759
47:25:59	0,0328	0,0278	0,0815	0,0857	2,0418	4,0805
47:41:01	0,0323	0,0279	0,0797	0,0866	2,0479	4,1032
47:56:02	0,0323	0,0304	0,0814	0,083	2,0535	4,1184
48:11:02	0,0337	0,0286	0,0801	0,087	2,0599	4,1317
48:26:03	0,0321	0,0287	0,0812	0,0851	2,068	4,1372
48:41:04	0,0328	0,0318	0,0827	0,0836	2,0738	4,138
48:56:05	0,0366	0,0316	0,0806	0,0857	2,0785	4,1459
49:11:05	0,0339	0,0312	0,0804	0,084	2,0865	4,1543
49:26:06	0,0338	0,0325	0,082	0,086	2,0932	4,1595
49:41:07	0,037	0,0338	0,0811	0,0855	2,0984	4,1625
49:56:08	0,0379	0,0339	0,0814	0,0839	2,1065	4,165
50:11:10	0,0378	0,032	0,0824	0,0856	2,1123	4,1762
50:26:11	0,037	0,0334	0,0829	0,0845	2,1179	4,1922
50:41:12	0,0367	0,0321	0,0829	0,0861	2,1223	4,1971
50:56:13	0,0395	0,0345	0,0838	0,0833	2,1314	4,1972
51:11:15	0,0415	0,0358	0,0827	0,0853	2,1363	4,2008
51:26:16	0,0408	0,0329	0,0809	0,0861	2,1409	4,2069
51:41:17	0,0409	0,0334	0,0845	0,0847	2,1477	4,2051
51:56:18	0,0397	0,0317	0,0819	0,0854	2,1544	4,2097
52:11:20	0,0417	0,0325	0,0814	0,0853	2,1599	4,2172
52:26:21	0,042	0,0331	0,0822	0,087	2,1655	4,2326
52:41:22	0,0432	0,0328	0,0827	0,0855	2,1683	4,2423
52:56:23	0,042	0,0344	0,0846	0,0854	2,1812	4,2584
53:11:25	0,0447	0,0346	0,083	0,0861	2,1843	4,2671
53:26:26	0,0437	0,0338	0,0839	0,0854	2,1876	4,2749
53:41:27	0,0454	0,0361	0,0814	0,0857	2,1911	4,2819

53:56:28	0,0465	0,0351	0,083	0,0847	2,1944	4,2855
54:11:30	0,0464	0,0333	0,0819	0,0864	2,2004	4,2967
54:26:31	0,0473	0,0346	0,0837	0,0842	2,2058	4,3103
54:41:32	0,0483	0,0366	0,0836	0,0845	2,2094	4,3209
54:56:35	0,048	0,0325	0,0806	0,0867	2,2261	4,3216
55:11:37	0,0507	0,0364	0,0811	0,0872	2,2283	4,3267
55:26:38	0,0515	0,0347	0,082	0,0858	2,2325	4,3347
55:41:39	0,05	0,0329	0,0816	0,0864	2,2377	4,3426
55:56:40	0,0512	0,035	0,082	0,0864	2,2391	4,347
56:11:42	0,0523	0,0354	0,081	0,0859	2,2458	4,3491
56:26:43	0,0516	0,0339	0,0818	0,0847	2,2536	4,3564
56:41:44	0,0545	0,0346	0,0816	0,0856	2,2559	4,3664
56:56:45	0,0512	0,0324	0,0806	0,0859	2,2608	4,3744
57:11:47	0,0527	0,0336	0,0806	0,0847	2,2653	4,3797
57:26:48	0,053	0,0333	0,0828	0,0861	2,2681	4,3893
57:41:49	0,0543	0,0343	0,0815	0,0865	2,2728	4,3916
57:56:50	0,0574	0,0355	0,0805	0,0857	2,2731	4,3994
58:11:52	0,0579	0,0375	0,0814	0,086	2,277	4,4035
58:26:53	0,0547	0,0329	0,0805	0,0863	2,2827	4,4102
58:41:54	0,0554	0,034	0,0817	0,0863	2,2879	4,4147
58:56:54	0,0582	0,034	0,0812	0,0859	2,2896	4,4194
59:11:55	0,0587	0,0351	0,0799	0,0876	2,2927	4,4193
59:26:56	0,0595	0,0355	0,0807	0,0858	2,2961	4,4237
59:41:57	0,0576	0,0319	0,08	0,0854	2,3027	4,4296
59:56:59	0,0608	0,0369	0,0827	0,0849	2,3035	4,4369
60:12:00	0,0603	0,0352	0,0804	0,0871	2,3078	4,4445
60:27:01	0,0613	0,0351	0,0809	0,0859	2,311	4,4489
60:42:02	0,0605	0,0339	0,0818	0,0859	2,3153	4,4547
60:57:02	0,0613	0,0352	0,0802	0,0868	2,3168	4,4609
61:12:03	0,0626	0,037	0,08	0,0853	2,3183	4,4628
61:27:04	0,0621	0,035	0,0839	0,0851	2,3204	4,4741
61:42:05	0,0629	0,0345	0,0798	0,086	2,3247	4,4826
61:57:07	0,0639	0,0362	0,0824	0,0848	2,3301	4,486
62:12:08	0,0633	0,0332	0,0808	0,0856	2,3333	4,4922
62:27:09	0,0638	0,0362	0,0807	0,0856	2,3361	4,4908
62:42:10	0,0643	0,0352	0,0813	0,0845	2,3471	4,4969
62:57:12	0,0648	0,034	0,08	0,0873	2,3524	4,5029
63:12:13	0,067	0,0359	0,0811	0,085	2,3558	4,508
63:27:14	0,0654	0,0349	0,082	0,085	2,3569	4,5106
63:42:15	0,0635	0,0306	0,0817	0,0867	2,3622	4,5171
63:57:15	0,0656	0,0324	0,0815	0,0862	2,3639	4,5263
64:12:16	0,0672	0,0331	0,081	0,0863	2,3601	4,5221
64:27:17	0,0661	0,0302	0,0815	0,0865	2,3645	4,5213
64:42:18	0,0679	0,0295	0,0821	0,0868	2,365	4,5236
64:57:21	0,0681	0,0299	0,0795	0,0878	2,3687	4,532
65:12:21	0,0682	0,0311	0,0813	0,0862	2,3745	4,5373
65:27:22	0,0679	0,0306	0,0811	0,0867	2,3776	4,5374
65:42:23	0,0698	0,033	0,0799	0,0856	2,3804	4,5381
65:57:24	0,0691	0,0297	0,08	0,0869	2,3876	4,5388

66:12:24	0,0699	0,0308	0,0814	0,0852	2,3874	4,5424
66:27:25	0,0692	0,0288	0,0817	0,0872	2,3926	4,5479
66:42:26	0,071	0,0311	0,0815	0,0872	2,3934	4,5503
66:57:27	0,0711	0,031	0,081	0,0857	2,396	4,5513
67:12:29	0,0706	0,0295	0,0806	0,0856	2,3986	4,5506
67:27:30	0,0694	0,0277	0,0805	0,0867	2,414	4,5533
67:42:31	0,0708	0,031	0,0807	0,0867	2,4146	4,5602
67:57:32	0,07	0,0308	0,0788	0,087	2,4189	4,564
68:12:34	0,0719	0,0285	0,0791	0,0873	2,421	4,5674
68:27:35	0,0714	0,0296	0,0801	0,086	2,4237	4,578
68:42:36	0,0739	0,0306	0,0792	0,0865	2,4246	4,5747
68:57:37	0,0725	0,0321	0,0811	0,0853	2,4262	4,5753
69:12:39	0,0737	0,0309	0,0814	0,0858	2,4281	4,5787
69:27:40	0,0737	0,0307	0,0816	0,0855	2,4322	4,5858
69:42:41	0,0747	0,0313	0,0791	0,0854	2,4353	4,5892
69:57:42	0,0726	0,0277	0,0805	0,0863	2,4424	4,5877
70:12:44	0,0729	0,0287	0,0808	0,0861	2,4445	4,5937
70:27:45	0,0746	0,0289	0,0794	0,0861	2,4478	4,5893
70:42:46	0,0732	0,0278	0,0783	0,0872	2,452	4,5884
70:57:47	0,0752	0,0293	0,0795	0,0865	2,4535	4,5907
71:12:47	0,0741	0,0306	0,0801	0,0854	2,4573	4,5949
71:27:48	0,0754	0,0301	0,0799	0,0853	2,4654	4,5966
71:42:49	0,0738	0,0289	0,0799	0,0857	2,4682	4,5988
71:57:48	0,0738	0,0287	0,0807	0,0871	2,468	4,5983
72:12:50	0,0737	0,0267	0,0797	0,0865	2,4747	4,5949
72:27:51	0,075	0,0272	0,0786	0,0861	2,4767	4,5989
72:42:52	0,0767	0,0286	0,0788	0,0855	2,4789	4,5988
72:57:53	0,0764	0,0298	0,0794	0,085	2,4782	4,6024
73:12:53	0,0747	0,0252	0,0773	0,0863	2,4822	4,6029
73:27:54	0,0767	0,026	0,0781	0,0878	2,4805	4,6031
73:42:55	0,0753	0,0271	0,0796	0,0855	2,4826	4,6052
73:57:55	0,0777	0,0272	0,0776	0,0861	2,4866	4,6102
74:12:56	0,0767	0,0272	0,0792	0,0848	2,4898	4,6084
74:27:57	0,0772	0,0264	0,0774	0,0856	2,4941	4,6105
74:42:58	0,0776	0,0275	0,0777	0,0864	2,4966	4,6142
74:57:58	0,0765	0,0271	0,0778	0,0857	2,5027	4,614
75:12:59	0,0781	0,0263	0,0775	0,0857	2,5058	4,6186
75:28:00	0,0765	0,0262	0,0803	0,0855	2,5096	4,623
75:43:01	0,0764	0,0254	0,0776	0,0877	2,5134	4,628
75:58:04	0,0753	0,0266	0,0777	0,0855	2,5148	4,6317
76:13:04	0,0774	0,0244	0,0777	0,086	2,5205	4,6329
76:28:05	0,0779	0,0259	0,0786	0,0864	2,5218	4,6375
76:43:06	0,0778	0,0245	0,0771	0,0861	2,5299	4,6379
76:58:06	0,0767	0,0241	0,0767	0,0857	2,5324	4,643
77:13:07	0,0791	0,0266	0,0766	0,0864	2,5345	4,6489
77:28:08	0,0773	0,0246	0,0774	0,0858	2,5394	4,6538
77:43:09	0,0773	0,0268	0,0753	0,0853	2,5398	4,652
77:58:09	0,0765	0,0261	0,077	0,0857	2,5438	4,6555
78:13:10	0,079	0,0264	0,0761	0,0842	2,5469	4,6591

78:28:11	0,0787	0,0254	0,0768	0,0852	2,5517	4,6662
78:43:13	0,0776	0,0246	0,0763	0,0861	2,5553	4,6688
78:58:14	0,0789	0,0252	0,0761	0,0859	2,5569	4,6755
79:13:15	0,0789	0,0256	0,0762	0,0853	2,5614	4,6779
79:28:16	0,0788	0,0262	0,0769	0,0853	2,5625	4,6843
79:43:18	0,079	0,026	0,0783	0,0847	2,5637	4,6925
79:58:19	0,0795	0,026	0,0762	0,0847	2,5705	4,7004
80:13:20	0,0788	0,025	0,0768	0,0852	2,5714	4,7022
80:28:21	0,0793	0,0274	0,0763	0,084	2,5755	4,702
80:43:23	0,0798	0,0257	0,0763	0,0837	2,5776	4,707
80:58:24	0,0772	0,0266	0,0762	0,0851	2,5809	4,7105
81:13:25	0,0775	0,0257	0,0757	0,0838	2,5835	4,7175
81:28:27	0,0773	0,0255	0,0762	0,0832	2,5854	4,7201
81:43:28	0,0771	0,0255	0,0759	0,0847	2,5892	4,7221
81:58:29	0,0776	0,0268	0,0781	0,0831	2,591	4,7286
82:13:30	0,079	0,0263	0,0763	0,0853	2,5954	4,7313
82:28:31	0,0787	0,0251	0,0771	0,0845	2,5982	4,7376
82:43:33	0,0775	0,024	0,0776	0,0841	2,6012	4,7417
82:58:34	0,079	0,0241	0,0747	0,0839	2,6055	4,7455
83:13:35	0,0775	0,0237	0,076	0,0857	2,6119	4,7489
83:28:36	0,077	0,0217	0,0758	0,0851	2,6153	4,7478
83:43:38	0,077	0,023	0,0765	0,0845	2,6181	4,7537
83:58:39	0,0785	0,0231	0,0768	0,0848	2,615	4,7541
84:13:40	0,0799	0,0249	0,0751	0,0844	2,6173	4,7559
84:28:41	0,0788	0,0225	0,077	0,0843	2,6209	4,7604
84:43:43	0,0769	0,0244	0,076	0,0846	2,6246	4,7605
84:58:44	0,0783	0,024	0,0782	0,0843	2,628	4,7654
85:13:45	0,0775	0,0234	0,0777	0,0838	2,6315	4,7668
85:28:46	0,0771	0,022	0,0754	0,0848	2,6349	4,7691
85:43:48	0,077	0,022	0,0766	0,0848	2,6368	4,7717
85:58:49	0,0791	0,0251	0,0772	0,084	2,6376	4,7735
86:13:50	0,0794	0,0239	0,0778	0,0841	2,643	4,7774
86:28:51	0,077	0,0224	0,0762	0,085	2,6469	4,7815
86:43:51	0,079	0,0239	0,0747	0,0837	2,6497	4,7826
86:58:52	0,0783	0,0222	0,0757	0,0854	2,6545	4,7835
87:13:53	0,0792	0,0222	0,0754	0,084	2,6579	4,7896
87:28:54	0,0803	0,0251	0,0761	0,0825	2,6594	4,7912
87:43:54	0,0795	0,0253	0,0751	0,0836	2,6623	4,7923
87:58:55	0,0799	0,0246	0,0765	0,0825	2,6671	4,7889
88:13:56	0,0805	0,0243	0,0753	0,0833	2,6729	4,7873
88:28:57	0,0798	0,0232	0,0758	0,0828	2,6751	4,7857
88:43:59	0,08	0,0238	0,0772	0,084	2,68	4,7871
88:59:00	0,0785	0,0224	0,0753	0,0848	2,6824	4,7867
89:14:01	0,0802	0,0249	0,075	0,0835	2,6845	4,7908
89:29:02	0,0799	0,0237	0,0752	0,0839	2,6883	4,7917
89:44:04	0,0794	0,0233	0,0755	0,0832	2,6905	4,7945
89:59:05	0,0777	0,0222	0,0767	0,0847	2,6933	4,8
90:14:06	0,0784	0,0212	0,076	0,0838	2,6982	4,799
90:29:07	0,0799	0,0227	0,076	0,0837	2,7026	4,801

90:44:07	0,0783	0,02	0,0765	0,0843	2,7022	4,7968
90:59:08	0,0793	0,0214	0,0746	0,0826	2,7095	4,7933
91:14:09	0,0811	0,0214	0,0763	0,0826	2,7123	4,7879
91:29:10	0,0808	0,0218	0,0741	0,0826	2,7163	4,7804
91:44:12	0,079	0,0177	0,0765	0,0827	2,7187	4,7798
91:59:13	0,0805	0,0192	0,0784	0,0838	2,7243	4,781
92:14:14	0,0799	0,0219	0,0747	0,0831	2,7406	4,7794
92:29:15	0,0795	0,0194	0,075	0,0832	2,7533	4,7835
92:44:17	0,0816	0,0228	0,0765	0,0817	2,7586	4,7831
92:59:18	0,0802	0,0206	0,075	0,083	2,76	4,7799
93:14:19	0,0809	0,0219	0,0761	0,0827	2,7651	4,7755
93:29:19	0,0826	0,021	0,076	0,082	2,7697	4,7643
93:44:20	0,0793	0,0211	0,0749	0,0832	2,769	4,7575
93:59:21	0,0807	0,02	0,074	0,0822	2,7739	4,748
94:14:22	0,0808	0,0206	0,0775	0,0841	2,776	4,738
94:29:23	0,084	0,0215	0,0753	0,081	2,7795	4,7345
94:44:25	0,0807	0,0227	0,0758	0,0814	2,7839	4,7267
94:59:26	0,0809	0,021	0,0758	0,0825	2,7844	4,7273
95:14:27	0,0806	0,0201	0,0757	0,0812	2,7864	4,7296
95:29:28	0,0821	0,0189	0,075	0,082	2,7933	4,7269
95:44:28	0,0822	0,0217	0,0775	0,0797	2,7945	4,7223
95:59:29	0,0832	0,0222	0,0766	0,0814	2,802	4,7214
96:14:30	0,0805	0,0197	0,0758	0,0829	2,8048	4,7194
96:29:31	0,0824	0,0205	0,0771	0,0821	2,8061	4,719
96:44:33	0,0815	0,0202	0,0755	0,0795	2,8107	4,7166
96:59:34	0,0807	0,0209	0,0752	0,0818	2,8157	4,7122
97:14:35	0,08	0,0166	0,0739	0,0837	2,819	4,7071
97:29:36	0,0797	0,0198	0,073	0,0815	2,8229	4,7058
97:44:38	0,0813	0,0207	0,077	0,0808	2,8227	4,6909
97:59:39	0,0816	0,0202	0,0773	0,0815	2,8285	4,6925
98:14:40	0,083	0,0207	0,076	0,0806	2,8287	4,6892
98:29:41	0,0813	0,0191	0,0763	0,0822	2,8357	4,6876
98:44:43	0,0834	0,0216	0,0763	0,0822	2,8375	4,6885
98:59:44	0,0811	0,0203	0,0768	0,082	2,8425	4,6872
99:14:45	0,0842	0,0207	0,076	0,0815	2,855	4,685
99:29:46	0,0825	0,0202	0,0766	0,0816	2,8535	4,6801
99:44:46	0,0845	0,0203	0,076	0,0813	2,8583	4,6758
99:59:47	0,0827	0,0188	0,0741	0,0816	2,8628	4,6747
100:14:48	0,082	0,0187	0,075	0,0805	2,867	4,6705
100:29:49	0,0851	0,0202	0,077	0,0816	2,8678	4,6691
100:44:51	0,084	0,0181	0,0769	0,0803	2,8733	4,6668
100:59:52	0,0817	0,0185	0,0769	0,0806	2,875	4,6674
101:14:53	0,0837	0,02	0,0774	0,0807	2,8788	4,6642
101:29:54	0,0824	0,0191	0,0767	0,0827	2,8844	4,662
101:44:54	0,0825	0,0219	0,0773	0,0804	2,8877	4,6612
101:59:55	0,0847	0,0189	0,0751	0,0814	2,8911	4,661
102:14:56	0,0843	0,0199	0,0749	0,082	2,8966	4,6601
102:29:57	0,0823	0,0193	0,0741	0,0805	2,8995	4,6599
102:44:59	0,0837	0,0198	0,0749	0,0802	2,9026	4,6598

103:00:00	0,0848	0,0178	0,0754	0,0817	2,9059	4,654
103:15:01	0,0833	0,0189	0,0747	0,0821	2,9117	4,6506
103:30:02	0,085	0,0185	0,0752	0,0817	2,9165	4,6533
103:45:04	0,085	0,019	0,0753	0,0811	2,9165	4,6499
104:00:05	0,0851	0,0201	0,0743	0,0814	2,9226	4,6472
104:15:06	0,0845	0,0208	0,0777	0,0802	2,9205	4,6492
104:30:07	0,0841	0,0168	0,0757	0,0809	2,9287	4,646
104:45:09	0,0852	0,0176	0,0789	0,0807	2,931	4,643
105:00:10	0,0829	0,0175	0,0779	0,082	2,9361	4,642
105:15:11	0,083	0,0185	0,0753	0,0796	2,9368	4,6382
105:30:12	0,0829	0,0175	0,0752	0,0803	2,9442	4,6375
105:45:12	0,085	0,0153	0,0775	0,0827	2,9485	4,63
106:00:13	0,0861	0,0206	0,0781	0,0813	2,947	4,6364
106:15:14	0,0861	0,0189	0,0763	0,0793	2,9549	4,6302
106:30:15	0,084	0,0165	0,0755	0,0796	2,9618	4,63
106:45:17	0,083	0,0171	0,0764	0,0802	2,9623	4,628
107:00:18	0,0846	0,0185	0,0774	0,08	2,9652	4,6197
107:15:19	0,0864	0,0182	0,0769	0,0801	2,97	4,6214
107:30:20	0,0848	0,0186	0,0756	0,0799	2,9741	4,6218
107:45:21	0,0849	0,0175	0,0753	0,0813	2,9775	4,6193
108:00:21	0,085	0,0169	0,077	0,0791	2,9792	4,6175
108:15:22	0,0861	0,0185	0,0738	0,0802	2,9823	4,6167
108:30:23	0,0851	0,0155	0,077	0,0788	2,9875	4,6137

Perio-Aid

Time-Interval	M4-1	M4-2	M4-5	M4-10	M4-20	Hücre kontrol
00:00:00	0	0	0	0	0	0
00:00:19	0,0021	0,0007	0,0002	0,0011	-0,0036	-0,0002
01:33:53	0,1595	0,172	0,1954	0,1862	0,1824	0,1875
02:33:53	0,76	0,7764	0,844	0,7989	0,803	0,8043
03:33:53	0,9233	0,9411	0,9834	0,9557	0,9343	0,9233
04:33:55	0,9246	0,9441	0,9672	0,9511	0,934	0,9293
05:33:57	0,9584	0,9652	0,9785	0,9678	0,9573	0,9639
06:33:59	1	1	1	1	1	1
07:08:03	0,9062	0,8455	0,7621	0,7847	0,7098	1,1079
07:23:02	0,6396	0,3947	0,484	0,5087	0,5114	1,1463
07:38:03	0,5202	0,3435	0,4413	0,4718	0,4916	1,1422
07:53:04	0,4679	0,3434	0,4199	0,4479	0,4855	1,1535
08:08:05	0,4256	0,3375	0,4092	0,4414	0,4808	1,1589
08:23:05	0,3951	0,3329	0,404	0,4334	0,4784	1,1654
08:38:06	0,3721	0,3292	0,3987	0,4338	0,4772	1,1693
08:53:07	0,3487	0,3239	0,3992	0,4344	0,476	1,1767
09:08:09	0,3285	0,3239	0,4005	0,4358	0,4764	1,1914
09:23:10	0,317	0,323	0,4027	0,4361	0,4788	1,2086
09:38:11	0,3062	0,3202	0,4042	0,4419	0,4788	1,2278
09:53:12	0,295	0,3195	0,4069	0,4441	0,4779	1,258
10:08:12	0,2866	0,3218	0,4116	0,4434	0,4792	1,2867
10:23:13	0,278	0,3186	0,4126	0,4503	0,4827	1,3192

10:38:14	0,2715	0,3198	0,4169	0,449	0,482	1,3489
10:53:15	0,2625	0,3187	0,4206	0,4543	0,4794	1,3813
11:08:17	0,2595	0,3177	0,4229	0,4549	0,4854	1,4073
11:23:18	0,253	0,3186	0,4259	0,4551	0,483	1,4368
11:38:19	0,2501	0,3197	0,4296	0,4579	0,4842	1,4634
11:53:20	0,2443	0,3188	0,4336	0,463	0,4838	1,4893
12:08:20	0,2404	0,3207	0,4359	0,4639	0,485	1,5165
12:23:21	0,2366	0,3179	0,436	0,4673	0,485	1,5437
12:38:22	0,2368	0,3192	0,4394	0,4679	0,4867	1,5674
12:53:23	0,231	0,3218	0,4457	0,4671	0,4871	1,5962
13:08:25	0,2283	0,3187	0,4448	0,4733	0,4873	1,625
13:23:26	0,2277	0,322	0,4506	0,4718	0,491	1,6486
13:38:27	0,2253	0,3199	0,4488	0,4763	0,4904	1,6788
13:53:28	0,2217	0,3198	0,4558	0,4773	0,4908	1,7064
14:08:28	0,2196	0,3204	0,4583	0,4784	0,49	1,7368
14:23:29	0,2156	0,3225	0,4581	0,4822	0,4925	1,7703
14:38:30	0,2142	0,3202	0,4598	0,4825	0,4908	1,801
14:53:31	0,2126	0,3204	0,4657	0,4849	0,4935	1,8261
15:08:33	0,212	0,3186	0,4643	0,4873	0,4958	1,8543
15:23:34	0,2098	0,321	0,4701	0,4898	0,4928	1,8833
15:38:35	0,2092	0,3194	0,471	0,4913	0,4946	1,9092
15:53:36	0,2092	0,3181	0,4765	0,4937	0,4933	1,9329
16:08:36	0,2073	0,3185	0,4771	0,4977	0,4949	1,9571
16:23:37	0,206	0,322	0,4776	0,4964	0,4975	1,9806
16:38:38	0,2041	0,3188	0,4801	0,5012	0,4965	2,0024
16:53:38	0,2031	0,3181	0,4825	0,5007	0,4949	2,0267
17:08:39	0,2021	0,3163	0,4847	0,504	0,4968	2,0458
17:23:40	0,2004	0,3201	0,4854	0,5071	0,4953	2,0609
17:38:41	0,1985	0,3187	0,4869	0,5052	0,4963	2,0801
17:53:41	0,1997	0,3188	0,488	0,5097	0,4939	2,1006
18:08:42	0,1996	0,3169	0,4893	0,5137	0,4973	2,1142
18:23:43	0,1978	0,3162	0,4924	0,5135	0,4971	2,1236
18:38:44	0,1972	0,317	0,4925	0,5142	0,4984	2,1404
18:53:47	0,1972	0,3191	0,4923	0,5156	0,494	2,1487
19:08:49	0,1956	0,3167	0,4951	0,5174	0,4943	2,1602
19:23:50	0,1951	0,3193	0,4949	0,5187	0,4949	2,1733
19:38:51	0,1946	0,3167	0,4973	0,5208	0,4966	2,1836
19:53:52	0,1922	0,3147	0,4995	0,5233	0,4977	2,1919
20:08:54	0,1934	0,3174	0,4986	0,5252	0,4963	2,2024
20:23:55	0,1915	0,3184	0,5023	0,5258	0,4964	2,2118
20:38:56	0,1905	0,3156	0,5021	0,5267	0,4967	2,2213
20:53:57	0,1888	0,3148	0,505	0,5311	0,4992	2,227
21:08:59	0,189	0,3148	0,5045	0,5309	0,5002	2,2392
21:24:00	0,1902	0,313	0,5047	0,5321	0,4984	2,2437
21:39:01	0,1914	0,3147	0,5048	0,5332	0,5	2,2502
21:54:02	0,1877	0,3123	0,5079	0,5352	0,4984	2,2655
22:09:02	0,1891	0,3128	0,5064	0,5381	0,4997	2,2802
22:24:03	0,1866	0,3128	0,5114	0,5371	0,4982	2,2932
22:39:04	0,1868	0,3122	0,5081	0,54	0,5024	2,3046

22:54:05	0,1856	0,3099	0,5109	0,5415	0,5022	2,3136
23:09:05	0,1835	0,312	0,512	0,544	0,5005	2,3223
23:24:06	0,1844	0,3103	0,5143	0,5451	0,5017	2,3419
23:39:07	0,1827	0,3096	0,515	0,5452	0,503	2,3616
23:54:09	0,182	0,3128	0,5149	0,5485	0,5038	2,3817
24:09:10	0,1825	0,3082	0,5164	0,5482	0,5022	2,4066
24:24:12	0,1813	0,3078	0,5182	0,5483	0,5027	2,4223
24:39:13	0,18	0,309	0,5194	0,5516	0,505	2,4444
24:54:14	0,1803	0,3072	0,5185	0,5515	0,5038	2,4611
25:09:15	0,1788	0,3067	0,5185	0,5538	0,5057	2,4808
25:24:17	0,1773	0,3094	0,5214	0,5543	0,5051	2,5014
25:39:18	0,1772	0,3091	0,5205	0,5562	0,507	2,527
25:54:19	0,1768	0,3061	0,5224	0,5584	0,5086	2,5512
26:09:20	0,1739	0,3063	0,5225	0,5566	0,5097	2,5709
26:24:22	0,1752	0,3024	0,5249	0,5595	0,509	2,5893
26:39:23	0,1729	0,3039	0,5247	0,553	0,5071	2,6098
26:54:24	0,1731	0,3014	0,5266	0,5572	0,509	2,6352
27:09:25	0,1737	0,3026	0,5261	0,56	0,5103	2,6615
27:24:27	0,1705	0,3007	0,5259	0,5581	0,5092	2,6859
27:39:28	0,1696	0,3033	0,5258	0,56	0,5094	2,7051
27:54:29	0,1704	0,3014	0,5265	0,5594	0,5098	2,7267
28:09:30	0,1698	0,3009	0,5254	0,564	0,5125	2,7505
28:24:30	0,1687	0,2987	0,5273	0,5625	0,5113	2,7784
28:39:31	0,168	0,3006	0,528	0,5643	0,5138	2,8064
28:54:30	0,1675	0,2987	0,527	0,5683	0,5131	2,8271
29:09:30	0,1662	0,2974	0,5305	0,5684	0,5152	2,8547
29:24:31	0,1647	0,2942	0,5292	0,5666	0,5125	2,8817
29:39:32	0,1635	0,2945	0,5298	0,5708	0,5153	2,9017
29:54:33	0,1617	0,2947	0,5305	0,5716	0,5162	2,9232
30:09:35	0,1625	0,2948	0,5299	0,5712	0,5173	2,9438
30:24:36	0,1616	0,2953	0,5312	0,5703	0,516	2,9647
30:39:37	0,159	0,2938	0,5301	0,5721	0,518	2,983
30:54:39	0,1591	0,2932	0,5324	0,5737	0,519	3,0049
31:09:40	0,1595	0,2932	0,5321	0,5762	0,5183	3,0224
31:24:41	0,1548	0,2881	0,531	0,5758	0,5148	3,0446
31:39:42	0,156	0,2901	0,5323	0,5748	0,5181	3,0627
31:54:44	0,1557	0,2882	0,5332	0,5778	0,5194	3,0952
32:09:45	0,155	0,2856	0,532	0,5798	0,517	3,1193
32:24:46	0,154	0,2873	0,5317	0,5787	0,5191	3,133
32:39:47	0,1543	0,2873	0,5335	0,5785	0,5197	3,1513
32:54:49	0,1526	0,2844	0,5341	0,5817	0,5203	3,1662
33:09:50	0,1521	0,2862	0,5305	0,5844	0,5203	3,1769
33:24:51	0,1485	0,2845	0,5357	0,5841	0,5225	3,1986
33:39:52	0,1501	0,2834	0,5331	0,5855	0,5203	3,2094
33:54:52	0,1489	0,2802	0,5321	0,5852	0,5215	3,2289
34:09:53	0,1479	0,2794	0,5323	0,5868	0,5191	3,238
34:24:54	0,1475	0,2804	0,5316	0,5883	0,5232	3,2467
34:39:54	0,1463	0,2787	0,5331	0,5895	0,5197	3,2622
34:54:55	0,1455	0,2775	0,533	0,5897	0,5196	3,2783

35:09:56	0,1464	0,2783	0,5318	0,5914	0,5193	3,2995
35:24:57	0,1448	0,2762	0,5339	0,5935	0,5189	3,3195
35:39:59	0,1425	0,2763	0,5337	0,5948	0,5213	3,3362
35:55:00	0,1425	0,2719	0,5338	0,5948	0,5199	3,3476
36:10:01	0,1427	0,2723	0,5337	0,5946	0,5203	3,3628
36:25:02	0,1431	0,2718	0,5334	0,5935	0,5232	3,3733
36:40:04	0,1432	0,2733	0,5324	0,5944	0,5245	3,3873
36:55:05	0,1404	0,2708	0,5347	0,5975	0,5229	3,4061
37:10:06	0,1377	0,2705	0,5342	0,6002	0,5236	3,4295
37:25:07	0,1386	0,2671	0,5321	0,5984	0,5244	3,4489
37:40:09	0,1369	0,2652	0,5332	0,6009	0,5231	3,4677
37:55:10	0,1376	0,2637	0,5348	0,6037	0,5229	3,4854
38:10:11	0,1367	0,2666	0,5327	0,6023	0,5252	3,5032
38:25:12	0,136	0,266	0,5343	0,6024	0,5234	3,518
38:40:13	0,1361	0,2657	0,5331	0,6044	0,525	3,5349
38:55:15	0,1351	0,2642	0,5364	0,6039	0,5267	3,5569
39:10:16	0,1332	0,2629	0,5376	0,6063	0,5273	3,5767
39:25:17	0,1324	0,2626	0,5334	0,6062	0,5279	3,594
39:40:20	0,1329	0,2597	0,5353	0,6106	0,5277	3,6143
39:55:20	0,1316	0,2625	0,5305	0,6072	0,529	3,6305
40:10:21	0,1315	0,2607	0,5346	0,61	0,5302	3,6553
40:25:22	0,1298	0,2578	0,5356	0,6133	0,5289	3,6835
40:40:23	0,1297	0,2596	0,5331	0,6128	0,5317	3,6996
40:55:25	0,1308	0,2582	0,5303	0,6116	0,5294	3,726
41:10:26	0,1307	0,2587	0,5299	0,611	0,5301	3,7493
41:25:27	0,1301	0,2577	0,5311	0,6121	0,5313	3,7707
41:40:30	0,1298	0,2575	0,5347	0,6154	0,5317	3,7867
41:55:32	0,128	0,2534	0,5334	0,6171	0,5295	3,8053
42:10:33	0,1274	0,2535	0,5342	0,6184	0,53	3,8177
42:25:34	0,1256	0,2534	0,5335	0,6187	0,5325	3,8369
42:40:36	0,1275	0,2546	0,5302	0,6171	0,5313	3,8493
42:55:37	0,1264	0,2512	0,5323	0,6192	0,5336	3,872
43:10:38	0,123	0,2527	0,5334	0,6191	0,5348	3,8939
43:25:39	0,1226	0,2508	0,5315	0,6196	0,5345	3,9146
43:40:40	0,1242	0,2478	0,5316	0,6223	0,5348	3,9312
43:55:42	0,1238	0,2485	0,5323	0,622	0,533	3,932
44:10:43	0,1208	0,2462	0,5321	0,6228	0,5352	3,946
44:25:44	0,1217	0,2497	0,5332	0,6219	0,5385	3,9643
44:40:45	0,1208	0,2452	0,5331	0,6249	0,5337	3,9802
44:55:47	0,1222	0,2477	0,5323	0,6252	0,5379	3,9834
45:10:48	0,1195	0,2464	0,5325	0,6257	0,5386	3,9953
45:25:49	0,1189	0,247	0,5321	0,6248	0,5388	4,0071
45:40:50	0,1171	0,246	0,5339	0,6258	0,5389	4,0234
45:55:52	0,1184	0,242	0,5332	0,6302	0,5395	4,0363
46:10:53	0,1177	0,2435	0,5338	0,6296	0,5413	4,0514
46:25:54	0,1179	0,2439	0,5312	0,6312	0,5407	4,0633
46:40:55	0,1149	0,2421	0,5344	0,6308	0,5416	4,0701
46:55:57	0,1157	0,2391	0,5316	0,6335	0,5389	4,0745
47:10:58	0,1154	0,2386	0,5329	0,632	0,5418	4,0759

47:25:59	0,1128	0,2397	0,5317	0,6339	0,541	4,0805
47:41:01	0,1126	0,2364	0,5328	0,6334	0,544	4,1032
47:56:02	0,114	0,2384	0,5346	0,6357	0,5436	4,1184
48:11:02	0,1107	0,2369	0,5319	0,6359	0,5426	4,1317
48:26:03	0,1106	0,2376	0,5341	0,634	0,5453	4,1372
48:41:04	0,1113	0,2354	0,5317	0,6389	0,5443	4,138
48:56:05	0,1091	0,2338	0,5337	0,6369	0,5427	4,1459
49:11:05	0,1104	0,235	0,5322	0,6406	0,545	4,1543
49:26:06	0,1093	0,2344	0,5323	0,6394	0,5444	4,1595
49:41:07	0,1085	0,2326	0,5314	0,6409	0,5447	4,1625
49:56:08	0,1082	0,2337	0,5318	0,6422	0,5468	4,165
50:11:10	0,1102	0,2324	0,5362	0,642	0,5462	4,1762
50:26:11	0,1074	0,2324	0,5348	0,6431	0,549	4,1922
50:41:12	0,1087	0,2297	0,5328	0,6436	0,5469	4,1971
50:56:13	0,108	0,2297	0,5359	0,6453	0,5469	4,1972
51:11:15	0,1073	0,2286	0,5336	0,6442	0,5496	4,2008
51:26:16	0,1051	0,2272	0,5317	0,6434	0,5466	4,2069
51:41:17	0,1055	0,2291	0,5324	0,6454	0,5501	4,2051
51:56:18	0,1031	0,2276	0,5307	0,6442	0,55	4,2097
52:11:20	0,1028	0,226	0,5333	0,6462	0,5493	4,2172
52:26:21	0,103	0,2261	0,5341	0,6475	0,5504	4,2326
52:41:22	0,102	0,2245	0,533	0,6475	0,5513	4,2423
52:56:23	0,1037	0,2247	0,5336	0,6488	0,552	4,2584
53:11:25	0,1026	0,2234	0,5314	0,6477	0,5531	4,2671
53:26:26	0,0994	0,2231	0,5318	0,6481	0,5538	4,2749
53:41:27	0,1022	0,221	0,5322	0,6465	0,5555	4,2819
53:56:28	0,1001	0,2238	0,5323	0,6484	0,5546	4,2855
54:11:30	0,0995	0,2221	0,5302	0,6474	0,5537	4,2967
54:26:31	0,1019	0,2205	0,5319	0,6495	0,5545	4,3103
54:41:32	0,1022	0,218	0,5345	0,6499	0,5547	4,3209
54:56:35	0,0983	0,2206	0,5307	0,6508	0,5558	4,3216
55:11:37	0,1012	0,2181	0,5311	0,6498	0,5577	4,3267
55:26:38	0,1011	0,218	0,5324	0,6509	0,56	4,3347
55:41:39	0,0963	0,2185	0,5294	0,6532	0,5582	4,3426
55:56:40	0,0984	0,2189	0,5307	0,6503	0,5598	4,347
56:11:42	0,0999	0,2165	0,5309	0,6508	0,5579	4,3491
56:26:43	0,0986	0,2138	0,5299	0,6509	0,56	4,3564
56:41:44	0,0988	0,2142	0,5333	0,6542	0,56	4,3664
56:56:45	0,0971	0,2155	0,5329	0,6534	0,5608	4,3744
57:11:47	0,0952	0,213	0,5298	0,6533	0,5596	4,3797
57:26:48	0,0957	0,2113	0,5298	0,6527	0,5618	4,3893
57:41:49	0,0941	0,2129	0,5292	0,6534	0,562	4,3916
57:56:50	0,097	0,2106	0,531	0,6533	0,564	4,3994
58:11:52	0,0971	0,2113	0,5296	0,6533	0,5645	4,4035
58:26:53	0,0939	0,2108	0,5303	0,6528	0,5657	4,4102
58:41:54	0,0928	0,2105	0,5304	0,6552	0,564	4,4147
58:56:54	0,0929	0,2101	0,5285	0,6557	0,5651	4,4194
59:11:55	0,0953	0,2102	0,5293	0,6544	0,5656	4,4193
59:26:56	0,0942	0,2067	0,5287	0,654	0,5668	4,4237

59:41:57	0,0909	0,208	0,527	0,6569	0,5669	4,4296
59:56:59	0,0938	0,2062	0,5294	0,6592	0,5657	4,4369
60:12:00	0,0933	0,2073	0,5294	0,6542	0,5683	4,4445
60:27:01	0,0924	0,2068	0,5272	0,6556	0,5699	4,4489
60:42:02	0,0914	0,2052	0,5285	0,6581	0,5667	4,4547
60:57:02	0,0899	0,2051	0,5274	0,6584	0,5667	4,4609
61:12:03	0,0922	0,2042	0,5274	0,6602	0,5678	4,4628
61:27:04	0,0914	0,201	0,529	0,6588	0,5727	4,4741
61:42:05	0,0899	0,204	0,5287	0,6582	0,5729	4,4826
61:57:07	0,0909	0,2024	0,527	0,6578	0,5724	4,486
62:12:08	0,0897	0,2002	0,5301	0,6599	0,5719	4,4922
62:27:09	0,0902	0,2031	0,5265	0,6574	0,5733	4,4908
62:42:10	0,0907	0,1982	0,5269	0,6595	0,5735	4,4969
62:57:12	0,0909	0,2001	0,5268	0,6579	0,5736	4,5029
63:12:13	0,0895	0,199	0,5275	0,6587	0,5755	4,508
63:27:14	0,0884	0,1949	0,5241	0,6573	0,5757	4,5106
63:42:15	0,0875	0,2007	0,5247	0,6575	0,5767	4,5171
63:57:15	0,0892	0,1968	0,5259	0,6593	0,5742	4,5263
64:12:16	0,0897	0,1949	0,5259	0,6581	0,5762	4,5221
64:27:17	0,0864	0,1961	0,5256	0,6592	0,5781	4,5213
64:42:18	0,0861	0,1958	0,5263	0,6606	0,5778	4,5236
64:57:21	0,088	0,1963	0,5248	0,6598	0,5758	4,532
65:12:21	0,0867	0,1923	0,5222	0,6592	0,5805	4,5373
65:27:22	0,0841	0,194	0,5276	0,6624	0,5772	4,5374
65:42:23	0,0848	0,1924	0,5255	0,6609	0,5789	4,5381
65:57:24	0,0857	0,1954	0,5234	0,6597	0,5779	4,5388
66:12:24	0,086	0,1914	0,5253	0,6596	0,5824	4,5424
66:27:25	0,0825	0,1939	0,5241	0,6611	0,5802	4,5479
66:42:26	0,0853	0,1923	0,5243	0,6605	0,5817	4,5503
66:57:27	0,0845	0,1893	0,5221	0,6608	0,5805	4,5513
67:12:29	0,0837	0,1893	0,5217	0,6601	0,5828	4,5506
67:27:30	0,083	0,1919	0,5199	0,6606	0,5829	4,5533
67:42:31	0,0827	0,1882	0,5215	0,6598	0,5842	4,5602
67:57:32	0,0835	0,1912	0,5217	0,6597	0,5844	4,564
68:12:34	0,0822	0,1908	0,521	0,6618	0,585	4,5674
68:27:35	0,082	0,1886	0,5219	0,6622	0,5863	4,578
68:42:36	0,0819	0,1871	0,5201	0,6612	0,5867	4,5747
68:57:37	0,0815	0,1866	0,5208	0,6607	0,5837	4,5753
69:12:39	0,0828	0,1839	0,5185	0,6595	0,5888	4,5787
69:27:40	0,0804	0,1837	0,5199	0,66	0,5891	4,5858
69:42:41	0,0826	0,1839	0,5183	0,6592	0,5901	4,5892
69:57:42	0,0806	0,1875	0,5172	0,6603	0,5866	4,5877
70:12:44	0,0785	0,185	0,5193	0,6615	0,5864	4,5937
70:27:45	0,0792	0,1836	0,5189	0,6632	0,588	4,5893
70:42:46	0,0787	0,1854	0,5193	0,6622	0,588	4,5884
70:57:47	0,081	0,1854	0,5168	0,6597	0,5909	4,5907
71:12:47	0,0797	0,1804	0,5187	0,6601	0,5915	4,5949
71:27:48	0,08	0,1809	0,5167	0,6582	0,592	4,5966
71:42:49	0,0774	0,1834	0,5148	0,6608	0,5908	4,5988

71:57:48	0,076	0,1823	0,5167	0,662	0,5904	4,5983
72:12:50	0,078	0,1801	0,5174	0,6619	0,5922	4,5949
72:27:51	0,0768	0,1825	0,5159	0,6604	0,5936	4,5989
72:42:52	0,0778	0,1789	0,5159	0,6591	0,5935	4,5988
72:57:53	0,0762	0,1777	0,5157	0,6601	0,5936	4,6024
73:12:53	0,0767	0,1789	0,5134	0,6581	0,594	4,6029
73:27:54	0,077	0,1795	0,5167	0,6594	0,5959	4,6031
73:42:55	0,0771	0,1796	0,5128	0,6588	0,5965	4,6052
73:57:55	0,0768	0,1772	0,5123	0,659	0,598	4,6102
74:12:56	0,0743	0,1759	0,5108	0,6589	0,5981	4,6084
74:27:57	0,0762	0,1773	0,5122	0,6604	0,5992	4,6105
74:42:58	0,074	0,1742	0,5139	0,6592	0,5985	4,6142
74:57:58	0,0758	0,175	0,5109	0,6571	0,5973	4,614
75:12:59	0,0746	0,1707	0,5118	0,6575	0,6003	4,6186
75:28:00	0,0723	0,1753	0,511	0,6589	0,5976	4,623
75:43:01	0,0739	0,1756	0,5104	0,6601	0,599	4,628
75:58:04	0,0751	0,1745	0,5091	0,6587	0,5978	4,6317
76:13:04	0,0741	0,1739	0,5098	0,6588	0,6	4,6329
76:28:05	0,0743	0,1709	0,51	0,658	0,6041	4,6375
76:43:06	0,0735	0,1725	0,509	0,6575	0,6038	4,6379
76:58:06	0,0717	0,1739	0,5082	0,6571	0,6036	4,643
77:13:07	0,0708	0,1716	0,5097	0,6575	0,6033	4,6489
77:28:08	0,0726	0,1714	0,5111	0,6588	0,6027	4,6538
77:43:09	0,0709	0,1711	0,5081	0,6584	0,6034	4,652
77:58:09	0,0727	0,1703	0,5071	0,6572	0,6065	4,6555
78:13:10	0,0714	0,1695	0,5073	0,6565	0,6058	4,6591
78:28:11	0,072	0,1669	0,5056	0,6553	0,6088	4,6662
78:43:13	0,0719	0,1686	0,5052	0,6574	0,6069	4,6688
78:58:14	0,0694	0,1667	0,5061	0,6565	0,6085	4,6755
79:13:15	0,0715	0,1687	0,5036	0,6579	0,6079	4,6779
79:28:16	0,0685	0,1665	0,5043	0,656	0,6084	4,6843
79:43:18	0,0714	0,1644	0,5008	0,6568	0,61	4,6925
79:58:19	0,0695	0,1665	0,5052	0,6566	0,6074	4,7004
80:13:20	0,0689	0,1666	0,5061	0,6551	0,6101	4,7022
80:28:21	0,0689	0,1637	0,5023	0,6535	0,6102	4,702
80:43:23	0,0695	0,1631	0,4993	0,6537	0,6117	4,707
80:58:24	0,068	0,1618	0,5032	0,6519	0,6097	4,7105
81:13:25	0,0675	0,1648	0,5026	0,6542	0,6106	4,7175
81:28:27	0,0666	0,1645	0,4996	0,6546	0,612	4,7201
81:43:28	0,0682	0,1612	0,5012	0,6544	0,6136	4,7221
81:58:29	0,0666	0,1623	0,5007	0,6546	0,6147	4,7286
82:13:30	0,0672	0,1598	0,5	0,6526	0,6141	4,7313
82:28:31	0,0669	0,1598	0,4993	0,6514	0,6161	4,7376
82:43:33	0,0679	0,1594	0,4967	0,6509	0,6158	4,7417
82:58:34	0,0679	0,1573	0,496	0,6526	0,6168	4,7455
83:13:35	0,0677	0,1589	0,4965	0,6511	0,6166	4,7489
83:28:36	0,066	0,1587	0,4973	0,6534	0,6179	4,7478
83:43:38	0,0661	0,1563	0,4969	0,6525	0,6178	4,7537
83:58:39	0,0641	0,1559	0,4945	0,6528	0,6184	4,7541

84:13:40	0,0642	0,1554	0,4944	0,6507	0,6186	4,7559
84:28:41	0,0653	0,1532	0,4918	0,6481	0,6214	4,7604
84:43:43	0,0637	0,1541	0,4945	0,651	0,6209	4,7605
84:58:44	0,0652	0,1505	0,4926	0,6515	0,6226	4,7654
85:13:45	0,0644	0,1539	0,491	0,6506	0,6226	4,7668
85:28:46	0,0641	0,1532	0,4914	0,6494	0,6219	4,7691
85:43:48	0,064	0,1541	0,4906	0,6514	0,6234	4,7717
85:58:49	0,0627	0,1507	0,49	0,6486	0,6244	4,7735
86:13:50	0,0636	0,1495	0,4906	0,6511	0,6267	4,7774
86:28:51	0,0639	0,1511	0,4899	0,6484	0,6264	4,7815
86:43:51	0,063	0,1496	0,49	0,6513	0,6257	4,7826
86:58:52	0,0641	0,1479	0,4867	0,6462	0,6276	4,7835
87:13:53	0,0618	0,1506	0,4893	0,65	0,6272	4,7896
87:28:54	0,0605	0,1483	0,4877	0,6476	0,6288	4,7912
87:43:54	0,0599	0,1468	0,4866	0,6476	0,6291	4,7923
87:58:55	0,0617	0,1449	0,4897	0,6465	0,6313	4,7889
88:13:56	0,0619	0,145	0,4851	0,6447	0,6315	4,7873
88:28:57	0,0608	0,1453	0,4868	0,6447	0,6322	4,7857
88:43:59	0,0596	0,1485	0,4865	0,6479	0,6313	4,7871
88:59:00	0,0625	0,1457	0,485	0,6457	0,6348	4,7867
89:14:01	0,0587	0,1445	0,4855	0,6454	0,6331	4,7908
89:29:02	0,0604	0,1475	0,4856	0,6456	0,6358	4,7917
89:44:04	0,0587	0,1457	0,484	0,6458	0,636	4,7945
89:59:05	0,0617	0,1452	0,4849	0,6468	0,6376	4,8
90:14:06	0,0609	0,1462	0,4828	0,6447	0,6362	4,799
90:29:07	0,0598	0,1443	0,4838	0,6417	0,6375	4,801
90:44:07	0,058	0,1446	0,4834	0,6435	0,6372	4,7968
90:59:08	0,0569	0,1434	0,4832	0,6422	0,6355	4,7933
91:14:09	0,0571	0,1428	0,4819	0,6431	0,6396	4,7879
91:29:10	0,0564	0,1441	0,4826	0,6434	0,6411	4,7804
91:44:12	0,0577	0,1443	0,4796	0,6402	0,64	4,7798
91:59:13	0,0576	0,1432	0,4796	0,6409	0,6402	4,781
92:14:14	0,0557	0,1421	0,477	0,642	0,6412	4,7794
92:29:15	0,057	0,1405	0,4781	0,6405	0,6437	4,7835
92:44:17	0,0553	0,1397	0,4779	0,6411	0,6459	4,7831
92:59:18	0,0565	0,1416	0,4776	0,6407	0,6465	4,7799
93:14:19	0,0568	0,1383	0,4787	0,6385	0,6437	4,7755
93:29:19	0,0548	0,1397	0,4754	0,6407	0,6482	4,7643
93:44:20	0,0547	0,1368	0,4744	0,6389	0,647	4,7575
93:59:21	0,0554	0,1379	0,4754	0,637	0,6447	4,748
94:14:22	0,054	0,1377	0,4748	0,6366	0,6483	4,738
94:29:23	0,0546	0,1388	0,4731	0,6404	0,6504	4,7345
94:44:25	0,055	0,1379	0,473	0,6366	0,6508	4,7267
94:59:26	0,0555	0,1369	0,4713	0,6353	0,6513	4,7273
95:14:27	0,0532	0,1384	0,4737	0,6372	0,6526	4,7296
95:29:28	0,0532	0,1382	0,4747	0,635	0,6551	4,7269
95:44:28	0,0529	0,137	0,4738	0,6394	0,6534	4,7223
95:59:29	0,0538	0,1374	0,473	0,6366	0,6558	4,7214
96:14:30	0,0549	0,1335	0,4711	0,635	0,6555	4,7194

96:29:31	0,0513	0,1372	0,4716	0,6352	0,6577	4,719
96:44:33	0,0525	0,1346	0,472	0,6346	0,6555	4,7166
96:59:34	0,0525	0,1348	0,4725	0,6355	0,657	4,7122
97:14:35	0,0518	0,1334	0,4691	0,6336	0,6598	4,7071
97:29:36	0,0504	0,1353	0,4704	0,6328	0,66	4,7058
97:44:38	0,0524	0,1323	0,4713	0,6336	0,6632	4,6909
97:59:39	0,0538	0,1316	0,4707	0,6353	0,6619	4,6925
98:14:40	0,0519	0,1316	0,4663	0,6292	0,658	4,6892
98:29:41	0,0518	0,1306	0,4659	0,6314	0,6623	4,6876
98:44:43	0,0522	0,1302	0,4678	0,6303	0,6643	4,6885
98:59:44	0,051	0,1327	0,4676	0,6329	0,6681	4,6872
99:14:45	0,0497	0,1295	0,463	0,6315	0,6659	4,685
99:29:46	0,052	0,1298	0,4647	0,6299	0,6662	4,6801
99:44:46	0,0516	0,129	0,4605	0,6281	0,6666	4,6758
99:59:47	0,0505	0,1279	0,4632	0,6303	0,6668	4,6747
100:14:48	0,0517	0,1303	0,461	0,6279	0,6719	4,6705
100:29:49	0,0505	0,1298	0,4596	0,6264	0,6717	4,6691
100:44:51	0,0487	0,1299	0,4613	0,6287	0,6722	4,6668
100:59:52	0,05	0,1286	0,4618	0,6272	0,6738	4,6674
101:14:53	0,0496	0,1278	0,46	0,6284	0,675	4,6642
101:29:54	0,0496	0,1269	0,4626	0,6261	0,6759	4,662
101:44:54	0,0486	0,1271	0,4595	0,6271	0,6735	4,6612
101:59:55	0,048	0,1285	0,459	0,6264	0,6768	4,661
102:14:56	0,0495	0,1252	0,4555	0,6247	0,6753	4,6601
102:29:57	0,0459	0,1276	0,4578	0,6233	0,6769	4,6599
102:44:59	0,0494	0,1247	0,4604	0,6243	0,679	4,6598
103:00:00	0,0481	0,1247	0,4568	0,6252	0,6818	4,654
103:15:01	0,048	0,1253	0,4572	0,6225	0,6782	4,6506
103:30:02	0,0474	0,1237	0,4543	0,6216	0,6808	4,6533
103:45:04	0,0477	0,1251	0,4546	0,6223	0,6831	4,6499
104:00:05	0,0485	0,1238	0,4561	0,6234	0,6822	4,6472
104:15:06	0,0471	0,1259	0,4586	0,6224	0,6838	4,6492
104:30:07	0,0452	0,1245	0,4555	0,6245	0,6876	4,646
104:45:09	0,0483	0,1211	0,4529	0,6176	0,6841	4,643
105:00:10	0,0479	0,124	0,454	0,6203	0,6856	4,642
105:15:11	0,045	0,1232	0,4546	0,6222	0,6886	4,6382
105:30:12	0,0453	0,1229	0,4549	0,6213	0,6902	4,6375
105:45:12	0,0454	0,1233	0,4506	0,6217	0,6909	4,63
106:00:13	0,0472	0,1212	0,45	0,618	0,6911	4,6364
106:15:14	0,044	0,1199	0,453	0,62	0,6919	4,6302
106:30:15	0,0457	0,1195	0,4485	0,6167	0,6928	4,63
106:45:17	0,0443	0,1224	0,4514	0,6189	0,6914	4,628
107:00:18	0,0449	0,1197	0,4517	0,6191	0,6937	4,6197
107:15:19	0,0441	0,1216	0,452	0,6171	0,6924	4,6214
107:30:20	0,0449	0,1191	0,4486	0,6165	0,6943	4,6218
107:45:21	0,0453	0,1188	0,4468	0,6148	0,6958	4,6193
108:00:21	0,0443	0,1201	0,4466	0,6138	0,6966	4,6175
108:15:22	0,0441	0,1163	0,4482	0,6127	0,6982	4,6167
108:30:23	0,044	0,1195	0,4489	0,6129	0,6992	4,6137

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

PERİ-İMLANT HASTALIKLARIN TEDAVİSİNDE KULLANILAN ANTİMİKROBİYAL AJANLARIN BİYOUYUMLULUĞUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

ORIJİNALLIK RAPORU

% 7	% 6	% 2	% 3
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikerisim.selcuk.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 2
2	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	% 1
3	acikerisim.istanbul.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
4	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	<% 1
5	tbgder.org İnternet Kaynağı	<% 1
6	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
7	tudonghoatmp.com İnternet Kaynağı	<% 1
8	www.acibadem.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1