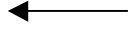
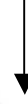
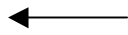


Adınızı soyadınızı giriniz

Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak
Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya
(sol yandaki gibi) olacak .



Tez, Yüksek Lisans'sa, YÜKSEK LİSANS TEZİ;
Doktora ise DOKTORA TEZİ ifadesi kalacak



Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız

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

(DOKTORA TEZİ)

**PERİ-İMLANTİTİSLİ BİREYLERDE GENETİK
YATKINLIKTAKİ, HASTALIKTA ETKİN ROL OYNAYAN
ENFLAMATUAR MEDİYATÖRLERİNİN, OLASI GEN
POLİMORFİZMLERİNİN ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

MELİS SOYTÜRK

**DANIŞMAN
PROF. DR. H. ERHAN FIRATLI**

**PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI
PERİODONTOLOJİ PROGRAMI
DOKTORA**

İSTANBUL - 2019

TEZ ONAYI**DOKTORA TEZİ ONAYI**

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Doktora Programında Doktora öğrencisi Melis SOYTÜRK tarafından H. Erhan FIRATLI'nın danışmanlığında hazırlanan "Periimplantitisli Bireylerde Genetik Yatkınlıkla Etkin Rol Oynayan Enflamatuvar Mediyatörlerinin Olası Gen Polimorfizmlerinin Etkilerinin İncelenmesi" başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 08 / 05 / 2019 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı

Prof.Dr. Serdar ÇINTAN
İstanbul Üniversitesi Diş Hek.Fak.
Periodontoloji Anabilim Dalı

**Jüri-Danışman**

Prof.Dr. H. Erhan FIRATLI
İstanbul Üniversitesi Diş Hek.Fak.
Periodontoloji Anabilim Dalı

**Jüri**

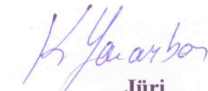
Prof.Dr. Funda YALÇIN
İstanbul Üniversitesi Diş Hek.Fak.
Periodontoloji Anabilim Dalı

**Jüri**

Prof. Dr. Uğur ÖZBEK
Acıbadem Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

**Jüri**

Dr.Öğr.Üyesi Kanay YARARBAŞ
Acıbadem Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Tıbbi Genetik Anabilim Dalı



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Melis SOYTÜRK

İTHAF

Sevgili Aileme ithaf ediyorum...

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimi ve tez dönemi süresince değerli destek ve birikimlerini esirgemeyen danışmanım ve sevgili hocam **Prof. Dr. Erhan FIRATLI**'ya,

Tezimin planlama ve işleyiş aşamasındaki katkıları nedeni ile tez izleme komitesi üyeleri **Prof. Dr. Funda YALÇIN** ve **Prof. Dr. Uğur ÖZBEK**'e,

Doktora eğitimim sırasında kendilerinden çok değerli bilgiler öğrendiğim anabilim dalımızın öğretim üyeleri **Prof. Dr. Serdar ÇİNTAN**'a, **Prof. Dr. Korkud DEMİREL**'e, **Prof. Dr. Gülden IŞIK**'a,

Genetik analizler için çok emek veren **Dr. Öğr. Üyesi Kanay YARARBAŞ**'a,

İstatistiksel analizler için yardımını esirgemeyen **Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem ALTUNOK**'a

Doktora eğitimim sırasında klinikte öğrendiğim her şeyi sabırla öğreten **Dr. Gökhan KASNAK**'a,

Her zaman yanımda olan çok sevgili çalışma arkadaşlarım **Dr. Çağla YILDIZ SEKBAN**'a, **Dr. Sema ÖZGEN**'e **Dr. Fatma ÖNER**'e, **Dt. Burak İSKEFLİ**'ye, ve birlikte bu yola başladığımız ilk günden beri birbirimize destek olduğumuz canım arkadaşım **Dt. Yiğit BİREN**'e,

Doktora sürecinde tüm zorluklara birlikte göğüs gerdiğimiz, birlikte çalışmaktan her zaman çok keyif aldığım **Dt. Sinan KARGI**, **Dt. Birke KOCA**, **Dt. Mert TÜRKMEN**, **Dt. Deniz ÇAĞLAR**, **Dt. Yiğit FIRATLI**, ve **Dt. Cemresu TABAR**'a

Üniversite hayatım ve doktora sürecinde yanımda olan ve her zaman olacağından emin olduğum sevgili dostlarım **Dr. Öğr. Üyesi Zeynep BATU**'ya, **Dr. Öğr. Üyesi Özge ERDOĞAN**'a, ve **Dt. Arthur BOZACIOĞLU**'na,

Doktora sürecinin hayatıma kattığı ve bundan sonra da her zaman birlikte olacağımızdan emin olduğum can dostlarım **Dt. Hande SARICAN**'a, ve **Dt. Merve BİÇER**'e,

Doktora ile birlikte hayatıma giren ve tüm süreç boyunca tüm kahrımı çeken ve desteğini hiç esirgemeyen sevgili eşim **Uzm. Dt. Burak B. YURTBİLİR**'e

Her zaman bana destek olduklarından emin olduğum canım sevgili ailem; bu mesleği seçmemdeki en büyük etken olan sevgili annem **Dt. Ayşen SOYTÜRK** ve sevgili idolüm olan babam **Dt. Serdar SOYTÜRK**'e ve canım ablam **Selva HIZIROĞLU**'na

Sonsuz Teşekkürler.....

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No:25459

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	İX
ŞEKİLLER LİSTESİ	X
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	Xİ
ÖZET	Xİİ
ABSTRACT	Xİİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Periodontal Hastalık.....	2
2.1.1 Periodontal Hastalık Sınıflaması.....	3
2.1.1.1 1999 yılında yapılan Sınıflama	3
2.1.1.2 2018 Periodontal ve Periimplanter Hastalıkların Sınıflaması.....	4
2.1.1.3 PERİODONTAL SAĞLIK, GİNGİVAL HASTALIKLAR – 2017 SİNİFLAMASI	4
2.1.2 Periimplant Hastalık Sınıflaması ¹⁶	6
1. Peri-implant Sağlık ¹⁷	6
2.1.3 Periodontitisin Etiyolojisi ve Patogenezi	7
2.1.3.1 Akut Bakteri Atağı	11
2.1.3.2 Akut İnflamatuvar Yanıt	12
2.1.3.3 Bağışık Yanıt.....	13
2.1.3.4 Düzenleme ve Çözülme Safhası.....	14
2.1.4 Doku Yıkım Mekanizması	14
2.1.4.1 Periodontal Yıkım	14
2.1.5 Kemik Yıkımında Görev Alan Biyomarkerlar.....	17
2.1.5.1 RANK – Reseptör Aktivatör Nükleer Faktör kappa – $\kappa\beta$ ve Ligandı - RANKL 17	
2.1.5.2 Osteoprotegerin (OPG)	19
2.1.5.3 İnterlökin-17 (IL-17) ve İnterlökin-23 (IL-23)	21

2.2	Peri-implant Hastalıklar	22
2.2.1	Peri-implant Dokular	23
2.2.2	Peri-implantitiste Risk Faktörleri.....	24
2.2.2.1	Periodontitis Öyküsü.....	24
2.2.2.2	Sigara Kullanımı	25
2.2.2.3	Plak Kontrolü	26
2.2.2.4	Keratinize Mukoza	27
2.2.2.5	Aşırı Okluzal Yükleme	28
2.2.2.6	Genetik Faktörler	28
2.3	DNA (Deoksiribonükleik Asit).....	29
2.3.1	DNA Dizisinde Meydana Gelen Mutasyonlar	30
2.3.2	Polimorfizm	32
2.3.2.1	Tek Nükleotid Polimorfizmi (TNP) / Single Nucleotid Polymorphisms (SNPs) 33	
2.4	Periodontal ve Peri-implanter Hastalıklarda Genetiğin Rolü	34
3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	36
3.1	Hasta Seçimi	36
3.2	Tükürük Örneklerinin Toplanması	36
3.3	Analizlerde Kullanılan Gereçler	37
3.3.1	Genetik Analizlerde Kullanılan Cihazlar.....	37
3.3.1.1	DNA İzolasyonu Cihazı (Qiacube, QIAGEN Germantown, MD 20874, USA) 37	
3.3.1.2	DNA İzolasyonu Kitleri QIAamp (QIAGEN, Germantown, MD 20874, USA) 37	
3.3.1.3	Gerçek Zamanlı PZR Aleti CFX-Connect (California, USA).....	38
3.4	Laboratuar Çalışmaları.....	38
3.4.1	DNA İzolasyonu	38
3.4.2	Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Real Time – PCR).....	39
3.4.2.1	RT-PCR’da Kullanılan Çözeltiler ve Tepkimeye Giren Karışım	40
3.4.2.2	RT-PCR’da (LightCycler® 480) Görülen Aşamalar	40
3.5	İstatiksel Analizler	41
4.	BULGULAR.....	42
4.1	GENOTİP KARŞILAŞTIRMASI	42

4.1.1	TNFRSF11A(RANK) Gen Polimorfizmi	42
4.1.2	TNFRSF11B(OPG) Gen Polimorfizmi	44
4.1.3	IL-17A Gen Polimorfizmi	46
4.1.4	IL-23 Gen Polimorfizmi	48
4.1.5	TNFRSF11(RANKL) Gen Polimorfizmi	50
4.2	ALLEL KARŞILAŞTIRMASI	52
4.2.1	TNFRSF11A(RANK) Gen Polimorfizmi	52
4.2.2	TNFRSF11B(OPG) Gen Polimorfizmi	54
4.2.3	IL-17A Gen Polimorfizmi	56
4.2.4	IL-23 Gen Polimorfizmi	58
4.2.5	TNFRSF11(RANKL) Gen Polimorfizmi	60
5.	TARTIŞMA	62
5.1.1	TNFRSF11A – RANK	68
5.1.2	TNFRSF11B - OPG	70
5.1.3	IL- 17A	72
5.1.4	IL-23R	74
5.1.5	TNFRSF11- RANKL	76
6.	SONUÇLAR	78
7.	KAYNAKLAR	79
8.	HAM VERİLER	94
9.	FORMLAR	95
10.	ETİK KURUL KARARI	98
11.	İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI	100
12.	ÖZGEÇMİŞ	101

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: RANK-rs35211496 gen polimorfizminde genotipte CC, TT, CT dağılımı	43
Tablo 2: OPG-rs2073618 gen polimorfizminde genotipte CC, GG, CG dağılımı	45
Tablo 3: IL-17A- rs10484879 gen polimorfizminde genotipte CC, AA, CA dağılımı ..	47
Tablo 4: IL-23R- rs11209026 gen polimorfizminde genotipte GG, GA dağılımı.....	49
Tablo 5: RANKL-rs9533156 gen polimorfizminde genotipte TT, CC, CT dağılımı.....	51
Tablo 6: RANK-rs35211496 gen polimorfizminde C ve T allellerinin dağılımı	53
Tablo 7: OPG-rs2073618 gen polimorfizminde C ve G allellerinin dağılımı	55
Tablo 8: IL-17A- rs10484879 gen polimorfizminde C ve A allellerinin dağılımı	57
Tablo 9: IL-23R- rs11209026 gen polimorfizminde G ve A allellerinin dağılımı	59
Tablo 10: RANKL-rs9533156 gen polimorfizminde T ve C allellerinin dağılımı.....	61

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Periodontal Hastalığın Faktörleri ve İlerleme Tablosu ²⁹	11
Şekil 2-2 : Hücresel ve Doğal Bağışıklıkta Görevli Sitokinler.....	16
Şekil 2-3: Osteoklast Üretiminin Yolakları ³⁶	18
Şekil 2-4: RANK, RANKL ve OPG moleküllerinin çalışma mekanizması ⁴⁴	20
Şekil 2-5: Th1, Th2 ve Th17'nin RANKL üzerine etki mekanizması ⁵¹	22
Şekil 2-6: Gen Yapısında Polimorfizm Görülebilecek Alanlar ¹¹⁰	33
Şekil 2-7: Fenotip oluşumu üzerine etki eden faktörler ²³	34
Şekil 4-1: RANK-rs35211496 gen polimorfizminde genotip karşılaştırması	42
Şekil 4-2: OPG-rs2073618 gen polimorfizminde genotip karşılaştırması.....	44
Şekil 4-3: IL-17A- rs10484879 gen polimorfizminde genotip karşılaştırması.....	46
Şekil 4-4: IL-23R- rs11209026 gen polimorfizminde genotip karşılaştırması.....	48
Şekil 4-5: RANKL-rs9533156 gen polimorfizminde genotip karşılaştırması.....	50
Şekil 4-6: RANK-rs35211496 gen polimorfizminde allel karşılaştırması	52
Şekil 4-7: OPG-rs2073618 gen polimorfizminde allel karşılaştırması.....	54
Şekil 4-8: IL-17A- rs10484879 gen polimorfizminde allel karşılaştırması.....	56
Şekil 4-9: IL-23R- rs11209026 gen polimorfizminde allel karşılaştırması.....	58
Şekil 4-10: RANKL-rs9533156 gen polimorfizminde allel karşılaştırması.....	60

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

PMNL:	polimorfnüvelli lökosit
MDP:	mikrobiyal dental plak
A.a:	Aggregatibacter actinomycetemcomitans
P.g:	Porphyromonas gingivalis
T.f:	Tannerella forsythia
T.p:	Treponema denticola
P.i:	Prevotella intermedia
F.n:	Fusobacterium nucleatum
E.c:	Eikenella corrodens
C.r:	Campylobacter rectus
E.n:	Eubacterium nodatum
P.m:	Peptostreptococcus micros
RANK:	Reseptör Aktivatör Nüklear Faktör kapp – $\kappa\beta$
RANKL:	Reseptör Aktivatör Nüklear Faktör kapp – $\kappa\beta$ Ligandı
OPG:	Osteoprotegerin
TNF- α :	Tumor Necrosis Factor
PGE ₂ :	Prostoglandin-E
MMP:	Matrix Metalloproteinaz
TNP:	Tek Nükleotid Polimorfizm
SNP:	Single Nucleotid Polimorfizm
PCR / PZR:	Polymerase Chain Reaction / Polimeraz Zincir Reaksiyonu
DC:	Dendritik Hücre
KM:	Keratinize Mukoza
Ig:	İmmünoglobulin
IL:	İnterlökin
KP:	Kronik Periodontitis
SCD:	Sondalanabilir Cep Derinliği
Th:	T Helper

ÖZET

Soytürk, M. (2019). **Peri-implantitisli Bireylerde Genetik Yatkınlıkta, Hastalıkta Etkin Rol Oynayan Enflamatuvar Mediyatörlerinin, Olası Gen Polimorfizmlerinin Etkilerinin İncelenmesi.** İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Periodontoloji ABD. Doktora Tezi. İstanbul.

Anahtar Kelimeler : periodontitis, periimplantitis, gen polimorfizmi, proenflamatuvar sitokin, RANK, RANKL, OPG, IL-17, IL-23

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 25459

Çalışmamızda periodontitisli ve periimplantitisli bireylerde hastalık patogenezinde etkin rol oynayan RANK, RANKL, OPG, IL-17, IL-23 sitokinlerinin gen polimorfizmleri incelenmiş, bu polimorfizmler ile hastalıklara yatkınlık arasında bir ilişki olup olmadığı araştırılmıştır. 70 periodontitisli, 70 periimplantitisli, 60 sağlıklı birey çalışmaya dahil edilmiş ve bu bireylerden tükürük örnekleri alınarak DNA izolasyonu yapılmış, gerçek zamanlı PZR yöntemi ile incelenmiştir.

Periodontitisli ve periimplantitisli bireyler, genotip ve allel olarak iki farklı açıdan sağlıklı bireylerle kıyaslandığında TNFRSF11B(OPG)'de, **CC genotipi** periodontitisli ve periimplantitisli grupta sağlıklı gruba göre daha fazladır. Allel karşılaştırması incelendiği zaman, **C alleli** sağlıklı bireylerin %44.2'sinde, periodontitisli bireylerin %56.4'ünde, periimplantitisli bireylerin %60.7'sinde; **G alleli** sağlıklı bireylerin %55.8'inde, periodontitisli bireylerin %43.6'sında, periimplantitisli bireylerin %39.3'ünde gözlenmiştir. TNFRSF11B(OPG)'de, C alleli periodontitisli ve periimplantitisli grupta sağlıklı gruba göre daha fazladır. İncelenen diğer sitokinlerde periodontitis ve periimplantitisli gruplar sağlıklı grupla kıyaslandığında anlamlı bir sonuç elde edilememiştir.

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz; RANK, RANKL, OPG, IL-17, IL-23 sitokinlerinin Türk toplumunda görülen periimplantitis ve periodontitisli bireylerdeki polimorfizmlerini inceleyen başka bir çalışma bulunmamaktadır. Periimplantitis hastalığı açısından yüksek risk grubunda olan bireylerin hastalığa yatkınlıklarını önceden teşhis etmeye yardımcı olabilmek için, daha kapsamlı çalışmaların yapılması gerekliliği öngörülmektedir.

ABSTRACT

Soytürk, M. (2019). Analysis of inflammatory cytokines gene polymorphisms in periimplantitis patients. İstanbul University, Institute of Health Science, Periodontology. PhD Thesis. İstanbul.

In this study we aimed to investigate the association of RANK, RANKL, OPG, IL-17, IL-23 gene polymorphisms with chronic periodontitis and periimplantitis patients in Turkish population. 70 patients with chronic periodontitis, 70 patients with periimplantitis, 60 periodontally healthy patients were enrolled in the study. Saliva samples obtained from subjects and DNA isolation was completed. The DNA was transferred into 96 division plates of Real Time PCR technique. Differences in the frequencies of alleles and genotypes were analyzed.

The study results showed that patients carrying the CC genotype of OPG rs2073618 were more likely to have periodontitis and periimplantitis than GG genotype carriers. Comparison of alleles and genotypes of other molecules, RANK rs35211496, RANKL rs9533156, IL-17 rs10484879, IL-23 rs11209026 genes between the chronic periodontitis and periimplantitis groups with the control group did not reveal any significant differences. The results of this study indicate that CC genotype of rs2073618 OPG gene polymorphism was significantly associated with periimplantitis, can be considered as a risk determinant for periimplantitis and chronic periodontitis.

In our study we investigated RANK, RANKL, OPG, IL17 and IL-23 pro inflammatory cytokines in Turkish population with periimplantitis and chronic periodontitis patients; a study similar to our research has not been investigated yet. With the high risk factors periimplantitis has an open research area, patients with high risk should be investigated before implant therapy in order to distinguish the relationship between periimplantitis and gene polymorphisms.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüz dişhekimliğinde teşhis ve tedavi yöntemleri her geçen gün ilerleme kaydetmektedir. Tedavilerden elde edilecek sonuçlar her zaman öngörülebilir şekilde gerçekleşmemektedir. Diş veya implant kayıplarının önüne geçmeyi amaçlayan tedavi yöntemleri günden güne önem kazanmaktadır. Periodontal tedavi ile implant çevresi hastalıklarının tedavi yöntemlerinde ilerleyen teknoloji ile daha farklı ve hızlı sonuç alınabilen yöntemler tercih edilmektedir.

Periodontitis; diş ve destek dokularda görülen multifaktoriyel, kronik, enfeksiyöz karakterde bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Birincil etiyolojik faktör olarak mikrobiyal dental plağın hakim olduğu durumlarda, periodontal ataşman kaybının yanı sıra dişleri çevreleyen alveol kemiğinde yıkım ile birlikte konak yanıtı sonucunda kompleks bir yapıya dönüşen bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır. Periodontitisin patogenezinin bakıldığında mikroorganizmaların virülans faktörleri ve bu faktörlere karşı konaktaki bağışık sisteminin verdiği yanıt dışında; periodontitisi etkileyen çevresel, davranışsal ve genetik faktörler de bulunmaktadır. Genetik faktörler; konak yanıtı içindeki bağışık sistemi etkilemekte, protein üretimi için de fonksiyonel bozukluklar oluşturarak yanıtın boyutunu değiştirmektedir. Genotipte ve fenotipte görülebilecek farklılıklar birçok faktöre bağlıdır. Genetik polimorfizm olarak adlandırılan durum bir popülasyon içerisinde farklı allelelere bağlı genetik olarak belirlenmiş iki ya da daha fazla alternatif fenotipin görülmesi anlamına gelir. Patogenezin etkili sitokinlerin polimorfizmlerinin araştırılması son dönemde daha sıklıkla görülmekte ve özellikle İran, Kafkas ve Çin popülasyonlarında çalışmamıza örnek teşkil eden araştırmalar izlenmektedir.

Periodontitis ve periimplantitis patogenezinde görev alan pro-enflamatuar sitokinlerden RANK, RANKL, OPG, IL-17 ve IL-23'ün, çalışmamızda polimorfizmlerinin periodontitis ve periimplantitis için genotip dağılımı ile fenotipte hastalık olarak etkinlik yaratıp yaratmadığı incelenmiştir. Periodontitis ve periimplantitis için toplumumuzda yüksek risk taşıyan bireyler için hastalık başlamadan, implant tedavisi öncesi risk tayini ile yakın süreçte teknolojik olarak daha hızlı belirlenmesi olası görünmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Periodontal Hastalık

Periodontitis, diş ve dişleri çevreleyen dokuları etkileyen enfeksiyöz karaktere sahip enflamatuvar bir hastalıktır. Diş çevresinde ve özellikle dişeti oluşunda kolonize olabilen periodontopatojen mikroorganizmalara karşı gelişen konak yanıtı sonucunda periodontal dokularda ortaya çıkan yıkım ile karakterize, iltihap, dişlerde mobilite, yer değiştirme ve sonucunda diş kaybının da görülebildiği kronik bir hastalıktır¹. Periodontitis, biyofilme karşı çok faktörlü enflamatuvar bir hastalık olmasının yanında, dişleri çevreleyen dokularının episodik ve ilerleyen yıkımları ile seyreden bir hastalık olarak tanımlanmaktadır². Hastalığın temel özelliklerinin en başında destek periodontal dokularda yıkım ve klinik olarak ataşman kaybının görülmesi ile birlikte radyografik olarak kemik kaybının izlenmesi gelmektedir². Hastalığın histopatolojik olarak incelenmesinde elde edilen bulgular; periodontal cep oluşumu, birleşim epitelinin mine-sement sınırının apikaline doğru göçmesi, birleşim ve cep epitelinde polimorfonükleer lökosit (PMNL) birikiminin artması ve makrofaj, lenfosit ve plazma hücrelerinin infiltrasyonu gözlenir³.

2.1.1 Periodontal Hastalık Sınıflaması

2.1.1.1 1999 yılında yapılan Sınıflama

Periodontal hastalık sınıflaması; 1999 yılında AAP (American Academy of Periodontology) tarafından klinik, radyolojik ve laboratuvar özellikler değerlendirilerek aşağıdaki şekilde yapılmıştır⁴.

- . Dişeti Hastalıkları
- . Kronik periodontitis
- . Agresif periodontitis
- . Sistemik hastalıklarla birlikte görülen periodontitisler
- . Nekrotizan periodontal hastalıklar
- . Periodonsiyumun abseleri
- . Endodontik lezyonlarla birlikte görülen periodontitisler
- . Gelişimsel veya kazanılmış deformite ve durumlar

Kronik Periodontitis; yavaş ilerleyen yıkımla karakterize olan periodontal hastalığın tipleri görülmektedir. En sık erişkinlerde görülür. Yaşlanmayla birlikte hastalığın görülme sıklığı ve şiddeti artar. Hastalığın ilerleme hızı, normal konak-bakteri ilişkisini etkileyen lokal, sistemik ya da çevresel ve genetik faktörler tarafından etkilenir. Hastalık şiddeti, klinik ataşman kaybı miktarına göre üç ayrı grupta sınıflandırılabilir⁵:

- . Hafif: 1-2 mm klinik ataşman kaybı
- . Orta: 3-4 mm klinik ataşman kaybı
- . Şiddetli: 4 mm'den fazla klinik ataşman kaybı

Agresif Periodontitis; Kronik Periodontitise kıyasla hızlı ilerleyen, yaş ile periodontal yıkımın uyumlu olmadığı, spesifik mikroorganizmaların miktarlarında artış gözlemlendiği, erken yaşlarda gözlenen bir hastalıktır².

2.1.1.2 2017 Periodontal ve Periimplanter Hastalıkların Sınıflaması

Yukarıda bahsedilen 1999 yılında yenilenmiş olan sınıflama, periodontal hastalıkları tanımlamak için 17 yıl boyunca klinik ve bilimsel açılardan en kapsamlı şekilde kullanılmıştır. Ancak günümüzde artık teknolojinin ve bilimin çok hızlı ilerlemesi ile birlikte sınıflamada yenilenmesi gereken noktalar oluşmuş, patoloji-biyoloji bağlantılı basamakların eklenmesi ve hastalıkların farklı açılardan değerlendirilmesi gerektiği görüşü ağırlık kazanmıştır. Epidemiyolojik, etiyolojik ve patogenez açılardan detaylı inceleme altına alınan periodontitis ve periimplantitis hastalıkları güncel, yeni bir sınıflamada toplanmıştır⁶.

2.1.1.3 PERİODONTAL SAĞLIK, GİNGİVAL HASTALIKLAR – 2017 SINIFLAMASI

1. Periodontal sağlık ve gingival sağlık⁷

- a. Sağlıklı periodonsiyuma sahip klinik olarak dişetinin durumu
- b. Azalmış periodonsiyuma sahip klinik olarak dişetinin durumu
 - i. Stabil periodontitise sahip hasta
 - ii. Periodontitis olmayan hasta

2. Gingivitis – biofilm oluşumuna bağlı⁸

- a. Yalnız dental biofilme bağlı olarak gelişen
- b. Sistemik veya lokal risk faktörlerine bağlı olarak gelişen
- c. İlaça bağlı dişeti büyümeleri

3. Gingival Hastalıklar – dental biofilme bağlı olmayan⁹

- a. Genetik / gelişimsel hastalıklar
- b. Spesifik enfeksiyonlar
- c. Enflamatuar ve bağışıklık durumları
- d. Duyarlılık reaksiyonları
- e. Neoplaziler
- f. Endokrin, beslenme ve metabolik hastalıklar
- g. Travmatik lezyonlar
- h. Gingival pigmentasyon

Periodontitis Tipleri

1. Nekrotizan Periodontal Hastalıklar¹⁰

- a. Nekrotizan Gingivitis
- b. Nekrotizan Periodontitis
- c. Nekrotizan Stomatitis

2. Sistemik Hastalıklara Bağlı Olarak Gelişen Periodontitis^{11,12}

3. Periodontitis¹³⁻¹⁵

a. Evreler: Hastalığın Şiddeti (interdental klinik ataşman kaybı, radyografik olarak kemik kaybının görülmesine bağlı) ve Tedavinin Zorluğuna (sondalama derinliği, kemik kaybının şekli, furkasyon lezyonları, kalan diş sayısı, kalan dişlerdeki mobilite derecesi, çiğneme disfonksiyonu) bağlı olarak

Evre I: Başlangıç Düzeyinde Periodontitis

Evre II: Orta Düzeyde Periodontitis

Evre III: İleri Düzeyde Periodontitis, diş kaybı riski ile birlikte

Evre IV: İleri Düzeyde Periodontitis, total dişsizlik riski ile birlikte

b. Kapsam ve yayılım: lokalize, generalize; molar-keser dişlerin dahil olmasına göre

c. Düzey / derecelendirme: Hızlı ilerleme riskine bağlı olarak, tedaviye verilen cevaba göre

- i. Sınıf A: Yavaş ilerleme
- ii. Sınıf B: Orta hızla ilerleme
- iii. Sınıf C: Hızlı ilerleme

2.1.2 Periimplant Hastalık Sınıflaması¹⁶

Peri-implant Hastalıklar

1. Peri-implant Sağlık¹⁷
2. Peri-implant Mukozitis¹⁸
3. Peri-implantitis¹⁹
4. Peri-implant yumuşak ve sert doku eksiklikleri²⁰

2.1.3 Periodontitisin Etiyolojisi ve Patogenezi

Mikrobiyal dental plak ve içerdği mikroorganizmalar (MDP), periodontitisin etyolojisindeki en önemli etkenlerdir. Mikrobiyal dental plak içerisindeki mikroorganizmalar yardımıyla oluşturulan polimerler ve ekstrasellüler matriks, diş yapısının yüzeyine tutunabilme özelliği ile biyofilm tabakası adı verilen yapıyı meydana getirmektedir. MDP'nin yapısından elde edilen 1gr'lık plak içerisinde 700'den fazla farklı türde mikroorganizma yaşamaktadır²¹. Periodontal hastalığın patogenezinde rol oynayan başlıca patojen mikroorganizmalar, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A.actinomycetemcomitans*), *Porphyromonas gingivalis* (*P.gingivalis*), *Tannerella forsythia* (*T.forsythia*) ve *Treponema denticola* (*T.denticola*) dır. *Prevotella intermedia* (*P.intermedia*), *Fusobacterium nucleatum* (*F.nucleatum*), *Eikenella corrodens* (*E.corrodens*), *Campylobacter rectus* (*C.rectus*), *Eubacterium nodatum* (*E.nodatum*) ve *Peptostreptococcus micros* (*P.micros*) periodontal hastalığın etyolojisinde rol oynayan diğer önemli mikroorganizmalardır²².

MDP ile konak savunma mekanizmaları arasındaki etkileşimlerin sonucunda kronik enflamatuvar bir hastalığa dönüşen periodontitis kompleks bir hastalık yapısına sahiptir. Periodontal hastalık, genellikle bu mikroorganizmaların içerdği virülans faktörleri ve bu faktörlerin konak savunmasında yarattığı etkilerin bir sonucu olarak gelişmektedir.

Spesifik plak hipotezinde hastalığın ilerlemesindeki esas neden mikroorganizmalardır. Bu mikroorganizmaların hastalık yapma ve hastalığın ilerlemesine neden olma potansiyelleri virülans faktörleri ile ilişkilidir. Ancak genetik faktörler de hastalığın ilerlemesinde etkin role sahiptir²³.

Mikrobiyal dental plak, ağız boşluğundaki yumuşak dokular ve dişler üzerinde, dişeti oluğu içerisinde biriken, ilerleyen günlerde yoğunluğu ve mikroorganizma tipleri değişebilen sarımsı beyaz renkte bir tabakadır. Ağız boşluğunda bakteri tiplerinin birikme/tutunma alanları; supragingival sert yüzeyler (diş, implant, protetik restorasyonlar), periodontal/periimplanter cepler, yanak, palatinal alan ve ağız tabanını

kaplayan epitel, dil sırtı ve tonsillerdir. Dental plak, tükürük glikoproteinleri ve ekstrasellüler polisakkaritten oluşan matriks içerisinde yer alan bakterilerden oluşmaktadır. Pelikl; ağız boşluğundaki tüm dokuların yüzeyini kaplayan ve dişlerin fırçalanmasından hemen sonra dişler üzerine yerleşen, hücresiz, bakteri bulundurmeyen ve glikoprotein, fosfoprotein, histidinden zengin protein ve enzimlerden oluşan ince bir film tabakasıdır²⁴.

MDP oluşumunda;

- Pelikl oluşumu
- Primer bakteri kolonizasyonu
- Sekonder bakteri kolonizasyonu ve plağın olgunlaşması

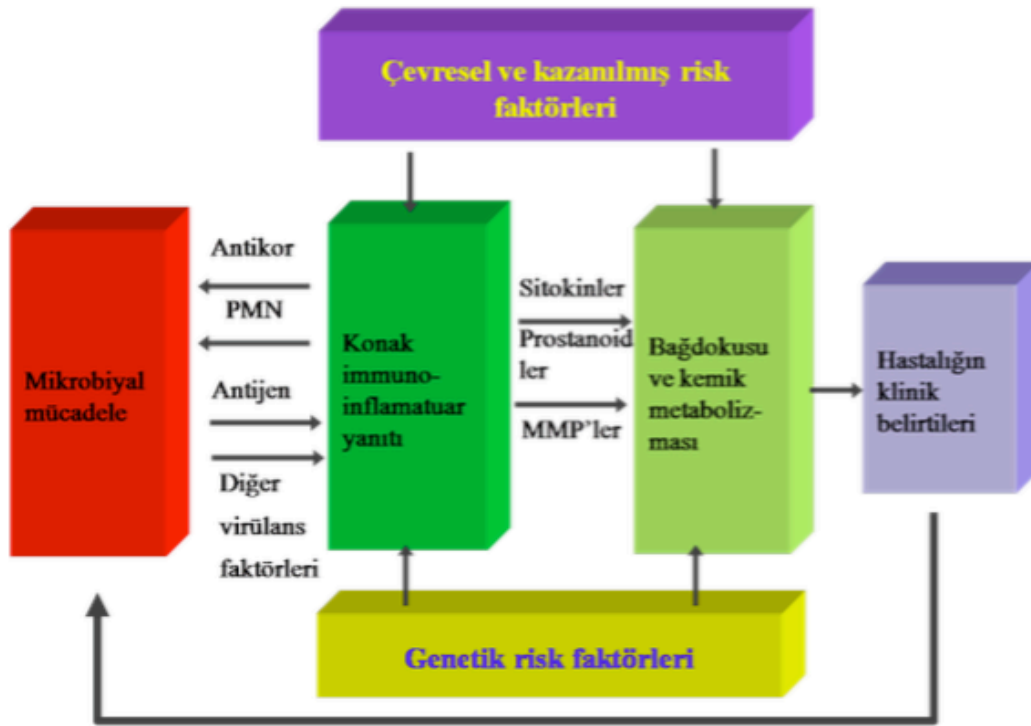
Dişler fırçalandıktan sonra temiz diş yüzeyine hidrofobik makro moleküller tutunarak, yüzeyde kaygan bir film tabakası meydana getirir ve bu yapı pelikl oluşmaktadır. Bu pelikl, yapısındaki tükürük proteinleri ve antikorlardan oluşmaktadır ve yüzeydeki elektrik yükünü ve serbest enerjisini değiştirerek bakterilerin tutunma yeteneğini artırır. Bakterilerin tutunma şekilleri, ekstrapolimerik yapılar veya fimbria denilen uzantılarla kontak yüzeyine hızlı bir şekilde tutunarak gerçekleşir. Tutunmadan sonraki aşamada aktif hücresel büyüme ve yeni dış zar yapılarının sentezlenmesi değişimi başlamaktadır. Birincil bakteri yığılması içerisinde gözlenen *A.viscosus* ve *S.sangius* gibi gram-pozitif fakültatif bakteriler yüzeylerindeki protein yapısındaki reseptörlerle (adhesin), pelikldaki proteinlere tutunurlar²². Son aşamada ise gram-negatif anaerobik bakteriler ikincil kolonizasyonu oluşturur ve plağın patojenitesini artırır. Bu gelişim sonucunda bakteriyel türler arasında kompleks bir ilişki kurulur. Bu son aşamada MDP’de *F.nucleatum*, *P.loesheii*, *P.intermedia*, *C.ochracea*, ilerleyen dönemlerde *P.gingivalis*, *P.intermedia*, *T.forsythia*, *P.nigrescens* ve *T.denticola* gibi türlerin yığılması gözlenmektedir. Periodontal açıdan sağlıklı florada gram-pozitif aerob bakteriler baskın durumdayken, mikrobiyal dental plak olgunlaşıp geliştikçe gram-negatif flora ortamda üstünlük kazanmaktadır. Klinik olarak enflamasyonun belirtileri; kızarıklık, ısı, şişlik, ağrı ve fonksiyon kaybı olarak kendini göstermeye başlamaktadır. Bu bulgular temel olarak damarsal değişikliklerle ilgilidir ve başlıca neden olarak mediatörler gösterilmektedir. Kızarıklık bölgedeki kan akımının artması sebebiyle

gözlenir ve artan kan akışı ise lokal ısı artışı da meydana gelmektedir. Şişlik ise serumun kapiller ve post kapiller venüllerden damar dışı dokulara çıkışına bağlıdır. Ağrı iltihaplı bölgelerde nöral kökenli mediatörlerin açığa çıkışı ile gözlenmektedir. Tüm bunların sonucunda ise enflamasyon ve fonksiyon kaybı görülmektedir²⁵.

Klinik belirtilerle sonucunda gingivitisin başlangıç safhası görülmektedir. Periodontitise eğilim gösteren bireylerde nötrofil aktivasyonu ile birlikte konak yanıtında yeterli savunma görülmediği durumlarda, bakteri ve bakteriler tarafından üretilen enzimler daha derin dokulara invaze olmaktadır. Oluşan ürünlerin subgingival alanlara ulaşması ile plak subgingival alanlarda artış göstermeye başlar²². Dişeti epiteli gelen uyarıları iletilici ve koruyucu fonksiyonlara sahiptir. Dişeti oluğu epiteli ve bağlantı epitelinin bütünlüğü bozulmamış yapısı, sağlıklı koşullar altında bakteri ve ürünlerine karşı dokuları koruyucu fiziksel engel oluşturmaktadır. Ağız epiteli, dişeti oluğu epiteli ve bağlantı epiteli sürekli olarak turnover içerisinde kendini yenileyen bir yapıya sahiptir. Bağlantı epiteli patojenik bakteri florasının subgingival diş yüzeyi üzerinde kolonize olmasını engelleyen yapısal ve fonksiyonel özelliklere sahiptir. Ağız epiteli ve dişeti oluğu epitelinden farklı olarak bağlantı epitelinde keratinizasyon bulunmamaktadır. Serbest yüzeyde fiziksel bir bariyer olarak fonksiyon görebilmesini sağlayan keratinize epitel hücre tabakası bulunmaktadır. Bağlantı epitelinin sahip olduğu bir diğer özellik ise diş yüzeyine olan sıkı bağlantısı plak bakterilerine karşı bir epitel engeli oluşturmaktır²⁴. Ayrıca bağlantı epiteli yapısındaki dentritik hücreler, Langerhans hücreleri ve epitel hücreleri aracılığı ile bağ dokusu içerisine gönderilen sinyaller sayesinde konak savunmasında görev almaktadır. Yapısındaki bulunan lökosit ve keratinositler mikroorganizma kolonizasyonunu ve penetrasyonunu engellemeye çalışır. Bağlantı epitelinin bir diğer özelliği ise, hücrelerarası bağlantılarının sıklığıdır. Hücreler birbirlerine daha az sayıdaki desmozomlarla bağlanmıştır ve ekstrasellüler matriksteki mesefaler geniştir. Böylece bu yapıdaki epitel geçirgen bir özellik göstermektedir. Enflamasyon varlığında hücreler arası bu mesafe daha da artmakta ve lökosit infiltrasyonu gözlenmektedir. Böylelikle bağlantı epiteli, dişeti oluğu sıvısı için bir depo görevi görerek bakterilerin epitel içerisine penetrasyonunu önleyerek bakteriyel enzimler, metabolik son ürünler, antijenik maddelerin geçişine engel olur²⁶.

Periodontal hastalık, bağlantı epitelinin yapısının bozulduğu durumlarda ortaya çıkmaktadır. Bağlantı epiteli dişin yüzeyine bağlantı görevinin yanısıra, konak yanıtında aktif olarak rol almaktadır. Konağın mikroorganizmalara karşı verdiği yanıtta önemli katılımı bulunmaktadır. Mikrobiyal atağa karşı normal konak savunmasını sağlamak üzere, lökositlerin kapillerden bağlantı epiteli ve dişeti oluşuna doğru sürekli hareketinin bir göstergesidir. Epitel hücrelerinin ürettiği IL-8, IL-1 α , IL-1 β ve TNF- α gibi proenflamtuvar sitokinler, kemokinler, nötrofiller ve endotel hücreleri üzerindeki adezyon moleküllerini aktive ederek lökositlerin dişeti oluşuna doğru olan göçüne yardımcı olur²⁷.

Tükürük periodontal dokuların savunması için önemli mekanizmalardan biridir. Bakterisidal yapılar içeren tükürüğün yıkayıcı etkisi mukozal yüzeylere mikroorganizmaların tutunmasını engellemektedir. Bakteri birikiminin kontrol altına alınması için sürekli aglutinin, lizozim, salgısal IgA ve spesifik antikorlar oluşturur. Tükürükte periferik kandan gelen fagositoz yeteneğine sahip canlı lökositler bulunmaktadır. Bakterisidal etkiye sahip olan laktoferrin demire bağlanarak, lokal olarak çevreyi değiştirip mikroorganizmaların çoğalmasını engellemektedir²⁸.



Şekil 2-1: Periodontal Hastalığın Faktörleri ve İlerleme Tablosu²⁹

2.1.3.1 Akut Bakteri Atağı

Diş yüzeyinde biriken mikrobiyal dental plak kompleks bir yapıya sahiptir. İçeriğindeki mikroorganizmalar ve bu mikroorganizmaların ürettiği metabolitler ile birlikte periodontal dokularda enflamasyon başlangıcına sebep olurlar. Bütirik asit ve propiyonik asit olarak bilinen yağ asitleri, lökositler için kemoatraktan özellik gösteren peptidler ve gram-negatif bakteri ürünleri ile lipopolisakkaritler çevre dokular için toksisite yaratmaktadır. Bağlantı epiteli tarafından salgılanan IL-1, IL-8, PGE₂, MMP gibi inflamatuvar mediyatörler, salgılandıkları alandan hücreler arası hareketle bağ dokusu katmanına ulaşırlar²⁷.

Enflamuar sürecin başlangıcında endotel hücreleri, bakteri kaynaklı hücreler ile konağın cevabından kaynaklı lokal enflamuar sinyallere gelen cevap içerisinde, mast

hücrelerinin aktivasyonunu sağlamaktadır. Aktive olan konak hücrelerinden salınan histamin ve nöropeptidler yardımıyla lokal vasküler reaksiyonun düzenlenmesi başlar. Mast hücrelerinden salgılanan histamin sayesinde damar endotelinden IL-8 salımı başlayarak nötrofil aktivasyonu başlar. Endotelin geçilmesinin ardından bölgede açığa çıkan bakteri ya da konak kökenli kemotaktik sinyallerin etkisi ile mikrobiyal plağın bulunduğu bölgeye doğru hücre göçü gerçekleşir³⁰.

2.1.3.2 Akut İnflamatuvar Yanıt

Akut inflamatuvar yanıt sürecinde makrofajların sayısında artış ile birlikte damar geçirgenliğinde de artış görülmektedir. Lökosit hücre adezyon molekülleri ve lökosit aktive edici ajanlar ortama salınmaktadır. Aktive olmuş adezyon moleküllerinin etkisiyle nötrofillerin dişeti oluğuna geçisi, serum proteinlerinin damar dışına çıkışı ve dokularda aktivasyonu ile birlikte epitel hücrelerinin sayısında artış görülmektedir³¹.

Lökositler bağ dokusu katmanına ulaştığında, kendi hücre yapısı tarafından kemotaksisine başlayarak göç etmeye ve akabinde görülen makrofajlar ile birlikte patojen bakterilerin fagosit etmeye başlarlar. Akut enflamasyonda hücresel olayların içerisinde son adımda bakterilerin, yabancı maddelerin ve ölü dokuların ortadan kaldırılması fagositoz işlemi olarak adlandırılmaktadır. Lökositler enfeksiyon alanına ulaşarak bakterileri ve bakterilerin son ürünlerini fagosit etmeye başlarlar. Bu durum içerisinde enerjiye bağımlı ve birbiri ile ilişkili üç ayrı aşama görülmektedir; karşılaşılan maddenin tanınması, madde ile temasa geçilmesi, bu maddenin hücre içine alınması ve son olarak hücre içerisinde öldürme ve parçalama işlemleridir³².

Periodontal çevrenin anaerobik koşullarından dolayı periodontal hastalıkta fagositlerin oksijenden bağımsız mekanizmalar ile öldürülmesi özellikle önemlidir. Fagosit edilen mikroorganizma öldürme işlemi gerçekleştikten sonra nötrofiller kendilerine ait yıkım enzimleri ile öldürülür. Ancak monosit/makrofajlarda bu görülmez ve proinflamatuvar mediyatörlerin üretimine devam ederler³³.

2.1.3.3 Başıık Yanıt

Akut iltihabi yanıtın ardından mononükleer hücrelerin sayısında artış başlar. T ve B lenfositler doku içinde yoğunlaşarak sitokinlerin de etkisiyle CD4⁺ ve CD8 T hücrelerinin oluşması için zemin hazırlanır. B hücreleri ise farklılaşarak antikor üreten plazma hücre klonlarını oluşturur. Kollajen tiplerindeki oran farklılaşmaya başlarken bağ dokusu katmanında nötrofil, makrofaj ve plazma hücrelerinin sayısında artış devam eder. Sağlıklı florada makrofaj sayısı oldukça azdır ancak artan enflamatuar yanıtla birlikte hücrelerin sayısı artarak çok sayıda ve çeşitte sitokin (IFN- γ , TNF- α , TGF- β , IL-1, IL-6, IL-10, IL-12, IL-15), kemokin, MMP ve PGE₂ salgılanmasını başlatır. Kemokinler, spesifik reseptörlere bağlanarak enflamasyonda spesifik lökosit alt gruplarının ve kök hücrelerinin kemotaksisini uyaran kemotaktik sitokinlerdir. Kemokinler sitokinlere benzer şekilde hücrelerde hazır bulunan veya uyarı sonucu üretilen ve salınan proteinleridir. Monosit ve olgunlaşmamış dendritik hücrelerin enflamasyon bölgesine çekilmesi, olgunlaşan antijen sunan hücrelerin lenfatiklere doğru yönlendirilmesi ve T hücreleri ile antijen sunan hücrelerin lenfoid organlar içerisine getirilmesinde önemli rol oynarlar. T hücrelerinin enflamasyon bölgesine olan hareketini de kemokinler yönlendirir³².

Akut iltihabi yanıtta damarsal geçirgenlik artışı, enflamatuar mediyatörlerin açığa çıkışı ile birlikte zarar gören dokuların yabancı antijenlerin ortadan kaldırılması için lökositlerin sayısındaki artış önemlidir. Lökositler, yıkımın son ürünlerinin ortadan kalkmasını sağlamakla birlikte mononükleer hücrelerin birikimi ve aktivasyonu için gerekli olan enflamatuar mediyatörlerin de açığa çıkmasını sağlar. Ancak makrofajlar, ürettikleri mediyatörler ile kollajen yıkımına neden olurken, aynı zamanda CD4⁺ T hücrelerinin aktivasyonunu sağlamaktadır. Böylece aktive edilmiş T hücreleri tarafından çok sayıda sitokin salınması başlamaktadır. Başıık yanıtın başlaması ile birlikte dokuda lenfosit, plazma hücreleri ve makrofajların sayısında artış görülür ve kollajen sentezi azalmakla birlikte makrofajların kollajeni yıkımı söz konusudur²⁷.

2.1.3.4 Düzenleme ve Çözülme Safhası

Bu aşamada periodontal dokularda ataşman kaybının görülmesi başlıca hastalığın ilerleyişini göstermektedir. Mononükleer hücre aktivitesi sebebiyle çok sayıda T lenfosit, plazma hücresi ve nötrofil sayısındaki artış önemlidir. Bu safhadaki ana hücre topluluğunu plazma hücreleri oluşturmaktadır. Olgun plazma hücreleri damarlar çevresinde ve bağ dokusunun koronal bölgesinin yıkımında görülür. Bu hücrelerin birçoğu IgG üretir. IgA ve IgM üreten hücre sayısı azalır. Bağ dokusundaki enflamatuvar hücre infiltratı genişledikçe kollajen yıkımı lateral ve apikal yönde ilerler. Yıkımın görüldüğü bağlantı epitelinin diş ile olan bağlantısı artık kaybolmuştur. Periodontal hastalığın teşhis edilebildiği cep oluşumu bu safhada gözlenir. Bağlantı epitelinin büyük bir kısmı cep epiteline dönüşür. Bağlantı epiteli ve cep epitelinde çok sayıda nötrofil bulunmaktadır ve cep duvarında ise makrofajlar hakimdir. Cep içerisindeki nötrofil birikimi mikrobiyal girişe engel oluşturur. T lenfositler ve makrofajlar sayesinde salgılanan MMP, PGE₂, IL-1 β salınımı ile alveol kemiğinde yıkım süreci başlar. Doku yıkımı ile birlikte alveol kemiğinde başlayan rezorpsiyon ile devam eder. Ortamdaki fibroblastlar ise kollajen, MMP, IL-6, IL-8 ve TNF- α salımına neden olarak ekstrasellüler matriksin de yıkım sürecini başlatır³⁴.

2.1.4 Doku Yıkım Mekanizması

2.1.4.1 Periodontal Yıkım

Periodontal yıkım birkaç başlık altında incelenmelidir. Periodontal dokular olarak bakıldığında bağlantı epitelinin apikale göçü, bağdokusunda görülen yıkım ve bağ dokusu katmanının altındaki alveol kemiğindeki yıkım aşamalarına sahiptir. Periodontal hastalık tekrarlayan aktif ve pasif dönemlerle seyreder ve bu dönemlerin süreleri plağın birikimine ve enflamatuvar mediyatörlerin aktivasyonuna bağlı olarak değişmektedir³⁵.

Bağlantı Epitelinin Apikale Göçü

Periodontal hastalığın ortaya çıkmasındaki en önemli faktörlerden biri bağlantı epitelinde yıkımın görülmeye başlamasıdır. Dokularda invazyon gösteren çeşitli bakterilerin endotoksinleri, nötrofillerin ortamdaki emzimleri ve makrofajlardan uyarılan sitokinler ortamda yıkımın ilerlemesine neden olmaktadır. Epitel katmanındaki hücre yenilenme sistemi bozulmaya başlamaktadır. Ortamdaki enflamatuar mediyatörlerin (IL-1 β , TNF- α , IFN- γ) salgılanması ile bağlantı epitelindeki yıkım hızlanmaktadır³⁵.

Bağ Dokusu Yıkımı

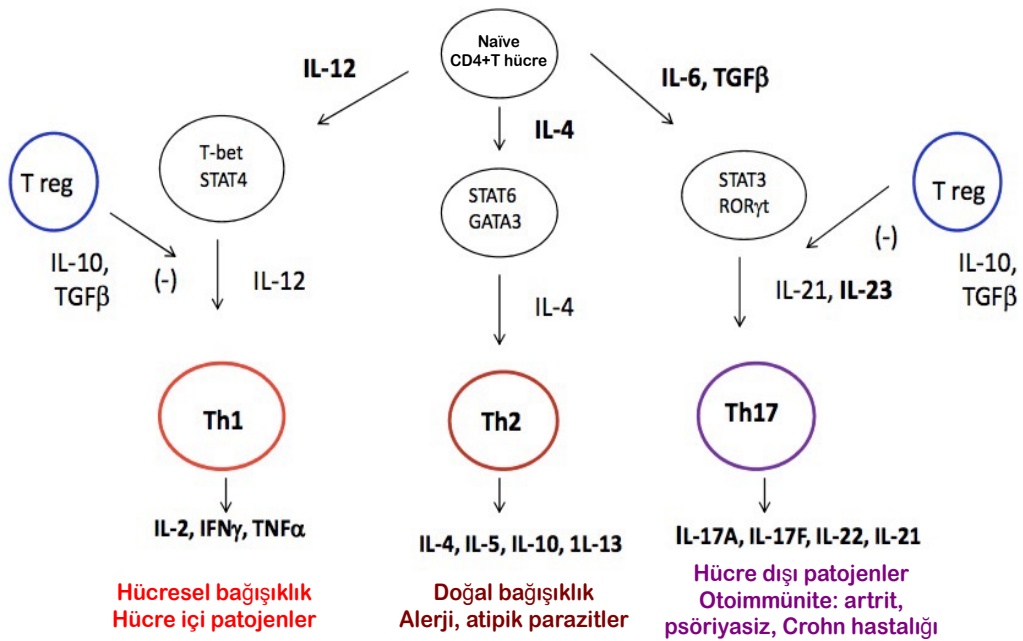
Bağ dokusu yapısındaki temel yapıtaşı kollajendir. Bu katmandaki yıkım en çok kollajen sentezindeki azalma ve kollajen yapısının hasarı ile ilgilidir. Kollajenin yıkılmasındaki en önemli faktör ise kollajenaz enziminin aktivasyonudur. Konak yanıtında görülen uyarılmış IL-1 β ve TNF- α , bağ dokusu katmanındaki fibroblastlar tarafından salgılanmaktadır. Diğer bir yandan matriks metalloproteinazlar (MMP) tarafından ekstrasellüler matriksin yıkımı gerçekleşmektedir³⁴.

Alveol Kemiği Yıkımı

Bu aşamada gerçekleşen yıkım osteoklastik aktivitenin artışı ile gerçekleşmektedir. Alveolar kemik periodontal dokular içerisinde büyük önem arzeden bir yapıdır. Sağlıklı durumda kemikte yapım ve yıkım mekanizması birbirlerine uyumlu bir şekilde çalışmaktadır ancak enflamasyonun ilerlediği durumda alveol kemiğinde osteoklastlardaki artış ile rezorpsiyon görülmektedir³⁶.

Osteoblastlar ve osteoklastlar arasındaki dengede enflamatuar mediyatörlerin stimulusuyla birlikte dengenin osteoklastlar lehine bozulması patolojik bir şekilde rezorpsiyonun başlamasına neden olur. Ancak gerçekleşen kemik yıkımında iki aşama önem taşımaktadır; alveol kemiği dokusu haricindeki diğer periodontal dokularda biriken enflamatuar mediyatör konsantrasyonu bu rezorpsiyonu aktive edebilecek

yoğunlukta olup olmadığı ve bu periodontal dokuların gerçekleşen birikim ile rezorpsiyonun görüleceği alveol kemiğine olan uzaklığıdır. Kritik konsantrasyonlara ulaşıldığında ise yıkımda rol alan pro-enflamatuar sitokinlerden IL-1 β , IL-6, IL-11, IL-17, TNF- α , bradikinin, kallidin, trombin ve daha birçok çeşitli kemokinler rol oynamaktadır. Bu sitokinlerin yarattığı cevabın tam tersi ise anti-enflamatuar sitokinler ile kemik rezorpsiyonu baskılanmaktadır; IL-4, IL-10, IL-12, IL-13, IL-18, IFN- β ve IFN- γ gibi çeşitli sitokinler yıkımın baskılanmasında görev almaktadır³⁶.



Şekil 2-2 : Hücrel ve Doğal Bağışıklıkta Görevli Sitokinler

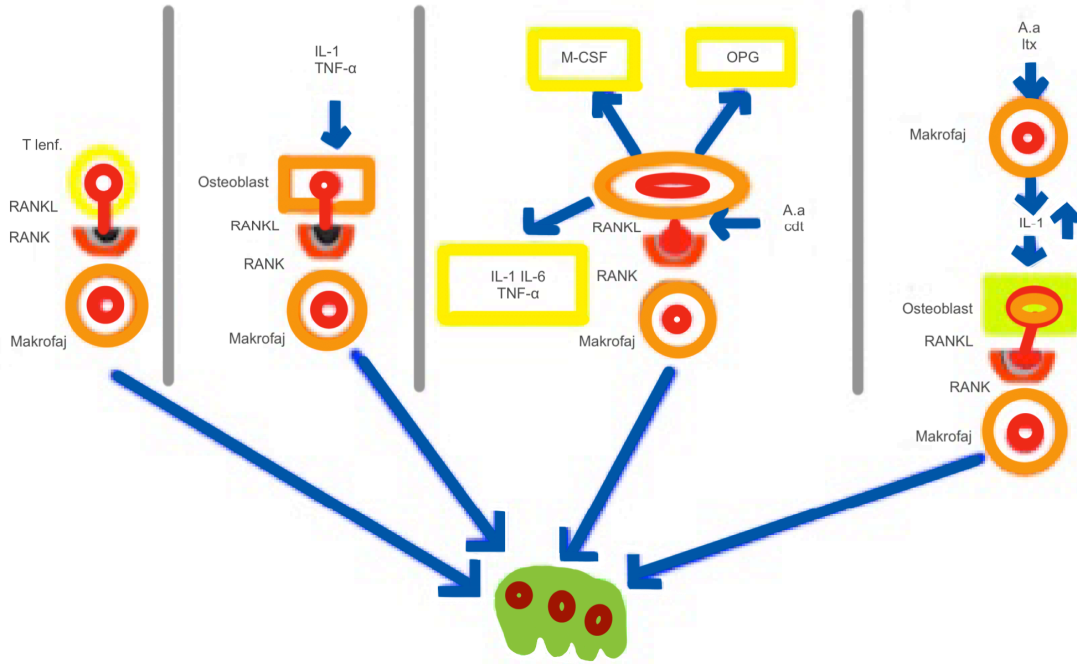
Enflamatuar süreçte sitokinler, kemokinler ve diğer mediatörler osteoblastik aktiviteyi stimüle etmektedir. Kemik yapım ve yıkımında görevli bir protein olan reseptör aktivatör nükleer faktör- κ B (RANK) seviyesinin osteolastların yüzeyindeki miktarı ile yapım süreci değişmektedir³².

2.1.5 Kemik Yıkımında Görev Alan Biyomarkerlar

2.1.5.1 RANK – Reseptör Aktivatör Nükleer Faktör kappa – $\kappa\beta$ ve Ligandı - RANKL

Tümör nekrozis faktör (TNF) ailesine ait olan RANK, RANKL ve osteoprotegerin (OPG) osteoklastogenez sürecinde önemli rol oynayan proteinlerdir. RANK/RANKL/OPG birbirlerine reseptör görevi görerek sinyalizasyon yolağı ile çalışmaktadır. İnsanlarda RANK proteini TNFRSF11A geni ile kodlanır ve 18q21 kromozomu üzerinde bulunur³⁷. RANKL ve OPG, RANK için her zaman yarış halindedirler ve enflamasyonun artması ile birlikte RANKL molekülünün salgılanmasında artış görülür. RANKL/RANK oranı RANKL lehine artar, böylece osteoklast proliferasyonunda artışla birlikte kemik yıkımı görülür. RANKL ve OPG kemikte yapım/yıkım mekanizmasında önemli rol oynamaktadır³⁸.

RANKL, (TNFSF11 olarak bilinen) TNF ligand süperailisine ait bir protein olarak bilinmektedir ve osteoprotegrin(OPG) ligand ailesinde osteoklastları uyarma görevini üstlenmiş bir proteindir. TNFSF11 geninde 13q14.11 kromozomu üzerinde bulunmaktadır. Osteoblast hücrelerinin yüzeyine tutunarak osteoklastların aktivasyonunun artmasına sebebiyet vermektedir³⁹. T helper lenfositlerin uyarısı ile üretilen RANKL molekülleri bağışıklık sisteminde rol alan dendritik hücrelerin olgunlaşmasında da önemli rol oynarlar. T hücrelerinin görev aldığı bağışık yanıtın düzenlenmesinde görev alan dendritik hücrelerin RANKL ile olan bağlantısı önem taşımaktadır. T hücrelerinin aktivasyonu RANKL molekülünün kodlandığı gende ekspresyon başlatarak osteoklastogenezde artışa neden olmaktadır⁴⁰. RANKL molekülü aynı zamanda apoptoziste görev almaktadır. Anti-apoptotik kinaz yolağında TRAF6 molekülünü kullanarak apoptoziste düzenlemeye yardımcı olmaktadır.



Şekil 2-3: Osteoklast Üretiminin Yolakları³⁶

Enflamasyonun egemen olduğu durumlarda RANKL ekspresyonuna bağlı olarak, osteoklastların oluşum mekanizmaları değişmektedir. Enflamatuvar bir süreçte RANKL sentezi için çeşitli olasılıklar mevcuttur³⁶;

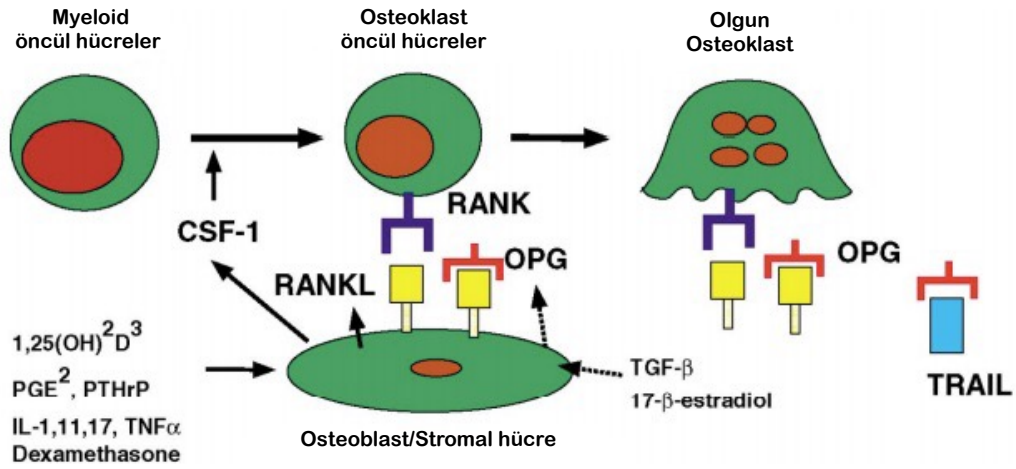
- A. T-lenfositlerinden salgılanan RANKL, makrofaj/osteoklast progenitör hücrelerindeki RANK'ın aktivasyonu için önemlidir.
- B. Pro-enflamatuvar sitokinlerden IL-1 ve TNF- α , periosteal osteoblastlarda bulunan RANKL'ın salgılanmasını sağlayabilir.
- C. Periodontitiste, gingival fibroblastlardan salgılanan M-CSF (monocyte colony stimulating factor) hücreleri sayesinde makrofaj/osteoklast progenitör hücreleri, RANKL-uyarıcı sitokinler olan IL-1, IL-6, TNF- α 'dan hücre havuzunun büyümesi gerçekleşir. Gingival fibroblastlar sürekli olarak az miktarlarda RANKL üretimini gerçekleştirir ancak bu üretimde *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa.) tarafından salgılanan cytolethal distending toxin (cdt) ile birlikte RANKL miktarı

artmaktadır. Aynı zamanda gingival fibroblastlar RANKL inhibitörü olan OPG salınımına da katkıda bulunmaktadır.

- D. Çeşitli tiplerdeki periodontitiste hakim olan *Aa*. tarafından salgılanan lökotoksin nedeniyle makrofajlardan uyarılan IL-1 üretimi ile RANKL oluşumu da görülmektedir.

2.1.5.2 Osteoprotegerin (OPG)

OPG molekülü, TNF reseptör ailesine ait olan, çözünür halde ortamda bulunan, osteoblastlar ve kemik iliği stromal hücreleri tarafından üretilir. OPG sitokinin asıl görevi RANKL ile yarışarak RANK molekülüne yapışıp osteoklast hücrelerinin hem üretiminin hem de aktivasyonun engellenmesidir. OPG aynı zamanda osteoklastogenez inhibitör faktörü (OCIF) olarak da literatürlerde geçmektedir. TNF reseptör süperailisinde 11B (TNFRSF11B) üyesi olarak da tanımlanmıştır. İnsanlarda TNFRSF11B geninde kodlanan bir glikoprotein yapısına sahiptir⁴¹. TNFRSF11B (OPG) geni 8q24 kromozomunda kodlanırken, 5 ekzon yapısına sahiptir ve toplamdaki sekans uzunluğu 29kb boyutundadır⁴². OPG molekülünün mRNA yapısı vücutta birçok organda kodlanmaktadır. Sadece kemik yapısında değil, çeşitli organlarda örneğin akciğer, kalp, böbrek, karaciğer, sindirim sisteminde kodlanmakla beraber fibroblastlarda, aort düz kaslarında, B lenfositlerinde de kodlanmaktadır. Kardiovasküler hastalıklarda yapılan çalışmalarda plazma OPG'nin düzeyine bakılarak hastaların prognozu tayin edilebilmektedir⁴³.



Şekil 2-4: RANK, RANKL ve OPG moleküllerinin çalışma mekanizması⁴⁴

1989 yılında yaptıkları bir çalışma serisinde; mutant farelerde osteopetrozis hastalığındaki kemik kütlesinin değişimi incelenmiş, osteoklastların oluşma, olgulaşma, aktivasyonlarında görülebilen herhangi bir defektin kemik rezorpsiyonunda azalmayı tetiklediği ve osteopetrozis gelişimini arttırdığı görülmüştür⁴⁵.

RANKL molekülünün tanımlanması OPG molekülünden daha sonra gerçekleşmiştir. Dendritik hücreler ve olgunlaşmış T hücreleri için stimüle eden ajan olarak bakıldığında RANKL molekülü aynı zamanda OPG için yüksek afinite taşımaktadır. OPG molekülünün tanımlanmasında gerçekleşen fare deneylerinde OPG yokluğu yaratılan hayvanlarda kemik yoğunluğundaki ve hacmindeki azalma ile farelere OPG enjeksiyonundan sonra bu azalmanın geri döndüğü tespit edilmiştir. Benzer bir çalışma modeli ile RANKL yoksunluğu oluşturularak kemik metabolizmasındaki değişim izlenmiştir. Kemik yoğunluğunun osteoklastik değişimle birlikte osteoblastların ileri düzeyde kemik yapımının hızlandırması ile birlikte osteopetrozis hastalığının oluştuğu tespit edilmiştir⁴¹.

2.1.5.3 İnterlökin-17 (IL-17) ve İnterlökin-23 (IL-23)

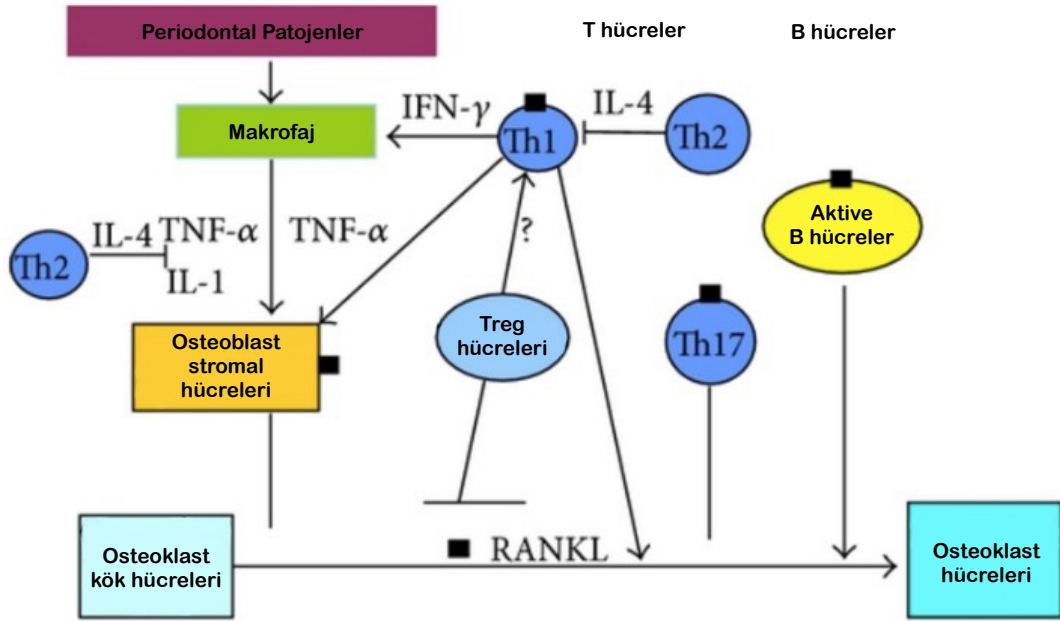
IL-17A molekülü, sitotoksik T hücrelerinden elde edildiği düşünülerek “cytotoxic T lymphocyte associated-8 (CTLA8)” olarak isimlendirilmiş⁴⁶, daha sonra IL-17 olarak değiştirilmiştir⁴⁷. IL-17A, gen lokasyonu olarak 6p12 olarak belirlenmiştir. Homodimerik bir yapıya sahip olan IL-17A 155 aminoasitten oluşan glikoproteindir⁴⁸.

T helper hücrelerinin alt grupları olan Th1 ve Th2 hücrelerine ayrıca Th17 hücresi de eklenmiştir ve bu Th17 hücre alt grubundan IL-17 üretimi gerçekleşmektedir. Th17 hücre alt grubu, nötrofiller ve makrofajlarında dahil olduğu ekstrasellüler patojenlere karşı gösterilen bağışıklıkta rol oynar. IL-17 proenflamatuvar sitokinlerden biri olarak doğal bağışıklık sisteminde, edinsel bağışıklıkta önemli rol oynar⁴⁸.

IL-17A, CD8⁺ bellek T lenfositlerinin aktivasyonu ile salgılanır. T lenfositlerinden veya CD4⁺ – CD8⁺ T lenfositlerden yoksun farelerde IL-17A konsantrasyonlarının %90 oranında azaldığı tespit edilmiştir⁴⁹.

Son dönemlerde, IL17 ailesinin salgılanma hızını arttıran düzenleyici moleküller araştırılmaktadır; iki sitokin, IL-15 ve IL-23, T lenfositlerine bağlı salgılanan IL-17 ailesine ait sitokinlerin salgılanma hızını arttırmaktadır⁴⁹. IL-15, farelerde yapılan çalışmada sadece CD4 T lenfositleri tarafından salgılanan IL-17A’nın oluşumunu hızlandırdığı görülmüştür⁴⁹. İnsanlarda ise in-vitro olarak kanda mononükleer hücre kültürlerinde tespit edilmiştir.

IL-23 ise IL-15 ile kıyaslandığında IL-17A ve IL-17F için daha güçlü bir düzenleyici sitokin olarak bulunmaktadır, IL-12 ailesine ait olan IL-23 1.kromozomda yer almaktadır. İnsanda ve farede IL-23, T lenfositleri üzerinden IL-17A ve IL-17F’yi indüklemektedir. IL-15’in aksine hem CD4⁺ hem de CD8⁺ T lenfositlerini kullanarak stimüle etmektedir⁵⁰. IL-23 molekülü, bellek ve efektör T lenfositlerini kullanarak etki gösterir, bellek T hücrelerinde IL-23 reseptör sayısı fazlaca bulunmaktadır.



Şekil 2-5: Th1, Th2 ve Th17'nin RANKL üzerine etki mekanizması⁵¹

2.2 Peri-implant Hastalıklar

Peri-implantitis; plak ile birlikte görülen patolojik bir durum olmasının yanında, implant çevresi mukozada enflamasyon ve implant çevresindeki destek kemikte kayıp ile karakterize bir hastalık olarak tanımlanmaktadır¹⁹. Peri-implantitis, plak kontrolünün yetersiz olduğu hastalarda aynı zamanda ileri seviyede periodontitis hikayesinin bulunduğu durumlarda görülmektedir. Peri-implantitisin başlangıç noktası implant yerleşiminden çok kısa bir süre sonra gerçekleşebilme ihtimali vardır ve radyografik olarak takip edilerek tespit edilir. Tedavi eksikliği ile birlikte doğrusal olmayan, artan bir tipte hastalık ilerlemektedir¹⁹.

2.2.1 Peri-implant Dokular

Dişeti mukozası ve peri-implant mukozanın oral bölge içerisindeki adezyonları sürekli olarak değişim gösterir. Diş ve implant üzerindeki biyofilm içerisinden gelen mikroorganizmalar tarafından bu değişim etkilenmektedir⁵². Sağlıklı dişeti ve implant çevresi mukozada konak yanıtında sürekli olarak vasküler ve hücrel olaylar doğal bir süreç içerisinde ilerlemektedir. Bu sebeple, epitelyuma komşu bağ dokusu içerisinde bulunan vasküler yapılarla birlikte enflamatuvar hücreler (T-lenfosit ve B-lenfosit) de bulunmaktadır⁵³.

Histopatolojik olarak incelendiğinde peri-implantitisli dokularda, peri-implant mukozitis ile karşılaştırıldığında sondalamada kanamanın varlığı, püy varlığı, radyohigrafik incelemede kemik kaybının görülmesinin sonucunda nötrofillerin varlığı ile birlikte B lenfositleri (CD19+) sayısında artış görülmektedir⁵⁴. Periodontitis ile benzer şekilde, peri-implantitis lezyonlarının bulunduğu alanlar incelendiğinde plazma hücrelerinin ve lenfositlerin sayıca çok olduğu görülmektedir^{30,55}, ancak polimorfonükleer lökositlerin ve makrofajların egemen olduğu karakterde bir durumdur⁵⁶. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda, peri-implantitis lezyonlarının büyüklüğü, periodontitis lezyonlarının bulunduğu alanlarla kıyaslandığında iki katı (3.5 mm^2 ve 1.5 mm^2) büyüklüğe sahip oldukları görülmüştür⁵⁷. Ayrıca, peri-implantitis lezyonlarında yüksek sayıda ve yoğunlukta plazma hücreleri, makrofajlar ve nötrofiller, bunların yanında damarlanma yapısı lezyonun hem dış çeperinde hem de çepere komşu alanlarda birikim olduğu gözlenmiştir⁵⁷.

Mikrobiyolojik ve immunolojik yönlerden incelenecek olursa; yapılan geleneksel DNA probe ve kültür analizlerinde, ortak olarak gözlenen periodontopatojenik bakteriler hem sağlıklı hem de hastalık bulunan implant çevrelerinden izole edilmiştir⁵⁸. Ancak, sadece sağlıklı implant çevresi ile karşılaştırıldığında peri-implantitis lezyonlarında 19 farklı bakteri türü, *P.gingivalis* ve *T.forsythia* dahil olmak üzere, belirlenmiştir⁵⁹. Ayrıca gözlemsel çalışmaların sonucunda, peri-implantitiste *P.aeruginosa* ve *S.aureus* gibi fırsatçı mikroorganizmaların, fungal organizmaların (örneğin; *C.albicans*, *C.boidinii*, *Penicillin spp.*, *R.laryngis*, *Paecilomyces spp.*) ve virüslerin (örneğin; human cytomegalovirus,

Epstein-Barr virüs) bir arada görüldüğü kompleks ve heterojenik bir enfeksiyon yapısının olduğu görülmüştür^{60,61}.

İlerleyen peri-implantitis durumlarında klinik olarak gözlemlenen enflamasyonun belirtileri olarak; kızarıklık, ödem, mukozada genişleme, püy varlığı pozitif/negatif olmakla beraber sondalamada kanama varlığı, radyografide kemik kaybının tespit edilmesidir⁵⁷. Peri-implantitis olarak teşhis edilmiş implant bölgelerinde sondalama derinliklerinde (SD) artış çoğunlukla görülmektedir. Toplam 588 hastada, 9 yıl boyunca fonksiyonda bulunan 2,277 implant incelendiği bir çalışmada sondalama derinliklerine bakıldığında implantların %59'unda 6mm ve daha fazla olarak ileri seviyede peri-implantitis teşhis edilmiştir⁶². Aynı çalışmada sağlıklı olarak kabul edilen implantların (kriter olarak sondalamada kanama olmaması) %3'ünde ve mukozitis teşhis edilmiş implantların (kriter olarak sondalamada kanama pozitif ancak kemik kaybı 0.5mm'den daha az) %16'sında sondalama derinlikleri 6mm'den fazla olarak ölçülmüştür. 6mm'den daha fazla sondalama derinliğine sahip olan implantlarda ileri derecede peri-implantitis teşhis edilmiştir.

2.2.2 Peri-implantitiste Risk Faktörleri

2.2.2.1 Periodontitis Öyküsü

Periodontitis günümüzde sıklıkla karşılaşılan bir hastalıktır. İlerleyen formdaki tipi dünyadaki en yaygın hastalıklar arasında 6. sırada yer almaktadır⁶³. Amerika Birleşik Devletleri'nde yetişkin popülasyonun %50'sinde (30 yaş ve üstü) periodontitis teşhis edilmiştir⁶⁴. Periodontitis öyküsü olan bireylerde yerleştirilen implantların uzun dönem başarısı birçok çalışmada araştırılmıştır^{65,66}. Kronik periodontitis geçmişi olan hastalarda implant çevresi kemik kaybı ve peri-implantitis yaygınlığı, periodontitis geçmişi olmayan bireylere göre daha yüksektir. Yapılan araştırmalara göre eğer implant tedavisi hastanın periodontal tedavisi tamamlanmadan gerçekleşir ise peri-implantitisin oluşma riski mevcuttur⁶⁷. Yapılan bir çalışmada periodontitis hikayesi bulunmayan 45 hastaya implant tedavisi uygulanmıştır. Periodontal tedavisi tamamlanmış 8 hastaya ise tedaviden sonra implant tedavisi uygulanmıştır. 10 yıllık takip sonunda periodontitis hikayesi olmayan grupta peri-implantitis gelişmesi (kriter: SD > 5mm, SK + ve kemik kaybı > 0.2 mm) implant düzeyinde %6 olarak belirlenirken, periodontitis hikayesi

bulunan grupta ise peri-implantitis gelişmesi %29 olarak belirlenmiştir. Yapılan başka bir çalışmada ise 101 hastayı 3 ana sınıf altında toplayarak periodontal açıdan etkilenmemiş, orta dereceli etkilenmiş ve yüksek derecede etkilenmiş olarak sınıflandırmışlardır^{68,69}. Çalışmada sondalama derinliği 6mm'den fazla ve kemik kaybının 3mm'den fazla olan implantlarda peri-implantitis sıklığındaki artış anlamlı bulunmuştur. Aynı zamanda çalışmada peri-implantitis tedavisinin süresi ile periodontitis tedavisi süresi karşılaştırılmış ve peri-implantitis tedavisinin çok daha fazla zaman aldığı tespit edilmiştir. Başka bir çalışmada ise 5 yıl boyunca takip edilen 80 hastada mukozitis başlangıcı izlenmiştir. 5 yılın sonunda peri-implantitis oluşumu %31 olarak görülmüştür⁷⁰. Yapılan son muayenede periodontitis hastalığı taşıyan bireyler periodontitis hastalığı taşımayan bireylerle kıyaslandığı zaman, periodontitis hikayesi olan bireylerde peri-implantitis hastalığının daha sık meydana geldiği gözlenmiştir.

2.2.2.2 Sigara Kullanımı

Kronik periodontitis ile yakından ilişkili olduğu kanıtlanan sigara kullanımında ataşman kaybı ile birlikte diş kaybı en sık karşılaşılan problemlerdir^{71,72}. Sigara kullanan bireylerde, kullanmayan bireylerle kıyaslandığı zaman, krestal kemik kaybının daha fazla olduğu görülmüştür⁷³. Bu çalışmanın yanında yapılan birçok başka çalışmalarda da peri-implantitis ve sigara kullanımı arasındaki bağlantılar incelenmiş ve aralarında bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. 10 yıllık kohort çalışmasında sigara kullanan bireylerde ağız içindeki implantlarının %18'inde peri-implantitis geliştiği teşhis edilirken, sigara kullanmaya bireylerde ağız içersindeki implantlarının sadece %6'sında peri-implantitis geliştiği görülmüştür.

Ancak, yapılan birçok çalışmada sigara kullanımının peri-implantitis için bir risk faktörü / belirteci olduğunu kanıtlamak mümkün olmamıştır^{74,75}. Toplamda 239 implant üzerinde yapılan 5 yıllık takip sonunda peri-implantitis başlangıcının görülmesi sıklığı %15 olarak bulunmuştur⁷⁶. Yapılan birçok çalışmada ise sigara kullanımının peri-implantitis ile olan ilişkisini net sonuçlarla destekleyememiştir. Arka planda başka bir

risk faktörünün de (örn. periodontitis hikayesi olması) sigara kullanımı ile birlikte peri-implantitis oluşumunu hızlandıran bir faktör olabileceği düşünülmektedir¹⁹.

2.2.2.3 Plak Kontrolü

Periodontal hastalıklar üzerinde yapılmış klasik çalışmaların gösterdiği gibi idame tedavinin sürekliliğinin sağlanamaması durumunda diş kaybı ve klinik ataşman kaybı meydana gelmektedir^{77,78}. Elde edilen sonuçlarda kişinin kendi uyguladığı plak kontrolü ile profesyonel olarak uygulanan enfeksiyon kontrolü arasındaki farkın yarattığı etki görülmüş, periodontal hastalıkların ne kadar önüne geçilebildiğini göstermiştir. Yapılan uzun süreli bir araştırmada mukozitis teşhisi bulunan hastalar üzerinde plak kontrolünün ne kadar önem taşıdığı ve peri-implantitisin ne kadar önüne geçilebildiğine dair sonuçlar elde edilmiştir⁷⁰. Sonuçlara göre 5 yıllık takipte peri-implantitis ile karşılaşılma oranı idame tedavisine düzenli olarak gelen hastalar ile destek tedavisini almayan hastalar karşılaştırıldığında idame tedavi altındaki hastalarda oran %18 iken, tedavi almayan hastalarda %44 olarak bulunmuştur. Elde edilen bu sonuçlarla benzer şekilde 10 yıllık izleme sürecinde idame tedavisini aksatan hastalarda %41 oranında peri-implantitis gelişirken, idame tedavisine devam eden hastaların %27'sinde peri-implantitis saptanmıştır.

Yapılan çalışmaların aksine bazı çalışmalarda elde edilen sonuçlarda ise plak skorları ile peri-implantitis arasında bağlantı kurulamamıştır⁷⁹⁻⁸¹. Tek seferde yapılan değerlendirmelerin kişinin kendi uyguladığı plak kontrolünün uzun dönem değerlendirmesi için yeterli olmadığı düşünülmüştür¹⁹.

Oral hijyen açısından üzerinde durulması gereken bir konu da; implant çevresindeki keratinize mukozanın (KM) 2mm'den az olduğu durumlarda fırçalanma sırasında mukoza irritasyonuna bağlı duyulan hassasiyetin, keratinize mukozası 2mm'den fazla olan hastalarla kıyaslandığında daha fazla olmasıdır⁸². Araştırmacılar aynı zamanda keratinize mukozası yetersiz olan hastalarda plak ve kanama değerlerini yüksek değerlerde tespit etmişlerdir. İmplant destekli protetik restorasyon değerlendirildiğinde hastaların bu protezleri temizleme ve hijyenini sağlamada ne kadar başarılı oldukları incelenmiştir. Ulaşılamayan bölgelerin %65'inde peri-implantitis teşhis edilirken, ulaşılabilen alanlardaki hijyenin yeterince sağlanamadığı görülmüştür⁸³.

2.2.2.4 Keratinize Mukoza

Yeterli miktarda keratinize dokunun varlığı implantların prognozu açısından önem taşımaktadır, ancak mevcut çalışmaların sonuçları bunu desteklemek için yetersiz kalmaktadır. Bu görüşün temelinde doğal dişlerin sağlığının ve bağ dokusu ataşmanının korunması için çevresinde yeterli miktarda yapışık dişeti gerekliliği yatmaktadır. Deneysel ve kesitsel olarak yapılmış birçok çalışmada, yeterli yapışık dişeti bölgesinin bulunması gerektiğini göstermektedir, ancak doğal dişlerin aksine implantlar tamamen keratinize olmayan mukoza ile çevrili olabilmektedir. Hayvanlarda implant uygulamasından sonra keratinize mukozanın eksikliğinin plağa bağlı doku harabiyetini arttırdığı görülmüştür⁸⁴. Elde edilen bu veriler aynı zamanda insanlar üzerinde yapılmış kesitsel çalışmalar ile desteklenmiştir⁸⁴. Oral hijyenin doğru şekilde sağlanabildiği durumlarda keratinize mukozanın varlığı implant çevresinde sağlıklı klinik durumun sağlanabilmesi için bir ön koşul değildir, ancak implant çevresinde enflamasyonun olmaması ve radyografide stabil alveol kemik yüksekliğinin bulunması ön koşul olarak görülmektedir²⁰.

Yapılmış sistematik derlemelerin sonuçlarına göre, keratinize mukozanın 2mm'den az olduğu durumlar, keratinize mukozanın 2mm'den fazla olduğu durumla karşılaştırıldığında, plak birikiminin ve implant çevresi yumuşak dokuda enflamasyonun arttığı görülmüştür⁸⁵. Yeterli miktarda keratinize mukozanın veya yapışık mukozanın kemik içindeki implantların çevresindeki eksikliği ile özellikle arka bölgedeki implantlarda plak birikiminde artışa ve gingival enflamasyona neden olduğu belirtilmiştir⁸⁶. Toplamda 211 birey (n=967 implant) 8 yıl boyunca takip edilmiş, keratinize mukoza eksikliğinin bulunduğu implantların çevrelerinde plak birikimi değerlendirmesi yüksek bulunmuş, dişeti kenarında kanama ve sondalamada kanama pozitif olarak değerlendirilmiştir. Ancak, cep derinlikleri ile radyografik kemik seviyelerinde anlamlı bir fark bulunamamıştır⁸⁷.

2.2.2.5 Aşırı Okluzal Yükleme

Yükleme kuvvetlerinin marjinal kemiğin rezorpsiyonuna olan etkisi çoğunlukla hayvan modellerinde çalışılmıştır. Çalışmalarda lateral kuvvetlerin implantların çevresinde kemik rezorpsiyonuna etkisi olmadığı görülmüştür^{88,89}. Ancak, kemik-implant arasındaki bağlantının mineralizasyon derecesinin implantlara gelen lateral kuvvetlere göre daha önem taşıdığı görülmüştür⁹⁰. Öte yandan deneysel olarak oluşturulmuş peri-implant mukozitis ve peri-implantitis vakalarında oluşan lateral kuvvetlerin hastalık gelişen implantların çevresindeki kemik kaybını hızlanmasında bir etkisi olmadığı görülmüştür⁸⁸. Ancak implantların üzerine lateral yönden gelen aşırı kuvvetler nedeniyle osseointegrasyonda tümden kayıp meydana gelebilmektedir⁸⁸. Köpeklerde ligatür modeli üzerinde titanyum dayanak parçaları ile implantlar üzerinde okluzal ve lateral yönde aşırı kuvvetler 12 hafta boyunca uygulanmış, sağlıklı alanlar (plak kontrolünün sağlandığı implantların bulunduğu alanlar) ile aşırı yük bulunan alanlar karşılaştırılmış ve kemik seviyelerinde herhangi bir değişiklik bulunmamıştır⁹¹. Mukozitis bulunan implantlarda ve deneysel peri-implantitis oluşturulmuş implantlarda lateral kuvvetlere karşı dayanakları ile yüklenmiş implantlar ve yüklenmemiş implantlar karşılaştırılmış, ancak kemik seviyelerinde herhangi bir değişiklik bulunmamıştır⁸⁸. Kesitsel analizler sonucunda elde edilen verilere göre, oklüzaldeki aşırı yükün klinik olarak belirtileri (dayanağın kırılması, protezin porselen yapısında kırılma ve çatlama, protezin tutuculuğunda kayıp) sağlıklı implant çevresine sahip 207 implant içerisinde 3 adet implantta görülürken, peri-implantitis bulunan 125 implantta 27'sinde bu belirtiler gözlemlenmiştir⁹².

2.2.2.6 Genetik Faktörler

Genetik polimorfizmler ekspresyonu, protein yapımını ve sitokin salınımını etkilemektedir²³. Birçok gözlemsel çalışmada çeşitli genetik polimorfizmler ile peri-implantitisin bağlantısı kurulmaya çalışılmış, özellikle IL-1 üzerinde yoğunlaşmıştır⁹³. Yapılan bir çalışmada, IL-1 genetik polimorfizme sahip oldukları belirlenen 64 hastadan 34'ünde toplamda 51 implant çevresinde biyolojik açıdan olumsuzluklar (sondalamada kanamanın pozitif olması, pü çıkışı, radyografide 3mm'den fazla kemik kaybının görülmesi, keratinize dokunun yetersizliği) belirlenmiştir⁹⁴.

Yakın zamanda yapılan çalışmalar osteoprotegerin (OPG), IL-6, IL-17, Reseptör Aktivatör Nükleer Faktör- $\kappa\beta$ (RANK) ve Ligandı (RANKL), CD14-159 C/T gibi moleküller üzerinde gerçekleştirilmektedir. Ancak yeterli sayıda örnek elde edememekten dolayı çalışmaların sonuçları anlamlı bulunamamaktadır.

2.3 DNA (Deoksiribonükleik Asit)

DNA insanlarda ve canlı tüm diğer organizmalarda bulunan kalıtsal materyaldir. Bir bireyin vücudundaki tüm hücreler aynı DNA ile birliktedir ve DNA hücrenin çekirdeği içerisinde bulunur. Ayrıca hücrenin mitokondrisinde ayrı bir DNA bulunmaktadır ve mitokondrial DNA olarak bilinmektedir. İnsanın genetik yapısında 22 çift otozom ve 2 adet cinsiyet kromozomları olmak üzere toplam 46 kromozomdan oluşur. DNA'nın yapıtaşları olarak bilinen nükleotidler; bir azot bazı, bir pentoz şekeri ve fosfat grubundan meydana gelmektedir. DNA içerisindeki kodlanmış bilgi Adenin (A), Guanin (G), Sitozin (C) ve Timin (T) olarak 4 bazda bulunmaktadır. İnsan nükleer genomu yaklaşık olarak 3280 milyon baz baz çifti içermektedir. Ancak sadece genomun %1.1'lik kısmı protein-kodlayan DNA içermektedir. Bir başka %4'lük kısım gen-düzenleyici diziler ve RNA genleri içermektedir. Bu bazların dizilimleri, organizmanın yapısını ve sürekliliğini devam ettirebilmesi için gerekli bilgi kodunu içermektedir. DNA içerisindeki azot baz çiftleri birbirlerine eşleşmelidir. A ile T, G ile C kendi aralarında baz çiftlerini oluştururlar. Bu özel azot baz grupları ikiye ayrılır, pürin (A ve G) ve pirimidin (T, C ve U).

DNA, Watson ve Crick modeline göre ikili sarmal yapıda birbirine anti paralel uzanan uzun bir polimer zincirdir⁹⁵. Nükleotid bağları DNA zincirleri üzerinde 5' ucundan 3' ucuna yönüne uzanırken, diğer zincir üzerinde 3' ucundan 5' ucuna uzanmaktadır. DNA'nın en önemli özelliklerinden birisi kendini kopyalayabilmesidir ve bu özellik sayesinde hücre bölünmelerinde yeni hücreye aynı şekilde kopyalanıp geçirilebilmektedir.

Genom; bir organizmanın kalıtsal molekülündeki nükleotid dizilerinin tümü; genleri, düzenleyici dizileri ve şifreleme yapmayan dizileri kapsamaktadır⁹⁶.

Genler; kromozomun içerisindeki spesifik alanlarda bulunan fiziksel olarak kalıtım birimleridir. İnsan genomunda yaklaşık 50.000-80.000 civarında gen içerdiği düşünülmektedir. Bir polipeptide ya da RNA'lara ait bilgiyi taşıyan nükleotid dizisidir⁹⁷.

Genotip; bir canlıda bulunan genlerin toplamıdır⁹⁸.

Fenotip; canlının genotipi ile birlikte çevreler faktörlerle birlikte oluşan dış görünümüdür⁹⁹.

Alel Gen; bir karakteri oluşturan kromozomların karşılıklı bölgelerinde, genlerin kromozom üzerinde bulundukları alanlarda, iki gen çiftinin oluşturduğu ikilidir¹⁰⁰.

Homozigot Gen; bir karakterin ortaya çıkmasından sorumlu alel gen çiftleri birbirinin aynı olması durumudur ve aa veya TT şeklinde örneklendirilebilir¹⁰¹.

Heterozigot Gen; bir karakterin ortaya çıkmasında sorumlu alel gen çiftinin birbirinden farklı olma durumudur ve Aa, Tt şeklinde örneklendirilebilir¹⁰¹.

2.3.1 DNA Dizisinde Meydana Gelen Mutasyonlar

DNA nükleotid dizilerinde görülen ve fenotipi de etkileyen kalıcı değişimlere mutasyon adı verilmektedir¹⁰². Mutasyonlar hücre kromozomu içerisindeki sayıları etkilediği durumlarda genom mutasyonları, kromozomun yapısını değiştirdiğinde kromozom mutasyonları, genin değişimine sebep oluyor ise gen mutasyonları olarak isimlendirilmektedirler¹⁰³. Mutasyonlar çevresel etkenlerden veya hücresel olarak kaynaklanabilirler. Neden olabilecek fiziksel / kimyasal ajanlar mutajenik olarak adlandırılırlar. Çevresel etken olarak güneş ışığı, radyasyon, sigara kullanımı örnek verilebilir. Hücresel olarak mutasyon gerçekleşme durumu DNA'nın kendini kopyalaması sırasında oluşabilen hatalar nedeniyle olmaktadır. Mutasyonlar tek bir baz çifti yer değişiminden, bir delesyondan (çıkma) ya da bir veya daha fazla baz çiftinin insersiyonundan (girme) oluşabilir ya da bir kromozomun yapısında önemli bir değişimi içerebilir. Mutasyonlar ayrıca protein kodlayan bir genin bölgeleri içinde ya da genin nasıl ifade edileceğini etkileyen gen dışı gen dışı bölgelerde olabilir ya da olmayabilir. Bu sebeple mutasyonlar fenotipte görülebilen bir değişikliğe yol açabilir ya da

açmayabilirler. Mutasyonun bir organizmanın karakteristik özelliklerini değiştirme derecesi mutasyonun nerede gerçekleştiğine ve geni ne derecede değiştirdiğine bağlıdır¹⁰⁴.

Spontan (Kendiliğinden) Mutasyonlar; doğal şekilde gelişen mutasyonlardır, hiçbir etken ilişkilendirilmiş değildir ve genellikle genlerin nükleotit dizilerindeki rastgele değişiklikler olarak bilinmektedirler¹⁰⁵.

Uyarılmış Mutasyonlar; bir dışsal faktörün yarattığı etki sonucunda karşılaşılan mutasyondur. Doğal ya da yapay bir etken sonucunda gerçekleşebilir. Doğal kaynaklardan yayılan bir radyosyan veya güneşten gelen ultraviyole radyasyon, canlı organizmaların maruz kaldıkları enerji kaynakları olabilecek etkenlere örnek gösterilebilir¹⁰⁵.

Nokta Mutasyonu; bir DNA molekülünde bir baz çiftinin diğer bir baz çiftine dönüşümü baz yer değiştirme veya nokta mutasyonu olarak isimlendirilir¹⁰⁶.

Yanlış Anlamli Mutasyon (missense mutasyon); bir genin protein kodlayan kısmındaki bir tripletteki bir nükleotidin değişmesi, protein ürünüde farklı bir aminoasidi kodlayan yeni bir üçlünün oluşumuna yol açmasına denilmektedir¹⁰⁶.

Anlamsız/nonsense Mutasyon; bir genin protein kodlayan kısmındaki bir tripletteki bir nükleotid değişimi durdurucu/stop koduna dönüşüp, protein sentezi / translasyonun sonlanmasına sebep olmasına denilmektedir¹⁰⁷.

Sessiz/silent Mutasyon; eğer bir nokta mutasyonu bir kodonu değiştirip, proteinin o pozisyonunda bir aminoasit değişikliğine yol açmıyor ise sessiz mutasyon olarak değerlendirilmektedir¹⁰⁶.

Transisyon (geçiş) – Transversiyon (değişim); eğer bir primidin grubu bir başka primidin ile yer değiştirir ise transisyon; eğer bir pürin ve primidin karşılıklı olarak yer değiştirir ise transversiyon olarak isimlendirilir¹⁰⁶.

Çerçeve Kayması Mutasyonları; tek bir bazın kaybedilmesi veya eklenmesi, sonraki tüm tripletlerin değişmesine neden olur ve translasyon sırasında üçlü okuma çerçevesi kayması oluşur. Değişen birçok tripletten birinin durdurucu kodonlar, UAA, UAG veya UGA olması olasılığı mevcuttur. Translasyon sırasında bu tripletlerden biri ile karşılaşıldığında polipeptit sentezi o noktada sonlandırılmaktadır. Çerçeve kayması

mutasyonlarının etkileri çok zararlı olabilme olasılığı mevcuttur. İnsersiyon, delesyon ve duplikasyon çerçeve kayması mutasyonuna neden olabilirler¹⁰⁸.

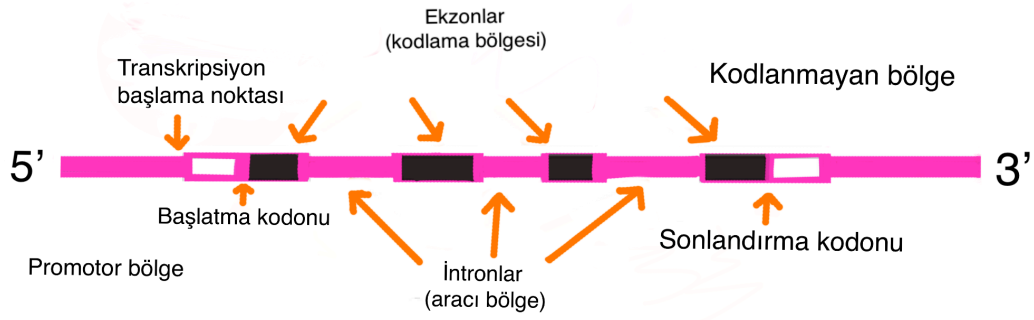
İnsersiyon; DNA bazlarının sayısında oluşan değişimdir ve DNA zincirine farklı bir DNA parçası eklenir, baz sayısı artar. Bu sebeple üretilen protein fonksiyon göstermeyebilir¹⁰⁸.

Delesyon; DNA baz dizisinden bir parça DNA'nın ayrılması/kopması ile meydana gelen bu mutasyondur. DNA'dan ayrılan parçanın büyüklüğü önem taşımaktadır. Eğer birkaç bazlık olabileceği gibi tüm geni içine alıyor ise daha geniş kayıplar da meydana gelebilmektedir¹⁰⁸.

Duplikasyon; kromozomun kopyalanması sırasında aynı DNA parçasının anormal şekilde birden fazla kopyanın DNA zincirine eklenmesidir¹⁰⁸.

2.3.2 Polimorfizm

Polimorfizm sözlük anlamı olarak çeşitlilik, çok biçimlilik anlamları taşımaktadır. Genetik polimorfizm bir popülasyon içerisinde farklı allelere bağlı olarak genetik olarak belirlenmiş iki ya da daha fazla alternatif fenotipin görülmesidir. Rastgele seçilen iki bireyin DNA dizisi karşılaştırıldığında %99 oranında benzerlik görülmektedir. DNA dizileri arasındaki %1 oranındaki farklılıktan genetik çeşitlilik sağlanmaktadır. Eğer toplumda belli bir genin lokusu için en az iki adet, toplumun %1'inden daha fazlasında görülen allel var ise buna genetik polimorfizm denilmektedir. DNA dizisindeki %1'lik fark ile bireyler arasında anatomik, fizyolojik özellikler, çeşitli kalıtsal hastalıklara yatkınlıklar, fenotipteki çeşitlilikler etkilenmektedir. DNA'daki nükleotid değişiklikleri fenotipi etkiliyor ise mutasyon olarak adlandırılır ve kalıtsal olarak hastalıkların oluşumundan sorumludur. Ancak değişiklik fenotipi etkilemiyor ise polimorfizm olarak adlandırılır ve toplumlarda genetik çeşitlilik sağlamaktadır¹⁰⁹.



Şekil 2-6: Gen Yapısında Polimorfizm Görülebilen Alanlar¹¹⁰

2.3.2.1 Tek Nükleotid Polimorfizmi (TNP) / Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs)

Tek nükleotid polimorfizmleri bir nükleotid yerine diğer üç nükleotidden birinin yer değiştirmesiyle gerçekleşen, belirli baz pozisyonlarında meydana gelebilen değişikliklerdir¹¹¹. TNP insan genomu dizisinde en sıklıkla rastlanan genetik polimorfizm çeşididir ve insan genomunda on milyon üzerinde TNP tespit edilmiştir. TNP'ler hastalık nedeni değildirler, ancak hastalıklara yatkınlık, ilaçlara duyarlılık gibi sorunlara neden olabilmektedirler. TNP'ler genetik haritalandırmanın oluşturulmasında ve kompleks hastalıklardan sorumlu genlerin incelenmesinde belirteç olarak kullanılabilir¹¹².

TNP'nin etkileri iki başlık altında incelenebilir;

- Sessiz TNP'ler: Gende fonksiyon bozukluğuna yol açmadan, kalıtımda herhangi bir etki yaratmayan tiptir. Protein fonksiyonunu etkilememektedir.

- Protein Fonksiyonunu Etkileyen TNP'ler: Bir gen ürününün fonksiyonunu, aminoasit dizisini ve regülatör dizisinin fonksiyonlarını değiştirerek kalıtımda etki yaratan tiptir. Hastalıklara yatkınlık (kanser, kardiyovasküler hastalıklar, alzheimer, migren gibi) ve ilaç hassasiyetleri nedeniyle insan genomunda etkili bir polimorfizmdir¹¹³.

2.4 Periodontal ve Peri-implanter Hastalıklarda Genetiğin Rolü

Günümüzde birçok hastalığın etiyolojisinde genetik faktörler bulunmaktadır. Ancak kompleks hastalıklarda, birçok etkenin neden olduğu, çeşitli gen lokuslarında değişkenliklerin tespit edilmesi ile genetiğin çok daha önemli bir faktör olduğu anlaşılmıştır. Örneğin, spesifik bir gen alleli ile bir hastalık arasında sebep-sonuç ilişkisi kurabilmek mümkün değildir ve birçok hastalıkta genetik çeşitlilik ile beraber çevresel faktörler de fenotipik değişikliklerde belirleyici noktalardır¹¹⁴.



Şekil 2-7: Fenotip oluşumu üzerine etki eden faktörler²³

Periodontal hastalıklarda çevre destek dokularda görülen yıkım konak yanıtından kaynaklanmaktadır. Aşama aşama gelişen bu yıkımın ve rejenerasyonun basamakları araştırmalarda konu edilen alanlardır. İnsan genomunun içeriğindeki bilginin açığa çıkarılması enflamatuvar mediyatörlerin kontrol mekanizmalarının anlaşılabilir hale getirilmesi ile terapötik ajanların üretim alanlarının geliştirilmesi açısından önem taşımaktadır. İnsan genomunun diziliminin ortaya çıkarılması ve gen bütünlüğünün bilinmesi ile birlikte insan metabolizmasının yollarının oluşturduğu biyolojik olaylar karşısında yıkım ile karakterize hastalıkların daha anlaşılır hale getirilmesi amaçlanmaktadır. Günümüzde tanımlanmış periodontitis hastalıkları hayat boyu süren, genetik, davranışsal ve çevresel faktörlere sahiptir. Bu hastalıkların metabolik yollarının bir araya getirelerek etki mekanizmaları araştırılmaktadır. Konak

yanıtındaki genetik ve mikrobiyal ortam faktörü haricindeki etkenlerin yarattığı riskler son dönemde yapılan çalışmalarda vurgulanmaktadır. Çok sayıda konak faktörünün mikrobiyal çeşitliliğe karşı verdiği yanıt konaktaki bağışık yanıtta kaynaklanmaktadır. Genetik polimorfizmler birçok enflamatuar ve bağışık mediyatörlerinde bulunmaktadır ve allel olarak ya da polimorfizm olarak her zaman aktif, gözle görülür bir değişiklik yaratmamaktadır. Ancak bu allel bazında yada polimorfizm olarak karşımıza çıkabilmesi için ayrıca çevresel/genetik bir aktivitenin de ortam da bulunması gerekmektedir. Bir hastalığın polimorfizm ile birlikte görülebilmesi için, polimorfizmin genetik olarak oluşturulan üründe (protein yapısında) bir bozukluk yaratıyor olması; popülasyona hakim bir polimorfizm olduğunu kanıtlayabilmek için dahil edilen bireylerin sayılarının çok olması ve bu bireylerin bu popülasyondan olduğundan emin olunması, dış etkenler olarak sosyo-ekonomik seviyenin eş tutulması ve polimorfizm görülen gen kodlamasındaki çıkan ürünün/proteinin araştırılan konuda hakim olan bir molekül olması gerekmektedir.

Periodontitisin etiyopatogenezinde görülen belirtiler aslında her zaman aynı şekilde görülmektedir; periodontal cebin oluşması ve ilerlemesi, ataşman kaybının görülmesi, alveolar kemikte kayıp olması, bu belirtiler sebep ne olursa olsun her zaman aynı şekilde klinik görüntü vermektedir. Örnek verilecek olursa, tüm dünyada kabul görmüş periodontitis hastalıklarının tanımları (agresif ve kronik periodontitis) artık klinik görüntüleri göz önüne alınarak karar verilebilmektedir. Ancak günümüzde ve bundan sonrası için sadece bu iki ana hastalık tanımı yeterli kalmamaktadır. Gerçek kıyaslamalar yapılabilmesi için hastalıkların tüm boyutları ile düşünülmesi gerekmektedir. Genetik polimorfizm açısından değerlendirilebilmesi için geniş çaplı tüm popülasyonlara ait yeterli miktarda datanın elde edilmesi gerekmektedir¹¹⁵.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hasta Seçimi

İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı kliniklerine 2016-2018 yılları arasında başvuran sistemik hastalığı olmayan, son üç ayda antibiyotik kullanmamış, son altı ayda periodontal açıdan tedavi görmemiş olan 70 kronik periodontitisli (KP), 70 peri-implantitisli (Pİ) ve 60 erişkin sağlıklı (ES) birey araştırmaya dahil edilmiştir.

Kronik Periodontitis Grubu: Yaşları 25-60 arasında değişen, 33 erkek, 37 kadın toplam 70 hasta bu grupta değerlendirilmiştir. Bireylerin sistemik olarak sağlıklı olmaları, son 6 aydır antibiyotik kullanmamış ve herhangi bir periodontal tedavi görmemiş olduklarına dikkat edilmiştir. Kronik periodontitisli bireylerin seçiminde hastalıklı bölgeler saptanarak periodontal açıdan yıkım görülen alanlar belirlenerek gruba dahil edilmiştir.

Periimplantitis Grubu: Yaşları 25-60 arasında değişen, 39 erkek 31 kadın toplam 70 hasta bu grupta değerlendirilmiştir. Bireylerin sistemik olarak sağlıklı olmaları, son 6 aydır antibiyotik kullanmamış ve herhangi bir implant çevresine yönelik bir tedavi görmemiş olmalarına dikkat edilmiştir. Klinik olarak implant çevresinde sondalamada kanama görülen ve cep derinliğinin 5mm veya daha fazla olduğu, radyografide kemikte kayıp görüldüğü bireyler gruba dahil edilmiştir.

Erişkin Sağlıklı Grup: Yaşları 25-50 arasında değişen, sistemik ve periodontal açıdan sağlıklı olan, 32 kadın 28 erkek toplam 60 birey gruba dahil edilmiştir.

3.2 Tükürük Örneklerinin Toplanması

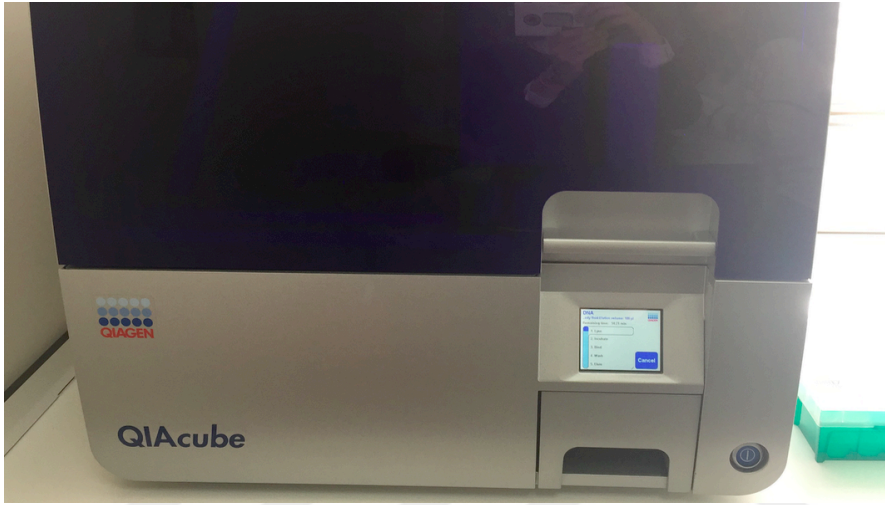
Çalışma gruplarına dahil edilen bireylerin tükürük örnekleri günün erken saatlerinde aç karına gelen bireylerden 10 dakika boyunca 15 mililitrelik falcon tüplerine (Cryo.S Greiner Bio-one, GmbH, Almanya) tükürtülerek en az 5 ml tükürük alınıp, daha sonrasında bu örnekler her birinde en az 1 ml olacak şekilde ependorf

tüplerine eşit şekilde bölüştürölüp -80° C (New Brunswick Scientific, U410, USA)'de analiz gününe kadar saklandı.

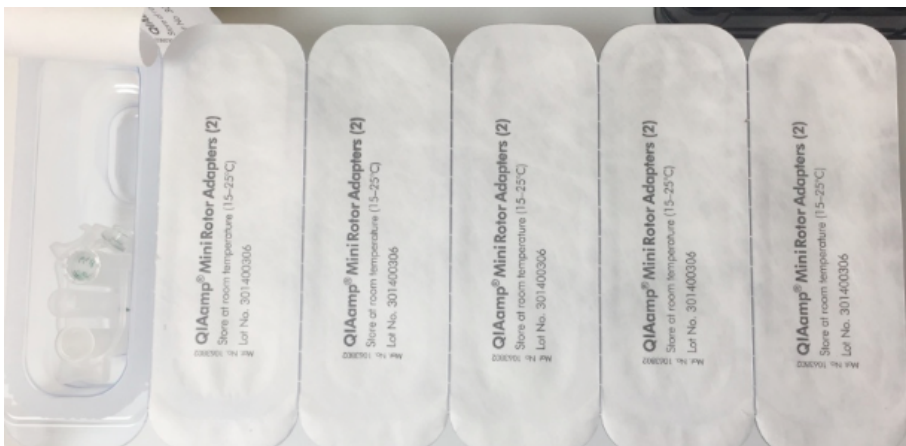
3.3 Analizlerde Kullanılan Gereçler

3.3.1 Genetik Analizlerde Kullanılan Cihazlar

3.3.1.1 DNA İzolasyonu Cihazı (Qiacube, QIAGEN Germantown, MD 20874, USA)



3.3.1.2 DNA İzolasyonu Kitleri QIAamp (QIAGEN, Germantown, MD 20874, USA)



3.3.1.3 Gerçek Zamanlı PZR Aleti CFX-Connect (California, USA)



3.4 Laboratuvar Çalışmaları

3.4.1 DNA İzolasyonu

En az 1 ml tükürük örneği içeren ependorf tüplerinden, mikrokolon içeren DNA izolasyon kitleri (QIAGEN DNA Mini Kit) kullanılarak DNA izolasyonu yapıldı. Tükürük örneklerinden 200 µl, 2ml'lik steril ependorf tüplere aktarıldı. 20 mikrol Proteinaz K ve 200 µl lizis tampon (AL Buffer) eklenerek 15 sn. vortekste karıştırıldı. Daha sonra Thermobloc, 56°C 'ye getirilerek örnekler 10 dakika boyunca inkübe edildi. İnkübasyondan sonra 200 µl etanol eklenerek vortekste 15 sn karıştırıldı. Bu aşamadan sonra örnekler pastör tüpler yardımıyla spin kolonlara aktarıldı. Oda sıcaklığında 8000 rpm'de 1 dakika santrifüj edildi. Daha sonra kolonlar temiz tüplere aktarıldı. 500 µl AW1 Buffer solusyonu eklenerek, 8000 rpm'de 1 dakika daha santrifüj edildi. Kolonlar tekrar temiz tüplere aktarıldı. 500 µl AW2 Buffer solüsyonu eklenerek 14000 rpm'de 3 dakika boyunca santrifüj edildi. Kolonlar temiz tüplere aktarıldı. 200 µl AE Buffer eklendi. 8000 rpm'de 1 dakika santrifüj edildi. Spin kolonların üst kısmı atılarak alta çöken DNA ependorf tüplere aktarılıp kodlandı.

3.4.2 Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Real Time – PCR)

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) yöntemi, ilk kez 1985 yılında uygulanmıştır. “*Thermus aquaticus*” bakterisinden elde edilen sıcaklığa dirençli *Taq* polimerazın işleme alınmasıyla birlikte enzimin her seferde ortama ilave edilmesi ihtiyacı ortadan kalkarak PCR için otomatik termal döngü makineleri geliştirilmeye başlanmıştır¹¹⁶.

PCR, DNA'nın hücre içindeki eşlenme mekanizmasından temel almaktadır. PCR yönteminin gerçekleştirilmesi için gerekli olan bileşenler; hedef DNA, aranan gene özgü primerler, *Taq* DNA polimeraz enzimi, deoksिनुकлеотид trifosfatlar (dNTP), Mg+2 tamponu ve DNA bulundurmeyen sudur. Bu yöntem, çift zincirli DNA'nın yüksek ısılarla ayrışarak tek sarmala dönmesi, primer olarak ortama eklenen iki oligonukleotidin hedef DNA'ya bağlanması, Mg+2 iyonları ile birlikte kullanılınca katalize olan *Taq* DNA polimeraz sayesinde primerlere nukleotid bağlanması ve DNA'nın uzaması yönteminin çok kere tekrar edilmesini prensip almaktadır¹¹⁷.

PCR döngüsü üç aşamadan meydana gelir; bu sınıflar denatürasyon, primerlerin bağlanması ve uzama (Şekil 2.1) şeklinde birbirinden ayrılabilir.

(i) Denatürasyon: DNA'nın çift sarmal yapısındaki iplikçiklerin, 90-96 °C'de birbirinden uzaklaştırıldığı bölümdür.

(ii) Primer Eşleşmesi: DNA'nın açılan zincirlerindeki orijinal yapıya uygun ısı yardımıyla primerlerin bağlanması bölümüdür.

(iii) Primer uzaması: DNA zinciriyle eşleşen primerlerin 5'–3' eksonukleaz aktivitesi bulunduran *Taq* DNA polimeraz enzimi varlığı ile uzatılmasıdır. *Taq* DNA Polimeraz enzimi ideal tampon ve dört çeşit deoksiribonukleozid trifosfat (dNTP) mevcudiyetinde primerin 3' hidroksil ucundan uzamasını düzenlemektedir. Böylece esas DNA iplikciğinin karşı iplikciği olan yeni DNA molekülü sentezlenmektedir. Birleşik tekrarlayan denatürasyon, bağlanma ve uzaması bölümleri sayesinde yeni oluşturulan DNA üssel olarak çoğalmaktadır.

Gerçek zamanlı PCR yöntemi ise, işlem sonucu meydana gelen nukleik asit parçacıklarının çift zincirli yapı arasına yerleştirilen floresan bazlı boya veya floresan ile işaretlenmiş probler yardımıyla anlık olarak takip edilebilmesine verilen isimdir.

Gerçek Zamanlı PCR süresince meydana gelen parçacık miktarı reaksiyon süresince üretilen parçacık miktarıyla doğru orantılı yükselen ışımanın bilgisayar monitörü yardımıyla takip edilmesi ile belirlenmektedir¹¹⁶

Gerçek Zamanlı PCR'ın temel aldığı nokta *Taq* DNA polimeraz enziminin 5'–3' eksonükleaz aktivitesidir. Çifte işaretli prob olarak tanınan Taqman prob ise *Taq* DNA polimeraz yardımıyla sıvılaştırılarak ışıma yapan, üretilecek DNA bölgesine ideal sentetik bir oligonükleotittir. Taqman probun 5' ucunda bir bildirici (reporter) boya, 3' ucunda ise bir söndürücü (quencher) boya mevcuttur. PCR sırasında enzim aktivitesi ile birlikte bildirici ve söndürücü arasında bulunan prob bölünerek ayrılmakta ve baskılamanın yok olması ile ışıma gözlenmektedir. Amplifikasyon miktarı çoğaldıkça bildirici boyanın belirginleşmesi yardımıyla ışıma lineer olarak fazlalaşmakta ve çoğalan floresanın monitör yardımıyla anlık olarak takibi sağlanmaktadır¹¹⁶.

3.4.2.1 RT-PCR'da Kullanılan Çözeltiler ve Tepkimeye Giren Karışım

20 µl Toplam Hazırlanması gereken karışım:

- H₂O
- Reagent Miks
- Fast Start DNA Master
- MgCl₂
- İzole Edilmiş DNA

3.4.2.2 RT-PCR'da (LightCycler® 480) Görülen Aşamalar

- Denatürasyon
- Cycling (Döngü): 45 kez tekrarlanan, 95°C, 60°C, 72°C sıcaklıklarında sayısallaştırma
- Melting (Erime): Melting Curves, 95°C, 40°C, 75°C sıcaklıklarında erime grafikleri oluşturma
- Cooling (Soğutma): 40°C'de sıcaklıktan soğutma işlemi

3.5 İstatiksel Analizler

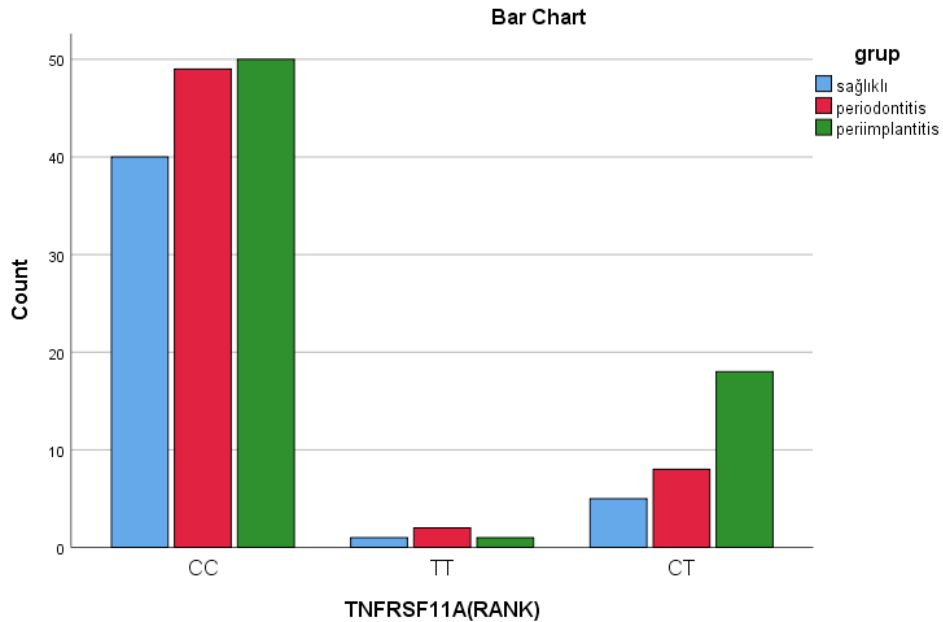
Veriler bilgisayarda SPSS 23.0 (Statistical Packages of Social Sciences) programı kullanılarak analiz edilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Açıklayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde, kategorik değişkenler için frekans ve yüzde şeklinde gösterilmiştir. Hasta kontrol gruplarının normal dağılıma uyan sürekli verilerinin karşılaştırılmasında iki bağımsız örneklem t testi, normal dağılıma uymayan sürekli verilerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Hasta ve kontrol grupları arasında poliformizm ve diğer ortak kategorik değişkenler arasındaki farkın analizi için ki-kare testi ve yerine göre Fisher kesin olasılık testi ile yapılmıştır. Tek değişkenli analiz sonuçları istatistiksel olarak anlamlı bulunan bağımsız değişkenlere, lojistik regresyon analizi uygulanmış ve hastalık üzerinde risk faktörü oluşturup oluşturmadıkları belirlenmiştir. Lojistik regresyon modeline uygunluk Hosmer-Lemeshow testi ile belirlenmiş ve uygun olan model için Odds Oranı ve bu oranlara ait %95 güven aralıkları hesaplanmış ve anlamlı bulunan değişkenlerin odds oranları yorumlanmıştır. Elde edilen değerlerin $p < 0,05$ olması durumunda aradaki fark anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1 GENOTİP KARŞILAŞTIRMASI

4.1.1 TNFRSF11A(RANK) Gen Polimorfizmi

TNFRSF11A(RANK-rs35211496) grubu genotip karşılaştırması incelendiği zaman, sağlıklı 60 bireyin 46'sı, periodontitisli 70 bireyin 59'u, periimplantitisli 70 bireyin 69'undan veri elde edilebilmiştir. **CC genotipi** sağlıklı bireylerin %87'sinde, periodontitisli bireylerin %83.1'inde, periimplantitisli bireylerin %79.9'unda; **TT genotipi**, sağlıklı bireylerin %2.2'sinde, periodontitisli bireylerin %3.4'ünde, periimplantitisli bireylerin %2.3'ünde; **CT genotipi** sağlıklı bireylerin %10.9'unda, periodontitisli bireylerin %13.6'sında, periimplantitisli bireylerin %17.8'inde gözlenmiştir. Gruplardaki genotip farklılıkları Ki-kare testi ile incelendiği zaman, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Böylelikle elde edilen veriler ışığında, RANK(rs35211496) proteini sentezini sağlayan gen üzerindeki polimorfizm farklılıkları, periimplantitis ve periodontitis yatkınlığı açısından bir diagnostik parametre olarak kabul edilememektedir.



Şekil 4-1: RANK-rs35211496 gen polimorfizminde genotip karşılaştırması

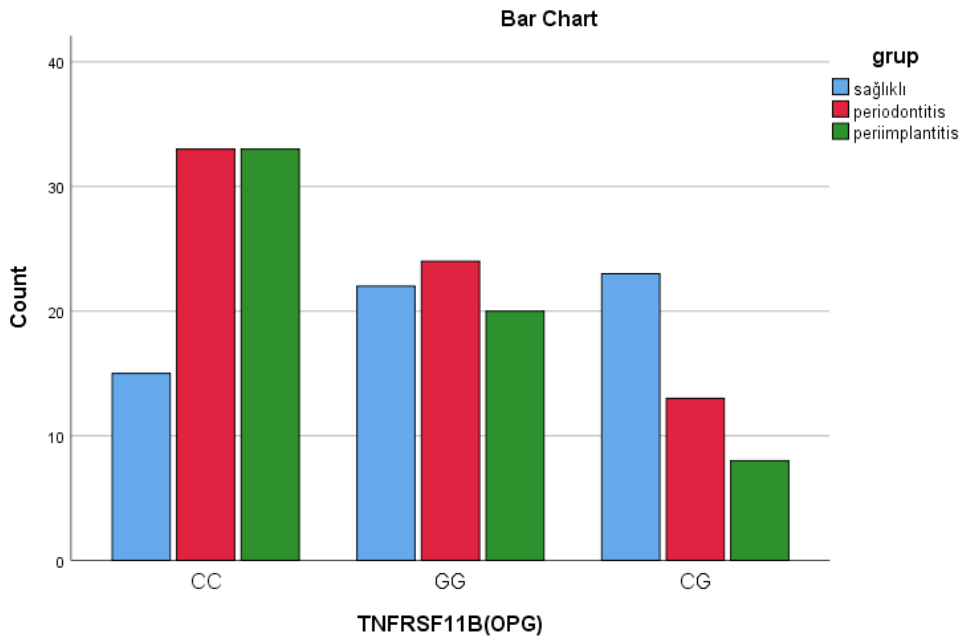
Tablo 1: RANK-rs35211496 gen polimorfizminde genotipte CC, TT, CT dağılımı

			grup			Topla m	P değeri
			sağlıklı	periodontitis	periimplantitis		
TNFRSF11A (RANK)	CC	sayım	40 _a	49 _a	50 _a	139	0,210
		% grupla beraber	87,0%	83,1%	72,5%	79,9%	
	TT	sayım	1 _a	2 _a	1 _a	4	
		% grupla beraber	2,2%	3,4%	1,4%	2,3%	
	CT	sayım	5 _a	8 _a	18 _a	31	
		% grupla beraber	10,9%	13,6%	26,1%	17,8%	
Toplam		sayım	46	59	69	174	
		% grupla beraber	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Ki-kare testi p değeri *p<0,05.

4.1.2 TNFRSF11B(OPG) Gen Polimorfizmi

TNFRSF11B(OPG-rs2073618) grubu genotip karşılaştırması incelendiği zaman, sağlıklı 60 bireyin 60'ı, periodontitisli 70 bireyin 70'i, periimplantitisli 70 bireyin 61'inden veri elde edilebilmiştir. **CC genotipi** sağlıklı bireylerin %25'inde, periodontitisli bireylerin %47.1'inde, periimplantitisli bireylerin %54.1'inde; **GG genotipi**, sağlıklı bireylerin %36.7'sinde, periodontitisli bireylerin %34.3'ünde, periimplantitisli bireylerin %32.8'inde; **CG genotipi** sağlıklı bireylerin %38.3'ünde, periodontitisli bireylerin %18.6'sında, periimplantitisli bireylerin %13.1'inde gözlenmiştir. . Gruplardaki genotip farklılıkları Ki-kare testi ile incelendiği zaman, istatistiksel olarak anlamlı bir fark ortaya çıkmıştır. TNFRSF11B(OPG) de, CC genotipi periodontitisli grupta Odds Oranı %95 Güven aralığı ile 3,89 (1,56-9,70) kat sağlıklı gruba göre daha fazladır (p=0,004). TNFRSF11B(OPG) de, CC genotipi periimplantitis grupta Odds Oranı %95 Güven aralığı ile 6,32 (2,30-17,36) kat sağlıklı gruba göre daha fazladır (p=0,000).



Şekil 4-2: OPG-rs2073618 gen polimorfizminde genotip karşılaştırması

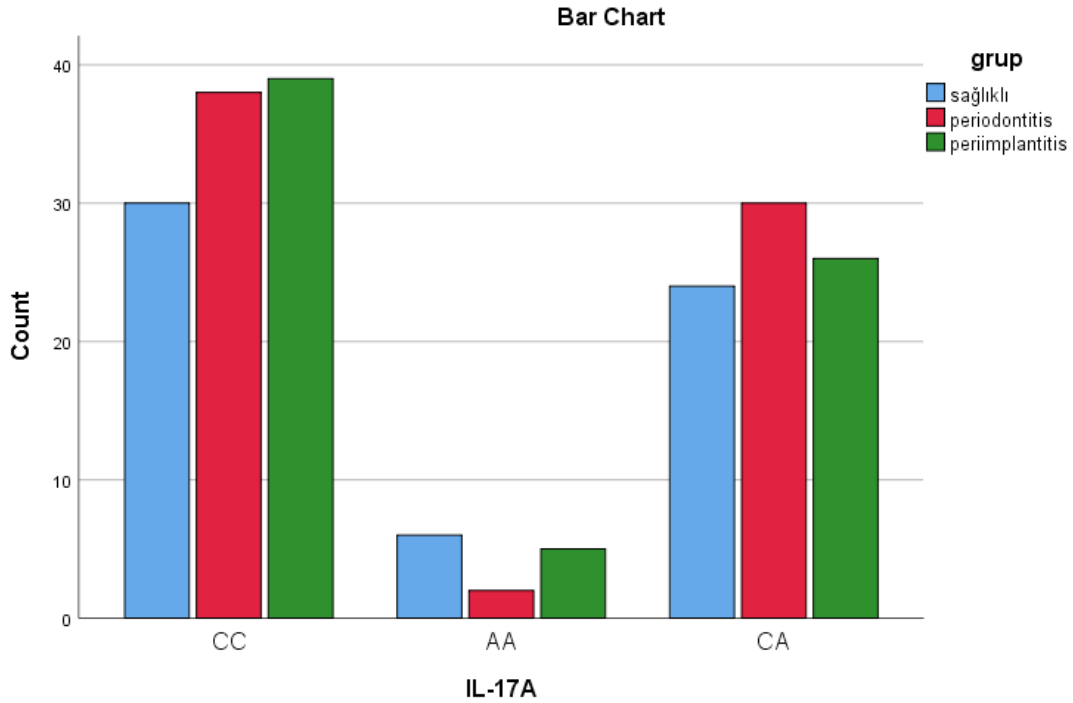
Tablo 2: OPG-rs2073618 gen polimorfizminde genotipte CC, GG, CG dağılımı

			grup			Toplam	P değeri
			sağlıklı	periodontitis	periimplantitis		
TNFRSF11B (OPG)	CC	sayım	15 _a	33 _b	33 _b	81	0,003*
		% grupla beraber	25,0%	47,1%	54,1%	42,4%	
	GG	sayım	22 _a	24 _a	20 _a	66	
		% grupla beraber	36,7%	34,3%	32,8%	34,6%	
	CG	sayım	23 _a	13 _b	8 _b	44	
		% grupla beraber	38,3%	18,6%	13,1%	23,0%	
Toplam		sayım	60	70	61	191	
		% grupla beraber	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Ki-kare testi p değeri *p<0,05.

4.1.3 IL-17A Gen Polimorfizmi

IL-17A (rs10484879) grubu genotip karşılaştırması incelendiği zaman, sağlıklı periodontitisli ve periimplantitisli tüm bireylerden veri elde edilebilmiştir. **CC genotipi** sağlıklı bireylerin %50'sinde, periodontitisli bireylerin %54.3'ünde, periimplantitisli bireylerin %55.7'sinde; **AA genotipi**, sağlıklı bireylerin %10'unda, periodontitisli bireylerin %2.9'unda, periimplantitisli bireylerin %7.1'inde; **CA genotipi** sağlıklı bireylerin %40'ında, periodontitisli bireylerin %42.9'unda, periimplantitisli bireylerin %37.1'inde gözlenmiştir. Gruplardaki genotip farklılıkları Ki-kare testi ile incelendiği zaman, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Böylelikle eldeki veriler ışığında, IL-17A (rs10484879) proteini sentezini sağlayan gen üzerindeki polimorfizm farklılıkları, periimplantitis ve periodontitis yatkınlığı açısından bir diagnostik parametre olarak kabul edilememektedir.



Şekil 4-3: IL-17A- rs10484879 gen polimorfizminde genotip karşılaştırması

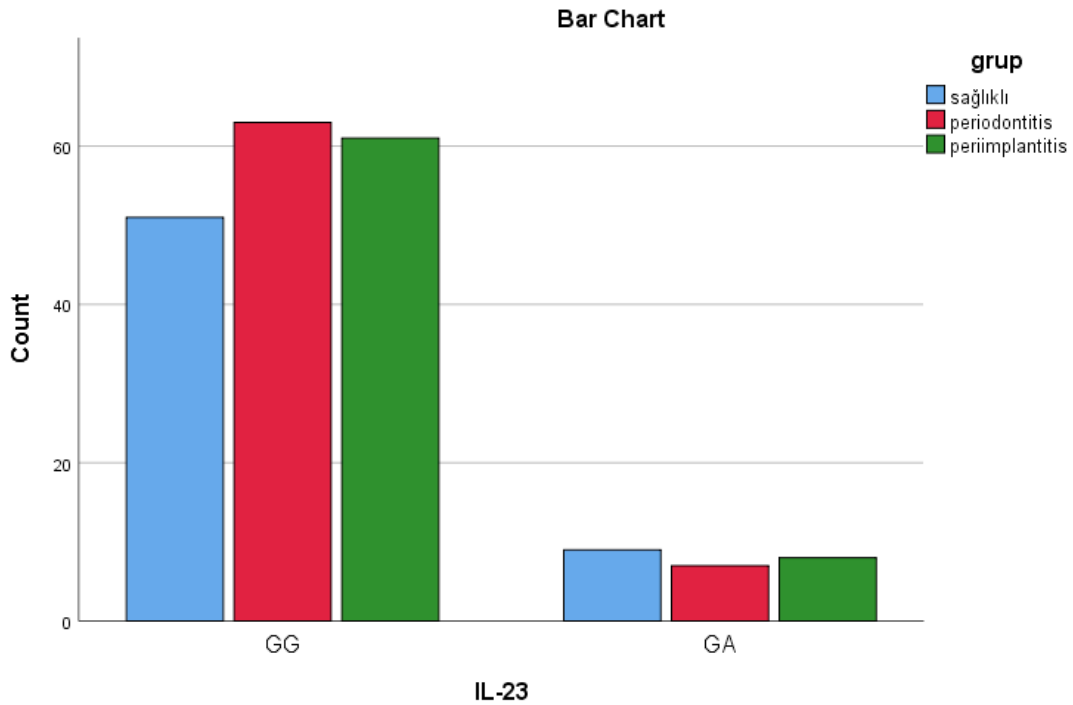
Tablo 3: IL-17A- rs10484879 gen polimorfizminde genotipte CC, AA, CA dağılımı

			grup			Toplam	P değeri
			sağlıklı	periodontitis	periimplantitis		
IL-17A	CC	sayım	30 _a	38 _a	39 _a	107	0,541
		% grupla beraber	50,0%	54,3%	55,7%	53,5%	
	AA	sayım	6 _a	2 _a	5 _a	13	
		% grupla beraber	10,0%	2,9%	7,1%	6,5%	
	CA	sayım	24 _a	30 _a	26 _a	80	
		% grupla beraber	40,0%	42,9%	37,1%	40,0%	
Toplam		sayım	60	70	70	200	
		% grupla beraber	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Ki-kare testi p değeri *p<0,05.

4.1.4 IL-23 Gen Polimorfizmi

IL-23R (rs11209026) grubu genotip karşılaştırması incelendiği zaman, sağlıklı periodontitisli ve periimplantitisli tüm bireylerden veri elde edilebilmiştir. **GG genotipi** sağlıklı bireylerin %85'inde, periodontitisli bireylerin %90'ında, periimplantitisli bireylerin %88.4'sinde; **GA genotipi**, sağlıklı bireylerin %15'inde, periodontitisli bireylerin %10'unda, periimplantitisli bireylerin %11.6'sında gözlenmiştir. Gruplardaki genotip farklılıkları Ki-kare testi ile incelendiği zaman, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Böylelikle elde edilen veriler ışığında, IL-23R (rs11209026) proteini sentezini sağlayan gen üzerindeki polimorfizm farklılıkları, periimplantitis ve periodontitis yatkınlığı açısından bir diagnostik parametre olarak kabul edilememektedir.



Şekil 4-4: IL-23R- rs11209026 gen polimorfizminde genotip karşılaştırması

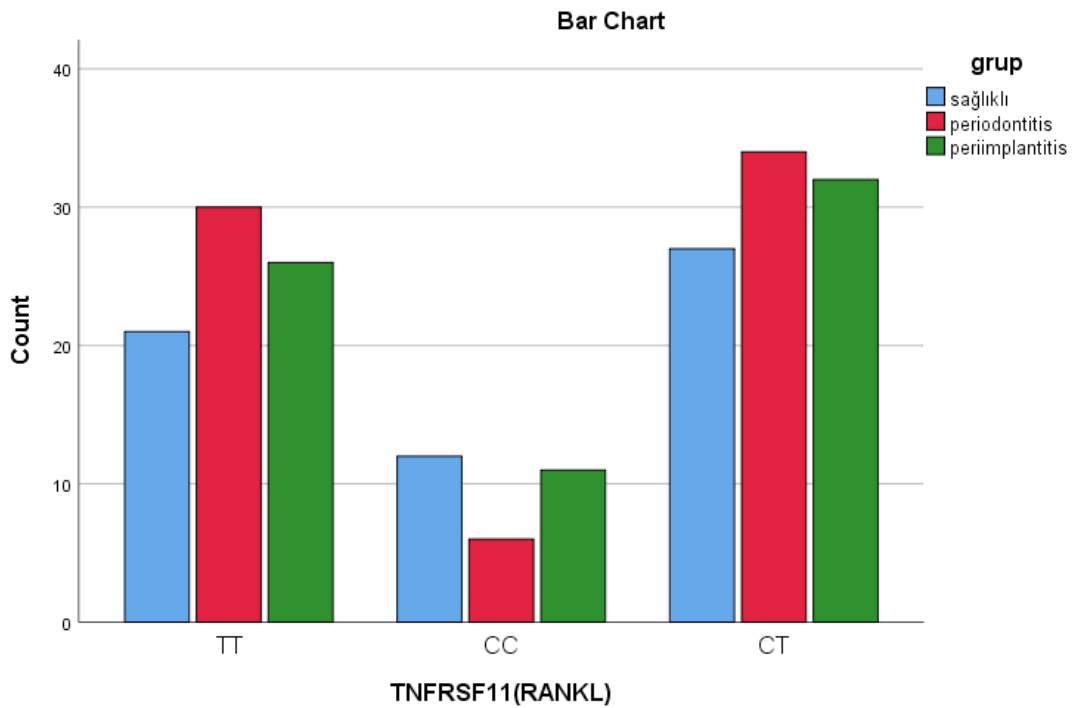
Tablo 4: IL-23R- rs11209026 gen polimorfizminde genotipte GG, GA dağılımı

			grup			Toplam	P değeri
			sağlıklı	periodontitis	periimplantitis		
IL-23	GG	sayım	51 _a	63 _a	61 _a	175	0,676
		% grupla beraber	85,0%	90,0%	88,4%	87,9%	
	GA	sayım	9 _a	7 _a	8 _a	24	
		% grupla beraber	15,0%	10,0%	11,6%	12,1%	
Toplam		sayım	60	70	69	199	
		% grupla beraber	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Ki-kare testi p değeri *p<0,05.

4.1.5 TNFRSF11(RANKL) Gen Polimorfizmi

TNFRSF11(RANKL-rs9533156) grubu genotip karşılaştırması incelendiği zaman, sağlıklı periodontitisli ve periimplantitisli tüm bireylerden veri elde edilebilmiştir. **TT genotipi** sağlıklı bireylerin %35'inde, periodontitisli bireylerin %42.9'unda, periimplantitisli bireylerin %37.7'sinde; **CC genotipi**, sağlıklı bireylerin %20'sinde, periodontitisli bireylerin %8.6'sında, periimplantitisli bireylerin %15.9'unda; **CT genotipi** sağlıklı bireylerin %45'inde, periodontitisli bireylerin %48.6'unda, periimplantitisli bireylerin %46.4'ünde gözlenmiştir. Gruplardaki genotip farklılıkları Ki-kare testi ile incelendiği zaman, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Böylelikle elde edilen veriler ışığında, TNFRSF11(RANKL-rs9533156) proteini sentezini sağlayan gen üzerindeki polimorfizm farklılıkları, periimplantitis ve periodontitis yatkınlığı açısından bir diagnostik parametre olarak kabul edilememektedir.



Şekil 4-5: RANKL-rs9533156 gen polimorfizminde genotip karşılaştırması

Tablo 5: RANKL-rs9533156 gen polimorfizminde genotipte TT, CC, CT dağılımı

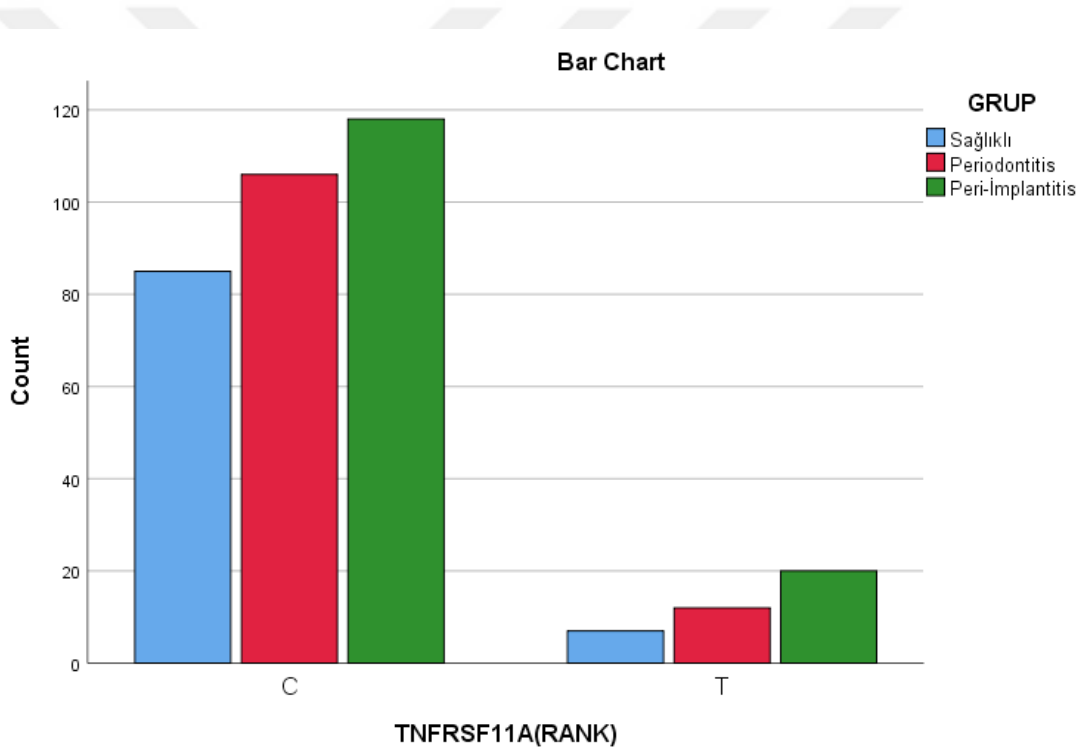
			grup			Toplam	P değeri
			sağlıklı	periodontitis	periimplantitis		
TNFRSF11 (RANKL)	TT	sayım	21 _a	30 _a	26 _a	77	0,453
		% grupla beraber	35,0%	42,9%	37,7%	38,7%	
	CC	sayım	12 _a	6 _a	11 _a	29	
		% grupla beraber	20,0%	8,6%	15,9%	14,6%	
	CT	sayım	27 _a	34 _a	32 _a	93	
		% grupla beraber	45,0%	48,6%	46,4%	46,7%	
Toplam		sayım	60	70	69	199	
		% grupla beraber	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Ki-kare testi p değeri *p<0,05.

4.2 ALLEL KARŞILAŞTIRMASI

4.2.1 TNFRSF11A(RANK) Gen Polimorfizmi

TNFRSF11A(RANK-rs35211496) grubu allel karşılaştırması incelendiği zaman, **C alleli** sağlıklı bireylerin %92.4'ünde, periodontitisli bireylerin %89.8'inde, periimplantitisli bireylerin %85.5'inde; **T alleli** sağlıklı bireylerin %7.6'sında, periodontitisli bireylerin %10.2'sinde, periimplantitisli bireylerin %14.5'inde gözlenmiştir. C alleli ve T alleli arasındaki farklılık Ki-kare testi ile incelendiği zaman, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.



Şekil 4-6: RANK-rs35211496 gen polimorfizminde allel karşılaştırması

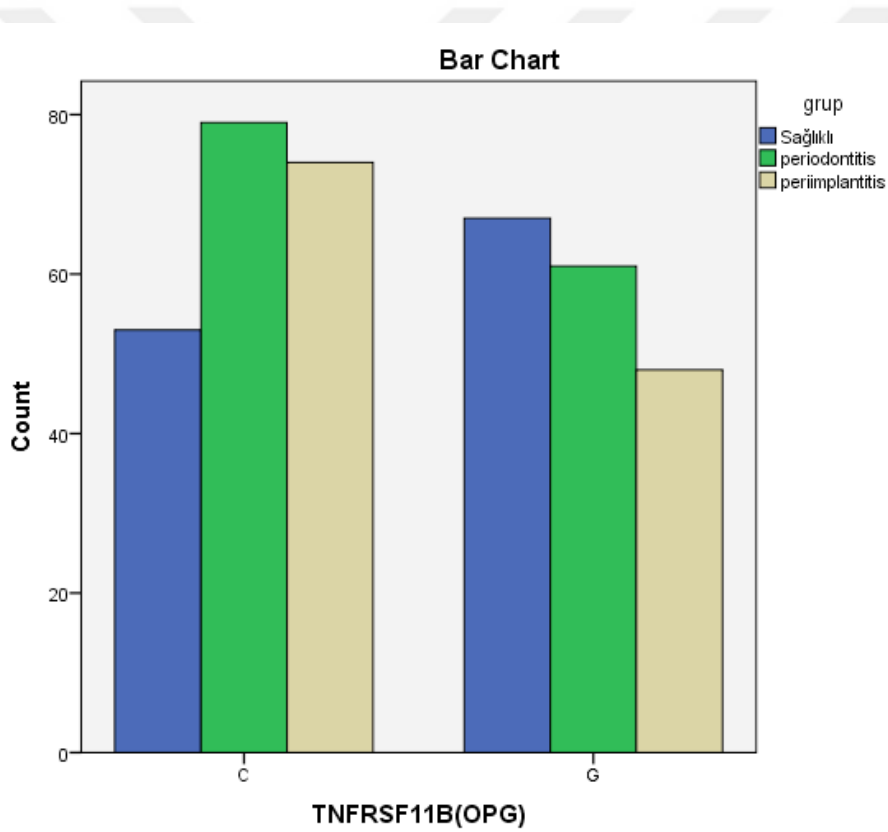
Tablo 6: RANK-rs35211496 gen polimorfizminde C ve T allellerinin dağılımı

			GRUP			Toplam	p değeri
			sağlıklı	periodontitis	periimplantitis		
TNFRSF11A (RANK)	C	sayım	85 _a	106 _a	118 _a	309	0,244
		% grupla beraber	92,4%	89,8%	85,5%	88,8%	
	T	sayım	7 _a	12 _a	20 _a	39	
		% grupla beraber	7,6%	10,2%	14,5%	11,2%	
Toplam		sayım	92	118	138	348	
		% grupla beraber	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Ki-kare testi p değeri *p<0,05.

4.2.2 TNFRSF11B(OPG) Gen Polimorfizmi

TNFRSF11B(OPG-rs2073618) grubu allel karşılaştırması incelendiği zaman, **C alleli** sağlıklı bireylerin %44.2'sinde, periodontitisli bireylerin %56.4'ünde, periimplantitisli bireylerin %60.7'sinde; **G alleli** sağlıklı bireylerin %55.8'inde, periodontitisli bireylerin %43.6'sında, periimplantitisli bireylerin %39.3'ünde gözlenmiştir. TNFRSF11B(OPG) de, C alleli periodontitisli grupta Odds Oranı %95 güven aralığı ile 1,63 (1,002-2,676) kat sağlıklı gruba göre daha fazladır. (p=0,049) TNFRSF11B(OPG) de, G alleli periimplantitis grupta Odds Oranı %95 Güven aralığı ile 1,949 (1,168-3,251) kat sağlıklı gruba göre daha fazladır (p=0,011)



Şekil 4-7: OPG-rs2073618 gen polimorfizminde allel karşılaştırması

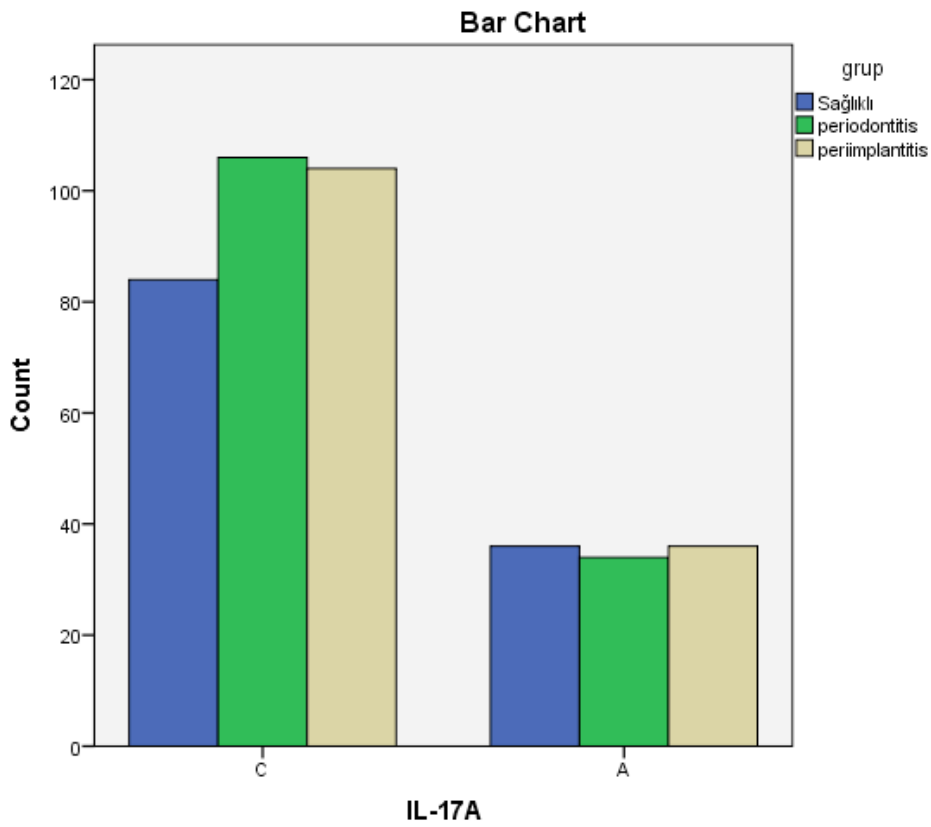
Tablo 7: OPG-rs2073618 gen polimorfizminde C ve G allelerinin dağılımı

			grup			toplam	P değeri
			sağlıklı	periodontitis	periimplantitis		
TNFRSF11B (OPG)	C	sayım	53 _a	79 _{a, b}	74 _b	206	0,028*
		% grupla beraber	44,2%	56,4%	60,7%	53,9%	
	G	sayım	67 _a	61 _{a, b}	48 _b	176	
		% grupla beraber	55,8%	43,6%	39,3%	46,1%	
Toplam		sayım	120	140	122	382	
		% grupla beraber	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Ki-kare testi p değeri *p<0,05.

4.2.3 IL-17A Gen Polimorfizmi

IL-17A (rs10484879) grubu allel karşılaştırması incelendiği zaman, **C alleli** sağlıklı bireylerin %70'inde, periodontitisli bireylerin %75.7'sinde, periimplantitisli bireylerin %74.3'ünde; **A alleli** sağlıklı bireylerin %30'unda, periodontitisli bireylerin %24.3'ünde, periimplantitisli bireylerin %25.7'sinde gözlenmiştir. C alleli ve A alleli arasındaki farklılık Ki-kare testi ile incelendiği zaman, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.



Şekil 4-8: IL-17A- rs10484879 gen polimorfizminde allel karşılaştırması

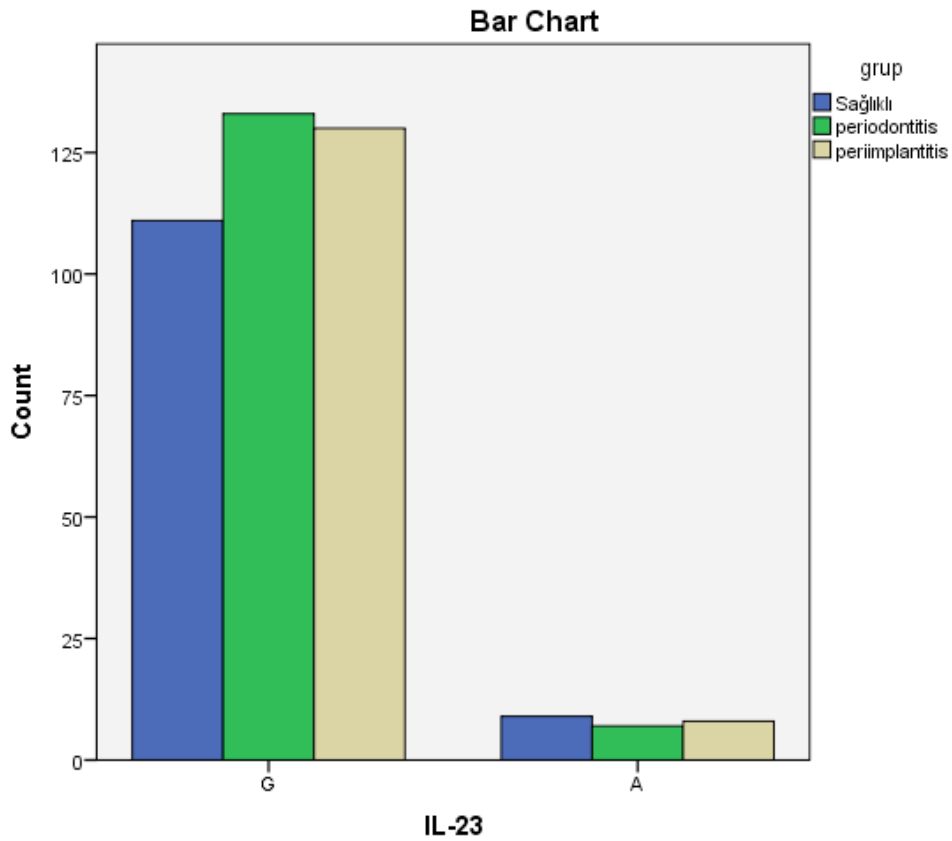
Tablo 8: IL-17A- rs10484879 gen polimorfizminde C ve A allellerinin dağılımı

			grup			Toplam	P değeri
			sağlıklı	periodontitis	periimplantitis		
IL-17A	C	sayım	84	106	104	294	0,562
		% grupta beraber	70,0%	75,7%	74,3%	73,5%	
	A	sayım	36	34	36	106	
		% grupta beraber	30,0%	24,3%	25,7%	26,5%	
Toplam		sayım	120	140	140	400	
		% grupta beraber	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Ki-kare testi p değeri *p<0,05.

4.2.4 IL-23 Gen Polimorfizmi

IL-23R (rs11209026) grubu allel karşılaştırması incelendiği zaman, **G alleli** sağlıklı bireylerin %92.5'inde, periodontitisli bireylerin %95'inde, periimplantitisli bireylerin %94.2'sinde; **A alleli** sağlıklı bireylerin %7.5'inde, periodontitisli bireylerin %5'inde, periimplantitisli bireylerin %5.8'inde gözlenmiştir. G alleli ve A alleli arasındaki farklılık Ki-kare testi ile incelendiği zaman, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.



Şekil 4-9: IL-23R- rs11209026 gen polimorfizminde allel karşılaştırması

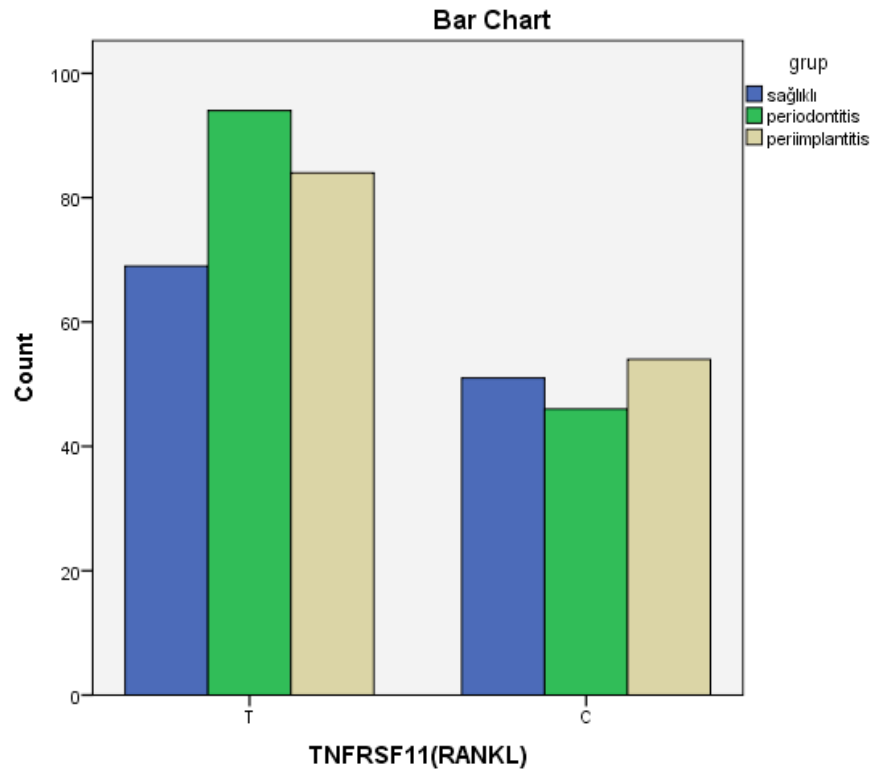
Tablo 9: IL-23R- rs11209026 gen polimorfizminde G ve A allellerinin dağılımı

			grup			Toplam	P değeri
			sağlıklı	periodontitis	periimplantitis		
IL-23	G	sayım	111	133	130	374	0,693
		% grupla beraber	92,5%	95,0%	94,2%	94,0%	
	A	sayım	9	7	8	24	
		% grupla beraber	7,5%	5,0%	5,8%	6,0%	
Toplam		sayım	120	140	138	398	
		% grupla beraber	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Ki-kare testi p değeri * $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı.

4.2.5 TNFRSF11(RANKL) Gen Polimorfizmi

TNFRSF11(RANKL-rs9533156) grubu allel karşılaştırması incelendiği zaman, **T alleli** sağlıklı bireylerin %57.5'inde, periodontitisli bireylerin %67.1'inde, periimplantitisli bireylerin %60.9'unda; **C alleli** sağlıklı bireylerin %42.5'inde, periodontitisli bireylerin %32.9'unda, periimplantitisli bireylerin %39.1'inde gözlenmiştir. T alleli ve C alleli arasındaki farklılık Ki-kare testi ile incelendiği zaman, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.



Şekil 4-10: RANKL-rs9533156 gen polimorfizminde allel karşılaştırması

Tablo 10: RANKL-rs9533156 gen polimorfizminde T ve C allellerinin dağılımı

			grup			Toplam	P değeri
			sağlıklı	periodontitis	periimplantitis		
TNFRSF11 (RANKL)	T	sayım	69	94	84	247	0,262
		% grupla beraber	57,5%	67,1%	60,9%	62,1%	
	C	sayım	51	46	54	151	
		% grupla beraber	42,5%	32,9%	39,1%	37,9%	
Toplam		sayım	120	140	138	398	
		% grupla beraber	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Ki-kare testi p değeri *p<0,05.

5. TARTIŞMA

Periodontal ve periimplanter hastalıklarda etkilenen bölgeler; periodonsiyum, alveol kemiği ve çevre dokulardır. Konak savunmasına ait hücreler ile mikrobiyal faktörlerin arasında meydana gelen savaş sonucu kronik hastalıklarda gözlenen aktif dönemlerde aşırı yıkımlar görülmektedir. Dental implantların son dönemdeki popülaritesindeki artış ile karşılaşılan komplikasyonların sayısı da hızla artmaktadır. Perimukozitis ve periimplantitis implant sonrası sıklıkla karşılaşılan hastalıklardır. Periimplantitiste görülen tablo, implantın alveol kemiği ile olan osseointegrasyonunun bozularak, implantın stabilizasyonun kaybedilmesidir¹¹⁸. Bölgeye özel gelişebilen periimplantitis enfeksiyonları erişkin kronik periodontitis ile birlikte birçok ortak özelliğe sahiptir. Çevresel ve genetik faktörler olarak birçok etkeni iki ana başlık altında incelemek mümkündür. Periodontal hastalığın en önemli etkenlerinden biri olan genetik, ikiz bireylerde bağışıklık sistemi aracılığı ile hastalığın seyrini ve şiddetini arttıran bir faktör olarak gözlenebilmektedir¹¹⁹. Enflamatuar sürecin konak vücudunda yarattığı sitokin üretimi, konak cevabındaki pro veya anti enflamatuar mediyatörlerin hastalıkların seyrinde oluşturdukları mekanizma, kişiden kişiye göre farklılık gösterebilmektedir. Gen polimorfizmleri nedeniyle genotipte oluşabilecek değişiklik ve allel olarak farklılık gözlenen bireylerde konak yanıtında farklılıklar görülmesi olasılığı mevcuttur¹²⁰.

Sitokinler, insan genomu ile lokal doku enflamasyonu arasında köprü görevi gören mediyatörlerdir. Bağışıklık sistemi hücreleri olan T lenfositlerden ve monositlerden üretilmektedirler. Yaptığımız bu çalışmada; incelenen sitokinler; RANK, RANKL, OPG, IL-17 ve IL-23; pro-enflamatuar sitokinler olarak bilinmektedir.

RANK/RANKL/OPG yolağı osteoklastik hücrelerin üretimi ve aktivasyonu ile kemik yapım ve yıkım mekanizması açısından önem teşkil etmektedir. Periodontal ligaman hücrelerinin RANKL ve OPG üretiminden sorumlu olduğu, periodontitis hastalığına sahip bireylerde dişeti oluğu sıvısında RANKL/OPG oranının sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek olduğu gözlenmiştir¹²¹. Bu nedenle RANK/RANKL/OPG yolağında gerçekleşebilecek herhangi bir gen polimorfizmi kemik yapım ve yıkımının şiddetini etkilemektedir. Tek nükleotid polimorfizmlerinin oluşturduğu genetik varyasyonlar tek başına periodontitis ya da periimplantitise neden olmamaktadır, ancak

diğer etkenlerle beraber etkisini gösterebilmektedir. Örneğin periopatojenlerin virülans faktörleri ile konak bağışık yanıtının biraraya gelmesi sonucu oluşan savaş içerisinde genetik olarak polimorfizm gösteren bir sitokinin ortamda az veya çok salgılanması sonucunda hastalığın seyri değişmektedir¹²⁰. Periodontopatojenler açısından İran popülasyonunda yapılmış bir çalışmada periodontitis/periimplantitis teşhisi olan hastalarda alınan örneklerde *T.forsythia* ve *P.gingivalis* mikroorganizmalarının daha yüksek oranda çıktığı belirtilmiştir¹²².

Genetik faktörler, günümüzde birçok hastalığın risk faktörleri listesinde yer almaktadır. İnsan genomunun dizilişinin erişilebilirliği ve gen bütünlüğünün açığa çıkması ile birlikte periodontal hastalık yapım ve yıkım mekanizmasındaki metabolik olayların birbirleri olan bağlantıları incelenmektedir. Periodontitis hastalığının birçok çeşidinde genetik yatkınlık, çevresel ve davranışsal etkenler yer almaktadır. Enflamatuvar mediyatörlerin kontrol mekanizmasının tam olarak açığa çıkarılabilmesi için çoklu genlerin lokuslarında allelik varyantların periodontitis ve periimplantitis için yatkınlıkları araştırılmaktadır. Periodontitis ve periimplantitis hastalıklarında risk faktörleri çok geniş bir alanı kapsamaktadır. Hastalığın başlaması ve ilerlemesi arasındaki faktörlerde farklılıklar bulunmaktadır. Mikrobiyal dental plağın içeriğindeki mikroorganizmaların çeşitliliği, konak yanıtındaki birçok değişkenin olması, sosyal-çevresel etkenler, sistemik hastalıkların varlığı ve genetik faktörler hastalığın boyutunu değiştirmektedir. Genetik faktörler enflamatuvar ve bağışık yanıtın etkilerini değiştirmektedir¹¹⁵. Bağışıklık sisteminin patogeneze üzerindeki etkisi bilinmektedir, ancak son dönemlerde yapılan birçok çalışma ile birlikte genetik polimorfizmlerinin tanımlanmaya başlaması sonucunda bağışık yanıtın içeriğine olan etkisi açığa çıkmaya başlamaktadır. Günümüzde birçok hastalığın temelinde genetik faktörlerin de olduğu tespit edilmektedir. Etiyolojisinde genetiğin ana bir etken olduğu hastalıklar günümüzde gelişen teknoloji ile araştırılmaktadır. Hangi hastalıkta hangi genetik mutasyonların ya da polimorfizmlerin etken olduğu tespit etmek, hastalığın teşhisi ve tedavisi açısından önem taşımaktadır¹¹⁵. Genetik olarak kompleks hastalıklar toplumda sıklıkla karşılaşılmaktadır ve %1'den daha yüksek bir orana sahiptir. Ailesel geçişin görüldüğü genetik hastalıklardaki kalıtım paternine uymayan kompleks hastalıklarda çoklu değişkenlik gösteren gen lokusları, çevresel ve davranışsal faktörler bir arada bulunmaktadır. Periodontitis, genetik açıdan komplektir ve periodontal hastalıklar içinde ve en sık gözlenen hastalık olarak bilinmektedir. Kompleks hastalık olarak

bilinen diğer hastalıklar Alzheimer hastalığı, Crohn hastalığı ve kardiyovasküler hastalıklardır. Bu hastalıklar genetik olarak çekinik fenotipe sahiptir. Yavaş ilerleyen kronik özelliklere sahiptirler¹²³. Kompleks hastalıklarda, protein kodlanması sağlayan genlerdeki varyasyonlar nedeniyle her kodlamada farklı bir protein elde edilmesi sebebiyle fenotipe de varyasyonlar mevcuttur. Genetik kodlamadaki değişimlerin tek başlarına yarattıkları etkiler daha minimal boyutlardadır ve genel polimorfizmler olarak adlandırılırlar. Spesifik bir alleldeki değişimin popülasyonda görülme sıklığı en az %1 ise genetik polimorfizm olarak adlandırılmaktadır. Mutasyon sebebiyle gözlenen hastalıkların tam aksine genetik polimorfizmlerde direkt olarak sebep sonuç ilişkisi kurulamaz. Sadece polimorfizmin görülme sıklığı ile bireylerde etkilenme durumu olup olmadığına bakılmaktadır¹²⁴. Periodontitis ile ilgili genetik çalışmalarda kısıtlamanın yaşandığı noktalardan biri popülasyondaki çok kökenlilik/heterojenite iken, bir diğer etken ise hasta seçimi yapılırken teşhis etme aşamasındaki kriterlerin değişkenlik gösterebilmesidir. Anlamlı sonuç elde edilemeyen çalışmalarda seçilen hastaların araştırılan popülasyondan olup olmaması, kompleks heterojen bir genetik yapıya sahip olma ihtimalini düşündürebilir. Çalışmaya dahil edilen bireylerde varsayılan genetik polimorfizm haricinde başka risk faktörlerinin olmadığı (sigara kullanımı, ilaç kullanımı vb.) kabul edilerek kişiler araştırmaya kabul edilmektedir, ancak hastalardan alınan bilgilerin doğruluğu tartışmalı olduğu için her çalışmada bu açıdan bir risk payı olduğu düşünülmektedir¹¹⁵.

Farklı toplumlar içinde çok çeşitli genetik polimorfizmler görmek mümkündür ve bu polimorfizmler, çeşitli kombinasyonların oluşturduğu gen havuzunda toplumlar arası farklılıklar görülmesinin nedenidir. Irklar arası farklılıklardan dolayı meydana gelen çeşitlilik, genetik varyasyonlar veya mutasyonlar nesilden nesile aktarılmaktadır. Bugüne kadar bu çalışmanın konusu ile benzerlik gösteren çalışmalar genellikle İran, Kafkas ve Çin popülasyonlarında çalışılmıştır. Türk popülasyonu açısından IL-1 β , IL-4, IL-10, MMP ailesi, TNF- α molekülleri araştırılmıştır. IL-1RN2¹²⁵, MMP-9¹²⁶, MMP-1¹²⁷, IL-10¹²⁸ molekülleri Türk popülasyonunda yapılan çalışmalarda anlamlı sonuçlar vermiştir. İnsan lökosit N-formylpeptide (FPR-1) reseptöründeki polimorfizm Türk popülasyonunda araştırılmış, TNP'lerin etiyolojik olarak önemli bir faktör olduğu belirtilmiştir¹²⁹.

Araştırmamızdaki hasta seçiminde, daha önce konumuza benzer yapılmış araştırmalar incelenip, oluşturulan hasta gruplarında benzer kriterler baz alınmıştır. Oluşturulan periodontitis ve periimplantitis gruplarında, bireylerin sistemik olarak metabolizmasını etkileyebilecek bir hastalık barındırmaması ya da son altı ay içerisinde antibiyotik tedavisi görmemiş, herhangi bir ilaç kullanmamış olması amaçlanmıştır. Gruplara dahil edilen bireylerin yaş aralığı 30-60 yaş olarak seçilmiştir. Kemik metabolizması ve genel sistemik durum açısından sağlıklı olarak kabul edilen kişiler çalışmaya dahil edilmiştir. Periodontitis grubuna 33 erkek, 37 kadın toplam 70 hasta dahil edilirken; periimplantitis grubuna 39 erkek, 31 kadın toplam 70 hasta dahil edilmiştir. Cinsiyet faktörünün yapılmış diğer çalışmalarda baz alınmaması dikkate alınmıştır. Ancak yine de sonuçlarda herhangi bir değişkenlik yaratmaması açısından kadın erkek sayısı birbirine yakın tutulmuştur.

Çalışmamızda, gruplardaki bireylerden alınan tükürük örnekleri kullanılarak DNA izolasyonu yapılmıştır. Bireylerden alınan onam formundan sonra tükürük örnekleri daha önce yapılmış çalışmalarda kriterler göz önüne alınarak, en az 5ml olacak şekilde elde edilmiştir¹¹⁷. Tükürük; ağız içerisindeki majör ve minör bezlerden salgılanan miks tükürük olarak elde edilmiştir ve içeriğinde %99 oranında su, geri kalan %1'lik kısımda protein, lipid gibi organik moleküller, sodyum, fosfat gibi elektrolitler bulunmaktadır. Hastalardan alınan örneklerde renksiz, kokusuz ve az kıvamlı olmasına dikkat edilmiştir. Her iki hastalık sebebiyle, periodontitis ve periimplantitis, tükürük içeriklerinde serum/kan hücreleri olabilme ihtimali de göz önünde tutulmuştur. Tükürüğün içeriğindeki çeşitli organik moleküller, elektrolitler vb. komponentler ve oranları uyarının cinsi ve uyarının derecesi ile değişiklik göstermektedir. Sabah saatlerinde akış hızı düşüktür. Gün içerisindeki parasempatik uyarımlarla birlikte akış hızı yükselir ve pH artar²⁸. Çalışmamızda DNA elde edilebilmesi açısından biyolojik sıvı çeşidi olarak tükürüğün seçilmesindeki en önemli kriter non invaziv bir yöntem olmasıdır. Çalışmaya dahil edilen bireylerden kan örneklerinin toplanmasının invaziv olacağı düşünülmüş ve bir vücut sıvısı olarak tükürükten DNA elde edilmiştir. Tükürük içeriğinde enzimler, hormonlar, antimikrobiyal ajanlar, sitokinler tespit edilebilmektedir. Kan örneklerinden elde edilen birçok diagnostik parametre tükürükle benzerlik göstermektedir. Kandan pasif intrasellüler difüzyon ve aktif transport yolu ile

tükürüğe geçen komponentler, tükürük örneklerinin elde edilmesi ile incelenebilmektedir^{130,131}. Tükürük içeriğinde yalnızca protein yapıları bulunmamaktadır. Nükleik asit yapılarının bulunması sayesinde tükürük transkriptom sayesinde diagnostik açıdan mevcut teknoloji yardımı ile DNA tespit edilebilmektedir. Tükürük içerisindeki proteinler, ağız sağlığına olan katkısının yanı sıra biyolojik belirteçler elde edilebilecek çok önemli bir kaynaktır. İnsan tükürüğünde bulunan proteom sayesinde teşhis ve analiz yöntemleri ilerleme kaydetmiştir¹³².

Gerçek zamanlı PZR (Real-Time PCR, Polymerase Chain Reaction) yöntemi, elde edilen DNA'lardaki nükleik asitlerin amplifikasyonunu değerlendirerek eş zamanlı olarak bu nükleik asitlerin floresan sinyali ile ölçülerek optik bir okuma sisteminin oluşturulması esasına dayanmaktadır¹¹⁶. Kullanılan bu yöntemde okuyucu olarak optik bir alan mevcut iken, içeriğinde sentetik oligonükleotidlerden meydana gelen problemler bulunmaktadır. Bu işaretli problemler, Taqman, sayesinde Taq DNA polimeraz enzimi ile ışımaya girerek hedef DNA üzerinde istenilen şekilde çoğaltma yapılabilmektedir. Bu problemler sayesinde PZR amplifikasyonu meydana gelmektedir. Hedef DNA'ların oluşturduğu çoğaltılmış zincirlere ulaşarak floresan ışımaya ile sonuç vermektedir. Bu işlemde dikkat edilmesi gereken en önemli unsurlardan biri hedef DNA'ların mevcut olmasıdır^{116,133}. Gerçek zamanlı PZR yöntemindeki avantajlardan başlıcaları zaman açısından hızlı bir şekilde verilerin elde edilebilmesi, yüksek duyarlılık özelliği ile birlikte tekrarlanabilirlik özelliği tercih sebeplerin başında gelir. Gerçek zamanlı PZR sistemlerinde verilerin spesifik erime eğrileri üzerinden analizler yapılmaktadır ve Melting Curve (MC) analizleri olarak belirtilmektedir. Bu eğriler baz alınarak amplifikasyonlar tanımlanmaktadır.

Çalışmamızda, TNFRSF11A(RANK), TNFRSF11(RANKL), TNFRSF11B(OPG), IL-17A, IL-23R gen polimorfizmleri incelendiği zaman; TNFRSF11B(OPG) gen polimorfizmi varlığı, kemik yapım yıkım mekanizmasındaki yolağı etkilediği için, kişinin hastalık mevcudiyetindeki bağışık yanıtını değiştirmektedir. Bu gen bölgesindeki GG veya CG polimorfizminin gözlenmesi, üretilen OPG proteinin daha az etkin olarak görev yapmasına sebep olarak, hastalık gözlenmesi açısından bir yatkınlığı göstermektedir.

Bu çalışmada elde ettiğimiz sonuçlar; OPG polimorfizmi ile periimplantitis ve periodontitis arasında korelasyon kurulabileceği hipotezini desteklemektedir. Elde ettiğimiz diğer sonuçlarla beraber RANK, RANKL, IL-17, IL-23 moleküllerinin Türk popülasyonundaki polimorfizmleri daha geniş çaplı araştırmalarla desteklenmesi gerekmektedir. Çalışmamızdaki gruptaki toplam birey sayısı PZR aşamasında bazı verilerin elde edilmesinde yaşanan güçlükler sebebiyle örnek sayısından farklılıklar göstermektedir. Örneğin RANK molekülünün PZR işleminde elde edilen sonuçlarda sağlıklı grupta 60 bireyin 46'sından, periodontitisli grupta 70 bireyin 59'undan, periimplantitisli grubun 70 bireyin 69'undan veri elde edilmiştir. Çalışmanın sonucunu etkileyen bir faktör olarak hasta sayısı ve veri kaybı da göz önünde bulundurularak çalışmadaki bireylerin sayısı daha yüksek tutulmalıdır.

5.1.1 TNFRSF11A – RANK

(rs35211496-AGTGCGCGCCGGGCGCTGGGCGCCCAG[C/T]ACCCGTGTACGGGT TGGATGTGTGC)

Bireyler arasındaki genetik kodlamanın yarattığı çeşitlilik, belirli popülasyonlardaki genetik yatkınlıkların insidansını etkilediği için birtakım hastalıkların daha sık görülmesine neden olmaktadır. Periodontitis ve periimplantitis de bu hastalıkla içerisinde kabul edilebilir. Popülasyondaki kimi bireylerin periodontitis hastalığına yatkınlığı gözlenirken, periimplantitise yatkınlığı olmadığı görülebilmektedir; veya tam tersi şekilde periodontitis gelişmemiş bireylerde implant tedavisi sonrasında periimplantitis gelişebilmektedir³⁸. Başka bir açıdan bakıldığında, kronik periodontitis ve periimplantitis arasında histopatolojik olarak farklar bulunmaktadır. Periimplantitis hastalığında enfeksiyonun apikal bölgeye doğru ilerleyişi periodontal hastalığa kıyasla daha hızlı gözlenmektedir.³³. Ayrıca kronik periodontitiste doğal bir koruma bariyerinin bulunması limitli bir ilerlemeye sebep olmaktadır, ancak periimplantitis hastalığında implant çevresi dokuda periodontal ligamentin bulunmaması nedeniyle enfeksiyonun daha hızlı ilerlediği gözlenmektedir. Periodontal ligament sadece destek bir doku görevi görmek dışında, antibakteriyel bir göreve de sahiptir³³. Hem yapısal ve bakteriyel farklılıklar açısından hem de diş ve implant arasındaki özellikle periodontal ligamentin varlığından/yokluğundan dolayı çalışmaların sonuçları farklılıklar göstermektedir. Beyaz ırktaki ileri kronik periodontitis hastaları (n=137) ile sağlıklı bireyler (n=82) arasında TNP'lerde çeşitli birçok parametreler incelenmiş, OPG (245 T>G)'nin de dahil edildiği 9 molekülde polimorfizm araştırılmıştır. Ancak allel frekansları ve genotip ekspresyonları da dahil olmak üzere polimorfizm açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Sigara kullanımının ve erkek cinsiyetinin yüksek risk oluşturduğu bulunmuştur¹³⁴. 2007 yılında Kafkas popülasyonunda yapılan bir çalışmada ise, IL-1 α (-889 C/T), IL-1 β (+3953 C/T) ve OPG (Lys3Asn ve Met256Val) sitokinlerindeki gen polimorfizmleri incelenmiş, sadece IL-1 α ve IL-1 β TNP'leri anlamlı sonuç vermiştir. Ancak OPG molekülü açısından genotipte anlamlı bir sonuç elde edilememiştir¹³⁵.

Yaptığımız bu çalışmada TNFRSF11A-RANK gen polimorfizminin periodontitis ve periimplantitis hastaları ile sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında genetik açıdan bir yatkınlık gösterip göstermedikleri araştırılmıştır. TNFRSF11A(RANK-rs35211496)

grubu genotip karşılaştırması incelendiği zaman, sağlıklı 60 bireyin 46'sı, periodontitisli 70 bireyin 59'u, periimplantitisli 70 bireyin 69'undan veri elde edilebilmiştir. **CC genotipi** sağlıklı bireylerin %87'sinde, periodontitisli bireylerin %83.1'inde, periimplantitisli bireylerin %79.9'unda; **TT genotipi**, sağlıklı bireylerin %2.2'sinde, periodontitisli bireylerin %3.4'ünde, periimplantitisli bireylerin %2.3'ünde; **CT genotipi** sağlıklı bireylerin %10.9'unda, periodontitisli bireylerin %13.6'sında, periimplantitisli bireylerin %17.8'inde gözlenmiştir. Gruplardaki genotip farklılıkları Ki-kare testi ile incelendiği zaman, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Böylelikle eldeki veriler ışığında, RANK(rs35211496) proteini sentezini sağlayan gen üzerindeki polimorfizm farklılıkları, periimplantitis ve periodontitis yatkınlığı açısından bir diagnostik parametre olarak kabul edilememektedir. TNFRSF11A(RANK-rs35211496) grubu allel karşılaştırması incelendiği zaman, **C alleli** ve **T alleli** arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. GG genotipi ya da CG genotipi arasında istatistiksel olarak fark bulunmaması, TNFRSF11A(RANK-rs35211496) gen bölgesindeki polimorfizmin hastalığa yatkınlıkla bir ilişkisi olmadığını bize göstermektedir.

5.1.2 TNFRSF11B - OPG

(rs2073618-GGTTTCCGGGGACCACAATGAACAAC/GTTGCTGTGCTGCGCGCTCGTGGTAA)

Osteoprotegerin – OPG; bulunduğu ligand ailesinin 11.üyesi olarak TNFSF11B olarak bilinmektedir. RANK-RANKL-OPG yolağının RANKL reseptörünün aktivasyonundan sorumludur. RANKL molekülü osteoklastlar için uyarıcı etki göstermektedir. RANKL gen polimorfizminin görüldüğü bireylerde kemik rezorpsiyonunun görüldüğü hastalıklarla daha sık karşılaşmaktadır. Örnek olarak periodontitis veya periimplantitis gibi hastalıklarda kemik rezorpsiyonu osteoklastik aktivasyon sonucu gerçekleşmektedir. Bu polimorfizmin görüldüğü durumlarda düşük kemik mineral yoğunluğu ile birlikte rezorpsiyonda artma meydana gelmektedir. Yapılan bir çalışmada; RANK, RANKL ve OPG için polimorfizmler araştırılmış, periodontitis ve periimplantitis için İran popülasyonunda yatkınlık olup olmadığına bakılmıştır. OPG molekülünün gen kodlamasında TNP bakıldığında G1181C ve T950C noktalarında polimorfizmler saptanmıştır. G1181 veya 1181G/C şeklinde belirtilen nükleotid pozisyonunda G bazı yerine C bazı bulunmaktadır. Pozisyon olarak ekzon 1'de 1,181 noktasında nükleotid pozisyonu değişmiştir¹³⁶. Yapılan çalışmanın sonucunda ise T950C genotipinin polimorfizmi ile kronik periodontitis ve periimplantitis açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. G1181C genotipinde polimorfizm açısından periimplantitisli bireylerin CC genotipinde anlamlı bir fark bulunurken, periodontitisli hastalarda anlamlı bir fark bulunamamıştır. Yapılan bir diğer çalışmada ise; OPG molekülünün G1181C polimorfizminde CC genotipli hastalarda serum da ölçülen düşük OPG seviyelerinin anlamlı bir sonuç verdiği görülmüştür.

Düşük konsantrasyondaki OPG ile yüksek kemik rezorpsiyonu arasında bir bağlantı bulunmaktadır. Bu veri doğrultusunda elde edilen CC genotipli bireylerde periimplantitis oluşmasının anlamlı bir sonuç oluşturduğu düşünülmektedir¹³⁷.

Bizim yaptığımız araştırmanın sonucunda; TNFRSF11B(OPG-rs2073618) grubu genotip karşılaştırması incelendiği zaman, sağlıklı 60 bireyin 60'ı, periodontitisli 70 bireyin 70'i periimplantitisli 70 bireyin 61'inden veri elde edilebilmiştir. **CC genotipi** sağlıklı bireylerin %25'inde, periodontitisli bireylerin %47.1'inde, periimplantitisli bireylerin %54.1'inde; **GG genotipi**, sağlıklı bireylerin %36.7'sinde, periodontitisli

bireylerin %34.3'ünde, periimplantitisli bireylerin %32.8'inde; **CG genotipi** sağlıklı bireylerin %38.3'ünde, periodontitisli bireylerin %18.6'sında, periimplantitisli bireylerin %13.1'inde gözlenmiştir. Gruplardaki genotip farklılıkları Ki-kare testi ile incelendiği zaman, istatistiksel olarak anlamlı bir fark ortaya çıkmıştır. TNFRSF11B(OPG) de, CC genotipi periodontitisli grupta Odds Oranı %95 Güven aralığı ile 3,89 (1,56-9,70) kat sağlıklı gruba göre daha fazladır ($p=0,004$) TNFRSF11B(OPG) de, CC genotipi periimplantitis grupta Odds Oranı %95 Güven aralığı ile 6,32 (2,30-17,36) kat sağlıklı gruba göre daha fazladır ($p=0,000$). GG genotipi ya da CG genotipi arasında istatistiksel olarak fark bulunması, TNFRSF11B(OPG-rs2073618) gen bölgesindeki polimorfizmin hastalığa yatkınlıkla ilişkili olduğunu göstermektedir.

TNFRSF11B(OPG-rs2073618) grubu allel karşılaştırması incelendiği zaman, **C alleli** sağlıklı bireylerin %44.2'sinde, periodontitisli bireylerin %56.4'ünde, periimplantitisli bireylerin %60.7'sinde; **G alleli** sağlıklı bireylerin %55.8'inde, periodontitisli bireylerin %43.6'sında, periimplantitisli bireylerin %39.3'ünde gözlenmiştir. TNFRSF11B(OPG) de, C alleli periodontitisli grupta Odds Oranı %95 Güven aralığı ile 1,63 (1,002-2,676) kat sağlıklı gruba göre daha fazladır ($p=0,049$)

TNFRSF11B(OPG) de, G alleli periimplantitis grupta Odds Oranı %95 Güven aralığı ile 1,949 (1,168-3,251) kat sağlıklı gruba göre daha fazladır ($p=0,011$)

5.1.3 IL- 17A

(rs10484879AACTCATCGTGAAGTCAAACATTCA**A/C**ATTGGAAGAAAGAGCT
ATAGAAAAT)

Son yıllarda yapılan araştırmalar sonucunda, CD4 T hücrelerinin bir alt grubu olan Th17 hücresi gündeme gelmiştir. Th1/Th2 hücrelerine eklenen Th17 grubundan IL-17 sitokini salınmaktadır. IL-17 proenflamatuar bir sitokin olarak görev yapar ve periodontal hastalığın aktif dönemlerinde seviyesinin yükseldiği ve enflamatuar süreci arttırdığı bilinmektedir¹³⁸. Yapılan bir çalışmada, kronik enflamasyonun bulunduğu periodontal hastalıklarda Th17 hücreleri tespit edilmiştir. Dişeti ve alveolar kemik örnekleri alınan sağlıklı bireyler ve kronik periodontitis hastaları çalışmaya dahil edilmiştir. IL-17, TGF- β , IL-1 β , IL-6 ve IL-23 mRNA seviyelerinde artış görülmüştür. Periodontitis hastalarından alınan dişeti örneklerinde Th17 mevcut olduğu görülmüştür. Alınan alveol kemiği örneklerinde ise IL-17 ve RANKL periodontitis hastalarında çok daha yüksek oranlarda tespit edilmiştir¹³⁹. Yapılan bir diğer çalışmada ise, IL-23/IL-17 yolağının periodontitis hastalıklarında sıklıkla daha fazla uyarıldığı ve IL-17 sitokinin periodontitis hastalığında görev aldığı bulunmuştur¹⁴⁰.

IL-17; IL-6 ve MMP sitokinlerinin uyarılmasında görev alarak doku hasarında görevli olan enzimlerin salgılanması sağlar. Aynı zamanda osteoblastlardaki RANKL molekülünün uyarılmasında rol oynamasından dolayı osteoklastogenezde etkilidir. Bu nedenle romatoid artirit ile ilgili birçok çalışmada IL-17'nin patogenezdaki rolü araştırılmıştır¹⁴¹. Bu nedenlerle araştırmamızda IL-17 ve IL-23 molekülleri, periodontitis ve periimplantitis hastalıkları açısından proenflamatuar mediyatörler olmalarından yola çıkarak çalışmamıza dahil edilmiştir.

Çalışmamızdaki IL-17A (rs10484879) grubu genotip karşılaştırması incelendiği zaman, sağlıklı periodontitisli ve periimplantitisli tüm bireylerden veri elde edilebilmiştir. **CC genotipi** sağlıklı bireylerin %50'sinde, periodontitisli bireylerin %54.3'ünde, periimplantitisli bireylerin %55.7'sinde; **AA genotipi**, sağlıklı bireylerin %10'unda, periodontitisli bireylerin %2.9'unda, periimplantitisli bireylerin %7.1'inde; **CA genotipi** sağlıklı bireylerin %40'ında, periodontitisli bireylerin %42.9'unda, periimplantitisli bireylerin %37.1'inde gözlenmiştir. Gruplardaki genotip farklılıkları Ki-kare testi ile incelendiği zaman, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Böylelikle eldeki veriler ışığında, IL-17A (rs10484879) proteini sentezini sağlayan gen üzerindeki polimorfizm farklılıkları, periimplantitis ve periodontitis yatkınlığı açısından bir diagnostik parametre olarak kabul edilememektedir. IL-17A (rs10484879) grubu allel karşılaştırması incelendiği zaman, **C alleli** ve **A alleli** arasındaki farklılık incelendiği zaman, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Kişi de C alleli ya da A alleli arasında bir fark bulunmaması, IL-17A (rs10484879) gen bölgesindeki polimorfizmin hastalığa yatkınlıkla bir ilişkisi olmadığını bize göstermektedir.



5.1.4 IL-23R

(rs11209026-GATTGGGATATTTAACAGATCATTCC~~A/G~~AACTGGGTAGGTTTT
TGCAGAATTT)

IL-23, Th17 yolağı için kritik bir sitokindir. Bağışıklık sistemine bağlı gelişen doku yıkımı ile karakterize hastalıklarda görev almaktadır. IL-12 ailesine bağlı olan IL-23 molekülü bellek ve efektör CD4 T hücreler tarafından üretilir. CD4 yardımcı T hücreleri sitokin bazlı bağışık yanıtın ana hücreleridir. Th1 ve Th2 olarak iki grup hücreye sahiptir ve bu iki grup sayesinde sitokin üretimi meydana gelmektedir. Bu iki gruba ek olarak Th17 yolağı literatüre eklenmiştir¹⁴². Th17 grubu IL-17 sitokinin üretiminden sorumlu T hücrelerinden meydana gelmektedir ve bu T hücreleri aynı zamanda IL-23 sitokinin ortamdaki etkisini arttırarak her iki molekül için köken oluşturmaktadır. Th17 hücre grubu otoimmün yada bağışık yanıtın sebep olduğu doku hasarının görüldüğü hastalıkların patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. IL-23 ve Th17 yolaklarının, romatoid artirit hastalığının patogenezinde etken olarak rol aldıkları yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır. Romatoid artirit hastalığının patogenezi ile periodontal hastalıkların patogenezi benzerlik gösterdiği için bu yolakaların etkinliği aynı zamanda periodontitis hastalığında da görülmektedir^{143,144}.

IL-12, IFN- γ molekülünün T hücreleri tarafından üretilmesi için güçlü bir uyaran görevi görerek Th hücrelerinin Th1 hücrelerine dönüşmesini sağlamaktadır¹⁴². IFN- γ molekülü, T hücrelerinden Th17 hücrelerinin farklılaşma sürecini bloke ederek, RANK/RANKL yolağında osteoklastogenezi inhibe etme potansiyeli olan bir sitokindir¹⁴⁵.

IL-23 sitokini p40 ve p19 subünitelerinden oluşan heterodimerik bir yapıya sahip olan proteindir. Doğuştan ve sonradan kazanılmış bağışıklık sistemlerinde görev almaktadır. Antijen sunan dendritik hücreler, Langerhans hücreleri ve makrofajların uyarılması sonucu üretilen IL-23 molekülünün eksikliğinde Th17 hücrelerinde ve bu nedenle IL-17 hücrelerinin üretiminde azalma meydana gelmektedir¹⁴⁰.

IL-23R molekülü ise IL-23 için reseptör kompleksini oluşturan iki molekülden biridir. Heterodimerik yapıya sahip olan IL-23 sitokinin bir diğer alt birimi IL-12R β 1'dir. IL-23R subuniti IL-23 ile benzer şekilde monosit, makrofaj ve antijen sunan dendritik hücrelerden salgılanır⁵⁰.

Yapılan bir çalışmada IL-23 molekölü periodontal hastalığa sahip bireylerde lezyona yakın lamina propria alanlarında sağlıklı gruba kıyasla daha yüksek seviyelerde tespit edilmiştir¹⁴⁰. Bir diğer çalışmada ise, periimplantitisli hastalarda IL-23p19 mRNA çevre yumuşak dokuda daha yüksek seviyede bulunurken, lamina propriada da yüksek seviyelerde tespit edilmiştir¹⁴⁶.

Çalışmamızda IL-23R (rs11209026) grubu genotip karşılaştırması incelendiği zaman, sağlıklı periodontitisli ve periimplantitisli tüm bireylerden veri elde edilebilmiştir. **GG genotipi** sağlıklı bireylerin %85'inde, periodontitisli bireylerin %90'ında, periimplantitisli bireylerin %88.4'sinde; **GA genotipi**, sağlıklı bireylerin %15'inde, periodontitisli bireylerin %10'unda, periimplantitisli bireylerin %11.6'sinde gözlenmiştir. Gruplardaki genotip farklılıkları Ki-kare testi ile incelendiği zaman, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Böylelikle eldeki veriler ışığında, IL-23R (rs11209026) proteini sentezini sağlayan gen üzerindeki polimorfizm farklılıkları, periimplantitis ve periodontitis yatkınlığı açısından bir diagnostik parametre olarak kabul edilememektedir. IL-23R (rs11209026) grubu allel karşılaştırması incelendiği zaman, **G alleli** ve **A alleli** arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Kişi de G alleli ya da A alleli arasında bir fark bulunmaması, IL-23R (rs11209026) gen bölgesindeki polimorfizmin hastalığa yatkınlıkla bir ilişkisi olmadığını bize göstermektedir.

5.1.5 TNFRSF11- RANKL

(rs9533156-CGCCCCCTTTACCTTTTCTCTGCAC**C**/TGTTTTTCATCTTTATAAAGTCAGAGT)

Periodontal hastalıklarda karşılaşılan kemik rezorpsiyonu osteoklastik hücreler tarafından uyarılmaktadır. Yapım ve yıkım mekanizmasındaki denge, osteoblastlar ile yapım aşaması, osteoklastlar ile de yıkım aşaması arasındaki ilişki sonucunda düzenlenerek kemikteki yoğunluk seviyesinin idamesini sağlar. RANKL molekülü, onun reseptörü görevi olan RANK molekülü ve tuzak reseptör görevi gören OPG molekülü ile birlikte osteoklastların oluşum ve başkalaşım sürecinin yönetiminde rol almaktadır. RANKL molekülü osteoklast öncü hücrelerinin başkalaşımı için şarttır ve kemik rezorpsiyonunda kritik rol oynamaktadır. 2012 yılında İran popülasyonunda yapılan bir çalışmada, RANKL (rs2277438, rs9533156) gen polimorfizmleri kronik periodontitis ve periimplantitis açısından analiz edilmiştir ve rs9533156 T alleli periodontitisli grupta kontrol grubuna kıyasla anlamlı bulunmuştur³⁹. Kore popülasyonunda yapılan başka bir çalışmada ise, G1181C/C950T ve kronik periodontal hastalıklar arasında anlamlı bir sonuç bulunamamıştır. Ancak çalışmaya dahil edilen bireyler allel olarak incelendiğinde her iki polimorfizm de periodontitis ile ilişkilendirilmiştir¹⁴⁷. RANKL geni ve kemik yoğunluğu arasındaki bağlantı birçok araştırmada incelenmiştir. Menapoz sonrası dönemdeki 385 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada rs2277438 RANKL ve G1181C gen polimorfizmlerini incelemişlerdir. CC genotipine sahip hastalarda kalça kemiklerinde yoğunluğun azaldığı gözlenilmiş ve bunun gen polimorfizmi ile ilişkili olabileceği bulunmuştur¹⁴⁸.

Bizim çalışmamızda TNFRSF11(RANKL-rs9533156) grubu genotip karşılaştırması incelendiği zaman, sağlıklı periodontitisli ve periimplantitisli tüm bireylerden veri elde edilebilmiştir. **TT genotipi** sağlıklı bireylerin %35'inde, periodontitisli bireylerin %42.9'unda, periimplantitisli bireylerin %37.7'sinde; **CC genotipi**, sağlıklı bireylerin %20'sinde, periodontitisli bireylerin %8.6'sında, periimplantitisli bireylerin %15.9'unda; **CT genotipi** sağlıklı bireylerin %45'inde, periodontitisli bireylerin %48.6'unda, periimplantitisli bireylerin %46.4'ünde gözlenmiştir. Gruplardaki genotip farklılıkları Ki-kare testi ile incelendiği zaman, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Böylelikle elde edilen veriler ışığında,

TNFRSF11(RANKL-rs9533156) proteini sentezini sağlayan gen üzerindeki polimorfizm farklılıkları, periimplantitis ve periodontitis yatkınlığı açısından bir diagnostik parametre olarak kabul edilememektedir. TNFRSF11(RANKL-rs9533156) grubu allel karşılaştırması incelendiğı zaman, **T alleli** ve **C alleli** arasındaki farklılık incelendiğı zaman, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Kişi de T alleli ya da C alleli arasında bir fark bulunmaması, TNFRSF11(RANKL-rs9533156) gen bölgesindeki polimorfizmin hastalığa yatkınlıkla bir ilişkisi olmadığını bize göstermektedir.



6. SONUÇLAR

TNFRSF11A–RANK rs35211496, TNFRSF11–RANKL rs9533156, TNFRSF11B–OPG rs2073618, IL-23R rs11209026, IL-17A rs10484879 gen polimorfizmleri; periodontitisli ve periimplantitisli bireylerde hastalığın patogenezinde ve dolayısıyla konak yanıtında genetik olarak hastalıklara yatkınlık meydana getirip getirmediği açısından araştırılmıştır. Yapılan bu çalışma, Türk popülasyonunda proenflamatuvar mediyaörler içerisinde RANK, RANKL, OPG, IL-17 ve IL-23 sitokinlerinin incelendiği periimplantitisli bireylerde yapılan ilk çalışmadır.

RANK, RANKL, IL-17 ve IL-23 moleküllerindeki polimorfizmler ile periodontitis ve periimplantitis hastalıkları arasında anlamlı bir korelasyon elde edilememiştir. OPG rs2073618 gen polimorfizminde CC genotipi periodontitisli grupta sağlıklı gruba göre 3.89 kat fazladır ve $p=0.004$ olarak anlamlı sonuç elde edilmiştir. CC genotipi periimplantitisli grupta sağlıklı gruba göre 6.32 kat daha fazla bulunmuştur ve $p=0.000$ olarak anlamlı sonuç elde edilmiştir.

7. KAYNAKLAR

1. Cao Z., Li C. ZG. MMP-1 promoter gene polymorphism and susceptibility to chronic periodontitis in a Chinese population, *Tissue Antigens*, 68(1): 38-43.
2. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol*. 2018;45(December 2017):S162-S170. doi:10.1111/jcpe.12946
3. Bartova J, Borilova Linhartova P, Podzimek S, et al. The Effect of IL-4 gene polymorphisms on cytokine production in patients with chronic periodontitis and in healthy controls. *Mediators Inflamm*. 2014. doi:10.1155/2014/185757
4. Armitage GC. Development of a classification system for Periodontal Disease. *Ann Periodontol*. 1999. doi:10.1097/00006199-197401000-00014
5. Eke PI, Dye BA, Wei L, Thornton-Evans GO, Genco RJ. Prevalence of periodontitis in adults in the united states: 2009 and 2010. *J Dent Res*. 2012. doi:10.1177/0022034512457373
6. 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
7. Lang NP, Bartold PM. Periodontal health. *J Clin Periodontol*. 2018;45(May 2017):S9-S16. doi:10.1111/jcpe.12936
8. Murakami S, Mealey BL, Mariotti A, Chapple ILC. Dental plaque-induced gingival conditions. *J Clin Periodontol*. 2018;45(February 2017):S17-S27. doi:10.1111/jcpe.12937
9. Holmstrup P, Plemons J, Meyle J. Non-plaque-induced gingival diseases. *J Clin Periodontol*. 2018;45(March 2017):S28-S43. doi:10.1111/jcpe.12938
10. Herrera D, Retamal-Valdes B, Alonso B, Feres M. Acute periodontal lesions (periodontal abscesses and necrotizing periodontal diseases) and endo-periodontal lesions. *J Clin Periodontol*. 2018;45(June 2017):S78-S94.

doi:10.1111/jcpe.12941

11. 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
12. Albandar JM, Susin C, Hughes FJ. Manifestations of systemic diseases and conditions that affect the periodontal attachment apparatus: Case definitions and diagnostic considerations. *J Clin Periodontol*. 2018;45(October 2017):S171-S189. doi:10.1111/jcpe.12947
13. Fine DH, Patil AG, Loos BG. Classification and diagnosis of aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2018;45(October 2017):S95-S111. doi:10.1111/jcpe.12942
14. Needleman I, Garcia R, Gkrantias N, et al. Mean annual attachment, bone level, and tooth loss: A systematic review. *J Clin Periodontol*. 2018;45(January 2017):S112-S129. doi:10.1111/jcpe.12943
15. Billings M, Holtfreter B, Papapanou PN, Mitnik GL, Kocher T, Dye BA. Age-dependent distribution of periodontitis in two countries: Findings from NHANES 2009 to 2014 and SHIP-TREND 2008 to 2012. *J Clin Periodontol*. 2018;45(December 2017):S130-S148. doi:10.1111/jcpe.12944
16. 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(December 2017):S286-S291. doi:10.1111/jcpe.12957
17. Araujo MG, Lindhe J. Peri-implant health. *J Clin Periodontol*. 2018;45(July 2016):S230-S236. doi:10.1111/jcpe.12952
18. Heitz-Mayfield LJA, Salvi GE. Peri-implant mucositis. *J Clin Periodontol*. 2018;45(July 2016):S237-S245. doi:10.1111/jcpe.12953
19. Schwarz F, Derks J, Monje A, Wang HL. Peri-implantitis. *J Clin Periodontol*. 2018;45(June 2016):S246-S266. doi:10.1111/jcpe.12954

20. 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(October 2017):S278-S285. doi:10.1111/jcpe.12956
21. Berezow AB, Darveau RP. Microbial shift and periodontitis. *Periodontol 2000*. 2011. doi:10.1111/j.1600-0757.2010.00350.x
22. Slots J. Subgingival microflora and periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 1979. doi:10.1111/j.1600-051X.1979.tb01935.x
23. Hart T. C, Kornman KS. Genetic factors in the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol 2000*. 1997;14(1):202-215. doi:10.1111/j.1600-0757.1997.tb00198.x
24. Newman, Michael G; Takei, Henry H; Carranza FA. *Carranza's Clinical Periodontology 9th Ed.*; 2002. doi:10.1017/CBO9781107415324.004
25. Marsh PD. Microbial ecology of dental plaque and its significance in health and disease. *Adv Dent Res*. 1994. doi:10.1177/08959374940080022001
26. Bosshardt DD. The periodontal pocket: pathogenesis, histopathology and consequences. *Periodontol 2000*. 2018;76(1):43-50. doi:10.1111/prd.12153
27. Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE, Seymour GJ, Kornman KS. Advances in the pathogenesis of periodontitis: Summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontol 2000*. 1997. doi:10.1111/j.1600-0757.1997.tb00199.x
28. Spielmann N, Wong D. Saliva: Diagnostics and therapeutic perspectives. *Oral Dis*. 2011;17(4):345-354. doi:10.1111/j.1601-0825.2010.01773.x
29. Lindhe J, Nyman S. Long-term maintenance of patients treated for advanced periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 1984. doi:10.1111/j.1600-051X.1984.tb00902.x
30. Cornellini R, Artese L, Rubini C, et al. Vascular endothelial growth factor and microvessel density around healthy and failing dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 16(3):389-393. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11432658>.
31. Kornman KS, Page RC, Tonetti MS. The host response to the microbial challenge in periodontitis: Assembling the players. *Periodontol 2000*. 1997.

doi:10.1111/j.1600-0757.1997.tb00191.x

32. Kardacih B, Wolffe GN, Manson JD. Gingival inflammation and bone loss in periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 1979;6(4):252-259. doi:10.1111/j.1600-051X.1979.tb01927.x
33. Konermann A, Stabenow D, Knolle PA, Held SAE, Deschner J, Jäger A. Regulatory role of periodontal ligament fibroblasts for innate immune cell function and differentiation. *Innate Immun*. 2012;18(5):745-752. doi:10.1177/1753425912440598
34. Reynolds JJ, Meikle MC. Mechanisms of connective tissue matrix destruction in periodontitis. *Periodontol 2000*. 1997. doi:10.1111/j.1600-0757.1997.tb00195.x
35. Reynolds NJ, Meikle MC. Mechanisms tissue matrix of connective destruction in periodontitis. *Periodontology*. 2000;14:144-157. doi:10.1111/j.1600-0757.1997.tb00195.x
36. Lerner UH. Inflammation-induced bone remodeling in periodontal disease and the influence of post-menopausal osteoporosis. *J Dent Res*. 2006;85(7):596-607. doi:10.1177/154405910608500704
37. Boyle WJ, Lacey DL, Kostenuik PJ, et al. Bench to bedside: elucidation of the OPG–RANK–RANKL pathway and the development of denosumab. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11(5):401-419. doi:10.1038/nrd3705
38. Kadkhodazadeh M, Baghani Z, Ebadian AR, Kaghazchi Z, Amid R. Receptor activator of nuclear factor kappa-B gene polymorphisms in Iranian periodontitis and peri-implantitis patients. *J Periodontal Implant Sci*. 2014;44(3):141-146. doi:10.5051/jpis.2014.44.3.141
39. Kadkhodazadeh M, Ebadian AR, Gholami GA, Khosravi A, Tabari ZA. Analysis of RANKL gene polymorphism (rs9533156 and rs2277438) in Iranian patients with chronic periodontitis and periimplantitis. *Arch Oral Biol*. 2013;58(5):530-536. doi:10.1016/j.archoralbio.2012.10.015
40. Crotti T, Smith MD, Hirsch R, et al. Receptor activator NF κ B ligand (RANKL) and osteoprotegerin (OPG) protein expression in periodontitis. *J Periodontal Res*. 2003;38(4):380-387. doi:10.1034/j.1600-0765.2003.00615.x

41. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin: A novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell*. 1997;89(2):309-319. doi:10.1016/S0092-8674(00)80209-3
42. Morinaga T, Nakagawa N, Yasuda H, Tsuda E, Higashio K. Cloning and characterization of the gene encoding human osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor. *Eur J Biochem*. 1998;254(3):685-691. doi:10.1046/j.1432-1327.1998.2540685.x
43. Wikstrand J, Böhm M, Lindberg M, et al. Osteoprotegerin Predicts Progression of Chronic Heart Failure: Results From CORONA. *Circ Heart Fail*. 2011;4(2):145-152. doi:10.1161/circheartfailure.110.957332
44. Theill LE, Boyle WJ, Penninger JM. RANK-L AND RANK: T Cells, Bone Loss, and Mammalian Evolution . *Annu Rev Immunol*. 2002;20(1):795-823. doi:10.1146/annurev.immunol.20.100301.064753
45. Marks SC. Osteoclast biology: Lessons from mammalian mutations. *Am J Med Genet*. 1989;34(1):43-54. doi:10.1002/ajmg.1320340110
46. Rouvier E, Luciani MF, Mattéi MG, Denizot F, Golstein P, Mattei M. CTLA-8, cloned from an activated T cell, bearing AU-rich messenger RNA instability sequences, and homologous to a herpesvirus saimiri gene. *J Immunol*. 1993.
47. Kolls JK, Linden A. Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity*. 2004;21:467–476.
48. Moseley TA, Haudenschild DR, Rose L, Reddi AH. Interleukin-17 family and IL-17 receptors. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2003;14(2):155-174. doi:10.1016/S1359-6101(03)00002-9
49. Bonneau O, Trifilieff A, Jones CE, Dubois GR, Ferretti S. IL-17, Produced by Lymphocytes and Neutrophils, Is Necessary for Lipopolysaccharide-Induced Airway Neutrophilia: IL-15 as a Possible Trigger. *J Immunol*. 2014;170(4):2106-2112. doi:10.4049/jimmunol.170.4.2106
50. Kolls JK, Lockhart E, Ramsay AJ, et al. Cutting Edge: Roles of Toll-Like Receptor 4 and IL-23 in IL-17 Expression in Response to *Klebsiella pneumoniae* Infection. *J Immunol*. 2014;170(9):4432-4436. doi:10.4049/jimmunol.170.9.4432

51. Chen B, Wu W, Sun W, Zhang Q, Yan F, Xiao Y. RANKL expression in periodontal disease: Where does RANKL Come from? *Biomed Res Int*. 2014;2014(January 2015). doi:10.1155/2014/731039
52. Zitzmann NU, Berglundh T, Marinello CP, Lindhe J. Experimental peri-implant mucositis in man. *J Clin Periodontol*. 2001;28(6):517-523. doi:10.1034/j.1600-051x.2001.028006517.x
53. Tomasi C, Tessarolo F, Caola I, et al. Early healing of peri-implant mucosa in man. *J Clin Periodontol*. 2016. doi:10.1111/jcpe.12591
54. Gualini F, Berglundh T. Immunohistochemical characteristics of inflammatory lesions at implants. *J Clin Periodontol*. 2003. doi:10.1034/j.1600-051X.2003.300103.x
55. Sanz M, Alandez J, Lazaro P, Calvo JL, Quirynen M, van Steenberghe D. Histopathologic characteristics of peri-implant soft tissues in Branemark implants with 2 distinct clinical and radiological patterns. *Clin Oral Implant Res*. 1991. doi:10.1034/J.1600-0501.1991.020305.X
56. Berglund T., Giaslason O., Lekholm U., Sennerby L., Lindhe J. Histopathological observations of human periimplantitis lesions. *J Clin Periodontol*. 2004.
57. Carcuac O, Berglundh T. Composition of human peri-implantitis and periodontitis lesions. *J Dent Res*. 2014;93(11):1083-1088. doi:10.1177/0022034514551754
58. Casado PL, Otazu IB, Balduino A, De Mello W, Barboza EP, Duarte MEL. Identification of periodontal pathogens in healthy periimplant sites. *Implant Dent*. 2011. doi:10.1097/ID.0b013e3182199348
59. Persson GR, Renvert S. Cluster of bacteria associated with peri-implantitis. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2014. doi:10.1111/cid.12052
60. Mombelli A, Décaillot F. The characteristics of biofilms in peri-implant disease. In: *Journal of Clinical Periodontology*. ; 2011. doi:10.1111/j.1600-051X.2010.01666.x
61. Schwarz F, Becker K, Rahn S, Hegewald A, Pfeffer K, Henrich B. Real-time

- PCR analysis of fungal organisms and bacterial species at peri-implantitis sites. *Int J Implant Dent*. 2015. doi:10.1186/s40729-015-0010-6
62. Derks J, Schaller D, Håkansson J, Wennström JL, Tomasi C, Berglundh T. Effectiveness of Implant Therapy Analyzed in a Swedish Population: Prevalence of Peri-implantitis. *J Dent Res*. 2016. doi:10.1177/0022034515608832
 63. Kassebaum NJ, Bernabé E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJL, Marcenes W. Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: A systematic review and meta-regression. *J Dent Res*. 2014. doi:10.1177/0022034514552491
 64. Eke PI. Update on Prevalence of Periodontitis in Adults in the United States. *J Periodontology*. 2015;86(5):611-622. doi:10.1902/jop.2015.140520.Update
 65. Renvert S, Persson GR. Periodontitis as a potential risk factor for peri-implantitis. *J Clin Periodontol*. 2009. doi:10.1111/j.1600-051X.2009.01416.x
 66. Van Der Weijden GA, Van Bommel KM, Renvert S. Implant therapy in partially edentulous, periodontally compromised patients: A review. *J Clin Periodontol*. 2005. doi:10.1111/j.1600-051X.2005.00708.x
 67. Renvert S, Quirynen M. Risk indicators for peri-implantitis. A narrative review. *Clin Oral Implants Res*. 2015;26:15-44. doi:10.1111/clr.12636
 68. Roccuzzo M, Bonino F, Aglietta M, Dalmaso P. Ten-year results of a three arms prospective cohort study on implants in periodontally compromised patients. Part 2: Clinical results. *Clin Oral Implants Res*. 2012. doi:10.1111/j.1600-0501.2011.02309.x
 69. Roccuzzo M., De Angelis N., Bonino L., Aglietta M. Ten-year results of a three-arm prospective cohort study on implants in periodontally compromised patients. Part 1: implant loss and radiographic bone loss. *Clin Oral Implants Res*. 2010. doi:10.1111/j.1600-0501.2009.01886.x
 70. Costa FO, Takenaka-Martinez S., Cota L.O, Ferreira S.D, Silva G.L, Costa J.E. Peri-implant disease in subjects with and without preventive maintenance: A 5-year follow-up. *J Clin Periodontol*. 2012.
 71. Axelsson P, Paulander J, Lindhe J. Relationship between smoking and dental status in 35-, 50-, 65-, and 75-year-old individuals. *J Clin Periodontol*. 1998.

doi:10.1111/j.1600-051X.1998.tb02444.x

72. Tomar SL, Asma S. Smoking-attributable periodontitis in the United States: findings from NHANES III. National Health and Nutrition Examination Survey. *J Periodontol*. 2000. doi:10.1902/jop.2000.71.5.743
73. Lindquist LW, Carlsson GE, Jemt T. A prospective 15-year follow-up study of mandibular fixed prostheses supported by osseointegrated implants. Clinical results and marginal bone loss. *Clin Oral Implants Res*. 1996. doi:10.1034/j.1600-0501.1996.070405.x
74. Casado PL, Pereira MC, Duarte MEL, Granjeiro JM. History of Chronic Periodontitis Is a High Risk Indicator for Peri-Implant Disease. *Braz Dent J*. 2013. doi:10.1590/0103-6440201302006
75. Koldslund OC, Scheie AA, Aass AM. The association between selected risk indicators and severity of peri-implantitis using mixed model analyses. *J Clin Periodontol*. 2011. doi:10.1111/j.1600-051X.2010.01659.x
76. Aguirre-Zorzano LA, Estefanía-Fresco R, Telletxea O, Bravo M. Prevalence of peri-implant inflammatory disease in patients with a history of periodontal disease who receive supportive periodontal therapy. *Clin Oral Implants Res*. 2015. doi:10.1111/clr.12462
77. Axelsson P, Lindhe J. The significance of maintenance care in the treatment of periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 1981. doi:10.1111/j.1600-051X.1981.tb02039.x
78. Axelsson P, Nyström B, Lindhe J. The long-term effect of a plaque control program on tooth mortality, caries and periodontal disease in adults: Results after 30 years of maintenance. *J Clin Periodontol*. 2004. doi:10.1111/j.1600-051X.2004.00563.x
79. Roos-Jansåker AM, Renvert H, Lindahl C, Renvert S. Nine- to fourteen-year follow-up of implant treatment. Part III: Factors associated with peri-implant lesions. *J Clin Periodontol*. 2006. doi:10.1111/j.1600-051X.2006.00908.x
80. Marrone A, Lasserre J, Bercy P, Brecx MC. Prevalence and risk factors for peri-implant disease in Belgian adults. *Clin Oral Implants Res*. 2013.

doi:10.1111/j.1600-0501.2012.02476.x

81. Dvorak G, Arnhart C, Heuberger S, Huber CD, Watzek G, Gruber R. Peri-implantitis and late implant failures in postmenopausal women: A cross-sectional study. *J Clin Periodontol*. 2011. doi:10.1111/j.1600-051X.2011.01772.x
82. Souza AB, Tormena M, Matarazzo F, Araújo MG. The influence of peri-implant keratinized mucosa on brushing discomfort and peri-implant tissue health. *Clin Oral Implants Res*. 2016;27(6):650-655. doi:10.1111/clr.12703
83. Serino G, Ström C. Peri-implantitis in partially edentulous patients: Association with inadequate plaque control. *Clin Oral Implants Res*. 2009.
84. Warrer K, Buser D, Lang NP, Karring T. Plaque-induced peri-implantitis in the presence or absence of keratinized mucosa. An experimental study in monkeys. *Clin Oral Implants Res*. 1995. doi:10.1034/j.1600-0501.1995.060301.x
85. Gobbato L, Avila-Ortiz G, Sohrabi K, Wang C-W, Karimbux N. The Effect of Keratinized Mucosa Width on Peri-implant Health: A Systematic Review. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2013;28(6):1536-1545. doi:10.11607/jomi.3244
86. Chung DM, Oh T-J, Shotwell JL, Misch CE, Wang H-L. Significance of Keratinized Mucosa in Maintenance of Dental Implants With Different Surfaces. *J Periodontol*. 2006. doi:10.1902/jop.2006.050393
87. Ladwein C, Schmelzeisen R, Nelson K, Fluegge TV, Fretwurst T. Is the presence of keratinized mucosa associated with periimplant tissue health? A clinical cross-sectional analysis. *Int J Implant Dent*. 2015. doi:10.1186/s40729-015-0009-z
88. Gotfredsen K, Berglundh T, Lindhe J. Bone reactions at implants subjected to experimental peri-implantitis and static load: A study in the dog. *J Clin Periodontol*. 2002. doi:10.1034/j.1600-051x.2002.290209.x
89. Gotfredsen K, Berglundh T, Lindhe J. Bone reactions adjacent to titanium implants with different surface characteristics subjected to static load. A study in the dog (II). *Clin Oral Implants Res*. 2001. doi:10.1034/j.1600-0501.2001.012003196.x
90. Melsen B, Lang NP. Biological reactions of alveolar bone to orthodontic loading of oral implants. *Clin Oral Implants Res*. 2001. doi:10.1034/j.1600-

0501.2001.012002144.x

91. Kozlovsky A, Tal H, Laufer BZ, et al. Impact of implant overloading on the peri-implant bone in inflamed and non-inflamed peri-implant mucosa. *Clin Oral Implants Res.* 2007. doi:10.1111/j.1600-0501.2007.01374.x
92. Canullo L, Tallarico M, Radovanovic S, Delibasic B, Covani U, Rakic M. Distinguishing predictive profiles for patient-based risk assessment and diagnostics of plaque induced, surgically and prosthetically triggered peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res.* 2016;27(10):1243-1250. doi:10.1111/clr.12738
93. Laine ML, Leonhardt Å, Roos-Jansåker AM, et al. IL-1RN gene polymorphism is associated with peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res.* 2006;17(4):380-385. doi:10.1111/j.1600-0501.2006.01249.x
94. Gruica B, Wang HY, Lang NP, Buser D. Impact of IL-1 genotype and smoking status on the prognosis of osseointegrated implants. *Clin Oral Implants Res.* 2004. doi:10.1111/j.1600-0501.2004.01026.x
95. Watson JD, Crick FHC. Molecular Structure of Nucleic Acids: A Structure for Deoxyribose Nucleic AcidNo Title. *Nature* volume 171, pages737–738.
96. Brett D, Pospisil H, Valcárcel J, Reich J, Bork P. Alternative splicing and genome complexity. *Nat Genet.* 2002;30(1):29-30. doi:10.1038/ng803
97. Smith HH, Anderson T, Smith HH. Effects of genome balance, polyploidy, and single extra chromosomes on size i n nicotiana. 1943.
98. Bather FA. "GENOTYPE." *Science (80).* 1910;32:953.
99. Shull GH. "PHENOTYPE" and "CLONE." *Science (80-).* 1912;35:182.
100. Shull GH. The Word Allele. *Science (80).* 1935;82:37-38.
101. Stern C, Macknight RH, Kodani M. The Phenotypes of Homozygotes and Hemizygotes of Position Alleles and of Heterozygotes between Alleles in Normal and Translocated Positions. *Genetics.* 1946;31(6):598-619.
102. Gowen JW. Mutation, Chromosome Non-disjunction and the Gene. *Science (80-).* 1928;68:211-212.

103. Kumar D. The Human Genome. In: *Medical and Health Genomics*. ; 2016. doi:10.1016/B978-0-12-420196-5.00001-0
104. Frazier M, Gibbs RA, Muzny DM, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*. 2001;409(6822):860-921. doi:10.1038/35057062
105. Thunell RC, Locke SM, Williams DF. The Origin of Mutants. *Nature*. 1988;334:601-604.
106. National Library of Medicine (US) Genetics Home Reference [Internet]. Bethesda (MD): The Library. What is a gene mutation and how do mutations occur? July 26.
107. Fowler AV ZI. Beta-galactosidase: immunological studies of nonsense, missense and deletion mutants. *J Mol Biol*. 1968;14:35-47.
108. Crow J. F. DC. Mutation in Human Populations. *Adv Hum Genet*. 1985;14:123.
109. National Institutes of Health. What is DNA? - Genetics Home Reference. Lister Hill National Center for Biomedical Communications.
110. Yeşil S, Fıratlı E. Periodontitisli bireylerde görülen IFN-GAMMA, IL-2, IL-4, IL-10, IL-12 ve IL-13 ekspresyonlarının incelenmesi. 2010.
111. Batra J, Srinivasan S, Clements J. Single nucleotide polymorphisms (SNPs). In: *Molecular Testing in Cancer*. ; 2014. doi:10.1007/978-1-4899-8050-2_5
112. Riley JH, Allan CJ, Lai E, Roses A. The use of single nucleotide polymorphisms in the isolation of common disease genes. *Pharmacogenomics*. 2000;1(1):39-47. doi:10.1517/14622416.1.1.39
113. Amaya MP, Criado L, Blanco B, et al. Polymorphisms of pro-inflammatory cytokine genes and the risk for acute suppurative or chronic nonsuppurative apical periodontitis in a Colombian population. *Int Endod J*. 2013;46(1):71-78. doi:10.1111/j.1365-2591.2012.02097.x
114. Dumitrescu AL, Kobayashi J. *Genetic Variants in Periodontal Health and Disease*.; 2010. doi:10.1007/978-3-642-00680-7
115. Tarannum F, Faizuddin M. Effect of gene polymorphisms on periodontal diseases. *Indian J Hum Genet*. 2012;18(1):9. doi:10.4103/0971-6866.96638

116. Williams M. Real-time polymerase chain reaction. *PCR Revolut Basic Technol Appl.* 2009;27:3-11. doi:10.1017/CBO9780511818974.003
117. Lopes TS, Tannure PN, Amorim LMF, Falagan-Lotsch P, K  chler EC, Granjeiro JM. Buccal cells DNA extraction to obtain high quality human genomic DNA suitable for polymorphism genotyping by PCR-RFLP and Real-Time PCR. *J Appl Oral Sci.* 2012;20(4):467-471. doi:10.1590/s1678-77572012000400013
118. Sakka S, Coulthard P. Implant failure: Etiology and complications. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2011;16(1):42-44. doi:10.4317/medoral.16.e42
119. Michalowicz BS, Diehl SR, Gunsolley JC, et al. Evidence of a substantial genetic basis for risk of adult periodontitis. *J Periodontol.* 2000;71(11):1699-1707. doi:10.1902/jop.2000.71.11.1699
120. Yoshie H, Galicia JC, Kobayashi T, Tai H. Genetic polymorphisms and periodontitis. *Int Congr Ser.* 2005. doi:10.1016/j.ics.2005.06.063
121. Arikan F, Buduneli N, K  t  k    ler N. Osteoprotegerin levels in peri-implant crevicular fluid. *Clin Oral Implants Res.* 2008;19(3):283-288. doi:10.1111/j.1600-0501.2007.01463.x
122. Ebadian AR, Kadkhodazadeh M, Zarnegarnia P, Dahl  n G. Bacterial analysis of peri-implantitis and chronic periodontitis in Iranian subjects. *Acta Med Iran.* 2012;50(7):486-492.
123. Tabor HK, Risch NJ, Myers RM. Candidate-gene approaches for studying complex genetic traits: Practical considerations. *Nat Rev Genet.* 2002;3(5):391-397. doi:10.1038/nrg796
124. Schork NJ, Fallin D, Lanchbury JS. Single nucleotide polymorphisms and the future of genetic epidemiology. *Clin Genet.* 2000:250-264.
125. Berdeli A, Emingil G, G  rkan A, Atilla G, K  se T. Association of the IL-1RN2 allele with periodontal diseases. *Clin Biochem.* 2006. doi:10.1016/j.clinbiochem.2005.12.002
126. Keles GC, Gunes S, Sumer AP, et al. Association of matrix metalloproteinase-9 promoter gene polymorphism with chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2006. doi:10.1902/jop.2006.050378

127. Pirhan D, Atilla G, Emingil G, Sorsa T, Tervahartiala T, Berdeli A. Effect of MMP-1 promoter polymorphisms on GCF MMP-1 levels and outcome of periodontal therapy in patients with severe chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2008. doi:10.1111/j.1600-051X.2008.01302.x
128. Sumer AP, Kara N, Keles GC, Gunes S, Koprulu H, Bagci H. Association of Interleukin-10 Gene Polymorphisms With Severe Generalized Chronic Periodontitis. *J Periodontol*. 2007. doi:10.1902/jop.2007.060309
129. Zhang Y, Syed R, Uygur C, et al. Evaluation of human leukocyte N-formylpeptide receptor (FPR1) SNPs in aggressive periodontitis patients. *Genes Immun*. 2003;4(1):22-29. doi:10.1038/sj.gene.6363900
130. Rehak NN, Cecco SA, Csako G. Biochemical composition and electrolyte balance of “unstimulated” whole human saliva. *Clin Chem Lab Med*. 2000;38(4):335-343. doi:10.1515/CCLM.2000.049
131. Central Manchester University Hospitals. Therapeutic drug monitoring in adults. 2013;23(5):365-379. www.staffnet.com/pharmacy/guidelines/.
132. Hu S, Loo JA, Wong DT. Human saliva proteome analysis. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1098:323-329. doi:10.1196/annals.1384.015
133. Gunel T. “Real-Time PCR” ve Uygulama Alanları. *Türk Bilim Derlemeler Derg*. 2009;2(2):3-5.
134. Michalowicz BS, Wu T, Wohlfahrt JC, Hinrichs JE, Hodges JS. No Association Between Selected Candidate Gene Polymorphisms and Severe Chronic Periodontitis. *J Periodontol*. 2006;77(3):426-436. doi:10.1902/jop.2006.050058
135. Wagner J, Kaminski WE, Aslanidis C, et al. Prevalence of OPG and IL-1 gene polymorphisms in chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2007;34(10):823-827. doi:10.1111/j.1600-051X.2007.01132.x
136. Quane KA, Drummond F, Molloy MG, et al. Investigation of the Genetic Influence of the OPG, VDR (Fok1), and COLIA1 Sp1 Polymorphisms on BMD in the Irish Population. *Calcif Tissue Int*. 2002;71(1):26-35. doi:10.1007/s00223-001-2081-z
137. Zhao HY, Liu JM, Ning G, et al. The influence of Lys3Asn polymorphism in the

- osteoprotegerin gene on bone mineral density in Chinese postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2005;16(12):1519-1524. doi:10.1007/s00198-005-1865-9
138. Gaffen SL, Hajishengallis G. A new inflammatory cytokine on the block: Rethinking periodontal disease and the Th1/Th2 paradigm in the context of Th17 cells and IL-17. *J Dent Res.* 2008;87(9):817-828. doi:10.1177/154405910808700908
 139. Cardoso CR, Garlet GP, Crippa GE, et al. Evidence of the presence of T helper type 17 cells in chronic lesions of human periodontal disease. *Oral Microbiol Immunol.* 2009. doi:10.1111/j.1399-302X.2008.00463.x
 140. Ohyama H, Kato-Kogoe N, Kuhara A, et al. The involvement of IL-23 and the Th 17 pathway in periodontitis. *J Dent Res.* 2009;88(7):633-638. doi:10.1177/0022034509339889
 141. Kotake S, Udagawa N, Takahashi N, et al. IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis. *J Clin Invest.* 1999;103(9):1345-1352. doi:10.1172/JCI5703
 142. Harrington LE, Mangan PR, Weaver CT. Expanding the effector CD4 T-cell repertoire: the Th17 lineage. *Curr Opin Immunol.* 2006;18(3):349-356. doi:10.1016/j.coi.2006.03.017
 143. Nomura T, Sakaguchi S, Tanaka S, et al. T cell self-reactivity forms a cytokine milieu for spontaneous development of IL-17 + Th cells that cause autoimmune arthritis. *J Exp Med.* 2007;204(1):41-47. doi:10.1084/jem.20062259
 144. Nakae S, Saijo S, Horai R, Sudo K, Mori S, Iwakura Y. IL-17 production from activated T cells is required for the spontaneous development of destructive arthritis in mice deficient in IL-1 receptor antagonist. *Proc Natl Acad Sci.* 2003;100(10):5986-5990.
 145. Takayanagi H, Ogasawara K, Hida S, et al. T-cell-mediated regulation of osteoclastogenesis by signalling cross-talk between RANKL and IFN- γ . *Nature.* 2000;408(6812):600-605. doi:10.1038/35046102
 146. Luo Z, Wang H, Sun Z, Luo W, Wu Y. Expression of IL-22, IL-22R and IL-23 in

- the peri-implant soft tissues of patients with peri-implantitis. *Arch Oral Biol*. 2013;58(5):523-529. doi:10.1016/j.archoralbio.2012.08.006
147. Park OJ, Shin SY, Choi Y, et al. The association of osteoprotegerin gene polymorphisms with periodontitis. *Oral Dis*. 2008. doi:10.1111/j.1601-0825.2007.01398.x
148. Kim JG, Kim JH, Kim JY, et al. Association between osteoprotegerin (OPG), receptor activator of nuclear factor- κ B (RANK), and RANK ligand (RANKL) gene polymorphisms and circulating OPG, soluble RANKL levels, and bone mineral density in Korean postmenopausal women. *Menopause*. 2007;14(5):913-918. doi:10.1097/gme.0b013e31802d976f

8. HAM VERİLER

TNFRSF11A(RANK)	polimorfizm CC-1 TT-2 CT-3	TNFRSF11B(OPG)	polimorfizm CC-1 GG-2 CG-3	IL-17A	polimorfizm CC-1 AA-2 CA-3	IL-23	polimorfizm GG-1 AA-2 GA-3	TNFRSF11(RANKL)	polimorfizm TT-1 CC-2 CT-3
61.00	1	60.00	2	47.50/54.50	3	51.27	1	57.00	1
60.50	1	54.50/59.50	3	47.50	1	51.23	1	63.00 / 57.00	3
60.50	1	60.00	2	47.50/54.50	3	51.3	1	57.00	1
60.50	1	55.00	1	47.50/54.50	3	51.3	1	57.00 / 63.00	3
60.50	1	60.00	2	54.50/47.50	3	51.35	1	57.00	1
60.50	1	55.00/59.00	3	47.50	1	51.23	1	57.00	1
61.00	1	55.00	1	47.50	1	51.26	1	57.00	1
65.00/61.00	3	60.00	2	47.50	1	51.35	1	57.00	1
61.00	1	60.00	2	47.50/42.00	3	51.35	1	57.00	1
61.00	1	55.00	1	47.50	1	51.32/58.46	3	57.00	1
61.00	1	55.00	1	47.50	1	51.26	1	63.00 / 57.00	3
65.00/60.50	3	59.50/54.50	3	54.50/47.50	3	51.3	1	57.00 / 63.00	3
61.00	1	55.00	1	47.50	1	51.36/58.53	3	57.50 / 63.00	3
60.50	1	55.00	1	47.50	1	51.26	1	57.00 / 63.00	3
60.50	1	55.00	1	47.50/54.50	3	51.25	1	57.00 / 63.00	3
61.00	1	59.50	2	47.50	1	51.31/58.56	3	57.00 / 63.00	3
65.00/61.00	3	55.00	1	47.50/54.50	3	51.29	1	57.00 / 63.00	3
61.00	1	54.50/59.50	3	47.50/54.50	3	51.26	1	57.00	1
65.00/60.50	3	55.00	1	47.50/42.00	3	51.21	1	57.00 / 63.00	3
65.00/61.00	3	59.50	2	47.50/42.00	3	51.33	1	57.50	1
61.00	1	54.50	1	47.50	1	51.43	1	57.00	1
61.50/65.00	3	55.00	1	47.50	1	51.23	1	57.00 / 63.00	3
61.00	1	60.00	2	54.50	2	51.25	1	57.00 / 63.00	3
61.00	1	60.00	2	47.50	1	51.41	1	57.00 / 63.50	3
61.00	1	54.50/59.50	3	47.50	1	51.39	1	57.00 / 63.00	3
61.00	1	55.00	1	47.50	1	51.3	1	57.50	1
61.00	1	55.00/59.50	3	47.50/54.50	3	51.31	1	57.00 / 63.00	3
61.00	1	54.50/59.50	3	47.50/54.50	3	51.27	1	63.00	2
65.00/61.00	3	60.00	2	42.50/47.50	3	51.34	1	63.00	2
65.00/61.00	3	60.00	2	47.50/42.00	3	51.24	1	57.50 / 63.00	3
61.00	1	55.00	1	47.50/42.00	3	51.42	1	57.00	1
61.00	1	60.00	2	47.50/42.00	3	51.31	1	57.00	1
61.00	1	55.00	1	47.50	1	51.34	1	57.00	1
61.00	1	54.50	1	47.50	1	51.12	1	57.00	1
61.50	1	55.00	1	47.50	1	51.31/58.53	3	57.00/63.50	3
none	-	55.00	1	47.50	1	51.39	1	57.00	1
65.50	2	54.50	1	47.50	1	50.59	1	57.00	1
61.50	1	54.50/60.00	3	47.50	1	50.67	1	57.00/63.00	3
61.50	1	60.00	2	47.50	1	50.64	1	57.50	1
none	-	60.00	2	47.50	1	50.61	1	57.50	1
none	-	54.50	1	47.50/55.00	3	50.79	1	63.00/57.00	3
none	-	55.00	1	47.50/54.50	3	50.5/57.91	3	57.00/63.00	3

TNFRSF11A(RANK)	polimorfizm CC-1 TT-2 CT-3	TNFRSF11B(OPG)	polimorfizm CC-1 GG-2 CG-3	IL17A	polimorfizm CC-1 AA-2 CA-3	IL23R	polimorfizm GG-1 AA-2 GA-3	TNFRSF11(RANKL)	polimorfizm TT-1 CC-2 CT-3
61.50	1	/	-	48.00	1	51.6	1	63.50	2
61.50	1	/	-	47.50	1	51.66	1	57.50	1
61.00	1	/	-	54.50	2	51.00 / 58.67	3	57.50	1
61.00	1	/	-	47.50/54.50	3	51.13	1	63.50	2
61.00	1	/	-	47.50	1	51.21	1	57.50	1
/	-	/	-	47.50/54.50	3	51.55	1	63.00	2
61.00	1	/	-	47.50	1	51.28	1	63.50	2
61.00	1	/	-	47.50/54.50	2	51.36	1	63.50	2
61.00	1	55.00	1	47.50	1	51.69	1	57.50-	1
65.00/61.00	3	60.00	2	47.50	1	51.37	1	63.50	2
65.00/61.00	3	55.00	1	47.50/54.50	3	51.28	1	57.00 / 63.50	3
61.00	1	55.00	1	47.50	2	51.05	1	57.50	1
61.00	1	55.00	1	47.50/54.50	3	51.13	1	57.50	1
61.00	1	55.00	1	47.50/42.00	3	51.03	1	57.50	1
61.00	1	60.00	2	47.50/42.00	3	51.06	1	57.50	1
60.50	1	60.00	2	47.50	1	51.24	1	57.50 / 63.50	3
65.00/61.00	3	55.00	1	47.00/54.50	3	51.03 / 58.33	3	63.00	2
61.00	1	55.00	1	47.50/54.50	3	51.22	1	57.00 / 63.50	3
61.00	1	54.50	1	54.50	2	51.07	1	57.00 / 63.00	3
61.50	1	none	-	47.50	1	-	-	none	-
61.00	1	55.00	1	47.50	1	51.04	1	57.00	1
61.00/46.00	3	55.00	1	47.50	1	51.16	1	63.00	2
61.00/46.50	3	55.00	1	47.50	1	51.16	1	57.00	1
61.00	1	60.00	2	47.50/54.50	3	51.07	1	57.50 / 63.50	3
61.00	1	55.00	1	47.50/55.00	3	51.11	1	57.50	1
61.00	1	54.50/60.00	3	47.50	1	51.14	1	57.00 / 63.00	3
61.00	1	55.00	1	47.50/42.00	3	51.1	1	63.00 / 57.50	3
61.00	1	55.50	1	47.50	1	50.98	1	57.50 / 63.00	3
65.00/61.00	3	60.00	2	47.50	1	51.13	1	57.00 / 63.00	3
61.00	1	54.50	1	47.50/54.50	3	51.08/58.37	3	57.00 / 63.50	3
61.00	1	60.00	2	47.50	1	51.28	1	63.50	2
61.00	1	60.00	2	47.50	1	51.09/58.3	3	57.00	1
61.00	1	55.00	1	47.50	1	51.13	1	57.00	1
61.00/64.50	3	60.00	2	47.50	1	51.24	1	57.00	1
65.00/60.50	3	55.00	1	47.50	1	51.19	1	57.00 / 63.00	3
61.00	1	55.00/59.50	3	47.50/54.50	3	51.1	1	57.00	1
61.00	1	55.00	1	47.50/54.50	3	51.19	1	57.00 / 63.50	3
61.00	1	55.00	1	47.50	1	51.24	1	57.00	1
61.00	1	60.00	2	47.50	1	51.39	1	57.00	1
60.50	1	55.00	1	47.50	1	51.26	1	63.00 / 57.00	3
65.00/60.50	3	55.00/59.50	3	47.50	1	51.18	1	57.00	1

65.00/61.00	3	60.00	2	47.50/54.50	3	51.32	1	57.00	1
61.00	1	54.50/59.50	3	47.50	1	51.13	1	57.00 / 63.50	3
65.50	2	55.00	1	47.50	1	51.18	1	57.00	1
64.50/61.00	3	55.00	1	47.50	1	51.04	1	57.00 / 63.50	3
61.00	1	55.00	1	47.50	1	51.34	1	63.50 / 57.00	3
61.00	1	60.00	2	47.50	1	51.21	1	57.50	1
65.00/61.00	3	60.00	2	47.50/55.00	3	51.21	1	57.50	1
60.50	1	55.00/59.50	3	47.50	1	51.13/58.32	3	57.00	1
65.00/61.00	3	54.50	1	47.50	1	51.22	1	57.00 / 63.00	3
65.00/60.50	3	60.00	2	47.50/42.00	3	51.38	1	57.00 / 63.00	3
60.50	1	60.00	2	47.50/54.50	3	51.26	1	57.00 / 63.00	3
61.00	1	55.00	1	47.50	1	51.23	1	57.00 / 63.00	3
61.00	1	55.00	1	47.50	1	51.24	1	57.00 / 63.00	3
61.00	1	55.00	1	47.50/54.50	3	51.22	1	57.00	1
61.00	1	60.00	2	54.50	2	51.18/58.33	3	57.00 / 63.00	3
60.50	1	60.00	2	47.50/54.50	3	51.2	1	63.00 / 57.00	3
60.50	1	55.00	1	54.50/47.50	3	51.24	1	63.00	2
61.00	1	60.00	2	47.50	1	51.19	1	57.00 / 63.00	3
61.00	1	55.00	1	47.50/55.00	3	51.30/58.48	3	57.00 / 63.00	3
61.00	1	55.00/59.50	3	47.50/54.50	3	51.21	1	57.00 / 63.00	3
65.00/60.50	3	60.00	2	47.50	1	51.33	1	57.00 / 63.00	3
60.50	1	55.00/59.50	3	54.50/47.50	3	51.25	1	57.00 / 63.00	3
65.00/60.50	3	54.50	1	47.50	1	51.31	1	57.00 / 63.00	3
60.50	1	60.00	2	47.50	1	51.24	1	57.00	1
65.00/61.00	3	60.00	2	47.50	1	51.23	1	57.00	1
61.00	1	55.00	1	47.50/54.50	3	51.31	1	63.00 / 57.00	3
61.00/65.00	3	54.50	1	47.50	1	51.26/58.45	3	57.00 / 63.00	3
61.00	1	55.00	1	47.50/54.50	3	51.35	1	57.00 / 63.00	3
60.50	1	59.50/55.00	3	47.50	1	51.32	1	63.00	2

9. FORMLAR

Araştırmanın Adı : Peri-implantitisli Bireylerde Genetik Yatkınlıkta, Hastalıkta Etkin Rol Oynayan Enflamatuvar Mediyatörlerinin, Olası Gen Polimorfizmlerinin Etkilerinin İncelenmesi

GENETİK ÇALIŞMALAR İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (FORM 5)

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

Dental implantların sağ kalımını etkileyen hastalıkların genetik (kalıtsal) nedenlerini bulmak üzere yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi “ Peri-implantitisli Bireylerde Genetik Yatkınlığın, Hastalıkta Etkin Rol Oynayan Enflamatuvar Mediyatörlerinin, Olası Gen Polimorfizmlerinin İncelenmesi” dir.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Araştırmaya davet edilmenizin nedeni sizde peri-implantitis/periodontitis şikayetinin bulunması/ tanısının konulmuş olmasıdır. İstanbul Üniversitesi Periodontoloji Anabilim Dalı bu hastalığın nedenlerini ortaya çıkaracak bir araştırma gerçekleştirecektir. Kendinizde bir şikayet olmasa bile katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir. Araştırmaya katılacak gönüllü sayısı 200 (iki yüz) dür.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Dt. Melis Soytürk veya onun görevlendireceği bir hekim tarafından genel muayeneniz ve ağız içi muayeneniz yapılacak ve bulgular kaydedilecektir. Bu kayıtlar ileride tekrar incelenerek doğru tanı konulmasına yardımcı olacaktır. Bu kayıtlar kimliğiniz belirtilmeden tıp öğrencilerinin eğitiminde veya bilimsel nitelikte yayınlarda kullanılabilir. Bu amaçların dışında bu kayıtlar kullanılmayacak ve başkalarına verilmeyecektir.

Bu çalışmayı yapabilmek için 5 (1 tüp) ml. kadar tükürük almamız gerekmektedir. Bu tükürükten genetik materyal, DNA elde edilecektir. Bu aşamada başarısız olduğunda bir kez daha tükürük vermeniz istenebilir. *(Tükürük alınmadığı durumlarda biyolojik örneğin bulunabileceği, yanak içinden alınan az bir miktarda sürüntü, tek bir tel saç, idrar gibi örnekler almamız gerekebilir. Eğer size ya da çocuğunuza bu hastalığın düzeltilmesine yönelik cerrahi bir girişim uygulanacaksa bu işlem sırasında zaten çıkarılacak olan doku bu araştırma açısından da incelenebilir.)*

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Tükürük alınması sırasında oluşabilecek riskler: Tükürük alma işlemi ile ilgili tanımlanmış herhangi bir risk bulunmamaktadır. Olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızdan alınacaktır. *(Yine az bir ihtimalle yanak içinden aldığımız sürüntü sonrası enfeksiyon gözlenebilir.)*

Yapılacak genetik testin getirebileceği olası riskler: Genetik bilginin kullanılmasına bağlı olarak sosyal, ekonomik ve psikolojik sorunlar ortaya çıkabilir. Size ait genetik bilginin gizli kalacağına dair elimizden geleni yapacağız. Ancak hemen belirtmemiz gerekir ki; yaptığımız testler sizin veya ailenizin bir ferdinin ileriki bir zamanda bu genetik hastalıktan etkilenebileceğini ortaya çıkarabilir. Bu bilginin kötü yönde kullanılması sizi ekonomik ve sosyal yönden etkileyebileceği gibi, böyle bir hastalığa sahip olduğunuzu öğrenmeniz sizi psikolojik yönden de etkileyebilir. Sizin anormal bir gen taşıdığınızı saptadığımızda bulgularımızı herhangi bir ücret talep etmeden size bildireceğiz. Ancak böylesi bir bilgiyi öğrenmeyi reddetmek her zaman hakkınızdır. Yine hemen belirtmeliyiz ki; bu bilgiyi sizin dışınızda birisi ile paylaşmamız sadece sizin izninizle olacaktır. Genetik testlerin önemli bir riski de bu testler sonucunda anne ya da babanın biyolojik kimliğinin de saptanmasıdır. Bu durumlarda gizlilik ilkesine bağlı kalınacaktır.

Tarih/ Versiyon:

Tıbbi Araştırmalar İçin Genetik Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	Belge Kodu	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
			1/3

Araştırmanın Adı : Peri-implantitisli Bireylerde Genetik Yatkınlıkta, Hastalıkta Etkin Rol Oynayan Enflamatuvar Mediyatörlerinin, Olası Gen Polimorfizmlerinin Etkilerinin İncelenmesi

Yukarıda sayılanlar böylesi bir analizde yaşanabilecek potansiyel risklerdir. Ancak bunlardan en az oranda zarar görmenizi sağlamak için elimizden geleni yapacağız. Çalışmanın devamı sırasında ortaya çıkabilecek sorun ve riskler katılımcının/hastanın kendisine ya da ebeveyni/sorumlusuna iletilecektir.

Yapılacak genetik testin getireceği olası yararlar: Böyle bir analiz ilgili genetik hastalığın nedeninin öğrenilmesinde yararlı olacaktır. Şu anda bu çalışmanın hemen size veya çocuğunuza bir fayda olarak dönüp dönmeyeceğini bilmiyoruz. Ancak ilgili hastalığın temelinde yatan nedenlerin öğrenilmesi ileride ilgili hastalıktan etkilenmiş bireylere fayda sağlayacaktır.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz. Eğer örneğinizin imha edilmesine karar vererseniz, bu isteğinizden önce üretilmiş her türlü veri ve yapılmış analiz ortadan kaldırılmayacak ama daha fazla analiz yapılmayacaktır. Aksi halde, saklama süresinin sonunda örneğin imha edilmesinden destekleyici/araştırmacı sorumludur.

Tükürük Örneklerinin Saklanması

Sizden alınan örneklerin kullanımı bu olur formunda tanımlanan araştırma ile sınırlı olacaktır. Eğer bu örnekleri bu olur formunda tanımlanmayan başka test/amaçlar için kullanmak istersek, önce Etik Kurul'a onay verilmesi için başvurulacaktır. Eğer yeni çalışma onaylanacak olursa sizden başka bir bilgilendirilmiş olur formu imzalamanız istenecektir.

Veya

Bu bilimsel araştırma sırasında alınan tükürük örneklerinin tamamı kullanılmayıp bir bölümü benzeri araştırmalarda kullanılmak üzere saklanabilir. Lütfen aşağıdaki 2 cümleyi okuyarak uygun olanını işaretleyiniz:

() Tükürük ve DNA örneklerinin sadece bu çalışmayla ilgili olarak kullanılmasını istiyorum. Çalışma bitiminde kalan örneklerin uygun şekilde yok edilmesini istiyorum.

() Tükürük ve DNA örnekleri bu çalışmada kullanıldığı gibi gelecekteki hastalığımla ilgili diğer bilimsel çalışmalarda kullanılabilir. Ancak kalan örneklerimin hastalığım dışındaki başka bir araştırmada kullanılmasını uygun bulmuyorum.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dt. Melis Soytürk tarafından İstanbul Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağını bilincindeyim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Tarih/ Versiyon:

Tıbbi Araştırmalar İçin Genetik Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	Belge Kodu	Rev. Tarihi / No.suz.	Sayfa
			2/3

Araştırmanın Adı : Peri-implantitisli Bireylerde Genetik Yatkınlıkta, Hastalıkta Etkin Rol Oynayan Enflamatuvar Mediyatörlerinin, Olası Gen Polimorfizmlerinin Etkilerinin İncelenmesi

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dt. Melis Soytürk'ü 0530 762 70 85 numarasından ya da İ.Ü.D.H.K Periodontoloji Anabilim Dalı telefon numarası 0212 4142020 (30254) 'ten arayabileceğimi ya da bizzat bu adreste yüz yüze görüşebileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

ARAŞTIRMA EKİBİNDE YER ALAN VE YETKİN BİR ARAŞTIRMACININ		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		

GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIK		İMZASI
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		

Tarih/ Versiyon:

Tıbbi Araştırmalar İçin Genetik Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	Belge Kodu	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
			3/3

10. ETİK KURUL KARARI

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Peri-implantitisli Bireylerde Genetik Yatkınlıkta, Hastalıkta Etkin Rol Oynayan Enflamatuvar Mediyatörlerinin, Olası Gen Polimorfizmlerinin Etkilerinin İncelenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2017/8

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	27.02.2017	2017/8-Rev-2	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	10.02.2017	2017/8	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SİGORTA	☐				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	X				
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	X				
	İLAN	☐				
	YILLIK BİLDİRİM	☐				
	SONUÇ RAPORU	☐				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐				
KARAR BİLGİLERİ	DİĞER:	X	Anabilim Dalı Başkanlığından Üst yazı ve Akademik Kurul Kararı, BAP yazısı, Genetik Çalışmalar için Hasta onam formu, Gönüllü Bilgilendirme formu, İzin yazısı, Başvuru formu, Literatür örneği, taahhütname, özgeçmiş, cd			
	Karar No:161	Tarih: 02.03.2017				
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanmaya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.					

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Faruk Haznedaroğlu

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Faruk Haznedaroğlu	Endodonti	I.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi(BAŞKAN)	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Gamze Aren	Pedodonti	I.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi(BAŞKAN Y.)	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Levent Ertuğrul	Fizyoloji	I.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Mustafa Demirci	Restoratif Diş Tedavisi	I.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Ilknur Özcan	Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi	I.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Funda Yalçın	Periodontoloji	I.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Nil Cura	Ortodonti	I.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Fatma Gülbahar Işık	Protetik Diş Tedavisi	I.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Yusuf Emes	Ağız, Diş-Çene Hastalıkları Cerrahisi	I.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

Prof. Dr. Faruk Haznedaroğlu

İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.



11. İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

PERİ-İMLANTİTİSLİ BİREYLERDE GENETİK YATKINLIKTAKİ, HASTALIKTA ETKİN ROL OYNAYAN ENFLAMATUAR MEDİYATÖRLERİNİN, OLASI GEN POLİMORFİZMLERİNİN ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

ORJİNALLIK RAPORU

% 4	% 3	% 2	% 2
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	% 1
2	bektastepe.kilis.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
3	www.jove.com İnternet Kaynağı	<% 1
4	acikerisim.selcuk.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
5	"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2015 Yayın	<% 1
6	www.menemeninsesi.com.tr İnternet Kaynağı	<% 1
7	Submitted to Üsküdar Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1

12. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Melis	Soyadı	Soytürk
Doğ.Yeri	İstanbul	Doğ.Tar.	12/07/1987
Uyruğu	T.C.	TC Kim No	13487468966
Email	melissoyturk@gmail.com	Tel	05307627085

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora	İstanbul Üniversitesi Periodontoloji Ana Bilim Dalı	2019
Yük.Lis.	Yeditepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2012
Lisans	Yeditepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2012
Lise	V.K.V. Koç Özel Lisesi	2006

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Dişhekimisi	Cosmodent Ağız ve Diş Sağlığı Kliniği	2012-2014
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	Çok İyi	Çok İyi	Çok İyi	85	

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı	78		
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Word, Excel, Keynote, Powerpoint	İyi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

Özel İlgi Alanları (Hobileri):

Yelken yapmak, Yemek kurslarına katılmak, Pilates yapmak