

MERT TÜRKMEN

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĖ. BİL. ENST.

DOKTORA TEZİ

İSTANBUL-2022



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

(DOKTORA TEZİ)

**PERİODONTİTİS VE PERİİMLANTİTİS HASTALIK
RİSKİNE SAHİP BİREYLERDE ROL ALAN
ENFLAMATUVAR MOLEKÜLLERİN GEN
POLİMORFİZMLERİNİN İNCELENMESİ**

MERT TÜRKMEN

**DANIŞMAN
PROF. DR. HALİL ERHAN FIRATLI**

**PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI
PERİODONTOLOJİ DOKTORA PROGRAMI**

İSTANBUL-2022

İTHAF

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 Doç. Dr. Duygu YAMAN ve Dr. Öğr. Üyesi Mustafa YILMAZ'a,

Laboratuvar çalışmalarında yardımcı olan Prof. Dr. Uğur ÖZBEK'e ve Doç. Dr. Kanay YARARBAŞ'a,

Doktora eğitimim sırasında kendilerinden çok değerli bilgiler öğrendiğim anabilim dalımızın öğretim üyeleri Prof. Dr. Serdar ÇİNTAN'a, Prof. Dr. Gülden IŞIK'a, Prof. Dr. Korkud DEMİREL'e, Prof. Dr. Funda YALÇIN'a, Doç. Dr. Ali ÇEKİCİ'ye, Doç. Dr. Ülkü BAŞER'e, Doç. Dr. Emine ÇİFTÇİBAŞI'na,

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

Doktora sürecinde birlikte çalışmaktan her zaman çok keyif aldığım Dr. Gökhan KASNAK'a, Dr. Fatma ÖNER, Dr. Burak İSKEFLİ, Dr. Melis SOYTÜRK, Dr. Yiğit BİREN'e, Dt. Sinan KARGI, Dr. Birke KOCA, Dr. Merve BİÇER, Dt. Deniz ÇAĞLAR, Dt. Yiğit FIRATLI, ve Dt. Cemresu TABAR'a

Her zaman bana destek olduklarından emin olduğum, bir an bile eksikliklerini hissetmediğim sevgili ailem; babam Şafak TÜRKMEN ve annem Sevda TÜRKMEN'e,

Daima yanımda olan ve daimi dert ortağım olan sevgili abim Tan TÜRKMEN'e,

Sonsuz Teşekkürler...

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No:33951

İÇİNDEKİLER

İTHAF.....	İİ
TEŞEKKÜR.....	İİİ
İÇİNDEKİLER	İV
TABLolar LİSTESİ.....	VI
ŞEKİLLER LİSTESİ	Vİİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	Vİİİ
ÖZET	X
ABSTRACT.....	Xİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. PERİODONTAL HASTALIKLAR.....	3
2.1.1. Periodontal Hastalıkların Sınıflaması	4
2.1.1.1. 1999 Periodontal Hastalık Sınıflaması.....	4
2.1.1.1.1. Kronik Periodontitis	4
2.1.1.1.2. Agresif Periodontitis	5
2.1.1.2. 2017 Periodontal Hastalık Sınıflaması.....	5
2.1.1.2.1. Periodontitis	7
2.1.1.2.2. Peri-İmplanter Doku Hastalıkları.....	8
2.2. PERİODONTAL HASTALIKLARIN ETYOLOJİSİ VE PATOGENEZİ.....	9
2.3. PERİ-İMLANTER HASTALIKLARIN ETYOLOJİSİ	11
2.4. GENETİK	13
2.4.1. Genetik Hastalıkların Sınıflaması	13
2.4.2. Mutasyon ve Polimorfizmler	14
2.4.2.1. Tek Nükleotid Polimorfizmleri	14
2.4.3. Tek Gen Polimorfizmleri Ve Periodontal Hastalıklar.....	15
2.5. PERİODONTAL DOKULARIN YIKIMINDA GÖRÜLEN BİYOBELİRTEÇLER	15
2.5.1. Interlökin-8 (IL-8).....	16
2.5.2. Fc Gamma RIIA ve Fc Gamma RIİIA.....	17
2.5.3. fMLP Reseptörü.....	20

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
4. BULGULAR.....	29
4.1. IL – 8 [A-251T] rs4073.....	29
4.2. FcγRIIa rs1801274.....	31
4.3. FcγRIIIa rs396991	33
4.4. fMLP Reseptörü (FPR1) rs2070745	35
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇLAR.....	41
KAYNAKLAR	42
HAM VERİLER	54
IL – 8 [A-251T] rs4073.....	54
FcγRIIa rs1801274.....	63
FcγRIIIa rs396991	72
fMLP Reseptörü (FPR1) rs2070745	81
FORMLAR	91
PATENT HAKKI İZNİ	92
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	93

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: Periodontal hastalıkları etkileyen faktörler

Tablo 2: 2017 periodontal hastalık sınıflaması – periodontitis evreleri

Tablo 3: 2017 periodontal hastalık sınıflaması – periodontitis aşamaları

Tablo 4: Periodontal sağlık durumu ve bu durumun bozulması sonucu ortaya çıkan enflamasyon tablosunun seyri

Tablo 5: Periodontal hastalıkların epidemiyolojisi

Tablo 6: Fcγ reseptörlerinin salgılandığı hücreler

Tablo 7: Reaksiyon karışımı ve sonucunda izole edilen dna miktarı

Tablo 8: DNA izolasyonu sonrasında elde edilen genetik materyalin polimorfizm değerlendirmesinin yapılması için hazırlanan solüsyon içerikleri

Tablo 9: Lightcycler 480 yazılımı çalışma protokolü

Tablo 10: Peri-implantitis, periodontitis ve sağlıklı bireylerin il-8 [a-251t] rs4073 polimorfizm içindeki dağılımı

Tablo 11: IL – 8 [a-251t] rs4073’e göre; bireylerin peri-implantitis, periodontitis ve sağlıklı bireyler olarak ve alel dağılımına göre grafik üzerinde gösterilmesi

Tablo 12: Peri-implantitis, periodontitis ve sağlıklı bireylerin fcγriia rs180127 polimorfizm içindeki dağılımı

Tablo 13: FcγRIIA [-h131] rs1801274’e göre; bireylerin peri-implantitis, periodontitis ve sağlıklı bireyler olarak ve alel dağılımına göre grafik üzerinde gösterilmesi

Tablo 14: Peri-implantitis, periodontitis ve sağlıklı bireylerin fcγriia rs396991 polimorfizm içindeki dağılımı

Tablo 15: FcγRIIA [-158v] rs396991’e göre; bireylerin peri-implantitis, periodontitis ve sağlıklı bireyler olarak ve alel dağılımına göre grafik üzerinde gösterilmesi

Tablo 16: Peri-implantitis, periodontitis ve sağlıklı bireylerin fmlp reseptörü (fpr1) rs2070745 polimorfizm içindeki dağılımı

Tablo 17: fMLP reseptörü (fpr1) rs2070745’e göre; bireylerin peri-implantitis, periodontitis ve sağlıklı bireyler olarak ve alel dağılımına göre grafik üzerinde gösterilmesi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Periodontal dokular

Şekil 2: Periodontal dokularda periodontitis tablosunun ilerlemesi

Şekil 3: Periodontal ve peri-implanter dokular

Şekil 4: Akut iltihapsal faz esnasında periodontal dokularda gözlemlenen biyobelirteçler

Şekil 5: Fc γ reseptörlerinin hücre duvarı üzerindeki yapıları

Şekil 6: fMLP reseptörünün hücre içi iletişim yolağı ve hücre duvarındaki yapısı

Şekil 7: Qiagen Qiacube Connect

Şekil 8: IL-8 [A-251T] rs4073 gen dağılımına göre melting curve eğrileri

Şekil 9: Fc γ RIIA rs1801274 gen dağılımına göre melting curve eğrileri

Şekil 10: Fc γ RIIIA rs396991 gen dağılımına göre melting curve eğrileri

Şekil 11: fMLP Reseptörü (FPR1) rs2070745 gen dağılımına göre melting curve eğrileri

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

IL: Interlökin
fMLP: N-formyl-L-methionyl-L-leucyl-phenylalanine
FcγR: Fc gamma reseptörü
PGE2: Prostaglandin E2
PDGF: Platelet kaynaklı büyüme faktörü
TNF-α: Tümör nekrozis faktör
RANKL: Reseptör aktivatör nükleer faktor kappa-B ligand
OPG: Osteoprotegrin
TNP: Tek nükleotid polimorfizmi
FPR: Formil peptit reseptörü
Ig: Immünglobulin
IFNγ: İnterferon gamma
G-csf: Granülosit koloni stimüle edici faktör
NK hücreleri: Doğal öldürücü hücreleri
g/d T hücreleri: Gamma delta T hücreleri
V: Valin
F: Fenilalanin
H: Histidine
R: Arginine
PIP2: Fosfolipit, fosfatidilinositol (4,5)- bifosfat
IP3: Inositol (1,4,5)- trisfosfat
DAG: Diasil gliserol
RAS: Rat sarcoma gene
RAF: Rapidly accelerated fibrosarcoma gene
MAP: Mitojenle aktiveleştirilen protein
NAD: Nikotinamid adenin dinükleotit
PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu
DNA: Deoksiribonükleik asit

Pi: Peri-implantitis

Pt: Periodontitis

S: Sağlıklı



ÖZET

Türkmen, M. (2022). Periodontitis ve Peri-implantitis Hastalık Riskine Sahip Bireylerde Rol Alan Enflamatuvar Moleküllerin Gen Polimorfizmlerinin İncelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Periodontoloji AD. Doktora Tezi. İstanbul.

Pek çok hastalıkta görüldüğü gibi, genetik yatkınlık faktörleri periodontitis ve peri-implantitisin ilerlemesini etkiler. Çalışmamızda, Türk popülasyonunda, periodontitis ve peri-implantitis oluşumunu destekleyecek bir genetik yatkınlığın olup olmadığını incelemektedir.

Tek nükleotid polimorfizmleri (TNP) değerlendirmek üzere nötrofillerin kemotaksisinde rol oynayan IL-8 ve fMLP reseptörü (FPR1) ile antijen-antikor komplekslerinde ve fagositozda rol oynayan FcγRIIA ve FcγRIIIA reseptörleri seçilmiştir. Çalışma grupları sigara içmeyen Türk popülasyonundan seçilmiş olup, periodontitisli otuz iki hasta, peri-implantitisli otuz üç hasta ve sağlıklı otuz üç birey şeklinde dağılım göstermektedir. Çalışmamıza on sekiz ile altmış yaş arasında toplamda doksan sekiz birey katılmıştır. Katılımcılardan toplanan tükürük örnekleri DNA izolasyonu için kullanılmıştır. Çalışmanın bu alt gruplarında genotipe özgü polimeraz zincir reaksiyonları ile TNP'ler belirlendi.

IL-8 A-251T, FcγRIIa -H131 ve FcγRIIIa -V158 polimorfizmi değerlendirildiğinde periodontitis, peri-implantitis ve sağlıklı gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak çalışmamızda, fMLP Reseptör (FPR1) gen polimorfizminin, periodontitis veya peri-implantitis açısından daha yüksek risk altındaki bireylerde anlamlı bir fark yarattığını gözlemlemiştir.

İstatistiksel analiz sonucunda, G genotipine sahip bireylerin periodontitis riskinin daha yüksek olduğunu, G/C genotipine sahip bireylerin ise peri-implantitis riskinin daha yüksek olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Periodontitis, Peri-implantitis, Polimorfizm, IL-8, fMLP reseptörü, FcγRIIA, FcγRIIIA

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 33951

ABSTRACT

Turkmen, M. (2022). The Study of Genetic Polymorphism, of Inflammatory Molecules in Patients Who Have the Risk of Periodontitis and Peri-Implantitis. İstanbul University, Institute of Health Science, Periodontology Department. PhD Thesis. İstanbul.

As observed in many diseases, genetic predisposition factors also affect the progress of periodontitis and peri-implantitis. This study examines if there is any solid genetic predisposition causing periodontitis and peri-implantitis formation in Turkish patients.

In order to evaluate single nucleotide polymorphism (SNP), IL-8 and fMLP, playing a role in the chemotaxis of neutrophils, and FcγRIIA and FcγRIIIA receptors, playing a role in the antigen-antibody complexes and phagocytosis, were selected. Thirty-two Turkish non-smoking patients with periodontitis, thirty-three Turkish non-smoking patients with peri-implantitis and thirty-three Turkish non-smoking healthy patients were selected. In total 98 adults participated in our study. Collected saliva samples from the participants were used for DNA isolation. SNPs were determined in these subgroups of the study by means of genotype-specific polymerase chain reactions.

When IL-8 A-251T, FcγRIIa -H131 and FcγRIIIa -V158 polymorphism were evaluated, no significant difference was found between periodontitis, peri-implantitis and healthy groups. However, this study observed that fMLP Receptor (FPR1) gene polymorphism creates a significant difference in individuals at higher risk of periodontitis or peri-implantitis.

Statistical analyses show that individuals with the G genotype have a higher risk of periodontitis, while individuals with G / C genotype have higher risk of peri-implantitis.

Keywords: Periodontitis, Peri-implantitis, Polymorphism, IL-8, fMLP receptor, FcγRIIA, FcγRIIIA

The present work was supported by the Scientific Research Projects Committee of İstanbul University. Project No. 33951

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Periodontal dokular, diş ve diş çevresi dokuların birbirleri ile etkileşim halinde olduğu yapıların bütünü olarak adlandırılır. Bu dokular içerisinde; diş kök yüzeyini kaplayan sement dokusu, dişin kökünün içinde yer aldığı alveol kemiği, sement dokusu ile alveol kemiği arasındaki bağlantıyı kuran periodontal ligaman ve bu dokuları kuronalde örten dişeti sayılır.¹

Periodontal hastalık kavramı anatomik olarak bu yapılardan bir veya daha fazlasının etkilendiği durumları içermektedir. Bu durum birden fazla etkenin bir arada bulunması sonucu ortaya çıkar. Bu hastalıkların tanımlanması, tedavi edilmesi ve izleme sürecinin belirlenebilmesi için, periodontal hastalıkların etyopatogenezinin anlaşılabilmesi için, ortak bir dilde konuşulmasını sağlamak için, ortak bir sınıflamaya sahip olunması gerekmektedir. Var olan sınıflama hastalığın tanı, tedavi ve izlenme süreçlerini güncellemek amacı ile yenilenmiştir.²

Periodontal hastalıkların patogenezi incelendiğinde homeostatik dengeyi içeren dinamik bir süreç olduğu görülmektedir. Çevresel ve genetik etkenler, mikrobiyal biyofilmi, metabolizmayı ve konak yanıtını etkileyerek hastalık tablosunu ortaya çıkarır. Bu süreç içerisinde yer alan biyobelirteçler patogenez sürecini etkilemekte ve yönetmektedir.

2017 sınıflaması ile periodontal hastalıkların yanı sıra peri implanter hastalıklar da sınıflama içerisinde yer almıştır. Yeni sınıflama içerisinde peri-implanter sağlıklı durum, peri-implanter mukozitis ve peri-implantitis üzerinde durulmuştur. Peri-implanter sağlıklı durum klinik ve histolojik olarak dokularda iltihaba bağlı herhangi bir belirti görülmemesidir.^{3,4} Peri-implanter mukozitis, implant çevresi dokularda klinik olarak iltihap belirtilerinin gözlemlendiği bir süreci tanımlamaktadır.⁵ Hastalığa neden olan etkenler ortadan kaldırıldığında peri-implanter sağlığa geri dönebilen bu klinik tablo tedavi edilmediğinde peri-implantitise dönüşmektedir. Peri-implantitisin ortaya çıkması ile peri-implanter dokularda kayıp ve peri-implanter mukozada enflamasyon belirtileri görülür.⁶

Periodontal hastalıkların ağız ortamında başlaması ve ilerlemesi süresince patojen bakteriler tarafından tetiklenen enflamasyonda rol oynayan biyobelirteçlerin

normal düzeylerinde değişmeler gözlemlenir. Enflamasyon sürecinde pro- ve anti-enflamatuvar sitokinlerin artması ile bireyden bireye farklı olan konak savunma yanıtı oluşur. Farklı genotipe sahip bireylerde konak yanıtının aşırı veya zayıf olması olasıdır.⁷ Periodontal hastalıklarla ilgili çalışmalarda periodontal hastalıkların genetik yatkınlık ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir. İkiz çalışmalarında ve genetik hastalıklı bireylerde yapılan çalışmalarda bu durum görülmüştür.^{8,9} Genetik özelliklerin ve özellikle gen polimorfizmlerinin plak birikimini takiben oluşan konak yanıtı ve enflamasyon sürecini etkilediğı çalışmalar ile ortaya konulmuştur. Konak yanıtı esnasında ortama salınan sitokinlerden sorumlu genlerin ekspresyonundaki değişiklikler dişeti iltihabının başlangıcında¹⁰ ve çözülmesinde önemli bir rol oynar.¹¹⁻¹⁴ Şiddetli dişeti iltihabı olan vakalar üzerinde yapılan geniş kapsamlı genom çalışmaları, dişeti iltihabı ile genetik varyasyonlar arasındaki ilişkiyi göstermekte¹⁵ hastalığın seyrini genetik polimorfizmler etkileyebilmektedir.¹⁶

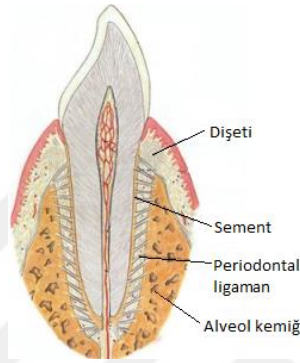
Sitokin ve reseptörlerin polimorfizmlerinin bilinmesi periodontal ve peri-implanter hastalıkların patogenezinin anlaşılmasına katkı sağlar. Bu sitokinler içerisinde interlökin-8 (IL-8), pro enflamatuvar sitokin olarak enflamasyon bölgesindeki dengenin sağlanmasında görev alır. Bakteri kaynaklı bir kemoatraktan olan N-formyl-L-methionyl-L-leucyl-phenylalanine (fMLP) insan vücudundaki G protein kaynaklı reseptörler tarafından yakalanmaktadır.^{17,18} Fc Gamma Reseptörü II a (FcγRIIA) ve Fc Gamma Reseptörü III a (FcγRIIIA) nötrofillerin ve makrofajların yüzeyinde bulunur, enfeksiyon bölgesinde antijen-antikor kompleksini yakalamakta etkin rol oynar.

Konak savunma yanıtı ortamda bulunan bağışık sistem hücreleri ve moleküllerin etkisi ile belirlenir. Bu çalışmanın amacı, periodontitisli, peri-implantitisli ve sağlıklı bireylerde nötrofillerin kemotaksis ve fagositoz fonksiyonlarında önemli rol oynayan IL-8, fMLP reseptörü, FcγRIIA ve FcγRIIIA’da görülebilen tek gen polimorfizmlerini incelemektir. Bu çalışma sonunda periodontal ve peri-implanter hastalıkların benzerlik ve farklılıkları ortaya konacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

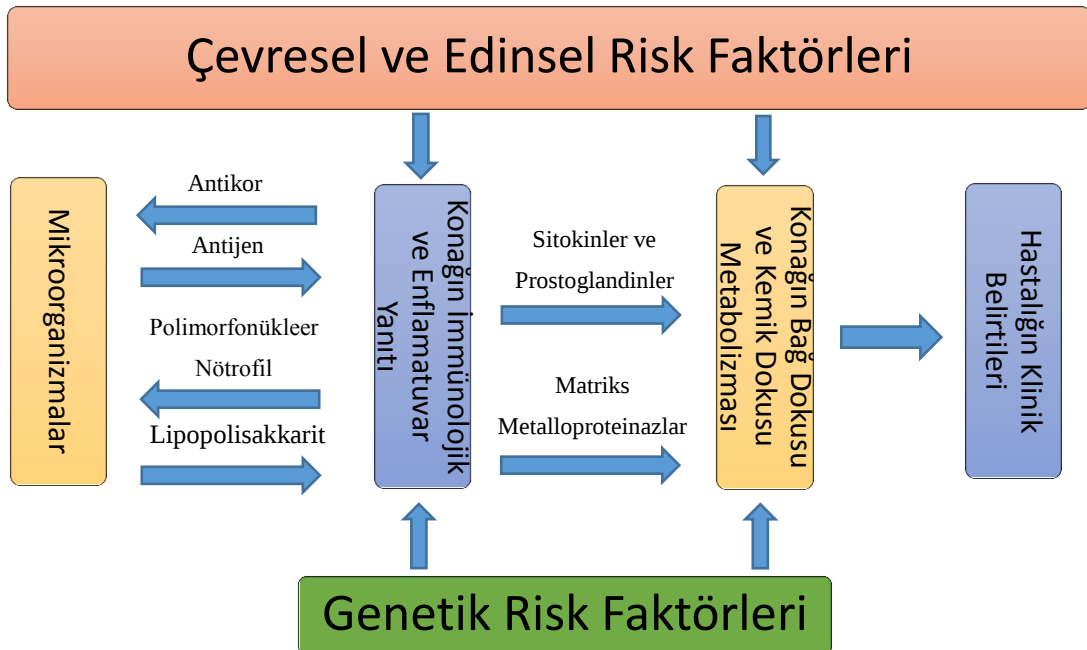
2.1. PERİODONTAL HASTALIKLAR

Periodontal hastalık kavramı; dişeti, periodontal ligaman, alveol kemiği ve kök yüzeyini kaplayan sementi içeren kronik ya da akut enflamatuvar durumlar olarak tanımlanmaktadır.¹⁹ (Şekil 1)



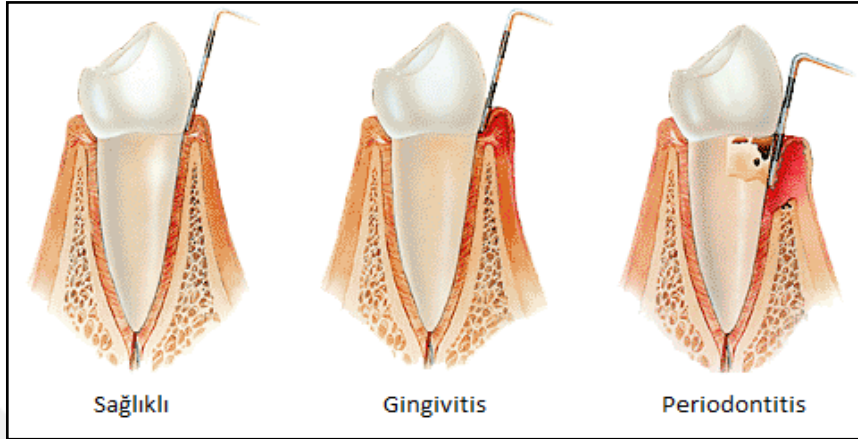
Şekil 1: Periodontal Dokular

Periodontal hastalıklar multifaktöriyel hastalıklardır. Periodontal hastalıklar, mikroorganizmaların önemli bir rol oynadığı, genetik ve çevresel faktörlerin yönlendirdiği, konak yanıtın belirleyici olduğu bir klinik tabloyu içerir.²⁰ (Tablo 1)



Tablo 1: Periodontal Hastalıkları Etkileyen Faktörler²⁰

Periodontal hastalıklar mikrobiyal biyofilme karşı dişetin konak yanıtının önemli rol oynadığı gingivitis ile başlar. Tedavi edilmeyen veya konağın sınırlandıramadığı gingivitis, periodontal dokularda yıkıma yol açarak periodontitise dönüşmektedir.¹⁹ (Şekil 2)



Şekil 2: Periodontal Dokularda Periodontitis Tablosunun İlerlemesi

2.1.1. Periodontal Hastalıkların Sınıflaması

2.1.1.1. 1999 Periodontal Hastalık Sınıflaması

1999 yılında yapılan yeni sınıflama doğrultusunda periodontal hastalıklara ait sınıflama içerisinde dişeti hastalıkları, periodontitis, nekrotizan periodontal hastalıklar, periodontal dokularda kayıpların gözlemlendiği durumlar, periodontitis ile ilgili endodontik lezyonlar, gelişimsel veya edinsel deformiteler ve durumlar olarak ana başlıklara ayırabiliriz.²¹

2.1.1.1.1. Kronik Periodontitis

Kronik periodontitis, periodontitisler arasında en sık gözlemlenen formudur. Genellikle erişkin bireylerde gözlemlenen kronik periodontitis çocuk bireylerde de gözlemlenebilmektedir. Lokal iritan faktörlerin etkisi ile periodontal dokularda yıkım ile karakterize olan kronik periodontitis, yavaş ilerleyen bir yapıya sahiptir. Yavaş ilerleyen periyotları takip eden hızlı yıkım periyotları da olabilmektedir. Subgingival diştışı sadece dişeti hastalıklarına göre kronik periodontitiste daha fazla gözlemlenir.

Mikrobiyal yükün artışına bağlı olarak hastalığın şiddeti artış göstermektedir. Kronik periodontitise genellikle diyabetes mellitus gibi sistemik hastalıklar, sigara tüketimi, duygusal stres gibi çevresel faktörler, lokal iritan faktörler eşlik eder. Kronik periodontitis içerdiği diş sayısına göre ve yıkım miktarına göre gruplara ayrılır;

Lokelize form: %30'dan daha az bölge katılımının olması

Generalize form: % 30'dan daha fazla bölge katılımının olması

Hafif: 1-2 mm klinik ataşman kaybı

Orta: 3-4 mm klinik ataşman kaybı

Şiddetli: 5 mm ve üzeri klinik ataşman kaybı

2.1.1.1.2. Agresif Periodontitis

Agresif periodontitisi kronik periodontitisten ayıran karakteristik özelliklerine bakıldığında; hızlı ilerleyen ataşman kaybı ve kemik yıkımı gözlemlenmektedir. Hastalar genellikle sistemik olarak sağlıklı bireylerdir. Genetik yatkınlık söz konusu olup, lokal iritan faktör ve mikrobiyal birikmeden bağımsız olarak şiddeti değişmektedir. Fagositoz aktivasyonunda anormallikler gözlemlenen agresif periodontitiste prostoglandin E₂ ve interlökin-1 β üretiminden sorumlu makrofajlarda artış gözlemlenmiştir.

2.1.1.2. 2017 Periodontal Hastalık Sınıflaması

1999 yılından sonra geçen yaklaşık 20 senelik süreç içerisinde yapılan çalışmalar ışığında 2017 yılında yapılan çalıştayda yeni bir sınıflama oluşturulmuştur. Bu sınıflama doğrultusunda da periodontitis sınıflaması değiştirilmiş, sınıflama içerisine peri-implanter hastalıklar kavramı eklenmiştir.²²

2017 yılında yapılan yeni sınıflama içerisinde periodontitis 3 ana başlık altında toplanmıştır. Bu ana başlıklar; nekrotizan periodontitis, sistemik hastalıklara eşlik eden periodontitis ve son olarak da 1999 sınıflaması içerisinde yer alan agresif ve kronik kavramları kaldırılarak bu başlıklar altında yer alan hastalıklar sadece periodontitis olarak belirlenmiştir.^{23,24,25,26,27,28}

PERİODONTİTİS SINIFLAMASI TABLOSU

- 1- Nekrotizan Periodontal Hastalıklar
 - a. Nekrotizan Gingivitis
 - b. Nekrotizan Periodontitis
 - c. Nekrotizan Stomatitis
- 2- Sistemik Hastalıklara Eşlik Eden Periodontal Hastalıklar
- 3- Periodontitis
 - a. Evre
 - i. Evre I: Başlangıç Periodontitis
 - ii. Evre II: Orta Derece Periodontitis
 - iii. Evre III: Potansiyel Diş Kayıplarının Yaşanabileceği İleri Derece Periodontitis
 - iv. Evre IV: Diş Kayıplarının Eşlik Ettiği İleri Derece Periodontitis
 - b. Bölge ve Dağılımı
Lokelize, Generalize, Molar-Keser Dağılımlı
 - c. Aşama
 - i. Derece A: Yavaş İlerleyen
 - ii. Derece B: Orta Derece İlerleyen
 - iii. Derece C: Hızlı İlerleyen

Daha önceki sınıflamalarda yer almayan peri-implanter dokulara ilişkin bulgular yeni sınıflamada yer bulmuştur.

PERİ-İMLANTER DOKU HASTALIKLARI SINIFLAMASI TABLOSU

- 1- Peri-İmplanter Sağlıklı Durum
- 2- Peri-İmplanter Mukozitis
- 3- Peri-İmplantitis
- 4- Peri-İmplanter Yumuşak ve Sert Doku Eksikliği

2.1.1.2.1. Periodontitis

Yeni sınıflamada Periodontitis, etyolojik farklılıklar gözletilmeksizin o anki durum ve şiddetine göre tek bir başlık altında incelenmiştir.²⁴

Periodontitis Evreleri		Evre I	Evre II	Evre III	Evre IV
Şiddet	Klinik Ataşman Kaybının En Fazla Olduğu İnterdental Bölge	1-2 mm	3-4 mm	≥5 mm	≥5 mm
	Radyolojik Kemik Kaybı	Koronal Üçte Bir (<15%)	Koronal Üçte Bir (15%-33%)	Orta Üçte Birden Apikal Üçte Bire Uzanan	Orta Üçte Birden Apikal Üçte Bire Uzanan
	Diş Kaybı	Periodontitis Sebebiyle Diş Kaybı Yok		Periodontitis Kaynaklı Diş Kaybı ≤4	Periodontitis Kaynaklı Diş Kaybı ≥5
Karmaşıklık	Lokal	Maksimum Sondalanabilir Derinlik ≤4 mm Çoğunlukla Horizontal Kemik Yıkımı	Maksimum Sondalanabilir Derinlik ≤5 mm Çoğunlukla Horizontal Kemik Yıkımı	Evre II'e Ek Olarak; Sondalanabilir Derinlik ≥6 mm Vertikal Kemik Kaybı ≥3 mm Furkasyon Katılımı Sınıf II ve III Ortalama Alveol Kemik Defektleri	Evre III'e Ek Olarak; Tedavi İhtiyacı Daha Kompleks Çiğneme Bozuklukları İkincil Okluzal Travma (Diş Mobiliteleri ≥2) Şiddetli Alveol Kemik Defektleri Okluzal Mesafede Azalma, Dişlerde Yer Değiştirme 20'den Az Diş Kalması
Bölge ve Dağılım	Evre Sınıflamasına Ek Olarak	Her Bir Sınıflama İçin; Lokalize (katılan dişler <30%), Generalize veya Molar/Keser Paterni			

Tablo 2: 2017 Periodontal Hastalık Sınıflaması – Periodontitis Evreleri

Periodontitis Aşaması			Derece A	Derece B	Derece C
Birincil Kriterler	İlerlemeye Direkt Etki	Uzun Süreli Veri (Radyografik Kemik Kaybı veya Klinik Ataşman Kaybı)	5 Yıldan Uzun İzleme Döneminde Kayıp Olmaması	5 Yıldan Uzun İzleme Döneminde <2mm Kayıp	5 Yıldan Uzun İzleme Döneminde $\geq 2\text{mm}$ Kayıp
	İlerlemeye Dolaylı Etki	% Kemik Kaybı/Yaş	<0.25	0.25-1.0	>1.0
		Olgu Fenotipi	Yoğun Biyofilm Birikimi ile Düşük Seviyede Yıkım	Biyofilm Birikimi ile Orantılı Seviyede Yıkım	Biyofilm Tabakası Miktarından Bağımsız Dönemsel Artış Gösteren ve/veya Erken Dönemde Gözlemlenen Yıkım
Modifiye Eden Faktörler	Risk Faktörleri	Sigara Kullanımı	Sigara İçmeyen	Sigara İçen <10 Sigara /Gün	Sigara İçen ≥ 10 Sigara /Gün
		Diyabet	Normoglisemik/ Diyabet Teşhisi Konulmamış	HbA1c <7.0%	HbA1c $\geq 7.0\%$

Tablo 3: 2017 Periodontal Hastalık Sınıflaması – Periodontitis Aşamaları

Periodontitis evreleri belirlenirken klinik ataşman kaybı veya radyolojik kemik kaybı temel alınmaktadır. Periodontitise bağlı diş kayıpları var ise sınıflama evrelerini doğrudan etkilemektedir.

Olası değerlendirme o anki veriler üzerinden yapılır. Dolaylı etki için en çok etkilenen veya alveolar kemik kaybının en çok olduğu diş seçilir.²²

2.1.1.2.2. Peri-İmplanter Doku Hastalıkları

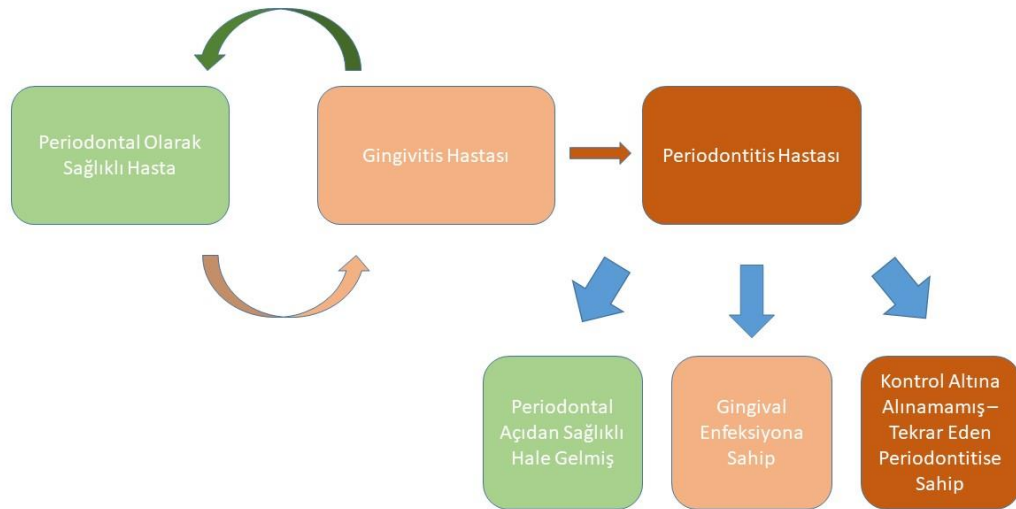
Peri-implanter mukozitis, yumuşak dokuları etkileyen ve tedavi ile geri dönüşlü bir hastalıktır.^{29,30}

Peri-implanter mukozitis tedavi edilmediği takdirde peri-implantitise dönüşmektedir.³¹ Peri-implantitiste enfeksiyon ve enflamasyon kemik dokusunun

yıkımı ile devam eder.^{30,32} Klinik muayene esnasında, implant çevresi yumuşak dokularda enflamasyon belirtisi görülür. Sondalamada kanama, yumuşak dokularda kızarıklık, ödem, şişlik gibi eşlik eden enflamatuvar bulgular ve kemik dokusunda süren yıkım peri-implantitis tanısına yardımcı olmaktadır. Klinik bulgular içerisinde, cep içerisinden gelen iltihap çıkışı zorunlu bir bulgu değildir.^{33,34}

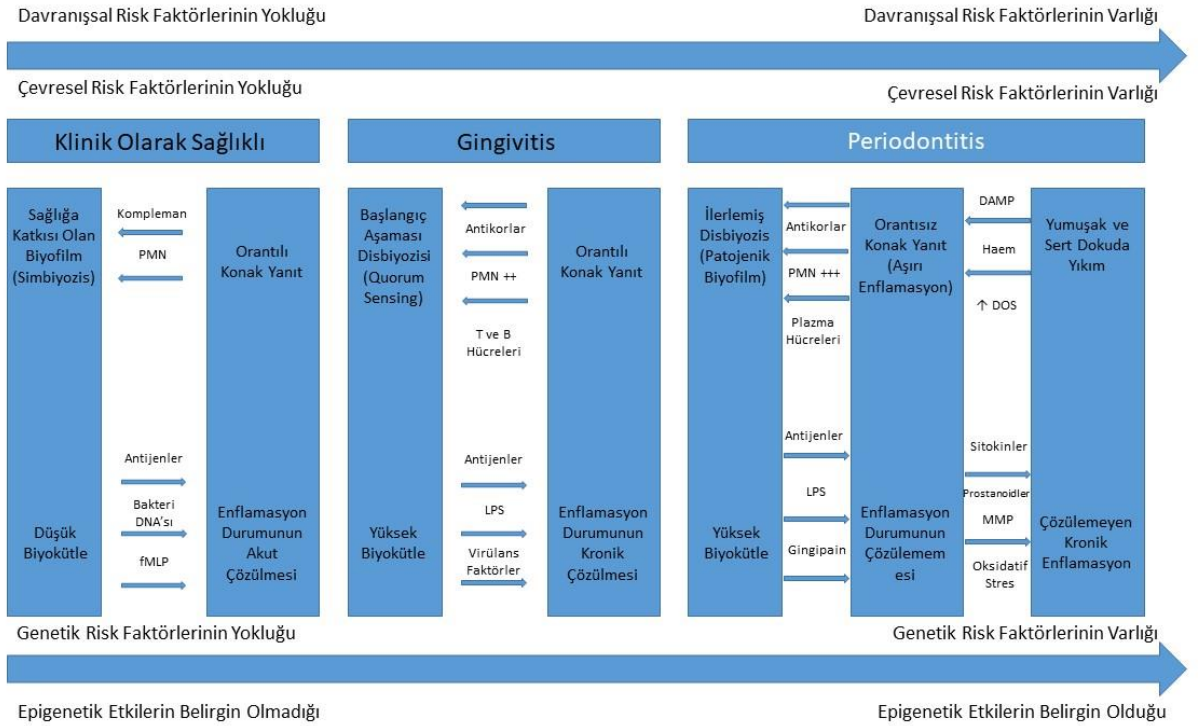
2.2. PERİODONTAL HASTALIKLARIN ETYOLOJİSİ VE PATOGENEZİ

Genel sağlık tanımı gibi periodontal sağlık; hastalık durumunun klinik olarak gözlemlenmediği ya da gingivitis ve periodontitis gibi hastanın sahip olduğu dişeti rahatsızlığının tedavisinin tamamlanarak sağlıklı hale geldiği durum olarak kabul edilmektedir. Bu homeostazın oluşması ve dengesinin bozulmaması bireyin periodontal sağlığının yerinde olduğu anlamına gelir.³⁵



Tablo 4: Periodontal sağlık durumu ve bu durumun bozulması sonucu ortaya çıkan enflamasyon tablosunun seyri³⁶

Periodontal hastalıklar subgingival mikrobiyata, konak yanıtı ve çevresel faktörler arasında gerçekleşen karmaşık bir etkileşim içerir. Bu nedenle periodontal sağlık veya hastalık durumu yalnızca biyofilm ve bakteri plağı düzeyi açısından değil, hastalığa etki eden tüm faktörler bir bütün halinde değerlendirilmelidir.³⁷



Tablo 5: Periodontal hastalıkların epidemiyolojisi

Periodontal sağlığın bozulup, periodonsiyumda yıkımın başladığı süreç biyofilm varlığı ile başlayıp dinamik bir etkileşimin diş ve çevresi dokularda gerçekleşmesi ile devam eder.

Periodontal hastalıklar, mikroorganizmaların konak içerisinde salgıladıkları virülans faktörlerine ve konağın bu etkiye karşı oluşturduğu yanıtı bağlı olarak gelişmektedir.³⁸

Normal süreç içerisinde bireyin konak yanıtı ile mikroorganizmalar arasındaki bu savaşım belli bir denge içerisinde devam eder. Enflamatuvar yanıtın dişeti dokusunun sağlığını korumak üzere sınırlı düzeyde olduğu durumda kollajen ve non-kollajen yapılar bozulmadan bulunmaktadır. Doku içerisinde sayıca daha az makrofaj ve lökosit görülürken çok sayıda plazma hücreleri bulunur. Savunma sistemini oluşturan bu hücrelerin yanı sıra yapısı bozulmamış olan epitelyal doku mekanik bir bariyer oluşturarak mikroorganizmaların ve metabolik ürünlerinin geçmesini engeller. Bağlantı epiteli içerisinde bulunan Langerhans hücreleri, dentritik hücreleri ve epitel hücreleri bu bütünlüğün korunması için bağ dokusundaki hücrelere kemoatraktan kimyasallar salgılar ve gerekli savunma sisteminin bağ dokusu içerisinde hazır bulunmasını sağlamış olur. Bu dengenin bozulması, patojen mikroorganizmaların biyofilm tabakası

içerisinde baskın bir hal alması ve konağın bu duruma karşı verdiği yanıtın değişmesi anlamına gelir.³⁹

2.3. PERİ-İMLANTER HASTALIKLARIN ETYOLOJİSİ

Osseointegrasyon, çevresindeki canlı kemik dokusunun implant ile doğrudan ankiloz oluşturarak yapısal ve fonksiyonel olarak bağlantı içerisinde olmasıdır.^{40,41} Osseointegrasyonun tamamlanmasını izleyerek fonksiyona giren bir implantın çevresindeki yumuşak dokular doğal dişlerle benzerlik ve farklılıklara sahiptir.⁴² Peri-implanter yumuşak dokular, keratinize epitel doku, cep epiteli, bağlantı epiteli ve bağ dokusu şeklinde sıralanmaktadır. İmplant çevresi yumuşak dokuyu oluşturan epitel hücreleri arasında hemidesmosom ve bazal lamina bulunur.⁴³



Şekil 3: Periodontal ve Peri-İmplanter Dokular⁴⁴

İmplantın boyun kısmında suprakrestal bölgede bulunan bağ dokusu, epitelin apikale ilerlemesini engeller.⁴⁵ Klinik olarak değerlendirildiğinde, işlevsel olan dişin çevresinde, kemik yapıyı herhangi bir şekilde işgal eden bir yapı olmamalıdır. İmplant çevresi dokular ile implantların ilişkisi de buna benzer özellik göstermektedir. İşgal olması durumunda, erken dönemde implant çevresi sert dokuda kayıp görülür.⁴⁶

Dişeti oluğu sıvısı doğal dişler çevresinde, peri-implanter oluk sıvısı, implant çevresi dokularda ilk savunma engelini oluştururlar. Her ikisi de enflamasyonda rol oynayan çok sayıda enzim, inhibitörleri ve düzenleyicileri içerir.^{47,53}

İmplantların ve dişlerin çevre dokuları histomorfometrik olarak karşılaştırıldığında benzer bir kollajen, damar ve plazma hücresi oranına sahip oldukları, buna karşın implantların çevresinde daha düşük oranda lenfosit, makrofaj ve nötrofil bulunduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, peri-implanter dokular dişetine göre enflamatuvar hücrelerin apikal yönde göçünü engellemede daha zayıf bir engel oluşturmaktadır.⁴⁸ İmplant yüzeyinde oluşan biyofilm tabakası diş yüzeyine tutunan biyofilm tabakası ile benzer özellikler göstermektedir.⁴⁹ İmplant üzerinde oluşan biyofilm tabakası implantın kimyasal bileşimi, yüzey pürüzlülüğü, yüzey serbest enerjisi gibi birçok farklı etkenden etkilenmektedir.⁵⁰

İmplantlar çevresindeki mikrofloranın doğal dişlerden en önemli farkı titanyum yüzeyine afinitesi olan *Staphylococcus aureus*'un bulunmasıdır.⁵¹ İmplant sistemlerinden bağımsız olarak bakteriye karşı gelişen konak yanıtı doğal dişlerdeki benzer.⁵²

Periodontal dokularda, suprakrestal bağ dokusu içerisinde yer alan fibriller bir savunma hattı oluşturarak, alveol kemiği yıkımına yol açabilecek bakteri kökenli moleküllerin etkisinin gecikmesine yol açar. İmplant çevresinde dentogingival fibrillerin olmaması gibi yapısal farklar peri-implanter bölgede enfeksiyonun ve enflamasyonun daha hızlı ilerlemesine yol açar.^{53,54}

Klinik olarak sondalamada kanama, radyolojik değerlendirmede kemik yıkımının olması sağlıklı hastalığa bir geçiş olduğunu gösterir. Sırası ile sağlıklı durumdan peri-implanter mukozitise ve peri-implantitise geçiş olup olmadığı saptanmalıdır.^{31,55} İnsan ve hayvan çalışmalarında mikrobiyal biyofilme bağlı olarak periodontal dokularda ortaya çıkan enflamatuvar yanıtın benzeri peri-implanter dokularda da oluşmaktadır.^{56,57,58} Mikrobiyal biyofilmin üç haftalık olgunlaşmasını izleyerek alınan biyopsilerde histolojik olarak T ve B hücrelerinin egemen olduğu gingivitise benzer bir tablo saptanmıştır.⁵⁸ Sağlıklı dokular ile karşılaştırıldığında implant çevresinde enflamasyonun başladığı cep oluşu sırasında PGE2, IL-1 β ve PDGF'i anlamlı derecede artar. Enflamatuvar yanıtı tetikleyen ve şiddetlendiren IL-12, IL-4, IL-10, TNF- α gibi mediatörlerin peri-implanter mukozitiste, ve peri-implantitiste arttığı, peri-implanter dokulardan alınan biyopsilerde NF-kB ligandı (RANKL) ve osteoprotegrin (OPG) reseptörü aktivasyonunun arttığı bilinmektedir.⁵⁹

2.4. GENETİK

DNA dizilerinde ortaya çıkan değişiklikler sayesinde fenotip çeşitlilikleri, çevreye uyum sağlama, evrimsel değişimler gerçekleşmektedir. Gen üzerinde gün içerisinde bile bir çok farklılaşma gerçekleşir. Fakat bu değişimleri tanımlayacak ve düzeltecek bir çok farklı sistem mevcuttur. Gen üzerinde oluşan bu kalıcı değişimlere mutasyon adı verilmektedir. Gen mutasyonları sayesinde yeni aleller ortaya çıkmakta, popülasyon içerisindeki genetik çeşitlilik artmaktadır. Bu değişiklikler ile beraber kimi zaman genetik hastalıklar ve kanser tabloları da oluşmaktadır.⁶⁰

Bu mutasyonların bir veya birden fazlasının bir arada ortaya çıkması ile hastalık tablosu meydana gelebilir. Oluşan hastalık tabloları ise içerdiği yapısal değişimin karmaşıklık durumuna göre incelenmektedir.

2.4.1. Genetik Hastalıkların Sınıflaması

Genetik yönü olan hastalıklar, tek gen bozuklukları, dizi bozukları ve kromozomal bozukluklar olarak sınıflanır:

- Tek Gen Bozuklukları (Mendelyan Hastalıklar)

Bazı durumlarda tek gen ya da lokus üzerinde oluşan değişiklikler iyi huylu özellik gösterebilir. Gözlemlenen polimorfizmler hastalık oluşturmayan özellikte olmasa bile hastalıklara yatkınlık sebebi olabilir. Buna karşılık hastalık tablosunun gelişmesine sebep olan tablolar mutasyon olarak adlandırılmaktadır.⁶¹

- Kromozomal Bozukluklar

Kromozomal bozukluklar, bir kromozomun tümünün ya da belli bir kısmının eksikliği veya fazlalığından meydana gelmektedir. İnsan karyotipinde belgelenmiş birçok sayıda ve yapıda kromozomal anormallikler mevcuttur. Bu gruba örnek olarak 21. kromozomda 3 sarmal görülen Down sendromu gösterilebilir.⁶¹

- Kompleks Genetik Hastalıklar

Birden fazla gende meydana gelen, patojenik mutasyon ve çevresel faktörlerin ortak etkisi sonucu ortaya çıkabilen bu tip genetik hastalıkların kalıtımı standart

Mendelyan kalıtımına uymamaktadır. Kalp hastalıkları, diyabet, obezite ve çoğu kanser türü bu genetik hastalığa örnek gösterilebilir.⁶¹

2.4.2. Mutasyon ve Polimorfizmler

Bazı hastalıklar tek gen polimorfizmi sonucu ortaya çıkarken, periodontitisin de içinde olduğu bir dizi hastalıkta etyolojik faktörlere karşı konak savunmasını etkileyen çoklu gen polimorfizmleri söz konusudur.⁶²

Genetik polimorfizmler, bireyler, gruplar veya toplumlar arasında gözlenen DNA dizisindeki tek nükleotid polimorfizmleri (TNP), sekans tekrarları, eklemeleri, çıkarmaları veya bunların kombinasyonları şeklinde görülür. Genetik polimorfizm çevresel değişimlerle, virüsler veya radyasyon gibi DNA'yı etkileyebilecek etkenlerle olabilir. DNA veya RNA dizisinde ortaya çıkan herhangi bir kalıcı değişim hastalığa sebebiyet veriyorsa mutasyon olarak adlandırılır. Polimorfizm ise iki veya daha fazla genotipin aynı tür içerisinde görülmesidir. Polimorfizmler, DNA'nın protein kodlamayan bölgelerinde de yer alabilmektedir. Bu şekilde ortaya çıkan polimorfizmlerde bireyin fizyolojik ve biyolojik süreci hiçbir şekilde etkilenmez. DNA üzerinde protein kodlamadan sorumlu bir bölgede gerçekleşen polimorfizmlerde ise bireyin bu durumdan zarar görmesi söz konusudur. Eşanlımlı polimorfizmlerde DNA üzerinde ortaya çıkan değişim sonucunda kod değişmekte, sentezlenecek amino asit ise değişmemektedir.

2.4.2.1. Tek Nükleotid Polimorfizmleri

Tek nükleotid polimorfizmleri, DNA üzerindeki tek bir nükleotid çiftini etkiler. Az görülen genetik farklılıkların dışında, tek gen polimorfizmleri popülasyonun %1'inden azında bulunan genetik farklılıklardır. Bir segment içerisinde ortaya çıkabilecek üç farklı tek gen polimorfizmi genotipi mevcuttur. Bu durum verilen örnekte olduğu gibi T-A veya C-G genotipinin her iki kromozomda yer aldığı homozigot veya her ikisinin de bir arada bulunduğu heterozigot genotip formunda olabilir.

2.4.3. Tek Gen Polimorfizmleri Ve Periodontal Hastalıklar

Periodontal hastalıkların genetik yönü üzerine yapılan araştırmalar ağırlıklı olarak konak savunma yanıtı veya doku yıkımı sürecine odaklanmıştır. Etkin genetik polimorfizmler proteinlerin yapısında veya ekspresyonunda bir değişikliğe yol açarak humoral ya da hücrel bağışıklığı etkileyebilir.⁶³ Multifaktoriyel özellikleri olan periodontal hastalıkların risk faktörlerinin belirlenmesinde polimorfizmlerin bilinmesi önemli bir aşamadır.⁶⁴

Konak yanıtının hastalık patogenezi açısından ön planda olduğu periodontitislerin ve peri-implantitislerin etiyolojisi değerlendirildiğinde bireyler arası farklılıklara rağmen benzer özellikler görülmektedir. Periodontitisli ve peri-implantitisli bireylerin polimorfizmlerinin ortaya konması konak yanıtı ve uygun tedavinin belirlenmesi açısından önemlidir. Çalışmamızın amacı konak savunması için önemli olan IL-8 A-251T (rs4073), FcγRIIA (rs1801274), FcγRIIIA (rs396991) ve fMLP reseptörü (FPR1) (rs2070745) polimorfizmlerinin, periodontitis ve peri-implantitis ile ilişkisini incelemektir.

2.5. PERİODONTAL DOKULARIN YIKIMINDA GÖRÜLEN BİYOBELİRTEÇLER

Bağ dokusunda başlayan yıkım, kemik metabolizmasının homeostazının bozulması ile artar. Dişeti dokusunda enflamasyona bağlı mediatörlerin osteoklastik aktiviteyi başlatacak düzeye yakınlıkta olması alveol kemiğinde yıkımı başlatmaktadır.⁶⁵ Dişetindeki enflamasyon, kan damarları ve kollajen fibrillerini takip ederek daha derin dokulara sırasıyla periosta, kortikal kemiğe ve kemik iliği boşluklarına kadar ilerler. İnterproksimal alanda oluşan enflamasyon da benzer bir yol izleyerek önce kan damarları boyunca ilerleyerek bağ dokusuna, buradan da interproksimal kemik dokusuna ulaşır. Pek sık olmamakla birlikte periodontal ligaman fibrillerini izleyerek interdental septuma ulaşan enflamasyon hücreleri kemik dokuda yıkıma yol açar.⁶⁵

ulaşmasını fMLP sağlar. Nötrofillerin yüzeyinde fMLP reseptörleri de bulunur.⁷⁰ IL-8 nötrofil göçünü tetiklemede ve nötrofil degranülasyonunda kilit rol oynamaktadır.⁷¹ Özellikle psoriasis ve gingivitiste proinflamatuvar mediatör olarak önemli bir role sahiptir.⁶⁶ IL-8 konsantrasyonu oksidatif stresin artması ile ortamdaki sayısı artarak enflamatuvar hücrelerin ilgili bölgeye toplanmasını hızlandırmaktadır.⁷²

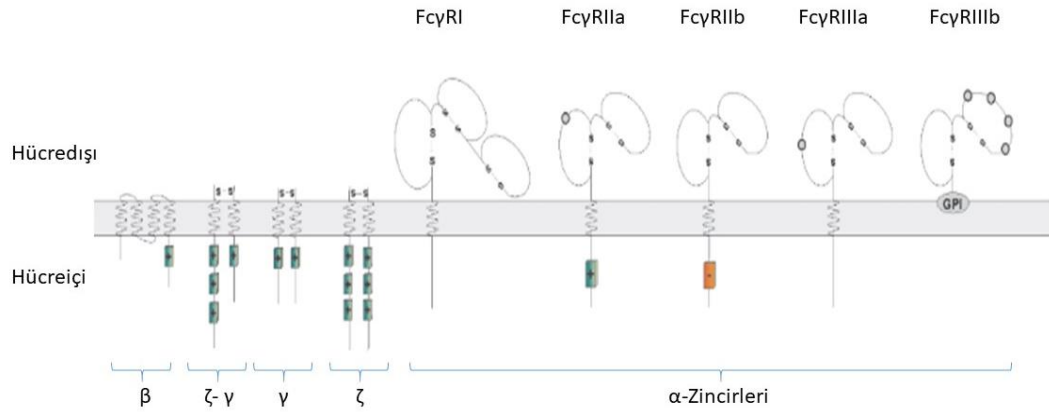
IL-8, CXC kemokin ailesinin bir üyesidir. CXC kemokin ailesi insan genomu üzerinde 4q kromozomu bölgesinde kodlanmaktadır.⁶⁸ Yayınlanmış meta-analizler, IL-8 gen polimorfizmlerinin mide kanseri, oral kanser ve peptik ülser gibi hastalıklar ile ilişkili olduğunu göstermektedir. IL-8 akut ve kronik enflamatuvar süreçlerin başlatılmasına ve ilerlemesine katılır.^{73,74} Bu sebeple IL-8 molekülünde oluşabilecek genetik varyasyonların periodontitis riskini değiştirebileceği düşünülmektedir. Literatürde 15 farklı IL-8 gen polimorfizminin periodontitis ile olan ilişkisi incelenmiştir. Çalışmalar içerisinde IL-8 rs4073, A2767T, T11722T2, rs2234671, rs2230054, rs1126579, rs2227306, rs2227307, rs2227532, ve T-738A polimorfizmleri ile periodontitis arasında bir ilişki bulunamamıştır. Periodontitis ile IL-8 arasındaki ilişkiyi inceleyen meta analizlerde, rs4073 (A251T/T-353A)⁷⁵, rs4073 (A251T/T-353A)⁷⁶ ve rs2227532 (T-845C)⁷⁶ pozitif bir korolesyon olduğu gösterilmiştir. IL-8 C1633T ve rs1126580 polimorfizmlerinin ise periodontitise olan yatkınlığı arttırdığı düşünülmektedir. Fakat çalışma içerisindeki birey sayısı yetersizliği ilgili çalışmaların gücünü düşürmektedir.⁷⁷ En fazla çalışma yapılan IL-8 A-251T polimorfizminin periodontitis ile bir bağlantısı olmadığı gösterilmiştir.⁷⁸ Sonrasında yapılan benzer çalışmalar ile bu deney düzeneği aynı toplum üzerinde tekrarlanmıştır. Verilerin çelişik olması nedeni ile IL-8 A-251T polimorfizmi ile periodontitis riski arasında anlamlı bir ilişki olmadığı düşünülmektedir.⁷⁵ Irklar arası farklılık genotip farklılığı olması söz konusu olduğundan Beyaz ırk için bu genelleme yapılamamıştır.⁷⁹

2.5.2. Fc Gamma RIIA ve Fc Gamma RIIIA

Fc Gamma reseptörleri (FcγR) humoral ve hücrel bağışıklık sistemin yolakları arasında bir bağlantı görevi görmektedir. Belirli lökosit fonksiyonlarından o bağışık yanıtı özgü IgG molekülleri sorumludur. FcγR'lerinden birine IgG'nin bağlanması ile enflamatuvar hücre grupları etkinleşir. Lökosit FcγR'leri Ig üst ailesine aittir. FcγR'leri

IgG alt sınıfları içinde hücre dağılımı ve afinitesi bakımından farklı olup fagositozis, sitotoksinite, sitokin üretimi, degranulasyon, antijen sunumu ve antikorların düzenlenmesi gibi birçok farklı görevleri de düzenlerler.^{80,81}

FcγR'ü 1. kromozomun uzun kolundaki sekiz gen tarafından kodlanmaktadır. İnsan genomunda üç FcγR grubunun hepsine ait polimorfizmler belirlenmiştir. Bu çeşitliliğin genlerin çoğalması ve rekombinasyonları sırasında oluşan bir olay olduğu düşünülmektedir. Çoğu FcγR'nin ligand bağlayıcı zinciri, iki veya üç hücre dışı immünoglobulin benzeri alandan, bir transmembran bölgeden ve hücre içi bir kuyruktan oluşmaktadır.



Şekil 5: FcγR ağlarının hücre üzerindeki yapısı⁸²

Üç farklı FcγRII geni (FcγRIIa, -IIb, -IIc) altı mRNA transkripti üretir. FcγRII monomerik IgG'ye düşük bağlanma özelliğine sahiptir ancak IgG bağışıklık komplekslerini etkili bir şekilde birbirlerine bağlamaktadır. FcγRI ve FcγRIII genleri tarafından belirtilen FcγR'den farklı olarak, FcγR II molekülleri hücre içi kuyruğuna bağlı sinyal molekülü içermektedir.

İki farklı gen ve iki çeşit FcγRIII (FcγRIIIa ve -IIIb) transkripti gösterilmiştir. Her iki FcγRIII molekülü antijen-antikor komplekslerini kolayca bağlanmaktadır. FcγRIIIa'nın monomerik IgG için afinitesi mevcuttur.⁸³

FcγR ekspresyonu sitokinler veya büyüme faktörleri tarafından düzenlenmektedir. FcγRI, monositler, makrofajlar ve dentritik hücreler dahil olmak üzere mononükleer fagositler üzerinde yapısal olarak eksprese edilir. Nötrofiller üzerinde G-csf veya IFNγ ile de indüklenebilir ve trombositler ile myeloid hücreler de

dahil hemen hemen tüm hücrelerden de eksprese edilebilir. Fc γ RII'nin ekspresyonu makrofaj, nötrofil, eozinofil hücreler ve trombosit hücreleri ile sınırlıdır. Fc γ RIIIa, monositler, makrofajlar, NK hücreleri ve g/d T hücreleri üzerinde bulunurlar.

Literatürde en sık üzerine çalışılan Fc γ R polimorfizmleri bağışıklık komplekslerinin bağlanmasını etkileyen hücre dışı ligand bağlanma bölgelerine sahip olanlardır. Bu polimorfizmler etnik gruplar arasında farklılık gösterebilmektedir.

Fc γ RIIIa'nın iki alele sahip olduğu bilinmektedir:

Düşük yanıt formu

Yüksek yanıt formu

Bu iki farklı alel grubunun yüksek yanıt veya düşük yanıt formu; Fc γ RIIIa'nın ortamda bulunması durumunda, T hücrelerinin, monoklonal antikora (IgG1) ve anti CD3'e yanıt olarak çoğalma kapasitelerine göre adlandırılmıştır. Bir bireyde Fc γ RIIIa'nın hem düşük yanıt formu hem de yüksek yanıt formu bir arada bulunur. Fc γ RIIIa'nın yüksek yanıt formunda, 131 pozisyonundan arginin (R) mevcuttur ve tüm insan IgG alt sınıfları, özellikle IgG2 için düşük afiniteye sahiptir. Fc γ RIIIa'nın düşük yanıt formu 131 pozisyonunda histidine (H) sahiptir ve IgG2 ve IgG3'e yüksek afinite ile bağlanmaktadır. Sarı ırka, Beyaz ırka göre daha yüksek oranda H131/H131 homozigotlarına sahiptir.^{84,82} Fc γ RIIIa H/H133 deneklerinin R/H131 ve R/R131 deneklerine göre daha yüksek oranda IL-1 β üreten hücreye sahip olduğu bilinmektedir.⁸⁵

Fc γ RIIIa'nın 158. pozisyonundaki aminoasitte farklılık görülmesine sebep olan iki alel formu mevcuttur. Valin (V) formu, Fc γ RIIIa V158 ve fenilalanin (F) formu Fc γ RIIIa F158 olarak adlandırılır. Fc γ RIIIa'nın 158V aleli 158F aleline göre IgG1, IgG3 ve IgG4'e daha yüksek bir afiniteye sahiptir.^{82,84}

Fc γ R, fagositoz, antikora bağımlı hücre sel sitotoksiste, süperoksit üretimi, antijen sunumu, sitokin salınımı, hücre degranülasyonu ve antikor üretiminin düzenlenmesi gibi fonksiyonlardan sorumludur. Fc γ R'lerine ait bir çok farklı genetik polimorfizm tanımlanmıştır. Fc γ RIIIa geninin iki farklı bölgede polimorfizme sahip olduğu bilinmektedir. CA-TG mutasyonu, hücre membranının distal Ig benzeri bölgesinde yirmi yedinci amino asit bölgesinde glutamin veya triptofan sentezi ile sonuçlanmasına sebep olmaktadır. Fakat bu değişiklik IgG'nin reseptör bağlanmasını

etkilememektedir.^{86,87} FcγRIIA ait ikinci polimorfizm hücre membranının proksimal Ig benzeri alanındaki yüz otuz birinci bölgesinde arginin(R) veya histidin(H) sentezlenmesine sebep olmaktadır. Bu değişiklik reseptörlerin bağlanmasına ve spesifiteye büyük ölçüde etki etmektedir.⁸⁸ FcγRIIA – H131, IgG2 ile etkileşime girebilen tek lökosit FcγR’yi temsil etmektedir. Bu sebeple antikorun bu alt sınıfı ile etkileşime girme kapasitesi bireyin genotipine bağlıdır. Bu genotip farklılığı ise etnik kökenden doğrudan etkilenmekte ve frekansında farklılıklar gözlemlenmektedir.⁸⁹ FcγRIII nütrofillere bağlı bir moleküldür. Makrofaj ve lenfositlere bağlanma, FcγRIIIa için transmembran reseptörler ile gerçekleşirken, FcγRIIIb glikosilfosfatidilinositol bağlı moleküller ile bunu gerçekleştirir. FcγRIIIa -158 V allotipi, IgG1 ve IgG3 için FcγRIIIa- 158 F’den daha yüksek bağlanma özelliği gösterir. FcγRIIIa – 158 F ise IgG4 ile bağlanma özelliği daha yüksektir. NK hücrelerinin eksprese ettiği FcγRIIIa- 158 F allotipinin IgG sitotoksitesisi FcγRIIIa- 158 V allotipine göre daha azdır.⁹⁰

RESEPTÖR	SALGILANDIĞI HÜCRE	GenBankası Kodu
FcγRIa (CD64)	Makrofaj, monosit, nütrofil (G-CSF ve IFNγ dahil), eozinofil, DC	X14356
FcγRIIa (CD32a)	Makrofaj, nütrofil, eozinofil, trombosit, DC, LC	M31932
FcγRIIb (CD32b)	IIb1: B hücresi, IIb2: mast hücresi, bazofil, DC, LC, makrofaj, nütrofil, eozinofil	X52473
FcγRIIIa (CD16a)	Makrofaj, monosit, nütrofil, NK hücreleri, mast hücreleri, eozinofil (IFNγ dahil) γ/δ hücreleri, DC, LC	X52645
FcγRIIIb (CD16b)	Nütrofil, Eozinofil	X07934 AB025256

Tablo 6: Fcγ Reseptörlerinin Salgılandığı Hücreler

2.5.3. fMLP Reseptörü

Formil peptit reseptörleri (FPR) kemotaksiste görev alan bir G protein-bağlı reseptör sınıfına aittir. İnsanlarda üç farklı formil peptit reseptör izoformu mevcuttur. Bunlar FPR1, FPR2 ve FPR3 şeklinde adlandırılır.^{91,92} FPR1 ve FPR2 hem monositlerde hem de nütrofillerde eksprese edilirken, FPR3 sadece monositlerden eksprese edilir. Bu reseptörler temelde N-formilmetionin gibi bakteri hücrelerinin veya konak hücrelerinin yıkılması sonucu açığa çıkan N-formil peptitleri bağlama yeteneğine sahip olmaları ile tanımlanmaktadır. Bu sebeple formil peptit reseptörleri, enfeksiyona

karşı humoral immün yanıtı aracılık etmektedir.^{93,94} Bu reseptörler ayrıca belirli koşullar altında bağışıklık sistemini baskılamak için de hareket edebilirler.⁹⁵

FPR1 myeloid hücrelerin yanı sıra astrositlerden, mikroglial hücrelerden, hepatositlerden ve olgunlaşmamış dendritik hücrelerden eksprese edilmektedir. FPR1, anti-bakteriyel inflamasyon ve malign glioma hücrelerinin metastazı ile ilişkilendirilirken, FPR2, sistemik amiloidoz, Alzheimer hastalığı, ateroskleroz, sistemik lupus eritematozus ve yumurtalık kanseri metastazı ve benzeri gibi kronik inflamatuvar hastalıkların patogeneğinde rol oynar.^{96,97}

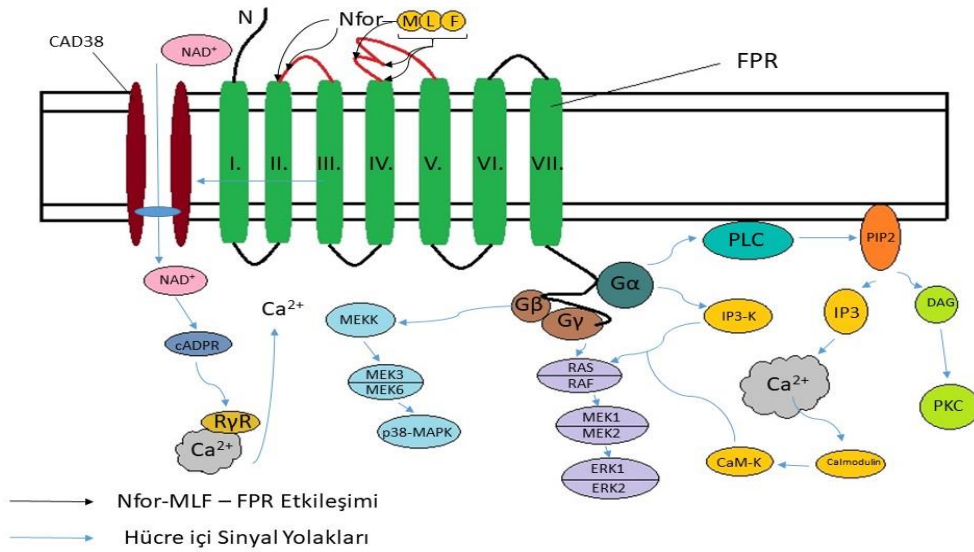
FPR indüksiyonu, hücre iskeletinin yeniden düzenlenmesi de dahil olmak üzere bir çok farklı etkiye sahiptir. FPR'nin düzenlemesi ile^{98,99}:

G protein fosfolipaz C aktivasyonuna bağlıdır. Bu aktivasyonu takiben hücre membranını oluşturan fosfolipit, fosfatidilinositol (4,5)- bifosfat (PIP2), inositol (1,4,5)- trisfosfat (IP3) ve diasil gliserol (DAG) yıkımı gerçekleşmektedir. IP3, Ca^{2+} kanallarını etkileyerek hücre içi ve dışı Ca^{2+} oranını dengeleyen en önemli yapılardan biridir. DAG ise protein kinaz C üzerine etki etmektedir.

Düzenleyici küçük GTPaz'ın aktif formuna RAS (*rat sarcoma gene*) adı verilmektedir. Aktif RAS da bir Ser /Thr kinaz olan RAF (*Rapidly Accelerated Fibrosarcoma gene*)'ı aktive edebilir.^{100,101} Bir sonraki adımda mitojenle aktive edilen protein kinazlar (MAP kinazlar) aktive edilir. (Hücre dışı sinyal düzenlenmiş kinazlar olarak da bilinir - ERK veya MAP / ERK kinaz (MEK)). Son adımın bir sonucu olarak, ERK1 ve ERK2 etkinleştirilir. ERK'lerin fosforile formları, çekirdeğin değişen transkripsiyon aktivitesiyle sonuçlanan aktivasyonu daha etkileşimli kinazları tetikleyerek kademeli olarak devam edebilir.

FPR'ye ligand bağlanması, hücre zarında bir ektoenzim olan CD38'in aktivasyonunu indükleyebilir. Aktivasyon sonucunda nikotinamid adenin dinükleotit (NAD)+ molekülleri sitoplazmaya girer. NAD+, düz endoplazmik retikulum yüzeyinde ryanodin reseptörleri (RyR) ile etkileşime giren ikinci bir haberci olan siklik ADP ribozuna (cADPR) dönüştürülür. İşlemin genel sonucu, yukarıda tarif edilen doğrudan yol yoluyla ve ayrıca hücre zarında Ca^{2+} kanallarının açılması gibi dolaylı yollarla artan sitoplazmik Ca^{2+} seviyeleridir. Hücrelerin yönlendirilmiş göçü için sürekli Ca^{2+} artışı gereklidir.¹⁰²

Juvenil periodontitiste nötrofillerin kemotaksis ve fagositozunda bozulmalar olmaktadır. Bunun hücre yüzeyinde bulunan reseptörlerde azalma veya fMLP'ye karşı geliştirilen kemotaktik yanıtta azalma olduğu^{103,104} bunun reseptör sayısındaki azalmadan çok reseptördeki yapısal değişikliğe bağlı olduğu düşünülmektedir.¹⁰³ 1999 sınıflaması içerisinde yer alan lokalize agresif periodontitis tanımlaması ile bağlantılı görülen fMLP reseptöründeki mutasyonun, hastalığın patofizyolojisine etki ettiği düşünülmektedir.



Şekil 6: fMLP Reseptörünün Hücre içi iletişim yolağı ve hücre duvarındaki yapısı⁹²

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Hastaların Seçimi

Çalışmaya dahil edilecek bireyler; İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı kliniklerine başvuran sistemik olarak sağlıklı bireylerden seçilmişlerdir. Çalışma içerisinde yer alacak bireylerin en az altı aydır periodontal tedavi yaptırmamış olmasına dikkat edilmiştir. Her bir bireye çalışmaya dahil edilmeden önce İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 27.02.2019 tarihli 389 numaralı onayı alınmış aydınlatılmış onam formu verilmiştir. Çalışma içerisinde yer alacak bireylere çalışma süreci, çalışmayı yürüten hekim tarafından aktarılmış ve bu süreci tam olarak anladığından emin olunulmuştur. Çalışmaya dahil edilecek bireylerin:

- Sistemik olarak herhangi bir rahatsızlıklarının bulunmamasına
- Kemik yapım-yıkım metabolizmasını etkileyecek sistemik rahatsızlığın veya düzenli olarak kullanılan ilaç bulunmamasına (Diabet, kortikosteroid, bifosfonat kullanımı, radyoterapi gören hastalar)
- Altı ay içerisinde herhangi bir periodontal tedavi görmemiş olmasına
- Sigara kullanmamasına
- 18 yaş ve üstü, 60 yaş ve altı olmasına dikkat edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen bireylerde cinsiyet önemli bir kriter olarak belirlenmemiştir. Yapılan çalışmanın güç analizinde her bir alt grup (periodontitis, peri-implantitis ve periodontal olarak sağlıklı) için en az 31 bireyin katılımı yeterli görülmüştür. Periodontitisli 32 birey, peri-implantitis ve periodontal olarak sağlıklı 33 birey olmak üzere toplamda 98 birey çalışma kapsamına alınmıştır.

Çalışma gruplarına seçilme kriterleri:

Periodontitis grubu (32 Birey) :

- Her bir çene içinde en az 4 keser, 6 küçük azı veya büyük azı dişinin bulunması,

- Mevcut dişlerin en az %30'unda 5 mm veya daha derin peridontal cep bulunması,

- Mevcut dişlerde en az %30'unda 3 mm'den fazla kemik kaybı olması

- Mevcut dişlerin en az %30'unda sondalamada kanama ve püy varlığı

Peri-implantitis Grubu (33 Birey):

- En az 1 peri-implanter bölgede 6 mm'den fazla sondalanabilir cep derinliği olması,

- En az 1 peri-implanter bölgede 3 mm veya daha fazla kemik kaybı olması

- En az 1 peri-implanter bölgede sondalamada kanama ve püy varlığı

Sağlıklı grup (33 Birey):

- Yukarıdaki hastalık kriterlerini bulundurmayan, herhangi bir şekilde peri-implantitis ve periodontitis hastalık hikayesi olmayan, periodontal açıdan sağlıklı bireyler çalışmaya alınmıştır.

Çalışma kapsamındaki her bireyden kişiye özel kaplara tükürük örneklerini vermeleri klinik ortamda istenmiştir. Tükürük örnekleri günün erken saatlerinde aç karnına gelen hastalardan öncelikle bir bardak su ile ağızlarını çalkalamalarını takiben 10 mililitrelik tüplerin 5 mililitresini tükürükle dolduracak şekilde tükürtülerek alınıp, daha sonra bu örneklerin partiküllü kısımlarının uzaklaştırılması ile 1000rpm'de 4 dakika santrifüj edilmiştir. Daha sonrasında örnekler her bir tüpte 1 ml olacak şekilde 3 adet steril 5ml'lik Cryo.S tüplerde (Greiner Bio-one, GmbH, Almanya) toplanmıştır. Deney gruplarının birey sayılarının tamamlanması ve DNA ekstraksiyon işlemlerinin gerçekleşmesine kadar -80 C° (New Brunswick Scientific, U410, USA) derin dondurucuda saklanmıştır.

Çalışmada kullanılmak üzere toplanılan tükürük örnekleri 37 C° sıcaklığa gelene kadar sıcak su içerisinde bekletilmiştir.

Çalışma için kullanılacak tükürük örnekleri QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen 51306; Hilden, North Rhine-Westphalia, Almanya) kullanılarak DNA ekstraksiyonu sağlanmıştır.¹⁰⁵

QIAamp DNA Mini Kit, insan doku örneklerinden DNA izole etmek için kullanılan, hızla dönen bir santrifüj veya vakum prosedürü içeren bir pakettir. Fenol-kloroform ekstraksiyonu gerektirmemektedir. Organik materyal bu süreç içerisinde sokulduğunda DNA ayrılarak QIAamp silika jeline tutunmaktadır. İkili yıkama süreci sonrasında divalan katyonları ve proteinler gibi PCR inhibitörlerinden DNA arınmış bir hale gelir. DNA saf bir halde su veya kite ait tampon solüsyon içerisinde elde edilmiş olur.

Optimize edilmiş tamponlama solüsyonları ve enzimler tüp içerisinde konulan örnek dokuyu lize eder. Nükleik asitleri stabil hale getir ve DNA'yı seçici geçirgen olacak şekilde QIAamp membran yüzeyi üzerinde adsorbe eder. Karışım içerisinde alkol eklenerek QIAamp tüpleri santrifüj cihazına yerleştirilir. Santrifüj işlemi sonrasında çıkarılan solüsyonlar tamponlama sıvıları ile yıkanarak saf bir DNA elde edilir.^{105,106}

DNA ekstraksiyonunun gerçekleştirileceği dokuya bağlı olmak ile birlikte herhangi bir mekaniz homojenizasyona ihtiyaç duyulmayan bu sistemde, uygun santrifüj işlemi gerçekleştirildiğinde 20 dakikalık bir süreç içerisinde işlem sonlandırılmaktadır. Örnekler bir mikrosantrifüj kullanılarak QIAvac 24 Plus veya QIAvac 6S vakum manifoldu kullanılarak işlenmiştir. Ek olarak, kullanılan titiz lizis prosedürü, QIAamp DNA Mini Kiti, genomik DNA'nın bakteri veya parazitlerden saflaştırılması için ideal hale getirir. Uygulama süresini daha da azaltmak için, genomik DNA saflaştırma işlemi QIAcube üzerinde otomatik bir şekilde gerçekleştirilmiştir.^{107,108}

QIAamp DNA Mini Kit, insan doku, tükürük, kan ve sürüntü örneklerinden DNA ekstraksiyonuna izin vermektedir. 20 dakikalık bir süre içerisinde 25 mg'a kadar dokulardan veya 200 mikrolitre (μ l) sıvılardan 50-200 μ l DNA ekstraksiyonu



yapılmaktadır.

Şekil 7: Qiagen Qiacube Connect

Elde edilen saflaştırılmış DNA aşağıdaki prosedürü izleyerek bakılacak olan biyobelirteçlere ait boyamaları ve incelemeleri yapılmıştır.

Reaksiyon karışımı;

20µl Reaksiyon Karışımı İçin	
H ₂ O	10,4 µl
Reaksion Karışımı	1.6 µl
FastStandart DNA Master	1 µl
MgCl ₂ (25 mM)	2 µl
DNA	1.0 – 5.0 µl (~ 50 ng)
Final MgCl ₂ conc.	3.0 mM

Tablo 7: Reaksiyon karışımı ve sonucunda izole edilen DNA miktarı

Tek reaksiyon (hacim)	Tek reaksiyon (konsantrasyon)	Bileşenler
10,4 µl	-	Su, PCR-grade (Roche FastStart ile birlikte sağlanmaktadır)
1.6 µl	3mM	25 mM Mg ²⁺ solüsyonu (Roche FastStart ile sağlanmaktadır)
1 µl	0,4 µM	<i>LightSNiP (rs4073, rs1801274, rs396991, rs2070745)</i>
2 µl	x	Enzim Karışımı (Roche FastStart: tüp 1a ve 1b birleşim)

Tablo 8: DNA izolasyonu sonrasında elde edilen genetik materyalin polimorfizm değerlendirmesinin yapılması için hazırlanan solüsyon içerikleri ;

Program	Denaturasyon	Amplifikasyon			Melting Curve			Cooling
Parametre								
Analiz modu	yok	Kuantifikasyon modu			Erime Eğrisi modu			Yok
Döngü	1	45			1			1
Segment	1	1	2	3	1	1	2	3
Hedef [°C]	95	95	60	72	95	40	75	40
Süre [saat: dakika: saniye]	00:10:00	00:00:10	00:00:10	00:00:15	00:00:15	00:00:45	00:00:00	00:00:30
Ramp.Rate [°C/s]	4.4	4.4	2.2	4.4	4.4	1.5	-	1.5
Acquisition Mode	yok	yok	tek	yok	yok	yok	sürekli	yok
Acquisitions (her °C)							3	

Tablo 9: LightCycler 480 yazılımı çalışma protokolü

Çalışmanın TNP analizleri için LightCycler 480 yazılımı kullanılmıştır. İlk başta “TM (Primer Melting Temperature) Calling” modu ile DNA’nın çift sarmal yapısının tek DNA ipliği haline getirilmesi sağlanmış ve data analizi yapılmıştır. Her bir örneğin TM farkı olup olmadığına bakılmıştır. Daha sonra LightCycler 480 yazılımı ile “Melting Curve Genotyping” analizi yapılarak alel grupları her örnek için belirlenmiştir.

Çalışmada elde edilen veriler SPSS 23.0 (Statistical Packages of Social Sciences) programı ile analiz edilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi kullanılmıştır. 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 karşılaştırmasında iki bağımsız örneklem t-testi, normal dağılıma uymayan sürekli verilerinin karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Hasta ve kontrol grupları arasında polimorfizm ve diğer ortak kategorik değişkenler arasındaki farkın analizi için ki-kare testi ve yerine göre Fisher kesin olasılık testi yapılmıştır. Tek değişkenli analiz sonuçları istatistiksel olarak anlamlı bulunan bağımsız değişkenlere,

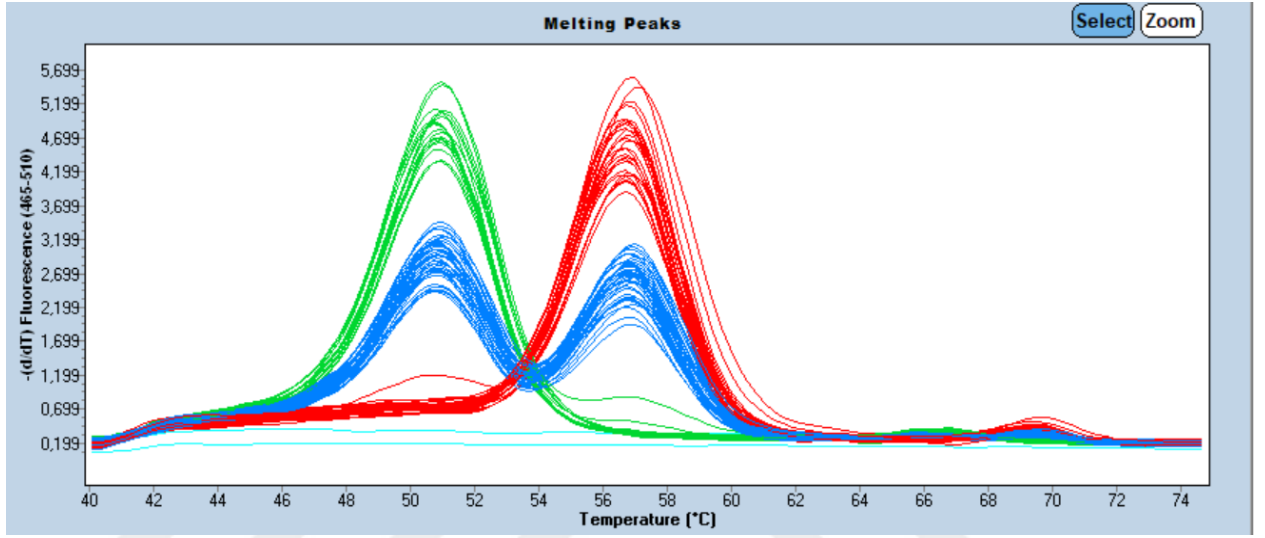
lojistik regresyon analizi uygulanmış ve hastalık üzerinde risk faktörü oluşturup oluşturmadıkları belirlenmiştir. Lojistik regresyon modeline uygunluk Hosmer-Lemeshow testi ile belirlenmiştir. Uygun olan model için Odds Oranı ve bu oranlara ait %95 güven aralıkları hesaplanmıştır. Elde edilen değerlerin $p < 0,05$ olması durumunda aradaki fark anlamlı kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

4.1. IL – 8 [A-251T] rs4073

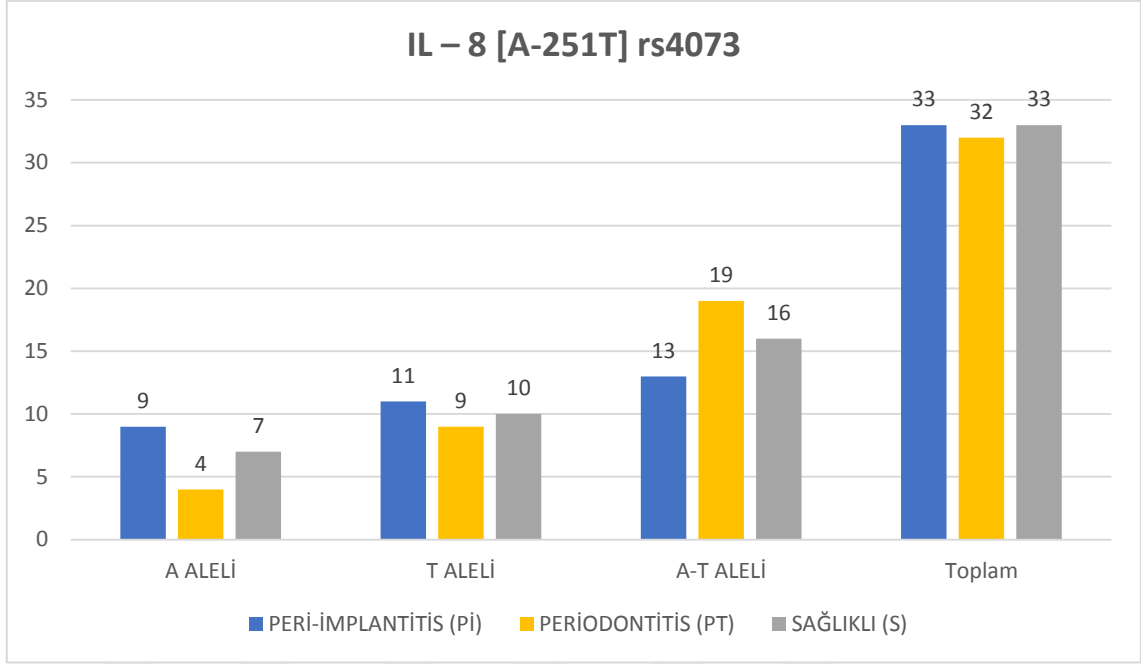
TTATCTAGAAATAAAAAAGCATACA[A/T]TTGATAATTCACCAAATTGTGGA
GC



Şekil 8: IL–8 [A-251T] rs4073 Gen Dağılımına Göre Melting Curve Eğrileri

	PERİ-İMLANTİTİS (Pİ)	PERİODONTİTİS (PT)	SAĞLIKLI (S)
A ALELİ	9	4	7
T ALELİ	11	9	10
A-T ALELİ	13	19	16
Toplam	33	32	33

Tablo 10: Peri-implantitis, periodontitis ve sağlıklı bireylerin IL–8 [A-251T] rs4073 polimorfizmi içindeki dağılımı

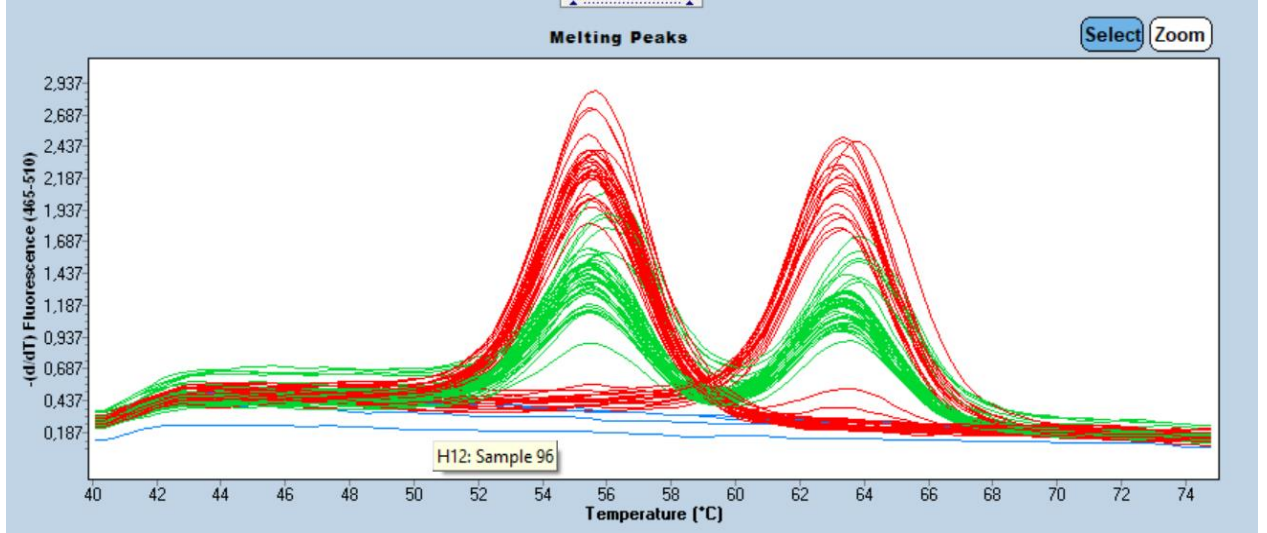


Tablo 11: IL – 8 [A-251T] rs4073'e göre; bireylerin peri-implantitis, periodontitis ve sağlıklı bireyler olarak ve alel dağılımına göre grafik üzerinde gösterilmesi

Periodontitis, peri-implantitis ve sağlıklı grupların IL-8 A-251T polimorfizmi açısından değerlendirilmiş ve AA genotipi, periodontitisli bireylerin % 12,5'inde, peri-implantitisli bireylerin %27,2'sinde, sağlıklı bireylerin %21,2'sinde; TT genotipi periodontitisli bireylerin %28,1'inde, peri-implantitisli bireylerin %33,3'ünde, sağlıklı bireylerin %30,3'ünde; AT genotipi periodontitisli bireylerin %59,4'ünde, peri-implantitisli bireylerin %39,5'inde, sağlıklı bireylerin %48,5'inde görülmüştür. Gruplar arası genotip farklılığı Ki-Kare testi ile değerlendirilmiştir. IL-8 A-251T polimorfizmi değerlendirildiğinde periodontitis, peri-implantitis ve sağlıklı grupları arasında herhangi bir anlamlı fark bulunmamıştır.

4.2. FcγRIIa rs1801274

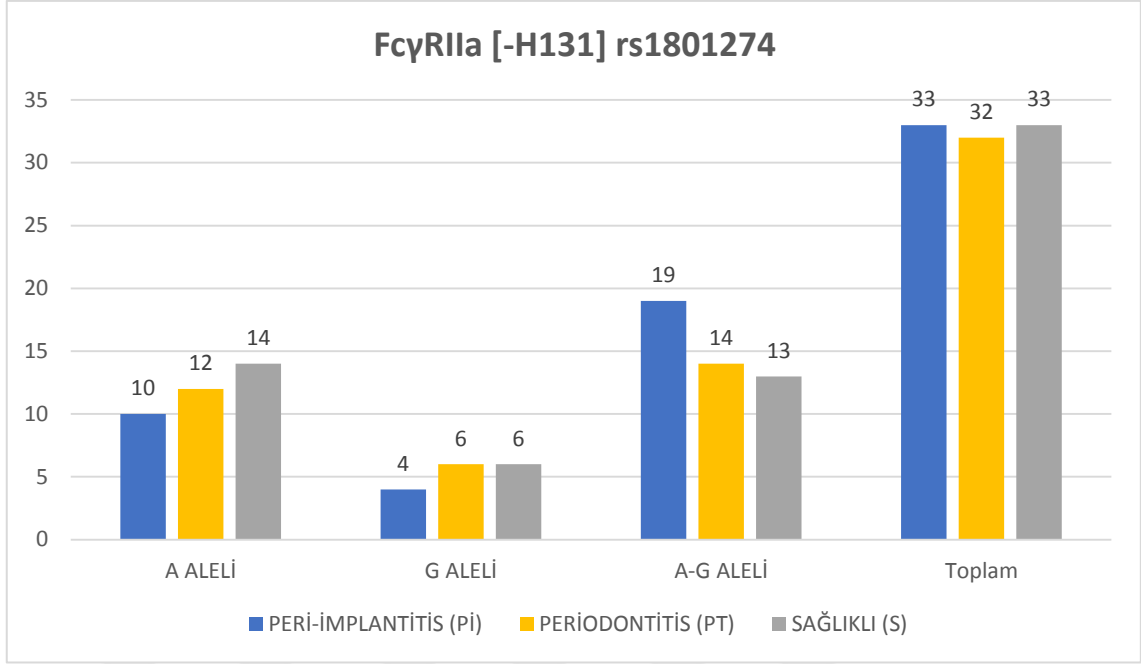
AAAATCCAG AAATCTCCC [A/G] TTTGGATCC CACCTTCTCC



Şekil 9 : FcγRIIa rs1801274 Melting Curve Eğrileri

	PERİ-İMLANTİTİS (Pİ)	PERİODONTİTİS (PT)	SAĞLIKLI (S)
A ALELİ	10	12	14
G ALELİ	4	6	6
A-G ALELİ	19	14	13
Toplam	33	32	33

Tablo 12: Peri-implantitis, periodontitis ve sağlıklı bireylerin FcγRIIa rs180127 polimorfizm içindeki dağılımı

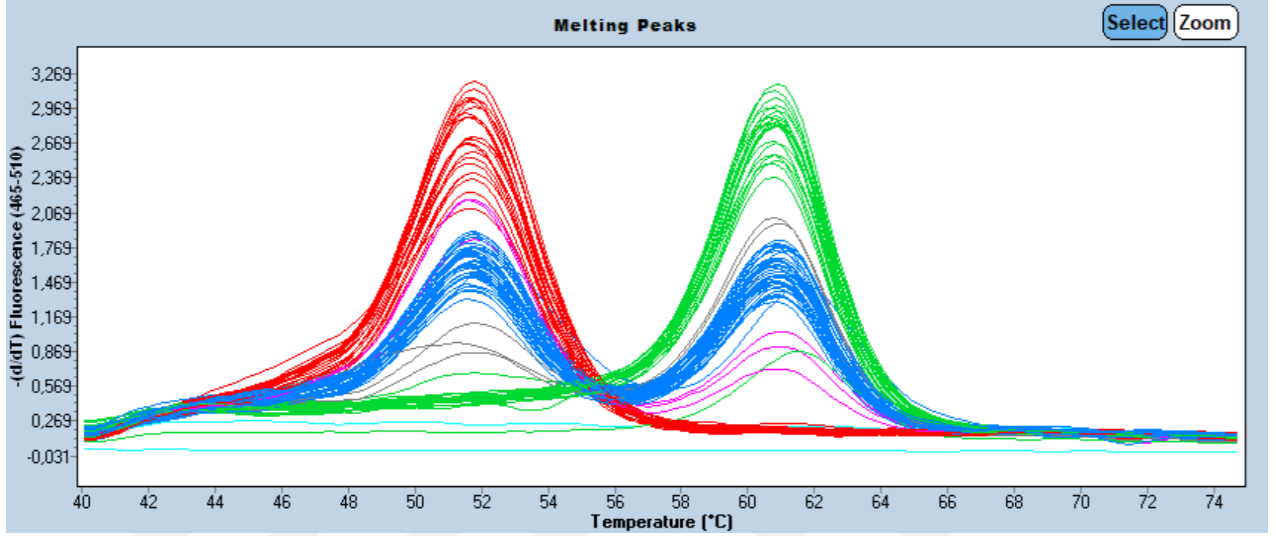


Tablo 13: FcγRIIa [-H131] rs1801274'e göre; bireylerin peri-implantitis, periodontitis ve sağlıklı bireyler olarak ve alel dağılımına göre grafik üzerinde gösterilmesi

Çalışmamız içerisinde yer alan periodontitis, peri-implantitis ve sağlıklı grupların FcγRIIa -H131 polimorfizmi açısından değerlendirmesi yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen bireyler incelendiğinde GG genotipi, periodontitisli bireylerin %18,7'sinde, peri-implantitisli bireylerin %12,1'inde, sağlıklı bireylerin %18,1'inde; AA genotipi periodontitisli bireylerin %37,5'inde, peri-implantitisli bireylerin %30,3'ünde, sağlıklı bireylerin %42,4'ünde; GA genotipi periodontitisli bireylerin %43,8'inde, peri-implantitisli bireylerin %57,6'sında, sağlıklı bireylerin %39,5'inde gözlemlenmiştir. Gruplar arası genotip farklılığı Ki-Kare testi ile değerlendirilmiştir. Yapılan istatistiksel analizler sonucunda FcγRIIa -H131 polimorfizmi açısından periodontitis, peri-implantitis ve sağlıklı grup arasında herhangi bir anlamlı fark bulunmamıştır.

4.3. FcγRIIIa rs396991

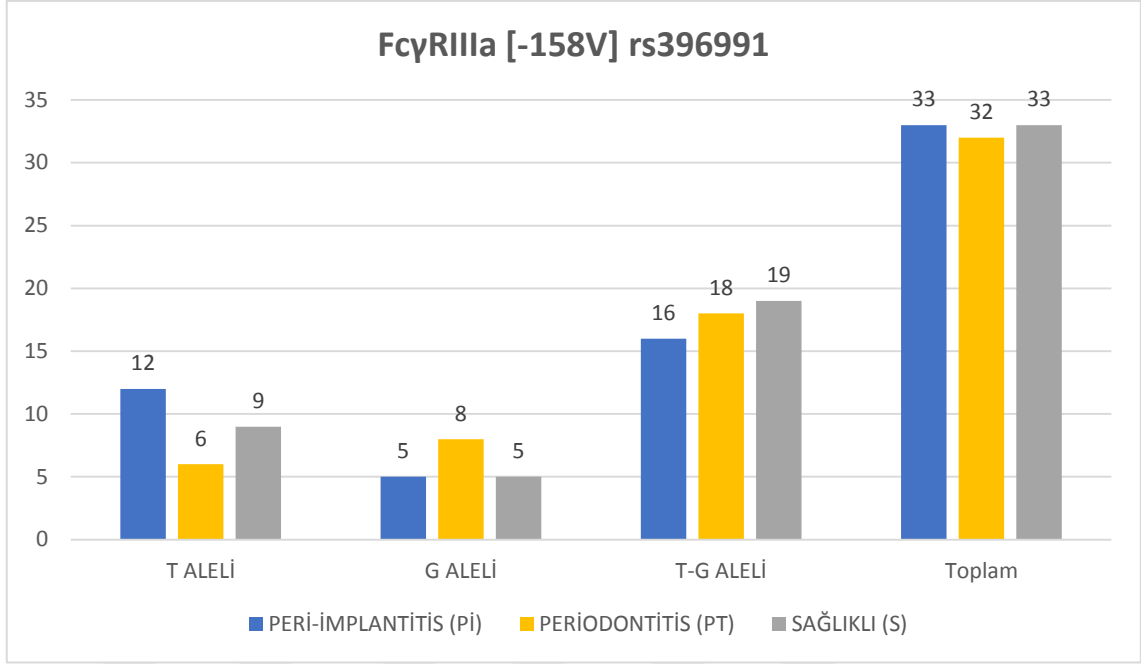
GCGGCTCCTACTTCTGCAGGGGGCTT[G/T]TTGGGAGTAAAAATGTGTCTTC
AGA



Şekil 10: FcγRIIIa rs396991 Gen Dağılımına Göre Melting Curve Eğrileri

	PERİ-İMLANTİTİS (Pİ)	PERİODONTİTİS (PT)	SAĞLIKLI (S)
T ALELİ	12	6	9
G ALELİ	5	8	5
T-G ALELİ	16	18	19
Toplam	33	32	33

Tablo 14: Peri-implantitis, periodontitis ve sağlıklı bireylerin FcγRIIIa rs396991 polimorfizm içindeki dağılımı

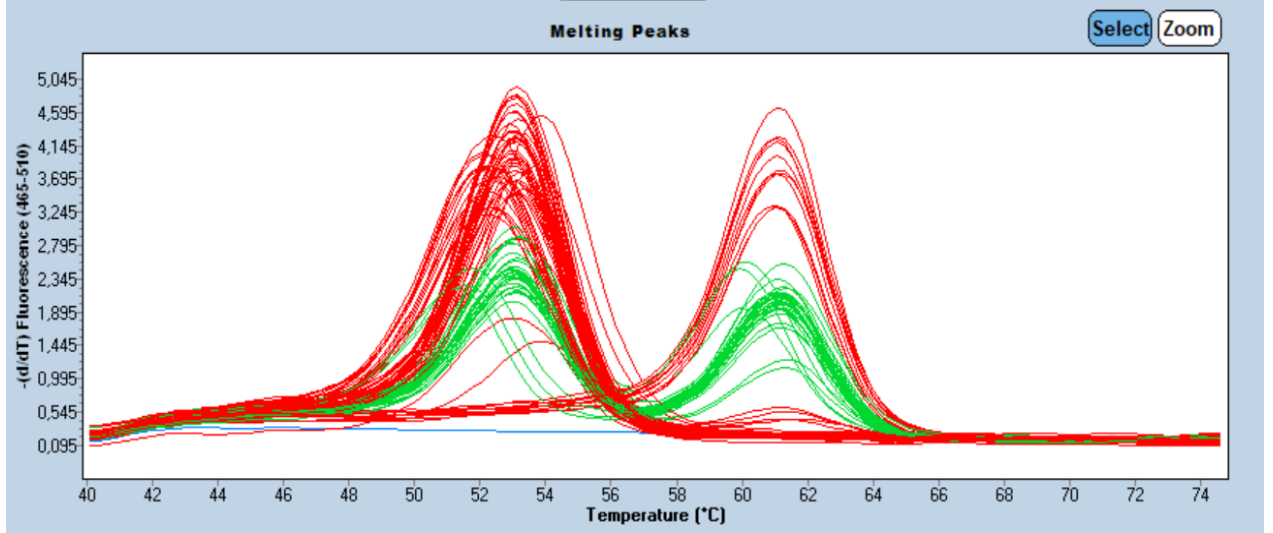


Tablo 15: FcyRIIIa [-158V] rs396991'e göre; bireylerin peri-implantitis, periodontitis ve sağlıklı bireyler olarak ve alel dağılımına göre grafik üzerinde gösterilmesi

Çalışmamız içerisinde FcyRIIIa -158V gen polimorfizminin periodontitis ve peri-implantitis hastaları ile sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında genetik açıdan bir yatkınlık gösterip göstermedikleri araştırılmıştır. Çalışmaya dahil edilen bireyler incelendiğinde GG genotipi, periodontitisli bireylerin %25'inde, peri-implantitisli bireylerin %15,1'inde, sağlıklı bireylerin %15,1'inde; TT genotipi periodontitisli bireylerin %18,7'sinde, peri-implantitisli bireylerin %36,3'ünde, sağlıklı bireylerin %27,2'sinde; GT genotipi periodontitisli bireylerin %56,3'ünde, peri-implantitisli bireylerin %46,6'sında, sağlıklı bireylerin %57,7'inde gözlemlenmiştir. Gruplar arası genotip farklılığı Ki-Kare testi ile değerlendirilmiştir. Gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. FcyRIIIa gen polimorfizminin periodontitise veya peri-implantitise etki etmediği sonuçlar ile gösterilmiştir.

4.4. fMLP Reseptörü (FPR1) rs2070745

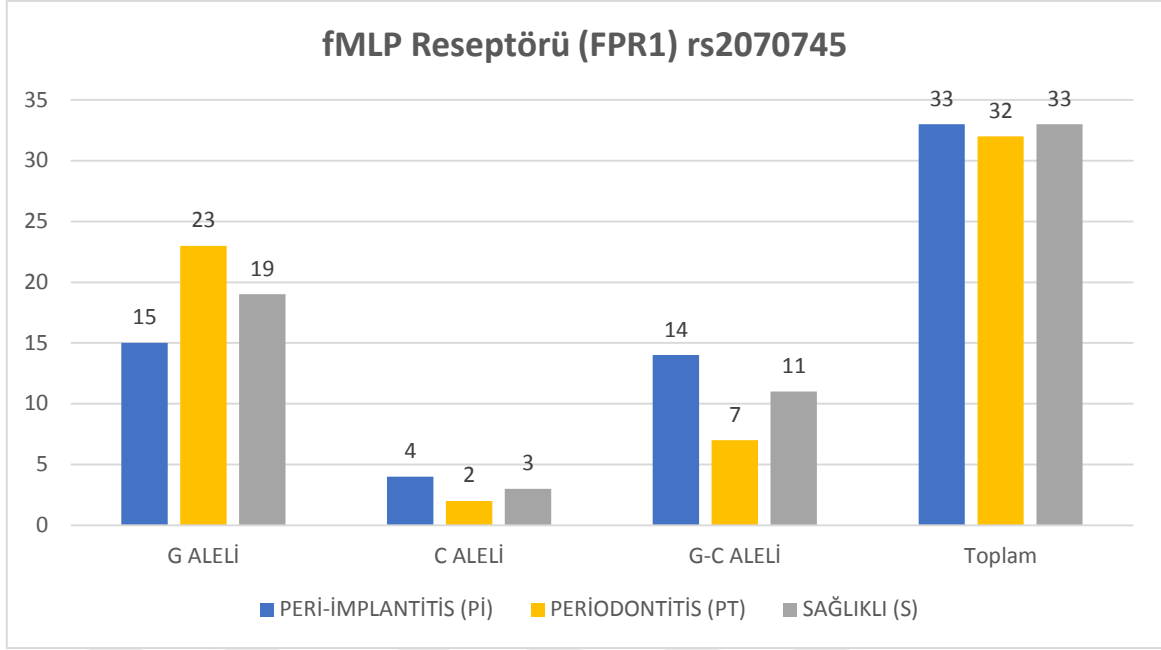
GCTGGTTCCTGTGCAAATTC[G/C]TCTTTACCATAGTGGACAT



Şekil 11: fMLP Reseptörü (FPR1) rs2070745 Gen Dağılımına Göre Melting Curve Eğrileri

	PERİ-İMLANTİTİS (Pİ)	PERİODONTİTİS (PT)	SAĞLIKLI (S)
G ALELİ	15	23	19
C ALELİ	4	2	3
G-C ALELİ	14	7	11
Toplam	33	32	33

Tablo 16: Peri-implantitis, periodontitis ve sağlıklı bireylerin fMLP Reseptörü (FPR1) rs2070745 polimorfizm içindeki dağılımı



Tablo 17: fMLP Reseptörü (FPR1) rs2070745'e göre; bireylerin peri-implantitis, periodontitis ve sağlıklı bireyler olarak ve alel dağılımına göre grafik üzerinde gösterilmesi

Çalışmamız içerisinde fMLP Reseptörü (FPR1) gen polimorfizminin periodontitis ve peri-implantitis hastaları ile sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında genetik açıdan bir yatkınlık gösterip göstermedikleri araştırılmıştır. Çalışmaya dahil edilen bireyler incelendiğinde GG genotipi, periodontitisli bireylerin %71,8'inde, peri-implantitisli bireylerin %45,4'ünde, sağlıklı bireylerin %57,5'inde; CC genotipi periodontitisli bireylerin %6,2'sinde, peri-implantitisli bireylerin %12,1'inde, sağlıklı bireylerin %9'unda; GC genotipi periodontitisli bireylerin %22'sinde, peri-implantitisli bireylerin %42,5'inde, sağlıklı bireylerin %33,5'inde gözlemlenmiştir. Gruplar arası genotip farklılığı Ki-Kare testi ile değerlendirilmiştir. Çalışmamız içerisinde değerlendirilen gruplar arasında G aleli Pt grubunda daha fazla, G/C aleli ise Pi grubunda daha fazla gözlenmiş, alel dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$). Çalışmamız içerisinde değerlendirilen gruplar arasında G aleli Pt grubunda daha fazla, C+G/C aleli ise Pi grubunda daha fazla gözlenmiş, alel dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$). Bu iki bilgi ışığında G aleline sahip bireylerde periodontitis riski daha yüksek gözlemlenirken, G/C aleline sahip bireylerde peri-implantitis riski daha yüksek gözlemlenmiştir.

5. TARTIŞMA

Periodontitis ve peri-implatitıs günümüzde en yaygın görülen ağız hastalıklarından ikisidir. Bu iki hastalığın toplum içerisinde görülme sıklığı birbirinden farklı olsa da benzer etyolojik etkenlere sahiptir. Nötrofiller, periodontal hastalığa eğilimin belirleyicilerinden biri olarak, periodontopatojen mikroorganizmalara karşı konak iltihabi yanıtında önemli bir rol oynarlar.¹⁰⁹ Periodontitisli bireylerde doğuştan gelen hücresel kusurlara bağılı olarak hastalığa eğilimle ilgili önemli etyolojik fonksiyonel anomaliler belirlenmiştir.^{110,111} Diş ve çevre dokularında belirgin enflamasyona bağılı doku yıkımı ile görülen periodontitis ve implant çevresi dokularda doku yıkımı ile belirgin peri-implantitis Türk toplumunda sıklıkla rastlanılmakta ve ağız sağlığını olumsuz yönde etkilemektedir. Çalışmamızda risk grubunda olan hastaların belirlenmesi ve konak yanıtının periodontal ve peri-implanter hastalıkların süreçleri içerisinde yerinin ortaya konması amacı ile IL-8 A-251T (rs4073), FcγRIIa (rs1801274), FcγRIIIa (rs396991) ve fMLP reseptörü (FPR1) (rs2070745) polimorfizmleri incelenmiştir.

Periodontitis kavramı 1923 yılında Gottlieb tarafından ilk kez kullanılmıştır¹¹². 2017 yılında değişen bilgiler ışığında yeni bir sınıflama yapılmıştır. Bu yeni sınıflama içerisinde periodontitisin alt başlıkları da değiştirilmiştir.²³ Hastalığa karşı duyarlılığın yaş ve hastalığın şiddetinden bağımsız olarak farklı özelliklerdeki alt kümelerden kaynaklanabileceğı düşünölmektedir.²³

Çalışmamızda yer alan bireylerin seçimi, benzer çalışmalar göz önünde bulundurularak yapılmıştır. Sistemik olarak sağlıklı, son altı ay içerisinde kemik yapım ve yıkım sürecini etkileyecek bir hastalık geçmişı veya ilaç kullanımı olmayan bireyler çalışma kapsamına alınmıştır. Bu şekilde konak yanıtını etkileyecek dış faktörler azaltılmaya çalışılmıştır. Onsekiz – altmış yaş arası bireyler çalışma kapsamına alınarak çalışmaya katılan bireyler arasında belli bir standart oluşturmak istenmiştir. Bu alanda yapılan diğerk çalışmalarda da cinsiyet çoğu zaman göz ardı edildiğı için cinsiyet ayrımı gözetilmemiştir.

IL-8 periodontal hastalıklarda önemli rol oynayan bir sitokindir.¹¹³ Pek çok hücre tarafından üretilen bu sitokin diğerk sitokin ailelerini ve doğuştan gelen konağın bağışık yanıtını etkiler.¹¹⁴ Özellikle lökositlerin periferden enfeksiyon bölgesine göçünü

ve fagositoz yapan hücrelere dönüşümünü sağlar.¹¹³ IL-8 A-251T polimorfizmi üzerine yapılan çalışmalarda farklı fikirler savunulmaktadır. Brezilya ve Asya popülasyonunda yapılan çalışmaların IL-8 A-251T polimorfizmi üzerine yapılan meta analiz çalışmaları içerisinde kronik periodontitis bu gen polimorfizmi arasında bir bağlantı bulunamamıştır. Etnik gruplar arasında farklılık gösteren polimorfizm durumları göz önünde bulundurulduğunda elde ettiğimiz bulgular, IL-8'i kodlayan gendeki A-251T polimorfizmi ile ilgili diğer çalışmaların bulguları ile benzerlik göstermektedir.^{75,76,77,115,116}

Bu bulgular ışığında Enflamasyon tablosunun benzerlikler gösterdiği periodontitis ve peri-implantitis hastaları arasında bir fark göstermemesi her iki hastalık seyrinde IL-8 in benzer seyrettiğini, IL-8 A-251T polimorfizminin her iki hastalık tablosunda IL-8 salımında ve yapısında olumlu ya da olumsuz bir etki göstermediğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda gruplar arasında FcγRIIa ve FcγRIIIa gen polimorfizmleri ile periodontitis arasında bir bağlantı bulunmamıştır. Periodontal hastalık esnasında enflamasyon tablosu ile FcγR'leri NK hücreleri, makrofajlar ve T hücrelerinin alt grupları üzerinde sayıca artmakta ve ortamda fagositoz, hücre kaynaklı sitotoksisite ve sitokinleri artırmaktadır.⁸⁰ Akut enflamatuvar yanıt esnasında aldığı görev ile periodontal doku yanıtlarında FcγRIIa^{117,118} ve FcγRIIIa⁸⁰ önemli bir role sahiptir. İncelemelerde FcγR polimorfizmleri ile periodontitis arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir.¹¹⁹⁻¹²² Japon toplumunda üzerinde yapılan çalışmada FcγRIIIa -158V ve FcγRIIa -H131 polimorfizmi değerlendirilmiş, kronik periodontitisin şiddetinin polimorfizm ile değiştiği belirtilmiştir. Çalışma içerisinde kronik periodontitis ve periodontitis hastalığının nüks etmesi gözlenmiştir ve bağlantı bulunmuştur.¹²⁰ Beyaz ırk üzerinde yapılan çalışmalarda, özellikle FcγRIIa -H131 ve FcγRIIIa -158V polimorfizmleri ile periodontitise yatkınlık arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir.¹¹⁹ Toplumlar arasında farklılık görülmesi ve yapılan çalışmaların daha fazla birey üzerinde gerçekleştirilmesi gerektiği yazarlar tarafından belirtilmiştir.^{123,124,125} Çalışmamızda incelediğimiz FcγRIIa -H131 ve FcγRIIIa -158V polimorfizmleri ile kronik periodontitis arasında bir bağlantı görülmemiştir. Bu polimorfizimler için, Japon toplumunda ve beyaz ırk üzerinde yapılan çalışmalarda pozitif korelasyon gözlemlenirken, Afrika ve Doğu Asya toplumlarında anlamlı farklar

gözlenmemiş ve ilgili polimorfizmler ile periodontitis arasında bir bağ olmadığı belirtilmiştir.^{120,125-128} Daha önce bu alanda peri-implantitis vakalarına dair çalışma yapılmamış olması sebebi ile karşılaştırma yapılamamıştır. Enfeksiyon tablosunun benzerlik gösterdiği periodontitis ve peri-implantitis vakalarında bir fark görülmemesi FcγRIIa ve FcγRIIIa'nın her iki hastalıkta da benzer seyrettiğini gösterir. FcγRIIa -H131 ve FcγRIIIa -158V polimorfizmleri her iki hastalıkta FcγRIIa ve FcγRIIIa salımı üzerine olumsuz bir etki göstermemektedir.

Agresif periodontitis vakalarında FPR1 genine ait polimorfizmlerin etkili olduğu gösterilmiştir.¹⁰⁹ Afrika asıllı Amerikanlar üzerinde yapılan çalışmada agresif periodontitis tanısı ile klinik değerlendirmeye alınan kişilerde FPR1 geni polimorfizmi ile pozitif bir kolerasyon gözlemlenmiştir.¹²⁹

Çalışmamızda periodontal ve peri-implanter hastalıkların patogenezinin anlaşılması açısından interleukin-8 (IL-8), Fc Gamma Reseptörü II a (FcγRIIa) ve Fc Gamma Reseptörü III a (FcγRIIIa), N-formyl-L-methionyl-L-leucyl-phenylalanine (fMLP) (FPR1) tek nükleotid polimorfizmleri değerlendirilmiştir. Genetik olarak tek gen polimorfizmleri değerlendirilen bireylerin bu sitokinlerin sentezlenmesi ya da salınımından periodontal veya peri-implanter dokuların etkilenip etkilenmediklerini gözlenmiştir. Bu çalışma sonunda periodontal ve peri-implanter doku hasarı gözlenmiş bireylerde IL-8 A-251T polimorfizmi, FcγRIIa -H131 polimorfizmi ve FcγRIIIa -158V polimorfizmi ile hastalık tablosu arasında bir bağlantı bulunmamıştır. fMLP Reseptörü (FPR1) gen polimorfizminin periodontitis veya peri-implantitis riski daha yüksek bireylerde anlamlı bir farklılık oluşturduğu gözlenmiştir. Periodontitisli bireylerde G aleline sahip ve peri-implantitise sahip bireylerde G/C aleli daha yüksek bulunmuştur.

Periodontitisli bireylerde IL-8'de polimorfizm olmaması buna karşın fMLP reseptöründe daha yüksek polimorfizm bulunması nötrofillerin dişeti oluğu veya periodontal cep epiteline kadar sorunsuz ulaştığını buna karşın epitel bariyerini geçip hedef bakterilere ulaşamadığını düşündürmektedir. FcγRIIa ve FcγRIIIa reseptörlerinde bir polimorfizm olmaması nötrofillerin fagositoz yeteneğinin normal olduğunu düşündürmektedir. Bu durum periodontitis ve peri-implantitisli bireylerin nötrofillerinin fagositoz yeteneklerinin birbirine benzer olmasına rağmen kemotaksis yeteneği açısından farklı bir seyir izlediğini düşündürmektedir. Çalışmamızın

sonuçlarına bakıldığında bu ilişkileri anlamak için farklı etnik kökene sahip daha büyük popülasyon gruplarında daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.



6. SONUÇLAR

Çalışmamızda periodontitis ve peri-implantitis hastalığına sahip bireyler ile sağlıklı bireylerin IL-8 A-251T (rs4073), FcγRIIa (rs1801274), FcγRIIIa (rs396991) ve fMLP reseptörü (FPR1) (rs2070745) tek nükleotid polimorfizmleri incelenmiştir. Türk popülasyonu üzerinde yapılan çalışmamızda aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır:

- 1- IL-8 A-251T (rs4073) tek nükleotid polimorfizmi değerlendirildiğinde periodontitis hastalığına sahip bireyler, peri-implantitis hastalığına sahip bireyler ve sağlıklı bireyler arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.
- 2- FcγRIIa (rs1801274) tek nükleotid polimorfizmi değerlendirildiğinde periodontitis hastalığına sahip bireyler, peri-implantitis hastalığına sahip bireyler ve sağlıklı bireyler arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.
- 3- FcγRIIIa (rs396991) tek nükleotid polimorfizmi değerlendirildiğinde periodontitis hastalığına sahip bireyler, peri-implantitis hastalığına sahip bireyler ve sağlıklı bireyler arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.
- 4- fMLP reseptörü (FPR1) (rs2070745) tek nükleotid polimorfizmi değerlendirildiğinde sağlıklı bireyler ile periodontitis veya peri-implantitis riski daha yüksek bireyler arasında anlamlı bir farklılık oluşturduğu gözlenmiştir.
- 5- fMLP reseptörü (FPR1) (rs2070745) tek nükleotid polimorfizmi değerlendirildiğinde periodontitis hastalığına sahip bireylerde G aleline sahip olma oranı daha yüksek bulunmuştur.
- 6- fMLP reseptörü (FPR1) (rs2070745) tek nükleotid polimorfizmi değerlendirildiğinde peri-implantitis hastalığına sahip bireylerde G/C aleli daha yüksek bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Lamster, I. B. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry, Fourth Edition. Journal of Dental Research* 82, (Wiley Backwell, 2003).
2. G. Caton, J. *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.* 45, S1–S8 (2018).
3. Araujo, M. G. & Lindhe, J. Peri-implant health. *J. Periodontol.* 89, S249–S256 (2018).
4. Renvert, S., Persson, G. R., Pirih, F. Q. & Camargo, P. M. Peri-implant health, peri-implant mucositis, and peri-implantitis: Case definitions and diagnostic considerations. *J. Periodontol.* 89, S304–S312 (2018).
5. Heitz-Mayfield, L. J. A. & Salvi, G. E. Peri-implant mucositis. *J. Periodontol.* 89, S257–S266 (2018).
6. Schwarz, F., Derks, J., Monje, A. & Wang, H. L. Peri-implantitis. *J. Clin. Periodontol.* 45, S246–S266 (2018).
7. Yoshie, H., Galicia, J. C., Kobayashi, T. & Tai, H. Genetic polymorphisms and periodontitis. *Int. Congr. Ser.* 1284, 131–139 (2005).
8. Reuland-Bosma, W. & Dijk, J. Periodontal disease in Down's syndrome: a review. *J. Clin. Periodontol.* 13, 64–73 (1986).
9. Michalowicz, B. S. *et al.* Periodontal findings in adult twins. *J. Periodontol.* 62, 293–9 (1991).
10. Offenbacher, S., Nepomuceno, R., Barros, S. P., North, K. & Hefni, E. Targeting epigenetic mechanisms in periodontal diseases. *Periodontol.* 2000 78, 174–184 (2018).
11. Scapoli, C., Mamolini, E. & Trombelli, L. Role of IL-6, TNF-A and LT-A variants in the modulation of the clinical expression of plaque-induced gingivitis. *J. Clin. Periodontol.* 34, 1031–8 (2007).
12. Dashash, M., Drucker, D. B., Hutchinson, I. V, Bazrafshani, M. R. & Blinkhorn,

- A. S. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism and gingivitis in children. *Oral Dis.* 13, 308–13 (2007).
13. Müller, H.-P. & Barrieshi-Nusair, K. M. Site-specific gingival bleeding on probing in a steady-state plaque environment: influence of polymorphisms in the interleukin-1 gene cluster. *J. Periodontol.* 81, 52–61 (2010).
 14. Jepsen, S. *et al.* Interleukin-1 gene polymorphisms and experimental gingivitis. *J. Clin. Periodontol.* 30, 102–106 (2003).
 15. Zhang, S. *et al.* The Novel ASIC2 Locus is Associated with Severe Gingival Inflammation. *JDR Clin. Transl. Res.* 1, 163–170 (2016).
 16. Shapira, L., Wilensky, A. & Kinane, D. F. Effect of genetic variability on the inflammatory response to periodontal infection. *J. Clin. Periodontol.* 32 Suppl 6, 72–86 (2005).
 17. Dumitrescu, A. L. & Kobayashi, J. Genetic Variants in Periodontal Health and Disease. in 31–112 (Springer International Publishing, 2009).
 18. Zhang, Y. *et al.* Evaluation of human leukocyte N-formylpeptide receptor (FPR1) SNPs in aggressive periodontitis patients. *Genes Immun.* 4, 22–29 (2003).
 19. Kinane, D. F., Stathopoulou, P. G. & Papapanou, P. N. Periodontal diseases. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 3, 17038 (2017).
 20. Page, R. C. & Kornman, K. S. The pathogenesis of human periodontitis : an introduction. *Periodontol.* 2000 14, 9–11 (1997).
 21. Gary C. Armitage. Development of a Classification System for Periodontal Diseases and Conditions. *Ann. Periodontol.* 4, 1–6 (1999).
 22. Papapanou, P. 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.* 45, S162–S170 (2018).
 23. Papapanou, P. 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. Periodontol.* 89, S173–S182 (2018).
 24. Fine, D. H., Patil, A. G. & Loos, B. G. Classification and diagnosis of aggressive

- periodontitis. *J. Clin. Periodontol.* 45, S95–S111 (2018).
25. Needleman, I. *et al.* Mean annual attachment, bone level, and tooth loss: A systematic review. *J. Clin. Periodontol.* 45, S112–S129 (2018).
 26. Billings, M. *et al.* Age-dependent distribution of periodontitis in two countries: Findings from NHANES 2009 to 2014 and SHIP-TREND 2008 to 2012. *J. Periodontol.* 89, S140–S158 (2018).
 27. Tonetti, M. S., Greenwell, H. & Kornman, K. S. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J. Periodontol.* 89, S159–S172 (2018).
 28. 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.* 45, S78–S94 (2018).
 29. Zitzmann, N. U. & Berglundh, T. Definition and prevalence of peri-implant diseases. *Journal of Clinical Periodontology* 35, 286–291 (2008).
 30. Lindhe, J. & Meyle, J. Peri-implant diseases: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *J. Clin. Periodontol.* 35, 282–285 (2008).
 31. Jepsen, S. *et al.* Primary prevention of peri-implantitis: Managing peri-implant mucositis. *J. Clin. Periodontol.* 42, S152–S157 (2015).
 32. Lang, N. P. & Berglundh, T. Periimplant diseases: Where are we now? - Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. *J. Clin. Periodontol.* 38, 178–181 (2011).
 33. Berglundh, T., Zitzmann, N. U. & Donati, M. Are peri-implantitis lesions different from periodontitis lesions? *J. Clin. Periodontol.* 38, 188–202 (2011).
 34. Sanz, M. *et al.* Histo-pathologic characteristics of peri-implant soft tissues in Branemark implants with 2 distinct clinical and radiological patterns. *Clinical oral implants research* 2, 128–134 (1991).
 35. Lang, N. P. & Bartold, P. M. Periodontal health. *J. Clin. Periodontol.* 45, S9–S16 (2018).

36. Chapple, I. L. C. *et al.* Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J. Clin. Periodontol.* 45, S68–S77 (2018).
37. Mark Bartold, P. & Van Dyke, T. E. Periodontitis: A host-mediated disruption of microbial homeostasis. Unlearning learned concepts. *Periodontol.* 2000 62, 203–217 (2013).
38. Cullinan, M. P. *et al.* Acquisition and loss of *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Prevotella intermedia* over a 5-year period: Effect of a triclosan/copolymer dentifrice. *J. Clin. Periodontol.* 30, 532–541 (2003).
39. Page, R. C. & Schroeder, H. E. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Lab. Invest.* 34, 235–49 (1976).
40. Brånemark, P.-I. *et al.* Intra-Osseous Anchorage of Dental Prostheses: I. Experimental Studies. *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg.* 3, 81–100 (1969).
41. Schroeder, A., Stich, H., Straumann, F. & Sutter, F. [The accumulation of osteocementum around a dental implant under physical loading]. *Schweizerische Monatsschrift für Zahnheilkd. = Rev. Mens. suisse d'odonto-stomatologie* 88, 1051–8 (1978).
42. Liljenberg, B., Gualini, F., Berglundh, T., Tonetti, M. & Lindhe, J. Some characteristics of the ridge mucosa before and after implant installation. A prospective study in humans. *J. Clin. Periodontol.* 23, 1008–13 (1996).
43. James, R. A. & Schultz, R. L. Hemidesmosomes and the adhesion of junctional epithelial cells to metal implants--a preliminary report. *Oral Implantol.* 4, 294–302 (1974).
44. Rose Louise, Mealey, B. L., Genco, R. J. & Cohen, D. W. *Periodontics*. (Mosby, Inc., 2004).
45. Listgarten, M. A. Soft and hard tissue response to endosseous dental implants. *Anat. Rec.* 245, 410–25 (1996).
46. Oh, T.-J., Yoon, J., Misch, C. E. & Wang, H.-L. The causes of early implant

- bone loss: myth or science? *J. Periodontol.* 73, 322–33 (2002).
47. Armitage, G. C. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann. Periodontol.* 4, 1–6 (1999).
 48. Ericsson, I., Berglundh, T., Marinello, C., Liljenberg, B. & Lindhe, J. Long-standing plaque and gingivitis at implants and teeth in the dog. *Clin. Oral Implants Res.* 3, 99–103 (1992).
 49. Shibli, J. A. *et al.* Composition of supra- and subgingival biofilm of subjects with healthy and diseased implants. *Clin. Oral Implants Res.* 19, 975–82 (2008).
 50. Teughels, W., Van Assche, N., Sliepen, I. & Quirynen, M. Effect of material characteristics and/or surface topography on biofilm development. *Clin. Oral Implants Res.* 17 Suppl 2, 68–81 (2006).
 51. Renvert, S., Lindahl, C., Renvert, H. & Persson, G. R. Clinical and microbiological analysis of subjects treated with Brånemark or AstraTech implants: a 7-year follow-up study. *Clin. Oral Implants Res.* 19, 342–7 (2008).
 52. Abrahamsson, I., Berglundh, T. & Lindhe, J. Soft tissue response to plaque formation at different implant systems. A comparative study in the dog. *Clin. Oral Implants Res.* 9, 73–9 (1998).
 53. Berglundh, T., Gislason, O., Lekholm, U., Sennerby, L. & Lindhe, J. Histopathological observations of human periimplantitis lesions. *J. Clin. Periodontol.* 31, 341–7 (2004).
 54. Gualini, F. & Berglundh, T. Immunohistochemical characteristics of inflammatory lesions at implants. *J. Clin. Periodontol.* 30, 14–8 (2003).
 55. Tomasi, C. & Derks, J. Clinical research of peri-implant diseases - Quality of reporting, case definitions and methods to study incidence, prevalence and risk factors of peri-implant diseases. *Journal of Clinical Periodontology* 39, 207–223 (2012).
 56. Salvi, G. E. *et al.* Reversibility of experimental peri-implant mucositis compared with experimental gingivitis in humans. *Clin. Oral Implants Res.* 23, 182–190 (2012).
 57. Pontoriero, R. *et al.* Experimentally induced peri- implant mucositis. A clinical

- study in humans. *Clin. Oral Implants Res.* 5, 254–259 (1994).
58. Zitzmann, N. U., Berglundh, T., Marinello, C. P. & Lindhe, J. Experimental peri-implant mucositis in man. *J. Clin. Periodontol.* 28, 517–23 (2001).
 59. Duarte, P. M. *et al.* Differential cytokine expressions affect the severity of peri-implant disease. *Clin. Oral Implants Res.* 20, 514–520 (2009).
 60. Zeiger, E. Genetic Toxicology Testing. in *Comprehensive Toxicology* 139–158 (Elsevier, 2010). doi:10.1016/B978-0-08-046884-6.00316-X
 61. Milewicz, D. M. Classification of Genetic Disorders. in *Cardiovascular Medicine* 2551–2555 (Springer London, 2007). doi:10.1007/978-1-84628-715-2_123
 62. Kinane, D. F. & Hart, T. C. Genes and gene polymorphisms associated with periodontal disease. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.* 14, 430–49 (2003).
 63. Vaz, P. *et al.* IL1 gene polymorphisms and unsuccessful dental implants. *Clin. Oral Implants Res.* 23, 1404–1413 (2012).
 64. Suzuki, A. *et al.* Large-scale investigation of genomic markers for severe periodontitis. *Odontology* 92, 43–7 (2004).
 65. Cochran, D. L. Inflammation and bone loss in periodontal disease. *J. Periodontol.* 79, 1569–76 (2008).
 66. Cekici, A., Alpdogan Kantarci, Hasturk, H. & Dyke, T. E. Van. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology* 64, 57–80 (2000).
 67. Hedges, J. C., Singer, C. A. & Gerthoffer, W. T. Mitogen-activated protein kinases regulate cytokine gene expression in human airway myocytes. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 23, 86–94 (2000).
 68. Modi, W. S. *et al.* Monocyte-derived neutrophil chemotactic factor (MDNCF/IL-8) resides in a gene cluster along with several other members of the platelet factor 4 gene superfamily. *Hum. Genet.* 84, 185–7 (1990).
 69. Brat, D. J., Bellail, A. C. & Van Meir, E. G. The role of interleukin-8 and its receptors in gliomagenesis and tumoral angiogenesis. *Neuro. Oncol.* 7, 122–33 (2005).

70. Köhidai, L. & Csaba, G. Chemotaxis and chemotactic selection induced with cytokines (IL-8, RANTES and TNF-alpha) in the unicellular *Tetrahymena pyriformis*. *Cytokine* 10, 481–6 (1998).
71. Harada, A. *et al.* Essential involvement of interleukin-8 (IL-8) in acute inflammation. *J. Leukoc. Biol.* 56, 559–64 (1994).
72. Vlahopoulos, S., Boldogh, I., Casola, A. & Brasier, A. R. Nuclear factor-kappaB-dependent induction of interleukin-8 gene expression by tumor necrosis factor alpha: evidence for an antioxidant sensitive activating pathway distinct from nuclear translocation. *Blood* 94, 1878–89 (1999).
73. Dongari-Bagtzoglou, A. I. & Ebersole, J. L. Increased presence of interleukin-6 (IL-6) and IL-8 secreting fibroblast subpopulations in adult periodontitis. *J. Periodontol.* 69, 899–910 (1998).
74. Campa, D. *et al.* Lack of association between -251 T>A polymorphism of IL8 and lung cancer risk. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 14, 2457–8 (2005).
75. Yang, Z. J., Tang, X. P., Lai, Q. G., Ci, J. B. & Yuan, K. F. Interleukin-8-251A/T polymorphism and periodontitis susceptibility: A meta-analysis. *Genet. Mol. Res.* 15, 1–12 (2016).
76. Chen, X., Huang, J., Zhong, L. & Ding, C. Quantitative Assessment of the Associations Between Interleukin-8 Polymorphisms and Periodontitis Susceptibility. *J. Periodontol.* 86, 292–300 (2015).
77. Ni, X.-B. *et al.* Comprehensive analysis of interleukin-8 gene polymorphisms and periodontitis susceptibility. *Oncotarget* 8, 48996–49004 (2017).
78. Kim, Y. J. *et al.* Lack of Association of a Functional Polymorphism in the Interleukin 8 Gene with Susceptibility to Periodontitis. *DNA Cell Biol.* 28, 185–190 (2009).
79. Ioannidis, J. P. A. Issues in Comparisons Between Meta-analyses and Large Trials. *JAMA* 279, 1089 (1998).
80. Meisel, P. *et al.* Polymorphisms of Fc gamma-receptors RIIa, RIIIa, and RIIIb in patients with adult periodontal diseases. *Genes Immun.* 2, 258–62 (2001).
81. Nimmerjahn, F. & Ravetch, J. V. Fcgamma receptors: old friends and new family

- members. *Immunity* 24, 19–28 (2006).
82. Van Sorge, N. M., Van Der Pol, W. L. & Van De Winkel, J. G. J. FcγR polymorphisms: Implications for function, disease susceptibility and immunotherapy. *Tissue Antigens* 61, 189–202 (2003).
 83. Wu, J. *et al.* A novel polymorphism of FcγRIIIa (CD16) alters receptor function and predisposes to autoimmune disease. *J. Clin. Invest.* 100, 1059–70 (1997).
 84. Ivan, E. & Colovai, A. I. Human Fc receptors: critical targets in the treatment of autoimmune diseases and transplant rejections. *Hum. Immunol.* 67, 479–91 (2006).
 85. Yamamoto, K., Kobayashi, T., Sugita, N., Tai, H. & Yoshie, H. The FcγRIIIa polymorphism influences production of interleukin-1 by mononuclear cells. *Int. J. Immunogenet.* 34, 369–72 (2007).
 86. Warmerdam, P. A., van de Winkel, J. G., Vlug, A., Westerdaal, N. A. & Capel, P. J. A single amino acid in the second Ig-like domain of the human Fc gamma receptor II is critical for human IgG2 binding. *J. Immunol.* 147, 1338–43 (1991).
 87. Warmerdam, P. A., van de Winkel, J. G., Gosselin, E. J. & Capel, P. J. Molecular basis for a polymorphism of human Fc gamma receptor II (CD32). *J. Exp. Med.* 172, 19–25 (1990).
 88. Tax, W. J., Willems, H. W., Reekers, P. P., Capel, P. J. & Koene, R. A. Polymorphism in mitogenic effect of IgG1 monoclonal antibodies against T3 antigen on human T cells. *Nature* 304, 445–7
 89. Osborne, J. M., Chacko, G. W., Brandt, J. T. & Anderson, C. L. Ethnic variation in frequency of an allelic polymorphism of human Fc gamma RIIA determined with allele specific oligonucleotide probes. *J. Immunol. Methods* 173, 207–17 (1994).
 90. Koene, H. R. *et al.* Fc gammaRIIIa-158V/F polymorphism influences the binding of IgG by natural killer cell Fc gammaRIIIa, independently of the Fc gammaRIIIa-48L/R/H phenotype. *Blood* 90, 1109–14 (1997).
 91. Migeotte, I., Communi, D. & Parmentier, M. Formyl peptide receptors: a

- promiscuous subfamily of G protein-coupled receptors controlling immune responses. *Cytokine Growth Factor Rev.* 17, 501–19 (2006).
92. Ye, R. D. *et al.* International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIII. Nomenclature for the formyl peptide receptor (FPR) family. *Pharmacol. Rev.* 61, 119–61 (2009).
 93. Le, Y., Murphy, P. M. & Wang, J. M. Formyl-peptide receptors revisited. *Trends Immunol.* 23, 541–8 (2002).
 94. Panaro, M. A. *et al.* Biological role of the N-formyl peptide receptors. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 28, 103–27 (2006).
 95. Braun, M. C., Wang, J. M., Lahey, E., Rabin, R. L. & Kelsall, B. L. Activation of the formyl peptide receptor by the HIV-derived peptide T-20 suppresses interleukin-12 p70 production by human monocytes. *Blood* 97, 3531–6 (2001).
 96. Cui, Y., Le, Y., Yazawa, H., Gong, W. & Wang, J. M. Potential role of the formyl peptide receptor-like 1 (FPRL1) in inflammatory aspects of Alzheimer's disease. *J. Leukoc. Biol.* 72, 628–35 (2002).
 97. He, H. Q. & Ye, R. D. The formyl peptide receptors: Diversity of ligands and mechanism for recognition. *Molecules* 22, (2017).
 98. Wenzel-Seifert, K., Hurt, C. M. & Seifert, R. High constitutive activity of the human formyl peptide receptor. *J. Biol. Chem.* 273, 24181–9 (1998).
 99. VanCompernelle, S. E., Clark, K. L., Rummel, K. A. & Todd, S. C. Expression and function of formyl peptide receptors on human fibroblast cells. *J. Immunol.* 171, 2050–6 (2003).
 100. Patel, G., MacDonald, M. J., Khosravi-Far, R., Hisaka, M. M. & Der, C. J. Alternate mechanisms of ras activation are complementary and favor and formation of ras-GTP. *Oncogene* 7, 283–8 (1992).
 101. Shinohara, N. *et al.* The significance of Ras guanine nucleotide exchange factor, son of sevenless protein, in renal cell carcinoma cell lines. *J. Urol.* 158, 908–11 (1997).
 102. Partida-Sánchez, S. *et al.* Cyclic ADP-ribose production by CD38 regulates intracellular calcium release, extracellular calcium influx and chemotaxis in

- neutrophils and is required for bacterial clearance in vivo. *Nat. Med.* 7, 1209–16 (2001).
103. DeNardin, E., DeLuca, C., Levine, M. J. & Genco, R. J. Antibodies directed to the chemotactic factor receptor detect differences between chemotactically normal and defective neutrophils from LJP patients. *J. Periodontol.* 61, 609–17 (1990).
 104. Daniel, M. A., McDonald, G., Offenbacher, S. & Van Dyke, T. E. Defective chemotaxis and calcium response in localized juvenile periodontitis neutrophils. *J. Periodontol.* 64, 617–21 (1993).
 105. Garbieri, T. F., Brozoski, D. T., Dionísio, T. J., Santos, C. F. & Neves, L. T. das. Human DNA extraction from whole saliva that was fresh or stored for 3, 6 or 12 months using five different protocols. *J. Appl. Oral Sci.* 25, 147–158 (2017).
 106. Polgárová, K., Behuliak, M. & Celec, P. Effect of saliva processing on bacterial DNA extraction. *New Microbiol.* 33, 373–9 (2010).
 107. Rehak, N. N., Cecco, S. A. & Csako, G. Biochemical Composition and Electrolyte Balance of ‘Unstimulated’ Whole Human Saliva. *Clin. Chem. Lab. Med.* 38, (2000).
 108. Schweighardt, A. J., Tate, C. M., Scott, K. A., Harper, K. A. & Robertson, J. M. Evaluation of Commercial Kits for Dual Extraction of DNA and RNA from Human Body Fluids , ,. *J. Forensic Sci.* 60, 157–165 (2015).
 109. Hart, P. S. *et al.* Identification of cathepsin C mutations in ethnically diverse papillon-Lefèvre syndrome patients. *J. Med. Genet.* 37, 927–32 (2000).
 110. Firatli, E., Tüzün, B. & Efeoğlu, A. Papillon-Lefèvre syndrome. Analysis of neutrophil chemotaxis. *J. Periodontol.* 67, 617–20 (1996).
 111. Firatli, E., Gürel, N., Efeoğlu, A. & Cebeci, I. Generalized prepubertal periodontitis. A report of 4 cases with the immunological findings. *J. Clin. Periodontol.* 23, 1104–11 (1996).
 112. Gottlieb, B. Die Diffuse Atrophie des Alveolarknochens. Weitere Beiträge zur Kenntnis des Alveolarschwundes und dessen Wiedergutmachung durch Zementwachstum. *Z Stomatol* 1923 195–201 (1923).

113. Benakanakere, M. R. *et al.* Investigation of the functional role of human Interleukin-8 gene haplotypes by CRISPR/Cas9 mediated genome editing. *Sci. Rep.* 6, 1–11 (2016).
114. Kinane, D. F., Galicia, J. C., Gorr, S.-U., Stathopoulou, P. G. & Benakanakere, M. P. gingivalis interactions with epithelial cells. *Front. Biosci.* 13, 966–84 (2008).
115. Andia, D. C. *et al.* Interleukin-8 Gene Promoter Polymorphism (rs4073) May Contribute to Chronic Periodontitis. *J. Periodontol.* 82, 893–899 (2011).
116. Khosropanah, H., Sarvestani, E. K., Mahmoodi, A. & Golshah, M. Association of IL-8 (-251 a/t) gene polymorphism with clinical parameters and chronic periodontitis. *J. Dent. (Tehran)*. 10, 312–318 (2013).
117. Nibali, L. *et al.* Gene polymorphisms and the prevalence of key periodontal pathogens. *J. Dent. Res.* 86, 416–420 (2007).
118. Nibali, L. *et al.* Genetic Variants Associated With Neutrophil Function in Aggressive Periodontitis and Healthy Controls. *J. Periodontol.* 81, 527–534 (2010).
119. Yamamoto, K. *et al.* Association of Fc γ Receptor IIa Genotype With Chronic Periodontitis in Caucasians. *J. Periodontol.* 75, 517–522 (2004).
120. Kobayashi, T. *et al.* The Fc γ Receptor Genotype as a Severity Factor for Chronic Periodontitis in Japanese Patients. *J. Periodontol.* 72, 1324–1331 (2001).
121. Kobayashi, T. *et al.* The Interleukin-1 and Fc γ Receptor Gene Polymorphisms in Japanese Patients With Rheumatoid Arthritis and Periodontitis. *J. Periodontol.* 78, 2311–2318 (2007).
122. Sugita, N. *et al.* Relevance of Fc γ RIIa-158V-F polymorphism to recurrence of adult periodontitis in. 350–354 (1999).
123. Hans, V., Mehta, D. & Hans, M. Association of Fc gamma-receptors IIa, IIIa, and IIIb genetic polymorphism with susceptibility to chronic periodontitis in South Indian population. *Contemp. Clin. Dent.* 6, 141 (2015).
124. Dimou, N. L., Nikolopoulos, G. K., Hamodrakas, S. J. & Bagos, P. G. Fc γ receptor polymorphisms and their association with periodontal disease: A meta-

- analysis. *J. Clin. Periodontol.* 37, 255–265 (2010).
125. Song, G. G. & Lee, Y. H. Associations between FCGR2A rs1801274, FCGR3A rs396991, FCGR3B NA1/NA2 polymorphisms and periodontitis: A meta-analysis. *Mol. Biol. Rep.* 40, 4985–4993 (2013).
 126. Saremi, L. *et al.* Association of Fc gamma-receptor genes polymorphisms with chronic periodontitis and Peri-Implantitis. *J. Cell. Biochem.* 120, 12010–12017 (2019).
 127. Chai, L., Song, Y. Q., Zee, K. Y. & Leung, W. K. SNPs of Fc-gamma receptor genes and chronic periodontitis. *J. Dent. Res.* 89, 705–710 (2010).
 128. Loos, B. G., Leppers-Van De Straat, F. G. J., Van De Winkel, J. G. J. & Van Der Velden, U. Fc?? receptor polymorphisms in relation to periodontitis. *J. Clin. Periodontol.* 30, 595–602 (2003).
 129. Maney, P. & Walters, J. D. Formylpeptide Receptor Single Nucleotide Polymorphism 348T>C and Its Relationship to Polymorphonuclear Leukocyte Chemotaxis in Aggressive Periodontitis. *J. Periodontol.* 80, 1498–1505 (2009).

HAM VERİLER

IL – 8 [A-251T] rs4073

Pi ile Pt

RS4073 * GRUP						
			GRUP		Total	P değeri
			Pi	Pt		
RS4073	A	Sayı	9	4	13	0,485
		RS4073 içinde %	69,2%	30,8%	100,0%	
		GRUP içinde %	45,0%	30,8%	39,4%	
	T	Sayı	11	9	20	
		RS4073 içinde %	55,0%	45,0%	100,0%	
		GRUP içinde %	55,0%	69,2%	60,6%	
Total		Sayı	20	13	33	
		RS4073 içinde %	60,6%	39,4%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

A alelinin T aleline karşı durumu- Fisher Kesin olasılık testi.

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

RS4073 * GRUP						
			GRUP		Total	P değeri
			Pİ	PT		
RS4073	A	Sayı	9	4	13	0,108
		RS4073 içinde %	69,2%	30,8%	100,0%	
		GRUP içinde %	40,9%	17,4%	28,9%	
	A-T	Sayı	13	19	32	
		RS4073 içinde %	40,6%	59,4%	100,0%	
		GRUP içinde %	59,1%	82,6%	71,1%	
Total		Sayı	22	23	45	
		RS4073 içinde %	48,9%	51,1%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

A alelinin A/T aleline karşı durumu- Fisher Kesin olasılık testi.

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

RS4073 * GRUP						P değeri
			GRUP		Total	
			Pi	PT		
RS4073	T	Sayı	11	9	20	0,312
		RS4073 içinde %	55,0%	45,0%	100,0%	

	A-T	GRUP içinde %	45,8%	32,1%	38,5%	
		Sayı	13	19	32	
		RS4073 içinde %	40,6%	59,4%	100,0%	
		GRUP içinde %	54,2%	67,9%	61,5%	
Total		Sayı	24	28	52	
		RS4073 içinde %	46,2%	53,8%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

T alelinin A/T aleline karşı durumu- Ki-kare testi.

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

RS4073 * GRUP						P değeri
			GRUP		Total	
			Pİ	PT		
RS4073	A	Sayı	9	4	13	0,213
		RS4073 içinde %	69,2%	30,8%	100,0%	
		GRUP içinde %	28,1%	12,5%	20,3%	
	T+A-T	Sayı	23	28	51	
		RS4073 içinde %	45,1%	54,9%	100,0%	
		GRUP içinde %	71,9%	87,5%	79,7%	
Total		Sayı	32	32	64	
		RS4073 içinde %	50,0%	50,0%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

A alelinin T+A/T alellerine karşı durumu- Fisher Kesin olasılık testi.

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

RS4073 * GRUP						P değeri
			GRUP		Total	
			Pİ	PT		
RS4073	T	Sayı	11	9	20	0,452
		RS4073 içinde %	55,0%	45,0%	100,0%	
		GRUP içinde %	32,4%	24,3%	28,2%	
	A+A-T	Sayı	23	28	51	
		RS4073 içinde %	45,1%	54,9%	100,0%	
		GRUP içinde %	67,6%	75,7%	71,8%	
Total		Sayı	34	37	71	
		RS4073 içinde %	47,9%	52,1%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

T alelinin A+A/T alellerine karşı durumu- Ki-kare testi.

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

RS4073 * GRUP						
			GRUP		Total	P değeri
			Pi	PT		
RS4073	A-T	Sayı	13	19	32	0,107
		RS4073 içinde %	40,6%	59,4%	100,0%	
		GRUP içinde %	39,4%	59,4%	49,2%	
	A+T	Sayı	20	13	33	
		RS4073 içinde %	60,6%	39,4%	100,0%	
		GRUP içinde %	60,6%	40,6%	50,8%	
Total		Sayı	33	32	65	
		RS4073 içinde %	50,8%	49,2%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

A/T alelinin A+T alellerine karşı durumu- Ki-kare testi.

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

Pi ile S

RS4073 * GRUP						
			GRUP		Total	P değeri
			Pi	S		
RS4073	A	Sayı	9	7	16	0,815
		RS4073 içinde %	56,3%	43,8%	100,0%	
		GRUP içinde %	45,0%	41,2%	43,2%	
	T	Sayı	11	10	21	
		RS4073 içinde %	52,4%	47,6%	100,0%	
		GRUP içinde %	55,0%	58,8%	56,8%	
Total		Sayı	20	17	37	
		RS4073 içinde %	54,1%	45,9%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

A alelinin T aleline karşı durumu- Ki-kare testi.

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

RS4073 * GRUP						
			GRUP		Total	P değeri,
			Pİ	S		
RS4073	A	Sayı	9	7	16	0,463
		RS4073 içinde %	56,3%	43,8%	100,0%	
		GRUP içinde %	40,9%	30,4%	35,6%	

	A-T	Sayı	13	16	29	
		RS4073 içinde %	44,8%	55,2%	100,0%	
		GRUP içinde %	59,1%	69,6%	64,4%	
Total		Sayı	22	23	45	
		RS4073 içinde %	48,9%	51,1%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

A alelinin A/T aleline karşı durumu- Ki-kare testi.

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

RS4073 * GRUP						P değeri
			GRUP		Total	
			Pİ	S		
RS4073	T	Sayı	11	10	21	0,598
		RS4073 içinde %	52,4%	47,6%	100,0%	
		GRUP içinde %	45,8%	38,5%	42,0%	
	A-T	Sayı	13	16	29	
		RS4073 içinde %	44,8%	55,2%	100,0%	
		GRUP içinde %	54,2%	61,5%	58,0%	
Total		Sayı	24	26	50	
		RS4073 içinde %	48,0%	52,0%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

T alelinin A/T aleline karşı durumu- Ki-kare testi.

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

RS4073 * GRUP						P değeri
			GRUP		Total	
			Pİ	S		
RS4073	A	Sayı	9	7	16	0,566
		RS4073 içinde %	56,3%	43,8%	100,0%	
		GRUP içinde %	27,3%	21,2%	24,2%	
	T+A-T	Sayı	24	26	50	
		RS4073 içinde %	48,0%	52,0%	100,0%	
		GRUP içinde %	72,7%	78,8%	75,8%	
Total		Sayı	33	33	66	
		RS4073 içinde %	50,0%	50,0%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

A alelinin T+A/T alellerine karşı durumu- Ki-kare testi.

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

RS4073 * GRUP						
---------------	--	--	--	--	--	--

			GRUP		Total	P değeri
			Pi	S		
RS4073	T	Sayı	11	10	21	0,792
		RS4073 içinde %	52,4%	47,6%	100,0%	
		GRUP içinde %	33,3%	30,3%	31,8%	
	A+A-T	Sayı	22	23	45	
		RS4073 içinde %	48,9%	51,1%	100,0%	
		GRUP içinde %	66,7%	69,7%	68,2%	
Total		Sayı	33	33	66	
		RS4073 içinde %	50,0%	50,0%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

T alelinin A+A/T alellerine karşı durumu- Ki-kare testi.

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

RS4073 * GRUP						
			GRUP		Total	P değeri
			Pi	S		
RS4073	A-T	Sayı	13	16	29	0,457
		RS4073 içinde %	44,8%	55,2%	100,0%	
		GRUP içinde %	39,4%	48,5%	43,9%	
	A+T	Sayı	20	17	37	
		RS4073 içinde %	54,1%	45,9%	100,0%	
		GRUP içinde %	60,6%	51,5%	56,1%	
Total		Sayı	33	33	66	
		RS4073 içinde %	50,0%	50,0%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

A/T alelinin A+T alellerine karşı durumu- Ki-kare testi.

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

Pt ile S

RS4073 * GRUP						
			GRUP		Total	P değeri
			PT	S		
RS4073	A	Sayı	4	7	11	0,708
		RS4073 içinde %	36,4%	63,6%	100,0%	
		GRUP içinde %	30,8%	41,2%	36,7%	
	T	Sayı	9	10	19	
		RS4073 içinde %	47,4%	52,6%	100,0%	
		GRUP içinde %	69,2%	58,8%	63,3%	
Total		Sayı	13	17	30	

	RS4073 içinde %	43,3%	56,7%	100,0%	
	GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

A alelinin T aleline karşı durumu- Fisher kesin olasılık testi

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

RS4073 * GRUP Çapraz Tablosu						
			GRUP		Total	P değeri
			PT	S		
RS4073	A	Sayı	4	7	11	0,491
		RS4073 içinde %	36,4%	63,6%	100,0%	
		GRUP içinde %	17,4%	30,4%	23,9%	
	A-T	Sayı	19	16	35	
		RS4073 içinde %	54,3%	45,7%	100,0%	
		GRUP içinde %	82,6%	69,6%	76,1%	
Total		Sayı	23	23	46	
		RS4073 içinde %	50,0%	50,0%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

A alelinin A/T aleline karşı durumu- Fisher kesin olasılık testi

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

RS4073 * GRUP Çapraz Tablosu						
			GRUP		Total	P değeri
			PT	S		
RS4073	T	Sayı	9	10	19	0,627
		RS4073 içinde %	47,4%	52,6%	100,0%	
		GRUP içinde %	32,1%	38,5%	35,2%	
	A-T	Sayı	19	16	35	
		RS4073 içinde %	54,3%	45,7%	100,0%	
		GRUP içinde %	67,9%	61,5%	64,8%	
Total		Sayı	28	26	54	
		RS4073 içinde %	51,9%	48,1%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

T alelinin A/T aleline karşı durumu- Ki-kare testi.

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

RS4073 * GRUP						
			GRUP		Total	P değeri
			PT	S		
RS4073	A	Sayı	4	7	11	0,511
		RS4073 içinde %	36,4%	63,6%	100,0%	

	T+A-T	GRUP içinde %	12,5%	21,2%	16,9%	
		Sayı	28	26	54	
		RS4073 içinde %	51,9%	48,1%	100,0%	
		GRUP içinde %	87,5%	78,8%	83,1%	
Total		Sayı	32	33	65	
		RS4073 içinde %	49,2%	50,8%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

A alelinin T+A/T alellerine karşı durumu- Fisher kesin olasılık testi.

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

RS4073 * GRUP						P değeri
			GRUP		Total	
			PT	S		
RS4073	T	Sayı	9	10	19	0,847
		RS4073 içinde %	47,4%	52,6%	100,0%	
		GRUP içinde %	28,1%	30,3%	29,2%	
	A+A-T	Sayı	23	23	46	
		RS4073 içinde %	50,0%	50,0%	100,0%	
		GRUP içinde %	71,9%	69,7%	70,8%	
Total		Sayı	32	33	65	
		RS4073 içinde %	49,2%	50,8%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

T alelinin T+A/T alellerine karşı durumu- Ki-kare testi.

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

RS4073 * GRUP						P değeri
			GRUP		Total	
			Pi	PT		
RS4073	A-T	Sayı	19	16	35	0,379
		RS4073 içinde %	54,3%	45,7%	100,0%	
		GRUP içinde %	59,4%	48,5%	53,8%	
	A+T	Sayı	13	17	30	
		RS4073 içinde %	43,3%	56,7%	100,0%	
		GRUP içinde %	40,6%	51,5%	46,2%	
Total		Sayı	32	33	65	
		RS4073 içinde %	49,2%	50,8%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

A/T alelinin A+T alellerine karşı durumu- Ki-kare testi

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

Pi+Pt ile S Karşılaştırması

RS4073 * GRUP						
			GRUP		Total	P değeri
			Pi+PT	S		
RS4073	A	Sayı	13	7	20	0,903
		RS4073 içinde %	65,0%	35,0%	100,0%	
		GRUP içinde %	39,4%	41,2%	40,0%	
	T	Sayı	20	10	30	
		RS4073 içinde %	66,7%	33,3%	100,0%	
		GRUP içinde %	60,6%	58,8%	60,0%	
Total		Sayı	33	17	50	
		RS4073 içinde %	66,0%	34,0%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

A alelinin T aleline karşı durumu- Ki-kare testi.

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

RS4073 * GRUP						
			GRUP		Total	P değeri
			Pi+PT	S		
RS4073	A	Sayı	13	7	20	0,895
		RS4073 içinde %	65,0%	35,0%	100,0%	
		GRUP içinde %	28,9%	30,4%	29,4%	
	A-T	Sayı	32	16	48	
		RS4073 içinde %	66,7%	33,3%	100,0%	
		GRUP içinde %	71,1%	69,6%	70,6%	
Total		Sayı	45	23	68	
		RS4073 içinde %	66,2%	33,8%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

A alelinin A/T aleline karşı durumu- Ki-kare testi

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

RS4073 * GRUP						
			GRUP		Total	P değeri
			Pi+PT	S		
RS4073	T	Sayı	20	10	30	1,000
		RS4073 içinde %	66,7%	33,3%	100,0%	
		GRUP içinde %	38,5%	38,5%	38,5%	
	A-T	Sayı	32	16	48	
		RS4073 içinde %	66,7%	33,3%	100,0%	

		GRUP içinde %	61,5%	61,5%	61,5%	
Total	Sayı		52	26	78	
	RS4073 içinde %		66,7%	33,3%	100,0%	
	GRUP içinde %		100,0%	100,0%	100,0%	

T alelinin A/T aleline karşı durumu- Ki-kare testi

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

RS4073 * GRUP						
			GRUP		Total	P değeri
			Pi+PT	S		
RS4073	A	Sayı	13	7	20	0,793
		RS4073 içinde %	65,0%	35,0%	100,0%	
		GRUP içinde %	23,6%	21,2%	22,7%	
	A+A-T	Sayı	42	26	68	
		RS4073 içinde %	61,8%	38,2%	100,0%	
		GRUP içinde %	76,4%	78,8%	77,3%	
Total		Sayı	55	33	88	
		RS4073 içinde %	62,5%	37,5%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

A alelinin T+A/T alellerine karşı durumu- Ki-kare testi.

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

RS4073 * GRUP						
			GRUP		Total	P değeri
			Pi+PT	S		
RS4073	T	Sayı	20	10	30	0,962
		RS4073 içinde %	66,7%	33,3%	100,0%	
		GRUP içinde %	30,8%	30,3%	30,6%	
	A+A-T	Sayı	45	23	68	
		RS4073 içinde %	66,2%	33,8%	100,0%	
		GRUP içinde %	69,2%	69,7%	69,4%	
Total		Sayı	65	33	98	
		RS4073 içinde %	66,3%	33,7%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

T alelinin A+A/T alellerine karşı durumu- Ki-kare testi

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

RS4073 * GRUP						
			GRUP		Total	P değeri
			Pi+PT	S		
RS4073	A-T	Sayı	32	16	48	0,944

	A+T	RS4073 içinde %	66,7%	33,3%	100,0%	
		GRUP içinde %	49,2%	48,5%	49,0%	
		Sayı	33	17	50	
		RS4073 içinde %	66,0%	34,0%	100,0%	
		GRUP içinde %	50,8%	51,5%	51,0%	
Total		Sayı	65	33	98	
		RS4073 içinde %	66,3%	33,7%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

A/G alelinin A+G alellerine karşı durumu- Ki-kare testi

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

FcyRIIA rs1801274

Pi ile Pt

RS1801274 * GRUP						
			GRUP		Total	P değeri
			Pİ	PT		
RS1801274	A	Sayı	10	12	22	1,000
		RS1801274 içinde %	45,5%	54,5%	100,0%	
		GRUP içinde %	71,4%	66,7%	68,8%	
	G	Sayı	4	6	10	
		RS1801274 içinde %	40,0%	60,0%	100,0%	
		GRUP içinde %	28,6%	33,3%	31,3%	
Total		Sayı	14	18	32	
		RS1801274 içinde %	43,8%	56,3%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

A alelinin G aleline karşı durumu- Fisher Kesin olasılık testi.

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

RS1801274 * GRUP						
			GRUP		Total	P değeri
			Pİ	PT		
RS1801274	A	Sayı	10	12	22	0,378
		RS1801274 içinde %	45,5%	54,5%	100,0%	
		GRUP içinde %	34,5%	46,2%	40,0%	
	A-G	Sayı	19	14	33	
		RS1801274 içinde %	57,6%	42,4%	100,0%	
		GRUP içinde %	65,5%	53,8%	60,0%	
Total		Sayı	29	26	55	
		RS1801274 içinde %	52,7%	47,3%	100,0%	

	GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	
--	---------------	--------	--------	--------	--

A alelinin A/G aleline karşı durumu- Ki-kare testi.

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

RS1801274 * GRUP						
			GRUP		Total	P değeri
			Pİ	PT		
RS1801274	G	Sayı	4	6	10	0,473
		RS1801274 içinde %	40,0%	60,0%	100,0%	
		GRUP içinde %	17,4%	30,0%	23,3%	
	A-G	Sayı	19	14	33	
		RS1801274 içinde %	57,6%	42,4%	100,0%	
		GRUP içinde %	82,6%	70,0%	76,7%	
Total		Sayı	23	20	43	
		RS1801274 içinde %	53,5%	46,5%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

G alelinin A/G aleline karşı durumu- Fisher Kesin olasılık testi.

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

RS1801274 * GRUP						
			GRUP		Total	P değeri
			Pi	PT		
RS1801274	A	Sayı	10	12	22	0,663
		RS1801274 içinde %	45,5%	54,5%	100,0%	
		GRUP içinde %	32,3%	37,5%	34,9%	
	A+A-G	Sayı	21	20	41	
		RS1801274 içinde %	51,2%	48,8%	100,0%	
		GRUP içinde %	67,7%	62,5%	65,1%	
Total		Sayı	31	32	63	
		RS1801274 içinde %	49,2%	50,8%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

A alelinin G+A/G alellere karşı durumu- Ki-kare testi.

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

RS1801274 * GRUP						
			GRUP		Total	P değeri
			Pi	PT		
RS1801274	G	Sayı	4	6	10	0,511
		RS1801274 içinde %	40,0%	60,0%	100,0%	
		GRUP içinde %	12,1%	18,8%	15,4%	

	A+A-G	Sayı	29	26	55	
		RS1801274 içinde %	52,7%	47,3%	100,0%	
		GRUP içinde %	87,9%	81,3%	84,6%	
Total		Sayı	33	32	65	
		RS1801274 içinde %	50,8%	49,2%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

G alelinin A+A/G alellerine karşı durumu- Fisher Kesin olasılık testi

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

RS1801274 * GRUP						
			GRUP		Total	P değeri
			Pİ	PT		
RS1801274	A-G	Sayı	19	14	33	0,265
		RS1801274 içinde %	57,6%	42,4%	100,0%	
		GRUP içinde %	57,6%	43,8%	50,8%	
	A+G	Sayı	14	18	32	
		RS1801274 içinde %	43,8%	56,3%	100,0%	
		GRUP içinde %	42,4%	56,3%	49,2%	
Total		Sayı	33	32	65	
		RS1801274 içinde %	50,8%	49,2%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

A/G alelinin A+G alellerine karşı durumu- Ki-kare testi.

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

Pi ile S

RS1801274 * GRUP						
			GRUP		Total	P değeri
			Pİ	S		
RS1801274	A	Sayı	10	14	24	0,928
		RS1801274 içinde %	41,7%	58,3%	100,0%	
		GRUP içinde %	71,4%	70,0%	70,6%	
	G	Sayı	4	6	10	
		RS1801274 içinde %	40,0%	60,0%	100,0%	
		GRUP içinde %	28,6%	30,0%	29,4%	
Total		Sayı	14	20	34	
		RS1801274 içinde %	41,2%	58,8%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

A alelinin G aleline karşı durumu- Ki-kare testi.

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$

RS1801274 * GRUP						
			GRUP		Total	P değeri
			Pi	S		
RS1801274	A	Sayı	10	14	24	0,189
		RS1801274 içinde %	41,7%	58,3%	100,0%	
		GRUP içinde %	34,5%	51,9%	42,9%	
	A-G	Sayı	19	13	32	
		RS1801274 içinde %	59,4%	40,6%	100,0%	
		GRUP içinde %	65,5%	48,1%	57,1%	
Total		Sayı	29	27	56	
		RS1801274 içinde %	51,8%	48,2%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

A alelinin A/G aleline karşı durumu- Ki-kare testi.

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

RS1801274 * GRUP						
			GRUP		Total	P değeri
			Pi	S		
RS1801274	G	Sayı	4	6	10	0,468
		RS1801274 içinde %	40,0%	60,0%	100,0%	
		GRUP içinde %	17,4%	31,6%	23,8%	
	A-G	Sayı	19	13	32	
		RS1801274 içinde %	59,4%	40,6%	100,0%	
		GRUP içinde %	82,6%	68,4%	76,2%	
Total		Sayı	23	19	42	
		RS1801274 içinde %	54,8%	45,2%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

G alelinin A/G aleline karşı durumu- Fisher Kesin olasılık testi.

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

RS1801274 * GRUP						
			GRUP		Total	P değeri
			Pi	S		
RS1801274	A	Sayı	10	14	24	0,306
		RS1801274 içinde %	41,7%	58,3%	100,0%	
		GRUP içinde %	30,3%	42,4%	36,4%	
	G+A-G	Sayı	23	19	42	
		RS1801274 içinde %	54,8%	45,2%	100,0%	
		GRUP içinde %	69,7%	57,6%	63,6%	
Total		Sayı	33	33	66	

	RS1801274 içinde %	50,0%	50,0%	100,0%	
	GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

A alelinin G+A/G alellerine karşı durumu- Fisher Kesin olasılık testi

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

RS1801274 * GRUP						
			GRUP		Total	P değeri
			Pi	S		
RS1801274	G	Sayı	4	6	10	0,733
		RS1801274 içinde %	40,0%	60,0%	100,0%	
		GRUP içinde %	12,1%	18,2%	15,2%	
	A+A-G	Sayı	29	27	56	
		RS1801274 içinde %	51,8%	48,2%	100,0%	
		GRUP içinde %	87,9%	81,8%	84,8%	
Total		Sayı	33	33	66	
		RS1801274 içinde %	50,0%	50,0%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

G alelinin A+A/G alellerine karşı durumu- Fisher Kesin olasılık testi

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

RS1801274 * GRUP						
			GRUP		Total	P değeri
			Pi	S		
RS1801274	A	Sayı	19	13	32	0,319
		RS1801274 içinde %	59,4%	40,6%	100,0%	
		GRUP içinde %	57,6%	39,4%	48,5%	
	G	Sayı	14	20	34	
		RS1801274 içinde %	41,2%	58,8%	100,0%	
		GRUP içinde %	42,4%	60,6%	51,5%	
Total		Sayı	33	33	66	
		RS1801274 içinde %	50,0%	50,0%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

A/G alelinin A+G alellerine karşı durumu- Ki-kare testi.

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

Pt ile S

RS1801274 * GRUP						
			GRUP		Total	P değeri
			PT	S		
RS1801274	A	Sayı	12	14	26	0,825
		RS1801274 içinde %	46,2%	53,8%	100,0%	

	G	GRUP içinde %	66,7%	70,0%	68,4%	
		Sayı	6	6	12	
		RS1801274 içinde %	50,0%	50,0%	100,0%	
		GRUP içinde %	33,3%	30,0%	31,6%	
Total		Sayı	18	20	38	
		RS1801274 içinde %	47,4%	52,6%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

A alelinin G aleline karşı durumu- Ki-kare testi.

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

RS1801274 * GRUP						
			GRUP		Total	P değeri
			PT	S		
RS1801274	A	Sayı	12	14	26	0,678
		RS1801274 içinde %	46,2%	53,8%	100,0%	
		GRUP içinde %	46,2%	51,9%	49,1%	
	A-G	Sayı	14	13	27	
		RS1801274 içinde %	51,9%	48,1%	100,0%	
		GRUP içinde %	53,8%	48,1%	50,9%	
Total		Sayı	26	27	53	
		RS1801274 içinde %	49,1%	50,9%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

A alelinin A/G aleline karşı durumu- Ki-kare testi.

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

RS1801274 * GRUP						
			GRUP		Total	P değeri
			PT	S		
RS1801274	G	Sayı	6	6	12	0,915
		RS1801274 içinde %	50,0%	50,0%	100,0%	
		GRUP içinde %	30,0%	31,6%	30,8%	
	A-G	Sayı	14	13	27	
		RS1801274 içinde %	51,9%	48,1%	100,0%	
		GRUP içinde %	70,0%	68,4%	69,2%	
Total		Sayı	20	19	39	
		RS1801274 içinde %	51,3%	48,7%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

G alelinin A/G aleline karşı durumu- Ki-kare testi

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

RS1801274 * GRUP						
------------------	--	--	--	--	--	--

			GRUP		Total	P değeri
			PT	S		
RS1801274	A	Sayı	12	14	26	0,685
		RS1801274 içinde %	46,2%	53,8%	100,0%	
		GRUP içinde %	37,5%	42,4%	40,0%	
	G+A-G	Sayı	20	19	39	
		RS1801274 içinde %	51,3%	48,7%	100,0%	
		GRUP içinde %	62,5%	57,6%	60,0%	
Total		Sayı	32	33	65	
		RS1801274 içinde %	49,2%	50,8%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

A alelinin G+A/G alellere karşı durumu- Ki-kare testi.

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

RS1801274 * GRUP						
			GRUP		Total	P değeri
			PT	S		
RS1801274	G	Sayı	6	6	12	0,953
		RS1801274 içinde %	50,0%	50,0%	100,0%	
		GRUP içinde %	18,8%	18,2%	18,5%	
	A+A-G	Sayı	26	27	53	
		RS1801274 içinde %	49,1%	50,9%	100,0%	
		GRUP içinde %	81,3%	81,8%	81,5%	
Total		Sayı	32	33	65	
		RS1801274 içinde %	49,2%	50,8%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

G alelinin A+A/G alellere karşı durumu- Ki-kare testi.

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

RS1801274 * GRUP						
			GRUP		Total	P değeri
			PT	S		
RS1801274	A-G	Sayı	14	13	27	0,722
		RS1801274 içinde %	51,9%	48,1%	100,0%	
		GRUP içinde %	43,8%	39,4%	41,5%	
	A+G	Sayı	18	20	38	
		RS1801274 içinde %	47,4%	52,6%	100,0%	
		GRUP içinde %	56,3%	60,6%	58,5%	

Total	Sayı	32	33	65	
	RS1801274 içinde %	49,2%	50,8%	100,0%	
	GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

A/G alelinin A+G alellerine karşı durumu- Ki-kare testi.

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

Pi+Pt ile S Karşılaştırması

RS1801274 * GRUP						
			GRUP		Total	P değeri
			Pİ+PT	S		
RS1801274	A	Sayı	22	14	36	0,924
		RS1801274 içinde %	61,1%	38,9%	100,0%	
		GRUP içinde %	68,8%	70,0%	69,2%	
	G	Sayı	10	6	16	
		RS1801274 içinde %	62,5%	37,5%	100,0%	
		GRUP içinde %	31,3%	30,0%	30,8%	
Total		Sayı	32	20	52	
		RS1801274 içinde %	61,5%	38,5%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

A alelinin G aleline karşı durumu- Ki-kare testi.

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

RS1801274 * GRUP						
			GRUP		Total	P değeri
			Pi+PT	S		
RS1801274	A	Sayı	22	14	36	0,309
		RS1801274 içinde %	61,1%	38,9%	100,0%	
		GRUP içinde %	40,0%	51,9%	43,9%	
	A-G	Sayı	33	13	46	
		RS1801274 içinde %	71,7%	28,3%	100,0%	
		GRUP içinde %	60,0%	48,1%	56,1%	
Total		Sayı	55	27	82	
		RS1801274 içinde %	67,1%	32,9%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

A alelinin A/G aleline karşı durumu- Ki-kare olasılık testi.

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

RS1801274 * GRUP			
	GRUP	Total	P değeri

			Pi+PT	S		
RS1801274	G	Sayı	10	6	16	0,490
		RS1801274 içinde %	62,5%	37,5%	100,0%	
		GRUP içinde %	23,3%	31,6%	25,8%	
	A-G	Sayı	33	13	46	
		RS1801274 içinde %	71,7%	28,3%	100,0%	
		GRUP içinde %	76,7%	68,4%	74,2%	
Total		Sayı	43	19	62	
		RS1801274 içinde %	69,4%	30,6%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

G alelinin A/G aleline karşı durumu- Ki-kare testi.

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

RS1801274 * GRUP						
			GRUP		Total	P değeri
			Pİ+PT	S		
RS1801274	A	Sayı	22	14	36	0,184
		RS1801274 içinde %	61,1%	38,9%	100,0%	
		GRUP içinde %	29,3%	42,4%	33,3%	
	G+A-G	Sayı	53	19	72	
		RS1801274 içinde %	73,6%	26,4%	100,0%	
		GRUP içinde %	70,7%	57,6%	66,7%	
Total		Sayı	75	33	108	
		RS1801274 içinde %	69,4%	30,6%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

A alelinin G+A/G alellerine karşı durumu- Ki-kare testi

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

RS1801274 * GRUP						
			GRUP		Total	P değeri
			Pi+PT	S		
RS1801274	G	Sayı	10	6	16	0,723
		RS1801274 içinde %	62,5%	37,5%	100,0%	
		GRUP içinde %	15,4%	18,2%	16,3%	
	A+A-G	Sayı	55	27	82	
		RS1801274 içinde %	67,1%	32,9%	100,0%	
		GRUP içinde %	84,6%	81,8%	83,7%	
Total		Sayı	65	33	98	
		RS1801274 içinde %	66,3%	33,7%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

G alelinin A+A/G alellerine karşı durumu- Ki-kare testi.

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

RS1801274 * GRUP						
			GRUP		Total	P değeri
			Pİ+PT	S		
RS1801274	A-G	Sayı	33	13	46	0,286
		RS1801274 içinde %	71,7%	28,3%	100,0%	
		GRUP içinde %	50,8%	39,4%	46,9%	
	A+G	Sayı	32	20	52	
		RS1801274 içinde %	61,5%	38,5%	100,0%	
		GRUP içinde %	49,2%	60,6%	53,1%	
Total		Sayı	65	33	98	
		RS1801274 içinde %	66,3%	33,7%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

A/G alelinin A+G alellerine karşı durumu- Ki-kare testi.

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

FcyRIIIA rs396991

Pi ile Pt

RS396991 * GRUP						
			GRUP		Total	P değeri
			Pİ	PT		
RS396991	T	Sayı	12	6	18	0,119
		RS396991 içinde %	66,7%	33,3%	100,0%	
		GRUP içinde %	70,6%	42,9%	58,1%	
	G	Sayı	5	8	13	
		RS396991 içinde %	38,5%	61,5%	100,0%	
		GRUP içinde %	29,4%	57,1%	41,9%	
Total		Sayı	17	14	31	
		RS396991 içinde %	54,8%	45,2%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

T alelinin G aleline karşı durumu- Ki-kare testi.

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

RS396991 * GRUP			
	GRUP	Total	P değeri

			Pİ	PT		
RS396991	T	Sayı	12	6	18	0,177
		RS396991 içinde %	66,7%	33,3%	100,0%	
		GRUP içinde %	42,9%	25,0%	34,6%	
	T-G	Sayı	16	18	34	
		RS396991 içinde %	47,1%	52,9%	100,0%	
		GRUP içinde %	57,1%	75,0%	65,4%	
Total		Sayı	28	24	52	
		RS396991 içinde %	53,8%	46,2%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

T alelinin T/G aleline karşı durumu- Ki-kare testi.

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

RS396991 * GRUP Çapraz Tablosu						
			GRUP		Total	P değeri
			Pİ	PT		
RS396991	T	Sayı	5	8	13	0,596
		RS396991 içinde %	38,5%	61,5%	100,0%	
		GRUP içinde %	23,8%	30,8%	27,7%	
	T-G	Sayı	16	18	34	
		RS396991 içinde %	47,1%	52,9%	100,0%	
		GRUP içinde %	76,2%	69,2%	72,3%	
Total		Sayı	21	26	47	
		RS396991 içinde %	44,7%	55,3%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

T alelinin T/G aleline karşı durumu- Ki-kare testi p değeri.

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

RS396991 * GRUP						
			GRUP		Total	P değeri
			Pİ	PT		
RS396991	T	Sayı	12	6	18	0,113
		RS396991 içinde %	66,7%	33,3%	100,0%	
		GRUP içinde %	36,4%	18,8%	27,7%	
	G+T-G	Sayı	21	26	47	
		RS396991 içinde %	44,7%	55,3%	100,0%	
		GRUP içinde %	63,6%	81,3%	72,3%	
Total		Sayı	33	32	65	
		RS396991 içinde %	50,8%	49,2%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

T alelinin G+T/G alellerine karşı durumu- Ki-kare testi.

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

RS396991 * GRUP						
			GRUP		Total	P değeri
			Pİ	PT		
RS396991	G	Sayı	5	8	13	0,321
		RS396991 içinde %	38,5%	61,5%	100,0%	
		GRUP içinde %	15,2%	25,0%	20,0%	
	T+T-G	Sayı	28	24	52	
		RS396991 içinde %	53,8%	46,2%	100,0%	
		GRUP içinde %	84,8%	75,0%	80,0%	
Total		Sayı	33	32	65	
		RS396991 içinde %	50,8%	49,2%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

G alelinin T+T/G alellerine karşı durumu- Ki-kare testi

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

RS396991 * GRUP						
			GRUP		Total	P değeri
			Pİ	PT		
RS396991	T-G	Sayı	16	18	34	0,531
		RS396991 içinde %	47,1%	52,9%	100,0%	
		GRUP içinde %	48,5%	56,3%	52,3%	
	T+G	Sayı	17	14	31	
		RS396991 içinde %	54,8%	45,2%	100,0%	
		GRUP içinde %	51,5%	43,8%	47,7%	
Total		Sayı	33	32	65	
		RS396991 içinde %	50,8%	49,2%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

T/G alelinin T+G alellerine karşı durumu- Ki-kare testi.

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

Pi ile S

RS396991 * GRUP						
			GRUP		Total	P değeri
			Pi	S		
RS396991	T	Sayı	12	9	21	0,709
		RS396991 içinde %	57,1%	42,9%	100,0%	

	G	GRUP içinde %	70,6%	64,3%	67,7%	
		Sayı	5	5	10	
		RS396991 içinde %	50,0%	50,0%	100,0%	
		GRUP içinde %	29,4%	35,7%	32,3%	
Total		Sayı	17	14	31	
		RS396991 içinde %	54,8%	45,2%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

T alelinin G aleline karşı durumu- Ki-kare testi.

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

RS396991 * GRUP						
			GRUP		Total	P değeri
			Pİ	S		
RS396991	T	Sayı	12	9	21	0,408
		RS396991 içinde %	57,1%	42,9%	100,0%	
		GRUP içinde %	42,9%	32,1%	37,5%	
	T-G	Sayı	16	19	35	
		RS396991 içinde %	45,7%	54,3%	100,0%	
		GRUP içinde %	57,1%	67,9%	62,5%	
Total		Sayı	28	28	56	
		RS396991 içinde %	50,0%	50,0%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

T alelinin T/G aleline karşı durumu- Ki-kare testi.

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

RS396991 * GRUP						
			GRUP		Total	P değeri
			Pİ	S		
RS396991	G	Sayı	5	5	10	0,811
		RS396991 içinde %	50,0%	50,0%	100,0%	
		GRUP içinde %	23,8%	20,8%	22,2%	
	T-G	Sayı	16	19	35	
		RS396991 içinde %	45,7%	54,3%	100,0%	
		GRUP içinde %	76,2%	79,2%	77,8%	
Total		Sayı	21	24	45	
		RS396991 içinde %	46,7%	53,3%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

G alelinin T/G aleline karşı durumu- Ki-kare testi

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

RS396991 * GRUP						
			GRUP		Total	P değeri
			Pi	S		
RS396991	T	Sayı	12	9	21	0,428
		RS396991 içinde %	57,1%	42,9%	100,0%	
		GRUP içinde %	36,4%	27,3%	31,8%	
	G+T-G	Sayı	21	24	45	
		RS396991 içinde %	46,7%	53,3%	100,0%	
		GRUP içinde %	63,6%	72,7%	68,2%	
Total		Sayı	33	33	66	
		RS396991 içinde %	50,0%	50,0%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

T alelinin G+T/G alellerine karşı durumu- Ki-kare testi

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

RS396991 * GRUP						
			GRUP		Total	P değeri
			Pİ	S		
RS396991	G	Sayı	5	5	10	1,000
		RS396991 içinde %	50,0%	50,0%	100,0%	
		GRUP içinde %	15,2%	15,2%	15,2%	
	T+T-G	Sayı	28	28	56	
		RS396991 içinde %	50,0%	50,0%	100,0%	
		GRUP içinde %	84,8%	84,8%	84,8%	
Total		Sayı	33	33	66	
		RS396991 içinde %	50,0%	50,0%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

G alelinin T+T/G alellerine karşı durumu- Ki-kare testi

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

RS396991 * GRUP						
			GRUP		Total	P değeri
			Pi	S		
RS396991	T-G	Sayı	16	19	35	0,459
		RS396991 içinde %	45,7%	54,3%	100,0%	
		GRUP içinde %	48,5%	57,6%	53,0%	
	T+G	Sayı	17	14	31	
		RS396991 içinde %	54,8%	45,2%	100,0%	
		GRUP içinde %	51,5%	42,4%	47,0%	
Total		Sayı	33	33	66	
		RS396991 içinde %	50,0%	50,0%	100,0%	

	GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	
--	---------------	--------	--------	--------	--

T/G alelinin T+G alellerine karşı durumu- Ki-kare testi.

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

Pt ile S

RS396991 * GRUP						
			GRUP		Total	P değeri
			PT	S		
RS396991	T	Sayı	6	9	15	0,256
		RS396991 içinde %	40,0%	60,0%	100,0%	
		GRUP içinde %	42,9%	64,3%	53,6%	
	G	Sayı	8	5	13	
		RS396991 içinde %	61,5%	38,5%	100,0%	
		GRUP içinde %	57,1%	35,7%	46,4%	
Total		Sayı	14	14	28	
		RS396991 içinde %	50,0%	50,0%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

T alelinin G aleline karşı durumu- Ki-kare testi

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

RS396991 * GRUP Çapraz Tablosu						
			GRUP		Total	P değeri
			PT	S		
RS396991	T	Sayı	6	9	15	0,571
		RS396991 içinde %	40,0%	60,0%	100,0%	
		GRUP içinde %	25,0%	32,1%	28,8%	
	T-G	Sayı	18	19	37	
		RS396991 içinde %	48,6%	51,4%	100,0%	
		GRUP içinde %	75,0%	67,9%	71,2%	
Total		Sayı	24	28	52	
		RS396991 içinde %	46,2%	53,8%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

T alelinin T/G aleline karşı durumu- Ki-kare testi.

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

RS396991 * GRUP						
			GRUP		Total	P değeri
			PT	S		
RS396991	T	Sayı	8	5	13	0,424
		RS396991 içinde %	61,5%	38,5%	100,0%	
		GRUP içinde %	30,8%	20,8%	26,0%	

	T-G	Sayı	18	19	37	
		RS396991 içinde %	48,6%	51,4%	100,0%	
		GRUP içinde %	69,2%	79,2%	74,0%	
Total		Sayı	26	24	50	
		RS396991 içinde %	52,0%	48,0%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

G alelinin T/G aleline karşı durumu- Ki-kare testi.

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

RS396991 * GRUP						
			GRUP		Total	P değeri
			PT	S		
RS396991	T	Sayı	6	9	15	0,415
		RS396991 içinde %	40,0%	60,0%	100,0%	
		GRUP içinde %	18,8%	27,3%	23,1%	
	G+T-G	Sayı	26	24	50	
		RS396991 içinde %	52,0%	48,0%	100,0%	
		GRUP içinde %	81,3%	72,7%	76,9%	
Total		Sayı	32	33	65	
		RS396991 içinde %	49,2%	50,8%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

T alelinin G+T/G alellerine karşı durumu- Ki-kare testi

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

RS396991 * GRUP Çapraz Tablosu						
			GRUP		Total	P değeri
			PT	S		
RS396991	G	Sayı	8	5	13	0,3211
		RS396991 içinde %	61,5%	38,5%	100,0%	
		GRUP içinde %	25,0%	15,2%	20,0%	
	T+T-G	Sayı	24	28	52	
		RS396991 içinde %	46,2%	53,8%	100,0%	
		GRUP içinde %	75,0%	84,8%	80,0%	
Total		Sayı	32	33	65	
		RS396991 içinde %	49,2%	50,8%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

G alelinin T+T/G alellerine karşı durumu- Ki-kare testi.

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

RS396991 * GRUP						
-----------------	--	--	--	--	--	--

			GRUP		Total	P değeri
			PT	S		
RS396991	T-G	Sayı	18	19	37	0,914
		RS396991 içinde %	48,6%	51,4%	100,0%	
		GRUP içinde %	56,3%	57,6%	56,9%	
	T+G	Sayı	14	14	28	
		RS396991 içinde %	50,0%	50,0%	100,0%	
		GRUP içinde %	43,8%	42,4%	43,1%	
Total		Sayı	32	33	65	
		RS396991 içinde %	49,2%	50,8%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

A/G alelinin A+G alellerine karşı durumu- Ki-kare testi

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

Pi+Pt ile S Karşılaştırması

RS396991 * GRUP Çapraz Tablosu						
			GRUP		Total	P değeri
			Pi+PT	S		
RS396991	T	Sayı	18	9	27	0,693
		RS396991 içinde %	66,7%	33,3%	100,0%	
		GRUP içinde %	58,1%	64,3%	60,0%	
	G	Sayı	13	5	18	
		RS396991 içinde %	72,2%	27,8%	100,0%	
		GRUP içinde %	41,9%	35,7%	40,0%	
Total		Sayı	31	14	45	
		RS396991 içinde %	68,9%	31,1%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

T alelinin G aleline karşı durumu- Ki-kare testi

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

RS396991 * GRUP						
			GRUP		Total	P değeri
			Pi+PT	S		
RS396991	T	Sayı	18	9	27	0,823
		RS396991 içinde %	66,7%	33,3%	100,0%	
		GRUP içinde %	34,6%	32,1%	33,8%	
	T-G	Sayı	34	19	53	
		RS396991 içinde %	64,2%	35,8%	100,0%	
		GRUP içinde %	65,4%	67,9%	66,3%	

Total	Sayı	52	28	80	
	RS396991 içinde %	65,0%	35,0%	100,0%	
	GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

T alelinin T/G aleline karşı durumu- Ki-kare testi

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

RS396991 * GRUP						
			GRUP		Total	P değeri
			Pi+PT	S		
RS396991	G	Sayı	13	5	18	0,532
		RS396991 içinde %	72,2%	27,8%	100,0%	
		GRUP içinde %	27,7%	20,8%	25,4%	
	T-G	Sayı	34	19	53	
		RS396991 içinde %	64,2%	35,8%	100,0%	
		GRUP içinde %	72,3%	79,2%	74,6%	
Total		Sayı	47	24	71	
		RS396991 içinde %	66,2%	33,8%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

G alelinin T/G aleline karşı durumu- Ki-kare testi

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

RS396991 * GRUP						
			GRUP		Total	P değeri
			Pi+PT	S		
RS396991	T	Sayı	18	9	27	0,965
		RS396991 içinde %	66,7%	33,3%	100,0%	
		GRUP içinde %	27,7%	27,3%	27,6%	
	G+T-G	Sayı	47	24	71	
		RS396991 içinde %	66,2%	33,8%	100,0%	
		GRUP içinde %	72,3%	72,7%	72,4%	
Total		Sayı	65	33	98	
		RS396991 içinde %	66,3%	33,7%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

T alelinin G+T/G alellerine karşı durumu- Ki-kare testi

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

RS396991 * GRUP						
			GRUP		Total	P değeri
			Pi+PT	S		
RS396991	G	Sayı	13	5	18	0,558

	T+T-G	RS396991 içinde %	72,2%	27,8%	100,0%	
		GRUP içinde %	20,0%	15,2%	18,4%	
		Sayı	52	28	80	
		RS396991 içinde %	65,0%	35,0%	100,0%	
		GRUP içinde %	80,0%	84,8%	81,6%	
Total		Sayı	65	33	98	
		RS396991 içinde %	66,3%	33,7%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

G alelinin T+T/G alellerine karşı durumu- Ki-kare testi

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

RS396991 * GRUP Çapraz Tablosu						P değeri
			GRUP		Total	
			Pi+PT	S		
RS396991	T	Sayı	32	19	51	0,527
		RS396991 içinde %	62,7%	37,3%	100,0%	
		GRUP içinde %	50,8%	57,6%	53,1%	
	G	Sayı	31	14	45	
		RS396991 içinde %	68,9%	31,1%	100,0%	
		GRUP içinde %	49,2%	42,4%	46,9%	
Total		Sayı	63	33	96	
		RS396991 içinde %	65,6%	34,4%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

T/G alelinin T+G alellerine karşı durumu- Ki-kare testi.

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

fMLP Reseptörü (FPR1) rs2070745

Pi ile Pt

RS2070745 * GRUP						P değeri
			GRUP		Total	
			Pi	PT		
RS2070745	G	Sayı	15	23	38	0,378
		RS2070745 içinde %	39,5%	60,5%	100,0%	
		GRUP içinde %	78,9%	92,0%	86,4%	
	C	Sayı	4	2	6	
		RS2070745 içinde %	66,7%	33,3%	100,0%	
		GRUP içinde %	21,1%	8,0%	13,6%	
Total		Sayı	19	25	44	
		RS2070745 içinde %	43,2%	56,8%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

G alelinin C aleline karşı durumu- Fisher kesin olasılık testi

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

RS2070745 * GRUP						
			GRUP		Total	P değeri
			Pİ	PT		
RS2070745	G	Sayı	15	23	38	0,045*
		RS2070745 içinde %	39,5%	60,5%	100,0%	
		GRUP içinde %	51,7%	76,7%	64,4%	
	G-C	Sayı	14	7	21	
		RS2070745 içinde %	66,7%	33,3%	100,0%	
		GRUP içinde %	48,3%	23,3%	35,6%	
Total		Sayı	29	30	59	
		RS2070745 içinde %	49,2%	50,8%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

G alelinin G/C aleline karşı durumu- Ki-kare testi.

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark vardır $p<0,05$. G aleli Pt grubunda daha fazla, G-C aleli ise Pi grubunda daha fazla gözlenmiştir.

RS2070745 * GRUP						
			GRUP		Total	P değeri
			Pİ	PT		
RS2070745	C	Sayı	4	2	6	1,000
		RS2070745 içinde %	66,7%	33,3%	100,0%	
		GRUP içinde %	22,2%	22,2%	22,2%	
	G-C	Sayı	14	7	21	
		RS2070745 içinde %	66,7%	33,3%	100,0%	
		GRUP içinde %	77,8%	77,8%	77,8%	
Total		Sayı	18	9	27	
		RS2070745 içinde %	66,7%	33,3%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

C alelinin G/C aleline karşı durumu- Fisher kesin olasılık testi

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

RS2070745 * GRUP						
			GRUP		Total	P değeri
			Pİ	PT		
RS2070745	G	Sayı	15	23	38	0,002*
		RS2070745 içinde %	39,5%	60,5%	100,0%	
		GRUP içinde %	34,9%	71,9%	50,7%	

	C+G-C	Sayı	28	9	37	
		RS2070745 içinde %	75,7%	24,3%	100,0%	
		GRUP içinde %	65,1%	28,1%	49,3%	
Total		Sayı	43	32	75	
		RS2070745 içinde %	57,3%	42,7%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

G alelinin C+G/C alellerine karşı durumu- Ki-kare testi

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark vardır $p < 0,05$. G aleli Pt grubunda daha fazla, C+G/C aleli ise Pi grubunda daha fazla gözlenmiştir.

RS2070745 * GRUP						
			GRUP		Total	P değeri
			Pİ	PT		
RS2070745	C	Sayı	4	2	6	0,672
		RS2070745 içinde %	66,7%	33,3%	100,0%	
		GRUP içinde %	12,1%	6,3%	9,2%	
	G+G-C	Sayı	29	30	59	
		RS2070745 içinde %	49,2%	50,8%	100,0%	
		GRUP içinde %	87,9%	93,8%	90,8%	
Total		Sayı	33	32	65	
		RS2070745 içinde %	50,8%	49,2%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

C alelinin G+G/C alellerine karşı durumu- Fisher kesin olasılık testi

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p > 0,05$.

RS2070745 * GRUP						
			GRUP		Total	P değeri
			Pİ	PT		
RS2070745	G-C	Sayı	14	7	21	0,077
		RS2070745 içinde %	66,7%	33,3%	100,0%	
		GRUP içinde %	42,4%	21,9%	32,3%	
	G+C	Sayı	19	25	44	
		RS2070745 içinde %	43,2%	56,8%	100,0%	
		GRUP içinde %	57,6%	78,1%	67,7%	
Total		Sayı	33	32	65	
		RS2070745 içinde %	50,8%	49,2%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

G/C alelinin G+C alellerine karşı durumu- Ki-kare testi

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p > 0,05$.

Pi ile S

RS2070745 * GRUP						
			GRUP		Total	P değeri
			Pi	S		
RS2070745	G	Sayı	15	19	34	0,685
		RS2070745 içinde %	44,1%	55,9%	100,0%	
		GRUP içinde %	78,9%	86,4%	82,9%	
	C	Sayı	4	3	7	
		RS2070745 içinde %	57,1%	42,9%	100,0%	
		GRUP içinde %	21,1%	13,6%	17,1%	
Total		Sayı	19	22	41	
		RS2070745 içinde %	46,3%	53,7%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

G alelinin C aleline karşı durumu- Fisher kesin olasılık testi

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

RS2070745 * GRUP						
			GRUP		Total	p değeri
			Pİ	S		
RS2070745	G	Sayı	15	19	34	0,367
		RS2070745 içinde %	44,1%	55,9%	100,0%	
		GRUP içinde %	51,7%	63,3%	57,6%	
	G-C	Sayı	14	11	25	
		RS2070745 içinde %	56,0%	44,0%	100,0%	
		GRUP içinde %	48,3%	36,7%	42,4%	
Total		Sayı	29	30	59	
		RS2070745 içinde %	49,2%	50,8%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

G alelinin G/C aleline karşı durumu- Ki-kare testi

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

RS2070745 * GRUP						
			GRUP		Total	P değeri
			Pİ	S		
RS2070745	C	Sayı	4	3	7	1,000
		RS2070745 içinde %	57,1%	42,9%	100,0%	
		GRUP içinde %	22,2%	21,4%	21,9%	
	G-C	Sayı	14	11	25	
		RS2070745 içinde %	56,0%	44,0%	100,0%	
		GRUP içinde %	77,8%	78,6%	78,1%	
Total		Sayı	18	14	32	

	RS2070745 içinde %	56,3%	43,8%	100,0%	
	GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

C alelinin G/C aleline karşı durumu- Fisher kesin olasılık testi

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

RS2070745 * GRUP						
			GRUP		Total	P değeri
			Pi	S		
RS2070745	G	Sayı	15	19	34	0,325
		RS2070745 içinde %	44,1%	55,9%	100,0%	
		GRUP içinde %	45,5%	57,6%	51,5%	
	C+G-C	Sayı	18	14	32	
		RS2070745 içinde %	56,3%	43,8%	100,0%	
		GRUP içinde %	54,5%	42,4%	48,5%	
Total		Sayı	33	33	66	
		RS2070745 içinde %	50,0%	50,0%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

G alelinin C+G/C alellerine karşı durumu- Ki-kare testi

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

RS2070745 * GRUP						
			GRUP		Total	P değeri
			Pİ	S		
RS2070745	C	Sayı	4	3	7	1,000
		RS2070745 içinde %	57,1%	42,9%	100,0%	
		GRUP içinde %	12,1%	9,1%	10,6%	
	G+G-C	Sayı	29	30	59	
		RS2070745 içinde %	49,2%	50,8%	100,0%	
		GRUP içinde %	87,9%	90,9%	89,4%	
Total		Sayı	33	33	66	
		RS2070745 içinde %	50,0%	50,0%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

C alelinin G+G/C alellerine karşı durumu- Ki-kare testi.

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

RS2070745 * GRUP						
			GRUP		Total	P değeri
			Pi	S		
RS2070745	G-C	Sayı	14	11	25	0,447
		RS2070745 içinde %	56,0%	44,0%	100,0%	

	G+C	GRUP içinde %	42,4%	33,3%	37,9%	
		Sayı	19	22	41	
		RS2070745 içinde %	46,3%	53,7%	100,0%	
		GRUP içinde %	57,6%	66,7%	62,1%	
Total		Sayı	33	33	66	
		RS2070745 içinde %	50,0%	50,0%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

G/C alelinin G+C alellerine karşı durumu

Pt ile S

RS2070745 * GRUP						
			GRUP		Total	P değeri
			PT	S		
RS2070745	G	Sayı	23	19	42	0,654
		RS2070745 içinde %	54,8%	45,2%	100,0%	
		GRUP içinde %	92,0%	86,4%	89,4%	
	C	Sayı	2	3	5	
		RS2070745 içinde %	40,0%	60,0%	100,0%	
		GRUP içinde %	8,0%	13,6%	10,6%	
Total		Sayı	25	22	47	
		RS2070745 içinde %	53,2%	46,8%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

G alelinin C aleline karşı durumu- Fisher kesin olasılık testi

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

RS2070745 * GRUP						
			GRUP		Total	P değeri
			PT	S		
RS2070745	G	Sayı	23	19	42	0,260
		RS2070745 içinde %	54,8%	45,2%	100,0%	
		GRUP içinde %	76,7%	63,3%	70,0%	
	G-C	Sayı	7	11	18	
		RS2070745 içinde %	38,9%	61,1%	100,0%	
		GRUP içinde %	23,3%	36,7%	30,0%	
Total		Sayı	30	30	60	
		RS2070745 içinde %	50,0%	50,0%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

G alelinin G/C aleline karşı durumu- Fisher kesin olasılık testi

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

RS2070745 * GRUP						
			GRUP		Total	P değeri
			PT	S		
RS2070745	G	Sayı	2	3	5	1,000
		RS2070745 içinde %	40,0%	60,0%	100,0%	
		GRUP içinde %	22,2%	21,4%	21,7%	
	G-C	Sayı	7	11	18	
		RS2070745 içinde %	38,9%	61,1%	100,0%	
		GRUP içinde %	77,8%	78,6%	78,3%	
Total		Sayı	9	14	23	
		RS2070745 içinde %	39,1%	60,9%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

G alelinin G/C aleline karşı durumu- Fisher kesin olasılık testi

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

RS2070745 * GRUP						
			GRUP		Total	P değeri
			PT	S		
RS2070745	G	Sayı	23	19	42	0,228
		RS2070745 içinde %	54,8%	45,2%	100,0%	
		GRUP içinde %	71,9%	57,6%	64,6%	
	C+G-C	Sayı	9	14	23	
		RS2070745 içinde %	39,1%	60,9%	100,0%	
		GRUP içinde %	28,1%	42,4%	35,4%	
Total		Sayı	32	33	65	
		RS2070745 içinde %	49,2%	50,8%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

G alelinin C+G/C alellerine karşı durumu- Fisher kesin olasılık testi

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

RS2070745 * GRUP						
			GRUP		Total	P değeri
			PT	S		
RS2070745	C	Sayı	2	3	5	1,000
		RS2070745 içinde %	40,0%	60,0%	100,0%	
		GRUP içinde %	6,3%	9,1%	7,7%	
	G+G-C	Sayı	30	30	60	
		RS2070745 içinde %	50,0%	50,0%	100,0%	
		GRUP içinde %	93,8%	90,9%	92,3%	
Total		Sayı	32	33	65	
		RS2070745 içinde %	49,2%	50,8%	100,0%	

	GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	
--	---------------	--------	--------	--------	--

C alelinin G+G/C alellerine karşı durumu- Fisher kesin olasılık testi

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

RS2070745 * GRUP						
			GRUP		Total	P değeri
			PT	S		
RS2070745	G-C	Sayı	7	11	18	0,302
		RS2070745 içinde %	38,9%	61,1%	100,0%	
		GRUP içinde %	21,9%	33,3%	27,7%	
	G+C	Sayı	25	22	47	
		RS2070745 içinde %	53,2%	46,8%	100,0%	
		GRUP içinde %	78,1%	66,7%	72,3%	
Total		Sayı	32	33	65	
		RS2070745 içinde %	49,2%	50,8%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

G/C alelinin G+C alellerine karşı durumu- Fisher kesin olasılık testi

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

Pi+Pt ile S Karşılaştırması

RS2070745 * GRUP						
			GRUP		Total	P değeri
			Pİ+PT	S		
RS2070745	A	Sayı	38	19	57	1,000
		RS2070745 içinde %	66,7%	33,3%	100,0%	
		GRUP içinde %	86,4%	86,4%	86,4%	
	G	Sayı	6	3	9	
		RS2070745 içinde %	66,7%	33,3%	100,0%	
		GRUP içinde %	13,6%	13,6%	13,6%	
Total		Sayı	44	22	66	
		RS2070745 içinde %	66,7%	33,3%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

A alelinin G aleline karşı durumu- Fisher kesin olasılık testi

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

RS2070745 * GRUP						
			GRUP		Total	P değeri
			Pi+PT	S		
RS2070745	G	Sayı	38	19	57	0,921
		RS2070745 içinde %	66,7%	33,3%	100,0%	

	G-C	GRUP içinde %	64,4%	63,3%	64,0%	
		Sayı	21	11	32	
		RS2070745 içinde %	65,6%	34,4%	100,0%	
		GRUP içinde %	35,6%	36,7%	36,0%	
Total		Sayı	59	30	89	
		RS2070745 içinde %	66,3%	33,7%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

G alelinin G/C aleline karşı durumu- Ki-kare testi

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

RS2070745 * GRUP						
			GRUP		Total	P değeri
			Pi+PT	S		
RS2070745	C	Sayı	6	3	9	1,000
		RS2070745 içinde %	66,7%	33,3%	100,0%	
		GRUP içinde %	22,2%	21,4%	22,0%	
	G-C	Sayı	21	11	32	
		RS2070745 içinde %	65,6%	34,4%	100,0%	
		GRUP içinde %	77,8%	78,6%	78,0%	
Total		Sayı	27	14	41	
		RS2070745 içinde %	65,9%	34,1%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

C alelinin G/C aleline karşı durumu- Fisher kesin olasılık testi

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

RS2070745 * GRUP						
			GRUP		Total	P değeri
			Pİ+PT	S		
RS2070745	G	Sayı	38	19	57	0,508
		RS2070745 içinde %	66,7%	33,3%	100,0%	
		GRUP içinde %	50,7%	57,6%	52,8%	
	C+G-C	Sayı	37	14	51	
		RS2070745 içinde %	72,5%	27,5%	100,0%	
		GRUP içinde %	49,3%	42,4%	47,2%	
Total		Sayı	75	33	108	
		RS2070745 içinde %	69,4%	30,6%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

A alelinin C+G/C alellere karşı durumu- Ki-kare testi

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

RS2070745 * GRUP						
------------------	--	--	--	--	--	--

			GRUP		Total	P değeri
			Pi+PT	S		
RS2070745	C	Sayı	6	3	9	1,000
		RS2070745 içinde %	66,7%	33,3%	100,0%	
		GRUP içinde %	9,2%	9,1%	9,2%	
	G+G-C	Sayı	59	30	89	
		RS2070745 içinde %	66,3%	33,7%	100,0%	
		GRUP içinde %	90,8%	90,9%	90,8%	
Total		Sayı	65	33	98	
		RS2070745 içinde %	66,3%	33,7%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

C alelinin G+G/C alellerine karşı durumu- Ki-kare testi

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

RS2070745 * GRUP						
			GRUP		Total	P değeri
			Pİ+PT	S		
RS2070745	G-C	Sayı	21	11	32	0,918
		RS2070745 içinde %	65,6%	34,4%	100,0%	
		GRUP içinde %	32,3%	33,3%	32,7%	
	G+C	Sayı	44	22	66	
		RS2070745 içinde %	66,7%	33,3%	100,0%	
		GRUP içinde %	67,7%	66,7%	67,3%	
Total		Sayı	65	33	98	
		RS2070745 içinde %	66,3%	33,7%	100,0%	
		GRUP içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

G/C alelinin G+C alellerine karşı durumu- Ki-kare testi

Gruplar arasında alel dağılımı bakımından istatistik olarak anlamlı fark yoktur $p>0,05$.

FORMLAR

PATENT HAKKI İZİNİ

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

PERİODONTİTİS VE PERİİMLANTİTİS HASTALIK RİSKİNE SAHİP BİREYLERDE ROL ALAN ENFLAMATUVAR MOLEKÜLLERİN GEN POLİMORFİZMLERİNİN İNCELENMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

% 9	% 7	% 3	% 5
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	% 2
2	Submitted to Canakkale Onsekiz Mart University Öğrenci Ödevi	% 1
3	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	% 1
4	www.utsakcongress.com İnternet Kaynağı	% 1
5	www.scribd.com İnternet Kaynağı	<% 1
6	bmccancer.biomedcentral.com İnternet Kaynağı	<% 1
7	uludagsozluk.com İnternet Kaynağı	<% 1
8	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1