

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**DENTAL İMPLANT TEDAVİSİ ALAN BİREYLERDE DİABET VE SİGARANIN
UZUN DÖNEM PERİİMPLANT SULKUS MİKROFLORASINA ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

ARİFE SABANCI

Periodontoloji Anabilim Dalı

Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı

Doç.Dr. Abubekir ELTAS

MALATYA

2018

İnönü Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
.....Anabilim Dalı Yüksek Lisans/Doktora Programı
çerçevesinde yürütülmüş olan;’nın
“.....” konulu bu
çalışması, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans/Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: .../.../2018

İmza

Ünvanı, Adı ve soyadı
Üniversitesi
Jüri Başkanı

İmza

Ünvanı, Adı ve soyadı
Üniversitesi(Tez Danışmanı)
Üye

İmza

Ünvanı, Adı ve soyadı
Üniversitesi
Üye

imza

Ünvanı, Adı ve soyadı
Üniversitesi
Üye

imza

Ünvanı, Adı ve soyadı
Üniversitesi
Üye

O N A Y

Bu tez, İnönü Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından kabul edilmiş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun .../.../20... tarih ve 20.../..... sayılı kararıyla da uygun görülmüştür.

imza

Enstitü Müdürü

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	VI
ABSTRACT.....	VIII
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	X
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	XI
TABLolar DİZİNİ.....	XII
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Dental İmplantlar	4
2.1.1. Dental İmplantolojide Başarı Kriterleri	4
2.1.2. Periimplant Dokular ve Periimplant Hastalıklar	5
2.1.3. Periimplant Hastalıklarda Teşhis	5
2.1.4. Peri-implant Hastalıklara Ait Risk Faktörleri	7
2.2. Mikrobiyal Faktörler	11
2.2.2. Periimplant Doku Mikrobiyolojisi	14
2.2.3. Diabet ve Mikrobiyoloji	16
2.2.4. Sigara ve Mikrobiyoloji	17
2.3. Periodontal Patojenlerin Tespit Edilmesinde Kullanılan Yöntemler	18
2.3.1. Bakteriyel Kültür Yöntemi	19
2.3.2. İmmun Tanı Esaslı Yöntemler	19
2.3.3. Enzimatik Bakteri Testleri	20
2.3.4. Moleküler Biyoloji Teknikleri	20
3. MATERYAL ve METOD.....	22
3.1. Hasta Seçimi	22
3.2. Hasta sayısının belirlenmesi	23
3.3. Çalışma Protokolü	23
3.4. Klinik İndeks ve Ölçümler	23
3.4.1. Plak İndeksi Skorları	23
3.4.2. Gingival İndeks Skorları	24
3.4.3. Sondalama Derinliği	24
3.4.4. Sondalamada Kanama	24
3.5. Radyografik Değerlendirme	24

3.6. Periimplant Durumunun Değerlendirilmesi	24
3.7. Periodontal Durumunun Değerlendirilmesi	25
3.8. Mikrobiyolojik Örneklerin Alınması	25
3.9. Mikrobiyolojik İnceleme	26
3.9.1. PZR Yöntemi	26
3.10. İstatistiksel İncelemeler	30
4. BULGULAR	31
4.1. Hastalara Ait Demografik Bulgular	31
4.2. Gruplararası İmplantlara Ait Mikrobiyolojik Bulgular	33
4.3. Grup İçi İmplantlara Ve Dişlere Ait Mikrobiyolojik Bulgular	37
4.4. İmplantlarda PD İle İlişkili Mikrobiyolojik Bulgular	41
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	55
KAYNAKLAR.....	56
EK: Etik Kurul Kararı.....	68
ÖZGEÇMİŞ.....	71

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerini paylaşan, bu süre içerisinde desteğini esirgemeyen, tezimin tamamlanması konusunda sonsuz sabır ve özveri gösteren değerli danışman hocam Doç. Dr. Abubekir ELTAS'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini ve yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan ve zor anlarımda bana cesaret ve moral veren kıymetli hocalarım Yrd. Doç. Dr. / Doktor Öğretim Üyesi Mustafa Özay USLU'ya ve Yrd. Doç. Dr. / Doktor Öğretim Üyesi Şeydanur DENGİZEK ELTAS'a

Mikrobiyolojik çalışmalarımın gerçekleşmesinde yardımlarını, değerli bilgi ve görüşlerini esirgemeyen Prof. Dr. Barış OTLU'ya

Birlikte çalıştığımız süre boyunca desteklerini ve dostluklarını her zaman hissettiğim, onları tanıdığım için kendimi şanslı hissettiren kıymetli çalışma arkadaşlarıma,

Bu süre zarfında beni sabır ve özveriyle destekleyen, iyi ve kötü günümde hep yanımda olan sevgili eşime ve tüm aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

ÖZET

Dental İmplant Tedavisi Alan Bireylerde Diabet Ve Sigaranın Uzun Dönem Periimplant Sulkus Mikroflorasına Etkisinin Değerlendirilmesi

Amaç: Bu çalışmada en az 3 yıldır fonksiyonda dental implantları olan bireylerin implantlarından ve doğal dişlerinden elde edilen klinik ve mikrobiyolojik bulguların diabetes mellitus (DM) varlığı ve sigara kullanımına göre karşılaştırmalı değerlendirilmesi amaçlandı.

Materyal ve metot: Çalışmaya İnönü Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda 2010-2015 yılları arasında dental implant tedavisi alan DM olan ve olmayan 35 birey dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen bireylere çalışmanın amacı ve yöntemi hakkında bilgi verilip imzalı onayları alındı. Çalışma protokolu gereği çalışmaya dahil edilen bireyler; Sigara kullanan DM olan bireyler (S-D), sigara kullanmayan DM olan bireyler (NS-D), sigara kullanan sağlıklı bireyler (S-ND), sigara kullanmayan sağlıklı bireyler (NS-ND) olarak 4 gruba ayrıldı. Çalışma kapsamındaki katılımcıların tüm implant ve dişlerinden klinik değerlendirme amacıyla plak indeksi (PI), gingival indeks (GI), sondalamada kanama (SK) ve sondalama derinliği (SD) ölçümleri gerçekleştirildi. Radyografik değerlendirme için bireylerden panoramik radyografiler alındı. Subgingival mikroflora içeriğinin değerlendirilmesi için implant ve dişlerden subgingival mikrobiyolojik örnekler alındı. Elde edilen örnekler İnönü üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda PZR yöntemi ile analiz edildi. Klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırmalarında niceliksel verileri karşılaştırmak için Oneway Anova testi kullanılırken niteliksel verileri karşılaştırmak için de Ki-Kare testi, Fisher's Exact Ki-Kare testi, Continuity (Yates) düzeltmesi ve Fisher Freeman Halton testi kullanıldı.

Bulgular: Bu çalışmada S-D grubunda periimplant bölge durumunun değerlendirilmesinde implantların periimplantitis olma oranı anlamlı derecede yüksekti. NS-ND grubunda ise implantların sağlıklı olma oranı ve periodontal durumun gingivitis olma oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p < 0.05$). İncelenen mikroorganizmalardan *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* ve *Eikenella corrodens* görülme oranları tüm gruplarda benzerdi ($p > 0.05$). *Prevotella nigrescens*, *Streptococcus mutans*, *Peptostreptococcus*, *Treponema denticola* türlerinin sigara içen gruplarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi. *Tannerella forsythia* ve *Campylobacter rectus* türleri NS-D grubunda, *Streptococcus sanguinis* ise hem S-D hem de S-ND gruplarında anlamlı derecede düşük olduğu görüldü ($p < 0.05$).

Sigara içen DM'li grupta implantlarda *Prevotella nigrescens* görülme oranının dişlerden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü (p:0.039; p<0.05). Diğer gruplarda diş ve implantlar arasında mikroorganizmaların dağılımları benzerdi (p>0.05). NS-ND grubunda PD 0-4 mm arasında olan bölgelerde *Tannerella forsythia* ve *Treponema denticola* görülme oranının, PD 4-6 mm arasında olan bölgelere göre anlamlı düzeyde düşük olduğu görüldü. PD >6mm olan bölgelerde NS-D grubunda *Eikenella corrodens*, S-ND grubunda *Porphyromonas gingivalis*, S-D grubunda ise *Campylobacter rectus* ve *Tannerella forsythia* oranının anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü (p<0.05).

Sonuç: Sonuç olarak bulgular DM'li hastalarda periodontal ve periimplant durumun daha kötü olduğunu, sigaranın diabetli ve sağlıklı bireylerde uzun dönem fonksiyonda olan implantlarda periimplant mikroflora kompozisyonunu daha kompleks hale getirdiğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Dental implantlar, mikrobiyoloji, diabetes mellitus, sigara

ABSTRACT

Evaluation of the Effects Of Diabetes Mellitus and Smoking on Long Term Periimplant Sulcus Microflora in Patients with Dental Implant

Aim: In this study, it was aimed to compare clinical and microbiological findings obtained from implants and teeth of individuals with dental implants in function for at least 3 years with respect to presence of diabetes mellitus (DM) and smoking.

Material and Methods: The study included 35 individuals with and without DM who have been rehabilitated by dental implants between 2010 and 2015 at the Department of Periodontology, Faculty of Dentistry, Inonu University. Informed consent was obtained from all subjects who were willing to participate in this study. According to the study protocol, individuals included in the study were divided into 4 groups; Smoking individuals with DM (S-D), non-smoking individuals with DM (NS-D), smoking healthy individuals (S-ND) and healthy non-smoking individuals. During clinical evaluation, plaque index (PI), gingival index (GI), bleeding on probing (BOP) and probing depth (PD) measurements were performed for all implants and teeth of the study subjects. Panoramic radiographs were taken from the individuals for radiographic evaluation. Subgingival microbiological samples were taken from the implants and teeth for the evaluation of the content of subgingival microflora. The samples obtained were analyzed by PCR (polymerase chain reaction) method at the Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Inonu University. For comparing clinical and laboratory findings, Oneway Anova test was used for quantitative data whereas Chi-square test, Fisher's Exact Chi-square test, Continuity (Yates) correction and Fisher Freeman Halton test were used for qualitative data.

Results: In this study, during the evaluation of periimplant site the rate of periimplantitis in the S-D group and the rate of healthy implants and the rate of gingivitis in the NS-ND group were statistically significant ($p < 0.05$). The incidence of *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* and *Eikenella corrodens* among the microorganisms examined was similar in all groups ($p > 0.05$). *Prevotella nigrescens*, *Streptococcus mutans*, *Peptostreptococcus* and *Treponema denticola* species were found to be statistically significantly higher in smoking groups. *Tannerella forsythia* and *Campylobacter rectus* were found to be significantly lower in non-smoking diabetic patients while *Streptococcus sanguinis* was significantly lower in smoking groups ($p < 0.05$).

The incidence of *Prevotella nigrescens* in smokers with diabetes mellitus was found statistically significantly higher in the implants than in the teeth ($p: 0.039$, $p < 0.05$). In the other groups, the distribution of the microorganisms was similar both on teeth and implants ($p > 0.05$). In the NS-ND group, the incidence of *Tannerella forsythia* and *Treponema denticola* was found significantly lower in the PD 0-4 mm area than in the PD 4-6 mm area. In the areas with PD > 6 mm, the ratio of *Eikenella corrodens* in S-ND group, *Porphyromonas gingivalis* in S-ND group and *Campylobacter rectus* and *Tannerella forsythia* in S-D group were significantly higher ($p < 0.05$).

Conclusion: In conclusion, our findings suggest that periodontal and periimplant clinical findings are worse in patients with diabetes and smoking makes the periimplant microflora composition more complex at long-term implants in diabetic and healthy individuals.

Key Words: Dental implants, microbiology, diabetes mellitus, cigarette.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

%: Yüzde

DM: Diabetes mellitus

A.actinomycetemcomitans: Aggregatibacter actinomycetemcomitans

C. rectus: Camphylobacter rectus

E. corrodens: Eikenella corrodens

F. nucleatum: Fusobacterium nucleatum

P. gingivalis: Porphyromonas gingivalis

P. intermedia: Prevotella intermedia

P. micros: Peptostreptococcus micros

S. sanguis: Streptococcus sanguis

S.mutans: Streptococcus mutans

T. denticola: Treponema denticola

T. forsythia: Tannerella forsythia

Gİ: Gingival indeks

Pİ: Plak indeksi

SD: Sondalama derinliği

SK: Sondalamada kanama

DOS: Dişeti oluğu sıvısı

PİOS: Peri-implant oluk sıvısı

MDP: Mikrobiyal dental plak

mm: milimetre

µl: mikrolitre

ml: Mililitre

°C: Santigrad

PZR: Polimeraz zincir reaksiyonu

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Mikrobiyal Kompleksler İçindeki Bakteri Türleri.....	12
Şekil 3.1. Subgingival Mikrobiyolojik Örnek Alınması.....	26
Şekil 3.2. Qiasymphony Dna İzolasyon Cihazı (Qıagen, Germany).....	29
Şekil 3.3. Pzr Cihazı.....	29
Şekil 3.4. Gel Logic 2200 İmaging System (Kodak Company, Ny, Usa); Jel Görüntüleme Cihazı.....	30
Şekil 4.2. Mikroorganizmaların Agaroz Jel Elektroforezindeki Görüntüleri	34



TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. Periodontal Hastalıkla İlişkilendirilen Bazı Patojenlerin Özellikleri	13
Tablo 3.1. Mikrobiyal örnek alınan implant ve diş sayılarının gruplara göre dağılımı	25
Tablo 3.2. Çalışmada Kullanılan Primer Dizileri	27
Tablo 4.1.1. Grupların Yaş Ve Cinsiyet Açısından Değerlendirilmesi	31
Tablo 4.1.2. Grupların Diş/İmplant Dağılımlarının Demografik Özellikler Açısından Değerlendirilmesi.....	32
Tablo 4.1.3. Grupların Periimplant Ve Periodontal Durumunun Demografik Değerlendirilmesi.....	33
Tablo 4.2. Gruplararası İmplantlara Ait Mikrobiyolojik Bulgular	35
Tablo 4.3.1. NS-ND Grubunda Diş Ve İmplant Çevresinde Floranın Karşılaştırılması	37
Tablo 4.3.2. NS-D Grubunda Diş Ve İmplant Çevresinde Floranın Karşılaştırılması.....	38
Tablo 4.3.3. S-ND Grubunda Diş Ve İmplant Çevresinde Floranın Karşılaştırılması	39
Tablo 4.3.4. S-D Grubunda Diş Ve İmplant Çevresinde Floranın Karşılaştırılması.....	40
Tablo 4.4.1. NS-ND Grubunda İmplantlarda PD İle Mikroflora İlişkisinin Değerlendirilmesi	41
Tablo 4.4.2. NS-D Grubunda İmplantlarda PD İle Mikroflora İlişkisinin Değerlendirilmesi	42
Tablo 4.4.3. S-ND Grubunda İmplantlarda PD İle Mikroflora İlişkisinin Değerlendirilmesi	43
Tablo 4.4.4. S-D Grubunda İmplantlarda PD İle Mikroflora İlişkisinin Değerlendirilmesi ...	44

1. GİRİŞ

İmplant tedavisi total ya da parsiyel dişsiz hastalarda kayıp dişlerin yerini almak için etkin ve geçerli bir tedavi seçeneğidir. Yapılan birçok çalışmada genel populasyonda implant tedavisinin 10 yıla kadar uzun dönem sonuçlarında % 92.8 den %97.1 e ulaşan yüksek seviyede başarı oranları vardır. Zayıf oral hijyen, diabet, sigara, periodontitis hikayesi implant başarısı için risk faktörleri olarak bilinmektedir.

Diabetes mellitus (DM) pankreastan insülin sekresyonunun yetersizliği, insülin etkisizliği veya insülin molekülündeki yapısal bozukluklar sonucu oluşan hiperglisemiyle karakterize bir hastalıktır ve glukozu kullanan vücut hücrelerindeki yetersizlikle karakterize olan ve en sık görülen endokrin hastalıktır. Bu hastalığın en büyük özelliği insülin üretiminin azlığı, insülin disfonksiyonu veya iskelet kaslar ve karaciğer gibi hedef organlardaki insülin reseptör duyarlılıklarının eksikliği veya disfonksiyonu nedeniyle sonuçlanan artmış kan glukoz seviyesidir.

DM ve periodontal hastalık toplumda sık görülen kronik hastalıklar arasındadır. DM'nin periodontal hastalığın şiddetini ve görülme oranını artırdığı birçok çalışmayla gösterilmiştir. DM'li olan ve olmayanlar arasında bakterilere karşı verilen immün yanıtların farklı olabileceği düşünülmektedir. Nötrofil, makrofaj ve monosit gibi enflamatuvar hücre fonksiyonları DM'li hastalarda değişmiştir. Bu değişiklik konak savunma mekanizmasında olumsuz değişikliklere neden olabilir, böylece periodontal yıkım kolaylaşabilir. DM'li bireylerde PMNL/monosit'lerden proenflamatuvar sitokin üretimi artarken, makrofajlar tarafından üretilen büyüme faktörlerinin miktarı azalır. Bu değişimler bireyi kronik enflamasyona ve hızlı ilerleyebilen doku yıkımına yatkın hale getirirken, doku onarım kapasitesinde de azalmaya neden olur.

DM, insülin direnci ve hiperglisemi varlığında enflamasyona eğilim artmaktadır. DM nin periodontal dokuları yapısal, immün, mikrobiyolojik olarak etkileyerek konağın periodontal ve periimplant hastalığa yatkınlığını arttırdığı için kronik hiperglisemi periodontal ve periimplant doku enflamasyonu için bir risk faktörüdür.

Uzun yıllardır DM nin periodontal mikrobiyataya etkisi olup olmadığı tartışılmıştır. İlk olarak 1980 li yıllarda araştırmacılar DOS ta artmış glikoz seviyesinin subgingival alanda belirli bakteri türlerinin çoğalmasına sebep olarak doku yıkımının daha şiddetli olabileceğini ifade etmişlerdir. Önceki verilere göre DM olan ve olmayan şiddetli periodontitis hastalarında

subgingival mikroflara benzer bulunmuştur. Fakat *b.intermedius*, *w.recta* ve *p.gingivalis* DM'li hastalarda periodontitis etiyolojisinde önemli rol oynadığı bulunmuştur (1).

DM yara iyileşmesinde bozulma, mikrovasküler komplikasyonlar, enfeksiyona bozulmuş yanıtla ilgili olarak dental implantlar için de risk faktörüdür. DM implant tedavisi için relative kontraendikasyondur, kontrollü DM hastalarında implant tedavisi uygun olabilir. Tedavi edilmemiş hiperglisemik hayvanlarda osteointegrasyon seviyesinin azaldığı gözlemlenmiştir. Shernoff ve arkadaşlarına göre diyabetik hastalarda erken implant başarısızlık oranı %10 dan fazla olduğu tespit edilmiştir. Bu artış azalmış immun cevap, daha patojenik oral flora ve bozulmuş iyileşme kapasitesiyle ilişkilidir (2).

Sigara kullanımı da periodontal hastalığın başlaması ve ilerlemesinde önemli bir risk faktörü olarak bilinmektedir. Sigara içenlerdeki periodontal cep derinliği, ataçman kaybı ve periodontal kemik kaybı sigara içmeyenlere oranla daha fazladır.

Lokal oksijen basıncının azalması, anaerobik bakterilerin kolonizasyonunu ve büyümelerini sağlar. Buna bağlı olarak derin periodontal ceplerde oksijenin azalması ile anaerobik periodontal patojenlerin büyümesi için en uygun çevrenin olduğu rapor edilmiştir. Sigara ve tütün ürünleri, periodontopatojen koloniler ile birlikte subgingival ekolojiyi direkt olarak etkilemektedir. Bu patojenlerden (*A. Actinomycescomitans*, *P.gingivalis*, *P.intermedia*, *E.corrodens*, *F.nucleatum* gibi) herhangi birinin varlığında sigara içmenin, periodontitis için güçlü bir risk faktörü olabileceği ileri sürülmüştür. Sigara içen bireylerin subgingival mikroflarlarını inceleyen başka çalışmalarda da *T.forsythia* ve *P.gingivalis*'in baskın olduğu gösterilmiştir. Her iki mikroorganizma da sigara içenlerde içmeyenlere oranla mekanik tedaviyi takiben daha dirençli kalmaktadır. Zambon ve ark, hiç sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında sigara içenlerde *A. Actinomycescomitans*, *T.forsythia* ve *P.gingivalis*'in pozitif olduğu bireylerin oranının belirgin şekilde daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (3).

Sigara da dental implantlar için risk faktörü olarak bilinmektedir ve periodontitis gibi periimplantitis prevalansını da artırmaktadır. DM'li ve sigara içen bireylerde implant başarısızlık oranlarındaki bu artışta daha patojenik oral floranın da etkisinin olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle periimplant sulkus mikroflorası da implant başarısını etkileyen önemli bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır Sigaranın periimplant bakteriyel florayı etkilediği çalışmalarda rapor edilmiştir. Sigara içen periimplantitisli bireylerde *C. rectus*, *F. nucl sp.naviforme*, *F. nucl. sp. nucleatum*, *Fusobacterium nucleatum sp. polymorphum*, *F. periodonticum*, *Veillonella parvula* gibi türlerde artış görülmektedir (4). Önceki çalışmalarda

kemik seviyesindeki implantlarda sigaranın periimplant bakteriyel kompozisyonu önemli ölçüde etkilediği rapor edilmiştir ve firmicutes ve bacteroidetes türlerinin sigara içen bireylerde yüksek olduğu bulunmuştur.

Yıkıcı periodontal hastalığa sebep olan patojenik bakterilerin dental implantları etkilediği de bilinmektedir. Porphyromonas gingivalis, treponema denticola, tannerella forsythensis ve aggregatibacter actinomicetocomitans gibi periodontopatik bakteriler periodontal ceplerle periimplant ceplerde benzer olduğu gösterilmiştir.

Önceki çalışmalarda sağlıklı periimplant ceplerde yüksek oranda coccoid hücreler düşük oranda anaerobik /aerobik türler düşük oranda gr(-) anaerobik türler ve düşük yoğunlukta periodontopatojenler tespit edilmiştir. Periimplantitisli implantlarda ise konvansiyonel periodontopatojenleri de içeren kompleks mikrobiota bulunmaktadır. Bu türler *P.gingivalis*, *A. Actinomycetemcomitans*, *B.Forstyhus*, *Peptostreptococcus micros*, *campylobacter rectus*, *fusobacterium* ve *capnocytophaga* gibi türlerdir.

Önceki çalışmalarda periimplant oluktaki periodontopatik bakteriler incelenmiştir. Sigaranın periimplant oluk mikroflorasına etkisini değerlendiren çalışmalar da bulunmaktadır. DM' nin ise uzun dönem implant başarısına etkileri klinik parametrelere ve implantların ağızda kalmasına göre değerlendirilmiştir fakat mikrobiyolojik açıdan yeterli çalışma bulunmamaktadır. Yaptığımız literatür taramasında DM ve sigaranın periimplant mikrofloraya etkisini değerlendiren çalışma olmadığını tespit ettik. Bu konuda klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmanın amacı uzun dönem fonksiyonda dental implantları olan bireylerde DM ve sigaranın periimplant bakteriyel floraya etkisini değerlendirmektir. Bizim hipotezimize göre DM ve/veya sigara periimplant oluk mikroflorasını etkileyip bu florayı daha kompleks hale dönüştürebilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Dental İmplantlar

Dental implantlar parsiyel dişsiz veya tamamen dişsiz hastalarda fonksiyonun daimi dişlerde olduğu gibi sağlanması amacıyla uzun yıllardır başarıyla uygulanmaktadır(5). Kaybedilen dişlerin yerine önemli bir alternatif tedavi haline gelen dental implantlar, geleneksel protezlerle karşılaştırıldığında, estetik, konfor ve fonksiyon açısından daha memnuniyet verici ve üstün oldukları bilinmektedir (6).

Dental implant uygulamaları faydalı bir tedavi yöntemi olsa da, bu tedavinin etkinliği iyileşme dönemindeki başarılı osseointegrasyona bağlıdır(7). Osseointegrasyon, kemik – implant birleşim yüzeyinde arada yumuşak ve fibröz dokunun oluşmadığı, kemik matriksi ve osteoblastların implant yüzeyine direkt apozisyonu ile karakterize, canlı kemik ile implant yüzeyi arasındaki direkt fonksiyonel ve yapısal birleşme şeklinde tanımlanabilir (8, 9).

2.1.1. Dental İmplantolojide Başarı Kriterleri

Dental implantların başarısı geçmişten günümüze birçok araştırmacı tarafından çeşitli şekillerde değerlendirilmiştir. Bunlar içerisinde Albrektsson ve ark.'nın 1986 yılında tanımladıkları kriterler, implantın başarılı olup olmadığını belirleyen şartlar olarak uzun bir dönem kabul görmüş kriterlerdir: (10)

- Radyografide implant çevresinde radyolusent görüntü olmaması,
- İmplantta mobilite olmaması,
- Yükleme sonrası ilk yıldan sonra her sene 0,2 mm'den fazla kemik kaybı olmaması,
- Ağrı, enfeksiyon, parestezi ve mandibular kanal hasarı olmaması,
- Beş yıllık takipte %85, on yıllık takipte %80 başarı oranının olması.

Yayınlanan klinik raporlarda klinik olarak en yaygın olarak bildirilen başarı kriteri ağızda bulunma oranıdır (survival rate). Bu terim gerçekte implant fiziksel olarak ağızda mı yoksa uzaklaştırılmış mı anlamına gelmektedir. Araştırmacılara göre bu tanımlamanın tartışılan yönü gerçekte ağrı ya da hastalık nedeniyle ağızdan çıkarılması gereken implantların, çeşitli tedavilerle ağızda tutuldukları durumlarda da implantların başarılı kabul edilmesidir. İmplant başarı terimi klinik olarak ideal koşulları tanımlamak için kullanılır. Başarı için implantın en az 12 aylık zaman periyodunda fonksiyon görmesi gerekmektedir. Erken dönem implant başarısı 1-3 yıllık başarıyı, orta seviyede implant başarısı 3-7 yıllık başarıyı, uzun dönem implant başarısı ise 7 yıldan uzun dönem başarıyı ve survive oranını içermektedir (11).

2.1.2. Periimplant Dokular ve Periimplant Hastalıklar

Diş çevreleyen yumuşak dokular dişeti olarak adlandırılırken implantı çevreleyen yumuşak dokular peri-implant mukoza olarak adlandırılmaktadır. Bu dokular incelendiğinde aralarında benzerlikler olmasına rağmen histolojik olarak belirgin farklılıklar da mevcuttur (12).

İmplant etrafındaki yumuşak dokular, doğal diş etrafındaki periodontal dokulara benzer şekilde keratinize ve keratinize olmayan epitelden oluşur. Doğal dişin aksine, implant ile implantı çevreleyen kemik arasında periodontal ligament yoktur ve implant-kemik teması lifler aracılığı ile değil doğrudan doğruya sağlanır. Dental implantlar, kemiğe direkt bağlandığından, uygulanan kuvvetler kompanse edilememektedir. Buna ek olarak, peri-implant dokular dokunma duyusunu algılayan periodontal ligamentte bulunan mekanoreseptörlerden de yoksundur (13).

İmplantlar etrafındaki dokularda meydana gelen patolojik değişiklikler periimplant hastalıklar olarak isimlendirilir. Bu enflamatuvar değişiklikler sadece yumuşak dokular içerisinde sınırlı ise peri-implant mukositis, yumuşak doku altındaki alveol kemiğine yayıldıysa peri-implantitis olarak isimlendirilir (14). Derks ve ark.'nın 2015 yılında yayınladıkları sistematik bir derlemede periimplant mukositis prevalansının %19 ile %65 arasında, peri-implantitis prevalansının ise %1 ile %47 arasında olduğu bildirilmiştir (15).

Peri-implant enfeksiyonlarının klinik olarak tipik belirtileri; Peri-implant mukositiste implant çevresi yumuşak dokularda ödem, kızarıklık ve sondlamada kanamadır. Peri-implantitiste ise bu klinik semptomlara sondlama derinliğinde artış ve radyografik kemik kaybının tespit edilmesi gibi klinik bulgular da eklenir. Bu belirtiler periodontal hastalıktaki gibidir(16).

Peri-implant hastalıkların etiyojisi ile periodontal hastalıkların etiyojisi benzerlik gösterir. Ancak implantlar etrafında dişlerde olduğu gibi gerçek bir fibröz bağ dokusu oluşmasını olmaması, implant etrafındaki dokuları mikrobiyal saldırıya karşı daha hassas hale getirmektedir.

2.1.3. Periimplant Hastalıklarda Teşhis

İmplant başarısızlığına yol açan biyolojik süreçler yavaş ve kademeli olabilir. Birçok klinik bulgu, yalnızca geri dönüşü olmayan ve iyileştirilemeyen bir duruma ulaşıldığında ortaya çıkabilir. İmplantlarla tedavi edilen hastalarda rutin olarak kullanılan parametreler, periimplant hastalıklardaki erken değişikliklerin ayırt edilmesini sağlamaktadır (17).

Diş ve implantı çevreleyen dokular arasındaki benzerlikler nedeniyle implantlar etrafında oluşan problemlerin teşhis ve tedavisinde, periodontal hastalıkların teşhis ve tedavisi için kullanılan yöntemler esas alınmaktadır. Bu amaçla dental implantların klinik muayenesinde mobilite, plak indeksi (Pİ), gingival indeks (Gİ), sondalama derinliği, sondalamada kanama ölçümleri kullanılmaktadır. İmplant çevresindeki destekleyici kemiğin değerlendirilmesi için de radyografik muayene yöntemleri önem taşımaktadır. Bunların yanı sıra peri-implant oluk sıvısı (PİOS) hacmi ve periimplant mikroflora incelemeleri de bilimsel araştırmalarda bölgenin enflamatuvar ve mikrobiyolojik durumunun belirlenmesinde kullanılan parametrelerdir (18).

İmplantların klinik değerlendirilmesinde en sık kullanılan parametrelerden birisi sondalama derinliğidir. Peri-implant dokuların sondalanmasında 0,25 N'luk kuvvetin implant etrafındaki krestal kemiğe ulaşmadan yeterli ve doğru ölçüm yapabileceği gösterilmiştir. Bu kuvvetin 0,5 N'a çıkarıldığında bağ dokusundan kemiğe kadar ilerleyebilme riski taşıdığı bildirilmiştir (19). Literatürde sond dizaynı ya da plastik veya metal sonda kullanımının sondalamayı etkilediğinden bahsedilmektedir. İmplant boynunda hasar oluşturmamak için paslanmaz çelik yerine plastik, titanyum ya da teflon kaplı sondaların kullanılması önerilmektedir. Peri-implant mukozadaki enflamasyonu belirttiği ve ileride oluşabilecek ataşman kaybı için bir bulgu olduğundan dolayı sondalamada kanama da önemli bir klinik parametredir. Sondalamada kanama olmaması implant çevresi dokulardaki sağlığının ifadesi olarak kabul edilir ve sondalamada kanama mukozal enflamasyonun değerlendirilmesinde en önemli parametredir (20).

İmplantların klinik değerlendirilmesinde kullanılan diğer bir parametre de mobilitedir. Ancak başlangıç ya da orta derecede ilerlemiş peri-implant lezyonların varlığında mobiliteye rastlanmadığı için etkili bir klinik parametre olmadığı ifade edilmiştir.(18) . İmplant etrafında meydana gelen lezyon tedavi edilmediği takdirde, çevre kemiğin bütünüyle yok olmasıyla sonuçlanabilir veya sadece osseoentegrasyonun bozulmasına ve çevre kompakt kemiğin erimeden kalmasıyla da sonuçlanabildiği belirtilmiştir. Her iki durumda da implantın mobil hale geldiği ve çıkarılması gerektiği bildirilmiştir. Ancak osteointegrasyonun kısmen bozulduğu durumlarda mobiliteye rastlanmaz, meydana gelen doku yıkımının şekline ve miktarına göre rejeneratif tekniklerle implantın ağızda kalmasına veya çıkarılmasına karar verilir. İlerlemiş lezyonların klinik bulgularında mobilite olmasa dahi süpürasyon, peri-implant mukozada çekilme ya da peri-implant mukoza büyümesi ve fistül oluşumu olabilir.

Supurasyon da periimplant sağlığın değerlendirilmesinde kullanılan parametrelerdendir ve hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Supurasyon varlığı aktif doku yıkımı ile ilişkilidir. Ancak supurasyonun saptanabilmesi için n6trofil yoğunluğunun artması gerekmektedir ve supurasyon varlığı ileri periimplant lezyonları d6şündür6r. Erken teşhis için kullanılan bir parametre değildir (17).

Radyografik değerlendirmelerde ise panoramik radyograflar, paralel teknik kullanılarak alınan periapikal radyograflar, implant etrafındaki marjinal kemik seviyesinin g6r6nt6lenmesi ve interproksimal kemik kaybının değerlendirilmesi amacıyla uzun yıllardır kullanılmaktadır (21).

2.1.4. Peri-implant Hastalıklara Ait Risk Fakt6rleri

Risk kelimesi herhangi bir hastalıkla ilişkilendirilebilecek her t6rl6 etkeni ya da durumu ifade etmektedir. Yapılan araştırmalar sonucunda elde edilen bilgilere g6re periimplant hastalıklara ait risk fakt6rleri lokal veya sistemik olmak 6zere iki alt grupta toplanmıştır(22) Lokal fakt6rler içerisinde periodontitis hikayesi, k6t6 ağız hijyeni, peri-implant keratinize dokunun yetersizliği ve implant y6zey 6zelliği yer alır. Sistemik fakt6rler içerisinde ise diabet, genetik 6zellikler, sigara kullanımı ve alkol t6ketimi gibi fakt6rler sayılmaktadır. Bunların yanında hastanın periodontitis geçmişine sahip olması ya da daha 6nce başarısızlık ile sonuçlanan implant tedavisi geçmişine sahip olması da peri-implant hastalıkların meydana gelmesine neden olan fakt6rlerdir.

2.1.4.1. Diabet

Diabetes mellitus (DM), değişmiş glukoz toleransı, lipit ve karbonhidrat metabolizmalarındaki d6zensizliklerle karakterize bir hastalıktır(23). Diabetes mellitusta hiperglisemi nedeniyle komplikasyonlar gelişmektedir. Bu komplikasyonlar; aterosklerozis sonucu miyokard enfarkt6s6ne yatkınlığı arttıran makrovask6ler komplikasyonlar, retinopati, n6ropati, nefropati, yara iyileşmesinde gecikme ve periodontal hastalıktır (23). Yapılan araştırmalar sonucunda diabetin periodontal sağlığı etkilediği ve periodontal hastalıklar için çok 6nemli bir risk fakt6r6 olduğu belirtilmiştir (24, 25).

Diabetli hastalarda polimorfon6kleer l6kositlerin (PMNL) fonksiyonlarındaki bozukluklar gibi konak savunma sistemindeki değişiklikler konağın mikrobiyal defansında bozulmaya sebep olmaktadır (26). N6trofil fonksiyonlarındaki azalmaya bağlı olarak monosit ve makrofajlar bakteriyel antijenlere karşı olan yanıtı d6zenlemeye çalışmaktadır. Monosit ve makrofajların bu y6ksek yanıtı karşısında inflamatuvar sitokin ve mediat6rlerin 6retiminde 6nemli oranda artış g6r6lmektedir (27).

Diabetik bireylerde görülen periodontal ataşman ve alveoler kemik kaybı bağ doku metabolizmasındaki değişimlerle ilişkili olabilir. Hiperglisemi ile ilişkili olarak kemik iyileşmesi ve kemik turn-overundaki bozulma birçok çalışmada gösterilmiştir. Hiperglisemi osteoblastik differansiyonu engellemekte ve fosfor ve kalsiyum metabolizmasından sorumlu paratiroid hormonun cevabını değiştirmektedir. Hiperglisemi, kemik matriksi üzerinde de olumsuz bir etkiye sahip olup bu durum ekstrasellüler matriksin gelişimini, adherensini ve akümülyasyonunu etkilemektedir (27, 28). Ayrıca dişeti oluşu sıvısındaki glukoz konsantrasyonu artar, böylece dişeti oluşu sıvısındaki yüksek glikoz seviyeleri doku turnoverında önemli olan fibroblastların ataşmanını engelleyerek yara iyileşme kapasitesini direkt olarak etkiler (29, 30).

2.1.4.1.1. Diabet ve İmplant Başarısı

Diabetik bireylerde dental implant tedavisi hipergliseminin osseointegrasyon üzerindeki olumsuz etkilerinden dolayı tartışmalı bir konudur(31) ve diabetin dental implant tedavilerinin başarıları üzerindeki etkileri hala araştırılmaktadır. Birçok araştırmaya göre pre-operatif dönemde iyi glisemik kontrol altında olan diabet hastalarında implantların başarı oranlarında artış görülmektedir. Buna rağmen implant tedavisi diabetli hastalarda yüksek risk taşımaktadır (32).

Dental implant tedavilerinin diabet hastalarında glisemik kontrol seviyelerine bağlı olarak kontrendikasyon olabileceği düşünülmektedir. Zayıf glisemik kontrol ve hiperglisemik seviye, tip 2 diabet hastaları için yara iyileşmesinde gecikme ve immun yanıtındaki değişim gibi birçok risk faktöründeki artışla doğrudan ilişki halindedir (33).

Hiperglisemi, kemik oluşumunda ve remodelinginde olumsuz etkilerinden dolayı implantın osseointegrasyon seviyesinin azalmasına neden olmaktadır (34). Yumuşak dokular hipergliseminin mikrovasküler komplikasyonlarından etkilenmekte, dokuların damarlanması azalmakta, iyileşme gecikmekte ve yaralar enfeksiyona açık hale gelmektedir. Bu durumlarla ilişkili olarak diabet hastalarına uygulanan implant tedavilerindeki başarısızlık oranını artırmaktadır (28).

Hipergliseminin kemik matriksi üzerindeki zararlı etkileriyle beraber hiperglisemi sonucu mineral hemostazisi, osteoid üretimi ve kemik formasyonu da azalır. Böylece kemik iyileşmesi ve kemik üretimi olumsuz yönde etkilenir. Osteointegrasyon için de kemik iyileşmesi gerektiği için diabetin dental implant tedavisindeki başarı oranlarını olumsuz etkilediği düşünülmüştür. Bu konu literatürde geniş yer kaplamaktadır (35, 36).

Çeşitli retrospektif çalışmalara göre diabetli hastalarda implant başarı oranı %85-%94.3 arasında değiştiği bildirilmiştir.(37, 38) Shernoff ve arkadaşlarına göre diyabetik hastalarda erken implant başarısızlık oranının %10 dan fazla olduğu tespit edilmiştir. Bu artış da azalmış immun cevap, daha patojenik oral flora, bozulmuş iyileşme kapasitesi ve osteointegrasyonun olumsuz etkilenmesiyle ilişkili olabilir (2).

Deneysel çalışmaların büyük bir çoğunluğu DM li hastalarda dental implant çevresindeki kemik oluşumunun eksik veya gecikmiş olabileceğini ve yeni oluşan kemiğin olgunlaşmamış ve kötü organize olduğunu ileri sürmüştür (36). Diğer yandan Nevins ve arkadaşları yaptıkları hayvan çalışmalarında; streptozotosin ile diabet oluşturdukları ratlara enjeksiyondan 14 gün sonra, femur bölgelerine implant uygulaması yaparak uygulamadan 28 ile 56 gün sonra ratları sakrifiye etmişlerdir. DM li grupta implant başarısızlığının ve enfeksiyonun olmadığını gözlemlemişlerdir ve DM varlığında da implantların osteointegrasyonunun sağlandığını bildirmişlerdir (36). Histomorfometrik sonuçlara göre kemik oluşumunun diabetik ve kontrol grubunda benzer olduğunu, fakat kemik-implant kontaktının diabetik grupta daha az olduğunu belirtmişlerdir (36). Mc Craken ve arkadaşlarının diabetik sıçanlarda yaptıkları bir çalışmada dental implantların etrafında geniş hacimli kemik dokusu rapor edilmiştir. Fakat bu kemik dokusu iyi düzenlenmemiş kemikten oluşmaktadır (39). İyi metabolik kontrollü diyabetli kişilerde ise diyabetik olmayan kişilerde olduğu gibi, başarılı bir dental implant osseointegrasyonu gerçekleşebilir (32).

Türkyılmaz ve ark. T2D'li 10 bireye uyguladıkları 23 implantı bir yıl süreyle takip etmişlerdir. 1 yıl sonunda implant kaybı olmadığını, ortalama kemik kaybının 0.3-0.2 mm görüldüğünü ve hiçbir periapikal radyolusensi, sondalamada kanama, patolojik cep derinliği kaydedilmediği ve 1 yıllık takipte bütün implantların başarılı olduğunu rapor etmişlerdir (40).

DM hastalarının implant tedavi planlamalarında dikkat edilmesi gereken diğer önemli nokta insülin tedavisinin osteointegrasyon üzerine etkileridir. Ratlar üzerinde yapılan önceki çalışmalarda insülin tedavisinin diabetin kemik iyileşmesi üzerindeki etkilerini nötralize edebildiğini ancak diabetik olmayan ratlara göre kemik implant temasının yine daha kötü olduğunu bildirmişlerdir (41).

Giglio ve ark. fare tibialarına yerleştirilen implantlarda histoloji açısından iyileşme sürecini incelemişlerdir. Sonuç olarak implant yerleşiminden 14 gün sonra diabetik grupta implant çevresinde organize olmamış örgü kemik mevcuttur. Kontrol grubunda ise daha fazla kompakt lameller kemik görülmüştür. Aynı çalışmada 30. günde ise yine kontrol grubunda

daha fazla lameller kemik bulunmaktadır. Bu çalışma da diabetin implantlarda kemik iyileşmesini geciktirdiğini göstermektedir (35).

Biyomekanik stabilite açısından değerlendirildiğinde ise diabetli gruplarda implantların tork güçlerine dayanıklılığı kontrol grubuna oranla daha düşük olduğu bildirilmiştir. Fakat insülin kullanımıyla ve diabetin kontrol altına alınmasıyla osteointegrasyon olumlu etkilenir ve kemik densitesi ve kemik implant temas yüzeyleri artar. Bu değerler kontrol grubuna göre düşük olsa da kontrolsüz diabetli gruptan daha yüksektir (42).

2.1.4.2. Sigara

Sigara kullanımı periodontitisin başlaması ve ilerlemesinde önemli bir risk faktörü olarak bilinmektedir (43). Sigara içen bireylerde periodontal hastalığın daha şiddetli olduğu pek çok araştırmacı tarafından bildirilmiştir. Sigara içenlerdeki periodontal cep derinliği, ataçman kaybı ve periodontal kemik kaybı sigara içmeyenlere göre daha fazladır (3). Sigara kullanımı, lokal ve sistemik konak savunma sistemlerini olumsuz yönde etkilemektedir (44). Sigarada bulunan nikotinin kan damarları üzerine vazokonstriktif etkisi, lokal olarak dişetinde kan akımında yavaşlamaya neden olur. Dişetine geçen kan hücrelerinin sayısında, oksijen miktarında ve diğer kan içeriklerinde azalmaya neden olarak doku yıkım ürünlerini uzaklaştırma yeteneğini düşürür (45). Diğer taraftan sigara kullanımı sistemik olarak, periferal kandaki nötrofil fonksiyonunu engeller ve antikor üretimini azaltır (43). Periodontal dokularda nikotinin vazokonstriktör etkisi sonucunda dişeti iltahabı, kızarıklık ve kanamanın azalmasıyla periodontal problemlerin erken belirtilerinin baskılandığı belirtilmiştir (46).

2.1.4.2.1. Sigara ve İmplant Başarısı

Yapılan çalışmalarda sigara kullanımının implant başarısızlıklarında etkili olduğu bulunmuştur (47). Bazı çalışmalar ise sigara miktarının implant başarısızlıklarıyla doğru orantılı olduğunu ortaya koymuştur (48).

İlk olarak Bain ve Moy (1993) sigara kullanımının implant başarısızlıklarıyla ilişkisini araştırmıştır. Sigara içen ve içmeyenler arasında kıyaslama yapmışlardır ve sigara içmeyenlerde %5.92 içenlerde ise %11.28 başarısızlık oranlarını bulmuşlardır. Bu çalışmada başarısızlık oranları sigara içenlerde sigara içmeyenlere kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışma sonucunda ilk kez sigara kullanımının dental implant başarısızlıklarının en önemli sebepleri arasında olduğu gösterilmiştir (49). Baelum ve Elleggard (2004) yaptıkları çalışmada sigara kullanan hastalarda implant başarısızlık oranının sigara kullanmayanlara oranla 2.6 kat daha fazla olduğunu göstermişlerdir (50).

Bain ve Moy yaptıkları çalışmada orta derecede sigara kullananlarla, ağır içiciler arasında da farklar olduğunu bulmuşlardır. Sigara kullanımının artmasıyla da implant başarısızlıklarında artış olduğunu göstermişlerdir (49).

Karoussis ve ark. yaptıkları 10 senelik takip çalışmasında implant uygulaması yapılmış sigara içen hastalarda başarı oranı % 82.14, içmeyenlerde % 92.86 bulunmuştur. Periodontal hastalık gözlenen sigara kullananlarda %80 iken içmeyen hastalarda %100 dür. Bu çalışma hem sigara hem de periodontal sağlığın implant üzerine etkilerini göstermiştir.

Son yıllarda yapılan sistematik derlemelere ve meta analizlere göre sigara dental implantlardaki başarısızlık oranını, postoperatif enfeksiyon riskini ve marjinal kemik kaybını arttırmaktadır.(51) Aynı zamanda sigara içenlerde derin cep varlığı ve implant etrafındaki yumuşak dokuda ödem varlığı, yapılan çalışmalar sonucunda ortaya konulmuştur (47).

Bain ve ark. sigara miktarının tip 4 kemik kalitesine etkisini araştırmış ve sonuçta sigara kullanımıyla tip4 kemik kalitesinin ve implant başarısızlığının arttığını göstermişlerdir (49).

Bolin ve ark. ise sigaranın dental implantlarda marjinal kemik kaybına etkisini araştırmıştır. Sigara içenlerde 10 yıl boyunca radyografik kemik kaybı miktarını incelemişlerdir. Sigaranın marjinal kemik yıkımını arttırdığını ve sigarayı bırakmanın kemik yıkımına karşı olumlu etkisi olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmalar sigara kullanımının implant başarısına negatif etkilerini ortaya koymuştur.

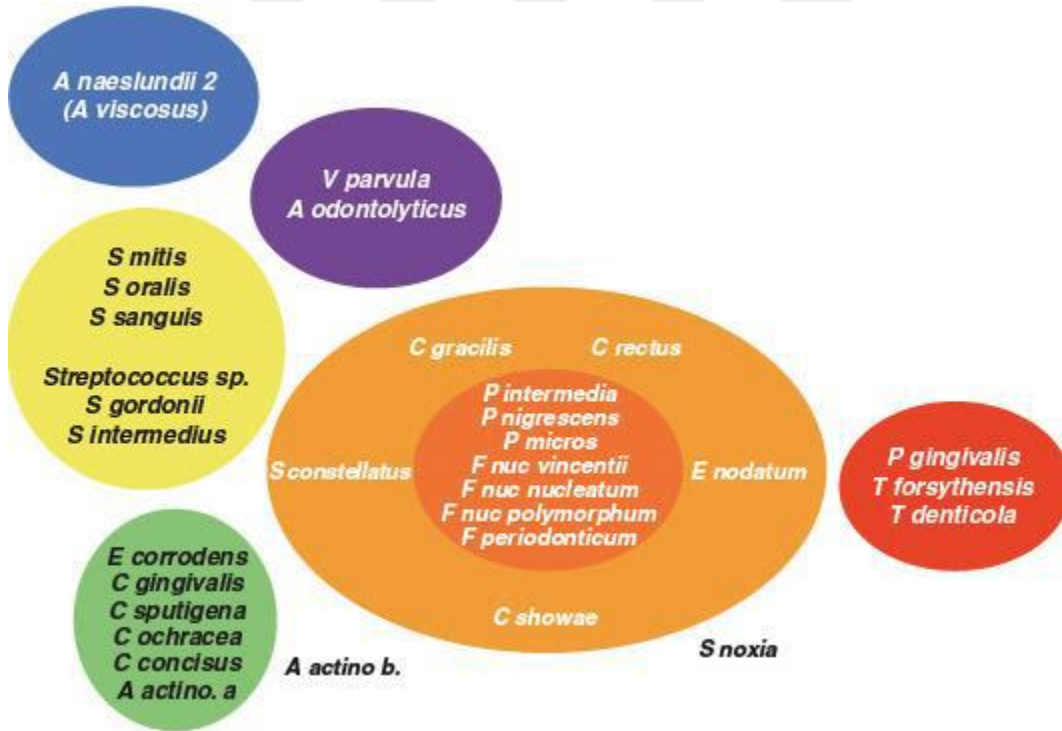
2.2. Mikrobiyal Faktörler

Periodontal hastalığın oluşmasında en önemli etken mikrobiyal dental plakta bulunan patojen mikroorganizmalardır (23, 52, 53). 100 yılı aşkın süredir araştırmacıların periodontal hastalığın nedenlerini araştırmakta ve özellikle de yıkıcı periodontal hastalığa neden olan mikroorganizmaları tanımlamak için mikrobiyolojik çalışmalar yaptıkları bildirilmiştir (54). Bu mikroorganizma komplekslerinin, kolay etkilenen bir konakta hastalığı başlatıp sürdürebildiği vurgulanmıştır. Yapılan araştırmalarda periodontal hastalığa neden olan patojen mikroorganizmaların çoğunun Gram (-) anaerobik çubuk, Gram (-) fakültatif çubuk ve Gram (+) fakültatif ve anaerobik kok ve çubuklar olduğu bildirilmiştir (53, 55-57).

Günümüze kadar periodontal hastalık ile mikrobiyal dental plak arasındaki kuvvetli ilişkinin varlığını gösteren klinik, laboratuvar ve deneysel çalışmalarda *A. Actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *T. forsythensis*, *F. nucleatum*, *C.rectus*, *P. intermedia*, *P. nigrescens*, *T. denticola*, *E. nodatum*, *P. micros*, *E. corrodens*, *S. sputigena* ve spiroketlerin

bazıları ve *Capnocytophaga* türleri gibi mikroorganizmaların periodontal patojen oldukları rapor edilmiştir (54, 58, 59).

Socransky; plakta bulunan ve günümüze kadar farklı çalışmalarda tespit edilen mikroorganizmaları yapısal özelliklerine göre Gram (-), Gram (+); fakültatif anaerob, zorunlu anaerob; kok, çubuk, spiroket ve mikoplazmalar olarak bir sınıflandırma sunmuştur. Uzun yıllar süren çalışmalar sonucunda *A.actinomycetemcomitans* (A.a), *P.gingivalis* (P.g), *T.forsythensis* (T.f) 'in periodontal hastalık ile kuvvetli ilişkisi olduğu bildirilmiştir. 1996 Periodontoloji Workshop'unda da bu türlerin periodontal patojen olduklarına kesin olarak karar verilmiş olup ayrıca *F.nucleatum*, *C.rectus*, *P.intermedia*, *P.nigrescens*, *E.nodatum*, *P.micros*, *S.sputigena* ve spiroketlerin bazıları gibi diğer türlerin de periodontal hastalığa neden olduğu açıklanmıştır (54). Socransky ve ark. periodontitis mikrobiyolojisinde rol oynayan mikrobiyal türleri buldukları bölgelere, hastalığın gelişim evrelerine ve patojenitelerine göre değişik renk grupları altında sınıflamıştır (şekil 2.1.).



Şekil 2. 1. Mikrobiyal kompleksler içindeki bakteri türleri

Socransky ve ark. yaptıkları gruplamaya göre periodontal hastalığın önemli klinik bulgularıyla özellikle kırmızı ve turuncu kompleks türler arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır. (58, 60). Periodontal hastalıkla ilişkilendirilen bazı mikroorganizmaların üye oldukları kompleksle birlikte yapısal özellikleri tablo 2.1. de gösterilmiştir.

<i>A. Actinomycetemcomitans</i>	Komplekslerle ilişkilendirilememiş, Gr(-) fakültatif anaerop, hareketsiz
<i>Eikenella corrodens</i>	Yeşil kompleks, Gr(-) Fakültatif anaerop, hareketsiz
<i>Treponema denticola,</i> <i>Tannerella forsythia</i> <i>Porphyromonas gingivalis</i>	Kırmızı kompleks, Gr(-) anaerop, hareketsiz (<i>Treponema denticola</i> , hareketli)
<i>Prevotella nigrescens</i> <i>Prevotella intermedia</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i>	Turuncu kompleks, Gr(-) anaerop, hareketsiz
<i>Peptostreptococcus</i>	Turuncu kompleks, Gr(+) anaerop, hareketsiz
<i>Campylobater rectus</i>	Turuncu kompleks, Gr(-) fakültatif anaerop, hareketli
<i>Streptococcus türleri</i>	Sarı kompleks üyesi, Gr(+), <i>Streptococcus gordonii</i> aerop, diğer <i>Streptococcus türleri</i> fakültatif anaerop, hareketsiz

Tablo 2.1. Periodontal hastalıkla ilişkilendirilen bazı patojenlerin özellikleri

2.2.1. İmplantlarda Mikrobiyal Birikim

Yapılan çalışmalar implant üzerindeki mikrobiyal dental plak oluşumunun doğal dişlere benzer şekilde gerçekleştiğini göstermiştir. Periodontal hastalıklarda olduğu gibi peri-implant hastalıklarda da mikrobiyal dental plak enflamatuvar ve immunolojik doku cevabının başlamasına ve yayılmasına neden olur. Sonrasında meydana gelen peri-implant doku yıkım miktarı oluşan enflamatuvar yanıtın şiddetiyle yakından ilişkilidir. Dolayısıyla burada da doğal dişlerde olduğu gibi mikroorganizmalara karşı oluşan konak yanıtı ön plana çıkmaktadır (61).

Klinik ve hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar dental implantlar çevresindeki plak akümülyasyonunun implant çevresindeki mukozada inflamatuvar reaksiyon gelişimiyle sonuçlandığını göstermiştir (62, 63). İmplant çevresindeki bakteriyel kontaminasyon, inflamatuvar yanıtı periodontitisli bireylerdekiyle benzer şekilde stimüle etmektedir (64).

Peri-implant olukta aynı dişeti oluğundakine benzer bir sıvı olduğu bilinmektedir. Bu sıvı peri-implant oluk sıvısı (PIOS) olarak adlandırılmıştır. PIOS.'un üretim mekanizması ve içeriği dişeti oluğu sıvısı (DOS) ile benzerlik gösterse de dişeti ile peri-implant dokular arasındaki yapısal ve damarsal farklılıklardan dolayı hacimsel olarak DOS'tan farklılık gösterebilir (14). Ayrıca önceki çalışmalarda peri-implant oluğun da aynı dişeti oluğu gibi oluk sıvısının akışı ve mikroflora bakımından benzerlik gösterdiği sonucuna varılmıştır (65)

PIOS biomarkerleri ve periimplant oluğa özgü mikrobiyal profil periimplantitisle ilişkili olabilir (64).

İmplant ve dayanak parçalarının birbirlerinden ayrı olarak yer aldığı iki parçalı implant sistemlerinde implant-dayanak bağlantı bölgesinde oluşan mikro boşluk, mikrobiyal birikimin en çok gözleendiği alandır (66). Bağlantı bölgesinin yumuşak dokunun altında konumlanması mikro boşluğun mikroorganizmalar için uygun bir ortam oluşturmasını sağlar (67). Mikro boşluğun alveoler kret içerisindeki vertikal konumunun dental implant çevresinde gözlenen inflamasyonun derecesi ve kemik kaybı ile ilişkili olduğu da bildirilmiştir. Bu boşluğun kemiğe yakınlığı, meydana gelen enfeksiyonun dokulara ulaşarak kemik yıkımı oluşturmaya neden olabilmektedir (68).

Çevre yumuşak dokularda başlayan enfeksiyon tedavi edilmediğinde şiddetlenerek önce çevre yumuşak dokularda başlayıp sonrasında kemik dokuya ilerleyerek kemik kaybına yol açabilmektedir. Osseointegre implantlar çevresindeki kemik dokusunda kayıp tespit edildiğinde, dental implantın karşı karşıya kaldığı en önemli komplikasyon enfeksiyon riskidir. Dental implantların çevre dokularında gözlenen mikrobiyal birikimin neden olduğu enfeksiyon, implant kayıplarının en önemli sebebi olarak bildirilmiştir(69).

Mikrobiyolojik açıdan bakıldığında dişler ve implantlar, bakteriyel eklentilerin gelişimine izin veren yüzey yapısına sahiptirler. Bu sert yüzeyler üzerinde gerçekleşen bakteri birikimi; diş çürüğü, gingivitis, periodontitis ve peri-implantitis gibi hastalıkların birincil nedenidir (70, 71). Düzensiz yüzeyler bakterilerin temizleyici kuvvetlerden korunabilecekleri yerler sağlarken, fiziksel yüzey alanını artırarak bakteriyel adezyonu güçlendirmektedir. Pürüzlü yüzeylerin temizlenmesinin zor olduğu ve geride kalan bakterilerin tekrar koloni oluşturduğu bilinmektedir (72). Van Steenberge ve ark. tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, ikinci ve üçüncü yıllarda, mevcut implantların %2 sinde kayıp gözleendiği ve bu kayıpların plak birikiminin fazla olduğu hastalarda gözleendiği bildirilmiştir (73). Weyant ve ark, 5 yıl boyunca takip ettikleri hastalarda implant kayıp oranını %4 olarak belirlemişler ve bu kayba ilişkin en önemli risk faktörlerinin plak, sigara kullanımı ve lokal faktörler olduğunu bildirmişlerdir (74).

2.2.2. Periimplant Doku Mikrobiyolojisi

Kemik içi implantların başarılı osseointegrasyonunu takiben ortaya çıkan peri-implant hastalıklar bakteriyel aktivite ve konak cevabı arasındaki dengesizlikten kaynaklanır. Peri-implant hastalıklarda inflamasyona karşı gelişen cevap peri-implant mukositiste olduğu gibi

sadece implant etrafındaki mukoza ile sınırlı kalabilir veya ilerleyerek kemik dokuda kayıp oluşturup peri-implantitise yol açabilir (70, 71).

Yapılan araştırmalar ve elde edilen veriler doğrultusunda periodontitis ve peri-implantitis arasında farklılıklardan çok benzerlikler bulunduğu görülmüştür (75). Ödem, kızarıklık, kanama, cep derinliğinde artış ve mobilite gibi klinik bulgularının benzerlik göstermesinin yanında enfeksiyonlarda rol oynayan patojenler de benzerlik göstermektedir. İmplant çevresi enfeksiyonlarında tanımlanan mikrobiyal florada gözlenen patojenlerin periodontitiste tespit edilenlerle benzerlik taşıdığı bildirilmiştir. İmplantlar etrafındaki sağlıklı durumdan peri-implantitise ilerleme sırasında mikrobiyal florada meydana gelen değişiklikler, doğal dişlerde sağlıklı periodontal durumdan gingivitise ve gingivitisten de periodontitise ilerleme sırasında meydana gelen mikrobiyal floradaki değişikliklerle benzerdir (76). Hastalık başlangıcında gram pozitif koklar baskın, gram negatif türler düşük oranlarda gözlenirken, plak miktarı arttıkça gram negatif anaerob ve fakültatif anaerob türlerin sayısında artış gözlenmektedir (77). Sağlıklı peri-implant dokularda gram negatif anaerobik türler ve periodontal bakteriler düşük sayıda gözlenmektedir. Peri-implant lezyonlardaki mikrobiyal florada gözlenen patojenlerin Socransky tarafından (78) tanımlanmış ve periodontitistekilerle benzerlik gösteren kırmızı kompleks türleri (*Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*) ve turuncu kompleks türleri (*Fusobacterium* ve *Prevotella intermedia*) oldukları saptanmıştır. Ayrıca *Agregatibacter actinomycetemcomitansın* (A.a) da peri-implantitis lezyonlarında izole edildiği bildirilmiştir (79, 80).

İmplantın yerleştirilmesini takiben sağlıklı mikroflora içerisinde de periodontopatojenlere rastlanır. Koka ve ark. tarafından 1993 yılında yapılan bir çalışmada implantın ağız ortamına açılmasından sonraki 14. ve 28. Günlerdeki plak örneklerinde *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *Actinomyces naeslundii* (*A. viscosus*), *F. nucleatum*, *Treponema socransky* ve *T. denticola* varlığı doğal dişlerle karşılaştırmalı olarak araştırılmıştır. Elde edilen verilere göre bu türlerin 14. Günden sonra belirlenebildiği ve 28 gün içerisinde kompleks bir subgingival mikrobiotanın olduğu bildirilmiştir (81). Quirynen ve ark.'nın parsiyel dişsiz hastalarda yaptıkları bir çalışmada, belirli zaman aralıklarında hem implantlardan hem de dişlerden alınan mikrobiyal örnekler 40 bakteri türü açısından *checkerboard DNA-DNA hybridization* yöntemiyle incelenmiştir. Diş etrafındaki mikrobiyal tür profilinde çok az değişiklikler olmasına rağmen, implant etrafında *F. nucleatumss vincentii*, *Peptostreptococcus micros*, *Prevotella nigresence* ve *P. Gingivalis* türlerinin miktarında zamana bağlı olarak belirgin oranda artış tespit edilmiştir. Dişler üzerinde *S. mitis*

ve *S. oralis* gibi erken kolonizasyonda görülen türler implantlar etrafında da 2. hafta itibariyle kolonize olmuş ve seviyelerini 26 hafta boyunca korumuşlardır (82).

Klinik olarak sağlıklı implantların subgingival florasında kok formundaki bakterilerin yüksek oranda olduğu, spiroketlerin, hareketli çomakların ve Gram (-) anaerop türlerin ise hiç olmadığı ya da düşük oranda oldukları görülürken, klinik olarak derin ceplerin ve artmış alveol kemiği kaybının görüldüğü, implantlarda ise spiroketlerin ve hareketli bakterilerin yüksek oranda olduğu bildirilmiştir(83-85) *Checkerboard DNA-DNA hybridization* yönteminin kullanıldığı bir çalışmada 22 peri-implantitisli ve 8 sağlıklı implant bölgesi 40 subgingival bakteri türü açısından incelenmiş, sadece 4 bakteri türü peri-implantitis ile doğrudan ilişkilendirilmiştir. Bu türler *P. nigrescens*, *P. micros*, *F. nucleatum ss vincentii*, *F. nucleatum ss nucleatum*'dur. Bunlara ilaveten istatistiksel olarak farklılık olmamasına rağmen *P. gingivalis*, *T. forsythia* ve *T. denticola* türlerinin de peri-implantitisli implantlar etrafında yüksek sıklıkla bulunduğu, sağlıklı bölgelere bakıldığında ise *S. gordonii*, *S. mitis* ve *P. intermedia* türlerinin prevalansında artış olduğu vurgulanmıştır (77).

Periodontitis mikroflorasındaki anaerop bakterilerin total florayla karşılaştırıldığında oransal artış gösterdiği birçok araştırmacı tarafından rapor edilmiştir. Benzer durum periimplant hastalıklar için de geçerlidir (85). Türe özgü olarak düşünüldüğünde peri-implantitisli hastaların mikrobiyotasında *A. Actinomycescomitans*, *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *P. micra*, *C. rectus*, *F. nucleatum*, *P. intermedia*, *T. denticola* ve *Capnocytophaga* gibi klasik periodontopatojenlerin gözlemlendiği, ancak bu türlerin sağlıklı implant bölgelerinde de var olabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (86). *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter türleri*, *Candida albicans* ve *Staphylococci* gibi diğer türler de implantlar etrafında sıklıkla gösterilmiştir (87). Bu türler subgingival bölgede çok sık görülmemesine karşın inatçı periodontitisli bireylerde de buldukları tespit edilmiştir. Bunlara ilaveten yüksek oranda *S.aureus* ve *Streptococcus epidermidis* türleri de implantlar etrafında saptanan bakterilerdendir (88).

2.2.3. Diabet ve Mikrobiyoloji

Diabetik bireylerdeki kronik periodontitis, hiperglisemi nedeni ile oluşan hücresel ve moleküler değişiklikler ve Gram (-) enfeksiyona konağın oluşturduğu inflamatuvar yanıt nedeniyle oluşmaktadır (23). Periodontal cepteki kronik enfeksiyon ve Gram (-) mikroorganizmalar değişikliğe uğramış glikolize hücrelere etki eder ve bu durum diabet bulunan bireylerin savunma hücrelerinde proenflamatuvar ve katabolik mediyatörlerin yüksek miktarlarda ortaya çıkmasına neden olur. Bu nedenle de diabetik bireylerdeki periodontitiste

meydana gelen doku yıkımı daha şiddetli olmaktadır (23). Bazı araştırmalara göre de periodontitisle ilişkili patojen gruplarının tamamı diabetik faktörlerden etkilenmemektedir (89, 90).

Mikrobiyolojik ve immunolojik verilere göre diabetli hastalarda periodontitis etiyolojisinde *b.intermedius*, *w.recta*, *b.gingivalis*'in önemli rol oynadığı bulunmuştur. diabetli periodontitis hastalarında yüksek oranda siyah pigmente bakteriler, bacteroides türleri bulunmaktadır. Zambon ve ark.'na göre diabetli şiddetli periodontitis hastalarında subgingival mikroflora diabetli olmayan bireylerle benzerdir. İki grupta da yüksek oranda siyah pigmente türleri içeren gram(-) bakteriler, bacteroides türleri, *b.gingivalis*, *b.intermedius*, *w.recta* bulunmuştur (1).

Mashimo ve ark. juvenil diabetiklerde periodontitis lezyonlarında *Capnocytophaga* türlerini baskın olarak bulmuştur (91). Kan glikozunun metabolik kontrolündeki değişiklikler ile subgingival mikroflora değişikliği arasındaki ilişki ise net değildir (92).

2.2.4. Sigara ve Mikrobiyoloji

Literatürde sigara kullanımının mikrobiyal plak miktarına olan etkisini araştıran çalışmalarda elde edilen sonuçlar farklıdır. Sigara içmeyenlere kıyasla içenlerin daha fazla dental plağa sahip olduğu, plak bakterilerinin daha farklı veya virulan olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (3, 93).

Sigara içenlerde lokal oksijen basıncının azalması, anaerobik bakterilerin kolonizasyonunu ve büyümelerini sağlar. Buna bağlı olarak derin periodontal ceplerde oksijenin azalması ile anaerobik patojenlerin büyümesi için en uygun çevrenin olduğu rapor edilmiştir (3).

Sigara içenlerde subgingival ortam daha anaerob, daha asidik, daha indirgeyicidir (94). Sigara ve tütün ürünleri, periodontopatojen koloniler ile birlikte subgingival ekolojiyi direkt olarak etkilemektedir (95). Sigara içen bireylerin subgingival mikrofloralarını inceleyen bazı çalışmalarda *T.forsythia* ve *P.gingivalis* nin baskın olduğu gösterilmiştir (3, 96, 97). Zambon ve ark. ise, hiç sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında sigara içenlerde *A. Actinomycetemcomitans*, *P.gingivalis* ve *T. forsythia* nin pozitif olduğu bireylerin oranının belirgin oranda daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (3) .

Birçok çalışmada sigara içen ve içmeyenler arasında subgingival periodontopatojenler ile enfekte bireylerin yüzdesinde (98) farklılık bulunamamıştır. Bakteri kültür çalışmalarında ise sigara içenlerin periodontal ceplerinde *T. denticola* olma riskinin daha yüksek olduğu bulunmuştur.(99) Haffajee ve Socransky aynı şekilde periodontopatojen kabul edilen bakteriler (*P. gingivalis*, *T. forsythia* ve *T. denticola*) ile kolonize olan bölgelerin oranının

sigara içenlerde daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Floradaki bu farklılıkların sondalama cep derinliği 4 mm'den küçük olan yerlerde olduğu görülmüştür. Aynı şekilde Eggert ve ark. da sigara içen bireylerde içmeyenlere göre cep derinliği 5 mm'den küçük olan bölgelerde daha yüksek miktarlarda *P. gingivalis* ve *P. intermedia*'a rastlamışlardır (100). Bu bulgular ile sigaranın sığ bölgelerde patojenlerin kolonizasyonuna yardım edecek bir çevre oluşturabildiği gösterilmiş ve hastalığın yeni bölgelerde nasıl başladığını anlamamıza yardımcı olmuştur (96). Ayrıca sigara içenlerde ortadan derine kadar olan sondalama cep derinliklerinde yüksek oranda eksojen veya kommensal flora bulunduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (101).

İmplantlarda yapılan çalışmalarda ise; kemik seviyesindeki implantlarda sigaranın periimplant bakteriyel kompozisyonu önemli ölçüde etkilediği rapor edilmiştir. Sigara içenlerde periimplant patojen olarak firmicutes ve bacteroidetes türleri baskın bulunmuştur. Ayrıca *T.denticola* sigara içenlerde içmeyenlere göre periimplant sulkusta yüksek bulunmuştur (102). Sigara içenlerde ve içmeyenlerde yapılan periimplant doku değerlendirmesinde sigara içenlerde içmeyenlere göre daha derin cepler mevcuttur ve periimplant mikrobiota kompozisyonu ve patojen miktarı daha fazladır. Javier ve arkadaşlarına göre ise sağlıklı periimplant dokulara sahip dental implantlarda sigara tek başına immunolojik ve mikrobiyolojik parametreleri etkilememektedir (103).

Sigaranın periimplant bakteriyel florayı etkilediği ve sigara içenlerde periodontitis gibi periimplantitis prevalansının da arttığı rapor edilmiştir. Sigaranın oral mikrobiota üzerine etkilerini inceleyen çalışmalara göre oral mikrobiota bu etkene tepki olarak değişim göstermektedir. Sigara içimi klinik olarak sağlıklı bireylerde bile patojen açısından zengin, kommensal mikrobik ekosistemleri yaratmaktadır (94).

2.3. Periodontal Patojenlerin Tespit Edilmesinde Kullanılan Yöntemler

Periodontal hastalıklardan sorumlu mikrobiyal etiyolojik ajanları belirleyebilmek, tanı ve tedavisini kolaylaştırmak amacı ile birçok teknik kullanılmaktadır. ELISA (enzyme linked immuno sorbent assay), enzim testleri, DNA sondaları, anaerobik kültür ve PZR bu amaçla kullanılan en yaygın tekniklerdir. Bu yöntemlerden bazıları sadece laboratuvar koşullarında gerçekleştirilebilirken, klinik kullanıma uyarlanmış basit yöntemler de bulunmaktadır (57). Bu teknikler arasında en basit, hızlı ve türe spesifik olanının PZR olduğu birçok çalışmada belirtilmiştir (55, 104).

2.3.1. Bakteriyel Kültür Yöntemi

Bakteriyel kültür yöntemi subgingival mikrofloranın kompozisyonunun tanımlanmasında sıklıkla kullanılan bir yöntemdir ve yeni mikrobiyolojik tanı yöntemlerinin değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilmiştir. Bu yöntemin en önemli avantajı türlerin saf miktarlarının elde edilebilmesidir. Bu yöntem yeni türlerin tespit edilebilmesinde ve bakterilerin antibiyotik direncinin değerlendirilebilmesinde kullanılmaktadır (57).

2.3.2. İmmun Tanı Esaslı Yöntemler

İmmunolojik tanı yöntemlerinde spesifik bakteriyel antijenleri tanıyan antikorlar kullanılır. Spesifik antijen-antikor reaksiyonlarının tanımlanması hedef mikroorganizmanın tespiti edilmesini sağlar. Direkt ve indirekt immunfloresan mikroskopisi ve ELISA gibi teknikler yardımıyla mikroorganizma görünür hale getirilebilir. Direkt ve indirekt immunfloresan yöntemleriyle, dental plak sürüntüsünden yararlanılarak, aranan bakterinin flora içerisindeki miktarı ve yüzdesi tespit edilebilmektedir. Direkt immunfloresan incelemesinde, kromatik boya ile kimyasal bağlı olan bir antikor kullanılmaktadır. Hedef molekülü tanıyan antikor, moleküle bağlanarak onun mikroskop altında tespit edilebilmesini sağlamaktadır. Bu tekniğin indirekt immunfloresan incelemesine göre avantajı; antikor ve floresan boyanın direkt bağlantılı olması nedeniyle işlem basamaklarının daha az ve işlemin daha hızlı olmasıdır. Fakat primer antikora bağlanabilecek floresan boya miktarının sınırlı olması, direkt immunfloresan yönteminin hassasiyetini düşürmektedir. İndirekt immunfloresan yönteminde iki antikor kullanılmaktadır. Birinci antikor hedef moleküle bağlanırken, ikinci molekül ise floresan boya ile bağlıdır ve primer antikoru tanıyarak, bu antikora tutunmaktadır. Birçok sekonder antikor, primer antikora bağlanabilir. Direkt immunfloresan yönteminden daha zor ve uzun bir yöntem olmasına rağmen, fakat hassasiyeti daha yüksektir. Zambon ve ark, yaptıkları çalışmalarda kültür yöntemi ile direkt immunfloresan yöntemini subgingival plak örnekleri içerisindeki *A.actinomycescomitans* ve *P.gingivalis*'in tanımlanabilmesinde kullanmışlardır ve kültür yöntemiyle karşılaştırıldığında, direkt immunfloresan yönteminin daha hassas değerler sunduğunu bildirmişlerdir (105, 106). ELISA yöntemi diğer radyo-immunolojik teknikler ile benzer prensibe sahip olsa da radyoizotop yerine enzimatik olarak meydana gelen renk reaksiyonu işaret olarak kabul edilmektedir. Ortaya çıkan renklemenin yoğunluğu antijen konsantrasyonuna göre değişiklik göstermektedir. En uygun ölçüm için fotometrik analiz gerçekleştirilmektedir. ELISA yöntemi subgingival örnekler içerisindeki patojenlerin miktarını, bunlara özgü antikorlar kullanılarak tespit edilebilmektedir.

2.3.3. Enzimatik Bakteri Testleri

T.forsythia, *P.gingivalis*, *T.denticola* ve *Capnocytophaga* türleri ortak olarak tripsin benzeri bir enzime sahiptirler. Bu enzimin aktivitesi, renksiz substratı N-benzoyl- DL-arginin-2-naphtylamide (BANA)'ın hidroliziyle ölçülür. Plak örneklerindeki bakteri profilinin tanımlanabilmesi için bu reaksiyonun kullanıldığı teşhis kiti geliştirilmiştir. Loesche ve ark. subgingival plak örnekleri içerisinde periodontal patojenlerin tespit edilebilmesi için BANA reaksiyon testinin kullanılabilirliğini önermiştir. BANA testinden etkin bir sonuç elde edilebilmesi için BANA pozitif mikroorganizmaların miktarı 10^5 ' ten daha fazla olmalıdır (107, 108).

2.3.4. Moleküler Biyoloji Teknikleri

Son yıllarda biyoteknoloji alanında yapılan çalışmalar neticesinde çeşitli moleküler biyoloji teknikleri geliştirilmiştir. Bu teknikler; nükleik asit problemleri, dama tahtası DNA-DNA hibridizasyon yöntemi, polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) teknikleridir. PZR tekniği mikroorganizma ve klinik materyalden nükleik asitin izole edilerek analizi esasına dayanır. PZR geliştirilmiş ilk amplifikasyon tekniğidir ve halen en çok araştırılan ve uygulanan yöntemdir. Diş hekimliğinde periodontal enfeksiyonlar, maksillofasiyal enfeksiyonlar, bireylerdeki çürük riski ve çeşitli oral hastalıkların gelişiminin alanlarında kullanılmaktadır. PZR'ın çok hassas, spesifik ve hızlı bir teknik olması kullanılan diğer tekniklere üstünlüğü olarak kabul edilmektedir. Bu teknik ile alınan klinik numunelerden çok küçük miktarlardaki bakteriyel, viral ve fungal nükleik asitlerin analizleri yapılabilmektedir.(109). Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) yöntemi, bir organizma veya mutant gene ilişkin normal ya da parçalanmış DNA veya RNA'nın in vitro çoğaltılmasına imkan veren bir yöntemdir. İlk olarak 1985 yılında Kary Mulis ve arkadaşları tarafından PZR yöntemi teorik olarak bahsedilmiştir. Daha sonra ise Saiki ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir.

PZR analizi temelde birbirini takip eden 3 safhadan oluşmaktadır:

1. Denatürasyon safhası: Çift sarmallı hedef DNA'nın iki iplikçığının birbirinden ayrılması $92-98^{\circ}\text{C}$ arasında gerçekleşir.
2. Bağlanma safhası: Tek iplikçik haline gelen hedef DNA molekülündeki özgül bölgeye primerlerin bağlanması, $37-70^{\circ}\text{C}$ 'de gerçekleşir.
3. Uzama safhası: Sentez işleminde Taq polimeraz kullanılır. Bağlanan primerlerden itibaren DNA sentezi yapılır. Isının $70-74^{\circ}\text{C}$ 'ye yükseltilmesi ile Taq polimeraz enzimi uygun bölgelere bağlı primerlerden hareketle ve ortama ilave edilmiş nükleotidleri kullanarak yeni zincir sentezini gerçekleştirir. DNA çift zincir dizileri agaroz jel elektroforezinde kalitatif

olarak görülebilir hale gelmektedir. çoğaltılan spesifik ürünler hedef mikroorganizmanın varlığını göstermekte ve bakteriyel DNA dizilerinin tespitinde hızlı, kesin ve hassas sonuçlar ortaya koymaktadır.

Geleneksel PZR analizi sonucu elde edilen veriler sayısal olarak elde edilememektedir. PZR ürünlerinin sayısal değerlere dönüştürülebilmesi;

-Reverse dot blot hibridizasyon

-Agaroz Jel Elektroforez

-Denature Gradyan Jel Elektroforez yöntemleriyle gerçekleştirilebilmektedir.

Geleneksel PZR yönteminin modifiye edilmesiyle geliştirilen gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonundan (Q-PZR) yararlanılarak örnek içerisindeki spesifik bakteriler sayısal olarak tespit edilebilmektedir(110-112). Gerçek zamanlı PZR yönteminde başlangıç DNA miktarı hesaplanabilmekte ve DNA'nın çoğalması ile artan floresan ölçümleri ilişkilendirip sayısal sonuçlar elde edilebilmektedir. Q-PZR analiz yöntemi hızlı sonuç vermesi, verilerin analiz edilmesi için ikinci bir yöntem ihtiyacı duymaması ve düşük kontaminasyon riskine sahip olması gibi avantajlarından dolayı tercih edilmektedir (112).

Socransky tarafından geliştirilen DNA-DNA hibridizasyon yönteminde oral kavite içerisinde sıklıkla gözlenen 40 farklı bakteri türünün tespit edilebilmesi amaçlanmıştır. Bu yöntemde tüm genomik DNA'dan yararlanılmakta ve kısa sürede çok sayıda örneğin aynı anda çalışılması avantajı sağlanmaktadır (113).

Yaptığımız literatür taramasına göre önceki çalışmalarda periimplant sulkustaki periodontopatik bakteriler incelenmiştir. Fakat diabet ve sigaranın periimplant sulkus mikroflorasına etkisini inceleyen yeterli çalışma yoktur. Bu çalışmanın amacı PZR yöntemi kullanılarak diabet ve/veya sigaranın periimplant sulkus mikrobiyal florasına uzun dönem etkisinin değerlendirilmesi amaç edinildi. Bizim hipotezimize göre diabet ve sigara birlikte periimplant sulkus mikroflorasını etkileyebilir. Bu etkenler daha patojenik mikrobiyal flora neden olabilir ve periimplant mikrobiyal toplulukların yapısını değiştirebilir.

3. MATERYAL ve METOD

Çalışma protokolü Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulu komitesine sunuldu ve 2017/77 protokol kodu ile onaylandı. Çalışma kriterlerine uygun olarak seçilen bireyler çalışmanın amacı ve yöntemi hakkında detaylı olarak bilgilendirilip hastalara gönüllü onam formu okutularak imzalatıldı.

3.1. Hasta Seçimi:

Bu çalışma uzun dönem kontrollü randomize klinik çalışma olarak tasarlandı ve 2010-2015 yılları arasında İnönü üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda dental implant tedavisi alan DM olan ve olmayan bireylerde gerçekleştirildi. Yaşları 30-70 yaş arasında değişen (ortalama 50,83) 12 kadın 23 erkekten oluşan 35 bireydeki 156 implant, 34 diş değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- En az bir dental implant yapılan,
- İmplantları en az 3 yıldır fonksiyonda olan,
- DM li grup için; Amerikan Diabet Derneği tanı kriterlerine göre (114) iyi glisemik kontrol altında ($HbA1c < 7\%$) ve zayıf glisemik kontrol altında ($HbA1c > 8\%$) DM olan ve en az 5 yıllık DM geçmişi bulunan,
- Sağlıklı grup için periodontal parametreleri etkileyebilecek herhangi bir sistemik rahatsızlığı bulunmayan bireyler çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

- Kronik sistemik hastalık hikayesi (DM hariç) olan,
- Oral kanser veya iyileşmeyen lezyon hikayesi olan,
- Osteoporoz-osteopeni veya herhangi bir kemik malformasyonu olan,
- Aktif ağız içi enfeksiyonu olan,
- Son 3 ayda antibiyotik ve steroid kullanan,
- Son 6 ayda periodontal tedavi uygulanan bireyler çalışmaya dahil edilmedi.

3.2. Hasta sayısının belirlenmesi

Daha önce yapılan çalışmalarda gruplar arası ortalama cep derinliğinde yaklaşık 0.4 mm farklılık olduğunda, sigara içen gruba ait standart hatanın 0.5, sigara içmeyen gruba ait standart hatanın 0.65, olduğu varsayılmıştır. Power analizinin $\alpha=0.05$, $1-\beta(\text{güç})=0.80$ olması için sigara içmeyen grupta 32, sigara içen grupta 36 örnek olması gerektiği hesaplanmıştır.

3.3. Çalışma Protokolü

Çalışma protokolü gereğince çalışmaya dahil edilen bireylerden detaylı sistemik anamnez alınıp çalışmanın katılımcıları sigara kullanımı ve diabet varlığına göre 4 gruba ayrıldı:

1. S-D grubu: Sigara kullanan, DM olan bireyler
2. NS-D grubu: Sigara kullanmayan, DM olan bireyler
3. S-ND grubu: Sigara kullanan, sağlıklı bireyler
4. NS-ND grubu: Sigara kullanmayan, sağlıklı bireyler

Çalışmaya dahil edilen bireylerin mevcut implantları ve ağız içi durumlarıyla ilgili geçmişe yönelik değerlendirmeler yapmak için de Metasoft Dentassist ve Planmace Romexis programları aracılığıyla implant uygulaması öncesi ve sonrası detaylı kayıtlara ve bireylerden alınan kontrol panoramik radyografilerine ulaşıldı. Bu bireylerin detaylı klinik ve radyografik muayeneleri yapıldı. Tüm implant ve dişlerin klinik indeks ölçümleri gerçekleştirilip radyografik değerlendirmeler de yapılarak bireylerin periodontal sağlık durumu, periimplant sağlık durumu değerlendirildi ve bu bireylerin mevcut implant ve dişlerinden subgingival mikrobiyal örnekler alınarak mikrobiyolojik analizler gerçekleştirildi.

3.4. Klinik İndeks ve Ölçümler

Araştırma kapsamındaki bireylerin tüm implant ve dişlerinin klinik indeks ölçümleri tek araştırmacı (Dt. A.S.) tarafından gerçekleştirildi. Tüm implant ve dişlerden Williams periodontal sondu (Hu-Friedy, Chicago, IL, USA) kullanılarak plak indeksi (PI), (Silness ve Loe 1964), gingival indeks (Gİ), (Loe ve Silness 1963), sondlama derinliği (SD) ve sondlamada kanama indeksi ölçümleri yapıldı. Tüm ölçümler hazırladığımız anamnez formlarına kaydedildi ve klinik indeks skorları aşağıdaki şekilde değerlendirildi:

3.4.1. Plak İndeksi Skorları: (115)

0: Dişeti bölgesinde bakteri plağı yok

- 1: Çıplak gözle fark edilemeyen, ancak sondun gingival sulkusta gezdirilmesiyle açığa çıkarılan plak varlığı
- 2: Gözle görülür tarzda dişeti kenarında ve diş yüzeyinde orta derecede plak varlığının olması
- 3: Dişetinde ve diş yüzeyinde yoğun yumuşak birikintilerin mevcudiyeti

3.4.2. Gingival İndeks Skorları: (116)

0: Sağlıklı dişeti

- 1: Hafif iltihap, hafif renk değisikliği, hafif ödemli dişeti, sondalamada kanama yok.
- 2: Orta dereceli iltihap, dişeti parlak, kırmızı ve ödemlidir. Sondalamada kanama vardır.
- 3: şiddetli iltihap, belirgin kırmızılık ve ödem vardır. lserasyonlar ve spontan kanama mevcuttur.

Gİ ve Pİ lm için değerler her diş ve implantın mesio-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal, mid-palatinal olmak üzere dört yüzeyinden elde edildi. Her bir diş ve implantın Gİ ve Pİ değerleri toplanıp 4'e bölünerek diş ve implant başına Gİ ve Pİ değerleri hesaplandı.

3.4.3. Sondalama Derinliği:

Periodontal sonda cep içerisine yerleştirildi ve cep tabanı ile dişeti kenarı arasındaki mesafe ölçüldü. SD lm her diş ve implantın mesio-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal, mesio-palatinal, mid-palatinal ve disto-palatinal olmak üzere 6 yüzeyinden yapıldı ve mm cinsinden kaydedildi.

3.4.4. Sondalamada Kanama:(117)

Sondalama derinliği ölçümünü takiben ilk 30 saniye içerisinde meydana gelen kanama varlığına göre (+) veya (-) değerler verildi.

3.5. Radyografik Değerlendirme

Çalışma dahilindeki bireylerden klinik indeks ölçümlerinin yanında panoramik radyografiler de alındı. Panoramik radyografiler 66 Kv, 5 mA değerleri ve 18 sn işnleme süresi ile (Planmeca Proline XC Panoramik X Ray Unit, HELSINKI, FINLAND) elde edildi.

3.6. Periimplant Durumunun Değerlendirilmesi

Bahsedilen diagnostik metodlar ile yapılan klinik ve radyografik değerlendirmeler sonucunda Lang ve ark'ın tanımladığı periimplant hastalık tanı kriterlerine göre implant teşhislerini aşağıdaki kriterlere göre belirledik: (118)

Sağlıklı; Bakteriyel plak veya diş taşı birikimi ve sondalamada kanama olmayan, sondalama derinliği 3 mm' yi geçmeyen ve süpürasyon göstermeyen implantlar,

Perimukositis; Sondalamada kanama olan, sondalama derinliği 4 mm' yi geçmeyen, süpürasyon, implantta mobilite ve radyografik olarak peri-implant sert doku kaybı olmayan implantlar,

Periimplantitis; Sondalamada kanama, implantta mobilite, 4 mm' yi geçen sondalama derinliği, radyografik olarak peri-implant sert dokuda kayıp (implant çevresinde radyolüsens alan) ve süpürasyona sahip olan implantlar olarak tanımlandı.

3.7. Periodontal Durumunun Değerlendirilmesi

Çalışma dahilindeki bireylerin periodontal durumlarının teşhisinde ise American Academy of Periodontology'nin 1999 yılında yayınladığı sınıflama ve kriterler göz önüne alınmıştır. Buna göre bireylerin periodontal durum teşhisi aşağıdaki gibidir:

Sağlıklı; Klinik enflamasyon bulguları olmayan, radyografik kemik kaybı ve ataşman kaybı olmayan,

Gingivitis; Klinik muayenesinde enflamasyon bulgularının (sondlamada kanama, dişetinde kırmızı-mavi renk değişimi, ödem) izlendiği, ataşman kaybının ve radyografik muayenesinde kemik kaybı görülmeyen,

Periodontitis; Enflamasyon bulgularının yanı sıra ataşman kaybı ve radyografik kemik kaybı olan durumlar olarak tanımlandı.

3.8. Mikrobiyolojik Örneklerin Alınması

Yapılan kapsamlı muayene ve değerlendirmeler sonucunda mevcut implant ve dişlerden subgingival mikrobiyal örnekler alındı. Örnek alınan implant ve diş sayılarının gruplara göre dağılımı aşağıda gösterilmiştir (**tablo 3.1.**).

	S-D	NS-D	S-ND	NS-ND
İmplant	n= 37	n= 45	n= 37	n= 37
Diş	n= 4	n= 13	n= 7	n= 10

Tablo 3.1. : Mikrobiyal örnek alınan implant ve diş sayılarının gruplara göre dağılımı

Klinik ölçümler sonucunda her dişe ve implanta ait cebin en derin noktasından subgingival örnekler alındı. Bakteri örneklerinin toplanması periimplant cepten steril paper pointler (Paper Points, Dia Dent, Kore) ile yapıldı. Örnek alınacak diş ve implant bölgelerinde supragingival plak ve eklentiler varsa periodontal küret ile uzaklaştırıldı. Bölge steril pamuk tamponlarla izole edilip, hava spreyi ile kısa süreli kurutma işlemi yapıldı. Bu işlem esnasında hava spreynin uygulama yönünün gingival sulkus içine doğru olmamasına dikkat edildi. Standart steril paper pointler periimplant cebin girişine hafif bir direnç hissedilecek şekilde yerleştirildi. Her cebe 40 numaralı 2 adet steril paper point yerleştirilip 20 sn beklendi (**şekil 3.1.**). Paper pointler örnek alınan bölgeden uzaklaştırılırken çevre dokulara temas etmemesine ve tükürük ile kontamine olmamasına özen gösterildi. Paper pointler daha sonra aseptik koşullarda 2 ml distile su içeren tüplere transfer edilip nükleik asit izolasyonuna kadar -20°C 'de saklandı.



Şekil 3. 1. Subgingival mikrobiyolojik örnek alınması

Örneklerin mikrobiyolojik analizleri İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalında gerçekleştirildi. Patojenler, mikroorganizma ve klinik materyalden nükleik asitin izole edilerek analizi esasına dayanan Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) yöntemi ile tespit edildi ve çalışmaya dahil edilen bireylerin implant ve dişlerinin subgingival mikrobiyal içerikleri değerlendirilip hasta gruplarımızda patojenlerin dağılımı incelendi.

3.9. Mikrobiyolojik İnceleme

3.9.1. PZR Yöntemi

Örnekten total DNA izolasyonu, QIASymphony DNA izolasyon cihazı (QIAGEN, Germany) aracılığıyla yapıldı. (**resim2**) DNA amplifikasyonu için, Qiagen TopTaq Master Mix Kit (QIAGEN, Germany) kullanıldı. *Fusobacterium nucleatum*, *Camphylobacter rectus*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*,

Treponema denticola, *Prevotella intermedia*, *Peptostreptococcus*, *Eikenella corrodens*, *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus mutans*, *Prevotella nigrescens*'in tespiti için spesifik primerler kullanıldı (**Tablo 3.2.**).

Tablo 3.2: Çalışmada kullanılan primer dizileri

Primer Adı	Primer Dizisi 5'→3'	Primer Büyüklüğü (bp)	Referans
Mutans-R	CAG TAT AAG CGC CAG TTT CAT C	517	Damle ve ark. (2016)(119)
Mutans-F	ACT ACA CTT TCG GGT GGC TTGG		
Nucleatum-F	CTT AGG AAT GAG ACA GAG ATG	120	Periasamy ve ark. (2009)(120)
Nucleatum-R	TGA TGG TAA CAT ACG AAA GG		
C.rectus 1	TTT CGG AGC GTA AAC TCC TTT TC	598	Ashimoto ve ark. (1996)(121)
C.rectus 2	TTT CTG CAA GCA GAC ACT CTT		
T.Fors-F	GCG TAT GTA ACC TGC CCG CA	641	Ahmed ve ark. (2018)
T.Fors-R	TGC TTC AGT GTC AGT TAT ACC T		
Porp.Ging-R	ACT GTT AGC AAC TAC CGA TGT	404	Slots ve ark. (122)(1995)
Porp.Ging-F	AGG CAG CTT GCC ATA CTG CGG		
<i>T.denticola</i> -R	TCA AAG AAG CAT TCC CTC TTC TTC TTA	316	Ashimoto ve ark. (1996)(121)
<i>T.denticola</i> -F	TAA TAC CGA ATG TGC TCA TTT ACA		
Provetella-F	TTT GTT GGG GAG TAA AGC GGG	458-1032 (575)	Ashimoto ve ark. (1996)(121)
Provetella-R	TCA ACA TCT CTG TAT CCT GCG T		
Peptost-R	TCC AGA GTT CCC ACC TCT	1074	Riggio ve ark. (2001)(123)
Peptost-F	TCG AAC GTG ATT TTT GTG GA		
Prev.Nigres-R	TTC CAT TGG ACA CAT CAG CAT T		
Prev.Nigres-F	CAG CCA AAC ACG TAC CTG TTG		
S.Sang-F	GAA GCC ATT TTG CCT AGA TTG ATG G		

S.Sang-R	CCA TAC CGA TTC CTT ACT CTA AAT TT		
E.Corro-R	CTA CTA AGC AAT CAA GTT GCC C	169-856 (688)	Ashimoto ve ark. (1996)(121)
E.Corro-F	CTA ATA CCG CAT ACG TCC TAA G		
A.Actinom-R	ATG CCA ACT TGA CGT TAA AT	557	Ashimoto ve ark. (1996)(121)
A.Actinom-F	AAA CCC ATC TCT GAG TTC TTC TTC		

PZR işlemi PZR cihazında (şekil 3. 3.) 25 µl hacimde gerçekleştirildi. Karışım içeriği 12.5 µl 2X master mix, 2.5 µl 10X coral load, 1 µl forward primer, 1 µl reverse primer, 6 µl H₂O ve 2 µl total DNA olarak hazırlandı.

DNA amplifikasyon koşulları;

95°C-----30 sn

94°C-----30 sn

55°C-----30 sn

72°C-----60 sn

4°C-----∞

} 35 cycles

şeklindedir.

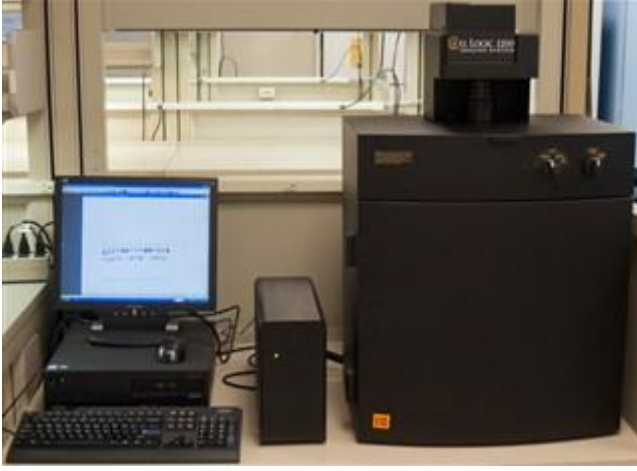
Amplifikasyon sonrası elde edilen PZR ürününün gözlenebilmesi için 1X TBE tampon ile % 1.5 agaroz jel hazırlandı. Jel bir miktar soğutulduktan sonra, içerisine 15 µl etidyum bromid (5 µg/ml) eklenerek jel kalıbına döküldü ve donması için beklenildi. İlk kuyucuğa 5 µl 100 bp DNA ladder, sonraki kuyucuklara 20 µl PCR ürünü sırasıyla yüklendi. 100 V uygulanan elektrik akımı ile PZR ürünü bantlar birbirinden ayrışınca kadar yürütüldü. Sonuçlar, Gel logic 2200 imaging system (Kodak Company, NY, USA) cihazı aracılığı ile resmedildi (şekil 3. 4.).



Şekil 3.2. QIASymphony DNA izolasyon cihazı (QIAGEN, Germany)



Şekil 3.3. PZR cihazı



Şekil 3.4. Gel logic 2200 imaging system (Kodak Company, NY, USA); jel görüntüleme cihazı

3.10. İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Oneway Anova testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Tukey HDS testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi, Fisher's Exact Ki-Kare testi, Continuity (Yates) Düzeltmesi ve Fisher Freeman Halton testi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4.BULGULAR

4.1. Hastalara Ait Demografik Bulgular

Bu çalışma; yaşları 30 ile 64 arasında değişmekte olan, 12'si (% 34.3) kadın ve 23'ü (%65.7) erkek olmak üzere toplam 35 birey üzerinde yapılmıştır. Bireylerin yaş ortalaması 50.83 ± 7.94 yıldır. İmplantların fonksiyonda olma süreleri 36 ay ile 84 ay arasında değişmekte olup, ortalama süre 55.83 ± 16.4 aydır.

Tablo 4.1.1. Grupların yaş ve cinsiyet açısından değerlendirilmesi (N=35)

	NS-ND	NS-D	S-ND	S-D	P
Yaş Ort±SS	50,10±8,30	54,25±7,10	43,14±6,82 ^{a,b}	54,17±3,54	¹ 0,012*
Cinsiyet n,%					
Kadın	4 (%40)	6 (%50)	1 (%14,3)	1 (%16,7)	² 0,369
Erkek	6 (%60)	6 (%50)	6 (%85,7)	5 (%83,3)	

¹Oneway ANOVA Test

²Fisher Freeman Halton Test

* $p < 0.05$

^a: NS-ND'ye göre anlamlı fark

^b: NS-D'ye göre anlamlı fark

Gruplar arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.012$; $p < 0.05$). Anlamlılığın hangi gruplardan kaynaklandığının tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; S-ND grubundaki olguların yaş ortalaması NS-D ($p:0.011$) ve S-D ($p:0.038$) gruplarından anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p < 0.05$). Diğer gruplar arasında yaş ortalamaları açısından anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

Gruplar arasında cinsiyet dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

Tablo 4.1.2. Grupların diş/implant dağılımlarının demografik özellikler açısından değerlendirilmesi

		NS-ND	NS-D	S-ND	S-D	P
		n	n	n	n	
Diş/İmplant	Diş	10	13	7	4	0,371
	İmplant	37	45	37	37	
Diş/İmplant Bölge	Maksilla	2	4	2	10	0,167
	kesici					
	Maksilla	10	6	6	6	
	premolar					
	Maksilla	13	17	12	10	
	molar					
	Mandibula	4	6	5	4	
	kesici					
Mandibula	3	8	4	5		
premolar						
Mandibula	15	17	15	6		
molar						

Tablo 4.1.3. Grupların periimplant ve periodontal durumunun demografik değerlendirilmesi

		NS-ND	NS-D	S-ND	S-D	P
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Periimplant durum	Sağlıklı	20 (%54,1)	11 (%24,4) ^a	10 (%27) ^a	2 (%5,4) ^a	0,000*
	Perimukositis	14 (%37,8)	18 (%40)	20 (%54,1)	18 (%48,6)	
	Periimplantitis	3 (%8,1)	16 (%35,6)	7 (%18,9)	17 (%45,9) ^{a,c}	
Periodontal durum	Gingivitis	17 (%36,2)	6 (%10,3) ^a	13 (%29,5) ^b	4 (%9,8) ^{a,c}	0,001*
	Periodontitis	30 (%63,8)	52 (%89,7)	31 (%70,5)	37 (%90,2)	
İmplant Yapılmadan Önceki periodontal durum	Gingivitis	12 (%25,5)	21 (%36,2)	13 (%29,5)	7 (%17,1)	0,206
	Periodontitis	35 (%74,5)	37 (%63,8)	31 (%70,5)	34 (%82,9)	

Ki-kare Test

* $p < 0.05$

^a: NS-ND'ye göre anlamlı fark

^b: NS-D'ye göre anlamlı fark

^c: S-ND'ye göre anlamlı fark

Gruplar arasında diş/implant dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

Gruplar arasında diş/implant bölge dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

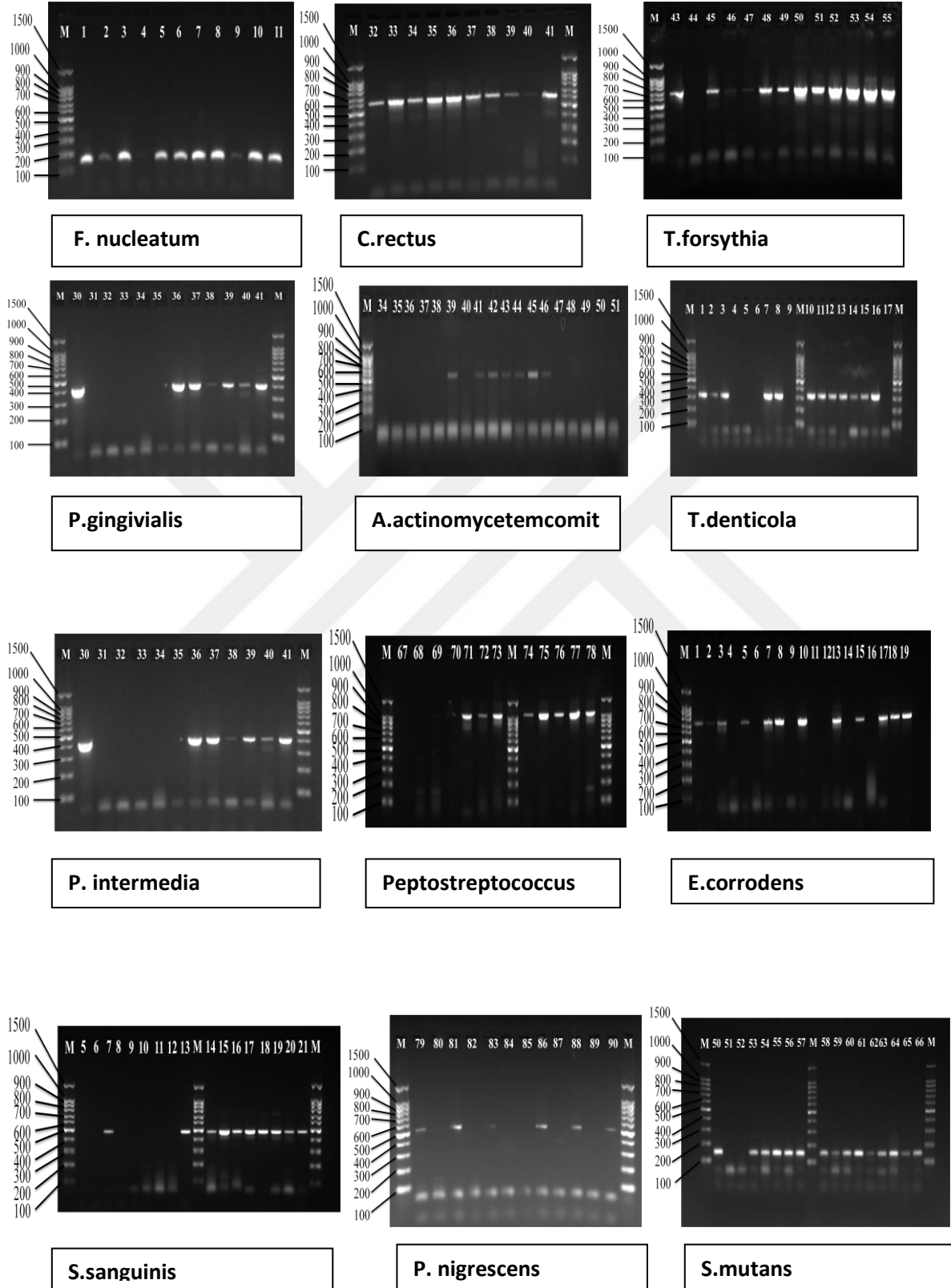
NS-ND grubunda implantların sağlıklı olma oranı, NS-D, S-ND ve S-D gruplarından anlamlı şekilde yüksektir ($p_1:0.003$; $p_2:0.048$, $p_3:0.000$; $p < 0.05$). S-D grubunda implantların periimplantitis olma oranı, NS-ND ve S-ND gruplarından anlamlı şekilde yüksektir ($p_1:0.000$; $p_2:0.008$, $p < 0.05$). Diğer gruplar arasında periimplant durum değerlendirmesi açısından anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

NS-ND grubunda periodontal durumun gingivitis olma oranı, NS-D ve S-D gruplarından anlamlı şekilde yüksektir ($p_1:0.001$; $p_2:0.004$, $p < 0.05$). S-ND grubunda gingivitis oranı, NS-D ve S-N gruplarından anlamlı şekilde yüksektir ($p_1:0.014$; $p_2:0.023$, $p < 0.05$). Diğer gruplar arasında periodontal durum açısından anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

Gruplar arasında implant yapılmadan önceki periodontal durum açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

4.2. Gruplararası İmplantlara Ait Mikrobiyolojik Bulgular

PZR ile incelenen mikroorganizmaların agaroz jel elektroforezindeki görüntüleri şekil 4.2. de gösterilmiştir:



Şekil 4.2. Mikroorganizmaların agaroz jel elektroforezindeki görüntüleri

Tablo 4.2. Periimplant mikrofloranın değerlendirilmesi

İmplant	NS-ND	NS-D	S-ND	S-D	P
	N=37	N=45	N=37	N=37	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	37 (%100)	43 (%95,6)	35 (%94,6)	35 (%94,6)	¹ 0,610
<i>Campylobacter rectus</i>	31 (%83,8)	25 (%55,6) ^a	33 (%89,2) ^b	31 (%83,8) ^b	² 0,001*
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	20 (%54,1)	20 (%44,4)	19 (%51,4)	23 (%62,2)	² 0,455
<i>Tannerella forsythia</i>	33 (%89,2)	32 (%71,1) ^a	35 (%94,6) ^b	34 (%91,9) ^b	² 0,008*
<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>	8 (%21,6)	0 (%0) ^a	0 (%0) ^a	0 (%0) ^a	¹ 0,000*
<i>Treponema denticola</i>	21 (%56,8)	23 (%51,1)	31 (%83,8) ^{a,b}	29 (%78,4) ^{a,b}	² 0,003*
<i>Prevotella intermedia</i>	6 (%16,2)	5 (%11,1)	7 (%18,9)	2 (%5,4)	¹ 0,281
<i>Peptostreptococcus</i>	20 (%54,1)	15 (%33,3)	30 (%81,1) ^{a,b}	36(%97,3) ^{a,b,c}	² 0,000*
<i>Eikenella corrodens</i>	26 (%70,3)	28 (%62,2)	19 (%51,4)	20 (%54,1)	² 0,334
<i>Streptococcus sanguinis</i>	24 (%64,9)	20 (%44,4)	11 (%29,7) ^a	10 (%27) ^a	² 0,003*
<i>Streptococcus mutans</i>	2 (%5,4)	3 (%6,7)	9 (%24,3) ^a	13 (%35,1) ^a	² 0,001*
<i>Prevotella nigrescens</i>	26 (%70,3)	28 (%62,2)	34 (%91,9) ^{a,b}	30 (%81,1)	² 0,012*

¹Fisher Freeman Halton Test²Ki-kare Test

* p<0.05

^a: NS-ND'ye göre anlamlı fark^b: NS-D'ye göre anlamlı fark^c: S-ND'ye göre anlamlı fark

Periimplant bölgede *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella gingivalis* ve *Eikenella corrodens* görülme oranları tüm gruplarda benzerdi. (p>0.05).

NS-D grubunda *Campylobacter rectus* görülme oranı, NS-ND, S-ND ve S-D gruplarından anlamlı şekilde düşüktür (p₁:0.006; p₂:0.001, p₃:0.006; p<0.05). Diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

NS-ND, S-ND ve S-D gruplarında *Tannerella forsythia* görülme oranı, NS-D grubuna göre anlamlı şekilde yüksektir. (p₁:0.044; p₂:0.006, p₃:0.018; p<0.05). Diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

NS-ND grubunda *Actinobacillus actinomycetemcomitans* görülme oranı, NS-D, S-ND ve S-D gruplarından anlamlı şekilde yüksektir (p₁:0.001; p₂:0.003, p₃:0.003; p<0.05). Diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Treponema denticola görülme oranı, hem S-D hem S-ND gruplarında anlamlı şekilde yüksektir. ($p_1:0.002$; $p_2:0.011$, $p<0.05$). Diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

S-D grubunda *Peptostreptococcus* görülme oranı, NS-ND, NS-D ve S-ND gruplarından anlamlı şekilde yüksektir ($p_1:0.000$; $p_2:0.000$, $p_3:0.025$; $p<0.05$). S-ND grubunda *Peptostreptococcus* görülme oranı, NS-ND ve NS-D gruplarından anlamlı şekilde yüksektir ($p_1:0.013$; $p_2:0.000$, $p<0.05$). NS-ND ve NS-D grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

NS-ND grubunda *Streptococcus sanguinis* görülme oranı, S-ND ve S-D gruplarından anlamlı şekilde yüksektir ($p_1:0.002$; $p_2:0.001$, $p<0.05$). Diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

NS-ND grubunda *Streptococcus mutans* görülme oranı, S-ND ve S-D gruplarından anlamlı şekilde düşüktür ($p_1:0.022$; $p_2:0.001$, $p<0.05$). NS-D grubunda *Streptococcus mutans* görülme oranı, S-ND ve S-D gruplarından anlamlı şekilde düşüktür ($p_1:0.024$; $p_2:0.001$, $p<0.05$). Diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

S-ND grubunda *Prevotella nigrescens* görülme oranı, NS-ND ve NS-D gruplarından anlamlı şekilde yüksektir ($p_1:0.018$; $p_2:0.002$, $p<0.05$). Diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

4.3. Grup İçi İmplantlara Ve Dişlere Ait Mikrobiyolojik Bulgular

Tablo 4.3.1. NS-ND grubunda diş ve implant çevresinde floranın karşılaştırılması

NS-ND	Diş (n=10)	İmplant (n=37)	P
	n (%)	n (%)	
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	10 (%100)	37 (%100)	-
<i>Campylobacter rectus</i>	10 (%100)	31 (%83,8)	0,317
<i>Porphyromonas intermedia</i>	6 (%60)	20 (%54,1)	1,000
<i>Tannerella forsythia</i>	9 (%90)	33 (%89,2)	1,000
<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>	1 (%10)	8 (%21,6)	0,660
<i>Treponema denticola</i>	9 (%90)	21 (%56,8)	0,070
<i>Prevotella intermedia</i>	2 (%20)	6 (%16,2)	1,000
<i>Peptostreptococcus</i>	8 (%80)	20 (%54,1)	0,168
<i>Eikenella corrodens</i>	7 (%70)	26 (%70,3)	1,000
<i>Streptococcus sanguinis</i>	5 (%50)	24 (%64,9)	0,473
<i>Streptococcus mutans</i>	2 (%20)	2 (%5,4)	0,194
<i>Prevotella nigrescens</i>	5 (%50)	26 (%70,3)	0,274

Fisher Exact Test

NS-ND grubunda diş ve implantlar arasında mikroorganizmaların görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 4.3.2. NS-D grubunda diş ve implant çevresinde floranın karşılaştırılması

NS-D	Diş (n=13)	İmplant (n=45)	P
	n (%)	n (%)	
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	12 (%92,3)	43 (%95,6)	¹ 0,540
<i>Campylobacter rectus</i>	7 (%53,8)	25 (%55,6)	² 0,913
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	7 (%53,8)	20 (%44,4)	² 0,549
<i>Tannerella forsythia</i>	10 (%76,9)	32 (%71,1)	¹ 1,000
<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>	13 (%100)	45 (%100)	-
<i>Treponema denticola</i>	6 (%46,2)	23 (%51,1)	² 0,753
<i>Prevotella intermedia</i>	1 (%7,7)	5 (%11,1)	¹ 0,619
<i>Peptostreptococcus</i>	8 (%61,5)	15 (%33,3)	² 0,067
<i>Eikenella corrodens</i>	6 (%46,2)	28 (%62,2)	² 0,300
<i>Streptococcus sanguinis</i>	5 (%38,5)	20 (%44,4)	² 0,701
<i>Streptococcus mutans</i>	1 (%7,7)	3 (%6,7)	¹ 1,000
<i>Prevotella nigrescens</i>	5 (%38,5)	28 (%62,2)	² 0,128

¹Fisher Exact Test

²Ki-kare test

NS-D grubunda diş ve implantlar arasında mikroorganizmaların görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Tablo 4.3.3. S-ND grubunda diş ve implant çevresinde floranın karşılaştırılması

S-ND	Diş (n=7)	İmplant (n=37)	P
	n (%)	n (%)	
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	7 (%100)	35 (%94,6)	1,000
<i>Campylobacter rectus</i>	7 (%100)	33 (%89,2)	1,000
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	3 (%42,9)	19 (%51,4)	1,000
<i>Tannerella forsythia</i>	7 (%100)	35 (%94,6)	1,000
<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>	7 (%100)	37 (%100)	-
<i>Treponema denticola</i>	6 (%85,7)	31 (%83,8)	1,000
<i>Prevotella intermedia</i>	2 (%28,6)	7 (%18,9)	0,619
<i>Peptostreptococcus</i>	6 (%85,7)	30 (%81,1)	1,000
<i>Eikenella corrodens</i>	4 (%57,1)	19 (%51,4)	1,000
<i>Streptococcus sanguinis</i>	2 (%28,6)	11 (%29,7)	1,000
<i>Streptococcus mutans</i>	3 (%42,9)	9 (%24,3)	0,369
<i>Prevotella nigrescens</i>	7 (%100)	34 (%91,9)	1,000

Fisher Exact Test

S-ND grubunda diş ve implantlar arasında mikroorganizmaların görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 4.3.4. S-D grubunda diş ve implant çevresinde floranın karşılaştırılması

S-D	Diş (n=4)	İmplant (n=37)	P
	n (%)	n (%)	
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	4 (%100)	35 (%94,6)	1,000
<i>Campylobacter rectus</i>	3 (%75)	31 (%83,8)	0,542
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	2 (%50)	23 (%62,2)	0,637
<i>Tannerella forsythia</i>	4 (%100)	34 (%91,9)	1,000
<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>	4 (%100)	37 (%100)	-
<i>Treponema denticola</i>	4 (%100)	29 (%78,4)	0,569
<i>Prevotella intermedia</i>	0 (%0)	2 (%5,4)	1,000
<i>Peptostreptococcus</i>	4 (%100)	36 (%97,3)	1,000
<i>Eikenella corrodens</i>	2 (%50)	20 (%54,1)	1,000
<i>Streptococcus sanguinis</i>	1 (%25)	10 (%27)	1,000
<i>Streptococcus mutans</i>	0 (%0)	13 (%35,1)	0,288
<i>Prevotella nigrescens</i>	1 (%25)	30 (%81,1)	0,039*

Fisher Exact Test

* $p<0.05$

S-D grubunda implantlarda *Prevotella nigrescens* görülme oranı (% 81.1), dişlerden (%25) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p:0.039; $p<0.05$).

S-D grubunda diş ve implantlar arasında diğer mikroorganizmaların görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

4.4. İmplantlarda PD İle İlişkili Mikrobiyolojik Bulgular

Tablo 4.4.1. NS-ND grubunda implantlarda PD ile mikroflora ilişkisinin değerlendirilmesi

	PD			p
	0-4 mm (n=14)	4-6 mm (n=20)	>6 mm (n=3)	
NS-ND	n (%)	n (%)	n (%)	
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	14 (%100)	20 (%100)	3 (%100)	-
<i>Campylobacter rectus</i>	9 (%64,3)	19 (%95)	3 (%100)	0,057
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	3 (%21,4)	14 (%70) ^a	3 (%100) ^a	0,004*
<i>Tannerella forsythia</i>	10 (%71,4)	20 (%100) ^a	3 (%100) ^a	0,041*
<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>	1 (%7,1)	5 (%25)	2 (%66,7)	0,076
<i>Treponema denticola</i>	5 (%35,7)	15 (%75) ^a	1 (%33,3)	0,034*
<i>Prevotella intermedia</i>	0 (%0)	5 (%25)	1 (%33,3)	0,077
<i>Peptostreptococcus</i>	7 (%50)	10 (%50)	3 (%100)	0,362
<i>Eikenella corrodens</i>	11 (%78,6)	13 (%65)	2 (%66,7)	0,755
<i>Streptococcus sanguinis</i>	10 (%71,4)	14 (%70)	0 (%0)	0,054
<i>Streptococcus mutans</i>	2 (%14,3)	0 (%0)	0 (%0)	0,294
<i>Prevotella nigrescens</i>	11 (%78,6)	13 (%65)	2 (%66,7)	0,755

Fisher Exact Test * p<0.05

^a: NS-ND'ye göre anlamlı fark

NS-ND grubunda PD düzeylerine göre *Porphyromonas gingivalis* görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır (p:0.004; p<0.05). PD 0-4mm grubunda *Porphyromonas gingivalis* görülme oranı, PD 4-6 mm ve >6mm gruplarından anlamlı düzeyde düşüktür. (p₁:0.015; p₂:0.029, p<0.05). PD 4-6 mm ve >6 mm grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

NS-ND grubunda PD düzeylerine göre *Tannerella forsythia* görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır (p:0.041; p<0.05). PD 0-4mm grubunda *Tannerella forsythia* görülme oranı, PD 4-6 mm grubundan anlamlı düzeyde düşüktür (p:0.022; p<0.05). Diğer PD düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

NS-ND grubunda PD düzeylerine göre *Treponema denticola* görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır (p:0.034; p<0.05). PD 0-4mm grubunda

Treponema denticola görülme oranı, PD 4-6 mm grubundan anlamlı düzeyde düşüktür (p:0.022; p<0.05). Diğer PD düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

NS-ND grubunda PD düzeylerine göre diğer mikroorganizmaların görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Tablo 4.4.2. NS-D grubunda implantlarda PD ile mikroflora ilişkisinin değerlendirilmesi

	PD			p
	0-4 mm (n=10)	4-6 mm (n=26)	>6 mm (n=9)	
NS-D	n (%)	n (%)	n (%)	
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	10 (%100)	24 (%92,3)	9 (%100)	1,000
<i>Campylobacter rectus</i>	4 (%40)	13 (%50)	8 (%88,9)	0,064
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	6 (%60)	11 (%42,3)	3 (%33,3)	0,462
<i>Tannerella forsythia</i>	7 (%70)	18 (%69,2)	7 (%77,8)	1,000
<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	-
<i>Treponema denticola</i>	7 (%70)	12 (%46,2)	4 (%44,4)	0,429
<i>Prevotella intermedia</i>	2 (%20)	2 (%7,7)	1 (%11,1)	0,576
<i>Peptostreptococcus</i>	2 (%20)	10 (%38,5)	3 (%33,3)	0,625
<i>Eikenella corrodens</i>	6 (%60)	13 (%50)	9 (%100)	0,019*
<i>Streptococcus sanguinis</i>	2 (%20)	13 (%50)	5 (%55,6)	0,211
<i>Streptococcus mutans</i>	1 (%10)	1 (%3,8)	1 (%11,1)	0,382
<i>Prevotella nigrescens</i>	7 (%70)	14 (%53,8)	7 (%77,8)	0,413

Fisher Exact Test

*p<0.05

NS-D grubunda PD düzeylerine göre *Eikenella corrodens* görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır (p:0.019; p<0.05). PD >6mm grubunda *Eikenella corrodens* görülme oranı, PD 0-4 mm ve 4-6 mm gruplarından anlamlı düzeyde yüksektir (p₁:0.033; p₂:0.013; p<0.05). PD 0-4mm ve 4-6 mm grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

NS-D grubunda PD düzeylerine göre diğer mikroorganizmaların görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Tablo 4.4.3. S-ND grubunda implantlarda PD ile mikroflora ilişkisinin değerlendirilmesi

	PD			p
	0-4 mm (n=13)	4-6 mm (n=20)	>6 mm (n=4)	
S-ND	n (%)	n (%)	n (%)	
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	12 (%92,3)	19 (%95)	4 (%100)	1,000
<i>Campylobacter rectus</i>	12 (%92,3)	18 (%90)	3 (%75)	0,551
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	4 (%30,8)	11 (%55)	4 (%100)	0,046*
<i>Tannerella forsythia</i>	13 (%100)	18 (%90)	4 (%100)	0,610
<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	-
<i>Treponema denticola</i>	10 (%76,9)	17 (%85)	4 (%100)	0,684
<i>Prevotella intermedia</i>	0 (%0)	6 (%30)	1 (%25)	0,071
<i>Peptostreptococcus</i>	11 (%84,6)	15 (%75)	4 (%100)	0,592
<i>Eikenella corrodens</i>	4 (%30,8)	13 (%65)	2 (%50)	0,175
<i>Streptococcus sanguinis</i>	5 (%38,5)	5 (%25)	1 (%25)	0,767
<i>Streptococcus mutans</i>	5 (%38,5)	3 (%15)	1 (%25)	0,247
<i>Prevotella nigrescens</i>	12 (%92,3)	18 (%90)	4 (%100)	1,000

Fisher Exact Test * p<0.05

S-ND grubunda PD düzeylerine göre *Porphyromonas gingivalis* görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır (p:0.046; p<0.05). PD>6mm grubunda *Porphyromonas gingivalis* görülme oranı, PD 0-4 mm arasında olanlardan anlamlı düzeyde yüksektir (p:0.029; p<0.05). Diğer PD düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

S-ND grubunda PD düzeylerine göre diğer mikroorganizmaların görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Tablo 4.4.4. S-D grubunda implantlarda PD ile mikroflora ilişkisinin değerlendirilmesi

	PD			p
	0-4 mm (n=7)	4-6 mm (n=16)	>6 mm (n=14)	
S-D	n (%)	n (%)	n (%)	
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	6 (%85,7)	15 (%93,8)	14 (%100)	0,483
<i>Campylobacter rectus</i>	4 (%57,1)	13 (%81,3)	14 (%100)	0,031*
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	3 (%42,9)	11 (%68,8)	9 (%64,3)	0,554
<i>Tannerella forsythia</i>	4 (%57,1)	16 (%100)	14 (%100)	0,005*
<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	-
<i>Treponema denticola</i>	5 (%71,4)	15 (%93,8)	9 (%64,3)	0,098
<i>Prevotella intermedia</i>	0 (%0)	1 (%6,3)	1 (%7,1)	1,000
<i>Peptostreptococcus</i>	6 (%85,7)	16 (%100)	14 (%100)	0,189
<i>Eikenella corrodens</i>	6 (%85,7)	7 (%43,8)	7 (%50)	0,168
<i>Streptococcus sanguinis</i>	1 (%14,3)	6 (%37,5)	3 (%21,4)	0,499
<i>Streptococcus mutans</i>	2 (%28,6)	4 (%25)	7 (%50)	0,366
<i>Prevotella nigrescens</i>	4 (%57,1)	13 (%81,3)	13 (%92,9)	0,153

Fisher Exact Test * p<0.05

S-D grubunda PD düzeylerine göre *Campylobacter rectus* görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır (p:0.031; p<0.05). PD>6mm grubunda *Campylobacter rectus* görülme oranı, PD 0-4 mm arasında olanlardan anlamlı düzeyde yüksektir (p:0.026; p<0.05). Diğer PD düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

S-D grubunda PD düzeylerine göre *Tannerella forsythia* görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır (p:0.005; p<0.05). PD 0-4mm grubunda *Tannerella forsythia* görülme oranı, PD 4-6 mm ve >6 mm gruplarından anlamlı düzeyde düşüktür (p₁:0.020; p₂:0.026; p<0.05). PD 4-6 mm ve >6 mm grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

S-D grubunda PD düzeylerine göre diğer mikroorganizmaların görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada en az 3 yıldır fonksiyonda dental implantları olan DM li ve sağlıklı bireylerin tüm implant ve dişlerinin klinik indeks ölçümleri kaydedilip klinik ve radyografik muayeneleri gerçekleştirilmiştir. Bu bireylerin mevcut implant ve dişlerinden subgingival mikrobiyal örnekler toplanmıştır. Patojen mikroorganizmalar PZR yöntemiyle tespit edildikten sonra hasta gruplarının periimplant oluklarındaki patojenlerin dağılımı karşılaştırılmıştır. Elde edilen veriler doğrultusunda DM'li hastalarda periodontal ve periimplant durumun daha kötü olduğu fakat sigaranın periimplant mikroflara kompozisyonuna etkisinin DM'den daha fazla olduğu ve sigaranın hem DM'li hem sağlıklı bireylerde bu florayı daha kompleks hale getirdiği görüşündeyiz.

Son yıllarda dental implant uygulamaları diş eksikliklerinin giderilmesinde geleneksel protetik uygulamalara alternatif bir tedavi seçeneği haline gelmiştir. Dental implant uygulamalarının artan kullanım ve başarı oranlarıyla birlikte hastaların hareketli protez kullanma zorunluluğunu ortadan kaldırması da hastalar tarafından tercih edilen bir seçenek olmasında etken olmuştur. Dental implant uygulamalarının başarılı sayılmasında öncelikli şart osseointegrasyonun kazanılmasıdır (124). Hastanın sağlık durumu, implant yerleştirilecek kemiğin yoğunluğu ve miktarı, implantın şekli ve yüzey özellikleri, cerrahi yöntem, oral hijyen durumu, implant dayanak bağlantı tasarımları ve bu tasarıma bağlı olarak gözlenebilen mikro boşluğun konumu ve boyutu ile hastanın düzenli aralıklarla takibi ve peri-implant sağlığın idamesi gibi birçok faktör osseointegrasyonun sağlanmasını ve korunmasını etkileyebilir (124).

Dental implantların düzenli aralıklarla klinik olarak kontrol edilmesi peri-implant hastalıkların erken teşhisinde oldukça önem taşır. Periodontal enfeksiyonların klinik bulguları olan cep oluşumu, püy akışı ve kanama gibi bulgulara ek olarak çevre dokularda ödem ve kızarıklık gibi bulgular peri-implant enfeksiyonlarda da gözlenebilir (16). Bu gibi bulgular periodontal hastalıkların teşhisinde de kullanılan klinik parametrelerle değerlendirilebilmektedir (17). Peri-implant durumun değerlendirildiği klinik çalışmalarda klinik indekslerden sıklıkla yararlanılmıştır. Sondlamada kanama indeksi (SK) veya Gingival indeks (Gİ) gibi periodontal indekslerden faydalanılarak periodontal ve peri-implant dokularda inflamasyon varlığı, plak indeksi (Pİ) ile bireylerin ağız hijyeni durumu ve implant ve dişler üzerinde biriken plak miktarı değerlendirilebilir (125). Sondalama derinliği (SD) ölçümü de periodontal ve peri-implant dokuların sağlığının değerlendirilmesinde önemli bir

yere sahiptir. Bizim çalışmamızda da bu değerlendirmeleri yapmak için Pİ, Gİ, SK, SD indeksleri kaydedilmiştir.

Sulkus epitelinde sondlamada kanama gözlenmesinin sebebi plak birikimi sonucu oluşan enflamasyondur. Enflamasyonun devam etmesi ve ilerlemesi sonucu periodontal dokularda olduğu gibi peri-implant dokularda da cep oluşumu gözlenebilir. Cep oluşumunun tespit edilmesinde peri-implant sondlama önemli bir teşhis yöntemi olarak kabul edilir (17). Doğal dişlerin ve implantların sağlıklı bir şekilde idame edilebilmesi için ağız hijyeninin yeterli seviyede sağlanarak enfeksiyonun önlenmesi gerekmektedir. Ağız hijyeninin sağlanabilmesi için kabul edilmiş SD ölçümü doğal dişlerde 0-3 mm ve implantlarda 2.5-3.5 mm arasında olduğu bildirilmiştir (16, 126). Periodontal sonda ile SD ölçümü doğal dişlerde geçerli ve önemli bir parametre olmasına rağmen implantlarda uygunluğu ve kullanılması uzun yıllar sorgulanmıştır. Fakat yapılan çalışmalar, implantlarda da SD ölçümüyle elde edilen bilginin faydalı olduğunu ve artan cep derinliğinin peri-implant dokuların yıkımıyla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (17, 19, 127). Çalışmamızda da en önemli klinik parametre SD ölçümü olmuştur.

Periimplant hastalıklar için diabet ve sigara bilinen risk faktörleridir. Bu iki faktörün implant başarısına etkileri literatürde geniş yer kapsamaktadır. Literatürde sigaranın sağlıklı bireylerde dental implant başarısına ve mikrobiyal profiline etkisini değerlendiren çalışmalar mevcuttur. Diabetlilerde ise uzun dönem implant başarı oranları klinik parametrelere ve implantların ağızda bulunmasına göre değerlendirilmiştir. Fakat mikrobiyolojik açıdan bir çalışma literatürde yer almamaktadır. Bu iki faktörün birlikte ya da ayrı ayrı; uzun dönem fonksiyonda olan dental implantlarda periimplant mikroflora kompozisyonuna etkisini inceleyen bir çalışma literatürde yer almamaktadır. Bu açıdan bakıldığında literatürdeki bu eksikliği gidermek amacıyla çalışmamızı planladık.

DM prevalansı dünya genelinde oldukça yüksek olmakla birlikte son yıllarda çarpıcı şekilde artış göstermiştir. DM'ye sahip bireylerde üç kat daha fazla periodontal hastalık gelişme riskinin olduğu ve DM'li hastalarda DM'li olmayanlara göre ataşman kaybının, sondalama cep derinliği ve diş kayıplarının daha fazla olduğu rapor edilmiştir (128). Diabet; dental implant tedavilerinin başarılarını da etkilemektedir ve yapılan araştırmalarda implant başarısızlığındaki riskin diabetiklerde sağlıklı gruba göre artış gösterdiği rapor edilmiştir (129). Diabetik bireylerde dental implant tedavisi hipergliseminin osseointegrasyon üzerindeki olumsuz etkilerinden dolayı tartışmalı bir konu olup diabetin dental implant tedavilerinin başarısına etkileri araştırmacıların ilgisini çekmeye devam eden bir konudur (31, 32). Balshi ve ark. kontrol altındaki diabetik bireylere uyguladıkları 227 implantın başlangıçta

% 94.3'nün, uzun dönem takip ettikleri bireylerdeki 177 implantın ise %99.9 'nun başarılı olduğunu rapor etmişlerdir. (38) Fiorellini ve ark.(37) , 6.5 yıldan daha fazla süre takip ettikleri diabetik bireylerdeki implant başarı oranlarını %85.6, Farzad ve ark.(130) bu oranı bir yıl sonunda %96.3 ve on yıl sonunda % 94.1, ve Abdulwassie ve ark.(131) üçüncü yılda bu oranı % 95.7 olarak belirtirken protetik restorasyonların tamamlanmasından sonra da implant başarısızlığı olmadığını belirtmişlerdir.

Zambon ve ark. sigara kullananlarda da cep derinliği, kemik ve ataşman kaybının daha fazla olduğunu rapor etmiştir. Literatürlere göre sigara kullananlarda periodontal hastalık prevalansının arttığı rapor edilmiştir (3, 44). Benzer şekilde sigara kullanımının implant tedavisi üzerindeki olumsuz etkileri de ortaya konulmuştur. Yapılmış uzun dönemli çalışmalar sigara kullanan bireylerde daha fazla implant kaybının olduğunu göstermiştir. İmplant çalışmalarında sigara içen bireylerde başarı oranı içmeyenlere oranla 2 kat daha az bulunmuştur (132). Literatürdeki bilgiler doğrultusunda DM ve sigara; periodontal hastalık gibi periimplant hastalık prevalansını da arttırmaktadır. Çalışmamızda da bu bilgiler ışığında dahil edilen bireylerde S-D grubunda implantların periimplantitis olma oranı literatürdeki bilgilerle uyumludur. NS-ND grubunda ise implantların sağlıklı olma oranının ve periodontal durumun gingivitis olma oranının yüksek olması da bu bilgileri desteklemektedir.

Çalışmamızda tüm klinik ölçümlerle birlikte implant ve dişlerin subgingival florası hakkında bilgi edinmek için mikrobiyolojik örnekler alındı. Mikrobiyolojik örnek elde etme işlemi özellikle subgingival flora örneklemek istendiğinde steril endodontik paper pointler kullanılarak yapılır. Örnekleme işlemi steril küretler vasıtasıyla da yapılabilir. Ancak küretin boyutları, uygulama zorluğu ve dokulara zarar verme ihtimali gibi özelliklerinden dolayı endodontik *paper point*ler daha avantajlıdır. Ayrıca Renvert ve ark. (1992) paper point ile elde edilen mikrobiyolojik örneklerin küret ile elde edilenlere göre subgingival flora içeriğini daha doğru yansıttığını bildirmişlerdir (133). Bu nedenle araştırmamızda mikrobiyolojik örnekleme için 40 numaralı steril endodontik *paper point*ler kullanıldı.

Günümüzde mikrobiyal türlerin tespitinde mikroskop, bakteriyel kültür, enzimatik ve immunolojik tekniklerin yanında nükleik asit problemleri ve PZR analizleri gibi farklı teknolojik özelliklere sahip moleküler yöntemler kullanılmaktadır. Mikrobiyolojide altın standart olarak kabul edilen bakteri kültürü, enfeksiyon hastalıklarında tedavi yönteminin ve subgingival mikrofloranın içeriğinin belirlenmesinde sıklıkla kullanılan bir yöntemdir (134). Bu yöntemle alınan subgingival örnekler uygun laboratuvar koşullarında kültüre edilir, üreyen mikroorganizmalar incelenir ve tanımlanır. Ancak, kültür metoduyla tüm mikroorganizmaları

üretmenin mümkün olmaması, düşük seviyedeki mikroorganizmaların belirlenmesinde zorluk yaşanması, tekniğe ait zorluklar ve uzun zaman gerektirmesi gibi birtakım zorluklar bulunmaktadır (135). Bragd ve ark. ilerleyen ve ilerlemeyen periodontitis bölgelerinden alınan 200 den fazla örnekte seçici besiyeri yaklaşımını kullanmıştır. Grossi ve ark. periodontal kemik yıkımına neden olan risk faktörlerini tanımlamak için yaptıkları çalışmada immunokimyasal yaklaşımları kullanmıştır. PZR teknolojisi ise periodontal patojenlerin tespitinde yoğun şekilde kullanılmaktadır. Periodontal patojenlerin tespit ve sayımı için sıklıkla kullanılan PZR metodu değişik dokulardan veya mikrobiyolojik örneklerden elde edilen minimal miktardaki materyalden hızlı bir şekilde sonuç elde edilebilmesi, yüksek hassasiyet ve güvenilirlik, yüksek verim, duyarlı ve özgül olması, uygulamadaki kolaylıklar ve incelenecek mikroorganizmanın canlı olmasını gerektirmemesi gibi avantajlara sahiptir. Biz de bu avantajlarından dolayı çalışmamızda PZR tekniğini kullandık.

Periodontal ve peri-implant hastalıklar mikroorganizmalara bağlı enfeksiyonlardır. Bu nedenle mikrobiyolojik parametrelerin kullanılması, hem mikrobiyal gelişimin incelenmesinde hem de rutin teşhis ve takipte de önemli bir yer tutar. Ağız ortamında fonksiyon görmeye başlayan dental implantların çevresinde periodontal patojenlerin tespit edilebilir duruma gelmesinin bir ay gibi kısa bir süre içerisinde gerçekleştiği bildirilmiştir (136).

Leonhardt ve ark. peri-implantitis gözlenen implantlar ile sağlıklı implantlar çevresinde bulunan mikrobiyal florayı karşılaştırdıklarında, çalışma grubundaki implantlarda %60 oranında *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *A. Actinomycetemcomitans* ve *P.nigressence* ile %55 oranında *Staphylococcus spp.*, *enterik* ve *Candida spp.* tespit edilirken, sağlıklı grupta bu mikroorganizmalardan hiçbirinin tespit edilmediğini bildirmişlerdir (137).

A.actinomycetemcomitans, *T.forsythia* ve *P.gingivalis* gibi patojenler hem periodontitisin hem de peri-implantitisin oluşumu ve hastalığın ilerlemesinden sorumludurlar. Bunun yanında *P.intermedia*, *C. rectus*, *P.micros*, *F.nucleatum* ve *E.nodatum* gibi birçok patojende bu hastalıklarda rol oynarlar. Bizim çalışmamızda da bu bilgiler doğrultusunda hem peri-implant lezyonlarda çoğunlukla saptandığı bilinen hem de periodontal patojeniteleri daha önceki çalışmalarda ispatlanmış olup en etkilileri olan *A. Actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *P.intermedia*, *T. forsythensis*, *T. denticola*, *F. nucleatum*, *E. corrodens*, *C. Rectus*, *Peptostreptococcus*, *P. Nigrescens*, *F.nucleatum* türlerine yönelik mikrobiyolojik analizler yapıldı.

Sigara ve DM subgingival florayı etkileyen iki çevresel faktördür. Sigara periferik vazokonstrüksiyona, vasküler geçirgenlik ve hipereminin azalmasına, DOS akışının azalmasına ve düşük oksijen basıncına sebep olarak bu çevreyi etkiler. Hiperglisemi ise glukoz seviyesindeki artışla, vasküler geçirgenlik, MMP, sitokin ve adezyon moleküllerini arttırarak bu çevreyi etkiler. Sigara içenlerde subgingival ortam anaerop, asidik, indirgeyici, DM'li bireylerde ise glukozdan ve proteinden zengin, pro-oksidant ve anaerobik olarak etkilenir. Diabetik bireylerde hiperglisemi nedeni ile oluşan hücresel ve moleküler değişiklikler ile Gram (-) enfeksiyon oluşmaktadır (94).

Sigaranın ve DM'nin oral mikrobiyata üzerine etkileri son yıllarda kapsamlı olarak incelenmiştir. Fakat uzun dönem ağızda fonksiyon gören implantlarda bu iki faktörün periimplant mikrobiyata etkisini değerlendiren çalışma literatürde yer almamaktadır. Bu bağlamda patojen mikroorganizmaların PZR yöntemi ile incelenmesinin esas alındığı bu çalışmada DM ve sigaranın uzun dönem fonksiyonda olan implantlarda periodontal patojen mikroorganizmaların dağılımı üzerinde etkili olup olmadığı klinik ve laboratuvar bulgularına dayanılarak değerlendirildi.

DM'li bireylerle sağlıklı bireylerin subgingival mikrobiyal florasında bir fark olmadığını, yıkıcı periodontal hastalığa sebebin patojen mikroorganizmalara verilen konak cevabındaki değişiklikler olduğunu belirten çalışmalar bulunmaktadır. DM'li kronik periodontitisli bireylerle yapılan tek bir çalışmada % 6.7 oranında *A. Actinomycetemcomitans* varlığı rapor edilmiştir. Yuan K ve arkadaşları 2001 yılında 105 diabetli 141 nondiabetik toplam 246 bireyle yaptıkları çalışmada PZR ile subgingival plakta 5 periodontal patojeni incelemişlerdir. *A. Actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *E. corrodens*, *T. denticola* ve *Candida albicans* varlığını diabetli ve nondiabetli bireyler arasında karşılaştırmış ve sonuçta *P. gingivalis*, *T. denticola*, *E. corrodens* and *C. Albicans türlerinin* hem diabetli hem sağlıklılarda periodontitis için önemli rol oynadıklarını bildirmişlerdir. Yuan K ve arkadaşları bu araştırmada *T. denticola*'nın diabeti olmayan kronik periodontitisli bireylerde % 47.5, diabeti olmayan periodontal olarak sağlıklı bireylerde % 24.8, diabetli kronik periodontitisli bireylerde % 52.4 ve diabetli sağlıklı bireylerde de % 25.7 oranında olduğunu tespit etmişlerdir. Diabetli bireylerde *E. corrodens*'in de incelendiği bu çalışmada; diabetli bireylerin hastalıklı alanlarının % 71'inde diabetli bireylerin sağlıklı alanlarının da % 66'sında *E. corrodens* varlığı bildirilmiştir (138). Zambon ve arkadaşları da diabetli periodontitisli bireylerle yaptıkları ELISA çalışmasında DM li bireylerin % 75'inde *P. gingivalis* bulunduğunu rapor etmişlerdir (1). Tervonen ve arkadaşları diabetlilerde yaptıkları

bir çalışmada diabetli kronik periodontitisli bireylerin subgingival plak örneklerinde en fazla *P.gingivalis*'in bulunduğunu ve bu mikroorganizmayı *F. nucleatum*'un izlediğini bildirmişlerdir (89).

Literatürde DM li bireylerde implantlarda yapılan tek mikrobiyolojik çalışmada mevcuttur. Bu çalışmada Tatarakis ve arkadaşları DM'li dental implant tedavisi alan hastalarda tedavi başlangıcında ve 1. yılda implantların klinik ve mikrobiyolojik profilleri üzerine çalışmıştır. Mikrobiyolojik açıdan gruplar arası anlamlı fark gözlememişlerdir. Her iki grupta da patojen prevelansı benzer bulunmuştur. Bu çalışmaya göre DM'lilerde subgingival periimplant florası sağlıklı bireylere kıyasla yüksek konsantrasyonda patojen içermediği ve benzer olduğu, DM'nin periimplant florayı değiştiren önemli bir faktör olmadığı rapor edilmiştir (139).

Sigaranın da başarısız implantlarda en önemli risk faktörlerinden biri olduğu bilinmektedir. İmplantlar ve dişlerde sigara içen ve içmeyenler karşılaştırıldığında sigara içenlerde daha fazla bakteriyel yük olduğu bildirilmiştir. Ata Ali ve ark. dental implant yapılmış ağır sigara içicilerde klinik, mikrobiyolojik ve immunolojik parametreler üzerinde çalışmıştır. *T.forsythia*, *T.denticola*, *P.gingivalis* ve total bakteriyel yük değerlendirilmiştir. Sigara içenlerde daha derin cepler ve daha kompleks periimplant mikrobiyota olduğu tespit edilmiştir. Ancak bu çalışmaya göre sigara yalnız başına sağlıklı periimplant dokulara sahip implantlarda immunolojik ve mikrobiyolojik parametreleri etkilememektedir. Sigara sağlıksız periimplant dokularda mikrobiyatayı etkilemektedir. Sigara içen ve içmeyenlerde benzer patojenlerin bulunduğu çalışmalar da mevcuttur. Nagaraja ve ark.'a göre sigara içenlerde subgingival ortamda *Veillonella*, *Streptococcus* türleri azalırken *Parvinomonas*, *Fusobacterium*, *Bacteroides*, *Porphyromonas*, *Campylobacter*, *Treponema* artmaktadır (140).

Kırmızı kompleks bakteriler subgingival plakta çoğunlukla birlikte bulunup sinerjik etki gösterirler. *P.gingivalis*'nin subgingival plakta varlığı ve kolonizasyonu *T.denticola*'ya bağlıdır (141). Bu bağlamda Ata Ali ve ark. 90 implantta periimplant mikroflora değerlendirdiği çalışmada da sigara içenlerde *T.denticola* miktarını fazla bulmuşlardır. Benzer şekilde periimplantitisli hastalarda *P.gingivalis* kantitesi yüksektir ve sigara içenlerde başarısız implantlarda *P.gingivalis* fazla saptanmıştır. Bu çalışmada sigaranın implantlarda periimplant bakteri kolonizasyonunda risk faktörü olabileceği düşünülmüştür (103). Ayrıca sigara Gr (-) anaerop türler için uygun ortam oluşturduğu için kırmızı kompleks üyeleri olan *T.denticola* ve *T.forsythia* türlerinin sigara içen bireylerin subgingival florasında bulunması beklenmektedir. Çalışmamızda bu bilgilerle uyumlu olarak *T.denticola* ve *T.forsythia* sigara

içen DM li ve sağlıklı gruplarda yüksek saptanmıştır. Yani bu bakteriler için hem diabetlilerde hem sağlıklılarda sigaranın risk faktörü olabileceği öne çıkmaktadır.

Vacharaska ve ark. 52 dental implantı değerlendirdiği çalışmada sigara içenlerde periimplant mikrobiyatada *Bacteroides*, *Prevotella* ve *Streptococcus* türleri baskın bulunmuştur (102). Bizim çalışmamızda bu bilgilere paralel olarak sigara içen gruplarda içmeyenlere göre *Peptostreptococcus* görülme oranı yüksek bulunmuştur. Ganesan ve ark.'a göre de DM li periodontitisli bireylerde gr (+) fakültatif türler ve gr (-) anaerop türler baskındır ve *Fusobacterium*, *Parvimonas*, *Peptostreptococcus*, *Gemella*, *Streptococcus*, *Leptotrichia*, *Filifactor*, *Veillonella* türleri DM li bireylerin periodontitisli alanlarında yüksek orandadır (94). Çalışmamızda da bu veriler doğrultusunda *Peptostreptococcus* oranı S-D grubunda en yüksek oranda bulunmuştur. Ayrıca *Peptostreptococcus* oranının sigara içen bireylerde içmeyenlere göre yüksek olduğu görüldü. Bu veriler doğrultusunda bu tür için sigara ve diabetin birlikte daha önemli risk faktörü olabileceği görüşündeyiz.

Streptococcus türleri Vacharaska ve ark.'a göre sigara içenlerin subgingival ortamında baskın, Nagaraja ve ark.' a göre ise sigara içenlerde düşük oranda bulunmaktadır. Bu konu literatürde netlik kazanmamıştır. Bizim çalışmamızda ise *streptococcus sanguinis* nagaraja ve ark.'nın yaptıkları çalışmayla paralel olarak çalışmamızda sigara içen gruplarda daha düşük saptanmıştır, *Streptococcus mutans* ise sigara içen gruplarda içmeyenlere göre daha yüksek orandadır.

Yine Vacharaska ve ark. in yaptıkları çalışmayla paralel olarak çalışmamızda *Prevotella nigrescens* de sigara içen gruplarda yüksek orandadır. Bu sonuç da subgingival ortamda Gr (-) anaerop olan bu bakteri için sigaranın hem diabetlilerde hem sağlıklılarda risk faktörü olabileceğini düşünmekteyiz.

F. Nucleatum erken kolonize olan bakterilerle geç kolonize olan bakterilere bağlanarak bunlar arasında köprü görevi gören anaerop bir bakteridir . Plağın olgunlaşması ve devamlılığı için anahtar role sahiptir. Quiryne ve ark. parsiyel dişsiz hastaların implant yerleşiminden sonra belirli zaman aralıklarıyla implant ve dişlerinden mikrobiyolojik örnekler almıştır. Sonuç olarak diş etrafındaki mikrobiyal tür profilinde çok az değişiklikler olmasına rağmen, implant etrafında *F. nucleatum*, *Peptostreptococcus micros*, *Prevotella nigresence* ve *P. Gingivalis* türlerinin miktarında zamana bağlı olarak belirgin oranda artış tespit edilmiştir (82). Bizim çalışmamızda da bütün gruplarda implantlar etrafında *F. nucleatum* oranı yüksek orandadır ve bu sonuç bu bakterinin uzun dönemde de implantlar etrafında sıklıkla tespit edildiğini desteklemektedir.

Periimplant dokuların sağlığını tehdit eden en önemli etiyolojik faktör periodontal dokularda olduğu gibi mikrobiyal dental plak ve içeriğidir. Bu açıdan bakıldığında doğal dişler ve implantlar etrafında biriken mikrobiyal dental plak içerisindeki mikroorganizma miktarı ve patojenitesi önemlidir (142). Sigrun eick ve ark.'nın implant ve implanta komşu diş arasındaki mikrobiyatayı karşılaştırdıkları çalışmada implantlarda dişlere göre baskın olan türlerin *T.forsythia*, *P.micra*, *F. Nucleatum* ve *C.rectus* olduğu rapor edilmiştir ve bu türler sigara içenlerde, içmeyenlere göre baskın bulunmuştur. Aerobik gr (-) rodlar implantlarda % 79.6, diş örneklerinin %80.5 inde saptanmıştır. Bakteriyel yk sigara içenlerde implantlarda daha kompleks dişlerde ise anlamlı farklılık saptanmamıştır (143). Quirynen ve ark. 2006 yılında yaptıkları çalışmada implantlar ve dişler etrafındaki SD'ye göre her iki grubu sığ ve derin olmak üzere alt gruplara ayırdılar. Özellikle derin SD'ye sahip dişler etrafındaki mikrobiyal yükün implantlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (82). Hultin ve ark. periodontal ve periimplant ceplerin mikroflorasını karşılaştırdığı çalışmada *Prevotella nigrescens*, *P.intermedia*, *T. forsythensis*, *C.rectus*, *A. Actinomycetemcomitans* patojenlerini periodontal ve periimplant ceplerde benzer bulmuşlardır (79). Bizim alışmamızda benzer cep derinliğinde implant ve diş örnekleri karşılaştırılmıştır ve NS-ND, NS-D, S-ND gruplarında diş ve implantlar arasında mikroorganizmaların görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. Fakat S-D grubunda implantlarda *Prevotella nigrescens* görülme oranı (% 81.1), dişlerden (%25) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir. Bu patojen için önceki çalışmalara göre farklı sonuç çıkması sigara ve DM faktörlerinin birlikte implantlar için floranı değiştirici etki göstermesinden kaynaklanıyor olabilir. S-D grubunda diş ve implantlar arasında diğer mikroorganizmaların görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır.

Periodontal ve peri-implant dokularda görülen mikrobiyal kaynaklı hastalıkların temel etiyolojik sebebi olan periodontal patojenlerin barınacağı ve faaliyet göstereceği en uygun ortam periodontal ve peri-implant ceplerdir. Pek çok mikrobiyolojik çalışmada sığ ve derin peri-implant ceplerdeki mikroflora arasındaki fark incelenmiştir. Yapılan alışmalar doğrultusunda derin cepler daha yüksek oranlarda periodontal patojen mikroorganizma barındırmaktadır. Sato ve ark.'nın tedavi ihtiyaçlarına göre sınıflandırdıkları implantları dahil ettikleri mikrobiyolojik çalışma sonucunda *P. gingivalis* ve *T. forsythia* ilk kez cep derinlikleri ≥ 4 mm olan implantlar çevresinde tespit edilebilmişlerdir. Bunun yanında *A. Actinomycetemcomitans* cep derinliği >5 mm ve şiddetli kemik yıkımının gözlendiği

implantlarda tespit edilebilmiştir. Bu çalışmada 4 periodontopatojen (*P. gingivalis*, *T. denticola*, *T. Forsythensis* ve *Actinobacillus actinomycetemcomitans*) çalışılmıştır. Becker ve ark. ise kaybedilen implantlarda klinik olarak artmış mobilite, implant çevresinde radyolusensi, 6 mm'den daha derin cep varlığı gibi bulguların *A. Actinomycetemcomitans*, *P. intermedia* ve *P. gingivalis* gibi periodontal patojenlerin varlığıyla karakterize olduğunu göstermişlerdir (144).

Yapılan mikrobiyolojik çalışmalar sonucunda 5 mm ve daha derin periimplant ceplerin patojen bakteriler için yaşam alanı sağladığı ve periimplantitis işareti olduğu bildirilmiştir (16, 83). Dansert ve ark.'nın 20 parsiyel dişsiz hastanın periimplant oluklarını değerlendirdiği çalışmada *P.intermedia* 11 hastada 5 mm den derin ceplerde tespit edilmiştir. Salcetti ve ark.'na göre gr(-) anaerob ve spiroketler, *A.a*, *C.rectus*, *pseudomonas aeruginosa* başarısız implantlarla ilişkili bulunmuştur. Ayrıca başarısız implantların % 95.7 sinde, *P.nigrescens*, *F.nucleatum*, *Peptostreptococcus* türleri saptanmıştır. Sigrun Eick ve ark.'nın 10 yıldır fonksiyonda olan implantlarda yaptıkları çalışmada *T.forsythia*, *T.denticola*, *C.rectus*, *E.nodatum* implantlarda ve dişlerde PD ile ilişkili bulunmuştur (143). Bizim çalışmamızda ise bu bilgilere paralel olarak cep derinliği ile *P.gingivalis*, *T.forsythia* ve *T.denticola* patojenleri arasında ilişki tespit edilmiştir. Gr(-) anaerob olan bu patojenlerin varlığının derin ceplerde artması beklenmektedir ve kırmızı kompleks olarak bilinen bu grup subgingival plakta periodontal ve periimplant yıkımın öngörülebilmesini sağlar. Çalışmamızda da NS-ND grubunda *T.forsythia* ve *T.denticola* cep derinliği arttıkça artmaktadır.

Kırmızı kompleks üyesi olup doku yıkımından sorumlu diğer anaerob mikroorganizma *P. gingivalis*dir. Çalışmamızda S-ND, NS-ND ve S-D gruplarında PD arttıkça *P.gingivalis* oranı anlamlı olarak yüksektir.

Periodontal hastalık açısından bakıldığında, periodontal aktif bölgeler inaktif bölgelerle kıyaslandığında *Campylobacter rectus*, *P.gingivalis*, *P.intermedia*, *F.nucleatum* ve *T.forsythia* aktif alanlarda daha fazla bulunmuştur. Bu açıdan baktığımızda implantlarda da; Sigrun Eick ve ark.'nın uzun dönem fonksiyon gören implantlarda yaptıkları mikrobiyolojik çalışmaya paralel olarak; bizim çalışmamızda S-D, NS-D, NS-ND gruplarında derinlik arttıkça *C.rectus* oranı artmaktadır ve S-D grubunda bu artış istatistiksel olarak anlamlıdır. Farklı gruplarda cep derinliğine göre değişen patojen gruplarının olması diabetes ve sigara faktörlerinin florayı değiştirici etkilerinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Mombelli ve ark. 25 hastada 30 periimplantitisli implantı kültür metoduyla değerlendirdikleri çalışmada *C.rectus*, *T.forsythia*, *Fusobacterium spp*, *P.intermedia/nigrescens* oranını yüksek saptamışlardır. *A.actinomycetemcomitans*,

P.gingivalis ve *E.corrodens* oranını düşük saptamışlardır (145). Yuan ve ark.' na göre ise *Eikenella corrodens* in DM li hastalarda periodontitiste önemli rol oynadığı ve DM li bireylerin periodontal hastalıklı alanlarında yüksek oranda olduğu rapor edilmiştir (138). Bu patojenin cep derinliği ile ilişkisi henüz net değildir. Bizim çalışmamızda da yalnızca NS-D grubunda PD >6mm olduğunda *Eikenella corrodens* oranı yüksektir.

Sonuç olarak bu çalışmada sigaranın sağlıklı ve DM li bireylerde periimplant sulkus florasını daha kompleks hale getirdiği görüldü. Ayrıca DM nin uzun dönemde implant başarısında önemli etkileri olsa da periimplant mikrobiyal flora etkisinin olmadığı görüldü. Sigaranın uzun dönemde implant başarısında bilinen etkilerinin yanında daha kompleks mikrobiyal topluluk oluşturarak ve flora yapısını değiştirerek de etki gösterdiği düşünülebilir.

Bu çalışmada;

Analiz edilen bakteriler sayısal olarak değerlendirilememiştir. Organizmalar var ya da yok şeklinde kalitatif belirlenmiştir.

Katılımcıların implant yapılmadan önceki klinik verilerinin olmaması bireylerin geçmişe yönelik periodontal durum değerlendirmesini kısıtlamıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Dental implant tedavisi alan bireylerde DM ve sigaranın uzun dönemde periodontal patojen mikroorganizmaların dağılımına etkisinin PZR yöntemi ile incelenmesinin esas alındığı bu çalışmada şu sonuçlara varılmıştır;

1. Klinik ve radyografik veriler doğrultusunda DM' li bireylerde periodontal ve periimplant durumun daha kötü olması, diabetin periodontal ve periimplant hastalık riskini arttırdığını desteklemektedir.
2. Mikrobiyolojik veriler doğrultusunda DM olan ve olmayan bireylerin subgingival mikroflora içeriğinin benzer olduğu görüldü.
3. DM olmayan ve sigara içmeyen grupta periodontal durumun gingivitis olma oranının, periimplant durumun da sağlıklı olma oranının diğer gruplardan yüksek olduğu görüldü. Bunun yanında sigara içen DM li grupta da periimplantitis oranını yüksek olması DM ve sigaranın periodontal ve periimplant durumu daha olumsuz etkilediğini desteklemektedir.
4. Periimplant mikrobiyal flora açısından bakıldığında *Prevotella nigrescens*, *Streptococcus mutans*, *Peptostreptococcus*, *Treponema denticola* türlerinin sigara içen gruplarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi. Bu sonuçlarla sigaranın hem DM li hem sağlıklı bireylerin uzun dönem fonksiyonda olan implantlarında periimplant mikroflora kompozisyonunu daha kompleks hale getirebileceği görüldü.
5. *Tannerella forsythia* ve *Campylobacter rectus* türleri sigara içmeyen DM li grupta *Streptococcus sanguinis* ise sigara içen DM li ve sağlıklı gruplarda anlamlı derecede düşük olduğu görüldü.
6. Gruplar arasında incelenen mikroorganizmalardan *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* ve *Eikenella corrodens* görülme oranları bütün gruplarda benzerdi ($p>0.05$).
7. Sigara içen DM li grupta implantlarda *Prevotella nigrescens* görülme oranının (% 81.1), dişlerden (%25) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü ($p:0.039$; $p<0.05$).
8. Dört grupta da cep derinliği arttıkça daha kompleks mikrobiyal ortam oluştuğu görüldü. Bu sonuç derin ceplerin daha yüksek oranda patojen barındırdığını desteklemektedir.

KAYNAKLAR

1. Zambon JJ, Reynolds H, Fisher JG, Shlossman M, Dunford R, Genco RJ. Microbiological and immunological studies of adult periodontitis in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of periodontology*. 1988;59(1):23-31.
2. Quirynen M, Teughels W. Microbiologically compromised patients and impact on oral implants. *Periodontology 2000*. 2003;33:119-28.
3. Zambon JJ, Grossi SG, Machtei EE, Ho AW, Dunford R, Genco RJ. Cigarette smoking increases the risk for subgingival infection with periodontal pathogens. *Journal of periodontology*. 1996;67(10 Suppl):1050-4.
4. Persson GR, Renvert S. Cluster of bacteria associated with peri-implantitis. *Clinical implant dentistry and related research*. 2014;16(6):783-93.
5. Wang F, Song YL, Li DH, Li CX, Wang Y, Zhang N, et al. Type 2 diabetes mellitus impairs bone healing of dental implants in GK rats. *Diabetes research and clinical practice*. 2010;88(1):e7-9.
6. Abu Hantash RO, Al-Omiri MK, Al-Wahadni AM. Psychological impact on implant patients' oral health-related quality of life. *Clinical oral implants research*. 2006;17(2):116-23.
7. Fiorellini JP, Nevins ML. Dental implant considerations in the diabetic patient. *Periodontology 2000*. 2000;23:73-7.
8. Krause A, Cowles EA, Gronowicz G. Integrin-mediated signaling in osteoblasts on titanium implant materials. *Journal of biomedical materials research*. 2000;52(4):738-47.
9. Morris HF, Winkler S, Ochi S. The ankylos endosseous dental implant: assessment of stability up to 18 months with the Periotest. *The Journal of oral implantology*. 2000;26(4):291-9.
10. Albrektsson T, Zarb G, Worthington P, Eriksson AR. The long-term efficacy of currently used dental implants: a review and proposed criteria of success. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 1986;1(1):11-25.
11. Misch CE, Perel ML, Wang HL, Sammartino G, Galindo-Moreno P, Trisi P, et al. Implant success, survival, and failure: the International Congress of Oral Implantologists (ICOI) Pisa Consensus Conference. *Implant dentistry*. 2008;17(1):5-15.

12. Apse P, Zarb GA, Schmitt A, Lewis DW. The longitudinal effectiveness of osseointegrated dental implants. The Toronto Study: peri-implant mucosal response. *The International journal of periodontics & restorative dentistry*. 1991;11(2):94-111.
13. Berglundh T, Lindhe J, Ericsson I, Marinello CP, Liljenberg B, Thomsen P. The soft tissue barrier at implants and teeth. *Clinical oral implants research*. 1991;2(2):81-90.
14. Lang NP, Berglundh T. Periimplant diseases: where are we now?--Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. *Journal of clinical periodontology*. 2011;38 Suppl 11:178-81.
15. Derks J, Tomasi C. Peri-implant health and disease. A systematic review of current epidemiology. *Journal of clinical periodontology*. 2015;42 Suppl 16:S158-71.
16. Mombelli A, van Oosten MA, Schurch E, Jr., Land NP. The microbiota associated with successful or failing osseointegrated titanium implants. *Oral microbiology and immunology*. 1987;2(4):145-51.
17. Mombelli A, Lang NP. Clinical parameters for the evaluation of dental implants. *Periodontology 2000*. 1994;4:81-6.
18. Heitz-Mayfield LJ. Peri-implant diseases: diagnosis and risk indicators. *Journal of clinical periodontology*. 2008;35(8 Suppl):292-304.
19. Mombelli A, Muhle T, Bragger U, Lang NP, Burgin WB. Comparison of periodontal and peri-implant probing by depth-force pattern analysis. *Clinical oral implants research*. 1997;8(6):448-54.
20. Lang NP, Adler R, Joss A, Nyman S. Absence of bleeding on probing. An indicator of periodontal stability. *Journal of clinical periodontology*. 1990;17(10):714-21.
21. Salvi GE, Lang NP. Diagnostic parameters for monitoring peri-implant conditions. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 2004;19 Suppl:116-27.
22. Smeets R, Henningsen A, Jung O, Heiland M, Hammacher C, Stein JM. Definition, etiology, prevention and treatment of peri-implantitis--a review. *Head & face medicine*. 2014;10:34.
23. Nassar H, Kantarci A, van Dyke TE. Diabetic periodontitis: a model for activated innate immunity and impaired resolution of inflammation. *Periodontology 2000*. 2007;43:233-44.
24. Diabetes and periodontal diseases. Committee on Research, Science and Therapy. American Academy of Periodontology. *Journal of periodontology*. 2000;71(4):664-78.
25. Bjelland S, Bray P, Gupta N, Hirscht R. Dentists, diabetes and periodontitis. *Australian dental journal*. 2002;47(3):202-7; quiz 72.

26. Schmidt AM, Weidman E, Lalla E, Yan SD, Hori O, Cao R, et al. Advanced glycation endproducts (AGEs) induce oxidant stress in the gingiva: a potential mechanism underlying accelerated periodontal disease associated with diabetes. *Journal of periodontal research*. 1996;31(7):508-15.
27. Mealey BL, Oates TW. Diabetes mellitus and periodontal diseases. *Journal of periodontology*. 2006;77(8):1289-303.
28. Mellado-Valero A, Ferrer Garcia JC, Herrera Ballester A, Labaig Rueda C. Effects of diabetes on the osseointegration of dental implants. *Medicina oral, patologia oral y cirugía bucal*. 2007;12(1):E38-43.
29. Ficara AJ, Levin MP, Grower MF, Kramer GD. A comparison of the glucose and protein content of gingival fluid from diabetics and nondiabetics. *Journal of periodontal research*. 1975;10(3):171-5.
30. Nishimura F, Takahashi K, Kurihara M, Takashiba S, Murayama Y. Periodontal disease as a complication of diabetes mellitus. *Annals of periodontology*. 1998;3(1):20-9.
31. Kotsovilis S, Karoussis IK, Fourmoussis I. A comprehensive and critical review of dental implant placement in diabetic animals and patients. *Clinical oral implants research*. 2006;17(5):587-99.
32. Javed F, Romanos GE. Impact of diabetes mellitus and glycemic control on the osseointegration of dental implants: a systematic literature review. *Journal of periodontology*. 2009;80(11):1719-30.
33. Dowell S, Oates TW, Robinson M. Implant success in people with type 2 diabetes mellitus with varying glycemic control: a pilot study. *Journal of the American Dental Association* (1939). 2007;138(3):355-61; quiz 97-8.
34. de Morais JA, Trindade-Suedam IK, Pepato MT, Marcantonio E, Jr., Wenzel A, Scaf G. Effect of diabetes mellitus and insulin therapy on bone density around osseointegrated dental implants: a digital subtraction radiography study in rats. *Clinical oral implants research*. 2009;20(8):796-801.
35. Giglio MJ, Giannunzio G, Olmedo D, Guglielmotti MB. Histomorphometric study of bone healing around laminar implants in experimental diabetes. *Implant dentistry*. 2000;9(2):143-9.
36. Nevins ML, Karimbux NY, Weber HP, Giannobile WV, Fiorellini JP. Wound healing around endosseous implants in experimental diabetes. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 1998;13(5):620-9.

37. Fiorellini JP, Chen PK, Nevins M, Nevins ML. A retrospective study of dental implants in diabetic patients. *The International journal of periodontics & restorative dentistry*. 2000;20(4):366-73.
38. Balshi TJ, Wolfinger GJ. Dental implants in the diabetic patient: a retrospective study. *Implant dentistry*. 1999;8(4):355-9.
39. McCracken MS, Aponte-Wesson R, Chavali R, Lemons JE. Bone associated with implants in diabetic and insulin-treated rats. *Clinical oral implants research*. 2006;17(5):495-500.
40. Turkyilmaz I. One-year clinical outcome of dental implants placed in patients with type 2 diabetes mellitus: a case series. *Implant dentistry*. 2010;19(4):323-9.
41. Fiorellini JP, Nevins ML, Norkin A, Weber HP, Karimbux NY. The effect of insulin therapy on osseointegration in a diabetic rat model. *Clinical oral implants research*. 1999;10(5):362-8.
42. Margonar R, Sakakura CE, Holzhausen M, Pepato MT, Alba j R, Marcantonio j E. The influence of diabetes mellitus and insulin therapy on biomechanical retention around dental implants: a study in rabbits. *Implant dentistry*. 2003;12(4):333-9.
43. Genco RJ. Current view of risk factors for periodontal diseases. *Journal of periodontology*. 1996;67(10 Suppl):1041-9.
44. Haber J, Kent RL. Cigarette smoking in a periodontal practice. *Journal of periodontology*. 1992;63(2):100-6.
45. Pabst MJ, Pabst KM, Collier JA, Coleman TC, Lemons-Prince ML, Godat MS, et al. Inhibition of neutrophil and monocyte defensive functions by nicotine. *Journal of periodontology*. 1995;66(12):1047-55.
46. Turnbull B. Smoking and periodontal disease. A review. *Journal of the New Zealand Society of Periodontology*. 1995(79):10-5.
47. Lambert PM, Morris HF, Ochi S. The influence of smoking on 3-year clinical success of osseointegrated dental implants. *Annals of periodontology*. 2000;5(1):79-89.
48. Lindquist LW, Carlsson GE, Jemt T. A prospective 15-year follow-up study of mandibular fixed prostheses supported by osseointegrated implants. *Clinical results and marginal bone loss*. *Clinical oral implants research*. 1996;7(4):329-36.
49. Bain CA, Moy PK. The association between the failure of dental implants and cigarette smoking. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 1993;8(6):609-15.
50. Baelum V, Ellegaard B. Implant survival in periodontally compromised patients. *Journal of periodontology*. 2004;75(10):1404-12.

51. Chrcanovic BR, Albrektsson T, Wennerberg A. Smoking and dental implants: A systematic review and meta-analysis. *Journal of dentistry*. 2015;43(5):487-98.
52. Eick S, Pfister W. Comparison of microbial cultivation and a commercial PCR based method for detection of periodontopathogenic species in subgingival plaque samples. *Journal of clinical periodontology*. 2002;29(7):638-44.
53. Nonnenmacher C, Mutters R, de Jacoby LF. Microbiological characteristics of subgingival microbiota in adult periodontitis, localized juvenile periodontitis and rapidly progressive periodontitis subjects. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2001;7(4):213-7.
54. Socransky SS, Haffajee AD. Dental biofilms: difficult therapeutic targets. *Periodontology 2000*. 2002;28:12-55.
55. van Winkelhoff AJ. Microbiology in diagnosis and treatment planning in periodontics. *International journal of dental hygiene*. 2003;1(3):131-7.
56. Fenesy KE. Periodontal disease: an overview for physicians. *The Mount Sinai journal of medicine, New York*. 1998;65(5-6):362-9.
57. Sanz M, Lau L, Herrera D, Morillo JM, Silva A. Methods of detection of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* and *Tannerella forsythensis* in periodontal microbiology, with special emphasis on advanced molecular techniques: a review. *Journal of clinical periodontology*. 2004;31(12):1034-47.
58. Jervoe-Storm PM, Koltzsch M, Falk W, Dorfler A, Jepsen S. Comparison of culture and real-time PCR for detection and quantification of five putative periodontopathogenic bacteria in subgingival plaque samples. *Journal of clinical periodontology*. 2005;32(7):778-83.
59. Sakamoto M, Umeda M, Benno Y. Molecular analysis of human oral microbiota. *Journal of periodontal research*. 2005;40(3):277-85.
60. Haffajee AD, Teles RP, Socransky SS. Association of *Eubacterium nodatum* and *Treponema denticola* with human periodontitis lesions. *Oral microbiology and immunology*. 2006;21(5):269-82.
61. Romeo E, Ghisolfi M, Carmagnola D. Peri-implant diseases. A systematic review of the literature. *Minerva stomatologica*. 2004;53(5):215-30.
62. Schierano G, Pejrone G, Brusco P, Trombetta A, Martinasso G, Preti G, et al. TNF-alpha TGF-beta2 and IL-1beta levels in gingival and peri-implant crevicular fluid before and after de novo plaque accumulation. *Journal of clinical periodontology*. 2008;35(6):532-8.

63. Moon IS, Berglundh T, Abrahamsson I, Linder E, Lindhe J. The barrier between the keratinized mucosa and the dental implant. An experimental study in the dog. *Journal of clinical periodontology*. 1999;26(10):658-63.
64. Wang HL, Garaicoa-Pazmino C, Collins A, Ong HS, Chudri R, Giannobile WV. Protein biomarkers and microbial profiles in peri-implantitis. *Clinical oral implants research*. 2016;27(9):1129-36.
65. Apse P, Ellen RP, Overall CM, Zarb GA. Microbiota and crevicular fluid collagenase activity in the osseointegrated dental implant sulcus: a comparison of sites in edentulous and partially edentulous patients. *Journal of periodontal research*. 1989;24(2):96-105.
66. Brogini N, McManus LM, Hermann JS, Medina R, Schenk RK, Buser D, et al. Peri-implant inflammation defined by the implant-abutment interface. *Journal of dental research*. 2006;85(5):473-8.
67. Brogini N, McManus LM, Hermann JS, Medina RU, Oates TW, Schenk RK, et al. Persistent acute inflammation at the implant-abutment interface. *Journal of dental research*. 2003;82(3):232-7.
68. Degidi M, Perrotti V, Shibli JA, Novaes AB, Piattelli A, Iezzi G. Equicrestal and subcrestal dental implants: a histologic and histomorphometric evaluation of nine retrieved human implants. *Journal of periodontology*. 2011;82(5):708-15.
69. Van Assche N, Pittayapat P, Jacobs R, Pauwels M, Teughels W, Quirynen M. Microbiological outcome of two screw-shaped titanium implant systems placed following a split-mouth randomised protocol, at the 12th year of follow-up after loading. *European journal of oral implantology*. 2011;4(2):103-16.
70. Lindhe J, Meyle J. Peri-implant diseases: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *Journal of clinical periodontology*. 2008;35(8 Suppl):282-5.
71. Zitzmann NU, Berglundh T. Definition and prevalence of peri-implant diseases. *Journal of clinical periodontology*. 2008;35(8 Suppl):286-91.
72. Teughels W, Van Assche N, Sliepen I, Quirynen M. Effect of material characteristics and/or surface topography on biofilm development. *Clinical oral implants research*. 2006;17 Suppl 2:68-81.
73. van Steenberghe D, Klinge B, Linden U, Quirynen M, Herrmann I, Garpland C. Periodontal indices around natural and titanium abutments: a longitudinal multicenter study. *Journal of periodontology*. 1993;64(6):538-41.

74. Weyant RJ. Characteristics associated with the loss and peri-implant tissue health of endosseous dental implants. *The International journal of oral & maxillofacial implants.* 1994;9(1):95-102.
75. Heitz-Mayfield LJ, Lang NP. Comparative biology of chronic and aggressive periodontitis vs. peri-implantitis. *Periodontology 2000.* 2010;53:167-81.
76. Porras R, Anderson GB, Caffesse R, Narendran S, Trejo PM. Clinical response to 2 different therapeutic regimens to treat peri-implant mucositis. *Journal of periodontology.* 2002;73(10):1118-25.
77. Salcetti JM, Moriarty JD, Cooper LF, Smith FW, Collins JG, Socransky SS, et al. The clinical, microbial, and host response characteristics of the failing implant. *The International journal of oral & maxillofacial implants.* 1997;12(1):32-42.
78. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL, Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. *Journal of clinical periodontology.* 1998;25(2):134-44.
79. Hultin M, Gustafsson A, Hallstrom H, Johansson LA, Ekfeldt A, Klinge B. Microbiological findings and host response in patients with peri-implantitis. *Clinical oral implants research.* 2002;13(4):349-58.
80. van Winkelhoff AJ, Wolf JW. *Actinobacillus actinomycetemcomitans*-associated peri-implantitis in an edentulous patient. A case report. *Journal of clinical periodontology.* 2000;27(7):531-5.
81. Koka S, Razzoog ME, Bloem TJ, Syed S. Microbial colonization of dental implants in partially edentulous subjects. *The Journal of prosthetic dentistry.* 1993;70(2):141-4.
82. Quirynen M, Vogels R, Peeters W, van Steenberghe D, Naert I, Haffajee A. Dynamics of initial subgingival colonization of 'pristine' peri-implant pockets. *Clinical oral implants research.* 2006;17(1):25-37.
83. Rams TE, Roberts TW, Tatum H, Jr., Keyes PH. The subgingival microbial flora associated with human dental implants. *The Journal of prosthetic dentistry.* 1984;51(4):529-34.
84. Persson LG, Ericsson I, Berglundh T, Lindhe J. Osseointegration following treatment of peri-implantitis and replacement of implant components. An experimental study in the dog. *Journal of clinical periodontology.* 2001;28(3):258-63.
85. Mombelli A, Buser D, Lang NP. Colonization of osseointegrated titanium implants in edentulous patients. Early results. *Oral microbiology and immunology.* 1988;3(3):113-20.

86. Shibli JA, Melo L, Ferrari DS, Figueiredo LC, Faveri M, Feres M. Composition of supra- and subgingival biofilm of subjects with healthy and diseased implants. *Clinical oral implants research*. 2008;19(10):975-82.
87. Slots J, Rams TE. New views on periodontal microbiota in special patient categories. *Journal of clinical periodontology*. 1991;18(6):411-20.
88. Rams TE, Feik D, Slots J. Staphylococci in human periodontal diseases. *Oral microbiology and immunology*. 1990;5(1):29-32.
89. Tervonen T, Oliver RC, Wolff LF, Bereuter J, Anderson L, Aeppli DM. Prevalence of periodontal pathogens with varying metabolic control of diabetes mellitus. *Journal of clinical periodontology*. 1994;21(6):375-9.
90. Persson RE, Hollender LG, MacEntee MI, Wyatt CC, Kiyak HA, Persson GR. Assessment of periodontal conditions and systemic disease in older subjects. *Journal of clinical periodontology*. 2003;30(3):207-13.
91. Mashimo PA, Yamamoto Y, Slots J, Park BH, Genco RJ. The periodontal microflora of juvenile diabetics. Culture, immunofluorescence, and serum antibody studies. *Journal of periodontology*. 1983;54(7):420-30.
92. Sastrowijoto SH, Hillemans P, van Steenberghe TJ, Abraham-Inpijn L, de Graaff J. Periodontal condition and microbiology of healthy and diseased periodontal pockets in type 1 diabetes mellitus patients. *Journal of clinical periodontology*. 1989;16(5):316-22.
93. Linden GJ, Mullally BH. Cigarette smoking and periodontal destruction in young adults. *Journal of periodontology*. 1994;65(7):718-23.
94. Ganesan SM, Joshi V, Fellows M, Dabdoub SM, Nagaraja HN, O'Donnell B, et al. A tale of two risks: smoking, diabetes and the subgingival microbiome. *The ISME journal*. 2017;11(9):2075-89.
95. Grossi SG, Skrepcinski FB, DeCaro T, Zambon JJ, Cummins D, Genco RJ. Response to periodontal therapy in diabetics and smokers. *Journal of periodontology*. 1996;67(10 Suppl):1094-102.
96. Kamma JJ, Nakou M, Baehni PC. Clinical and microbiological characteristics of smokers with early onset periodontitis. *Journal of periodontal research*. 1999;34(1):25-33.
97. Moss ME, Beck JD, Kaplan BH, Offenbacher S, Weintraub JA, Koch GG, et al. Exploratory case-control analysis of psychosocial factors and adult periodontitis. *Journal of periodontology*. 1996;67(10 Suppl):1060-9.
98. Bostrom L, Bergstrom J, Dahlen G, Linder LE. Smoking and subgingival microflora in periodontal disease. *Journal of clinical periodontology*. 2001;28(3):212-9.

99. Umeda M, Chen C, Bakker I, Contreras A, Morrison JL, Slots J. Risk indicators for harboring periodontal pathogens. *Journal of periodontology*. 1998;69(10):1111-8.
100. Eggert FM, McLeod MH, Flowerdew G. Effects of smoking and treatment status on periodontal bacteria: evidence that smoking influences control of periodontal bacteria at the mucosal surface of the gingival crevice. *Journal of periodontology*. 2001;72(9):1210-20.
101. Winkel EG, Van Winkelhoff AJ, Timmerman MF, Van der Velden U, Van der Weijden GA. Amoxicillin plus metronidazole in the treatment of adult periodontitis patients. A double-blind placebo-controlled study. *Journal of clinical periodontology*. 2001;28(4):296-305.
102. Vacharaksa A, Kuptanon M, Sripitiroj R, Serichetaphongse P. Periimplant bacteria associated with different transmucosal designs or smoking habits. *Implant dentistry*. 2015;24(2):166-73.
103. Ata-Ali J, Flichy-Fernandez AJ, Alegre-Domingo T, Ata-Ali F, Penarrocha-Diago M. Impact of heavy smoking on the clinical, microbiological and immunological parameters of patients with dental implants: a prospective cross-sectional study. *Journal of investigative and clinical dentistry*. 2016;7(4):401-9.
104. Riggio MP, Lennon A, Roy KM. Detection of *Prevotella intermedia* in subgingival plaque of adult periodontitis patients by polymerase chain reaction. *Journal of periodontal research*. 1998;33(6):369-76.
105. Zambon JJ. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in human periodontal disease. *Journal of clinical periodontology*. 1985;12(1):1-20.
106. Zambon JJ, Reynolds HS, Chen P, Genco RJ. Rapid identification of periodontal pathogens in subgingival dental plaque. Comparison of indirect immunofluorescence microscopy with bacterial culture for detection of *Bacteroides gingivalis*. *Journal of periodontology*. 1985;56(11 Suppl):32-40.
107. Loesche WJ. DNA probe and enzyme analysis in periodontal diagnostics. *Journal of periodontology*. 1992;63(12 Suppl):1102-9.
108. Loesche WJ, Lopatin DE, Giordano J, Alcoforado G, Hujoel P. Comparison of the benzoyl-DL-arginine-naphthylamide (BANA) test, DNA probes, and immunological reagents for ability to detect anaerobic periodontal infections due to *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, and *Bacteroides forsythus*. *Journal of clinical microbiology*. 1992;30(2):427-33.

109. Santos CF, Sakai VT, Machado MA, Schippers DN, Greene AS. Reverse transcription and polymerase chain reaction: principles and applications in dentistry. *Journal of applied oral science : revista FOB*. 2004;12(1):1-11.
110. Boutaga K, van Winkelhoff AJ, Vandenbroucke-Grauls CM, Savelkoul PH. Comparison of real-time PCR and culture for detection of *Porphyromonas gingivalis* in subgingival plaque samples. *Journal of clinical microbiology*. 2003;41(11):4950-4.
111. Boutaga K, van Winkelhoff AJ, Vandenbroucke-Grauls CM, Savelkoul PH. Periodontal pathogens: a quantitative comparison of anaerobic culture and real-time PCR. *FEMS immunology and medical microbiology*. 2005;45(2):191-9.
112. Boutaga K, van Winkelhoff AJ, Vandenbroucke-Grauls CM, Savelkoul PH. The additional value of real-time PCR in the quantitative detection of periodontal pathogens. *Journal of clinical periodontology*. 2006;33(6):427-33.
113. Socransky SS, Smith C, Martin L, Paster BJ, Dewhirst FE, Levin AE. "Checkerboard" DNA-DNA hybridization. *BioTechniques*. 1994;17(4):788-92.
114. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 1998;15(7):539-53.
115. Silness J, Loe H. Periodontal Disease In Pregnancy. II. Correlation Between Oral Hygiene And Periodontal Condition. *Acta odontologica Scandinavica*. 1964;22:121-35.
116. Loe H, Silness J. Periodontal Disease In Pregnancy. I. Prevalence And Severity. *Acta odontologica Scandinavica*. 1963;21:533-51.
117. Muhlemann HR, Son S. Gingival sulcus bleeding--a leading symptom in initial gingivitis. *Helvetica odontologica acta*. 1971;15(2):107-13.
118. Lang NP, Wilson TG, Corbet EF. Biological complications with dental implants: their prevention, diagnosis and treatment. *Clinical oral implants research*. 2000;11 Suppl 1:146-55.
119. Damle SG, Loomba A, Dhindsa A, Loomba A, Beniwal V. Correlation between dental caries experience and mutans streptococci counts by microbial and molecular (polymerase chain reaction) assay using saliva as microbial risk indicator. *Dental research journal*. 2016;13(6):552-9.
120. Periasamy S, Chalmers NI, Du-Thumm L, Kolenbrander PE. *Fusobacterium nucleatum* ATCC 10953 requires *Actinomyces naeslundii* ATCC 43146 for growth on saliva in a three-species community that includes *Streptococcus oralis* 34. *Applied and environmental microbiology*. 2009;75(10):3250-7.

121. Ashimoto A, Chen C, Bakker I, Slots J. Polymerase chain reaction detection of 8 putative periodontal pathogens in subgingival plaque of gingivitis and advanced periodontitis lesions. *Oral microbiology and immunology*. 1996;11(4):266-73.
122. Slots J, Ashimoto A, Flynn MJ, Li G, Chen C. Detection of putative periodontal pathogens in subgingival specimens by 16S ribosomal DNA amplification with the polymerase chain reaction. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1995;20 Suppl 2:S304-7.
123. Riggio MP, Lennon A, Smith A. Detection of peptostreptococcus micros DNA in clinical samples by PCR. *Journal of medical microbiology*. 2001;50(3):249-54.
124. George K, Zafiroopoulos GG, Murat Y, Hubertus S, Nisengard RJ. Clinical and microbiological status of osseointegrated implants. *Journal of periodontology*. 1994;65(8):766-70.
125. Mombelli A, Lang NP. The diagnosis and treatment of peri-implantitis. *Periodontology 2000*. 1998;17:63-76.
126. Mericske-Stern R, Steinlin Schaffner T, Marti P, Geering AH. Peri-implant mucosal aspects of ITI implants supporting overdentures. A five-year longitudinal study. *Clinical oral implants research*. 1994;5(1):9-18.
127. Smith DE, Zarb GA. Criteria for success of osseointegrated endosseous implants. *The Journal of prosthetic dentistry*. 1989;62(5):567-72.
128. Tervonen T, Oliver RC. Long-term control of diabetes mellitus and periodontitis. *Journal of clinical periodontology*. 1993;20(6):431-5.
129. Morris HF, Ochi S, Winkler S. Implant survival in patients with type 2 diabetes: placement to 36 months. *Annals of periodontology*. 2000;5(1):157-65.
130. Farzad P, Andersson L, Nyberg J. Dental implant treatment in diabetic patients. *Implant dentistry*. 2002;11(3):262-7.
131. Abdulwassie H, Dhanrajani PJ. Diabetes mellitus and dental implants: a clinical study. *Implant dentistry*. 2002;11(1):83-6.
132. Bain CA. Implant installation in the smoking patient. *Periodontology 2000*. 2003;33:185-93.
133. Renvert S, Wikstrom M, Helmersson M, Dahlen G, Claffey N. Comparative study of subgingival microbiological sampling techniques. *Journal of periodontology*. 1992;63(10):797-801.
134. Shaddox LM, Walker C. Microbial testing in periodontics: value, limitations and future directions. *Periodontology 2000*. 2009;50:25-38.

135. Chan EC, Siboo R, Keng T, Psarra N, Hurley R, Cheng SL, et al. *Treponema denticola* (ex Brumpt 1925) sp. nov., nom. rev., and identification of new spirochete isolates from periodontal pockets. *International journal of systematic bacteriology*. 1993;43(2):196-203.
136. Leonhardt A, Adolfsson B, Lekholm U, Wikstrom M, Dahlen G. A longitudinal microbiological study on osseointegrated titanium implants in partially edentulous patients. *Clinical oral implants research*. 1993;4(3):113-20.
137. Leonhardt A, Renvert S, Dahlen G. Microbial findings at failing implants. *Clinical oral implants research*. 1999;10(5):339-45.
138. Yuan K, Chang CJ, Hsu PC, Sun HS, Tseng CC, Wang JR. Detection of putative periodontal pathogens in non-insulin-dependent diabetes mellitus and non-diabetes mellitus by polymerase chain reaction. *Journal of periodontal research*. 2001;36(1):18-24.
139. Tatarakis N, Kinney JS, Inglehart M, Braun TM, Shelburne C, Lang NP, et al. Clinical, microbiological, and salivary biomarker profiles of dental implant patients with type 2 diabetes. *Clinical oral implants research*. 2014;25(7):803-12.
140. Shchipkova AY, Nagaraja HN, Kumar PS. Subgingival microbial profiles of smokers with periodontitis. *Journal of dental research*. 2010;89(11):1247-53.
141. Dashper SG, Seers CA, Tan KH, Reynolds EC. Virulence factors of the oral spirochete *Treponema denticola*. *Journal of dental research*. 2011;90(6):691-703.
142. Flemmig TF. Periodontitis. *Annals of periodontology*. 1999;4(1):32-8.
143. Eick S, Ramseier CA, Rothenberger K, Bragger U, Buser D, Salvi GE. Microbiota at teeth and implants in partially edentulous patients. A 10-year retrospective study. *Clinical oral implants research*. 2016;27(2):218-25.
144. Sato J, Gomi K, Makino T, Kawasaki F, Yashima A, Ozawa T, et al. The evaluation of bacterial flora in progress of peri-implant disease. *Australian dental journal*. 2011;56(2):201-6.
145. Mombelli A, Feloutzis A, Bragger U, Lang NP. Treatment of peri-implantitis by local delivery of tetracycline. Clinical, microbiological and radiological results. *Clinical oral implants research*. 2001;12(4):287-94.

Ek: Etik kurul onay formu.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Dental İmplant Tedavisi Alan Diabetli Hastalarda Sigara Kullanımının Periimplant Sulkus Mikroflorasına Etkisinin Değerlendirilmesi.
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2017/77

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	MALATYA KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	İnönü Üniversitesi Merkez Kampüsü, 44280, Malatya, Türkiye
	TELEFON	+90 422 341 06 60 / 1219
	FAKS	+90 422 341 00 36
	E-POSTA	inu.dhek@inonu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Abubekir ELTAS				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İnönü Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji AD				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	MALATYA				
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI					
	DESTEKLEYİCİ					
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)					
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ					
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>			
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>			
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>			
FAZ 4		<input type="checkbox"/>				
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>				
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>				
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>				
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>				
Diğer ise belirtiniz						
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>		

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Saim YOLOĞLU
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Dental İmplant Tedavisi Alan Diabetli Hastalarda Sigara Kullanımının Periimplant Sulkus Mikroflorasına Etkisinin Değerlendirilmesi.							
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		2017/77							
Prof. Dr. Hakan HARPUTLUOĞLU	Onkoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Doç. Dr. Seda TAŞDEMİR	Tıbbi Farmakoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Yrd. Doç. Dr. Mehmet KARATAŞ	Tıp Tarihi ve Etik	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Yrd. Doç. Dr. Sedat AKBAŞ	Anesteziyoloji ve Rea.	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Necla DENİZ	Eczacı	Serbest Eczacı	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Abdullah DEMİREL	Hukuk	Serbest Avukat	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Hasan KONAN	Sivil Üye	MSD Ltd. Şti.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Saim YOLOĞLU
İmza:

[Signature]

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Dental İmplant Tedavisi Alan Diabetli Hastalarda Sigara Kullanımının Periimplant Sulkus Mikroflorasına Etkisinin Değerlendirilmesi.
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2017/77

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>					
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>					
	ILAN	<input type="checkbox"/>					
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>					
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>					
DİĞER:	<input type="checkbox"/>						
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2017/77	Tarih:14.06.2017					
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.						
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU							
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu						
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Saim YOLOĞLU						

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Saim YOLOĞLU	Biyoistatistik	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Metin GENÇ	Halk Sağlığı	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. İbrahim ŞAHİN	İç Hastalıkları	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Sedat YILDIZ	Fizyoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Barış OTLU	Mikrobiyoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mehmet GÜL	Histoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Cemalettin AYDIN	Genel Cerrahi	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Saim YOLOĞLU
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

ÖZGEÇMİŞ

1991 yılında Malatya’da doğdum. Lise öğrenimimi Beydağı Abdülkadir Eriş Anadolu Lisesi’nde tamamladım. 2009-2014 yılları arasında Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi’nde lisans eğitimimi tamamladım. 2014 yılında İnönü Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı’nda uzmanlık eğitimime başladım ve hala İnönü Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı’nda araştırma görevlisi olarak devam etmekteyim.

