

+



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



[Yüksek Lisans Tezi]

**[ANTİBAKTERİYEL KAPLAMA YAPILMIŞ TİTANYUM DİŞ
İMLANT DAYANAĞININ *IN VITRO* DEĞERLENDİRİLMESİ]**

[SEDA GÜLER]

[Biyoloji Anabilim Dalı]

[Biyoteknoloji Programı]

DANIŞMAN

[Doç. Dr.] [Nazmiye Özlem ŞANLI]

[Kasım, 2023]

İSTANBUL

Bu çalışma, [30.11.2023] tarihinde aşağıdaki jüri tarafından [Biyoloji Anabilim Dalı], [Biyoteknoloji Programı]nda [Yüksek Lisans tezi] olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

[Doç. Dr.] [Nazmiye Özlem ŞANLI] (Danışman)
İstanbul Üniversitesi
[Fen Fakültesi]

[Prof. Dr.] [Nihal DOĞRUÖZ GÜNGÖR]
İstanbul Üniversitesi
[Fen Fakültesi]

[Dr. Öğr. Üyesi] [Gülgez Neslihan TAŞKURT
HEKİM]
[Ondokuz Mayıs Üniversitesi]
[Tıp Fakültesi]

İntihal Programı Beyanı

20.04.2016 tarihli Resmi Gazete’de yayımlanan Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin 9/2 ve 22/2 maddeleri gereğince; Bu Lisansüstü teze, İstanbul Üniversitesi’nin aboneli olduğu intihal yazılım programı kullanılarak Fen Bilimleri Enstitüsü’nün belirlemiş olduğu ölçütlere uygun rapor alınmıştır.

Proje Destekleri

[Bu tez, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yürütücü Sekreterliğinin 38478 numaralı projesi ile desteklenmiştir.]

Tezden Üretilmiş Yayınların Künye Bilgileri

[]

ÖNSÖZ

[Yüksek lisans eğitimim boyunca danışmanlığımı üstlenen, bu zorlu süreçte olumlu tavrıyla beni cesaretlendiren, bilgi ve deneyimleri ile beni aydınlatan ve destek olan değerli hocam Doç. Dr. Nazmiye Özlem ŞANLI' ya,

Tez çalışmam boyunca desteklerini esirgemeyen ve implant dayanaklarının teminini sağlayan Kelami COŞAN, Yunus GÜRLEYEN ve YNK Medikal çalışma arkadaşlarıma,

Çalışmalarım boyunca yardımını hiç esirgemeyen, aynı laboratuvarı paylaştığım değerli arkadaşlarım Saida MUSTAFAYEVA ve Aurèle Adouwodji' ye,

Yüksek lisans eğitimim boyunca karşılaştığım bütün zorluklarda manen yanımda olan Serpil TOSUN, Serkan GÜLER, Aysel ZİYA, Elif AKAYRANCI ve Burcu BOZDOĞAN' a,

Son olarak tüm yaşamım boyunca sevgi ve desteklerini yanımda hissettiğim, bugünlere gelmemi sağlayan ve hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan başta rahmetli babam Şenel GÜLER ve annem Şemsi GÜLER olmak üzere tüm aileme sonsuz teşekkürü bir borç bilirim.]

Kasım 2023

[Seda GÜLER]

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
[ÖNSÖZ.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
TABLO LİSTESİ.....	x
SİMGE VE KISALTIMA LİSTESİ	xi
ÖZET.....	xii
SUMMARY	xiv
1. GİRİŞ.....	16
2. GENEL KISIMLAR	18
2.1. DİŞ HEKİMLİĞİNDE İMPLANTLAR VE DAYANAKLAR	18
2.1.1. Dental İmplantlar ve Dayanakların Tanımı	18
2.1.2. Dental İmplantların Tarihçesi	19
2.1.3. Dental İmplant Yüzey Özellikleri	20
2.1.4. Osseointegrasyon.....	21
2.1.5. Dental İmplant Dayanakların Yüzey Özellikleri ve Sınıflandırılması	23
2.1.6. Dental İmplantlarda Görülen Komplikasyonlar	25
2.2. BİYOMALZEMELER.....	26
2.2.1 Dental İmplantlarda Kullanılan Biyomalzemeler	27
2.2.2. Dental İmplant Dayanaklarında Kullanılan Biyomalzemeler	28
2.2.3. Titanyum ve Titanyum Alaşımları Özellikleri.....	29
2.3. BİYOFİLMLER	31
2.3.1. Biyofilm Tanımı.....	31
2.3.2. Biyofilmin Yapısı ve Evreleri.....	32
2.3.3. Oral Biyofilm	32
2.3.4. Oral Biyofilm Yapısı ve Evreleri	35
2.4. ANTİMİKROBİYAL MALZEMELER	37
2.4.1. Dental Malzemeler Üzerine Uygulanan Antimikrobiyal Kaplama Çeşitleri.....	37
2.4.2. Antimikrobiyal Peptitler (Amp).....	38
2.4.3. Yüzeye İyon-İmplantasyonu	38
2.4.4. Fotoaktifleştirilebilen Biyoaktif Titanyum	38

2.4.5. Nanomalzemeler.....	39
2.4.6. Antibiyotik Kaplama	39
2.4.7. Nitrit Kaplama.....	39
2.4.8. Klorheksidin Kaplamalar	39
2.4.9. Silan Kaplama	39
3. MALZEME VE YÖNTEM.....	41
3.1. TEST SUŞLARI VE SUŞLARIN AKTİFLEŞTİRİLMESİ	41
3.2. ETKİNLİĞİ TEST EDİLEN BİYOSİT VE HAZIRLANIŞI.....	41
3.3. BİYOSİT ÇÖZELTİSİNİN MİKRODİLÜSYON YÖNTEMİ İLE TEST ORGANİZMALARINA KARŞI ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	41
3.4. AEROBİK VE ANAEROBİK KOŞULLARDA BİYOFİLM ÜRETİMİ VE BİYOFİLMİN KANTİTATİF TAYİNİ.....	43
3.5. TİTANYUM ALAŞIM DAYANAKLARA UYGULANACAK SİLQUAT BİLEŞİĞİNİN TEST ORGANİZMALARINA KARŞI MİNİMUM BİYOFİLM ERADİKASYON KONSANTRASYONUNUN BELİRLENMESİ.....	44
3.6. DAYANAK PARÇALARININ HAZIRLANMASI	44
3.6.1. Sol-Gel Metodu	46
3.7. SİLQUAT BİLEŞİĞİ İLE KAPLI DAYANAKLARIN ANTİBAKTERİYEL AKTİVİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	47
3.8. SİLQUAT BİLEŞİĞİ İLE KAPLI DAYANAKLARIN ANTİBİYOFİLM AKTİVİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	48
3.9. PÜRÜZLÜLÜK TESTİ	48
3.10. DENEYLERDE KULLANILAN BESİYERLERİ VE KİMYASALLAR	49
3.10.1. Tryptic Soy Agar	49
3.10.2. Tryptic Soy Broth.....	49
3.10.3. Brain Heart Infusion Agar	50
3.10.4. Brain Heart Infusion Broth	50
3.10.5. <i>Porphyromonas gingivalis</i> suşu için katkılı Tryptic Soy Agar.....	50
3.10.6. <i>Porphyromonas gingivalis</i> suşu için katkılı Tryptic Soy Broth.....	50
3.10.6.1. <i>Porphyromonas gingivalis</i> suşu için Hemin Stok	51
3.10.6.2. <i>Porphyromonas gingivalis</i> suşu için K3 Stok.....	51
3.10.7. <i>Fusobacterium nucleatum</i> suşu için katkılı Tryptic Soy Agar	51
3.10.8. <i>Fusobacterium nucleatum</i> suşu için katkılı Tryptic Soy Broth	51
3.10.8.1. <i>Fusobacterium nucleatum</i> suşu için Hemin Stok.....	52
3.10.8.2. <i>Fusobacterium nucleatum</i> suşu için K3 Stok.....	52
4. BULGULAR.....	53

4.1. SİLQUAT BİLEŞİĞİNİN MİKRODİLÜSYON YÖNTEMİ İLE TEST ORGANİZMALARINA KARŞI ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	53
4.2. AEROBİK VE ANAEROBİK KOŞULLARDA BİYOFİLM ÜRETİMİ VE BİYOFİLMİN KANTİTATİF TAYİNİ.....	54
4.3. TİTANYUM ALAŞIM DAYANAKLARA UYGULANACAK SİLQUAT BİLEŞİĞİ İLE TEST ORGANİZMALARINA KARŞI MİNİMUM BİYOFİLM ERADİKASYON KONSANTRASYONUNUN BELİRLENMESİ.....	56
4.4. DAYANAK PARÇALARININ HAZIRLANMASI	59
4.4.1. SOL-GEL METODU	59
4.5. SİLQUAT BİLEŞİĞİ İLE KAPLI DAYANAKLARIN ANTİBAKTERİYEL AKTİVİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	59
4.6. SİLQUAT BİLEŞİĞİ İLE KAPLI DAYANAKLARIN ANTİBİYOFİLM AKTİVİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	63
4.7. PÜRÜZLÜLÜK TESTİ	64
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	66
KAYNAKLAR	70
EKLER.....	79
ÖZGEÇMİŞ	80

|

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 2.1: İmplant bileşenleri (Ortorad Clinic, 2023).	18
Şekil 2.2: Deniz kabukları implante edilmiş antik Mayalı çenesi (Pasqualini ve diğ., 2009).	19
Şekil 2.3: Diş implantında osseointegrasyon süreci. a) doğal insan dişi, b) implantın kemik ile osseointegrasyonu (Kurup ve diğ., 2020; Wheelis ve diğ., 2021).	22
Şekil 2.4: Tam dişsiz bireylerde uygulanan dayanaklar sistemleri, a) locator abutment sistem, b) ball attachment sistem (CRSDental, 2023; ZestDental, 2023).	24
Şekil 2.5: Biyomalzemelerin sınıflandırılması (Paital ve diğ., 2009).	26
Şekil 2.6: İmplant malzemelerinin biyoyumluluğunun üç kategoride sınıflandırılması (Paital ve diğ., 2009).	28
Şekil 2.7: Diş biyofilminin dişteki yerleşimine göre supragingival ve subgingival gösterimi (Diş eti sağlığı, 2023).	33
Şekil 2.8: İmplant yüzeyinde biyofilm ilk adım oluşumunu gösteren radyolojik görüntü (Avila ve diğ., 2014).	34
Şekil 2.9: Diş implantları ve diş yapıları çevresinde biyofilm oluşum süreci. a) implant kaplaması mikrobiyal kolonizasyonu önlemesi. b) diş plağı oluşumu (Esteves ve diğ., 2022).	34
Şekil 2.10: Diş biyofilminin oluşum ve gelişimi (Ruijie ve diğ., 2011).	35
Şekil 3.1: Minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) tespiti için hazırlanan deney tüpleri,	42
Şekil 3.2: Şematikte biyofilm üretimi ve tayin yöntemi gösterimi.	43
Şekil 3.3: Yüzey taşıma cihazı. a) makinanın dış görünümü b) piramit taşlar.	45
Şekil 3.4: Yüzey parlatma cihazı. a) Makinanın dış görünümü b) Manyetik iğne.	45
Şekil 3.5: Ultrasonik Yıkama Cihazı	45
Şekil 3.6: Sol gel metodunda daldırılmalı kaplama yöntemi işlem aşamaları (Özler ve diğ., 2007).	46
Şekil 3.7: Dayanakların daldırma tekniği ile sol gel metodu kullanılarak kaplanmasına ait fotoğraflar a) Çözelti içerisine dayanakların daldırılması, b) dayanakların kurutulması, c) dayanakların ultraviyole ışık ile steril edilmesi.	46
Şekil 3.8: Pürüzlülük ölçümü yapılan cihaz.	49
Şekil 4.1: <i>Streptococcus mutans</i> suşunun SİLQUAT bileşiğinin dozlarına karşı minimum bakterisidal aktivitesini gösteren temsilci fotoğraf.	53

- Şekil 4.2:** *Streptococcus sanguinis* suşunun SİLQUAT bileşiğinin dozlarına karşı minimum bakterisidal aktivitesini gösteren temsilci fotoğraf..... 54
- Şekil 4.3:** *Fusobacterium nucleatum* suşunun SİLQUAT bileşiğinin dozlarına karşı minimum bakterisidal aktivitesini gösteren temsilci fotoğraf..... 54
- Şekil 4.4:** *Porphyromonas gingivalis* suşunun SİLQUAT bileşiğinin dozlarına karşı minimum bakterisidal aktivitesini gösteren temsilci fotoğraf..... 54
- Şekil 4.5:** Test suşlarının biyofilm halinde üretilmeleri ve kantitatif tayin için kristal viyole ile boyanmalarını gösteren temsilci fotoğraf. **a)** boyama öncesi biyofilm üretimi **b)** kristal viyole boyası ile boyanmış biyofilm örnekleri **c)** Asetik asit ilavesi ile kristal viyole boyası çözüldürülmüş biyofilm örnekleri. **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**
- Şekil 4.6:** Kristal viyole yöntemi ile kontrol grubuna karşılık biyofilm ortalama absorbans sonuçları..... 56
- Şekil 4.7:** Biyofilm halinde *Streptococcus mutans* suşunun SİLQUAT bileşiği dozlarına karşı minimum biyofilm öldürücü aktivitesini gösteren temsilci fotoğraf. 57
- Şekil 4.8:** Biyofilm halinde *Streptococcus sanguinis* suşunun SİLQUAT bileşiği dozlarına karşı minimum biyofilm öldürücü aktivitesini gösteren temsilci fotoğraf. 57
- Şekil 4.9:** Biyofilm halinde *Fusobacterium nucleatum* suşunun SİLQUAT bileşiği karşı minimum biyofilm öldürücü aktivitesini gösteren temsilci fotoğraf. 58
- Şekil 4.10:** Biyofilm halinde *Porphyromonas gingivalis* suşunun SİLQUAT bileşiği karşı minimum biyofilm öldürücü aktivitesini gösteren temsilci fotoğraf. 58
- Şekil 4.11:** Kaplamalı ve kaplamasız dayanakların 24 saat sonunda **a)** *Streptococcus mutans* ve *Streptococcus sanguinis* **b)** *Fusobacterium nucleatum* ve *Porphyromonas gingivalis* antibakteriyel değerlendirme için temsili fotoğraf. 60
- Şekil 4.12:** Kaplamalı ve kaplamasız dayanakların 48 saat sonunda **a)** *Streptococcus mutans* ve *Streptococcus sanguinis* **b)** *Fusobacterium nucleatum* ve *Porphyromonas gingivalis* antibakteriyel değerlendirme için temsili fotoğraf. 60
- Şekil 4.13:** Kaplamalı ve kaplamasız dayanakların 72 saat sonunda **a)** *Streptococcus mutans* ve *Streptococcus sanguinis* **b)** *Fusobacterium nucleatum* ve *Porphyromonas gingivalis* antibakteriyel değerlendirme için temsili fotoğraf. 60
- Şekil 4.14:** Kaplamalı ve kaplamasız dayanakların antibiyofilm değerlendirmesi için üretilmiş 120 saatlik biyofilmi **a)** *Streptococcus mutans* ve *Streptococcus sanguinis* biyofilmi **b)** *Fusobacterium nucleatum* ve *Porphyromonas gingivalis* biyofilmi. 63

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1: Titanyum alaşımının derecelerinin(1-5) seçili mekanik özellikleri(Elias ve diğ.,.....)	30
Tablo 3.1: Kullanılan test suşları ve suş kodları.	41
Tablo 4.1: Mikrodilüsyon yöntemine göre biyosit dozlarına karşı test suşlarının MİK ve MBK sonuçları.....	53
Tablo 4.2: Modifiye edilmiş ASTM E2799–12 testine göre test organizmaları için belirlenen minimum biyofilm eradikasyon konsantrasyonları.	56
Tablo 4.3: Farklı dozlarda SILQUAT bileşikli antimikrobiyal ajana maruz bırakılmış sıvı besiyerinde üretilmiş biyofilm örneklerinin sayılarındaki ortalama \log_{10} düşüşü.	58
Tablo 4.4: Farklı dozlarda SILQUAT bileşikli antimikrobiyal ajana maruz bırakılmış sentetik tükürük sıvısında üretilmiş biyofilm örneklerinin sayılarındaki ortalama \log_{10} düşüşü.	59
Tablo 4.5: SilQUAT bileşiği uygulanmış dayanak örneklerinin <i>Streptococcus mutans</i> ATCC 25175 bakterisine karşı farklı temas sürelerindeki etkinliği.	61
Tablo 4.6: SilQUAT bileşiği uygulanmış dayanak örneklerinin <i>Streptococcus sanguinis</i> ATCC 10556 bakterisine karşı farklı temas sürelerindeki etkinliği.	61
Tablo 4.7: SilQUAT bileşiği uygulanmış dayanak örneklerinin <i>Fusobacterium nucleatum</i> ATCC 10953 bakterisine karşı farklı temas sürelerindeki etkinliği.	62
Tablo 4.8: SilQUAT bileşiği uygulanmış dayanak örneklerinin <i>Porphyromonas gingivalis</i> ATCC 33277 bakterisine karşı farklı temas sürelerindeki etkinliği.	62
Tablo 4.9: SilQUAT bileşiği uygulanmış dayanak örneklerinin temsilci bakterilere karşı antibiyofilm etkinliği.	63
Tablo 4.10: Test edilen dayanakların yüzey pürüzlülüğü ölçüm değerleri.....	64

SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ

Simgeler

Açıklama

Ra	: Yüzey pürüzlülük profilinin merkez çizgisinden sapmasının aritmetik ortalaması
Sa	: 3D ölçümde yüzey sapmasının aritmetik ortalaması
V	: Vanadyum
Mo	: Molibden
Nb	: Niobiyum
Al	: Alüminyum
O	: Oksijen
mm	: Milimetre
ml	: Mililitre
µm	: Mikrometre
µl	: Mikrolitre
kob/ml	: Koloni oluşturan bakteri sayımının birimi

Kısaltmalar

Açıklama

ASTM	: American Society for Testing and Materials (Amerikan Test ve Malzeme Kurumu)
ISO	: International Organization for Standardization (Uluslararası Standardizasyon Örgütü)
AMP	: Antimikrobiyal Peptitler
MBK	: Minimum Bakterisidal Konsantrasyonları
MİK	: Minimum İnhibitör Konsantrasyonları
UV	: Ultraviyole
ATCC	: American Type Culture Collection (Amerikan Tipi Kültür Koleksiyonu)
MBEC	: Minimum Biofilm Eradication Concentration (minimum biyofilm öldürücü konsantrasyon)
KOB	: Koloni Oluşturan Birim]

ÖZET**[YÜKSEK LİSANS TEZİ]****[ANTİBAKTERİYEL KAPLAMA YAPILMIŞ TİTANYUM DIŞ İMPLANT
DAYANAĞININ *IN VİTRO* DEĞERLENDİRİLMESİ****[Seda GÜLER]****İstanbul Üniversitesi****Fen Bilimleri Enstitüsü****[Biyoteknoloji Anabilim Dalı]****Danışman : [Doç. Dr.] [Nazmiye Özlem ŞANLI]**

İnsan vücudunda diğer kısımlara kıyasla daha fazla mikroorganizma topluluğunu içeren ağız florasının sağladığı elverişli ortam, biyomalzeme üzerinde mikroorganizmaların kolonizasyonuna olanak sağlar. Bu mikroorganizmalar, diş ve çevre dokuları, kök kanalları, restoratif ve protetik materyaller ile implant bileşenleri gibi sert ve yumuşak doku yüzeylerine yapışıp hücre dışı polisakkarit bir matriks oluşturarak, “oral biyofilm” ya da “dental plak” olarak adlandırılan yapı içerisinde bakteriyel topluluk halinde yerleşirler. Oral biyofilm, olduğu alana bağlı olarak primer ve sekonder çürüklere, peri-implantit gibi periodontal hastalıklara ve sonucunda en önemlisi de hem diş hem de implant kayıplarına yol açarak yapılan tedavilerde başarısızlığa sebep olmaktadır.

Günümüz diş hekimliği implant uygulamalarında uzun süreli stabilite için biyoyumluluk ve mekaniksel özelliklerin yanı sıra, antibakteriyel etkinlik ve hızlı osseointegrasyon kritik temel faktörlerdendir. İmplant malzemelerinde biyomalzeme olarak mükemmel biyoyumlulukları ve mekanik özellikleri nedeniyle saf titanyum ve alaşımları kullanılır. Titanyumun implant uygulamalarında tercih edilmesini sağlayan iyi özelliklerine karşın antibakteriyel özelliği yoktur. İmplant uygulamalarında, implant ve üst yapı arasında bağlantı halkası olan dayanak restoratif ürünü ile bağlantı birleşimlerinde mekanik açıdan mikro boşluklar vardır. Bu boşluklar, biyofilmin dayanak üzerinden mikrobiyal geçişini sağlamaktadır. Uzun süreli stabilite için en önemli faktörlerden biri olan biyomalzemenin antibakteriyel etkinliği, biyomalzemelerle ilişkili patogeneze enfeksiyonlar ile bozularak implant tedavilerinin başarısız sonuçlanmasına neden olur. Bu nedenle biyofilm oluşumunu engellemek ve diş implantının uzun vadede stabilitesini desteklemek için kullanılan en cazip çözümler arasında, dayanağın sitotoksik olmayan ve oral biyofilme etkili antibakteriyel bir

bileşiklerle kaplanması uygulamaları yer alır. Farklı bileşikler kullanılarak dayanakların antibakteriyel malzemeye dönüştürülmesi konusunda çalışmaya rastlanmakla beraber, trimetoksilil kuat (SilQUAT) silan bileşiğinin dayanaklara uygulandığı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle, çalışmamızda SilQUAT bileşiği ile sol-gel yöntemi kullanılarak nano boyutta kaplama yapılan titanyum alaşımı (Ti6AL4V-ELI) GRD5 implant dayanaklar, oral mikroflora peri-implantit etkeni *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguinis*, *Fusobacterium nucleatum* ve *Porphyromonas gingivalis* bakterilerine karşı antibakteriyel ve antibiyofilm aktivitesi açısından değerlendirilmiştir.

SilQUAT bileşiğinin peri-implantit etkeni bakterilere karşı etkin antibakteriyel konsantrasyonları mikrodilüsyon yöntemi ile, minimum biyofilm eradikasyon konsantrasyonları modifiye edilmiş ASTM E2799–12 testi ile belirlenmiştir. Etkin SilQUAT bileşiği konsantrasyonu ile kaplanmış dayanakların statik koşullarda antibakteriyel aktivitesi ISO 22196 testi modifiye edilerek; antibiyofilm etkinliği test organizmalarının 120 saatlik biyofilmlerine karşı nötralizasyon/dilüsyon yöntemi ile değerlendirilmiştir. Ayrıca kaplama yapılmış/yapılmamış ve biyofilme maruz kalmış/kalmamış dayanakları pürüzlülüğü ölçülmüştür.

SİLQUAT bileşiğinin minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) ve minimum bakterisidal (MBK) değerleri aerobik test organizmaları olan *S. mutans* ve *S. sanguinis* için 100 mg/L; anaerobik test organizmaları olan *F. nucleatum* ve *P. gingivalis* için 200 mg/L olarak belirlenmiştir.

SİLQUAT bileşiği ile kaplama yapılmış dayanak örneklerinin ISO 22196 testi değerlendirmesine göre denenen tüm temsilci bakteriler için R: > 2 ve % 99.99 ölüm değerini 24, 48 ve 72 saatlik temas sürelerinde sağlayarak antibakteriyel aktivite gösterdiği; > % 99 ölüm değeri ile antibiyofilm aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Ayrıca kaplama uygulanan dayanaklarda kaplama uygulanmayan dayanaklara göre daha düşük pürüzlülük elde edilmiştir.

Biyomedikal alanda uygulanan yüzey kaplama malzemelerinin uygun bir kaplama materyali seçimiyle diş malzemelerine uygulanması, klinik olarak arzu edilen özelliklere bir adım daha yaklaşabilecek yüzeyler oluşturulması restorasyonların kullanım ömrünü arttırabilir. Çalışmamızda kullanılan SilQUAT bileşikli kaplama, diş pelikülünde birincil ve ikincil kolonizer bakterilerinin olgun biyofilmlerine karşı güçlü antibakteriyel etki göstermesi, düşük bakteriyel adezyon sağlaması, kaplamada teknik olarak kolaylık sağlaması, düşük maliyetli olması ve malzemede pürüzlülüğü azaltması bakımından hedeflenen sonuçlar doğrultusunda dayanaklar için yapılan antibakteriyel kaplama çalışmalarında alternatif olarak değerlendirilebilir.]

Kasım 2023, [81] sayfa.

Anahtar kelimeler: [Diş implant dayanağı, titanyum, antibakteriyel kaplama, oral biyofilm, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguinis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis*.]

SUMMARY**[M.Sc. THESIS]****[IN VITRO EVALUATION OF ANTIBACTERIAL COATED TITANIUM DENTAL IMPLANT
ABUTMENTS]****[Seda GÜLER]****İstanbul University****Institute of Graduate Studies in Sciences****[Department of Biotechnology]****Supervisor : [Assoc. Prof. Dr.] [Nazmiye Özlem ŞANLI]**

[The favorable environment provided by the oral flora, which contains more microorganism communities compared to other parts of the human body, allows the colonization of microorganisms on biomaterial. These microorganisms adhere to hard and soft tissue surfaces such as teeth and surrounding tissues, root canals, restorative and prosthetic materials and implant components, and form an extracellular polysaccharide matrix, settling as a bacterial community in the structure called "oral biofilm" or "dental plaque". Depending on the area where it forms, oral biofilm causes primary and secondary caries, periodontal diseases such as peri-implantitis, and most importantly, both tooth and implant loss, failing treatments.

In today's dental implant applications, antibacterial effectiveness and rapid osseointegration, as well as biocompatibility and mechanical properties, are critical factors for long-term stability. Pure titanium and its alloys are used as biomaterials in implant materials due to their excellent biocompatibility and mechanical properties. Despite the good properties of titanium that make it preferred in implant applications, it does not have antibacterial properties. In implant applications, there are mechanical micro-gaps in the connection joints between the abutment restorative product, which is the connecting link between the implant and the superstructure. These gaps allow microbial passage of the biofilm through the support. The antibacterial activity of the biomaterial, which is one of the most important factors for long-term stability, is disrupted by pathogenesis infections associated with biomaterials, causing implant treatments to fail. Therefore, among the most attractive solutions used to prevent biofilm formation and support the long-term stability of the dental implant is the application of coating the abutment with an antibacterial compound that is non-cytotoxic and effective against oral biofilm.

Although there are studies on converting abutments into antibacterial materials using different compounds, no study has been found in which trimethoxylyl quat (SilQUAT) silane compound was applied to abutments. Therefore, in our study, titanium alloy (Ti6Al4V-ELI) GRD5 implant abutments, which were coated at nanoscale using the sol-gel method with the SilQUAT compound, were evaluated in terms of antibacterial and antibiofilm activity against the oral microflora peri-implantitis causative agent *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguinis*, *Fusobacterium nucleatum* and *Porphyromonas gingivalis* bacteria.

The microdilution method was used to determine effective antibacterial concentrations of the SilQUAT compound against peri-implantitis-causing bacteria; minimum biofilm eradication concentrations were determined by the modified ASTM E2799–12 test. The antibacterial activity of abutments coated with effective SilQUAT compound concentration under static conditions was determined by modifying the ISO 22196 test; antibiofilm activity was evaluated by the neutralization/dilution method against 120-hour biofilms of test organisms. Additionally, the roughness of the abutments with or without coating and with or without exposure to biofilm was measured.

The minimum inhibitory concentration (MIC) and minimum bactericidal (MBC) values of the SilQUAT compound were determined as 100 mg/L for the aerobic test organisms *S. mutans* and *S. sanguinis*; and 200 mg/L for the anaerobic test organisms *P. gingivalis* and *F. nucleatum*. According to the ISO 22196 test evaluation, abutment samples coated with SilQUAT compound showed antibacterial activity by providing R: > 2 and 99.99% mortality value for all representative bacteria tested at 24, 48 and 72 hour contact times; It was determined that it showed antibiofilm activity with a mortality value of > 99%. In addition, lower roughness was obtained in the abutments to which coating was applied compared to the abutments without coating.

Applying surface coating materials in the biomedical field to dental materials by selecting an appropriate coating material and creating surfaces that can be one step closer to clinically desired properties can increase the lifespan of restorations. The SilQUAT compound coating used in our study can be evaluated as an alternative in antibacterial coating studies for abutments, in line with the targeted results, as it has a strong antibacterial effect against mature biofilms of primary and secondary colonizer bacteria in the dental pellicle, providing low bacterial adhesion, technical convenience in the coating, low cost, and reduced roughness in the material.]

November 2023, [81] pages.

Keywords: [Dental implant abutment, titanium, antibacterial coating, oral biofilm, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguinis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis*.]

1. GİRİŞ

Günümüz teknolojisinin gelişmesiyle diş hekimliği alanındaki uygulamalarda da büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu uygulamalar arasında özellikle eksik dişlerin yerine geçerek yapay diş kökü görevi gören implantların kullanımı gün geçtikçe artmıştır. Uygulamadaki artış ile implant tedavilerinde uygulama sonrası süreçte uzun süreli stabilitenin sağlanması da önem kazanmıştır. Diş implantlarındaki uzun süreli stabilite için biyouyumluluk ve mekaniksel özelliklerin yanı sıra, antibakteriyel etkinlik ve hızlı osseointegrasyon temel kritik faktörlerdendir. Günümüzde bu temel faktörlerden biyouyumluluk ve mekanik özellikleri nedeni ile implant ve diş dayanaklarının üretiminde titanyum ve alaşımları yaygın olarak kullanılmaktadır. Kullanılan biyomateryal özellikle canlı vücut için iyi tasarlanmış olmalı ve vücutta istenmeyen enflamatuar veya alerjik reaksiyonlara neden olmamalıdır. Biyomateryaller içerisinde titanyum ve alaşımları biyokompatibilite özellikleri sayesinde vücutla uyumlu bir şekilde davranmakta ve bağ dokusuna iyi bir şekilde entegre olmaktadır (Williams, 2008; Paital ve diğ., 2009). Titanyum ve alaşımlarının düşük yoğunluk, düşük elastikiyet ve korozif ortamlardaki yüksek direnci gibi mekanik özellikleri de diğer biyomalzemelerin önüne geçmesini sağlamaktadır (De Viteri ve diğ., 2013; Geetha ve diğ., 2009). İmplantların başarı oranlarının yüksek olması ve uzun süreli kullanıma uygun olması nedeniyle titanyum ve alaşımlarının kullanımı implant tedavilerinde altın standart olarak kabul edilmektedir (Zembic ve diğ., 2009).

Titanyum ve alaşımlarının antibakteriyel özellikte olmaması ve oral floranın da mikroorganizma tür ve sayısı bakımından zengin olması nedeniyle titanyumdan mamül malzemeler biyofilm gelişimi için uygun bir ortam sağlayabilir. Biyofilmler ağız içerisinde özellikle diş yüzeyleri, kullanılan restoratif malzemeler, implant ve dayanaklar gibi sert yüzeylerde oluşabilir. Ağızda karyojenik bakterilerin etkisiyle oluşan yüzeye bağlı olarak primer ve sekonder çürükler, endodontik tedavilerin olumsuz sonuçlanmasına, dişeti ve dişleri destekleyen diğer dokuları etkileyen iltihabi periodontal hastalıklara ve sonucunda implant başarısızlığına yol açması nedeniyle klinik açıdan mikrobiyolojik anlamda incelenmesi gereken önemli bir süreç olarak görülebilir (Auschill ve diğ., 2002). Tedavinin uzun süreli stabilitesini sağlamak için biyofilme neden olan bakterilerin uygulanan implant dayanaklarının etrafındaki birikiminin azaltılmasının gerekliliği literatürde vurgulanmıştır (Mombelli ve diğ., 1998).

Dayanak etrafındaki bakteri adezyonunun etkinliğinin azaltılması için titanyum bazlı dayanaklar üzerinde yüzey kaplama teknolojileri ile dayanakların yüzeyleri modifiye edilmektedir (Leonhardt ve diğ., 1995; Groessner ve diğ., 2004). Literatürde geçen çeşitli kaplama türleri daha çok teknik bilgi, maliyet ve deneyim gerektirdiğinden pek çok implant firması tarafından uygulanamamaktadır.

Titanyum alaşımli bu ürünlerin yüzey modifikasyonları için şu ana kadar amalgamlar, altın ve gümüş bileşikleri, cam iyonomer simanlardan salgılanan florür iyonları, antimikrobiyal peptitler, yüzeye iyon implantasyonu, nano boyutta kaplama; antibiyotik, nitrit, klorheksidin ve silan gibi antimikrobiyal özellik gösteren maddeler ile birçok yüzey kaplaması denendiği bilinmekle beraber bu kaplamaların avantajlarını gölgede bırakan önemli dezavantajlara sahip olması nedeni ile alternatif bileşik araştırmaları devam etmektedir.

Bu bakımdan tezimizin amacı özetle diş hekimliğinde uygulanan implant tedavilerinin sağlıklı bir şekilde uzun süre stabilitesini sürdürebilmesi için implant dayanaklarının üzerinde önemli rol oynayan oral biyofilmlerin etkinliğini azaltmaktır. Çalışmamızda ham maddesi titanyum alaşımı (Ti6AL4V-ELI) GRD5 olan dental implant-dayanaklarının SilQUAT bileşiğinin basit, ucuz ve düşük sıcaklıklarda bile uygulanabilen bir yöntem olan sol-gel yöntemi ile nano boyutta kaplanarak dayanak üzerindeki antibiyofilm aktivitesinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir. Silan gruplarını içeren su bazlı SilQUAT bileşiği, okside edici olmayan bir kuaterner amonyum bileşiğidir. Bu bileşik belirli süre sonunda doğada parçanabilme özelliğine sahiptir. Bileşiğin içerisindeki silan gruplar, kimyasalın yüzeye tutuklanmasını sağlayarak bileşikteki kuaterner bölgesi ile hücre membranına etki ederek materyal yüzeyine yapışan mikroorganizmaları etkisiz hale getirmektedir (Menceloğlu ve diğ., 2001; Bal ve Şanlı, 2020; Gürsoy Macun, 2022).

Çalışmamızdan elde edilecek bilgiler ışığında antimikrobiyal kaplama ile modifiye edilen titanyum dayanak malzemesinin, implant firmaları için antimikrobiyal kaplama seçeneği olarak pratik uygulanabilirliği, zaman ve maliyet açısından avantaj sağlarken son kullanıcılar için yeni alternatif bir ürün eldesi mümkün olabilecektir.]

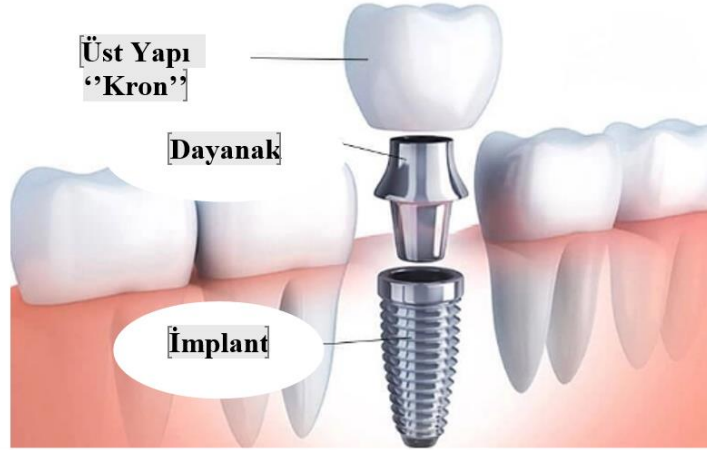
2. GENEL KISIMLAR

[2.1. DİŞ HEKİMLİĞİNDE İMPLANTLAR VE DAYANAKLAR

2.1.1. Dental İmplantlar ve Dayanakların Tanımı

İmplant kelime anlamı itibari ile Latince de “in” içerisinde ve “planto” ekme anlamına gelen kelimelerin birleşiminden oluşarak “bir fonksiyonu yerine getirmek amacıyla yerleştirilen organik veya inorganik cisim” anlamına gelmektedir. Bu işlemin gerçekleşmesine de implantasyon denilmektedir.

Dental implantlar, eksik dişlerin yerine geçmek amacıyla kullanılan ve alveoler kemik içerisine veya üzerine cerrahi olarak yerleştirilen yapay diş kökleri olarak tanımlanabilir (Chattman, 1970). Uluslararası Standardizasyon Örgütü'ne (International Organization for Standardization) göre, diş implantlarını “alt veya üst çeneye protez uygulamasını desteklemek için cerrahi olarak kullanılan malzemeler” olarak tanımlanmaktadır (Jokstad ve diğ., 2004). Dayanak diye adlandırılan yapılar ise üst yapı olarak adlandırılan sabit veya hareketli diş protezleri destekleyerek implanta sabitleyen bir ara bileşendir. Kısacası dayanaklar, Şekil 2.1’de görüldüğü gibi implant ve üst yapı arasındaki bağlantı halkasıdır (Gomes ve diğ., 2011). Bu bileşenler de implant ile beraber vücutta uzun süre temasslı ve kalıcı olduğu için toksik olmayan biyouyumlu materyallerden tercih edilmektedir.



Şekil 2.1: İmplant bileşenleri (Ortorad Clinic, 2023).

2.1.2. Dental İmplantların Tarihçesi

Dental implant uygulamalarına geçmişe yönelik arkeolojik çalışmalarda sıklıkla rastlanmaktadır. Geçmişten günümüze estetik görünüm, fonksiyonel ve fonetik gibi çeşitli sebeplerden ötürü ağız yapısı içerisinde eksik dişlerin yeri doldurulmaya çalışılmıştır. Bu amaçla, gümüş alaşımları, altın, kurumuş kemikler, tahta parçaları, fildişi, çekilmiş dişler, deniz kabukları ve taşlar gibi çeşitli organik/inorganik materyallerin kullanıldığı bilinmektedir. Geçmişte kullanılan materyallerden günümüze diş kökü görevi görebilecek fiziksel, kimyasal ve biyolojik olarak daha iyi özelliklere sahip materyal bulmak için araştırmalar halen devam etmektedir (Güzel ve diğ., 2006).

Arkeolojik bulgular, implant tarihinin ilk kanıtlarının M.S. 600'lü yıllarda Maya topluluğunda görüldüğüne işaret etmektedir. 1970'lerde Mayalara ait alt çene radyografilerinde implant çevresindeki gibi kemik formasyona benzer yapılar olduğu gösterilmiş ve bu topluluğun eksik dişlere materyal olarak deniz kabuğu yerleştirdiği görülmüştür (Celeste, 2014).



Şekil 2.2: Deniz kabukları implante edilmiş antik Mayalı çenesi (Pasqualini ve diğ., 2009).

İkinci yüzyıldan itibaren ise kadavralardan transplantasyon için dişler toplanmıştır. 1930'lu yıllarda krom kobalt alaşımından yapılmış olan ortopedik vidalar incelenerek Strock kardeşler tarafından vitalyum (Cr-Co-Mo alaşımı) implantlar hazırlanmıştır. Strock kardeşler, önce tıp hekimlerinin bu implantları kalça kemiğine nasıl yerleştirdiğini incelemiş, daha sonra insan ve köpeklere yerleştirmişlerdir. O dönem için bu implantlar uzun dönem başarı gösteren ilk implant olarak tanımlanabilir (Güzel ve diğ., 2006; Sönmez, 2005).

1960'ların başlangıcında İsveç'te bulunan Lund Üniversitesi'nin Vital Mikroskopi Laboratuvar'ında başkanlığını bir ortopedik cerrah olan Dr. Ingvar Branemark'ın yaptığı

araştırma grubunun çalışmaları, kendi yaptıkları ilk titanyum diş implantlarını kullanarak oral dokularda implanta karşı hiçbir tepkime olmaksızın 10 yıl süresince implant stabilizasyonunun sağlanması ile diş implantolojisindeki uygulamalarda büyük ilerlemelerin önünü açmıştır (Branemark ve diğ., 1977). Branemark ve araştırma grubu, ilk kez “osseointegrasyon” kavramını ortaya atıp titanyum ve kemik arasındaki bağlantıyı bu kavram ile açıklamışlardır. Sonuç olarak modern implantolojinin temellerini atarak yaygınlaşmasını sağlamışlardır. Daha sonra takip eden süreçte Dr. Branemark’ın implantından bugüne implant yüzeylerinin yapısal formlarında ve yüzey özelliklerinde pek çok değişiklik yapılarak gelişmeye devam etmektedir (Uzun ve Keyf, 2007).

2.1.3. Dental İmplant Yüzey Özellikleri

Dental implantların yüzey özellikleri, implantın kemikle bütünleşmesini (osseointegrasyon) ve uzun vadeli başarısını etkileyen önemli faktörlerden biridir. İmplant yüzey özellikleri, implantın üzerindeki mikro ve makro yapılar, pürüzlülük düzeyi ve yüzey kaplamalarının çeşitleri gibi kriterleri içermektedir. Dental implantların yüzey çalışmalarında ana kriterlerden biri implantasyondan sonra osseointegrasyon ile hücrel aktiviteyi indüklemektir. Bir diğer önemli kriter ise implant ile kemik arasındaki temas yüzeyinin, kemiğe implant yüklendiğinde oluşabilecek kuvvetlere karşı yeterince dayanıklı olmasıdır (Ellingsen ve diğ., 2000).

İmplant yüzey özelliklerindeki her bir değişim yüzey kalitesini doğrudan etkilediği için implant ile gingival doku arasındaki etkileşimi de etkileyebilmektedir (Geçkili, 2007). Albrektsson ve Wennerberg adlı araştırmacılar, implantlardaki yüzey kalitesini mekanik, topografik ve fizikokimyasal olarak üç bölümde analiz etmiştir (Mendonça ve diğ., 2008).

Mekanik özellik olarak dental implantlar uygulanırken kendilerine uygulanan kuvveti etrafını çevreleyen biyolojik dokulara kuvvetleri iletecek biçimde tasarlandığından implantlardaki tasarımsal farklılıklar çenede uygulanan baskı ile farklı kemik kaybı değişikliklerine neden olmaktadır. Bu nedenler göz önüne alındığında yivli implantların tasarımsal olarak düz silindirik implantlara oranla kuvvet dağılımında daha avantajlı olması ile birçok çalışmada yivli tasarımın daha uygun olduğu bildirilmiştir (Jokstad ve diğ., 2004; Misch, 2011). Yivli sistemler ile hedeflenen, implantın boyun bölgesinde stres oluşumunu en aza indirip kemik ile arasındaki temas yüzeyi arttırarak daha sağlam bir osseointegrasyon elde etmektir. Biyolojik olarak çene

yapılarımız farklılık gösterdiği için implantlar tasarımsal olarak boyutlarında değişiklik gösterebilmektedir.

İmplantlarda yüzey topografyası, implant yüzeyinin kimyasal, yüzey enerjisi ve yüzey pürüzlülüğü gibi özelliklerini ifade eder. Özellikle yüzey pürüzlülüğü, kemik hücrelerinin implant yüzeyine tutunmasını teşvik eder. Daha yüksek pürüzlülük düzeyi, kemikle temas yüzeyini artırır ve osseointegrasyonu kolaylaştırabilir. Bu pürüzlülük, mikroskobik düzeydeki çıkıntılar veya delikler şeklinde makro ve mikro boyutta olabilir. Yüzeyler tanımlarken düz veya pürüzlü şeklinde tanımlamak yetersiz kalmaktadır. Pürüzlülüğü matematiksel olarak tanımlamak için sık kullanılan parametreler Ra ve Sa'dır (Mendonça ve diğ., 2008). Dental implantlarla yapılan çalışmalarda yüzey pürüzlülüğünün osseointegrasyona etkisinin iyice anlaşılmasından sonra bu biyolojik etkileşimi arttırmak amacıyla yüzeyler üzerinde i. mekanik yöntemler, ii. kimyasal yöntemler, iii. biyokimyasal yöntemler ve iv. diğer yöntemler olmak üzere dört grupta incelenen yöntemler geliştirilmiştir (Variola ve diğ., 2011).

Yüzey özelliklerinde önemli noktalardan biri de dental implantların, doğal dişlere oranla geometrik formları ve bileşenlerinden dolayı bakteriyel adezyona daha eğilimli olmasıdır. Bunu engellemek amacıyla bazı implantların boyun kısmında dayanak ile birleştiği alanda düz parlak bir yüzey bulundurulur (Louropoulou ve diğ., 2012). Fakat bu düz, parlak yüzey implant ile dayanak arasında tam anlamıyla etkili bir çözüm sunmamaktadır.

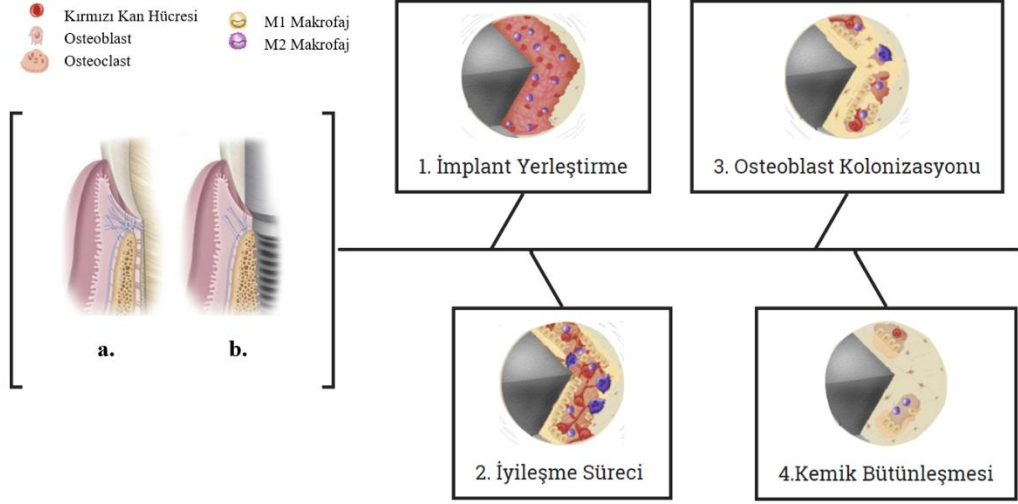
İmplant yüzey özellikleri, osseointegrasyon sürecini iyileştirmek ve implantların daha iyi bir şekilde kemikle bütünleşmesini sağlamak amacıyla implant tasarımcıları ve üreticileri tarafından sürekli olarak araştırılmakta ve geliştirilmektedir.

2.1.4. Osseointegrasyon

Osseointegrasyon dental implantların kemikle sağlam ve istikrarlı bir şekilde birleşmesini ifade eden bir terimdir. İmplantın kemik dokusuyla birleşmesi, kemik hücrelerinin ve diğer hücrelerin implant yüzeyine doğrudan bağlanması ve kemik dokusunun implantın etrafında sağlam bir şekilde oluşması anlamına gelir (Koch ve diğ., 2010).

Osseointegrasyon dental implantların uzun vadeli başarısı için çok önemlidir ve doku-implanttaki ara yüzün doku reaksiyonuna bağlıdır (Depprich ve diğ., 2008). İyi bir

osseointegrasyon sağlanmazsa, implantın stabilitesi düşebilir ve tedavi başarısız olabilir. Uygun implant seçimi, cerrahi tekniklerin doğru uygulanması ve hasta faktörleri, osseointegrasyonun başarısını etkileyebilecek faktörlerdir.



Şekil 2.3: Diş implantında osseointegrasyon süreci. a) doğal insan dişi, b) implantın kemik ile osseointegrasyonu (Kurup ve diğ., 2020; Vheelis ve diğ., 2021).

Osseointegrasyon süreci genel olarak implant yerleştirme, iyileşme süreci, osteoblast kolonizasyonu ve kemik bütünleşmesi aşamalarından oluşur. İmplant yerleştirme aşamasında, eksik dişin olduğu çene kemiği bölgesine cerrahi olarak implant yerleştirilir ve cerrahi alan dikkatlice kapatılır (Block ve diğ., 1997). Sonraki aşama olan iyileşme sürecinde çene kemiği implant etrafında iyileşir ve yeni kemik dokusu oluşumu gerçekleşir. Bu süreçte implant üst kısmında kalan diş etinin şekillenmesi için iyileşme başlığı denilen kısa süreli kalıcı dayanaklar yerleştirilir. İyileşme süreci genellikle birkaç ay sürebilir, implantın kemikle bütünleşmesi için yeterli süreyi sağlamak önemlidir (Block ve diğ., 1997; Simmons, 1985). İyileşme süreci boyunca, kemik hücreleri olan osteoblastlar implant yüzeyine doğru hareket eder ve implantın etrafında kemik oluşumu başlar. İzleyen osteoblast kolonizasyonu aşamasında, osteoblastlar, implantın yüzeyine bağlanarak kemik dokusunun implantla birleşmesini sağlar (Watzek, 1996). Osteoblastlar tarafından üretilen yeni kemik dokusu, implantın yüzeyine doğrudan bağlanarak implantın kemikle bütünleşmesini sağlar. Bu süreç, implantın etrafında sağlam bir kemik halkası oluşmasıyla sonuçlanır (Simmons, 1985).

Osseointegrasyon sürecinin tamamlanması her hasta için farklılık göstermekle beraber genellikle birkaç ay sürer. İlk safhada, implant cerrahisi sonrası iyileşme süreci beklenir. Bu süre zarfında, kemik hücreleri implant yüzeyine doğru göç eder ve implantın etrafında kemik dokusu oluşur. İkinci safhada, implant üzerine protez üst yapısı (kron, köprü, protez) yerleştirilir. Ancak osseointegrasyon süreci ve bazı durumlarda implantın kemikle bütünleşmesi başarısız olabilir. Hastalar, implant yerleştirildikten sonra hekimin tavsiyelerine uymalı, düzenli kontrolleri takip etmeli ve iyi ağız hijyenine dikkat etmelidir. Bu şekilde osseointegrasyon süreci desteklenebilir ve implantın uzun vadeli başarısı sağlanabilir (Watzek, 1996; Esposito, 1998).

2.1.5. Dental İmplant Dayanakların Yüzey Özellikleri ve Sınıflandırılması

Diş implant kron, köprü veya protez gibi üst yapısının yerleştirileceği destekleyici bir platform görevi gören dayanaklar implant firmaları tarafından çok çeşitli geometrilerde üretilir. Dayanaklar, hastanın durumuna, diş eti seviyesine; implantın çapı, konumu ve bağlantı türü ile üst yapının tasarımına bağlı olarak seçilir. Çok çeşitli protetik parça üretilmesinin sebebi dayanaktan sonra uygulanan protez, kron, köprü gibi üst yapı uygulamalarında ortaya çıkabilecek güçlükleri gidermektir. Farklı durumlar için çok çeşitte dayanak bulunması dayanaklar arasında sınıflandırmayı zorunlu kılmıştır (Özdemir, 1998; Sandallı ve diğ., 2000). Prefabrike, özel, iç-dış (internal-external) altıgen ve konik dayanaklar en yaygın kullanılan dayanak tipleridir.

Prefabrike dayanaklar genellikle implant üzerine yerleştirildiğinde doğrudan kullanılan standart olarak üretilmiştir. Önceden hazırlanmış ve farklı şekil ve boyutlarda gelirler. Prefabrike dayanaklardan uygun ebatta olanı seçerek implant üzerine vidalanır ve ardından üst yapının yerleştirilmesi için kullanılır.

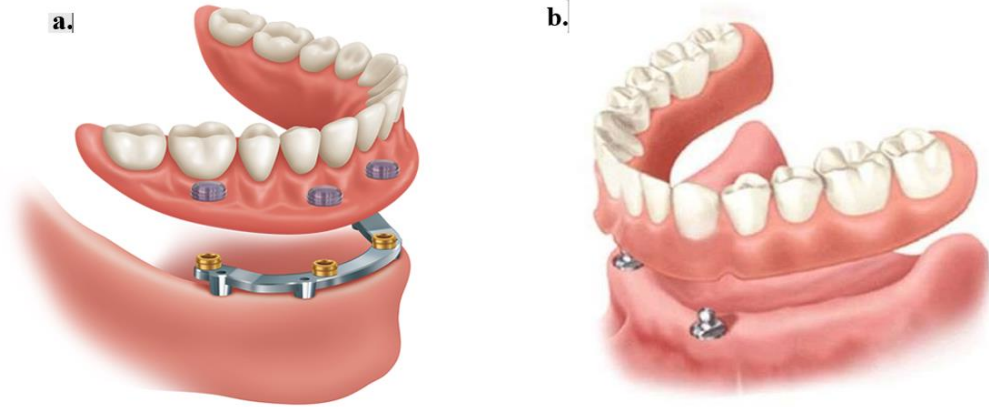
Hastanın ağız yapısı ve tedavi planına özgü olarak tasarlanan özel dayanaklar implantın ve yumuşak doku anatomisine uyacak şekilde kişiye özel olarak hazırlanır. Diş hekimleri, diş protezi yapımı sırasında doğru uyum ve estetiği sağlamak için özel dayanakları seçer (Bernardes ve diğ., 2009).

İç-dış (internal-external) altıgen dayanaklar, implantın iç veya dış altıgen (hex) bağlantı sistemi ile uyumlu ve implanta bağlanan kısmı altıgen geometriye sahip dayanaklardır. Ancak dış altıgen dayanak, uzun dönem kullanımda, ara yüzeyinde temasın kısıtlı olması nedeniyle ağız

içinde meydana gelen mekanik baskıyı daha çok vidaya iletir ve oluşan stresle vidada mekanik kırılma, gevşeme gibi olumsuz sonuçlara yol açar. Vidaya uygulanan stres iletimi karşılaştırıldığında iç altıgen bağlantılı dayanakların dış bağlantılı altıgenlere kıyasla daha avantajlı olduğu görülmüştür (Nishioka ve diğ., 2009).

Konik dayanaklar, implant ile dayanak arasında konik bir bağlantıya sahiptir. Bu bağlantı sistemi, daha fazla stabilite sağlamak için kullanılır ve dayanağın implant üzerine sıkıca oturmasını sağlar. Ayrıca dayanak ve implant arasında mekanik sürtünmeye karşı tutuculuk sağlar (Macedo, 2016).

Bu dayanak tipleri, tam dişsizlik durumu ve tek diş eksikliklerinde tasarımsal olarak kendi içlerinde çeşitlere ayrılmaktadır. Tam dişsiz bireylerde hastanın kemik yoğunluğu ve durumuna bağlı olarak, üst çenede en az 4, alt çenede ise en az 2 adet uygulanan bağlantı parçasıdır. Bu parça sayesinde hasta hareketli protez kullanabilmektedir. Bu dayanaklar Şekil 2.4'te gösterildiği gibi locator ve ball attachment olarak adlandırılır.



Şekil 2.4: Tam dişsiz bireylerde uygulanan dayanaklar sistemleri, a)locator abutment sistem, b)ball attachment sistem(CRSDental, 2023; ZestDental, 2023).

Dayanaklar mekanik olarak protez üst yapısının güvenli ve sağlam bir şekilde dayanağa bağlanmasını sağlamanın yanı sıra, yüzey özellikleri bakımından da peri-implant mukozanın sağlığını etkileyebilir. İmplant üreticileri, dayanakların yüzey işlem proseslerinde yüzeyi olabildiğince parlak tutmaya çalışarak uzun vadeli oluşabilecek bakteriyel adezyonun tutumunu azaltmaya çalışmaktadırlar. Bu gibi endikasyonlara karşın dayanak yüzeylerinde de yüzey kaplama teknolojileri çalışmaları yapılmaktadır.

2.1.6. Dental İmplantlarda Görülen Komplikasyonlar

Dental implantların başarısızlığı, kemikle sağlam bir şekilde bütünleşmemesi nedeniyle implantın kaybedilmesi veya implantın çevresindeki dokunun enfekte olması gibi durumları içerebilir. Başarısızlık nedenleri arasında enfeksiyon, yanlış implant konumu, yetersiz kemik kalitesi veya miktarı, kötü ağız hijyeni, implanta aşırı yüklenme veya yanlış implant seçimi gibi faktörler sayılabilir (Kolbaş, 2016). Dental implantlar genellikle başarılı ve güvenli bir tedavi seçeneği olsa da enfeksiyon, sinir hasarı, implant kırılması/gevşemesi, estetik sorunlar, kemik kaybı gibi komplikasyonlar ortaya çıkabilir.

Dental implantların bağlandığı yerin çevresinde dişeti dokusu ve çevre kemik dokusu enfekte olabilir. Peri-implantit olarak da adlandırılan bu enfeksiyon belirtileri arasında kızarıklık, şişlik, ağrı veya implant çevresindeki dokularda irin birikimi görülebilir. Peri-implantit ilerleyebilir ve implantın kaybedilmesine neden olabilir.

Dental implant cerrahisi esnasında diğer bir komplikasyon olarak rastlanılan sinir hasarı durumunda his kaybı, uyuşukluk, karıncalanma veya ağrı gibi semptomlar gelişebilir. Sinir hasarı genellikle geçici olmakla birlikte, ender durumlarda kalıcı da olabilir.

Ender görülen bir diğer komplikasyon ise, implanta aşırı yüklenme, travma, uygun olmayan implant tasarımı veya kemik bütünlüğünün yetersiz olması gibi faktörler nedeniyle dental implantların kırılabilmesi veya gevşeyebilmesidir. İmplantın kırılması veya gevşemesi durumunda, implantın değiştirilmesi veya revizyon cerrahisi gerekebilir.

İmplantın protez üst yapısı veya çevresindeki yumuşak dokuların uyumsuzluğu nedeniyle, gingival (dişeti) çizginin doğru hizalanmaması veya protez üst yapısının doğal dişlerle uyumsuz olması gibi estetik sorunlar da ortaya çıkabilir.

Uygun kemik miktarı ve kalitesi olmayan durumlarda, zamanla çene kemiğinde gerileme (kemik kaybı) meydana gelebilir. Bu komplikasyon implantın stabilitesini ve uzun vadeli başarısını etkileyebilir.

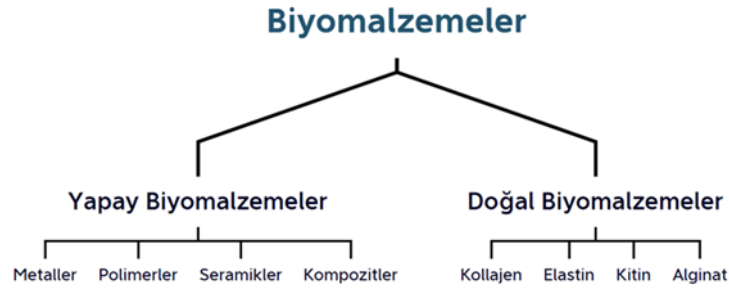
Osseintegrasyonu başarılı olmuş bir implantın fonksiyonel hareketini engelleyecek ve implant başarısızlığına sebep olabilecek en kritik komplikasyon peri-implantitistir (Arakawa, 2012; Javed, 2011). Her hasta farklı olduğu için, komplikasyon riski ve olası sorunlar bireysel olarak değerlendirilmelidir. İyi bir ağız hijyeni, düzenli diş hekimi kontrolleri, implant cerrahisinin

uzman bir diş hekimi tarafından gerçekleştirilmesi ve uygun bakımın sağlanması, komplikasyon riskini azaltmaya yardımcı olabilir. Tedavi öncesi ve sonrası talimatlara uymak, implantların başarılı ve sorunsuz bir şekilde entegrasyonunu destekleyebilir. Genel komplikasyonlar göz önüne alındığında kullanılan biyomalzemenin özelliklerinin önem arz ettiği görülmektedir.

2.2. BİYOMALZEMELER

Biyomalzemeler, insanlardaki önemli hasarlı kemikler, eklemler ve dişler gibi biyolojik yapıları değiştirmek veya eski haline getirmek için kullanılan Şekil 2.5'te gösterildiği gibi doğal veya yapay malzemelerdir (Niinomi, 2003). Yeni geliştirilen implantlarda başarısızlık veya revizyon cerrahisi olmadan çok daha uzun süre kullanılması beklenmektedir. Bu bakımdan, yeni biyomalzemelerin tasarımında malzeme bilimi, kimya, biyoloji ve tıp gibi farklı disiplinlerden araştırmacıların iş birliğini zorunlu hale gelmiştir (De Viteri ve Fuentes, 2013).

Biyomalzemeler genellikle biyolojik uyumluluk, dayanıklılık, sterilizasyon özellikleri, kimyasal stabilite ve şekil alabilme gibi faktörlere göre seçilir. En önemli faktör olan biyolojik uyumluluğa göre canlı vücudunda kullanılacak bu malzemeler canlı organizmaya göre iyi tasarlanmalı ve vücutta istenmeyen inflamatuvar veya alerjik reaksiyonlara neden olmamalıdır (Paital ve diğ., 2009).



Şekil 2.5: Biyomalzemelerin sınıflandırılması (Paital ve diğ., 2009).

Biyomalzemeler *in vivo* olarak kullanıldığında, dokularla olan reaksiyonlarına göre toksik ve toksik olmayan olmak üzere iki şekilde değerlendirilir. Reaksiyon toksik ise vücut bu maddeyi kabul etmeyecek ve çevredeki dokular ölecektir. Reaksiyon toksik değilse ve biyomateryal canlı dokuyu etkiliyorsa “biyoaktif”, tasarlanmış materyalin uygulanmasından sonra

organizmayı değiştirmeden dokuda kalırsa da “biyoetkisiz” kabul edilir. (Chevalier ve Gremillard, 2009).

2.2.1 Dental İmplantlarda Kullanılan Biyomalzemeler

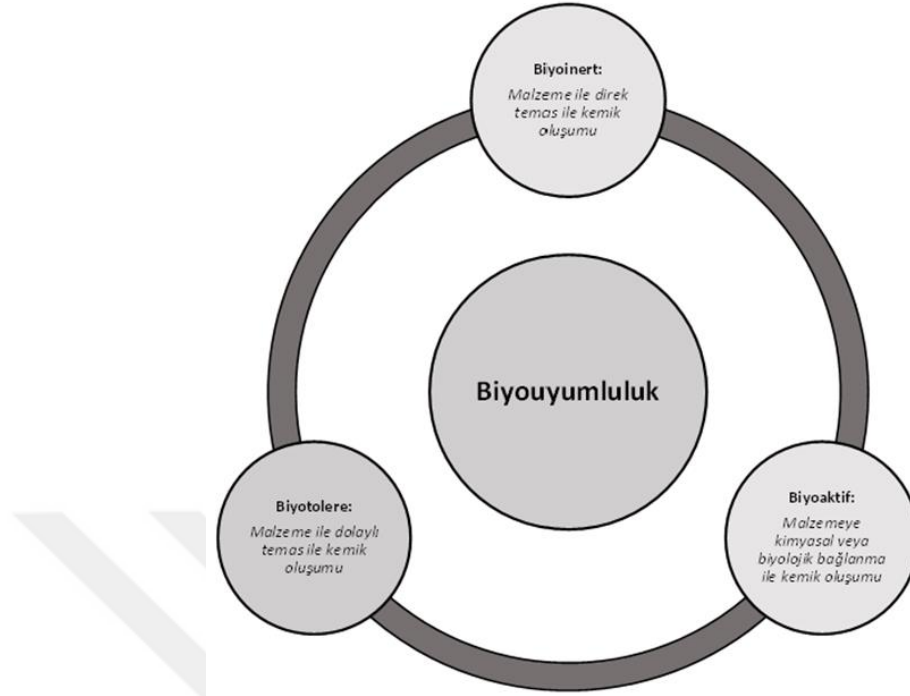
Canlı sistemde kullanılacak olan bir implant materyalinin canlı sistemi tarafından uzun süre reddedilmeden daha fazla fonksiyonu yerine getirebilmesi için bazı temel özelliklere sahip olması gerekir. İmplant edilebilir materyaller için yüksek biyouyumluluğa sahip olma, toksik olmama, kemik veya diğer dokular ile başarılı osseointegrasyon gösterme bu temel özellikler arasındadır.

Biyouyumluluk, biyomalzemelerin çeşitli uygulamalardaki davranışlarıyla ilgilidir. Burada implant alanındaki konak tepkisi malzemenin performansını belirler. Konak tepkisinde implantasyon bölgesinde kullanılan biyomalzeme ve vücut içinde implantasyon bölgesindeki bozunma biyouyumluluğu etkileyen iki ana faktördür (Paital ve diğ., 2009).

2000 yılında Sykaras ve arkadaşları dental implant üretimleri ile ilgili yaptıkları çalışmalar sonucunda kullanılan bu materyalleri biyolojik ve kimyasal özelliklerine göre iki şekilde sınıflandırarak değerlendirmiştir (Sykaras ve diğ., 2000).

Biyolojik özelliklerine göre sınıflandırmada, dental implant malzemesi, vücutla olan etkileşimleri ve biyolojik uyumluluklarına göre gruplandırılır. İmplant malzemesinin biyolojik uyumluluğu, çene kemiği ile uyumu ve dokularla olan etkileşimi, implantın uzun dönemde başarısını belirleyen önemli faktörler arasındadır.

Biyolojik özelliklerine göre sınıflandırılan malzeme konağa uygulandıktan sonraki doku ile geçirdiği uzun süreçteki ilişkisine (biyouyumluluk) göre, Şekil 2.6’da görüldüğü gibi biyotolere, biyo inert, biyoaktif olarak değerlendirilebilir (Sykaras ve diğ., 2000). Bu üç temel kategori arasından yüksek entegrasyon kapasiteleri sebebi ile dental implant malzemelerinde çevreleyen kemik dokusu ile uyumlu biyoaktif maddeler oldukça fazla tercih edilmektedir (Paital ve diğ., 2009). Biyoaktif malzemeler, implant ve çevreleyen doku arasında ile iyon alışverişi yaparak kimyasal bağ adezyonu sağlayarak yüzeyinde yeni kemik oluşumunu destekler. Diğer taraftan, uzun süreli stabilite ve hızlı osseointegrasyon gibi avantajları ile implantasyonda cerrahi klinik başarıyı etkiler (Parithimarkalaignan ve diğ., 2013).



Şekil 2.6: İmplant malzemelerinin biyoyumluluğunun üç kategoride sınıflandırılması (Paital ve diğ., 2009).

Kimyasal özelliklerine göre sınıflandırmada, dental implant malzemeleri kimyasal bileşimleri ve özelliklerine göre gruplandırılır. Titanyum ve titanyum alaşımları gibi metalik implant materyalleri; zirkona gibi seramik implant materyalleri, polimerik implant materyalleri ve kompozit implant materyalleri gibi farklı tipte implantlar olduğu bilinmektedir. Her bir materyal türünün kendine özgü özellikleri ve avantajları vardır. Kullanılacak malzeme türü uygulama alanları ve hastanın ihtiyaçlarına göre belirlenir. Fakat günümüzde implant ve uzun süre kalıcı dayanaklarda titanyum ve alaşımları tercih edilmektedir (Sykaras ve diğ., 2000).

2.2.2. Dental İmplant Dayanaklarında Kullanılan Biyomalzemeler

Metal esaslı biyomalzemeler, yük taşıma uygulamalarında kullanılacak implant ve dayanak ürünlerinin üretiminde önemli bir yer tutmaktadır. Fakat bunlardan çok azı mekanik, sürtünme, korozyon direnci ve aşınma gibi özellikleri ile dental implant malzemesi olarak kullanılabilir (Hermawan ve diğ., 2011; Kulkarni ve diğ., 2014). Yük taşıma uygulamalarında sıkça kullanılmakta olan materyaller, kobalt-krom-molibden (Co-Cr-Mo) alaşımları, paslanmaz çelikler, saf titanyum ve titanyumun çeşitli alaşımları olarak sıralanabilir. Paslanmaz çelik malzemesi çeşitlerinden olan 316LVM serisi diğer paslanmaz malzemelerden farklı olarak

biyoyumlulukları sebebi ile geçici dayanaklarda kullanılabilir. Metalik malzemeler karşılaştırıldığında, Co-Cr-Mo alaşımları mekanik avantajlara sahip olmakla birlikte yüksek erime noktaları ve düşük yoğunluklar gibi dezavantajlara sahip olması kobalt alaşımlarının dental uygulamalarda kullanılmasını sınırlandırmıştır (Vincent ve diğ., 1977). Biyoseramik malzemeler ise düşük kırılma tokluğu ve yorulma mukavemeti nedeniyle mekanik olarak olumsuz özelliklere sahiptir (Güven, 2014). Diğer metallerin dezavantajlarına karşılık saf Ti ve Ti alaşımları biyolojik ve mekanik niteliklerinin sunduğu avantajlar ile dental implant ve dayanak uygulamalarında en kullanışlı biyomalzeme olarak kabul edilmektedir (Kırkık ve diğ., 2019).

2.2.3. Titanyum ve Titanyum Alaşımları Özellikleri

Titanyum, kimyasal sembolü "Ti" olan ve periyodik tabloda 22. element olan organik bir metal malzemedir. Titanyum, hafiflik, yüksek mukavemet, biyolojik olarak uyumlu olma, düşük termal genleşme katsayısına sahip olma ve korozyona karşı dirençli olma gibi diğer birçok metale kıyasla daha fazla tercih edilmesini sağlayan bir dizi güçlü özelliği nedeniyle yaygın olarak kullanılır (Uzun ve Bayındır, 2010).

Titanyum, düşük yoğunluğa sahip bir metaldir. Diğer metallerden daha hafif olması, özellikle implant kullanıcı açısından rahatlık sağlar. Titanyumun düşük termal genleşme katsayısı, sıcaklık değişikliklerine karşı dayanıklılığını artırır ve uygulamalarda sıcaklık nedeni ile olan dalgalanmaların etkisini azaltır. Diğer yandan titanyumun yüksek mukavemete sahip olması uzun süreli kullanım için sağlamlık ve dayanıklılık sağlar.

Dental ve tıbbi implantlar gibi implantasyon uygulamalarında çok önemli bir özellik de biyolojik olarak uyumdur. Titanyum, çoğu insan için alerjenik olmadığı için vücutta kullanıldığında genellikle reddedilmez. Titanyumun sahip olduğu ve kullanım için tercih edilmesinin bir diğer nedeni de korozyona karşı dirençli bir metal olmasıdır. Titanyum, su ve nem ile temas etse bile oksit tabakası oluşturarak kendini korur. Bu nedenle oral ağız florası gibi nemli bir ortamda korozyona uğramayarak avantaj sağlar (Uzun ve Bayındır, 2010).

Saf titanyuma vanadyum (V), molibden (Mo), niobiyum (Nb) gibi elementlerin belirli oranlarda birleşimi sonucunda elde edilen bileşim titanyum alaşımı olarak nitelendirilir (Ivasyshyn ve diğ., 2008). Alaşım için kullanılan bu ara malzemelerin miktarına göre ASTM (American Society for Testing Materials) standartları temel alınarak titanyum alaşımı derecelendirilmiştir.

Titanyum alaşımlarının yüzlerce çeşidi vardır. İlk titanyum alaşımı olarak Amerika Birleşik Devletleri'nde geliştirilen Ti-6AL-4V alaşımı, diğer tüm alaşımlarından daha yüksek biyouyumluluk, ısı ve korozyon direnci, dayanım, esneklik, tokluk, işlenebilirlik ve kaynak edilebilirlik gibi özelliklerinden dolayı ayrılır. Kullanıldığı sektöre göre titanyum alaşım türü değişkenlik gösterse de alaşımlar içinde Ti-6AL-4V alaşımı, % 75-85 oranında en çok kullanılan çeşittir (Chunxiang ve diğ., 2011).

Tablo 2.1'de görüldüğü gibi titanyum alaşımları ASTM tarafından 1'den 5'e kadar derecelendirilmiştir. Oda sıcaklığında derece 1 alaşım yüksek saflıkta olup en iyi esnekliğe sahiptir. Fakat düşük oksijen içeriği ve düşük dayanım göstermektedir. Derece 4 alaşım en yüksek oksijen içeriği ve dayanıma sahipken malzeme açısından dezavantaj olarak düşük sünekliğe sahiptir (Tablo 2.1). Genel olarak, derece 1 ile üretilen dental implantlar ve dayanaklar en fazla korozif ortam direnci ve en az mukavemet direncine sahiptir. Buna karşın derece 4 ve 5 daha fazla dirence sahiptir. Tüm bu saf titanyum ve titanyum alaşım dereceleri arasında derece 2 diş implant uygulamalarında en çok tercih edilenler arasındadır (Kulkarni ve diğ., 2014; Elias ve diğ., 2008).

Tablo 2.1: Titanyum alaşımının derecelerinin (1-5) seçili mekanik özellikleri(Elias ve diğ., 2008).

ASTM Derece	Akma Dayanımı (MPa)	Çekme Dayanımı (MPa)	Uzama (%)	Elastikiyet (GPa)
1	170	240	24	103-107
2	275	345	20	103-107
3	380	483	18	103-107
4	483	550	15	103-107
5	860	930	10-15	110

Titanyum alaşımlarının avantajlı özelliklerinin yanında uzun süreli stabilite açısından önemli dezavantajları da vardır. Özellikle Ti-6AL-4V alaşımı uzun süre stabilite sağlama performansı nedeni ile tercih edilmektedir, ancak aynı zamanda olası bir toksik etkiye de sahiptir. Zaman

içerisinde ve ağır mekanik koşullarda alaşımın yüzeyinden içeriğinde bulunan alüminyum (Al) ve vanadyum (V) iyonları vücut sıvısına salınabilir. Bu da hipertansiyon, parkinson, alzheimer, nöropati ve osteomalazi gibi hastalıklara neden olabilir. Bu nedenle, son 60 yılda Ti-6Al-4V alaşımlarının yoğunluğunu ve yüzey özelliklerini iyileştirmek için çok sayıda araştırma yapılmıştır ve farklı alternatif malzeme araştırmaları halen devam etmektedir (Izman ve diğ., 2012).

Bir implantın sonucu ve başarısının belirlenmesinde bakteriyel etkileşim önemli rol oynar. İkinci önemli dezavantaj olarak titanyum ve alaşımlarının diğer bazı dental implantlarda tercih edilen zirkonyum gibi biyomalzemelere göre yüzeyde daha fazla bakteri tutunumu sağladığı görülmüştür. Bununla ilgili Oliveira ve diğ.'nin (2012) titanyum ve zirkonyum dayanaklar üzerinde bakteri adezyonunu kıyaslağı bir çalışması vardır (Oliveira ve diğ., 2012). Aynı zamanda Gatewood ve diğ.'nin (2002) de yaptığı çalışmaya göre düz titanyum düzeyinin mikrobiyal adezyona yatkınlığı artırdığını ve mikrobiyal gelişimini desteklediğini ortaya koymuşlardır (Gatewood ve diğ., 2002). Günümüz teknolojisi ile titanyum ve alaşımlarının bu dezavantajını iyileştirmek amacı ile antibakteriyel yüzey kaplama gibi yüzey modifikasyon çalışmaları yapılmaya devam etmektedir.

İnsan vücudunda diğer kısımlara kıyasla daha fazla mikroorganizma topluluğunu içeren ağız florasının sağladığı elverişli ortam, biyomateryal üzerindeki mikroorganizma kolonizasyonunun gelişmesi ve olgunlaşmasına olanak sağlar.

2.3. BİYOFİLMLER

2.3.1. Biyofilm Tanımı

Biyofilmler, mikroorganizmaların kendilerini dış etkenlere karşı koruyarak varlıklarının devamı için kendi ürettikleri jel benzeri polimer matris içerisinde canlı veya cansız yüzeylere tutunup birbirlerine geri dönüşümsüz olarak bağlanarak oluşturdukları mikroorganizma topluluğudur (Donlan ve Costerton, 2002). Biyofilmler, farklı türleri barındırabilir. Bu farklı her tür, oluşan biyofilm içerisinde kendi mikro kolonilerini oluşturabilir. Oluşan farklı tür mikro kolonileri birbirinden ayıran su kanalları vardır. Kanalların içerisindeki su akışı sayesinde koloniler arasında besin akışı ve oksijen difüzyonu sağlanmış olur (Davey ve O'toole, 2000; Altun ve Şener, 2008).

Oluşan bu mikrobiyal topluluklara tam olarak biyofilm denilebilmesi için kendi kendilerini organize edebilme, topluluk halinde olduklarında ortamdaki değişikliklere karşı daha dirençli olma ve bu değişikliklerde birlikte cevap verebilme gibi bazı temel özellikleri taşımaları gerekmektedir (Caldwell ve diğ., 1997).

2.3.2. Biyofilmin Yapısı ve Evreleri

Mikroorganizmaların biyofilm oluşumu için ortamda katı bir yüzey ve sıvı akışı gerekli olan temel unsurlardandır. Biyofilm oluşumu için gerekli ortam sağlandığında mikroorganizmaların geri dönüşümsüz bağlanması için bağlanma, kolonizasyon, mikro kolonizasyon ve kopma olarak adlandırılan dört aşama vardır (Watnick ve Kolter, 2000).

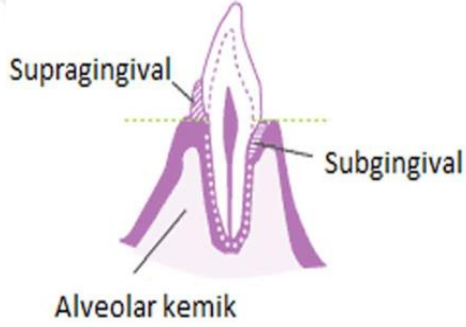
Yüze tutunma biyofilm oluşumunda ilk evre olduğu için buradaki bağlanma daha çok kısa sürede oluşan yüzeyler ile arasındaki fiziksel ve elektrostatik etkileşimlerdir. İkinci evrede bağlanma elektrostatik çekim kuvveti, kovalent ve hidrojen bağları, dipol etkileşimleri ve hidrofobik etkileşimlerin bir kombinasyonu sonucu ile daha güçlü hale gelir. Üçüncü evre, biyofilmin en küçük birimi olan mikro kolonilerin oluşarak büyüme ve olgunlaşma evresidir. Son evre ise yeterli olgunluğa ulaşan topluluk biyofilmin üst tabakasından koparak ayrılır. Kopan hücreler, yeni odaklara göç eder (Van Loosdrecht ve diğ., 1990). Böylece yayılım önlenmez ise bu şekilde biyofilm daha çok güçlenip etkisini daha fazla direnç göstererek devam ettirecektir.

2.3.3. Oral Biyofilm

Diş biyofilmi, ağız içindeki bakterilerin diş minesini, kök yüzeyi, dental materyaller ve dental implantlar gibi katı yüzeyler üzerine yapışarak oluşur. Ağız boşluğu içerisinde diş yüzeyinde oluşan bu biyofilm tabakası toplumda 'diş plağı' olarak da bilinmektedir (Sakaguchi ve Powers, 2012).

Ağız mikroflorası, mikrobiyal çeşitlilik bakımından oldukça zengindir. Ağız mikroflorasında 700'den fazla farklı bakteri türü olduğu, bu bakteri türlerinin genelde dişler, dil, oral mukoza, sert damak, çürük lezyonları, periodontal cep gibi bölgeleri tercih ettiği bilinmektedir (Bataklık, 2005; Hojo ve diğ., 2009). Bu bölgeler, yüzey özellikleri bakımından bakteri kolonizasyonu için çok uygun dokulardır. Bu nedenle yoğun glikokaliksli karmaşık biyofilmler gelişmektedir.

Doğal dişlerin yüzeyinde pelikül denilen dişin dış yüzeyini kaplayan bir ince tabaka vardır. Bu yapı, tükürüğün içerdiği sıvılar, proteinler ve minerallerle birlikte birikerek oluşur ve organik bir mine örtüsü sağlayarak diş minesini asit atakları ya da abrazyon gibi dış etkenlere karşı korumaktadır (Newman ve diğ., 2006). Diş yüzeyinde biyofilm oluşurken ilk önce pelikül tabakası bakterilerin tutunabileceği yüzey olarak görev yaparak yüzeye yapışıp ilerlemesine olanak sağlar. Biyofilmler, dişlerde genellikle Şekil 2.7’de görüldüğü gibi, supragingival diş plağı olarak diş yüzeylerinin üzerinde ya da (Şekil 2.7) subgingival plak olarak diş etinin altında oluşabilmektedir. Genelde oluşum ilk başta supragingival diş plağı olarak kendini gösterir ve ilerleyen zamanda eğer müdahale edilmez ise kendini subgingival plak olarak görülmeye başlar. Bu aşamadan sonra bazı vakalarda antibiyotik direnci ile karşılaşılıp tedavi zorlaşabilmektedir (Marcinkiewicz ve diğ., 2013).

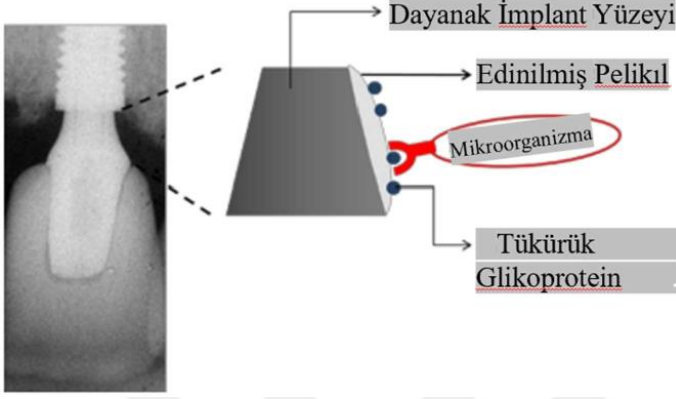


Şekil 2.7: Diş biyofilminin dişteki yerleşimine göre supragingival ve subgingival gösterimi (Diş eti sağlığı, 2023).

Pelikül tabakası her ne kadar doğal diş yüzeylerinde gelişse de, ağız içerisindeki bulunan dental restorasyonların yüzeyinde de gelişebilir. Doğal diş yüzeyine göre yapısal özellikleri, kimyasal özellikleri ve yüzey serbest enerjisi değişiklik göstermektedir. Dental implant ve dayanakların üretiminde kullanılan malzeme genelde titanyum ve alaşımları olduğu için yüzey özellikleri bakımından bakteriyel adezyona elverişlidir. Dental restoratif malzemelerin yüzeylerinde oluşan bu biyofilmler sonucunda, ağız içi patojenik bakteriler ikincil çürüklere, periodontitise ve periimplant enflamasyonlara neden olabilirler (Zeytun, 1990; Teughels ve diğ., 2006).

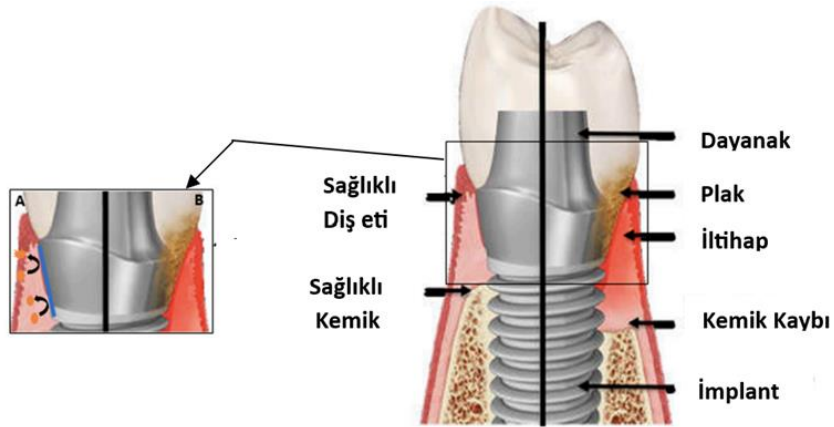
Diş implant cerrahi işlemlerinde bazı durumlarda her ne kadar başarılı bir uygulama yapılmış ve devamında başarılı bir osseointegrasyon süreci ile iyileşme tamamlanmış olsa bile hastada bazı faktörlere bağlı olarak belirli bir süre sonra biyofilmler, diş eti- kron arasında yoğunluğunu arttırıp dayanak yüzeyine yayılıp Şekil 2.8’de görüldüğü gibi implant kaybına sebep

olabilmektedir (Kulkarni ve diğ., 2017). Buna sebep olan malzemenin kendi yüzey özellikleri dışında implant ve dayanak arasındaki bir mikro boşluğun varlığıdır. Dayanağın üzerine yapışan bakteriler bu boşluk üzerinden yayılıp bir süre sonra implantı enfekte etmektedir (Teixeira ve diğ., 2011; Tesmer ve diğ., 1997).



Şekil 2.8: İmplant yüzeyinde biyofilm ilk adım oluşumunu gösteren radyolojik görüntü (Avila ve diğ., 2014).

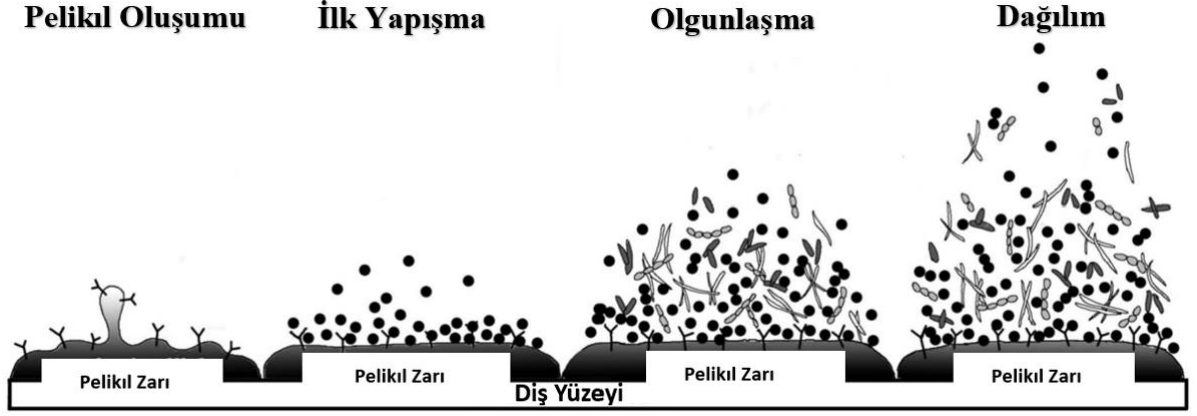
Mekanik açıdan farklı bağlantı birleşimleri ile bu boşluklar minimize edilmeye çalışılsa da tamamen giderilmesi zordur. Bu sebeple günümüzde araştırmalar malzeme yüzeyinde çeşitli antibakteriyel modifikasyon çalışmalarına yönelmiştir. Bu çalışmalarda kullanılan antibakteriyel malzemelerin bazıları başarılı olmuştur (Şekil 2.9). Bu çalışmalarda dayanak yüzeyine tutunan bakterilerin, kaplama yüzeyindeki antibakteriyel bileşik yüzeye tutunamayıp büyüyüp gelişemediği raporlanmıştır (Thukkaram ve diğ., 2020).



Şekil 2.9: Diş implantları ve diş yapıları çevresinde biyofilm oluşum süreci. a) implant kaplaması mikrobiyal kolonizasyonu önlemesi. b) diş plağı oluşumu (Esteves ve diğ., 2022).

2.3.4. Oral Biyofilm Yapısı ve Evreleri

Diş biyofilmi oluşumu, diğer biyofilm oluşumları gibi düzenli bir şekilde aynı evrelerden geçerek oluşur (Şekil 2.10).



Şekil 2.10: Diş biyofilminin oluşum ve gelişimi (Ruijie ve diğ., 2011).

İlk aşamada diş yüzeyinde pelikül oluşumu ile başlayan diş biyofilmi,

- i) 0-4 saat aralığında, ilk yapışma ile bakterilerin ağız içerisinde diş veya restoratif materyale yapışması,
- ii) 4-24 saat aralığında, yapışan bakterilerin gelişiminin başlaması ve farklı mikro kolonilerin oluşumu, yüzey ile bakteriler arasında bağlanmaların güçlenmesi,
- iii) 1-14 gün aralığında, biyofilmin olgunlaşması ile mikrobiyal yığılım ve dağılım ile farklı mikro koloni türlerinin gelişimi,
- iv) > 14 gün olgun biyofilm oluşumunun tamamlanması ve yayılımının hızlanması, evrelerinden geçer (Marsh ve Nyvad, 2003).

Olgun biyofilmin mikrobiyal bileşenleri, ilk biyofilmden oldukça farklıdır. Olgun biyofilmler tipik olarak bakterilerin temel besinlerini sağlayan çok sayıda gözenekli katman ve biyofilm boyunca su kanalları içerir (Marsh ve Nyvad, 2003).

Biyofilm oluşum hızına ve gelişimine etki eden etmenlerden biri de yüzeyin pürüzlülüğüdür. Pürüzlü yüzeylerin yüzey enerjisinin fazla olması nedeni ile biyofilm oluşumuna daha yatkın olduğu bilinmektedir (Bani ve Öztaş, 2013). Bir diğer etmen ise ağız içerisine alınan besin faktörleridir. Fazla alınan sukroz gibi karbonhidrat temelli maddeler, ağız içerisinde oluşan

biyofilm için besin kaynağı sağlamaktadır. Alınan besin fermente olabilen bir karbonhidratsa ortamın pH'sını değiştirir ve bazı bakterilerin sayısının artmasına neden olur. Diş biyofilm oluşumunun kontrolünde tükürük sıvısının da önemli rolü vardır. Tükürük sıvısı içerisinde bulunan proteinlerin mikroorganizmanın cinsine göre tutunmayı kolaylaştırabileceği ya da engelleyebileceği bildirilmektedir (Dosdoğru ve diğ., 2014).

Mine veya kök yüzeyi fark etmeksizin, ağız mikroflorasının çoğunlukla ilk kolonize olan mikroorganizmalarını *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus oralis* ve *Streptococcus mitis* oluşturmaktadır (Marsh ve Nyvad, 2003). Bu erken kolonizasyonlar, bu türlerin yer işgal etmesine ve daha sonraki diğer türlerle rekabette avantaj kazanmasına yardımcı olur (Dige ve diğ., 2009). Diğer önemli bakterilerden biri olan *Streptococcus mutans* neredeyse her bireyin ağız boşluğunda mevcut önemli karyojenik bir bakteridir (Balakrishnan ve diğ., 2000). *S. mutans* bakterisi çürüksüz ağız boşluklarında yüzde olarak çok düşükken, çürükten etkilenen ağız boşluklarında yüksektir. *S. mutans*, ilk kolonize olan mikroorganizmalardan *S. sanguinis* ile negatif birleşim gösterir. Sonuç olarak *S. mutans* ve *S. sanguinis* biyofilminde, eğer *S. mutans* ilk kolonileşirse, daha sonra kolonize edilen *S. sanguinis*'in büyümesi *S. mutans* tarafından engellenecektir. Tam tersi durumda da *S. mutans*'ın büyümesi *S. sanguinis* tarafından engellenecektir (Kreth ve diğ., 2005).

Fusobacterium nucleatum, *Treponema* spp., *Tannerella forsythensis*, *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* gibi bakteriler ise sekonder kolonize olanların temsilcileridir (Foster ve Kolenbrander, 2004). *F. nucleatum*, hem ilk hem de olgun diş biyofilminde birleşen mikroorganizmalar arasında koordinasyon sağlama özelliği nedeniyle diş biyofilmlerinde önemli bir rol oynayan bir mikroorganizmadır (Kolenbrander ve diğ., 2002). Bu özelliği ile diğer Gram negatif bakteri türleri arasındaki pıhtılaşma ve reseptör etkileşimlerini yönetir (Kolenbrander ve London, 1993). Sekonder kolonizasyonda diğer öncü önemli bakteri türü *Porphyromonas gingivalis*'tir. *P. gingivalis* sahip olduğu özel lipopolisakkarit sayesinde gingival fibroblastlara bağlanabilen anaerobik bir bakteridir. Ağız içerisinde sert dokudan ziyade yaygın olarak yumuşak gingival doku yüzeylerini veya sekonder kolonizer olarak diğer bakteri yüzeylerini kendine bağlama alanı olarak seçer (Wang ve Ohura, 2002).

Diş restoratif materyalleri üzerine yapışıp dental plak ve biyofilm oluşumuna öncülük eden bu bakteri türlerinin yüzeyde oluşum ve gelişiminin engellenmesi için mutlaka antibakteriyel bileşik ile yüzey kaplama teknolojileri kullanılmalıdır.

2.4. ANTİMİKROBİYAL MALZEMELER

Titanyum bazlı bir implantın başarısının belirlenmesinde bakteriyel etkileşim önemli rol oynar. Bu sebeple implantasyondan sonra üzerine yerleştiren dayanak yüzeyinin antibakteriyel performansı için çeşitli özellikler eklenerek titanyum modifikasyonu sağlanıp bakteri ve mikrobiyal sayısını azaltmak hedeflenmektedir (Heydenrijk ve diğ., 2002).

Son yıllarda, biyomalzemelere antibakteriyel maddeler eklenerek yüzeydeki bakteriyel yapışmayı azaltmak için araştırmalar yapılmaktadır. Diş malzemelerine bununla ilgili olarak % 5-30 oranında antimikrobiyal bileşiklerin eklenebileceği bildirilmiştir. Ancak kullanılan antimikrobiyal ajanın olması gerektiğinden fazla miktarda olması, biyouyumluluk ve mekanik dayanım gibi malzemedeki diğer kritik faktörlere zarar verebilmektedir. Malzeme yüzeyinde kullanılan antibakteriyel ajanın kullanım miktarı, malzemenin diğer özellikleri ile doğrudan ilişkilidir (W.Zhang ve diğ., 2008; Shirkhanzadeb ve diğ.,1995).

Antibakteriyel özellikli amalgamlar, altın ve gümüş bileşikleri gibi malzemelerden salınan iyonların ve cam iyonomer simanlardan salgılanan florür iyonlarının, malzeme yüzeylerinde adezyon oluşturan bakterilerin büyümesini ve hayatta kalmasını engellediği gösterilmiştir. Devamında malzemelerin mikrosertliklerinin azalması nedeni ile yüzey bozulmaları gözlenerek yüzeyinde bakteriyel adezyona maruz kalmış restoratif materyallerin yüzeylerindeki pürüzlülüklerinin de arttığı gözlenmektedir (Dezelic ve diğ., 2009; Pereira ve diğ., 2014; Fanoro ve Oluwafemi, 2020).

2.4.1. Dental Malzemeler Üzerine Uygulanan Antimikrobiyal Kaplama Çeşitleri

Bakterilerde DNA hasarına yol açma, reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşturulması, ATP sentezinin bloke edilmesi ve hücre solunumunu durdurarak bakterilerin zar veya hücre duvarının penetrasyonuna zarar verilerek bakteriyel adezyonun engellenmesi, bakteri yükünü azaltmak için uygulanan stratejilerden bazılarıdır (Chourifa ve diğ., 2019; Mas-Moruno ve diğ., 2019; Fanoro ve Oluwafemi, 2020). Yüzey kaplamalarına eklenen antibakteriyel özellik gösteren bazı

malzemelerle titanyum diş implantlarına bakterisidal özellikler kazandırılabilir ve böylelikle biyofilm oluşumu engellenebilir. Antimikrobiyal peptitler, yüzeye iyon implantasyonu, nano boyutta kaplama, antibiyotik kaplama, nitrit kaplama, klorheksidin ve silan kaplama antimikrobiyal etki için uygulanan bazı kaplama çeşitlerindedir.

2.4.2. Antimikrobiyal Peptitler (Amp)

Antimikrobiyal peptit uygulamalarında yaygın olarak kullanılan antibakteriyel malzemelere gümüş iyi bir alternatif olabilir. Gümüş bileşikleri hem antibakteriyel hem de osseointegrasyona sahip oldukları için tercih edilişirler. Bakterilere karşı geniş bir etki spektrumuna sahip olmaları, antibakteriyel direnç ve toksisite geliştirmek için daha düşük bir eğilim göstermeleri tercih edilmelerini sağlayan özelliklerindedir (Mas-Moruno ve diğ., 2019; Liu ve diğ., 2021). Antimikrobiyal peptidler (AMP), antimikrobiyal özelliklerinden dolayı titanyum dental implantlar üzerindeki biyofilm kolonizasyonuna karşı potansiyel bir çözümdür. Umut verici sonuçlarına rağmen, AMP'li biyoaktif kaplamalar karmaşık tasarımlar gerektirir ve üretimleri oldukça maliyetli olmaları önemli dezavantajlarındanır (Chouirfa ve diğ., 2019).

2.4.3. Yüzeye İyon-İmplantasyonu

Titanyum implantlardaki kaplamalara flor (F), bakır (Cu), çinko (Zn), klor (Cl), iyot (I), selenyum (Se) veya seryum (Ce) gibi elementlerden gelen iyonlar dahil edilebilir. Test edilen bu çeşitli iyonların da antimikrobiyal sağlamak için umut verici bir çözüm olduğu kanıtlanmıştır. Fakat titanyum dental implantların yüzey özelliklerini korumalarına rağmen uzun vadeli etkilere sahip değildirler (Chouirfa ve diğ., 2019).

2.4.4. Fotoaktifleştirilebilen Biyoaktif Titanyum

Titania veya titanyum dioksit (TiO₂), antimikrobiyal özellikli bir nanokompozit kaplamadır. Dayanak yüzeyine kaplandığında biyoyumluluğu korurken, güneş ışığı veya ultraviyole ışınlarla aktive olan hidroksil radikallerini üretebilir. Bu hidroksil radikalleri, bakteri hücrelerini ve zarlarını etkileyerek antibakteriyel etki sağlar (Chouirfa ve diğ., 2019; Kiran ve diğ., 2018). TiO₂ düşük maliyeti, kararlılığı, reaktivitesi, dayanıklılığı, biyoyumluluğu ve korozyon direnci gibi özellikleri bakımından ticari antimikrobiyal kaplamalar için mükemmel bir seçenektir. Ancak, fotoaktifleştirme etkinleştirilemediğinde antimikrobiyal etkinliği gerçekleştirilememiş olur (Kumaravel ve diğ., 2021).

2.4.5. Nanomalzemeler

Nanoparçacıklar, çapları 1- 100 nm arasında olan küçük parçacıklardır. Antibakteriyel özellik gösteren gümüş, altın gibi metaller ve magnezyum, çinko veya bakır gibi diğer nanoboyutta uygun kaplama teknikleri ile kaplamalara dahil edilebilir (Chouirfa ve diğ., 2019; Parnia ve diğ., 2017). Başta bu nano boyutta metalik malzemeler olmak üzere nanoparçacıkların bakterilere gösterdiği biyosidal mekanizmalar çeşitlidir. Bu özellik bakterilerin bu nanomalzemelere karşı uzun süre direnç geliştirmesini engeller. Nanoparçacıkların bazı çalışmalarda sitotoksiteleri bildirilmesi dezavantajlı yanlarıdır. Bu yüzden verimlilikleri tartışmalıdır (Fanoro ve Oluwafemi, 2020).

2.4.6. Antibiyotik Kaplama

Bakteriyosidal etki mekanizmasına sahip gentamisin, vankomisin, minosiklin antibiyotikleri ile kaplama, ucuz olmaları ve hedeflenen bakteriye karşı oldukça etkili olmaları ile avantaj sağlar. Ancak uzun vadede toksite göstermeleri ve bakteriyel direncin gelişmesi dezavantaj olarak gösterilebilir (Souza ve diğ., 2021; Esteves ve diğ., 2022).

2.4.7. Nitrit Kaplama

Nitrit kaplama (TiN) implant ve dayanak malzemelerinin yüzey özelliklerini iyileştirerek mükemmel kimyasal kararlılık sağlar. Böylelikle sıcaklık değişikliklerinde biyouyumluluklarını korurken yüksek korozyon direnci sağlar (Chouirfa ve diğ., 2019). yapılan çalışmalara göre ağız boşluğunda bakteriyel adezyona karşı olumsuz sonuçlarının mevcut olması dezavantajlarıdır (Esteves ve diğ., 2022).

2.4.8. Klorheksidin Kaplamalar

Klorheksidin mekanik debridman ile kullanıldığında peri-implantite karşı etkili bir tedavi geliştirir. Biyofilmi indirgemesi ile ilgili başarılı *in vitro* sonuçlar raporlanmıştır. Uygulanan titanyum yüzeyi tarafından emilimi ise dezavantajdır (Esteves ve diğ., 2022).

2.4.9. Silan Kaplama

Daha çok biyolojik bileşikleri titanyum yüzeyine bağlamak ve böylece implant cihazlarını biyolojik olarak aktif hale getirmek için silan kaplama stratejileri kullanılmaktadır. Silan, belirlenmiş bir süreç aracılığıyla “silanizasyon” olarak yaygın bir şekilde yüzey

modifikasyonlarını tetikleme için kullanılır. Bu tetikleme titanyum yüzeyine peptitler, polimerler ya da proteinler gibi çeşitli moleküllerin kovalent bağlarla bağlanmasına izin vererek modifikasyon sağlar (Chouirfa ve diğ., 2019; Buxadera-Palomero ve diğ., 2020).

Esas olarak kaplamalarda daha çok bir destek eleman olarak kullanılmasına rağmen, bazı silanların biyolojik aktivitesi farklı çalışmalarda gösterilmiştir. Buxadera-Palomero ve ark. (2020), hem osteoindüktif aktivite hem de antibakteriyel özellik sunan silan trietoksisisilpropil süksinik anhidrit (TESPSA) üzerinde çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada kaplanmamış titanyum diskleri ve TESPSA ile kaplanmış diskler kullanılarak *in vitro* olarak *Streptococcus sanguinis* ve *Lactobacillus* bakterileriyle tükürük kültürleri ve hatta bir gönüllüden toplanan diş plağı olgunlaştırılarak silanizasyon süreciyle beraber sitotoksosite ve antibakteriyel aktivite karşılaştırılmıştır. Buxadera-Palomero ve ark.'nın yürüttüğü çalışmanın sonuçlarına göre, TESPSA kaplanmış olan titanyum diskte 4 haftalık inkübasyondan sonra bile sitotoksosite belirtisi olmadığını ve bakteriyel yapışmada önemli bir azalma olduğu raporlanmıştır (Buxadera-Palomero ve diğ., 2020). Bu gibi çalışmalarda uzun süre güçlü antibakteriyel etkiyi ortaya koyması silan kaplı titanyum dental uygulamalar için büyük bir potansiyel sunmuştur (Esteves ve diğ., 2022).

Literatürde, antibakteriyel etkisi ve osteoindüktif özelliklerinin kombinasyonu ile kaplamalarda avantaj sağladığı bildirilen silan bileşiklerinin dental implant malzemelerinde kaplama olarak kullanılabilmesi için farklı yöntemlerle ve farklı biyofilm modelleri ile daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir. Bu nedenle, çalışmamızda titanyum dayanaklar üzerinde nano boyutta trimetoksisisilil kuat (SilQUAT) silan bileşimini kaplaması kullanılarak oral mikrofloradaki peri implantit hastalığına başlıca sebep olan *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguinis*, *Fusobacterium nucleatum* ve *Porphyromonas gingivalis* bakterilerinin oluşturduğu biyofilm modellerine karşı dayanaklar üzerinde antibakteriyel yüzey oluşturarak bakteriyel adezyonun önüne geçilmesi hedeflenmiştir ve bu amaçla *in vitro* çalışması ile antibakteriyel/antibiyofilm aktivitesinin, kaplama yapılmamış titanyum dayanaklarla kıyas edilerek değerlendirilmesi yapılmıştır.

3. MALZEME VE YÖNTEM

3.1. TEST SUŞLARI VE SUŞLARIN AKTİFLEŞTİRİLMESİ

Çalışmamızda Tablo 3.1’de gösterilen diş biyofilmlerinde önemli ilk kolonizerlerden *S. sanguinis* ve *S. mutans* ve ikincil kolonizer olarak önemli rol oynayan *F. nucleatum*, *P. gingivalis* bakterileri kullanılmıştır.

Tablo 3.1: Kullanılan test suşları ve suş kodları.

Kullanılan Test Suşları	Suş Kodu
<i>Streptococcus mutans</i>	ATCC 25175
<i>Streptococcus sanguinis</i>	ATCC 10556
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	ATCC 10953
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	ATCC 33277

Liyofilize *Streptococcus mutans* ve *Streptococcus sanguinis* suşları Brain Heart Infusion Broth (BHI; BD 237500) sıvı besiyerinde aerobik koşullarda, *Fusobacterium nucleatum* ve *Porphyromonas gingivalis* test suşları katkılı Tryptic Soy Broth sıvı besiyerinde anaerobik koşullarda 37°C’de 24-48 saat süre aktivite edilmiştir. Aktive edilen test suşları üretildikten sonra testlerde kullanılmak üzere sıvı besiyeri- gliserol karışımında vidalı küçük tüplerde -20 ve -86 °C’de saklanmıştır.

3.2. ETKİNLİĞİ TEST EDİLEN BİYOSİT VE HAZIRLANIŞI

Ti6AL4VELI derece 5 alaşımlı titanyum hammaddesinden üretilmiş dayanaklara SİLQUAT bileşiği uygulanmadan önce etkin dozun belirlenmesi için, bileşiğin 0.05-1000 mg/L aralığındaki farklı konsantrasyonları steril distile su ile süspanse edilerek hazırlanmıştır.

3.3. BİYOSİT ÇÖZELTİSİNİN MİKRODİLÜSYON YÖNTEMİ İLE TEST ORGANİZMALARINA KARŞI ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

SİLQUAT bileşiğinin, peri-implantitis etkeni bakterilere karşı *in vitro* koşullardaki etkin minimum inhibitör (üremeyi durdurucu) [MİK] ve minimum bakterisidal (öldürücü)

konsantrasyonları [MBK] mikrodilüsyon tekniği ile belirlenmiştir (Abedon, 2011; Huband ve diğ., 2015).

Farklı konsantrasyonlarda hazırlanan biyosit süspansiyonlarına, son konsantrasyonu 5×10^5 kob/ml olacak şekilde bakteri süspansiyonundan eşit hacimde eklenmiştir (Mc Farland, 1907). Deneyle pozitif kontrol (aktivitesi bilinen biyosit) ve negatif kontrol (bakteri süspansiyonu) örnekleri içeren deney tüpleri ile paralel yürütülmüştür. Hazırlanan deney tüpleri oksijen ihtiyaçlarına göre Şekil 3.1’te gösterildiği gibi aerobik veya anaerobik koşullarda 37°C ’de; 24-48 saat süresince inkübe edilmiştir (Şekil 3.1).

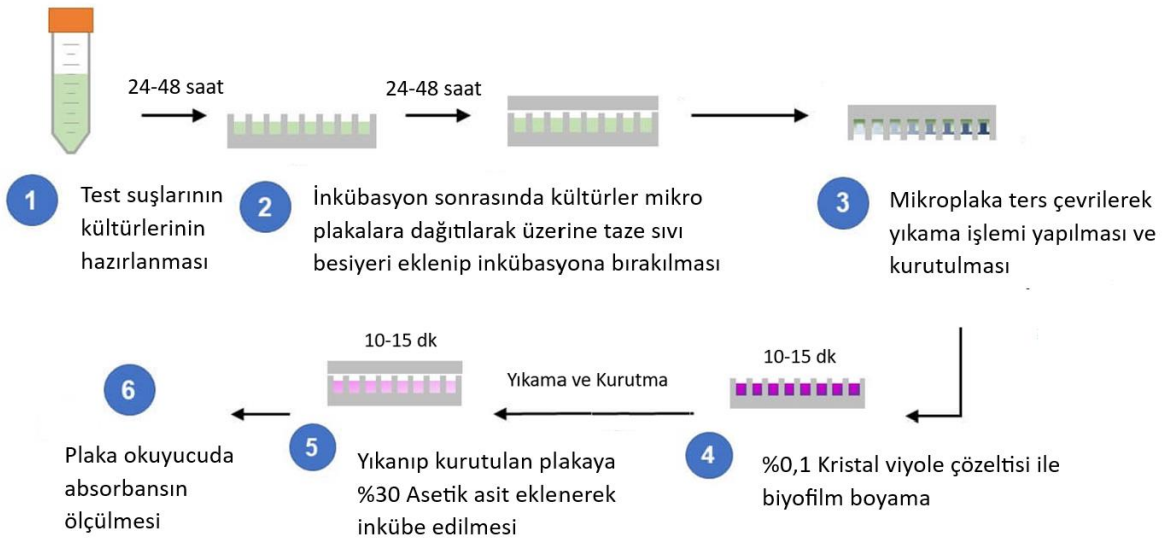


Şekil 3.1: Minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) tespiti için hazırlanan deney tüpleri a) Aerobik bakteriler (*Streptococcus mutans* ve *Streptococcus sanguinis* b) Anaerobik bakteriler, (*Fusobacterium nucleatum* ve *Porphyromonas gingivalis*) test tüpleri.]

İnkübasyon süresi sonunda deney tüplerinde bulanıklık olup olmadığı gözlenerek, bulanıklık olmayan en düşük konsantrasyon MİK (minimum inhibitör konsantrasyon) değeri olarak belirlenmiştir. Bulanıklık görülmeyen tüplerden, pozitif ve negatif kontrol uygun katı besiyerlerine 10 µl damlatma ekim yapılmıştır. Ekim yapılmış Petri kapları bakterinin oksijen ihtiyacına uygun koşullarda 37°C ’de 24-48 saat boyunca inkübasyona bırakılmış, süre sonunda üreme görülmeyen en düşük konsantrasyon MBK (minimum bakterisidal konsantrasyon) değeri olarak belirlenmiştir (Jalali ve diğ., 2016).

3.4. AEROBİK VE ANAEROBİK KOŞULLARDA BİYOFİLM ÜRETİMİ VE BİYOFİLMİN KANTİTATİF TAYİNİ

Çalışmamızda peri-implantitis etkeni temsilci bakterilerden *Streptococcus mutans* ve *Streptococcus sanguinis* suşları aerop, *Fusobacterium nucleatum* ve *Porphyromonas gingivalis* suşları anaerobik koşullarda sıvı besiyeri ve yapay tükürük sıvısında biyofilm halinde üretilmiştir. Bu amaçla, üretilmiş kültürlerden alınan 100 µL bakteri süspansiyonu ve 100 µL taze besiyeri 96 kuyucuklu mikropalaklara alınarak 120 saat 37°C'de inkübe edilmiştir. İnkübasyondan sonra, mikropalaka ters çevrilip yıkama işlemi yapılarak kuyucuğa tutunmayan planktonik haldeki hücreler uzaklaştırılmıştır. Mikropalakanın her kuyucuğuna % 0.1'lik kristal viyole çözeltisinden 125 µL eklenerek oda sıcaklığında 10-15 dakika inkübe edilmiştir. Yıkama işleminin ardından kurutulmuş mikropalakanın her kuyucuğuna 125 µL %30 asetik asit eklenip oda sıcaklığında 10-15 dakika inkübe edilmiştir. Çözünen kristal viyole boyası 550 nm dalga boyunda kör olarak kullanılan % 30 asetik asite karşı, standart plaka okuyucuda absorbansı ölçülmüştür.



Şekil 3.2: Şematikte biyofilm üretimi ve tayin yöntemi gösterimi.]

3.5. TİTANYUM ALAŞIM DAYANAKLARA UYGULANACAK SİLQUAT BİLEŞİĞİNİN TEST ORGANİZMALARINA KARŞI MİNİMUM BİYOFİLM ERADİKASYON KONSANTRASYONUNUN BELİRLENMESİ

Minimum biyofilm eradikasyon konsantrasyonu ASTM E2799–12 (MBEC testi kullanılarak 4 farklı test bakteri suşunun biyofilmine karşı antibakteriyel etkinliğinin test edilmesi için standart test yöntemi) modifiye edilerek uygulanmıştır. Bu amaçla test suşları çivili biyofilm mikroplaklarında sıvı besiyeri ve tükürük sıvısında 120 saatlik biyofilm halinde üretilmiştir. SİLQUAT bileşiğinin test organizmalarına karşı elde edilen MİK ve MBK üst dozları baz alınarak, biyofilm halindeki suşlar biyositin farklı konsantrasyonlarına 24 saat maruz bırakılmıştır. Temas süresi sonunda nötralize edilen biyofilm örneklerinden seri dilüsyon yapıp uygun besiyerine ekilmiş 37°C’de 24-48 saat boyunca inkübasyona bırakılıp, inkübasyon süresi sonunda koloniler sayılmıştır. Farklı dozlarda silan bileşikli antimikrobiyal ajana maruz bırakılmış biyofilm örneklerinin kontrole göre log10 düşüşü hesaplanmıştır.

Deneyle pozitif kontrol aktivitesi bilinen biyosit) ve negatif kontrol (bakteri süspansiyonu) örnekleri içeren deney tüpleri ile paralel yürütülmüştür. İnkübasyon süresi sonunda üreme görülmeyen en düşük konsantrasyon MBEC (minimum biyofilm öldürücü konsantrasyon) değeri olarak belirlenmiştir (Coraça-Hubér ve diğ., 2012).

3.6. DAYANAK PARÇALARININ HAZIRLANMASI

Titanyum (Ti) [TiAL4VELI alaşımlı titanyum GRADE 5] dayanak parçaları ticari implant dayanağı üreten firmadan temin edilmiştir. Şekil 3.3, Şekil 3.4 ve Şekil 3.5’te görüldüğü gibi düşük pürüzlülük elde etmek için üretim firmasında uygulanan taşlama (Şekil 3.3), parlatma (Şekil 3.4) gibi yüzey işlemlerine tabi tutulan dayanaklar, son olarak Elmasonic markalı ultrasonik banyoda (Şekil 3.5) 30 dk steril distile su ile ultrasonik olarak temizlenip, % 70’lik alkole daldırılmış ve kurutmanın ardından silan bileşiği sol-gel işlemi ile yüzeyleri kaplanmıştır.



a.



b.

Şekil 3.3: Yüzey taşlama cihazı. a) makinanın dış görünümü b) piramit taşlar.]



a.



b.

Şekil 3.4: Yüzey parlatma cihazı. a) Makinanın dış görünümü b) Manyetik iğne.]

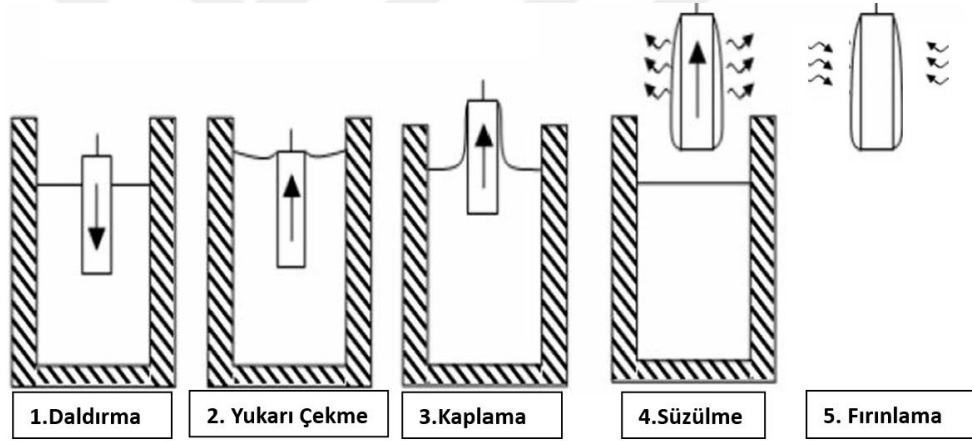


Şekil 3.5: Ultrasonik Yıkama Cihazı]

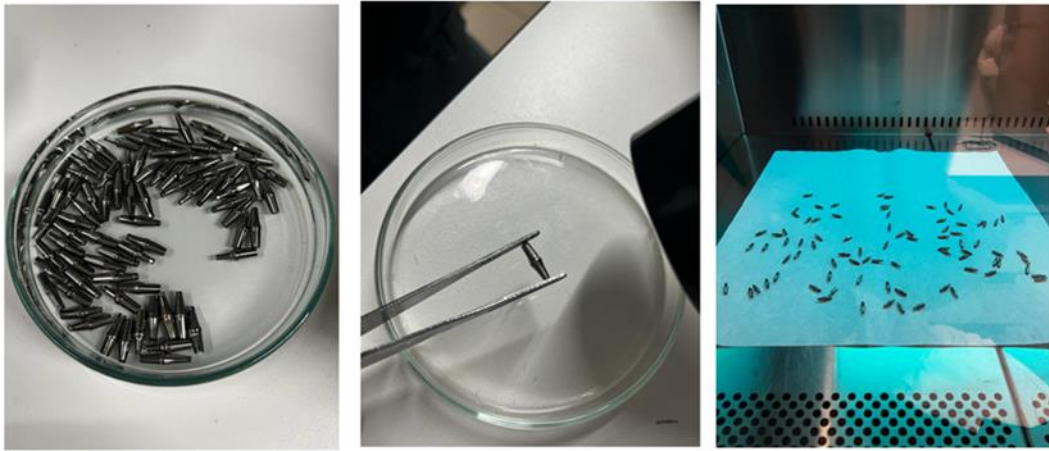
3.6.1. Sol-Gel Metodu

Sol-gel yöntemi, inorganik ve organik bileşenlerin bir çözelti içinde sol halde karıştırılması ve ardından jel oluşturulması yoluyla ince filmler elde etmek için kullanılan kimyasal bir işlemdir. Titanyum gibi biyomalzemelerin yüzey özelliklerini geliştirilmesi amacıyla ince film hazırlama yöntemlerinden birisi olan sol-jel yöntemi Şekil 3.6'de görüldüğü gibi daldırma, döndürme, püskürtme, elektroforez, termoforez, karışık ve yerleştirme kaplama yöntemleri olarak uygulanabilir (Şekil 3.6) (Brinker ve diğ., 1990; Özler ve diğ., 2007).

Çalışmamızda daldırma yöntemi ile kaplama yapılmıştır. Dayanaklar, daldırma aşamasında sabit bir hızla hazırlanan silan bileşikli çözeltinin içine daldırılmış ve yukarı çekme aşamasında aynı hızla beklenmeden yukarı çekilmiştir. Fazla çözeltinin süzülmesini kısa süre bekledikten sonra üzerine yüksek sıcaklık uygulanarak çözelti ince film halinde kaplanmıştır.



Şekil 3.6: Sol gel metodunda daldırma yöntemi işlem aşamaları (Özler ve diğ., 2007).



Şekil 3.7: Dayanakların daldırma tekniği ile sol gel metodu kullanılarak kaplanmasına ait fotoğraflar a) Çözelti içerisinde dayanakların daldırılması, b) dayanakların kurutulması, c) dayanakların ultraviyole ışık ile steril edilmesi.]

Kaplama işlemi için sırasıyla Şekil 3.7' de görüldüğü gibi dayanaklar, MBEK değerine göre belirlenen SİLQUAT bileşiği konsantrasyonuna daldırılmış, 15 dakika süresince bekletilmiştir. Ardından dayanaklar steril pens ile tutularak fazla çözeltinin süzülmesi beklenmiş, dayanak yüzeyine yüksek sıcaklık uygulanarak kaplama sertleştirilerek süreç tamamlanmıştır (Şekil 3.7). Kaplama yapılmış malzemenin antibakteriyel ve antibiyofilm deneylerinde kullanımı öncesi, dayanakların her yüzüne 15 dakika steril kabin içerisinde ultraviyole ışık uygulanarak steril edilmiş ve kullanıma kadar steril Petri kabında saklanmıştır.

3.7. SİLQUAT BİLEŞİĞİ İLE KAPLI DAYANAKLARIN ANTİBAKTERİYEL AKTİVİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

SİLQUAT bileşiği ile yapılan kaplamanın antibakteriyel aktivitesinin değerlendirilmesi için ISO 22196 (Measurement of Antibacterial Activity on Plastics and other Non-Porous Surfaces: Plastikler ve diğer Gözeneksiz Yüzeylerin Antibakteriyel Aktivitesinin Ölçümü) testi modifiye edilerek kullanılmıştır. Bu amaçla, 12 kuyucuklu düz tabanlı kültür plakasında üç tekrarlı olarak silan kaplama yapılmış ve yapılmamış dayanaklar üzerine sıvı besiyerinde 24 saat üretilmiş taze bakteri kültüründen 10 µl konulup, steril streç filmle kaplanıp 37°C'de 24, 48 ve 72 saat bekletilmiştir. Süre sonunda nötralize edici besiyerine alınan dayanaklar, 1 dakika süresince vortekslenip homojenize edildikten sonra sulandırma yapılmamış ve 1:10, 1:100 oranlarında seri sulandırma örneklerden 100 µl alınarak uygun besiyerine ekim yapılmıştır. Ekim yapılmış Petri kapları kullanılan test organizmasına uygun oksijen koşullarında 37°C'de 24-48 saat boyunca inkübasyona bırakılıp, inkübasyon süresi sonunda koloniler sayılmıştır.

ISO 22196 standardına göre aşağıdaki formül kullanılarak R (ortalama Log düşüş) değeri ve % ölüm değeri hesaplanmıştır:

$$R = (U_t - U_0) - (A_t - U_0) = U_t - A_t$$

R: Antibakteriyel aktivite

U_t: 24/48/72 saatlik ayrı ayrı temas süreleri sonunda kontrol parçalarından elde edilen kültüre edilebilir canlı hücrelerin (kob/ml) sayısının logaritması

A_t: 24/48/72 saatlik ayrı ayrı temas süreleri sonunda test parçalarından elde kültüre edilebilir canlı hücrelerin (kob/ml) sayısının logaritması

ISO 22196 standardına göre 2 ve üzeri R değeri “antimikrobiyal” kabul edilmiştir.

% Ölüm değeri: $100(C-A)/C$ formülü kullanılarak hesaplanmıştır.

(R= % düşüş;

A: Antibakteriyel dayanak örneklerinden belli temas süreleri sonunda (bu testte 24., 48. Ve 72. saat) elde edilen koloni sayısı,

C: Antibakteriyel uygulama yapılmamış örneklerden 0. saatte elde edilen koloni sayısı).

3.8. SİLQUAT BİLEŞİĞİ İLE KAPLI DAYANAKLARIN ANTİBİYOFİLM AKTİVİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

SİLQUAT bileşiği ile kaplama yapılmış dayanakların antibiyofilm etkinliğinin değerlendirilmesi için 12 kuyucuklu düz tabanlı hücre plaklarında test organizmalarının silan ile kaplama yapılmış ve yapılmamış dayanak örnekleri ile ayrı kuyularda biyofilm oluşturması sağlanmıştır. Bunun için test organizmaları kendi oksijen ihtiyaçlarına uygun koşullarında 37°C de 120 saat inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon süresi sonunda yüzeyinde biyofilm oluşmuş dayanaklar steril çeşme suyuna daldırılıp çıkarılarak biyofilm fazında olmayan hücrelerin uzaklaştırılması sağlanmıştır. Ardından dayanaklar 10 ml steril fosfat tamponu içeren santrifüj tüplerine alınıp 1 dakika süresince vortekslenip homojenize edildikten sonra 1:10, 1:100, 1:1000 oranında seri sulandırma yapılmış süspansiyonlardan ve direkt olarak test organizmasına uygun besiyerine ekim yapılmıştır. Ekim yapılmış Petri kapları 37 °C’de 24-48 saat boyunca inkübasyona bırakılıp, inkübasyon süresi sonunda koloniler sayılmıştır. Deneyle üç tekrarlı olarak yürütülmüştür.

3.9. PÜRÜZLÜLÜK TESTİ

Bakteriyel adezyon ve plak birikiminde etkili olan malzemenin yüzey pürüzlülüğü bakteriyel adezyonu etkileyen önemli bir parametredir (Zeytun, 1990). Çalışmamızda yüzey pürüzlülük ölçümü için Şekil 3.8’de görülen Accretech markalı yüzey profilometre (Şekil 3.8) cihazı kullanılmıştır. Yüzey pürüzlülüğü ölçümü için üç adet kaplamasız dayanak, üç adet silan kaplamalı dayanak, üç adet biyofilme maruz kalmış silan kaplamalı dayanak, üç adet biyofilme maruz kalmış kaplamasız dayanak test örneği olarak seçilmiştir.

Her bir örnek dayanak yüzeyinde beş ayrı bölgeden ölçüm yapılarak ortalama pürüzlülük (Ra) değerleri ve ortalama pürüzlülük derinliği (Rz) değerleri mikrometre cinsinden elde edilmiştir. Ölçüm sırasında yüzeyin bölünerek verilerin elde edildiği en küçük değer olması için, cutt off

değeri olarak 0.25 mm seçilmiştir. Pürüzlülük ölçümlerinin birbirine paralel doğrultuda ve eşit aralıklarla vertikal olarak yapılmasına dikkat edilmiştir. Ölçüm uzunluğu 1.25 mm, prob hızı 0.5 mm/s olarak ölçümler gerçekleştirilmiştir. Her üç ölçüm sonrası cihazın kalibrasyonu kontrol edilmiştir.



şekil 3.8: Pürüzlülük ölçümü yapılan cihaz.

3.10. DENEYLERDE KULLANILAN BESİYERLERİ VE KİMYASALLAR

3.10.1. Tryptic Soy Agar

Agar	15.0 g/L
Kazein pepton (pankreatik)	15.0 g/L
Sodyum klorid	5.0 g/L
Soya pepton (papainik)	5.0 g/L
Distile su	1000 ml

3.10.2. Tryptic Soy Broth

Pankreatik olarak sindirilmiş kazein	17.0 g/L
Enzimatik olarak sindirilmiş soya fasulye (papain sindirimi)	3.0 g
Sodyum klorid	5.0 g
Dipotasyum hidrojen fosfat	2.5 g
Glukoz	2.5 g

Distile su	1000 ml
------------	---------

3.10.3. Brain Heart Infusion Agar

Agar	15.0 g/L
Buzağı beyinlerinden infüzyon	200 g
Sığır kalplerinden infüzyon	250 g
Proteoz Pepton	10.0 g
Dekstroz	2.0 g
Sodyum Klorür	5.0 g
Disodyum Fosfat	2.5 g
Distile su	1000 ml

3.10.4. Brain Heart Infusion Broth

Buzağı beyinlerinden infüzyon	200 g
Sığır kalplerinden infüzyon	250 g
Proteoz Pepton	10.0 g
Dekstroz	2.0 g
Sodyum Klorür	5.0 g
Disodyum Fosfat	2.5 g
Distile su	1000 ml

3.10.5. *Porphyromonas gingivalis* suğu için katkılı Tryptic Soy Agar

Agar	15.0 g/L
Tryptic Soy Broth	30.0 g
Maya Özü	5.0 g
L-sistein hidroklorür	0.5 g
Hemin Stok	1.0 mL
Vitamin K3 Stok(5 mg/ml)	0.2 mL
Distile Su	1000 mL

3.10.6. *Porphyromonas gingivalis* suğu için katkılı Tryptic Soy Broth

Tryptic Soy Broth	30.0 g
-------------------	--------

Maya Özü	5.0 g
L-sistein hidroklorür	0.5 g
Hemin Stok	1.0 mL
Vitamin K3 Stok	(5 mg/ml) 0.2 mL
Distile Su	1000 mL

3.10.6.1. *Porphyromonas gingivalis* suşu için Hemin Stok

Hemin	0.5 g
Dipotasyum Fosfat	1.74 g
Distile su	100 mL

Malzemeler vortekslenip steril filtreden geçirilerek steril bir koyu renkli bir şişeye geçirilmiştir. Stok malzemenin ömrü 30 gündür.

3.10.6.2. *Porphyromonas gingivalis* suşu için K3 Stok

Vitamin K3	0.05 ml
95% Ethanol	30.0 ml

Malzemeler vortekslenip steril filtreden geçirilerek steril bir koyu renkli bir şişeye geçirilmiştir. Stok malzemenin ömrü 30 gündür.

3.10.7. *Fusobacterium nucleatum* suşu için katkı Tryptic Soy Agar

Agar	15.0 g/L
Tryptic Soy Broth	30.0 g
Hemin Çözelti	10.0 ml
K3 Vitamin Çözelti	0.2 ml

3.10.8. *Fusobacterium nucleatum* suşu için katkı Tryptic Soy Broth

Tryptic Soy Broth	30.0 g
Hemin Çözelti	10.0 ml
K3 Vitamin Çözelti	0.2 ml

3.10.8.1. *Fusobacterium nucleatum* suşu için Hemin Stok

Hemin	50.0 mg
1N Sodyum hidroksit	1.0 ml
Distile Su	100.0 ml

Malzemeler vortekslenip steril filtreden geçirilerek steril bir koyu renkli bir şişeye geçirilmiştir. Stok malzemenin ömrü 30 gündür.

3.10.8.2. *Fusobacterium nucleatum* suşu için K3 Stok

Vitamin K3	0.15 ml
95% Ethanol	30.0 ml

Malzemeler vortekslenip steril filtreden geçirilerek steril bir koyu renkli bir şişeye geçirilmiştir. Stok malzemenin ömrü 30 gündür.

3.10.9. Sentetik Tükürük Sıvısı

NaCl	12.800 mg
CaCl ₂	166.49 mg
MgCl ₂ (6H ₂ O)	125 mg
KCl	94.74 mg
CH ₃ COOH	1507.50 mg
K ₃ PO ₄ (3H ₂ O)	386 mg
H ₃ PO ₄ (% 85'lik)	0.05 ml

Tüm eklenen maddeler steril distile suda çözülüp berraklık sağlandıktan sonra çözeltinin pH'sı 6,5-7 olacak şekilde ayarlandıktan sonra toplam hacmi 1 litreye tamamlanmıştır. Daha sonra şırınga ucu filtreden geçirilerek steril edilmiştir.]

4. BULGULAR

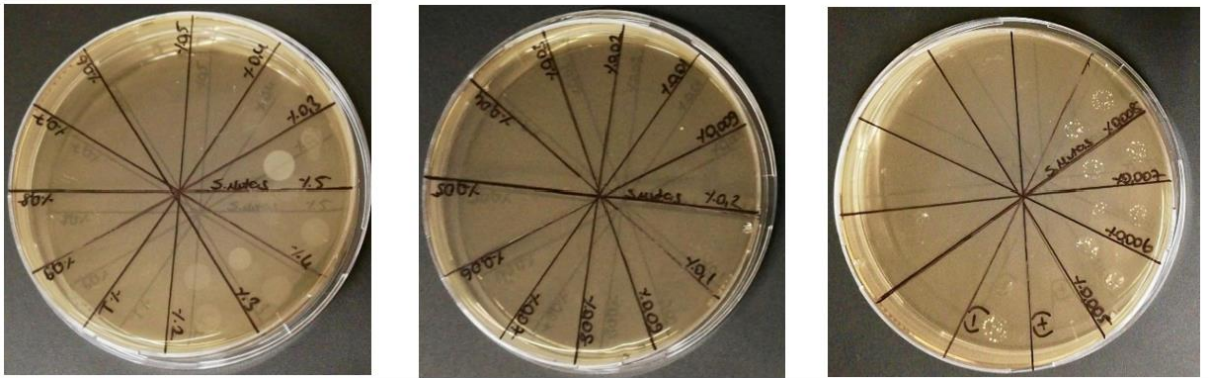
4.1. SİLQUAT BİLEŞİĞİNİN MİKRODİLÜSYON YÖNTEMİ İLE TEST ORGANİZMALARINA KARŞI ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmamızda SİLQUAT bileşiğinin 0.05-1000 mg/L aralığındaki konsantrasyonlarının peri-implantitis etkeni temsilci bakterilere karşı *in vitro* koşullardaki etkinliği değerlendirilmiştir. Biyosidal etkinliğin değerlendirilmesinde ilk basamak olarak bileşiğin test bakterileri için MİK ve MBK değerleri Tablo 4.1’de gösterilmiştir. Şekil 4.1, Şekil 4.2, Şekil 4.3 ve Şekil 4.4’te sırasıyla *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguinis*, *Fusobacterium nucleatum* ve *Porphyromonas gingivalis* test suşlarına ait MBK tespiti temsilci fotoğrafları yer almaktadır.

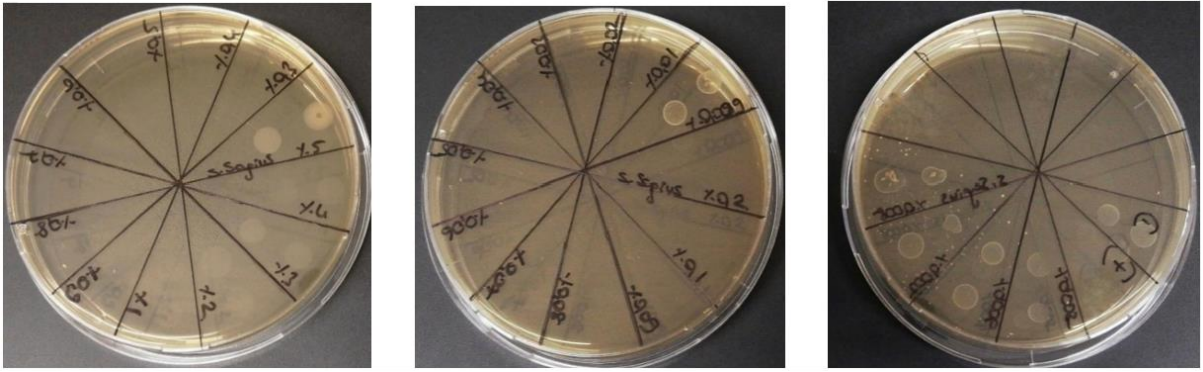
Tablo 4.1: Mikrodilüsyon yöntemine göre biyosit dozlarına karşı test suşlarının MİK ve MBK sonuçları.

Test Suşları	MİK (mg/L)	MBK (mg/L)
<i>Streptococcus mutans</i>	100	100
<i>Streptococcus sanguinis</i>	100	100
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	200	200
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	200	200

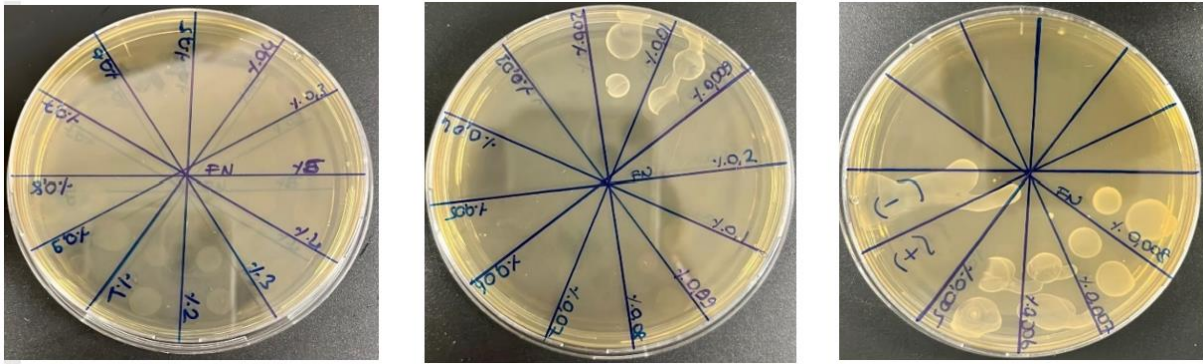
SİLQUAT bileşiğinin MİK/MBK değerleri aerobik test organizmaları olan *S. mutans* ve *S. sanguinis* için 100 mg/L; anaerobik test organizmaları olan *P. gingivalis* ve *F. nucleatum* için 200 mg/L olarak belirlenmiştir.



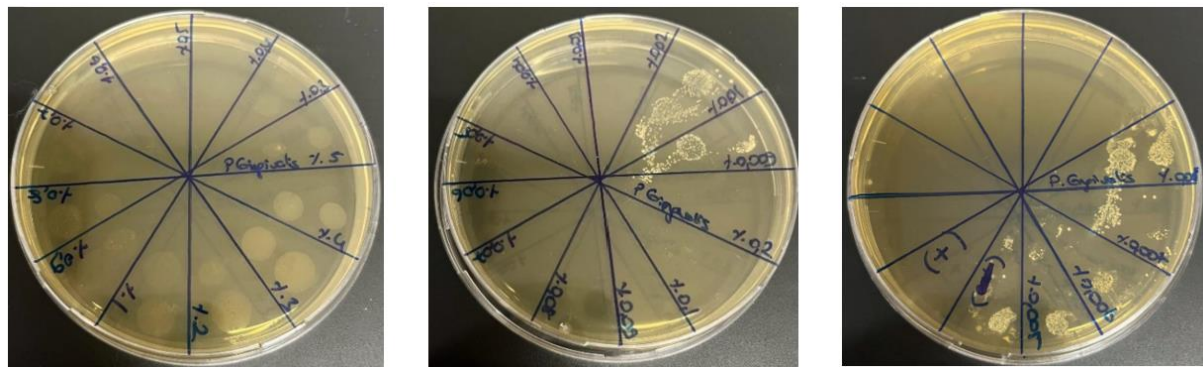
Şekil 4.1: *Streptococcus mutans* suşunun SİLQUAT bileşiğinin dozlarına karşı minimum bakterisidal aktivitesini gösteren temsilci fotoğraf.



Şekil 4.2: *Streptococcus sanguinis* suşunun SİLQUAT bileşiminin dozlarına karşı minimum bakterisidal aktivitesini gösteren temsilci fotoğraf.



Şekil 4.3: *Fusobacterium nucleatum* suşunun SİLQUAT bileşiminin dozlarına karşı minimum bakterisidal aktivitesini gösteren temsilci fotoğraf.

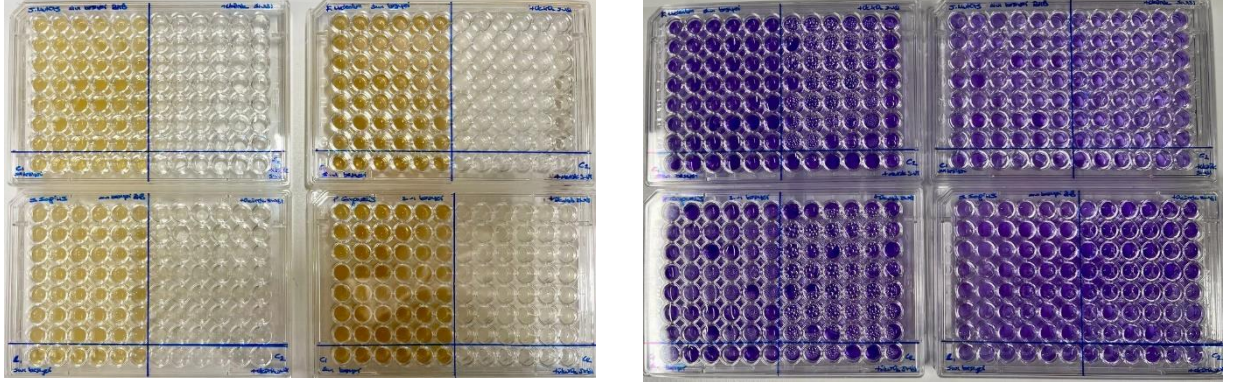


Şekil 4.4: *Porphyromonas gingivalis* suşunun SİLQUAT bileşiminin dozlarına karşı minimum bakterisidal aktivitesini gösteren temsilci fotoğraf.

4.2. AEROBİK VE ANAEROBİK KOŞULLARDA BİYOFİLM ÜRETİMİ VE BİYOFİLMİN KANTİTATİF TAYİNİ

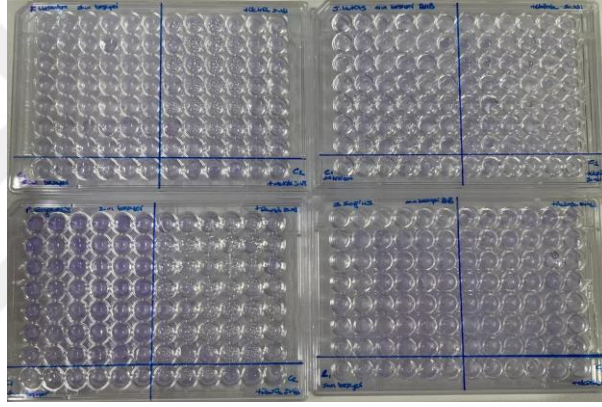
Şekil 4. 5'te gösterildiği gibi *S. mutans* ve *S. sanguinis* test suşlarının aerop, *F. nucleatum* ve *P. gingivalis* test suşlarının anaerobik koşullarda sıvı besiyeri ve yapay tükürük sıvısında

üretmiş biyofilmleri (Şekil 4.5, a), Şekil 4.5, b) ve Şekil 4.5, c)'de gösterildiği gibi kristal viyole boyası ile boyanarak değerlendirilmiştir.



a.

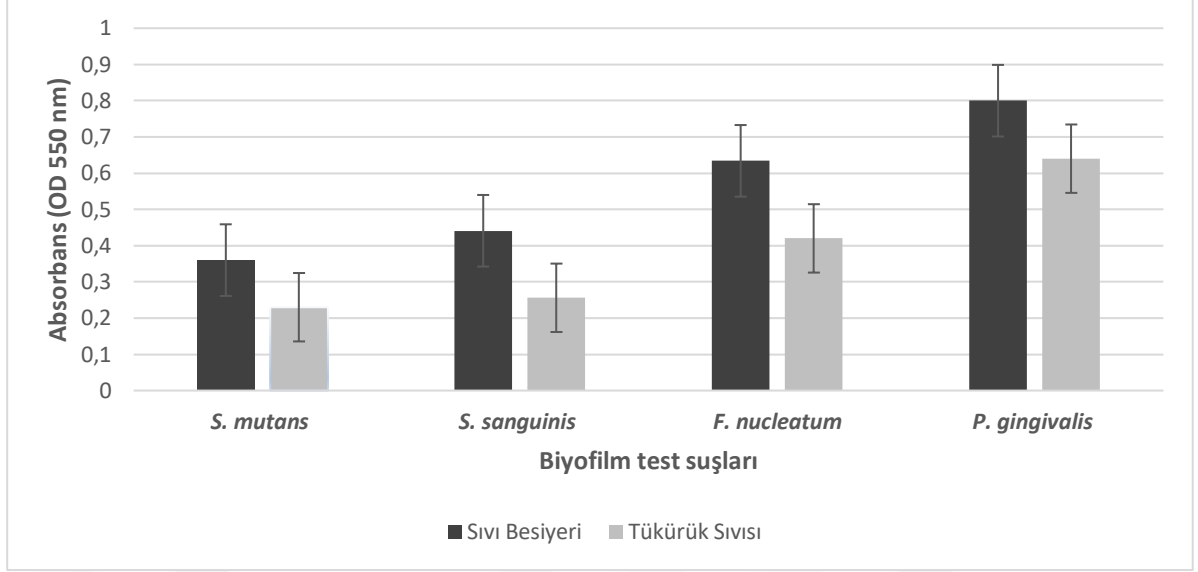
b.



c.

Şekil 4.5: Test suşlarının biyofilm halinde üretilmeleri ve kantitatif tayin için kristal viyole ile boyanmalarını gösteren temsilci fotoğraf. a) boyama öncesi biyofilm üretimi b) kristal viyole boyası ile boyanmış biyofilm örnekleri c) Asetik asit ilavesi ile kristal viyole boyası çözüldürülmüş biyofilm örnekleri.

Oluşturulmuş biyofilmlerin 550 nm dalga boyunda asetik asit körüne karşı elde edilen absorbans değerleri Şekil 4.6'de verilmiştir (Şekil 4.6).



Şekil 4.5: Kristal viyole yöntemi ile kontrol grubuna karşılık biyofilm ortalama absorbans sonuçları.

Test suşlarının biyofilm ortalama absorbans sonuçlarına göre 120 saatlik biyofilm sonuçlarına göre en yüksek biyofilm üretimini sıvı besiyerindeki *P. gingivalis* bakterisi 0,80 absorbans değeri ile göstermiştir (Şekil 4.6).

4.3. TİTANYUM ALAŞIM DAYANAKLARA UYGULANACAK SİLQUAT BİLEŞİĞİ İLE TEST ORGANİZMALARINA KARŞI MİNİMUM BİYOFİLM ERADİKASYON KONSANTRASYONUNUN BELİRLENMESİ

SİLQUAT bileşiğinin peri-implantitis etkeni bakterilere karşı minimum biyofilm eradikasyon konsantrasyonu ASTM E2799–12 testi modifiye edilerek belirlenmiştir.

SİLQUAT bileşiğinin, peri-implantitis etkeni bakterilerin biyofilmlerine karşı minimum biyofilm eradikasyon konsantrasyonu ASTM E2799–12 testi modifiye edilerek denenen test organizmaları için belirlenen minimum biyofilm eradikasyon konsantrasyonları (MBEK) Tablo 4.2’de gösterilmiştir (Tablo 4.2).

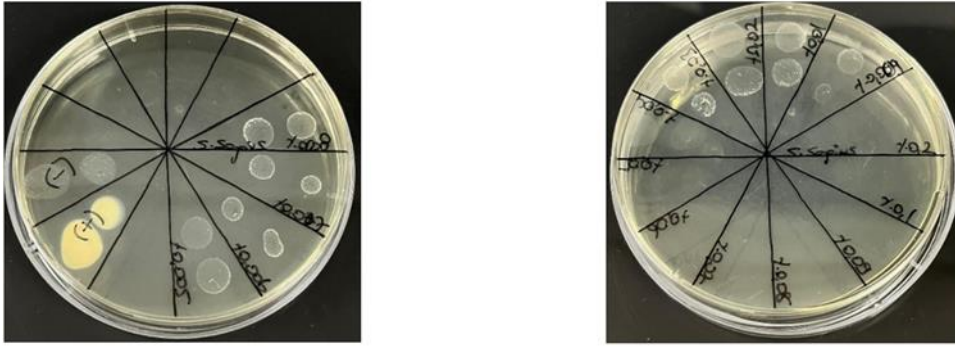
Tablo 4.2: Modifiye edilmiş ASTM E2799–12 testine göre test organizmaları için belirlenen minimum biyofilm eradikasyon konsantrasyonları.

Test Suşları	MBEC (mg/L)
<i>Streptococcus mutans</i>	600
<i>Streptococcus sanguinis</i>	500
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	700
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	800

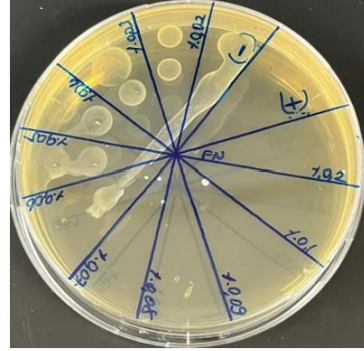
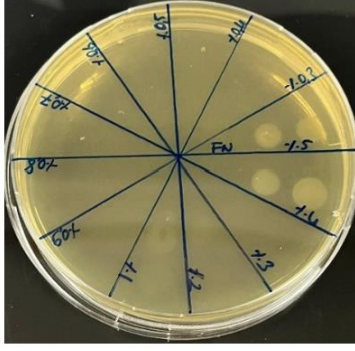
Şekil 4.7, Şekil 4.8, Şekil 4.9 ve Şekil 4.10’da sırasıyla *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguinis*, *Fusobacterium nucleatum* ve *Porphyromonas gingivalis* test suşlarına ait MBEK tespiti temsilci fotoğrafları yer almaktadır. Damlatma ekimde inkübasyon sonundaki elde edilen bulgulara göre Tablo 4.2’ de görüldüğü gibi biyofilm halindeki test organizmaları arasında *Porphyromonas gingivalis* 800 mg/L MBEK değeri ile en direçli bakteri olarak belirlenmiştir. Diğer yandan MİK ve MBK değerlerinin elde edildiği süspansiyon haline kıyasla da test bakterilerinin biyofilm halinde iken en az 4 en fazla 6 kat daha dirençli olduğunu belirlenmiştir.



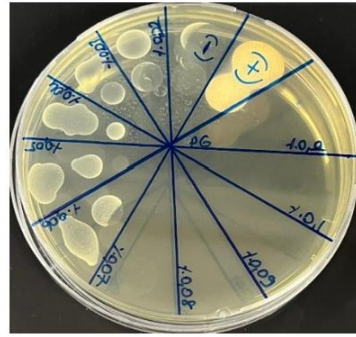
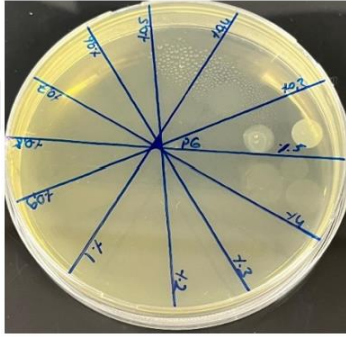
Şekil 4.6: Biyofilm halinde *Streptococcus mutans* suşunun SİLQUAT bileşiği dozlarına karşı minimum biyofilm öldürücü aktivitesini gösteren temsilci fotoğraf.



Şekil 4.7: Biyofilm halinde *Streptococcus sanguinis* suşunun SİLQUAT bileşiği dozlarına karşı minimum biyofilm öldürücü aktivitesini gösteren temsilci fotoğraf.



Şekil 4.9: Biyofilm halinde *Fusobacterium nucleatum* suşunun SİLQUAT bileşiği karşı minimum biyofilm öldürücü aktivitesini gösteren temsilci fotoğraf.



Şekil 4.10: Biyofilm halinde *Porphyromonas gingivalis* suşunun SİLQUAT bileşiği karşı minimum biyofilm öldürücü aktivitesini gösteren temsilci fotoğraf.

SİLQUAT bileşiğininin 100- 800 mg/L'lik arasında hazırlanmış farklı dozları ile sıvı besiyerlerindeki aerop bakteriler için 600 mg/L'lik ve 500 mg/L'lik dozlarda en yüksek > 5,30 ve > 5,80 log düşüşü sağlanırken, anerop bakteriler 700 mg/L'lik ve 800 mg/L'lik dozlarda en yüksek > 6,80 ve > 6,90 log düşüşü sağladığı belirlenmiştir.

Tablo 4.3: Farklı dozlarda SİLQUAT bileşikli antimikrobiyal ajana maruz bırakılmış sıvı besiyerinde üretilmiş biyofilm örneklerinin sayılarındaki ortalama log₁₀ düşüşü.

	Konsantrasyon(mg/L)								
	Kontrol	100	200	300	400	500	600	700	800
<i>S. mutans</i>	5,39	3,09	3,31	3,43	4,03	4,79	> 5,30	> 5,30	> 5,30
<i>S. sanguinis</i>	5,84	3,47	3,73	3,86	4,15	> 5,80	> 5,80	> 5,80	> 5,80
<i>F. nucleatum</i>	6,88	-*	3,59	3,71	3,95	4,81	5,63	> 6,80	> 6,80
<i>P. gingivalis</i>	6,98	-*	3,72	4,00	4,29	4,80	5,16	6,68	> 6,90

*Anaerobik bakteriler için MİK değeri olan 200 mg/L üzerindeki konsantrasyonlar çalışılmıştır.

Sentetik tükürük sıvısındaki aerop bakteriler için ise 600 mg/L'lik ve 500 mg/L'lik dozlarda en yüksek > 4,80 ve > 4,70 log düşüşü sağlanırken, anerop bakteriler 700 mg/L'lik ve 800 mg/L'lik dozlarda en yüksek > 5,80 ve > 6,90 log düşüşü sağladığı belirlenmiştir.

Tablo 4.4: Farklı dozlarda SİLQUAT bileşikli antimikrobiyal ajana maruz bırakılmış sentetik tükürük sıvısında üretilmiş biyofilm örneklerinin sayılarındaki ortalama \log_{10} düşüşü.

	Konsantrasyon(mg/L)								
	Kontrol	100	200	300	400	500	600	700	800
<i>S. mutans</i>	4,87	3,34	3,55	3,67	4,22	4,59	> 4,80	> 4,80	> 4,80
<i>S. sanguinis</i>	4,77	3,67	3,83	3,98	4,28	> 4,70	> 4,70	> 4,70	> 4,70
<i>F. nucleatum</i>	5,85	-*	3,91	3,99	4,36	4,71	5,38	> 5,80	> 5,80
<i>P. gingivalis</i>	5,94	-*	4,02	4,28	4,84	5,89	6,16	6,74	> 6,90

*Anaerobik bakteriler için MİK değeri olan 200 mg/L üzerindeki konsantrasyonlar çalışılmıştır.

Tablo 4.3 ve 4.4'te kontrol grubu kıyaslamaları sonucu daha fazla biyofilm üretimine sebep olması ve $> 0,5$ log fark oluşması nedeniyle çalışmamızın diğer biyofilm çalışmalarında sıvı besiyerinde biyofilm üretilmiştir.

4.4. DAYANAK PARÇALARININ HAZIRLANMASI

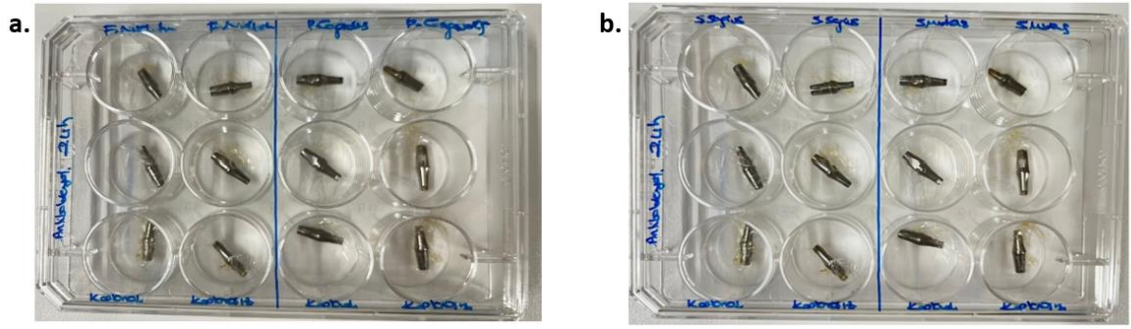
Titanyum (Ti) [TiAL4VELI alaşımlı titanyum GRADE 5] dayanak parçaları ticari implant dayanağı üreten firmadan temin edilen dayanaklar, yüzey işlemlerinin ardından SİLQUAT bileşiği sol-gel işlemi ile yüzeyleri kaplanmıştır.

4.4.1. SOL-GEL METODU

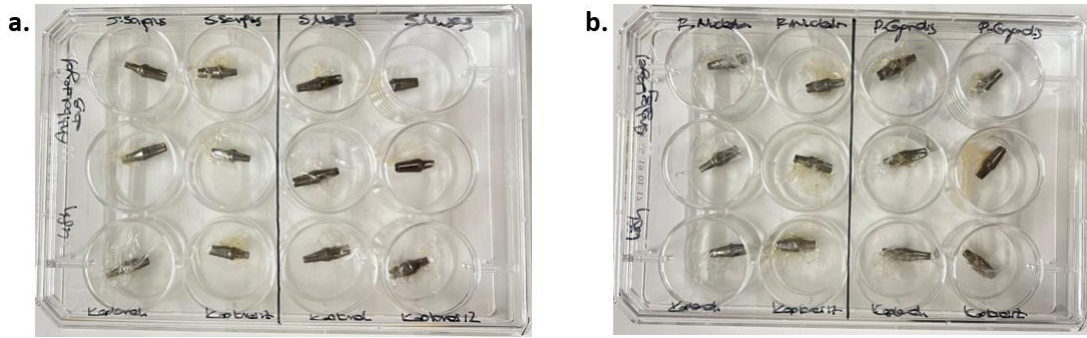
Çalışmamızda dayanaklar, Tablo 4.2'de bulunan minimum biyofilm eradikasyon konsantrasyonları göz önüne alınarak, SİLQUAT bileşiğinin 1000 mg/L konsantrasyonu ile sol gel metodu kullanılarak kaplanarak statik koşullarda antibakteriyel etkinlik ve antibiyofilm etkinliği testlerinde kullanılmıştır.

4.5. SİLQUAT BİLEŞİĞİ İLE KAPLI DAYANAKLARIN ANTİBAKTERİYEL AKTİVİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

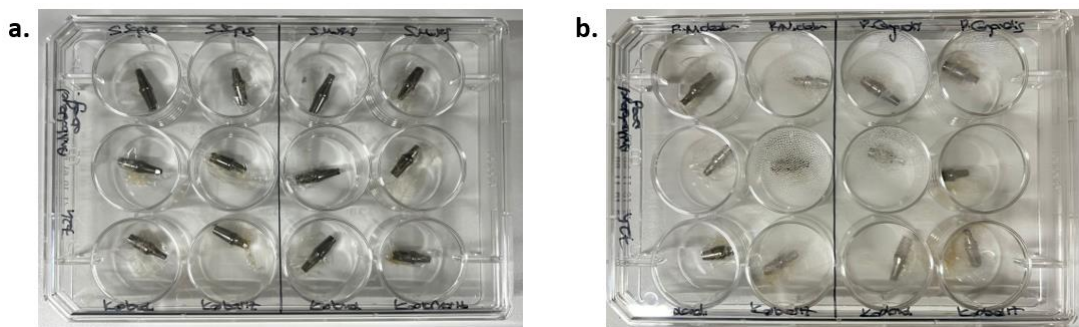
SİLQUAT bileşiği ile kaplama yapılmış dayanakların 24, 48 ve 72 saatlik temas süresi sonundaki antibakteriyel aktivitesi modifiye edilmiş ISO 22196 testi kullanılarak değerlendirilmiştir.



Şekil 4.11: Kaplamalı ve kaplamasız dayanakların 24 saat sonunda **a)** *Streptococcus mutans* ve *Streptococcus sanguinis* **b)** *Fusobacterium nucleatum* ve *Porphyromonas gingivalis* antibakteriyel değerlendirme için temsili fotoğraf.



Şekil 4.12: Kaplamalı ve kaplamasız dayanakların 48 saat sonunda **a)** *Streptococcus mutans* ve *Streptococcus sanguinis* **b)** *Fusobacterium nucleatum* ve *Porphyromonas gingivalis* antibakteriyel değerlendirme için temsili fotoğraf.



Şekil 4.13: Kaplamalı ve kaplamasız dayanakların 72 saat sonunda **a)** *Streptococcus mutans* ve *Streptococcus sanguinis* **b)** *Fusobacterium nucleatum* ve *Porphyromonas gingivalis* antibakteriyel değerlendirme için temsili fotoğraf.

Seçilen temas süreleri sonunda SİLQUAT bileşiği ile kaplama yapılmış ve yapılmamış dayanakların nötralizasyonu sonunda elde edilen koloni sayılarına göre, her bakteri için R (ortalama log düşüş) değeri ve % ölüm değeri hesaplanarak elde edilen veriler Tablo 4.5, Tablo 4.6, Tablo 4.7 ve Tablo 4.8’de gösterilmiştir.

SİLQUAT bileşiği ile kaplama yapılmış dayanak örneklerinin ISO 22196 testi değerlendirmesine göre R: > 2 değerini 24, 48 ve 72 saatlik temas sürelerinde sağlayarak *S. mutans* bakterisi için statik koşullarda güçlü antibakteriyel etki sağladığı belirlenmiştir (Tablo 4.5).

Tablo 4.5: SilQUAT bileşiği uygulanmış dayanak örneklerinin *Streptococcus mutans* ATCC 25175 bakterisine karşı farklı temas sürelerindeki etkinliği.

Örnek	Mikrobiyal Yük (kob/ml)			% Öldürme Oranı			R Değeri		
	24. sa	48. sa	72. sa	24. sa	48. sa	72. sa	24. sa	48. sa	72. sa
SilQUAT bileşiği ile kaplama yapılmış dayanak	43	15	*<10	99,93	>99,99	>99,998	3,18	4,02	4,94
SilQUAT bileşiği ile kaplama yapılmamış dayanak	6,46x10 ⁴	1,56x10 ⁵	8,82x10 ⁵	-	-	-	-	-	-

*0 çıkan koloni sayım sonuçları, sulandırma faktörü nedeniyle <10 kabul edilmiştir.

Tablo 4.6’da gösterildiği gibi, *S. mutans* suşuna benzer şekilde silan bileşiği kaplı dayanaklar 24, 48 ve 72 saatlik temas süresinde *S. sanguinis* bakterisinde R > 2 değerini sağlamıştır (Tablo 4.6).

Tablo 4.6: SilQUAT bileşiği uygulanmış dayanak örneklerinin *Streptococcus sanguinis* ATCC 10556 bakterisine karşı farklı temas sürelerindeki etkinliği.

Örnek	Mikrobiyal Yük (kob/ml)			% Öldürme Oranı			R Değeri		
	24. sa	48. sa	72. sa	24. sa	48. sa	72. sa	24. sa	48. sa	72. sa
SilQUAT bileşiği ile kaplama yapılmış dayanak	30	15	*<10	99,91	>99,99	>99,9996	3,08	4,41	5,46
SilQUAT bileşiği ile kaplama yapılmamış dayanak	3,60x10 ⁴	4,80x10 ⁵	2,92x10 ⁶	-	-	-	-	-	-

*0 çıkan koloni sayım sonuçları, sulandırma faktörü nedeniyle <10 kabul edilmiştir.

SilQUAT bileşiği uygulanmış dayanak örneklerinin anaerop temsilci bakterilerden *F. nucleatum* bakterisine karşı etkinliği Tablo 4.7’de gösterildiği gibi, >99.99 değerini her temas süresinde sağlayarak güçlü antibakteriyel aktivite göstermiştir (Tablo 4.7).

Tablo 4.7: SilQUAT bileşiği uygulanmış dayanak örneklerinin *Fusobacterium nucleatum* ATCC 10953 bakterisine karşı farklı temas sürelerindeki etkinliği.

Örnek	Mikrobiyal Yük (kob/ml)			% Öldürme Oranı			R Değeri		
	24. sa	48. sa	72. sa	24. sa	48. sa	72. sa	24. sa	48. sa	72. sa
SilQUAT bileşiği ile kaplama yapılmış dayanak	65	10	*<10	>99,992	>99,999	>99,9999	4,13	5,80	6,09
SilQUAT bileşiği ile kaplama yapılmamış dayanak	8,75x10 ⁵	6,40x10 ⁶	1,23x10 ⁷	-	-	-	-	-	-

*0 çıkan koloni sayım sonuçları, sulandırma faktörü nedeniyle <10 kabul edilmiştir.

Anaerop temsilci bakterilerden *Porphyromonas gingivalis* bakterisine karşı SilQUAT bileşiği uygulanmış dayanak örneklerinin *Fusobacterium nucleatum* benzer antibakteriyel etki gösterdiği (Tablo 4.8); statik koşullarda anerobik temsilci bakterilerde daha yüksek logaritmik düşük değerini sağladığı belirlenmiştir (Tablo 4.8).

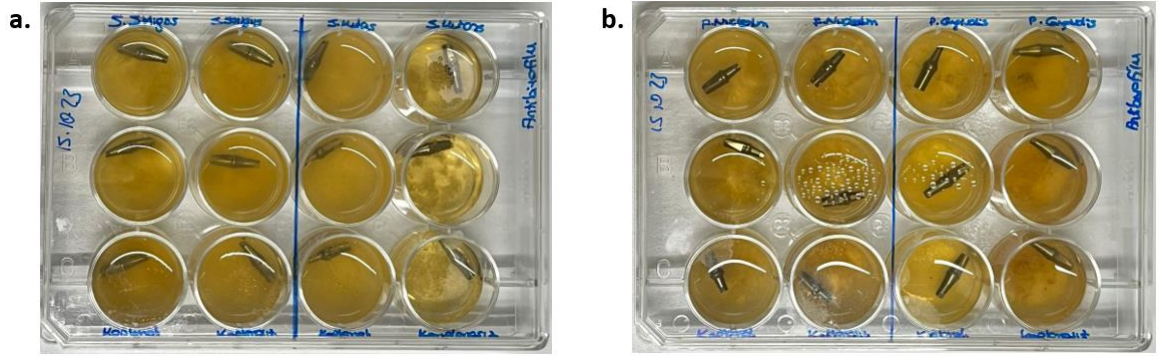
Tablo 4.8: SilQUAT bileşiği uygulanmış dayanak örneklerinin *Porphyromonas gingivalis* ATCC 33277 bakterisine karşı farklı temas sürelerindeki etkinliği.

Örnek	Mikrobiyal Yük (kob/ml)			% Öldürme Oranı			R Değeri		
	24. sa	48. sa	72. sa	24. sa	48. sa	72. sa	24. sa	48. sa	72. sa
SilQUAT bileşiği ile kaplama yapılmış dayanak	2x10 ²	10	*<10	99,98	>99,999	>99,9999	3,77	5,80	6,02
SilQUAT bileşiği ile kaplama yapılmamış dayanak	1,19x10 ⁶	6,40x10 ⁶	1,06x10 ⁷	-	-	-	-	-	-

*0 çıkan koloni sayım sonuçları, sulandırma faktörü nedeniyle <10 kabul edilmiştir.

4.6. SİLQUAT BİLEŞİĞİ İLE KAPLI DAYANAKLARIN ANTİBİYOFİLM AKTİVİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Statik koşullarda modifiye edilmiş ISO 22196 testi ile peri-implantitis bakterilerine karşı güçlü antibakteriyel etki gösteren SİLQUAT bileşiği ile kaplama yapılmış dayanakların antibiyofilm etkinliği 120 saatlik biyofilme karşı değerlendirilmiştir. Bu amaçla 12 kuyucuklu düz tabanlı hücre plaklarında test organizmalarının Şekil 4.13 a) ve b)'de ki gibi biyofilm oluşturması sağlanmıştır.



Şekil 4.14: Kaplamalı ve kaplamasız dayanakların antibiyofilm değerlendirmesi için üretilmiş 120 saatlik biyofilmi **a)** *Streptococcus mutans* ve *Streptococcus sanguinis* biyofilmi **b)** *Fusobacterium nucleatum* ve *Porphyromonas gingivalis* biyofilmi.

SİLQUAT bileşiği uygulanmış dayanak örneklerinin denenen tüm temsilci bakterilerin biyofilmlerine karşı > % 99 değeri ile antibiyofilm aktivite gösterdiği belirlenmiştir (Tablo 4.9).

Tablo 4.9: SİLQUAT bileşiği uygulanmış dayanak örneklerinin temsilci bakterilere karşı antibiyofilm etkinliği.

	Biyofilm Kontrol ¹	Biyofilm Deney ²	Log Düşüş	% Ölüm
Temsilci bakteri				
<i>S. mutans</i> ATCC 25175	1,14x10 ⁷	3,69x10 ⁴	2,49	99,67
<i>S. sanguinis</i> ATCC 10556	1,97x10 ⁷	2,53x10 ⁴	2,89	99,87
<i>F. nucleatum</i> ATCC 10953	4,75x10 ⁷	7,36x10 ³	3,81	99,98
<i>P. gingivalis</i> ATCC 33277	7,84x10 ⁷	6,90x10 ³	4,06	99,99

¹SİLQUAT bileşiği ile kaplama yapılmamış dayanak biyofilminden elde edilen koloni sayısı

²SİLQUAT bileşiği ile kaplama yapılmış dayanak biyofilminden elde edilen koloni sayısı

4.7. PÜRÜZLÜLÜK TESTİ

Çalışmamızda kaplamalı dayanak, kaplamasız dayanak, biyofilme maruz kalmış kaplamalı dayanak ve biyofilme maruz kalmış kaplamasız dayanağın pürüzlülükleri yüzey profilometre cihazı ile örneklerin beş ayrı bölgesinden ölçüm yapılarak elde edilen mikrometre cinsinden ortalama Ra ve Rz değerleri Tablo 4.10'da verilmiştir.

Tablo 4.10: Test edilen dayanakların yüzey pürüzlülüğü ölçüm değerleri.

Yüzey Pürüzlülük Değerleri (μm)		
	Ra Değeri	Rz Değeri
Kaplamalı Dayanaklar	0,246 \pm 0,05	0,761 \pm 0,647
Kaplamasız Dayanaklar (Kontrol)	0,490 \pm 0,03	0,917 \pm 0,1
Biyofilme Maruz Kalmış Kaplamalı Dayanaklar	0,272 \pm 0,04	0,954 \pm 0,15
Biyofilme Maruz Kalmış Kaplamasız Dayanaklar (Kontrol)	0,647 \pm 0,06	1,070 \pm 0,07

Ölçüm sırasında cutt off değeri olarak 0.25 mm, ölçüm uzunluğu 1.25 mm, prob hızı 0.5 mm/s seçilmiştir. Her üç ölçüm sonrası cihazın kalibrasyonu kontrol edilmiştir. Pürüzlülük ölçümlerinin birbirine paralel doğrultuda ve eşit aralıklarla vertikal olarak yapılmasına dikkat edilerek ürünler mengene ile sıkıştırılıp sabitleme yapılmıştır.

Tablo 4.10'deki ölçüm sonuçları değerlendirildiğinde kaplamasız dayanaklar, kaplamalı dayanaklara göre 0,244 fark ile daha yüksek Ra değeri ve 0,156 fark ile Rz değeri göstermiştir. Kaplamasız dayanakların yüzeyinin daha pürüzlü olduğu için yüzeye tutunma açısından bakteriyel adezyona daha yatkın olduğu ifade edilebilir (Tablo 4.10).

Ayrıca biyofilme maruz kalmış kaplamasız dayanaklar, biyofilme maruz kalmış kaplamalı dayanaklara göre 0,375 fark ile Ra ve 0,116 fark ile Rz değeri göstermiştir. Biyofilme maruz kalmış kaplamasız dayanakların biyofilme maruz kalmış kaplamalı dayanaklara kıyasla yüzeyinin daha pürüzlü olduğu ifade edilebilir.

Kaplamalı ve biyofilme maruz kalmış kaplamalı dayanakların sonuçları değerlendirildiğinde ise kaplamalı dayanağın biyofilm maruz kaldığında yüzey pürüzlülüğünün biyofilme maruz kalmamış kaplamalı dayanağa göre nispeten daha az olsa da arttığı görülmüştür. Aynı zamanda

kaplamalı veya kaplamasız dayanaklar, biyofilme maruz kaldıktan sonra Rz değerlerinin artmasıyla pürüzlülük derinliklerinin de görülmüştür.

]



TARTIŞMA VE SONUÇ

[Gelişen teknolojiler ile diş hekimliği alanında tedavi amaçlı uygulanan ürünlerin malzeme özelliklerinin yetersiz kalması sonucu, bu ürünlerin ömrü azalmakta ve hastanın sağlığı olumsuz yönde etkilenebilmektedir. Ağız içerisindeki bu sert ve yumuşak dokuların sağlığının sürdürülebilmesinde hastanın ağız hijyenini sağlayabilme becerisinin yanı sıra kullanılan diş materyallerinin yüzey özellikleri de bakteriyel adezyon, biyofilm yapısı ve oluşum mekanizması açısından önemli bir faktör olarak kendini göstermektedir (Akça ve diğ., 2005). Ağız içinde diş eksikliğini tedavi amacıyla kullanılan implant ürününün başarısı, hızlı bir osseointegrasyona bağlı olsa da bu osseointegrasyon sürecinden sonra ara materyal olan dayanak yüzeyinde oluşabilecek bir diş biyofilmi implantın başarısızlık ile sonuçlanmasına sebep olabilmektedir (Bollen ve diğ., 1996). İmplant ve dayanak tasarımsal olarak birbiri ile bağlantılı olan iki üründür. Fakat bu bağlantıdan kaynaklı implant ve dayanak arasında bir mikro boşluklar vardır. Bu boşluklar, dayanak üzerine yapışan bakterilerin implanta geçiş yoludur (Teixeira ve diğ., 2011; Tesmer ve diğ., 1997). Tüm bunlar göz önüne alındığında dayanaklar üzerindeki diş biyofilm oluşumunu önlemek amacı ile alternatif hammadde ve yüzey modifikasyon araştırmaları yapılmaktadır (Izman ve diğ., 2012).

Hafiflik, yüksek mukavemet gösterme, biyolojik olarak uyumlu olma, düşük termal genleşme katsayısına sahip olma ve korozyona karşı dirençli olma gibi diğer birçok metale kıyasla daha fazla tercih edilmesini sağlayan bir dizi güçlü özelliği nedeniyle diş ürünlerinde hammadde olarak halen yaygın olarak en çok kullanılan malzeme, titanyum ve alaşımlarıdır (Uzun ve Bayındır, 2010). Titanyum tüm olumlu özelliklerinin yanı sıra kullanılan diğer malzemelere kıyasla yüzeyde daha fazla bakteri tutunumu sağladığı için yüzey olarak diş biyofilmine elverişli olduğu söylenebilir. Bu sebeple titanyum yüzeyinin antibakteriyel performansı için çeşitli antibakteriyel madde eklenerek kaplama ile malzemede modifikasyon sağlanıp bakteri ve mikrobiyal sayısı azaltılmaya çalışılmaktadır. Bu antibakteriyel kaplama çalışmaları için antimikrobiyal peptitler, yüzeye iyon implantasyonu, nano boyutta kaplama, antibiyotik kaplama gibi çalışmalar yapılmaktadır. Bu gibi yüzey kaplama teknolojileri sayesinde malzemelerin yüzeyi ince bir kaplama tabakasıyla örtülerek malzemenin yüzey kimyası ve özellikleri modifiye edilebilmektedir (Holmberg ve diğ., 2009). Ancak bu farklı teknikler ile uygulanan kaplama metotları pahalı cihazlar ile üretilebilmekte ve uygulanabilirlik açısından teknik donanım gerektirmektedir. Yaptığımız kaplama için seçtiğimiz trimetoksilil kuat

(SilQUAT) silan bileşiği malzeme ulaşabilirlik ve maliyet olarak avantajlıdır. Bu malzemeyi uygulamak için kullandığımız sol gel metodu ise pahalı cihazlarla üretim gerektirmediğinden maliyet olarak uygun, uygulanabilirliği bakımından kolay ve pratiktir. Literatür araştırmalarında bileşiğin içerisinde bulunan silanın daha çok titanyum implantın yüzeyini aktifleştirerek dokulardaki biyolojik bileşikler yüzeye bağlamak için kullanıldığı görülmüştür (Chourifa ve diğ., 2019; Buxadera-Palomero ve diğ., 2020). Buxadera-Palomero ve ark. (2020)'nın yaptığı güncel bir çalışmaya göre ise titanyum diskler üzerinde silan trietoksililpropil süksinik anhidrit (TESPSA) içerikli bileşik ile yapılan kaplamanın hem osteoindüktif aktivite hem de antibakteriyel özellik sunduğu görülmüştür. Bu silan içerikli kaplama çalışmaları üzerine ve diğer avantajlarını göz önüne aldığımızda hedeflediğimiz antibakteriyel kaplama ile yüzey modifikasyonu için çalışmalarda daha önce kullanımına rastlanmamış olan trimetoksilil kuat (SilQUAT) silan bileşiği tercih edilmiştir.

Diş biyofilminde ilk aşama birincil kolonizer adı verilen bakterilerin pelikül yüzeyine adezyonudur. Birincil kolonizerler daha sonra ikincil kolonizerleri hem beslerler hem de onlar için bir yapışma yeri oluştururlar. Birincil kolonizerler, diş biyofilmlerinde genellikle streptokoklardır. Bunlardan en önemlisi olan ağız içerisindeki en karyojenik ve plak oluşumunda en etkin bakteri türü *Streptococcus mutans* olarak tanımlanmaktadır ve diş biyofilm oluşumunda diğer en etkin streptokoklar biri de *Streptococcus sanguinis* bakterisidir. Bu iki bakteri türü birincil kolonize oluşumuna öncülük etmelerine rağmen bu aşamada birbirleri ile negatif birleşim gösterirler (Dige ve diğ., 2009). Bu sebeple birçok çalışmada diş malzeme yüzeyindeki *S. mutans* ve *S. sanguinis* adezyonu, plak birikim miktarı, biyofilm oluşum ve gelişim olasılığının bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir. İkincil kolonizlere öncülük eden bakteri türleri ise anaerobik bakteriler olan *Fusobacterium nucleatum* ve *Porphyromonas gingivalis*'tir. Özellikle ilk ve olgun biyofilmlerde koordinasyonu sağlaması özelliği ile *Fusobacterium nucleatum* önemli bir türdür (Akça ve diğ., 2005). Tüm bu nedenlerden dolayı çalışmamızda, sol gel yöntemiyle titanyum dayanaklar üzerinde nano boyutta trimetoksilil kuat (SilQUAT) silan bileşiğinin kaplaması kullanılarak *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguinis*, *Fusobacterium nucleatum* ve *Porphyromonas gingivalis* bakteri türleri kullanılarak antibakteriyel etkinliği ve antibiyofilm değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda malzemeye yönelik antibakteriyel aktivitenin değerlendirilmesi amacı ile yapılan ISO 22196 testine göre, 24, 48 ve 72 saatlik temas süreleri sonunda kaplama yapılmış dayanak örneklerinin statik koşullarda 72. saat sonunda $R > 2$ değeri ve % 99,99 ölüm oranını sağlayarak güçlü antibakteriyel etki sağladığı görülmektedir. SilQUAT bileşiği ile kaplanmış dayanak örneklerinin peri-implantit etkeni oral biyofilm öncü bakteri temsilcilerinin 120 saatlik biyofilmlerine karşı da $> \% 99,60$ ölüm oranı ile güçlü antibiyofilm etkinliği gösterdiği belirlenmiştir.

Çalışmamızda kullanılan dört farklı mikroorganizma türünün dayanak yüzeylerinde farklı miktarlarda adezyon sağlaması ile mikrobiyal adezyon gerçekleşirken malzemenin cinsi kadar mikroorganizmanın türünün de önemli olduğunu kanıtlamıştır (Sönmez ve diğ., 2004).

Diş biyofilmi oluşumunda bakteriyel adezyon ve plak birikiminde etkili olan yüzey pürüzlülüğü, yüzey enerjisi, zeta potansiyeli, malzemenin cinsi gibi çok sayıda faktör olduğu bildirilmiş olmasına rağmen yüzey pürüzlülüğünün etkisinin diğerlerinden çok daha fazla olduğu pek çok çalışmada vurgulanmıştır (Bollen ve diğ., 1996). Pürüzlü yüzeylerin yüzey enerjisinin fazla olması nedeniyle biyofilm oluşumuna daha yatkın olduğu bilinmektedir (Bani ve Öztaş, 2013). Bu sebeple protetik ürünlerin üretiminden sonra yüzey işlem prosesleri ile ürün ölçüleri bozulmadan işlem görerek düşük pürüzlülük elde edilmesi amaçlanır. Yapılan literatür araştırmalarında ilk bakteriyel adezyon tutunmayı desteklediği için “Ra” ile belirlenen yüzey pürüzlülüğünün en etkin değer olmasından dolayı SilQUAT bileşiği ile yaptığımız kaplama çalışmasına pürüzlülük ölçümleri dâhil edilmiş ve Ra parametresi esas alınarak ölçümler gerçekleştirilmiştir. Çalışmamızda aynı zamanda biyofilme maruz kaldığında pürüzlülük derinliğini etkileyip etkilemediğini değerlendirmekiçin “Rz” ile belirlenen yüzey pürüzlülük derinlik değerleri de incelenmiştir. Pürüzlülük analizinde kaplama uygulanan dayanaklar, kaplama uygulanmamış dayanaklar, biyofilme maruz kalmış kaplama uygulanan dayanaklar ve kaplama uygulanmamış dayanaklar değerlendirilmiştir. Çalışma sonucumuzda SilQUAT bileşiği ile kaplama sonrasında biyofilme maruz kalsa bile yüzey pürüzlülüğünde belirgin bir şekilde azalma görülmüştür.

Biyomedikal alanda uygulanan yüzey kaplama malzemelerinin uygun bir kaplama materyali seçimiyle diş malzemelerine uygulanması klinik olarak arzu edilen özelliklere bir adım daha yaklaşabilecek yüzeyler oluşturulması restorasyonların kullanım ömrünü arttırabilir.

Restorasyonların kullanım ömrünün artması ile implantların kullanım ömrü de bağlantılı olarak artmış olur.

Çalışmamızda kullandığımız gibi uygulanan antibakteriyel kaplamalar peri-implantit gibi ağız içi enfeksiyonel hastalıkların önüne geçilmesinde avantaj sağlamaktadır. Çalışmamızda mikrobiyal adezyonun değerlendirilmesinde mikroorganizma türlerinin tek tek kullanılmış olması, karışık yapıdaki mikroorganizma türlerinin değerlendirilememesi çalışmamızın kısıtlı yanlarıdır. Çalışmamızın sınırları dahilinde elde edilen bulgulara göre SilQUAT bileşikli kaplamanın %99,99 oranında peri-implantit hastalığına sebep olan öncü diş biyofilm temsilcilerine karşı etkin olması ve kaplama yapılmış dayanak yüzeyinde düşük pürüzlülük ile düşük bakteriyel adezyon sağladığı için antibakteriyel kaplama örneklerine iyi bir alternatif olmaktadır.]

KAYNAKLAR

- [Akça, E., Akça, G., Gökçe, S. et al. (2005). Farklı Sabit Protetik Restorasyon Maddelerinde Bakteri Tutunmasının İncelenmesi. *Gülhane Tıp Dergisi*, 47:251-255.
- Altun, H.U, Şener, B. (2008). Biyofilm İnfeksiyonları ve Antibiyotik Direnci. *Hacettepe Tıp*, 39: 82-88.
- Arakawa, H., et al., (2012). Matrix Metalloproteinase-8 Is The Major Potential Collagenase in Active Peri-İmplantitis. *J Prosthodont Res*, 56(4): p. 249-55.
- Auschill, T. M., Arweiler, N. B., Brex, M., Reich, E., Sculean, A. ve Netuschil, L. (2002). The Effect of Dental Restorative Materials on Dental Biofilm. *Eur J Oral Sci*, 110(1), 48-53.
- Avila, D. E., Molon, S. R., Vergani, E. C., Mollo, F. A., Jr. and Salih, V. (2014). The Relationship between Biofilm and Physical-Chemical Properties of Implant Abutment Materials for Successful Dental Implants. *Materials*, 7, 3651-3662.
- Balacrishnan, M, Simmonds, R. S., Tagg, J. R. (2000). Dental Caries Is a Preventable Infectious Disease. *Australian Dental Journal*, 45:235-45.
- Bal, S., & Şanlı, N. Ö. (2020). Evaluation of the effectiveness of antibacterial wall paint to enhance the hygienic conditions of the interiors. *Journal of the faculty of engineering and architecture of gazi university*, 35(4), 1913-1922.
- Bani, M, Öztaş, N. (2013). Cam iyonomer içerikli farklı restoratif materyallerin yüzey pürüzlülüklerinin değerlendirilmesi. *Acta Odontologica Turcica*, 30(1): 13-7.
- Bataklik, P. D. (2005). Diş plağı: bir biyom ve topluluk yaşam tarzının biyolojik önemi. *Klinik Periodontoloji Dergisi*, 32 :7-15.
- Bernardes, S. R., de Araújo, C. A., Neto A. J. F., Júnior, P. S., das Neves, F. D. (2009). Photoelastic Analysis of Stress Patterns from Different Implant-Abutment Interfaces. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 24(5).
- Bollen, C. M., Papaioanno, W., Van Eldere, J., et al. (1996). The Influence of Abutment Surface Roughness on Plaque Accumulation and Peri -İmplant Mucositis. *Clin Oral Implants Res*, 7:201-211.
- Block, M. S., Kent, J.N. and Guerra, L. (1997). Implants in Dentistry: Essentials of Endosseous Implants for Maxillofacial Reconstruction. *Philadelphia: Saunders*, xxi, 301 p.
- Branemark, P.I., et al., (1977). Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. *Scand J Plast Reconstr Surg Suppl*, 16: p. 1- 132.
- Brinker C.J.; Scherer G. W., (1990) Sol-gel science: The physics and chemistry of sol-gel processing. *Academic Press, Inc*.

- Buxadera-Palomero, J., Godoy-Gallardo, M., Molmeneu, M., Punset, M.; Gil, F. J. (2020) Antibacterial Properties of Triethoxysilylpropyl Succinic Anhydride Silane (TESPSA) on Titanium Dental Implants. *Polymers*, 12, 773.
- Caldwell, D. E., Atuku, E., Wilkie, D. C., et al. (1997). Germ Theory vs. Community Theory in Understanding and Controlling The Proliferation of Biofilms. *Adv Dent Res*, 11: 4-13.
- Celeste M. A., (2014). A Brief Historical Perspective on Dental Implants, Their Coatings and Treatments, *Open Dent J*, 8,50–55.
- Chattman, R. (1970). Implantology: History and Review. *Bull Plainfield Dent Soc*, 2(2): p. 15-9.
- Chevalier, J., Gremillard, L. (2009). Ceramics for Medical Applications: A Picture for The Next 20 Years. *J Eur Ceram Soc.*: 29:1245-55.
- Chouirfa, H., Bouloussa, H., Migonney, V., Falentin-Daudre, C. (2019). Review of Titanium Modification Techniques and Coatings for Antibacterial Applications. *Acta Biomater*, 83, 37–54.
- Chunxiang, C., BaoMin, H., Lichen, Z., Shuangjin, L., (2011). Titanium alloy production technology, market prospects and industry development, *Materials and Design*, 32, 1684–1691,.
- Cooper, L. F., (1998). Biologic Determinants of Bone Formation for Osseointegration: Clues for Future Clinical Improvements. *J Prosthet Dent*,. 80(4): p. 439-49.
- Coraça-Hubér, D. C., Fille, M., Hausdorfer, J., et al. (2012). Evaluation of MBECTM-HTP Biofilm Model for Studies of Implant Associated Infections. *J. Orthop. Res.* 30(7):1176–1180.
- CRS Dental. “Ball Attachment Sistemi”. crsdental.com. [Erişim: 27.07.23].
- Davey, ME, O’toole GA. Microbial biofilms: from ecology to molecular genetics. *Microbiol Mol Biol Rev* 2000; 64: 847- 867.
- De Viteri, V. S. and Fuentes, E. (2013). Titanium and Titanium Alloys as Biomaterials. *Tribology - Fundamentals and Advancements*.
- Depprich, R, Ommerborn, M., Zipprich h, et al. (2008). Behavior of Osteoblastic Cells Cultured on Titanium and Zirconia. *Head Face Med*, 4:29.
- Dezelic, T., Guggenheim, B. ve Schmidlin, P. R. (2009). Multi-species Biofilm Formation on Dental Materials and an Adhesive Patch. *Oral Health Prev Dent*, 7(1), 47- 53.
- Dige, I., Nyengaard, J. R., Kilian, M., Nyvad, B. (2009). Application of Stereological Principles for Quantification of Bacteria in Intact Dental Biofilms. *Oral Microbiol Immunol*; 24:69-75.
- Diş Eti Sağlığı. “Diş eti sağlığı ve hastalıkları”.

<http://disetisagligi.blogspot.com/2016/06/dental-plak-ve-dis-tas-nedir-nasl.html>. [Erişim: 15.08.2023].

- Donlan, R. M., Costerton, J. W. (2002). Biofilms: Survival Mechanisms of Clinically Relevant Microorganisms. *Clin Microbiol Rev.*;15(2): 167-193.
- Dosdoğru, E. Y., Erdem, A. P., Sepet, E., Aytepe, Z. (2014). Restoratif Materyallerin Dental Biyofilm Üzerine Etkileri. *Atatürk Üniv. Diş Hek. Fak. Derg. J Dent Fac Atatürk Uni*; 8: 89-97.
- Elias, C. N., Lima, J. H. C., Valiev, R., and Meyers, M. A. (2008). Biomedical applications of titanium and its alloys. *Jom.* 60 (3), 46–49.
- Ellingsen J. E, Thomsen P, Lyngstadaas SP. (2006). Advances in Dental Implant Materials and Tissue Regeneration. *Periodontology* 2000;41:136– 56.
- Esposito, M., et al., (1998). Biological Factors Contributing to Failures of Osseointegrated Oral Implants. (II). Etiopathogenesis. *Eur J Oral Sci*, 106(3): p. 721-64.
- Esteves, G. M., Esteves, J., Resende, M., Mendes, L., Azevedo, A. S. (2022). Antimicrobial and Antibiofilm Coating of Dental Implants—Past and New Perspectives. *Antibiotics*, 11, 235.
- Fanoro, O. T., Oluwafemi, O. S. (2020). Bactericidal Antibacterial Mechanism of Plant Synthesized Silver, Gold and Bimetallic Nanoparticles. *Pharmaceutics*, 12, 1044.
- Foster, J. S., Kolenbrander, P. E. (2004). Development of a Multispecies Oral Bacterial Community in a Saliva-Conditioned Flow Cell. *Appl Environ Microbiol*; 70:4340-8.
- Gatewood, R. R., Cobb, C. M., Killoy WJ. (2002). Microbial Colonization on Natural Tooth Structure Compared with Smooth and Plasma-Sprayed Dental Implant Surfaces. *Clin Oral Implan Res*, 4(2), 53-64.
- Geçkili, O. (2007). İki Farklı İmplant Yüzeyinin Kemik İçi Stabilite ve Krestal Kemik Kayıpları Üzerine Etkilerinin; İki Farklı Abutment Tipinin ve Hasta Memnuniyetlerinin Karşılaştırılması. *İst. Üni. Sağ. Bil. Ens. Protetik Diş Ted. A.D. Doktora Tezi*, S;6-44.
- Geetha, M., Singh, A. K., Asokamani, R., and Gogia, A. K. (2009). Ti Based Biomaterials, The Ultimate Choice for Orthopaedic Implants – A review. *Progress in Materials Science*. 54 (3), 397–425.
- Gomes, A., Montero, J. (2011). Zirconia Implant Abutments: a Review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 16:e50-5.
- Groessner-Schreiber, B., Hannig, M., Dück A., Griepentrog, M., Wenderoth, D.F., (2004). *Eur. J. Oral Sci.* 112 516.
- Güven, ř. (2014). Biyouyumluluk ve Biyomalzemelerin seçimi. *SDUJESD*, 2:303-11.

- Güzel, K. G., Meşe, A., Dündar, B. (2006). Tür, Form ve Materyal Açısından Günümüz Dental İmplantlarının Tarihçesi. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Ethics-Law and History*, 14(1): 41-46.
- Gürsoy Macun, J. (2022). Hasat sonrası depolama alanlarında sanitasyonun mikrobiyolojik olarak modellenmesi, İÜ Fen Bilimleri Yüksek Lisans Tezi.
- Hermawan, H., Ramdan, D., and P. Djuansjah, J.R. (2011). Metals for Biomedical Applications. Biomedical Engineering - From Theory to Applications. *Intech Open*, London. 10.5772/19033.
- Heydenrijk K., Meijer H. J., van der Reijden W. A., Raghoobar G. M., Vissink A., Stegenga B., (2002). *Int. J. Oral Max. Impl*, 829 (838) 17.
- Holmberg K, Matthews A. Coatings Tribology. Tribology and Interface Engineering Series no: 56, Elsevier, UK, 2009: p 7-435.
- Hojo, K., Nagaoka, S., Ohshima, T., Maeda, N. (2009). Bacterial Interactions in Dental Biofilm Development. *Journal of Dental Research*, 88(11), 982-990.
- Ivasyshyn, O. M., Aleksandrov, A.V., (2008). "Status of The Titanium Production, Research, and Applications in The CIS", *Mater Sci*, 44(3), 311–327,
- Izman, S., Rafiq, M., Anwar, M., Nazim, E.M., Rosliza, R., Shah, A., et al. (2012). Surface Modification Techniques for Biomedical Grade of Titanium Alloys: Oxidation, Carburization and Ion Implantation Processes. Titanium Alloys - Towards Achieving Enhanced Properties for Diversified Applications. *IntechOpen, London*. 10.5772/36318.
- Jalali, S. A. H., Allafchian, A. R., Banifatemi, S. S., & Ashrafi Tamai, I. (2016). The Antibacterial Properties of Ag/TiO₂ Nanoparticles Embedded in Silane Sol-Gel Matrix. *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*, 66, 357–362. doi:10.1016/j.jtice.2016.06.011.
- Javed, F., et al., Proinflammatory Cytokines in The Crevicular Fluid of Patients with Peri-implantitis. *Cytokine*, 2011. 53(1): p. 8-12.
- Jokstad A, Braegger Urs, Brunski J.B, Carr A.B, Naert I, Wennerberg A. Quality of Dental Implants. *Int J Prosthodont* 2004;17:607-41.
- Kırkık, D., Karabulut, B., Öztürk, K. T., Kalkanlı, S. (2019). Dental Uygulamalarda Kullanılan Biyomalzemeler. *Nev Bil Tek Derg*;8:145-153.
- Kiran, A. S. K., Kumar, T. S. S., Sanghavi, R., Doble, M., Ramakrishna, S. (2018). Antibacteria and Bioactive Surface Modifications of Titanium Implants by PCL/TiO₂ Nanocomposite Coatings. *Nanomaterials*, 8, 860.
- Koch F, Weng D, Kramer S, et al. Osseointegration of One- Piece Zirconia Implants Compared with a Titanium İmplant. *Clin Oral Implants Res* 2010;221:350-6.

- Kolbaş, Dt. Ali Rıza. Sağlıklı Peri-İmplant Dokulara Sahip ve Peri-İmplantitisli İmplantı Bulunan Hastalarda Peri-İmplant Oluğu Sıvısındaki $\text{tnf-}\alpha$, $\text{il-1}\beta$, il-6 , il-17 ve il-10 Seviyelerinin Karşılaştırılması, *Hacettepe Üniversitesi, Doktora Tezi*,2016.
- Kolenbrander, P. E, Andersen, R. N., Blehert, D. S., Eglund, P. G., Foster, J. S., Palmer, R. J. (2002). Communication among Oral Bacteria. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*; 66:486-505.
- Kolenbrander, P. E., London, J. (1993). Adhere Today, Here Tomorrow: Oral Bacterial Adherence. *J Bacteriol*; 175:3247-52.
- Kreth J, Merritt J, Shi W, Qi F. Competition and Coexistence between *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sanguinis* in The Dental Biofilm. *J Bacteriol* 2005; 187:7193-203.
- Kulkarni Aranya, A., Pushalkar, S., Zhao, M., LeGeros, R. Z., Zhang, Y., Saxena, D. (2017). Antibacterial and Bioactive Coatings on Titanium Implant Surfaces. *J. Biomed. Mater. Res. A*, 105, 2218–2227.
- Kulkarni, M., Mazare, A., and Schmuki, P. (2014). Biomaterial Surface Modification Titanium and Titanium Alloys for Medical Applications. in: pp. 111–136.
- Kumaravel, V.; Nair, K.M.; Mathew, S.; Bartlett, J.; Kennedy, J.E.; Manning, H.G.; Whelan, B.J.; Leyland, N.S.; Pillai, S.C. Antimicrobial TiO₂ nanocomposite coatings for surfaces, dental and orthopaedic implants. *Chem. Eng. J.* 2021, 416, 129071.
- Kurup, A., Dhattrak, P., and Khasnis, N. (2020). Surface modification techniques of titanium and titanium alloys for biomedical dental applications: A review. *Materials Today: Proceedings*. 39, 84–90.
- Leonhardt, G. Dahlen, (1995). *Eur. J. Oral Sci.* 382/387 103.
- Liu, Z.; Liu, X.; Ramakrishna, S. Surface engineering of biomaterials in orthopedic and dental implants: Strategies to improve osteointegration, bacteriostatic and bactericidal activities. *Biotechnol. J.* 2021, 16, e2000116.
- Louropoulou, A, Slot D. E, Van Der Weijden FA. (2012). Titanium Surface Alterations Following The Use of Different Mechanical Instruments: A Systematic Review. *Clin Oral Imp Res*;23:643–658.
- Macedo, J. P., Pereira, J., Vahey, B. R. et al. (2016). Morse Taper Dental Implants and Platform Switching: The New Paradigm in Oral Implantology. *European Journal of Dentistry*. 10(1):148.
- Marcinkiewicz, J., Strus, M., Pasich, E. Antibiotic Resistance: A “Dark Side” of Biofilm Associated Chronic Infections. *Pol Arch Med Wewn.* ;123(6):309-13.

- Marsh, P. D. , Nyvad, B. (2003). The Oral Microflora and Biofilms on Teeth. In: Fejerskov O, Kidd E. Dental Caries: The Disease and Its Clinical Management. Denmark, Copenhagen: *Blackwell Publishing Ltd*,; 29-48.
- Mas-Moruno, C., Su, B., Dalby, M. J. (2019). Multifunctional Coatings and Nanotopographies: Toward Cell Instructive and Antibacterial Implants. *Adv. Healthc. Mater.*, 8, e1801103.
- McFarland, J. (1907). The Nephelometer: an Instrument Forestimating The Numbers of Bacteria in Suspensions Used for Calculating The Opsonic Index for Vaccines. *J. Am. Med. Assoc*, 49:1176-1178.
- Menceloğlu Y. Z., Acatay K., Simsek E., Taralp A., (2011). Preparation of Substantially Quaternized Ammonium Organosilane Composition and Selfstabilizing Aqueous Solution Thereof, PCT/IB2010/051747.
- Mendonça, G., Mendonça, D. B. S., Aragao, F. J. L., Cooper, L. F. Advancing Dental İmplant Surface Technology – from Micron- to Nanotopography. *Biomaterials* 2008; 29:3822–35.
- Misch, C. E. (2011). Günümüz Diş Hekimliğinde İmplantoloji. *Atlas Kitapçılık*. Üçüncü Baskı. Ankara. p:26- 37.
- Mombelli A, Lang NP. (1998). The diagnosis and treatment of peri-implantitis, *Periodontology* 2000, 17;63-76.
- Newman MG, T. H., Carranza FA. (2006). Carranza’s clinical periodontology. 10 ed: Philedelphia: Saunders.
- Niinomi, M. (2003). Recent Research and development in titanium alloys for biomedical applications and healthcare goods. *Science and Technology of Advanced Materials*. 4 (5), 445–454.
- Nishioka RS, de Vasconcellos LGO, de Melo Nishioka LNB. (2009). External Hexagon and Internal Hexagon in Straight and Offset Implant Placement: Strain Gauge Analysis. *Implant Dentistry*, 18(6):512-520.
- Oliveira, G. R., Pozzer, L., Cavalieri-Pereira, L., Moraed, P. H., Olate, S., Albergaria Barbosa, J. R. (2012). Bacterial Adhesion and Colonization Differences between Zirconia and Titanium Implant Abutments: an *in vivo* Human Study”, *J Periodontal Implant Sci*, 42(6), 217-223.
- Ortorad Clinic. Abutment System. <https://ortorad.pl/en/implants-lodz>. [Erişim: 27 Mayıs 2023].
- Özdemir, T. (1998). Oral İmplantoloji, In; Tam Protezler, Çalikkocaoglu, S. *Protez Akademisi ve Gnatoloji Derneği Yayınları*, 3. Baskı, İstanbul.
- Özler, F. B., (2007).Titanyum ve Alaşımlarının Sol-Jel Daldırma Yöntemiyle Yüzey Modifikasyonu, *Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi*, İstanbul,

- Parnia, F.; Yazdani, J.; Javaherzadeh, V.; Maleki Dizaj, S. (2017). Overview of Nanoparticle Coating of Dental Implants for Enhanced Osseointegration and Antimicrobial Purposes. *J. Pharm. Pharm. Sci.*, 20, 148–160.
- Pasqualini, U., Pasqualini ME., (2009). Treatise of Implant Dentistry: *The Italian Tribute to Modern Implantology*, Fig.6.
- Paital, S. R., and Dahotre, N. B. (2009). Calcium Phosphate Coatings for Bioimplant Applications: Materials, Performance Factors, and Methodologies. *Materials Science and Engineering R: Reports*. 66 (1– 3), 1–70.
- Parithimarkalaignan, S. and Padmanabhan, T. V. (2013). Osseointegration: An update. *Journal of Indian Prosthodontist Society*. 13 (1), 2–6.
- Pereira-Cenci, T., Cenci, M. S., Fedorowicz, Z. ve Marchesan, M. A. (2014). Antibacterial agents in composite restorations for the prevention of dental caries. *Cochrane Database Systematic Reviews*, (3), 78-89.
- Ruijie Huang, Mingyun Li & Richard L. Gregory (2011) Bacterial interactions in dental biofilm, *Virulence*, 2:5, 435-444.
- Sakaguchi, R. L., Powers J. M. (2012). Craig's Restorative Dental Materials. *13th Ed. The Mosby*, Philadelphia,
- Sandallı, P., Grafelmann, H., Özdemir, T. (2000). İmplant üstü protezler, *In; Oral İmplantoloji*, Ed, Sandallı P. Erler Matbaacılık, Birinci Baskı, İstanbul.
- Simmons, D. J. (1985). Fracture healing perspectives. *Clin Orthop Relat Res*, (200): p. 100-,13.
- Shirkhanzadeh, M., Azadegan, M., Liu, G. Q. (1995). *Mater. Lett.* 7/12 24.
- Souza, J. G. S., Bertolini, M. M., Costa, R. C., Nagay, B.E.; Dongari-Bagtzoglou, A., Barao, V. A. R. (2021). Targeting implant-associated infections: Titanium surface loaded with antimicrobial. *iScience*, 24, 102008.
- Sönmez, S., Cengiz, A. T. (2004). Mikrobiyal Dental Plak. Tıp ve Diş Hekimliğinde Genel ve Özel Mikrobiyoloji., *Güneş Kitapevi Ltd.*; 182-199.
- Sönmez, S. (2005). Tüm Yönleriyle Diş Hekimliğinde İmplantoloji, Bitirme Tezi, İzmir
- Sykaras N, Iacopino AM, Marker VA, Triplett RG, Woody RD. Implant Materials, Designs and Surface Topographies: Their Effect on Osseointegration. A Literature Review. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants* 2000;15:675-90.
- Teughels W, V. A. N., Sliepen I, Quirynen, M. (2006). Effect of material characteristics and/or surface topography on biofilm development. *Clin Oral Implants Res*, 17(2), 68-81.
- Teixeira, W, Ribeiro RF, Sato S, Pedrazzi V. Microleakage into and from two-stage implants: An in vitro comparative study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2011;26:56-62.

- Tesmer M, Wallet S, Koutouzis T, Lundgren T. (2009). Bacterial Colonization of The Dental Implant Fixture–Abutment Interface: An *in vitro* Study. *J Periodontol*;80: 1991-1997.
- Thukkaram, M., Coryn, R., Asadian, M., Esbah Tabaei, P. S., Rigole, P., Rajendhran, N., Nikiforov, A., Sukumaran, J., Coenye, T., Van Der Voort, P., et al. (2020). Fabrication of Microporous Coatings on Titanium Implants with Improved Mechanical, Antibacterial, and Cell-Interactive Properties. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 12, 30155–30169.
- Uzun, İ. H., Bayındır F. Dental uygulamalarda titanyum ve özellikleri. *Atatürk Üniv. Diş Hek. Fak. Derg.* 2010; 20(2): 213-20.
- Uzun, G, Keyf, F. (2007). İmplantların Yüzey Özellikleri ve Osseointegrasyon. *Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg*, 2:43-50.
- Variola, F., Brunski, J., Orsini, G., Oliveira, P. T., Wazen, R., Nanci, A. (2011). Nanoscale Surface Modifications of Medically-Relevant Metals: State-of-The Art and Perspectives. *Nanoscale*;10:335–53.
- Van Loosdrecht M. C, Lyklema, J., Norde, W., Zehnder, A. J. (1990). Influence of Interfaces on Microbial Activity. *Microbiol Rev.*;54(1):7587.
- Vincent PF, Stevans L, Basford KE. A comparison of the casting ability of precious and nonprecious alloys for porcelain veneering. *J Prosthet Dent* 1977;37:527-36.
- Wang, P. L. and Ohura, K. (2002). Porphyromonas gingivalis Lipopolysaccharide Signaling in Gingival Fibroblasts-CD14 and Toll-Like Receptors. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine*, 13, 132-142.
- Watnick, P, Kolter, R. (2000). Biofilm, city of microbes. *J Bacteriol.*, 182(10):2675-9.
- Watzek, G., (1996). Endosseous İmplants: Scientific and Clinical Aspects. *Chicago: Quintessence Pub. Co.* 407 p.
- Wheelis, S. E., Biguetti, C. C., Natarajan, S., Arteaga, A., El Allami, J., Lakkasettar Chandrashekar, B., ... Rodrigues, D. C. (2021). Cellular and Molecular Dynamics during Early Oral Osseointegration: A Comprehensive Characterization in the Lewis Rat. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 7(6), 2392–2407.
- Williams, D.F. (2008). On The Mechanisms of Biocompatibility. *Biomaterials*. 29 (20), 2941–2953.
- Zembic A, Sailer I, Jung R. E., Hämmerle C. H. F. (2009). Randomized-Controlled Clinical Trial of Customized Zirconia and Titanium İmplant Abutments for Single-Tooth Implants in Canine and Posterior Regions: 3-Year Results. *Clinical Oral Implants Research*, 20(8): 802-808.
- Zest Dental. “LOCATOR® İmplant Attachment System”. zestdent.com. [Erişim:27.07.23].

Zeytun G. (1990). Köprülerin Elde Edildiği Çeşitli Materyallere Göre Bakteri Plaklarının Yerleşim Özellikleri. *Doktora Tezi, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul: 68-79.*

Zhang, W., Chu P.K., (2008). *Surf. Coat. Technol.* 203 909.]



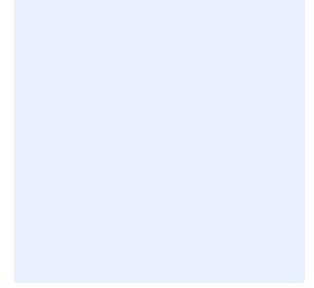
EKLER

]



ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Seda Güler
Doğum Yeri	
Doğum Tarihi	Tarih girmek için tıklayın veya dokununuz.
Uyruğu	<input checked="" type="checkbox"/> T.C. <input type="checkbox"/> Diğer:
E-Posta Adresi	
Web Adresi	



Eğitim Bilgileri	
Lisans	
Üniversite	Karabük Üniversitesi
Fakülte	Mühendislik Fakültesi
Bölümü	Biyomedikal Mühendisliği
Mezuniyet Yılı	2018

Yüksek Lisans	
Üniversite	İstanbul Üniversitesi
Enstitü Adı	Fen Bilimleri Enstitüsü
Anabilim Dalı	Biyoloji
Programı	Biyoteknoloji

Doktora	
Üniversite	
Enstitü Adı	
Anabilim Dalı	Anabilim Dalı Adı
Programı	Program Adı

Makale ve Bildiriler	
----------------------	--

[

