

T.C.
KASTAMONU ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
GENETİK VE BİYOMÜHENDİSLİK ANA BİLİM DALI



BİNGAZİKENTİNDE DİYABETİK VE DİYABETİK OLMAYAN
DİŞ HASTALARI ARASINDAKİ ORAL BAKTERİLERİN
KARŞILAŞTIRILMASI

AYA NAZIH M ELGEHANI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

PROF. DR. BAYRAM KIRAN

OCAK - 2021
KASTAMONU

TAAHHÜTNAME

Bu tezin tasarımı, hazırlanması, yürütülmesi, araştırmalarının yapılması ve bulgularının analizlerinde bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu; ayrıca yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını, bilimsel etiğe uygun olarak kaynak gösterildiğini bildirir ve taahhüt ederim.

AYA NAZIH M ELGEHANI

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİNGAZİKENTİNDE DİYABETİK VE DİYABETİK OLMAYAN DIŞ HASTALARI ARASINDAKİ ORAL BAKTERİLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

AYA NAZİH M ELGEHANI

KASTAMONU ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
GENETİK VE BİYOMÜHENDİSLİK ANA BİLİM DALI
DANIŞMAN: PROF. DR. BAYRAM KIRAN

Arka Plan: Son zamanlarda yapılan araştırmalar, diyabet hastalarında çeşitli sağlık komplikasyonu görülebildiği için, oral enfeksiyonlardaki (diş çürüğü, periodontal hastalık ve diş eti iltihabı) bulaşıcı mikroplar ve diyabet arasındaki ilişkiye dikkat çekmiştir. Amaç: Bu çalışmanın amacı Bengazi Üniversitesi Ağız ve Diş Sağlığı ve Tedavisi Fakültesi'ndeki (Libya) diyabetik olan ve olmayan diş hastalarındaki oral bakterileri karşılaştırmaktır. Yöntemler: Normal, diyabetik olmayan hastalar ile diyabetik olan ve periodontal hastalığı olan hastalardaki oral mikroplara dair bir karşılaştırmalı çalışma gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada, 125'i diyabetik ve 125'i diyabetik olmayan olmak üzere çeşitli yaş aralıklarında toplamda 250 periodontitis hastası incelenmiştir. Toplanan örneklerdeki mikrobiyal içeriği genel mikrobiyal tanımlama yöntemlerini kullanarak açıkça belirleyip nitelendirebildik. Sonuçlar dâhilinde, diş sorunları olan diyabetik hastalardan toplanan numunelerde daha yüksek oranda mikrobiyal büyüme gözlenmiştir. Şu da atlanmamalıdır ki, diyabetik kişilerden izole edilen belli başlı Gram-pozitif bakterilerin (Viridans Streptococci ve S. aureus gibi) ortalama mikrobiyal büyüme oranı diyabetik olmayanlara kıyasla daha yüksekti. Ancak diyabetik kişilerden izole edilen parselelenmiş numunelerde S. mutans diyabetik kişilere kıyasla çok daha yüksek bir oranı göstermiştir. Diyabetik kişilerden izole edilen belirgin mikrobiyal büyüme %47,2 (66'sı erkek (%26,4), 52'si kadın (%20,8); toplamda 118 kişi)'dir. Ancak diyabetik olmayan kişilerde bu oran %44,8 (38'i erkek (%15,2), 74'ü kadın (%29,6); toplamda 112 kişi)'dir. Diyabetik kişilerden izole edilen belirgin mikrobiyal büyüme %47,2 (66'sı erkek (%26,4), 52'si kadın (%20,8); toplamda 118 kişi)'dir. Ancak diyabetik olmayan kişilerde bu oran %44,8 (38'i erkek (%15,2), 74'ü kadın (%29,6); toplamda 112 kişi)'dir. Sonuç: Çalışmalarımızın sonucunda belli başlı Gram-negatif bakterilerin (Pseudomonas ve E. coli gibi) periodontitisi olan diyabetik hastalarda diyabetik olmayan hastalara kıyasla daha fazla görülebildiğini ortaya koyduk. Ancak, Klebsiella tam tersi bir fazla olma durumu gösterdi. Çalışmamız sonucunda diyabetik hastalara kıyasla diyabetik olmayan hastalarda daha fazla görüldü. Aynı zamanda; belli başlı Gram-pozitif bakteriler (Streptococcus mutans gibi) Viridans Streptococci, Staphylococcus aureus'a göre periodontitisi olan diyabetik hastalarda en çok görünenler oldu.

ANAHTAR KELİMELELER:Periodontitis, ağız florası, mikrobiyal içerik, diyabetik ve diyabetik olmayan

Ocak 2021, 117Sayfa

ABSTRACT

MSC THESIS

COMPARISON THE ORAL BACTERIA BETWEEN DIABETIC AND NON-DIABETIC DENTAL PATIENT IN BENGHAZI CITY

AYA NAZIH M ELGEHANI

**KASTAMONU UNIVERSITY INSTITUTE OF SCIENCE
DEPARTMENT OF GENETICS AND BIOENGINEERING
SUPERVISOR:PROF. DR. BAYRAM KIRAN**

Background: Recent studies have drawn attention to contagious microbes in oral infections (dental caries, periodontal disease, and gingivitis) and the relationship between them and diabetes due to various health complications may arise in patients with diabetes. Aim: The aim of this study is to compare the oral bacteria in diabetic and non-diabetic dental patients of Benghazi University - Faculty of Oral and Dental Health and Treatment (Libya). Methods: A comparative study about oral microbes in normal, non-diabetic patients, and diabetic patients with periodontal disease has been conducted. In this study, 125 diabetic and 125 non-diabetic, a total of 250 periodontitis patients of varying age groups have been examined. We have been able to clearly identify and characterize the microbial content in the collected samples using conventional microbial identification methods. Results: According to the results, a significantly higher microbial growth has been observed in diabetic patients with dental problems. Not to neglect, mean microbial growth ratio of certain Gram-positive bacteria (such as Viridans Streptococci and *S. aureus*) isolated from diabetic patients was higher compared to the non-diabetic patients. However, *S. mutans* has exhibited a much higher growth in plated samples isolated from non-diabetic individuals than diabetic. The significant microbial growth isolated from diabetic individuals were 66 (26,4%) in males, and 52 in females (20,8%); 118 (47,2%) in total. While in non-diabetic individuals, the results were: 38 (15.2%) in males, 74 (29.6%) in females; 112 (44.8%) in total. Conclusion: As a result of our study, we have concluded that certain Gram-negative bacteria (such as *Pseudomonas* and *E. coli*) may show more abundancy in diabetic patients with periodontitis than non-diabetic individuals. However, *Klebsiella*'s abundancy has exhibited an exact opposite result; it was more abundant in non-diabetic individuals than diabetic individuals. Meanwhile, certain Gram-positive bacteria (such as *Streptococcus mutans*) were the most abundant in diabetic patients with periodontitis compared to Viridans Streptococci, *Staphylococcus aureus*.

KEYWORDS:Periodontitis, oral flora, microbial content, diabetic and non- diabetic

January 2021,117 Page

TEŞEKKÜR

Öncelikle, Tanrı'ya bu çalıştırmaı gerçekleştirmemde bana yardımcı olduğu ve bu tezi son aşamaya getirecek gücü bahşettiği için teşekkürlerimi sunarım. T.C. Kastamonu Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Genetik ve Biyomühendislik Bölümü çalışanlarına ve rektrlğine çokça teşekkür ederim. Tez danışmanlarıma en içten şkranımı ve teşekkürlerimi sunmak isterim. Sayın Prof. Dr. BAYRAM KIRAN'a yüksek lisans çalışmalarımda değeri büyük olan katkıları ve rehberliğinden ötürü ve Arş. Gör. Ferhat ULU'ya çalışmam süresince yaptığı katkılar ve yardımlar için teşekkür ederim. Ayrıca, Bingazi niversitesi dişçilik fakültesi yetkililerine, araştırmam için 250 hastadan numune toplamama izin verdiklerinden dolayı, kesintisiz destekleri için teşekkürlerimi ve şkranımı iletmek isterim. Çalışmamı tasdik edecek ahlaki izin belgeleri Ekler Bölümü'nde yer almaktadır. Son olarak, çalışmalarıma ve bu tezin araştırma ve yazma sürecine her zaman katkıda bulunan ve destek veren aileme ve özellikle babam Nazih'e iten teşekkürlerimi sunuyorum.

Aya Nazih M ELGEHANİ

Kastamonu, 2021

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEZONAYI	ii
TAAHHÜTNAME	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ.....	1
1.1 Oral Mikrobiyota.....	4
1.2 Biyofilm Oluşumu.....	5
1.3 Bakteriler ve Ağız Boşluğuyla Olan Etkileşimleri.....	6
1.4 Ağız Boşluğundaki Konuk Mikrobiyota.....	7
1.4.1 Gram-Pozitif Koklar.....	7
1.4.2 Gram-Negatif Koklar	8
1.4.3 Gram-Pozitif.....	9
1.4.4 Gram-Negatif Basiller.....	11
1.4.4.1 Fakültatif anaeroblar.....	11
1.4.4.2 Zorunlu anaeroblar ve zorunlu anaerobikler	12
1.4.4.3 Spirochetes	14
1.5 Oral Çevre ve Doğal Flora	15
1.6 Oral Mikrobiyota ve Hastalıklar	16
1.6.1 Diş Çürüğü	16
1.6.2 Periyodontal Hastalıklar.....	18
1.7 Diyabet	19
1.7.1 Diyabet Tanısı	21
1.7.2 Diyabetin Sınıflandırılması	22
1.7.2.1 Tip 1 diyabet (IDDM)	22
1.7.2.2 Tip 2 diyabet (NIDDM)	22
1.7.2.3 Gebeliğe bağlı diyabet.....	23
1.7.3 Oral Diyabet Belirtileri	23
1.7.3.1 Periyodontal hastalıklar	24
1.7.3.1.1 Periyodontitisin patofizyolojisi	24
1.7.3.1.2 Periyodontitis ve diabetes mellitus.....	25
1.7.3.2 Diyabet ve diş çürüğü.....	26
1.7.3.3 Mantar enfeksiyonları.....	26
1.7.3.4 Bakteri enfeksiyonları	27
1.8 Tip 2 Diyabet Hastalarındaki Diş Çürüğü ve Serum Glikat Hemoglobin Seviyeleri Bağlantısı.....	28
1.9 Tip 2 Diyabetli Bireylerde Oral Bakteriyel Popülasyonlar	29
1.10 Diyabetik Olmayan ve Tip 2 Diyabeti Olan Hastalardaki Ağız İçi Sağlık Durumu.....	30

1.11 Tip 2 Diyabeti Olan İnsanlar ve Diyabetik Olmayan İnsanlar Arasındaki Oral Bakterilerin Karşılaştırılması	31
1.12 Antibiyotik	32
1.13 Antibiyotiğe Bakteriyel Direnç Mekanizması.....	34
1.13.1 Bakteriyel Hücrenin Antibiyotiğe Karşı Azalan Geçirgenliği	36
1.13.2 Ribozom Koruması	36
2. LİTERATÜR TARAMASI	38
3. MATERYALLER VE YÖNTEMLER.....	45
3.1.1 Materyaller	45
3.1.1.1 Araçlar	45
3.1.1.2 Ekipmanlar	45
3.1.1.3 Kimyasal vasıtalar	46
3.1.1.4 Kültür ortamı	46
3.1.1.5 Ayıraçlar	48
3.1.2 Yöntemler.....	49
3.1.2.1 Prosedür aşamaları	49
3.1.2.1.1 Periyodontiti olan diyabetik olan ve olmayan hastaların katılımı.....	49
3.1.2.2 Deneysel çalışma ve analiz.....	50
3.1.2.2.1 Numune toplama	50
3.1.2.3 Çeşitli seçici ve ayrımsal ortam kültürlerinin hazırlanması	51
3.1.2.4 Numune kültürlemesi ve inkübasyonu	53
3.1.2.5 Önemli derecede büyüme gösteren bakterilerin belirlenmesi ...	54
3.1.2.6 Büyümüş bakterinin parsellenmiş mikrobiyal büyümesinin ve kolonyal morfoloji karakterizasyonunun mikroskopta incelenmesi.....	67
3.1.2.7 Değiştirilmiş Kirby-Bauer disk diffüzyon yöntemiyle antimikrobiyal hassasiyet'in test edilmesi	74
4. SONUÇLAR.....	79
5. TARTIŞMA	88
6. SONUÇ	91
7. ÖNERİLER.....	93
KAYNAKLAR	94
EKLER	111
EK A.1 Arapça Haliyle Bilimsel Araştırmalarda Etik Standartlara Ve Kurallara Uymak İçin Taahhütname	111
EK A.2 İngilizce Haliyle Bilimsel Araştırmalarda Etik Standartlara Ve Kurallara Uymak İçin Taahhütname	112
EK A.3 Türkçe Haliyle Bilimsel Araştırmalarda Etik Standartlara Ve Kurallara Uymak İçin Taahhütname	113
EK A.4 Arapça Haliyle Etik Kurul Onay Belgesi	114
EK A.5 İngilizce Haliyle Etik Kurul Onay Belgesi	115
EK A.6 Türkçe Haliyle Etik Kurul Onay Belgesi	116
ÖZGEÇMİŞ.....	117

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1.1	Diş çürükleri: klinik fotoğraf ve karşılık gelen röntgen filmi.....	3
Şekil 1.2	Daha önceden profesyonel diş bakımı hizmeti almamış kontrol dışı tip 2 diyabet hastalarındaki ciddi derecedeki periodontitis	5
Şekil 1.3	Alakalı röntgenin gösterdiği apikal periodontitisten arasından irinin sızdığı bir fistül.....	11
Şekil 1.4	Kırmızı noktaların iltihaplanmasının sonucunda kemik seviyesinin şu an aldığı hâli gösterir	15
Şekil 1.5	Damaktaki oral kandidoz (pamukçuk).....	20
Şekil 1.6	Fissürlü dil	24
Şekil 3.1	Toplanan eküvyon çubukları	51
Şekil 3.2	Kültürlenmiş numuneler	54
Şekil 3.3	Kültür tabakalarının inkübasyonu.....	54
Şekil 3.4	Gram boyama ayıraçları.....	55
Şekil 3.5	Psödomonası belirleyen oksidaz testi	56
Şekil 3.6	Coli ve Psödomonası varlığını doğrulayan üreaz testi sonuçları	57
Şekil 3.7	TSI (Üçlü Şeker Demir) testi	60
Şekil 3.8	Koagülaz testi	64
Şekil 3.9	Katalaz testi.....	65
Şekil 3.10	DNase testi hazırlığı.....	66
Şekil 3.11	Aureus'un varlığına işaret eden DNase testi sonucu.....	66
Şekil 3.12	Optokin	67
Şekil 3.13	Mikroskobik Viridans streptococc.....	68
Şekil 3.14	α -hemolitik agarda parsellenen viridans <i>streptokoklar</i>	68
Şekil 3.15	Kan agarı ve çikolata agarında parsellenen staphylococcus aureus	69
Şekil 3.16	Mikroskobik Staphylococcus aureus	70
Şekil 3.17	Besin agarı üzerinde parsellenen klebsiel	70
Şekil 3.18	Mikroskobik Klebsiella.....	71
Şekil 3.19	Eozin metilen mavisi (EMB) agar üzerinde parsellenen <i>E.Coli</i>	71
Şekil 3.20	Mikroskobik <i>E. Coli</i>	72
Şekil 3.21	Mikroskobik Psödomonas.....	72
Şekil 3.22	MacConkey agarında parsellenen Psödomonas.....	73
Şekil 3.23	Mannitol tuzlu agar üzerinde parsellenen Streptococcus mutans	73
Şekil 3.24	Mikroskopik S. Mutans.....	74
Şekil 3.25	Antibiyotik diski	75
Şekil 3.26	Hassasiyet testi.....	77
Şekil 4.1	Farklı yaş aralığındaki hastalardan izole edilen mikropların oranları81	
Şekil 4.2	Hastalardan izole edilen kullanılan antibiyotiklere karşı hassasiyet gösteren Gram-pozitif mikropların sayısı.....	84
Şekil 4.3	Hastalardan izole edilen kullanılan antibiyotiklere karşı hassasiyet gösteren Gram-negatif mikropların sayısı	86

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 3.1 Bu araştırmada kullanılan araçlar	45
Tablo 3.2 Deneylerin hazırlanmasında kullanılan ekipmanlar	46
Tablo 3.3 Bu araştırmada kullanılan vasıtalar.....	46
Tablo 3.4 Bakteriyel tanımlama ve test için kullanılan kültür ortamı.....	47
Tablo 3.5 MIU beklenen sonuçları.....	59
Tablo 3.6 TSI testi beklenen sonuçları.....	60
Tablo 3.7 Kullanılan antimikrobiyal vasıtaların listesi	78
Tablo 4.1 Hastalardan alınan yetişme gösteren numunelerin ilk sonuçları	79
Tablo 4.2 bu araştırmanın mikrobiyal büyüme verilerinin tamamı	80
Tablo 4.3 farklı yaş aralığındaki hastalardan izole edilen mikropların oranları	81
Tablo 4.4 hastalardan (diyabeti olan/olmayan) izole edilen kullanılan antibiyotiklere karşı hassasiyet gösteren Gram-pozitif mikropların sayısı	83
Tablo 4.5 Hastalardan (diyabeti olan/olmayan) izole edilen, kullanılan antibiyotiklere karşı hassasiyet gösteren Gram-negatif mikropların sayısını göstermektedir	85
Tablo 4.6 Farklı bakteri izolatlarının ortalama görülme oranının istatistiksel analizi	87

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Kısaltmalar

AK	:Azitromisin
AMX	:Amoxicillin- Amoksisilin
API 20E	:Analytical Profile Index Test- Analitik Profil İndeks Testi
ATM	:Aztreonam
AZM	:Azitromisin
AZITH	:Amikasin
CAZ	:Ceftazidime- Seftazidim
CFM	:Sefiksim
CHP	:Chronic Periodontitis -Kronik Peridontitis
CIP	:Siprofloksasin
CIT	:Citrate test- Sitrat testi
CLR	:Clarithromycin -Klaritromisin
CN	:Gentamicin-Gentamisin
CRO	:Seftriakson
CTX	:Sefotaksim
D	:Different (give different result)-Farklı (farklı sonuç veriyor)
DC	:Dental Caries- Diş Çürüğü
DM	:Diabetes Mellitus- Diyabet Mellitus
DMFT	:Decayed, Missing and Filled Teeth- Çürümüş, Düşmüş ve Doldurulmuş Dişler
EMB	:Eosin Methylene Blue Eozin- Metilen Mavisi
EPS	:Extracellular Polymeric Substances- Ekstrasellüler Polimerik Maddeler
GCF	:Gingival Crevicular Fluid- Diş Eti Oluğu Sıvısı
GLU	:Glucose -Glukoz
H₂S	:Hydrogen Sulphide- Hidrojen Sülfid
IMP	:Imipenem- İmipenem
IND	:Indole test- İndol testi
LACT	:Lactose -Laktoz
LPM	:Lipiarmycin -Lipiarmisin
LPS	:Lipo poly saccharides -Lipo poli sakkaritler
MAN	:Mannitol-Mannitol
MOT	:Motility-Hareketlilik
MSA	:Mannitol Salt Agar-Mannitol Tuzlu Agar
MTZ	:Metronidazole-Metronidazol
OX	:Oxidase test-Oksidaz testi
OX	:Oksasilin
R	:Red-pink (alkaline reaction)-Kırmızı-pembe (alkalin reaksiyonu)
S	:Yellow (acid reaction)-Sarı (asit reaksiyonu)
SRP	:Scaling and Root Planning-Diş Yüzeyi Temizliği ve Kök Yüzeyi Düzleştirilmesi
SUC	:Sucrose-Sakaroz

SXT	:Sulfamethoxazole-Sulfametoksazol
TE	:Tetrasiklin
TSI	:Triple Sugar Iron Test-Üçlü Şeker Demir Testi
T2D	:Type 2 Diabeted-Tip 2 Diyabet
T2DM	:Type 2 DM-Tip 2 DM
VA	:Vancomycin-Vankomisin



1. GİRİŞ

Diğer biyoloji bilimlerinde olduğu gibi, mikrobiyolojide yapılan incelemelerde "indirgemecilik" ve "bütüncülük" dönemleri dâhil edilmiştir. Mikrobiyologlar uzun bir süre boyunca bütünü daha küçük bileşenleri inceleyerek kavrama umuduyla, kompleks mikrobiyal popülasyonlardan özel olarak izole edilmiş bakteri kolonilerini bir araya getirmek ve kompleks mikrobiyal genomlardan izole edilmiş bakteriyel genleri ayırmak için eksiltme stratejilerini kullanmışlardır. İndirgemecilik geçmiş 400 yıl boyunca mikrobiyolojiyi muazzam derecede ilerlemiş olsa da küçük parçaların bir araya getirilmesi bütünü bir türlü açıklığa kavuşturamamıştır! Bütünün, parçalarının doğrudan toplamından daha fazla olduğunu anlayan günümüz mikrobiyologları "sistem düşüncesi" ve "holizmi" öğrenmektedir. Mikrobiyoloji, dünya çapında kabul gören gen esaslarından metagenomiğe ve biyofilmlere, bir popülasyonun içindeki çeşitli bileşenlerin uyumunu vurgulayan başka bir düzenle karşılaşmaktadır. Bu tür bir metodoloji mikrobiyal fizyoloji anlayışımızı ve mikrobiyal enfeksiyonları teşhis/tedavi etme kapasitemizi değiştirmektedir. Oral mikrobiyal popülasyonlar, bu yeni düzeni tanımlama ve diyabetik olan ve olmayan hastaların gelecekteki oral mikrobiyolojik muayenelerinin muhtemel etkileri üzerine konuşmak için bir birleşme noktasıdır (Sharma, 2011).

Diş çürüklerini çeşitli mikroorganizmalar çevrelemektedir ve oral kolonizasyon için bir seçim belirginliği geliştirdikleri için genel olarak bu konu üzerine özellerdir (Abusleme, 2013). Diş çürüğünün içinde mikroçevreler bulunmaktadır. Örnek vermek gerekirse, dişin sert, aşınmayan yüzeyleri ve mukoza zarlarının epitel yüzeyleri verilebilir (Griffen, 2012). Bu yüzeyler, salyanın sıvı hâliyle veya diş eti altındaysa diş eti oluşu sıvısıyla (GCF) çevrilidir. Bu yüzeylerde gelişim gösteren mikrobiyal popülasyonlar ayrıca özeldir ve bölgelerden her biri oral kolonizasyona uygun yaklaşık 1000 türün alt kümesine mensup yaklaşık 50 türü barındırır (Rosan, 2000). Ağız içi yüzeylerin esas kolonileştiricileri *streptokok* ve Aktinomiçes türleri gibi ağırlıklı olarak fakültatif anaeroblardır. Diş eti altı bölgelerinin sınırları içerisinde oksijen basıncı azlığı, Bacteroidaceae türleri; daha çok spirochaete gibi bütünlüğü genişlik gösteren zorunlu anaeroblarla birlikte popülasyon değişimine fırsat tanır.

Mikrobiyal kompozisyona rağmen, doğal mikrobiyal popülasyonların boyutsal ve yapısal organizasyonu (biyocoğrafya), türler arası antagonistik ve kabul edilebilir fiziksel ve metabolik etkileşimler için esas kabul edilmekte olup kademe kademe etkisini göstermektedir (Aas, 2005).

Diş yüzeylerindeki mikroorganizmalar genelde sık sık bir ekstrasellüler polimerik madde (EPS) matrisine yüklenen çoktürü biyofilm popülasyonları oluşturmaktadır. Buna karşılık, parçalanmakta olan, daha geçici olan epitel yüzeyleri bir kolonizasyon stratejisine gereksinim duyar ve yaratıklar bu yüzeylerdeki biyofilmleri oluşturuyor olsa da bu yüzeylerde abiyotik yüzeyler veya diş yüzeylerine kıyasla biyofilm gelişiminin olanağı daha az idealdir. Ayrıca, bakteriler epitel yüzeyleri delip geçer ve içlerinde gelişirler ve bu intraselüler düzeyde dahi gerçekleşebilir. Çoğu zaman, konak ve mikrobiyal ağlar arasında bir +homeostatik denge bulunur ve konaklayan mikrobiyotanın harici patojenlerle ekosistem stabilitesinin bir parçası olarak mücadele ettiği ve tıpkı normal doku ve bağışıklık sistemi gelişiminde olduğu gibi onlara engel olduğu düşünülür (Dewhirst, 2010).

Diş eti iltihabı pratikte diş yüzeylerinde biyofilmlerin sürekli yığılmasının (buna plak oluşumu da denir) kaçınılmaz bir sonucu olsa da diş destekleyen dokularının bütünlüğünü kalıcı olarak zarara uğratmayan kontrollü bir bağışıklık-iltihap durumudur. Konak salya, ek olarak ekosistem stabilitesine ağız içi ortamı temizleyerek, popülasyonu besleyerek ve harici türlere antagonistik olan antimikrobiyal faktörleri ileterek katkıda bulunur. Belli başlı şartlar altında, konak-popülasyon etkileşimi disbiyoz olur ve diş ve diş etlerini (gingivae) kapsayan bölge spesifikinde hastalıklar meydana gelebilir (Welch, 2016).

Ağız içi mikrobiyotaların bir araya gelmesi muhtemelen diğer ekolojik popülasyonlarda görüldüğü gibi karşılaştırmalı ekolojik ölçeklerle gösterilir. Bazı araştırmalar ağız içindeki mikrobiyotaların her bir oral nişe özel olarak ve gerek sağlıklıken gerek hastalık anında karıştırılmayacak derecede bireyselleştiklerini göstermiş olsa da ağız içindeki mikrobiyotaların bir araya gelmesini veya periodontal terapi sonrası mikrobiyotaların sarsımı ve tekrardan oluşumunu idare eden ekolojik ölçekler pek az hesaba katılır.

Ağız içi mikrobiyologları "indirgemecilik" yaklaşımıyla ilk başta diş plağını ve tutumunu mikrobiyal bileşimini tanımlayarak (diğer bir deyişle, diş plağının içindeki spesifik ağız içi bakteri türlerinin davranışları ve saf diş plağının davranışları arasında bir bağlantı kurmak) anlamayı ummuşlardır. Ancak, diş plağı, yapısal veya fonksiyonel bir bakış açısıyla incelendiğinde, doğrudan bakteriyel bileşenlerinin toplamından meydana gelmediği için bu konudaki umutlar çabucak suya düştü. Aksine, biyofilm mimarisi ve mikrobiyal fizyoloji için temel olan yeni özellikler meydana getiren kompleks bir mikrobiyal popülasyon kuruldu. Oral enfeksiyonlar (diş çürüğü, periodontal hastalık ve diş eti iltihabı), dünyadaki en iyi bilinen kronik oral hastalıklardır. Bakteriyel diş plağı diş çürüğü, diş eti iltihabı ve periodontitisin gelişimindeki esas etiyolojik faktör olarak görülür (Sharma, 2011).

Bireysel ağız içi hijyenin derecesi, dişlerdeki plak oluşumu ölçeğiyle doğrudan belirlendiği için, Şekil 1.1'de gösterildiği gibi, bir popülasyondaki ağız içi hijyenin derecesinin periodontal hastalık ve diş çürüklerinin tekrarlanma sıklığıyla ve şiddetiyle vurgulu biçimde bağlantılı olduğu çıkarımını yapmak mantıklıdır (Beighton, 1995).



Şekil 1.1 Diş çürükleri: klinik fotoğraf ve karşılık gelen röntgen filmi

Yapılan pek çok inceleme, diyabeti olan insanların olmayanlara kıyasla diş çürüğü ve diş eti iltihabı oranının daha büyük olduğunu, diş plağının yüksek olduğu kadar periodontal hastalık oranının da yüksek olduğunu göstermiştir (Brown, 1957). Diyabetik hastalarda pek çok oral enfeksiyon ve diş sorunu olduğu görülmüştür. Bunun sebebi yetersiz ağız içi hijyen ve aerobik ve anaerobik gibi farklı türdeki

bakterilerin gelişimini destekleyen diş çürüğü çevresi olarak açıklanmıştır. Diyabetik hastalarda oral enfeksiyon ve diğer beden enfeksiyonlarının tedavisinde geniş spektrumlu antibiyotiklerin aşırı kullanımı bakteriyel direncin gelişimini iyileştirebilir (Cheung, 2001).

Hedeflerimiz;

- Diyabetik olan ve olmayan hastalarda çeşitli bakteri türlerinin üstünlüğünü tanımlamak.
- Diyabetik olan ve olmayan diş hastalarındaki ağız içi bakterilerin yaygınlığını öğrenmek.
- İzolatların bazı antibiyotiklere verdiği tepkimeyi incelemek.

1.1 Oral Mikrobiyota

İnsanlardaki ağız boşluğunun mikrobiyal florası son derece farklıdır, genel olarak bakteri ve mantarlardan oluşmaktadır (Bagg, 1990). Tipik insan ağız florası esasen *streptokok*lardan ve anaerobik Gram-negatif bakterilerden oluşmaktadır (Bagg, 1990; Demmer, 2006). Bu mikroorganizmalar patojen mikropların kolonizasyonunun önlenmesi göreviyle mesuldür; böylelikle ağız boşluğunun sağlığını korurlar. Sıradan floranın bozulmasının oral hastalıkların gidişatını tetikleyebileceği veya değiştirebileceği gözlemlenmiştir (Demmer, 2006). Oral enfeksiyonların gidişatının başlangıcını etkilemesinin yanı sıra, oral mikrobiyal yeşillik de ek olarak bazı sistemik hastalıklarla bağlantılıdır (Li, 2000). Stafilokok ve aerobik Gram-negatif bakteriler endojen floralar olmasa da ağız boşluğunun geçici kolonileştiricileri olarak görülürler; ki ağız boşluğu içerisindeyken akciğer iltihabı gibi enfeksiyonlara sebep olurlar (Ewan, 2010). Hastalık, hamilelik ve ergenlik gibi sistemik değişimlerin ağız boşluğunun mikroçevresini değiştirdikleri ve böylece oral floranın boyutunu ve türünü etkiledikleri bilinmektedir (Bogges, 2006; Demmer, 2006). Diyabet, periodontitis (Fernandes, 2009), diş çürüğü (Orbak, 2008), diş eti iltihabı (Sarnat, 1985) ve kandidiyaz (Ghannoum, 2010) gibi bazı oral enfeksiyonlarla bağdaştırılmıştır. Diyabet hastalarındaki yüksek oral enfeksiyon görülme sıklığına ek olarak zayıf ağız içi hijyen

ihtimali de sebepler arasına katılmıştır (Lalla, 2008). Ancak, ağız içi hijyenin oral mikrobiyal kolonizasyonunu etkileyip etkilemediği Şekil 1.2 (Borgnakke, 2019)'de gösterildiği gibi tam olarak belirlenmemiştir (Khovidhunkit, 2009).



Şekil 1.2 Daha önceden profesyonel diş bakımı hizmeti almamış kontrol dışı tip 2 diyabet hastalarındaki ciddi derecedeki periodontitis (Dr. Amin ur Rahman, Rahman ve Rahman Diş Cerrahları 'nın görsel katkılarıyla, Lahor, Pakistan)

1.2 Biyofilm Oluşumu

Biyofilm terimi, bir yüzeye tutunan mikroorganizma popülasyonlarını ve dişle alakalı, diş plağı olarak adlandırılan mikrobiyal popülasyonları tasvir etmek amacıyla türetilmiştir. Diş plağı normalde sağlıkta bulunan bir biyofilm türüdür ancak aynı şekilde diş çürüğü ve periodontal hastalıkla da bağlantılıdır. Diş plağı, bir dizi önceden belirli olayın meydana gelmesiyle oluşur; bu durum esas ve fonksiyonel olarak organize olmuş, tür konusunda zengin mikrobiyal filmlerinin oluşmasına sebep olur (Chuang, 2011). Biyofilm oluşumunun farklı aşamaları vardır. İlk olarak, kalıp filmi (üretilmiş pelikül) çevrelenir ve ardından diş sürmesi veya temizlenmesi meydana gelir. Bu noktada, mikrobiyal yüzey ve kondisyonman film arasındaki kırılmalı, uzun menzilli fizikokimyasal etkileşim yapısı tersine çevrilebilir bir yapışkanlık sağlar ve nihayetinde bu mikrobiyal hücre yüzeyi ve edinilmiş pelikülde bulunan reseptörler arasında tersine çevrilemez bir yapışkanlığa sebep olur. İlk kolonileştiriciler kondisyonman filmle bağlandıktan sonra, yan ve sonraki kolonileştiriciler hâlihazırda bağlı olan ilk kolonileştiricilere yapışmaya başlarlar, ki bu da oluşmakta olan biyofilmin içindeki mikrobiyal çeşitliliğin gelişmesine sebep olur. Bağlı hücrelerin

çoğalmasi bitişik büyümeye ve üç boyutlu, konumsal ve hemen hemen birleşik, karışmış bir biyofilme sebep olur, ki bu biyofilmin de kompleks, çözünen ve çözünmeyen glukanlar, fruktanlar ve hetero polimerlerden meydana gelen bir ekstrasellüler matrisi bulunur. Matris, bilinen destekçi diklik ve biyofilmlerin genel direncine hatrı sayılır bir katkısı olur. Gelişimini tamamlamış ve epey stabil olan biyofilm biçimini aldıktan sonra aktif ayrılma meydana gelebilir ve hücreleri başka yerleri kolonize etmeye yönlendirebilir (Hasslöf, 2010).

Ortak yığılım terimi, bakteriler arasındaki bağlanım duraksama sırasında meydana gelirse kullanılır. Mikrobiyal hücrelerin yapışması etkili bir şekilde bir biyofilmdeki bakterilere bağlanırsa; bu durumdaki kullanılan terim ortak yapışım olur. Ortak yığılım ve ortak yapışımın ardındaki yöntemler benzer olmalıdır (Hedberg, 2008). Geçici başlangıç kolonileştiricileri, *S. gordonii*, *S. mitis*, *S. oralis* ve *S. sanguinis* gibi streptokokları barındırırken ek olarak Aktinomiçes cinsini de barındırır. Fusobakteriyum nükleatum, başlangıç, ilk ve son kolonileştiricilerle ortak yığılımda bulunabileceği ve diş plağının oluşumunda organizmalar arasında köprü görevi gördüğü için biyofilmin oluşumu için esastır (Laleman, 2014). Plak bakterileri biyofilm hâlindeyken daha geniş bir habitatı, daha gelişmiş bir metabolizması, önleyici operatörlere ve dâhili savunuculara karşı gelişmiş bir toleransa ve gelişmiş bir zehirliliğe sahiptir. Sağlıklıyken; oral mikrobiyata ve konak arasında bir simbiyoz vardır. Oral mikrobiyotanın yapısı, konağın genlerine ve korumalarına bağlı olduğu kadar sıcaklığa, pH değerine ve besinlere de bağlıdır. Ağız içinin çevresel şartlarında değişiklikler meydana geldiğinde, konak ve oral mikrobiyotanın arasındaki denge değişebilir ve bunun sonucunda hastalığa yakalanma riski büyük oranda artar (Colombo, 2009).

1.3 Bakteriler ve Ağız Boşluğuyla Olan Etkileşimleri

Antony van Leeuwenhoek, on altıncı yüzyıl sonlarında kendi yaşadığı ağız içi sağlıksızlığın ardından bakteriler hakkında bulgular bulan ilk kişidir (Huttenhower, 2012). Leeuwnhoek'in bulguları, bakteriler dışındaki diğer mikropların incelenmesine dayanak sağlamıştır. Ağızın kalın bağırsaktan sonraki en çok kompleks bakteriyel popülasyonlara sahip organ olduğu anlaşılmıştır (Wilson, 2005). Rober Koch ve

ortaklarının kültür ortamına dair yaptığı araştırmalar, belli başlı diş sorunlarında büyük rol oynayan zorunlu/bilinçli aerob ve anaerobların teşhis edilmesinin yanı sıra bütünlüğüne ve oksijen gereksinimlerine bağlı olan oral mikrobiyomların ilk tanınabilir kanıtlarının bulunmasında yardımcı olmuştur. Bu incelemeler, bu sorunları çözmeye yarayan belli başlı antimikrobiyallerin teşhisinde de fayda göstermiştir (Kreth, 2005).

1.4 Ağız Boşluğundaki Konuk Mikrobiyota

1.4.1 Gram-Pozitif Koklar

Streptokoklar, oral mikrobiyota konusunda ilk akla gelir ve ağız boşluğunun tüm bölgelerinden düzenli olarak izole edilir. Oral *streptokoklar* yapılan DNA dizilimi analizinin yanı sıra biyokimyasal ve fizyolojik testlerden yola çıkılarak dört esas tür kategorisine bölünmüştür. Diş plağı ve çürüğüyle ilişkilendirilen *mutans* birliği (*S. mutans* ve *S. sobrinus dâhildir*) (Okada, 2002), ayrıca plaklar için esas olduğu öğrenilen mitis grubu (*S. mitis*, *S. sanguis*, *S. crista* ve *S. oralis dâhildir*) (Mason, 2018) mukozal yüzeyle ilişkilendirilen salivarius birliği (*S. salivarius* ve *S. vestibularis*) (Aas, 2005) diş eti oluğu ve kök kanalında görülen, ayrıca periodontal ve pulpal hastalıklarıyla ilişkisi olduğu düşünölen anginosus birliği (*S. anginosus*, *S. constellatus* ve *S. intermedius dâhildir*) (Standar, 2010). Oral *streptokoklar* konak dokularıyla arabağ yaparlar ve diş yüzeylelerinin ve mukozal yüzeylelerin esas kolonileştiricileri kadar önemlidirler (Wan, 2001). İnsan salyasında bulunan "agglutinin" adlı bir glikoprotein *Streptococcus mutans*'ın diş yüzeylelerine yapışması ve kolonileştirmesinin arasına girer. Dişlerin *Streptococcus mutans* tarafından kolonize edilmesi, asidogenik, asidürik ve asidofilik özelliklerinden dolayı, diş çürüğünün etiyojisinde ana dikkat noktasıdır (Carlen, 1998). Çürük ve *S. mutans* arasında tüm lezyon derinliklerinde sağlam bir bağlantı vardır. *Stafilokoklar* ağızdan genelde sıra diş sayılarda izole edilmezler, çünkü zaten sağlıklı salyada düşük sayılarda izole edilmişlerdir ve ağız boşluğu, *stafilokoklar* için klinik olarak önemli bir rezervuar olarak işaret edilmiştir. Dahası, *stafilokoklar* oral enfeksiyon ve takma diş durumları olan çeşitli hasta gruplarının ağızlarından izole edilebilir *Enterokoklar*

birkaç ağız içi konumdan az sayıda kurtarılmıştır ve izole edilmiş türün adı *Enterokok fekal* dir (Percival, 2007).

1.4.2 Gram-Negatif Koklar

Neisseria ve *veillonella*, ağız boşluğundaki Gram-negatif kokların baskın temsilcileridir. *Neisseria*, diş yüzeyindeki esas kolonileştiricilerden biridir ve kapnofil sakkarolitik bakteri ve türleri sağlıklı ağız boşluğuyla bağlantılıdır (Aas, 2005). Normalde az sayıda mevcut olsalar da ağzın farklı yüzeylerinden izole edilmişlerdir (Zaura, 2009). *N. subflava*, en yaygın görülen oral komensal türdür; aerobik olarak iyi büyüyebilirler ve oksijeni tüketebilirler, bu da plak gelişiminin ileri safhalarında görülen anaerboik mikroçevrelere katkıda bulunur. Aynı şekilde, matris dizilimi ve gelişimine katkıda bulunacak şekilde amidon metabolizmadan polisakkaritler gönderebilir (Bradshaw, 1996), bu da diş çürüğünün etiyolojisini geliştirebilir (Parker, 1971). *N. mucosa*, *N. sicca*, ve *N. flavescens* de sağlıklı insan oral yüzeylerinden (dilın sırtı, diş eti boşluğu ve dişin koronal yüzeyleri gibi) geri kazanılmıştır (Querido, 1976). *N. subflava*, mukoza altı bölgelere saldırıp *meningitis*, *septicemi* ve endokardit gibi fırsatçı enfeksiyonlara sebep olmasıyla bilinmektedir ancak bunlar nadir vakalardır (Pollack, 1984). *Moraxella* (bu kısa bir uçtur, tam olarak bir kok değildir) (önceden *branhamella* olarak bilinirdi), üst solunum yolundaki bir komensaldır ancak *M. catharrhalis* daha çok fırsatçı patojeniktir ve genelde ağız boşluğundan ayrılır. *Veillonella*eler dikkatli anaerobiktir ve normalde diplokok veya zincirler hâlinde meydana gelir. Salya ve diş plağından izole edilmişlerdir ve geçici anaerob izlenimi verirler. *Veillonella*, mukim oral mikrobiyotadan bir bireydir ve dil, bukkal mukoze ve diş yüzeyi dâhil olmak üzere ağız boşluğunun tamamında bulunur (Furuya, 2007). Örneğin: *V. parvula*, *V. dispar* ve *V. atypica*. *V. denticariosi* ise çürük lezyonlarında bulunmuştur. *Viellonellae* şekerlerle gelişemez. Enerji için laktat ve piruvat gibi diğer bakteriyel fermantasyon yan ürünlerini kullanırlar. *Veilonella* ve *S. sanguis*, *A. israelii* ve *A. viscosus* dâhil olmak üzere çeşitli oral bakteriler arasında diş plağının gelişimine katkıda bulunan sağlam bir ortak yığılım gözlenmiştir. *Veillonellae*, kırılğan asitler olan propiyonik ve asetik asitleri çevrelemek için farklı türlerden gelen laktik asidi; *Veillonellae* bu şekilde şiddetli dentin çürüklerinde yüksek ölçülerde bulunur. Bu delil *Veillonellae* ile diğer oral bakterilerin ortak yığılımının ağız boşluğundaki bakteriyal

çevrede basit bir işi üstlendiğini öne sürer. *Veillonella*eler bilahara diş plağının gelişiminin oluşumunda ve ağız metabolizmasının temelinde makul oranda önemli bulunmuştur (Konno, 2006).

1.4.3 Gram-Pozitif

Sopacıklar, Gram-pozitif uçlar ve iplikler normalde ağız boşluğundan izole edilir. Aktinomiçes türü anaerobik iplikli bakterilerdir ve diş plağındaki oral mikrobiyotanın büyük bir kısmını oluşturur (Gizani, 2009), özellikle yakın konumlardaki ve diş eti oluştukilerde (Mason, 2018). Oral *streptokok*larda olduğu gibi, onlar da alışıldığı üzere diş yüzeylerinin ilk kolonileştiricileridir; bu sebeple ağız içindeki çeşitli bakterilerin gelişimi için kritik olduklarına inanılır (Li, 2004). Aktinomiçesin oral mukozaya tutunumu, epitel hücrelerin glikoproteinine bağlanmayı sağlayacak Tip 1 ve 2 fimbriaları üzerinden gerçekleşir. Aktinomiçesin yedi türü (Aktinomiçes *naeslundii*, *A. georgiae*, *A. gerencseriae*, *A. israelii*, *A. viscosus*, *A. odontolyticus* ve *A. meyeri* dâhil olmak üzere) düzenli olarak insan ağız boşluğundan toplanmıştır (Liu, 1991). Aktinomiçes *gerencseriae* ve farklı türler de çürüğün ilk aşamasıyla bağlantılıdır ve çürük gelişiminin başlatıcıları olarak düşünülmektedir. *A. naeslundii* ve *A. viscosus* anaerobik ve asidojeniktir. Aynı zamanda diş kaplamasının çözünmesiyle; diş çürüğünün ilk olayıyla (başlangıçla) ve dentin çürüğüyle ilişkilendirilmiştir (Sanyal, 1978).

A. israelii asidofilliği baskın, aktinomikozun etyolojik operatörü olarak görülen bir bakteriyken Aktinomiçes odonlitikus gibi farklı aktinomisetler kök yüzeyi çürüğü ve diş eti hastalıklarında rol oynamaktadır; ancak *A. naeslundii*, *A. israelii* ve *A. viscosus* diş eti hastalığı olan hastaların diş etiği oluştuktan öncelikli olarak uzak tutulmuştur (Becker, 2002) Laktik asit bakterileri normalde ağız boşluğundan toplanmıştır; işlenebilir gelişmiş mikrobiyotanın ana bileşiminin %1'ini içerir. Her hâlükârda, kaplama ve kök yüzeylerindeki son derece ciddi çürük hasarlarındaki kapsamı ve hakimlik artışı, diş çürüğünün etyolojik unsuru olarak tanınan ilk bakterilerdir. Asit toleransı ve korozyif bir ortamdaki asidojenlikleri konusunda; plaktaki düşük pH değerlerinde güçlü asidojenlerdir ve diş yüzeyinin demineralizasyonuna sebebiyet verebilirler. En çok normalde izole edilen türler *L. acidophilus*, *L. casei* ve *L.*

*fermentum*dur. Sıra dışı oranda korozyona vesile olmaya açıktırlar ve asidojeniktirler (Van Houte, 1981).

Düzenli olarak asidofil ortamdan (pH=4,8) izole edilirler ve çürük oranı ve şiddetiyle vurgulu olarak bağdaştırılmışlardır. Öbakteri cinsi, spor oluşturmeyen aneerojik basillere verilen addır; kültür, bu cinsin çokça sayıdaki türünü kapatmakta zorluk çeker; bu sebeple pek fazla karakterize edilmemiştir (*E. saburreum*, *E. sulci* ve *Yurii* alttürü *E. yurii* gibi türler). Pek çok bakteri türü diş eti altı plağında geri toplanmıştır ve ağırlıklı olarak son derece şiddetli periodontitisten izole edilmiştir. Bahsi geçen türlere örnek olarak *E. timidum*, *E. alactolyticum*ve *E. nodatum* verilebilirken *E. timidum* ve *E. brachy* nin dentoalveolar apsede görülmesi normaldir. Propiyonibakterinin pek çok türü ağız boşluğunda görülür. Buna Propiyonibakteri akneleri, *P. freudenreichii* ve *P. jensenii* (diş plağında) dâhildir. Bu bakteri, propiyonik ve asetik asitler salgılar. *P. proprionicus*, bozulmuş kök kanallarında ve inatçı apikal periodontitisin olduğu periapikal diş ağrılarında fark edilmiştir; Coryneform hususunda, *Corynebacterium* (önceden *Bacterionema*) *matruchotii*, ağız boşluğunun konuk mikrobiyotasıyla emin olunabilir bir bağlantıya sahip şu ana dek görülmüş ana türdür.

Corynebacterium matruchotii, uzun iplikleri ve kısa, kalın şekilde uçları olan Gram-pozitif bir basildir. *C.matruchotii*, ekstrasellüler kalsiyum demeci üzerinden dental analiz gelişimiyle bağdaştırılmaya yorulmuştur. *Rothia dentocariosa* ve *R. mucilaginosa* genel olarak ağızdan izole edilmişlerdir. *R. dentocariosa* diş plağında izole edilmiştir ve bazen bazı bulaşıcı endokardit uzantılarıyla bağdaştırılmıştır. *R. mucilaginosa*, sağlıklı dil sırtında görülmüştür. İnsan bağırsak mikrobiyotasının yaygın parçalarından biri olan *Bifidobacterium*, diş eti ayrımı, tükürük ve diş plağının (diş plağı bu cinsin haznesidir) dâhil olduğu insan ağızındaki normal mikrobiyotadan bir bireydir.Şekil 1.3’de Apikal periodontitis: şekil, alakalı röntgenin gösterdiği apikal periodontitisten arasından irinin sızdığı bir fistülü göstermektedir; dişin tepesindeki lezyon kırmızı çemberle işaretlenmiştir.



Şekil 1.3 Apikal periodontitis: şekil, dişin tepesindeki lezyonun kırmızı halkayla işaretlendiği alakalı röntgende gösterilen, irinin apikal periodontitisten sızdığı bir fistülü göstermektedir

Sakkarolitikler, asidik ve laktik asitleri glukoz gelişiminin önemli sonuçları olarak salgılayabilirler ve Şekil 1.3'de gösterildiği gibi insan çürük dentininden izole edilebilirler. *Bifidobacterium dentium*, doku yapışımı, korozif tolerans ve saptanan insan tükürüğünün kararlı bileşiklerinin metabolizmasındaki kolonizasyon ve sabitlik faktörlerinden ötürü becerikli kariyojenik bir patojendir. *Bifidobacterium inopinatum* ve *Bifidobacterium denticolens* de insan diş çürüğünden geri toplanmışlardır (Marsh, 1999).

1.4.4 Gram-Negatif Basiller

1.4.4.1 Fakültatif anaeroblar

Haemofiller, fakültatif anaerobik Gram-negatif çubuklardır, bu sınıfın baskın türlerini oluştururlar. *Haemofiller* normalde tükürükte, epitel yüzeylerde ve diş plağında görülürler (Marsh, 1999).

Türleri arasında: *Haemophilus parainfluenzae*, *H. segnis*, *H. paraphrophilus*, *H. aphrophilus* ve *H. haemolyticus* vardır. Dahası, *H. parahaemolyticus* oral yumuşak doku hastalıklarından geri toplanmıştır; ancak normal oral mikrobiyatadan bir birey değildir. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, (*Actinobacillus actinomycetemcomitans*), hareketli olmayan kapnofil bir çubuktur, %5-10 oranında CO₂'nin olduğu aerobik şartlarda büyük oranda gelişim gösterir. Esasen diş plağında ve diş eti bütününde yer alır (Slots, 1980).

Periodontitis ve diş eti hastalıklarının merkezi etiyolojik organizmalarından biri olarak karakterize edilmiştir. Bu bakteri son derece patojeniktir ve mukozal engeli geçerek serebrum ağrısı ve subakut endokarditis gibi hakiki enfeksiyonlara sebep olduğu görülmüştür. Patojenite, epitel hücrelere saldırma kapasitesine sahip olmanın yanı sıra, lökotoxin, kollajenaz ve hücreler için ölümcül yayılan toksin gibi pek çok yıkıcı faktör ve kemik emici faktör bağdaştırılmıştır (Hamlet, 2001).

Diğer fakültatif anaerobik, Gram-negatif uçlara örnek olarak periodontal enfeksiyonla bağlantısı olan *Eikenella corrodens* gösterilebilir. *Capnocytophaga* (önceden *Bacteroides*; örneğin, *Capnocytophaga gingivalis*, *C. sputigena*, *C. haemolytica*, *C. ochracea* ve *C. granulosa*), CO₂'ye bağımlıdır ve diş eti altı plağıyla bağlantılıdır, becerikli mikroplardır ve ayrıca, periodontal rahatsızlığın azmasıyla birlikte yayılan periodontal hastalıkla bir ilişki içinde olduğu saptanmıştır. *Megasphaera* türleri, periodontal hastalıkla ilişkili olan Gram negatif bakteriler (Hamlet, 2001).

1.4.4.2 Zorunlu anaeroblar ve zorunlu anaerobikler

Gram negatif bakteriler, özellikle diş plağında, devasa oranda oral mikrobiyota barındırır. Bunların önemli bir birleşiminin *Fusobacterium*'da yeri vardır. Pek çok *Fusobacterium* türünün kendine has iplikli bir morfolojisi vardır (Haffajee, 1998).

Genelde, izole edilmiş türlerine *F. nucleatum* (birkaç alt hayvan kategorisi de dâhil olmak üzere), *F. alocis*, *F. periodontium* ve *F. sulci* dâhildir. *F. nucleatum*, periodontal hastalıklardan izole edilince görülme sıklığının tekrarlanması incelenince ve izole edilen *F. Nucleatum*'un plak yapıları olarak görülmesinden ötürü, periodontal hastalığın gelişiminin önemli bir destekçisi olarak görülmüştür (Ritz, 1967) *Fusobakteriler*, birkaç diğer oral bakteri türüyle ortak yığılım yapabildikleri için, diş yüzeyinin ilk ve son kolonileştiricileri arasında bir bağlayıcı olarak görülürler. *Fusobakteri* çoğunlukla asakarolitiktir, düzenli olarak, sonucunda bütirik ve asetik asidin elde edildiği bir ilişki içinde olduğu görülen *Porphyromonas gingivalis*in endopeptidaz hareketi sayesinde salgılanan amino asit ve peptidlerin fermentasyonundan enerji alırlar.

F. nucleatum, amonyum ve hidrojen sülfürün de dâhil olduğu uçucu kokulu sülfür bileşikleri (VSB'ler) ve sistein ile metiyoninin desülfürizasyonundan oluşan metil merkaptan oluşturabilir. VSB'lerin oluşumu bütünüyle ağız kokusuna sebep olur ve özellikle periodontal patojenler için bir hazne olarak görülen dili kaplayan biyofilm popülasyonlarıyla özellikle bağlantılıdır (Kolenbrander, 1993).

Porphyromonas türleri preteolitik ve peptidler ile amino asitlerin parçalanmasından bütirat, asetik asit ve propiyonat üretir. Haemin ve K vitamini büyümeleri için önemlidir ve kan agarındayken kolonileri proteom oluşumu yüzünden birkaç gün içinde kararır. Dahası, birkaç mefruz virulans faktörlerinin meydana gelişi haemin tarafından kontrol edilir. Bu da *P. gingivalis* virulans potansiyelini meydana getirir. Üç ana oral tür şunlardır: *P. gingivalis*, *P. endodontalis* ve *P. assacharolytica*. *P. gingivalis* periyodontal cepteki yakınlığı mevcut periyodontal hastalıkla bağdaştırılmıştır (Babaahmady, 1998).

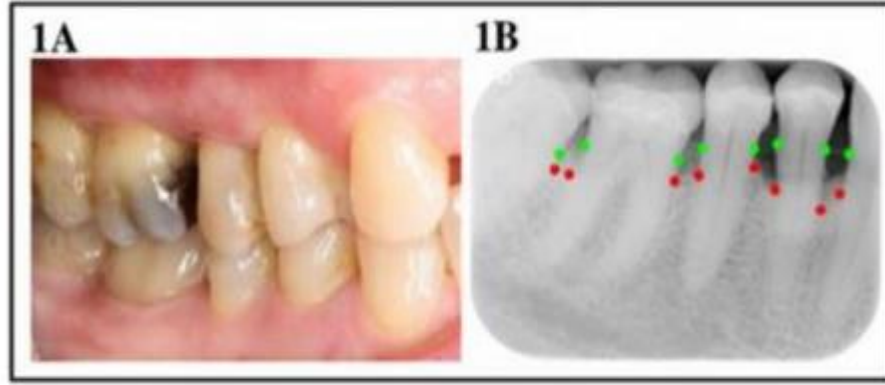
P. gingivalis'de konak hücreler ve diğer bakteriler arasındaki yapışma aracılığı eden fimbria ve hemaglutininlerin de dâhil olduğu çeşit çeşit virulans faktörleri gözlemlenmiştir. Protaz ve lipopolisakkaritler (LPS), konak korunma mekanizmalarının kısıtlaması ve ilave edinimin alveolar kemik zayıflığına katkıda bulunan sitokin boşaltımının da dâhil olduğu doku kırımıyla doğrudan ilişkilendirilen bir iltihaplı reaksiyona patlak verdiği kabul edilir. Dahası, periyodontal ceplerden kaynaklanan diş eti altı plağındaki *P. gingivalis* de hatırı sayılır oranda metil merkaptan oluşturabilir, böylece ağız kokusu gelişimini tetikler. *P. assacharolytica*, periyodontitis hastalarının diş eti altı plağından izole edilmiştir. *P. endodontalis* endodontik bir mikrop olarak görülür ve çoğunlukla kök kanalında yer alır (Rogers, 1992).

Prevotella, porphyromonaslardan sakkarolitik olmalarıyla ayrılırlar, glukozdan esasen süksinik asitler oluştururlar. Oral prevotella iki gruba ayrılmıştır: pigmentli (*P. intermedia*, *P. nigrescens*, *P. melaninogenica* ve *P. denticola* dâhil) ve pigmentsiz (counting *P. oralis* ve *P. buccalis*) türler. *P. intermedia*, dişsiz bebeklerde başı çeken anaerobik türler olarak görülür ve *P. intermedia* ile *P. nigrescens* periyodontal olarak kabul edilir. Tannerella forsythensis (hâlihazırda Bacteroides forsythus), şuaana dek, Tannerella cinsinin ana türü olarak görülmüştür ve periodontitiste önemli bir etiyolojik

operatör olarak kabul edilmiştir, *P. gingivalis* ile bağıntılı olarak meydana gelir. Radiküler dentinin, sentezleme için Tannerella da dâhil olmak üzere periyodontal patojenlere bakteriyel bir kaynak olduğu düşünülmüştür; bu durum tedavi edilmiş periyodontal cepleri tekrardan kolonileştirebilecek, sonucunda tedavinin olumsuz sonuçlanmasını ve rahatsızlığın tekrar etmesini sağlayacaktır. Sentez için kullanılan Tannerella proteolitik ve haemin, menadion, L-sistein ve N-asetilmuramik aşındırıcı (MurNac) için kılı kırk yaran gelişim şartları vardır. *P. gingivalis* ve *F. nucleatum* ile tamamlanabilir, bu durum da diş eti altı plağının içindeki kolonizasyonunu iyileştirebilir (Claesson, 1990; Babaahmady, 1998). Çünkü sentezleme, siyalidaz ve çeşit çeşit proteazı meydana getirerek musinleri etkisiz kılabilir; dahası, önemli bir virülans faktörü ve konuk hücrelerde apoptozun oluşumuyla bağlantılı bir hücre yüzeyi proteini olduğuna inanılan tripsin vari bir enzim salgılamaktadır. Leptotriki, sadece *L. buccalis* ağız boşluğunu, özellikle diş plağını kapsadığı altı türden meydana gelir. *L. buccalis*, metabolizmanın tamamlanmış sonucu olan laktik korozif üreten sakkarolitik bir bakteridir. Selenomonas türleri sakkarolitik, üç yetiştirilebilir türü olan *S. sputigena*, *S. noxia* ve *S. infelix* ağız boşluğunda bulunur ve sadece *S. noxia* dinamik periyodontitis ile ilişkilendirilmiştir. Son olarak, Campylobacter türleri normalde diş eti altı konumlarından izole edilmiştir. Asakkarolitik bir fümerat ve formatı vardır- metabolizmaya ihtiyaç duyar. Ağız boşluğunda ikamet ettiği görünen yedi türün arasında *C. rectus* ve *C. gracilis* periyodontal enfeskiyonla doğrudan bağdaştırılmıştır (Boever, 1995).

1.4.4.3 Spirochetes

Gram-negatif, sarmal, sıkıca kıvrılmış şiddetli anaeroblardır ve genelde Treponema cinsiyle birlikte insanların ağız boşluğunda bulunabilir. Spirochaetes, diş eti oluğu ve interdental bölgeleri kapsar (Socransky, 1963). *T. denticola*, *T. macrodentium*, *T. microdentium*, *T. oralis*, *T. socranskii* ve *T. vincentii* türleri arasındadır. Özellikle diş eti hastalığı ve periyodontal hastalık gibi ağız hastalıkları olan hastalarda diş eti altında özellikle yaygındırlar. Son derece titiz oldukları için yetiştirilmeleri zordur ve bu sebeple kimliği ve diğer ekstra mikrobiyotiplerinin tanımlanması, Şekil 1.4 (Borgnakke, 2019)'de gösterildiği gibi, 16s rRNA analizi gibi moleküler tanımlama tekniklerine bağlıdır (Listgarten, 1976).



Şekil 1.4 Periyodontitis 1B panelindeki yeşil noktalar kemik seviyesinin aslen nerede olduğunu gösterirken kırmızı noktalar iltihaplanmanın sonucunda kemik seviyesinin şu an aldığı hâli gösterir

Tripsinimsi protazlar, adezinler ve *hemolizinin* de örnek gösterilebileceği pek çok zararlılık faktörü tespit edilmiştir. *T. denticola*, bir periyodontal patojen olarak yaptığı görev için dikkatleri epey üzerine çekmiştir, sentez için özellikle *P. gingivalis* ve *T.* ile ilişki hâlinindedir. *T. denticola* ve *P. gingivalis* yığışım yapan suç ortaklarıdır, laboratuvarında çapraz beslenme davranışı göstermişlerdir ve periyodontal ceplerde birbirilerine yakınlıklarıyla öne çıkmışlardır. *T. denticola* ve *P. gingivalis*in periyodontal hastalığın patojenliğinde önemli bir rol oynayabilecek alakalı bir ilişki içinde olduğu öne sürülmüştür (Listgarten, 1976).

1.5 Oral Çevre ve Doğal Flora

Ağız boşluğundaki şartlar, örneğin fiziksel ve kimyasal parametreler, dış çevreye sık sık maruz kaldığı için değişim geçirir. Mikroflora, ağız boşluğunda pek çok yerde konaklar. Örneğin, salivasyon, dişler, dil, yanaklar, sert ve yumuşak damak, diş eti oluşu ve dudaklar(Wilson, 2008). Salyada yüksek sayıda bakteri olduğu kabul edilse de yetersiz besin ve değişken akım oranı yerel mikrobiyotanın salivasyonda hayatta kalıp kalamayacağı konusunda bir tartışma konusudur. Salyada bulunan organizmalar, epey yüksek oranda, diğer oral yüzeyler, dilin sırt yüzeyi gibi yüzeylerden gelen organizmalardır. Önceki incelemeler tükürükte bulunan organizmaların ağız boşluğundaki tüm bakterilerin %99,9'unu kapsayan planktonik organizmalar olduğunu duyurmuştur. Bu canlılar, takviyeleri daha iyi absorbe ederek onların hayatta kalması için ideal şartları oluşturmakta ve çekirdek üzerinden farklı türlerle bağlantıya geçerek büyüme oranlarını kontrol etmekte önemli bir rol oynar (Miller, 2001).

Bir bireyin ağız içi gücü, diş eti yüzeyleri, dişler ve ağız boşluğu duvarlarındaki doğal mikrofloranın katı biyofilminin yakınlığına bağlıdır. İşgalci organizmaların konaklar için nevrotik olan bir çevrede gelişebilmesi ihtimali azdır. İşgalci mikropların homeostaziyi kaybettiği bu çeşit bir şart birkaç ağız içi hastalığın başlangıcını tetikler (Gerald, 2013).

1.6 Oral Mikrobiyota ve Hastalıklar

Bir mikrobiyal popülasyonun simbiyoz durumuna geçişinin altında birkaç ölçüt yatar. Konağın bağışıklık kabiliyeti veya diyeti, virülans faktörlerinin belirmesinde bir artışa sebep olarak popülasyon organizasyonunu ve üst transkripsiyonal ortamı etkileyebilir. Bir ağ oluştuğça, mikrobiyal sindirim ve konağın bağışıklık reaksiyonlarının yan ürünleri yakın ortamda mikroorganizmaların disbiyotik durumda fazla büyümeleri veya temsil edilmelerine sebep olacak değişimler tetiklenebilir. Sağlıklı olma durumuyla alakalı mikrobiyota daha kapsamlı olarak düşünülürken hastalık durumuyla bağdaştırılan mikrobiyota, sağlıklıyken baş göstermeyen metabolik fonksiyonlara ve yüksek virülans potansiyeline sahip uzman mikroorganizmalar tarafından etkilenir (Dabdoub, 2016).

Bir ağ disbiyotik duruma geçtiğinde, fonksiyonel olarak spesifik kısımların kararlılığı durumun uzunca bir süre boyunca devam etmesini sağlar ve periyodontitis ve diş çürüğü gibi ağız içi hastalıklar,iki hastalığın da şiddetli hücumu taviz verici şartları olan partiküller tarafından tetiklense de, sıklıkla kronik ve gitgide gelişmektedirler(Suwannakul, 2010).

1.6.1 Diş Çürüğü

Diş çürüğünün etiolojisindeki plak bakterilerinin işine dair bazı hipotezler ortaya konulmuştur. Mill operator (1889), diyet substratlarından yapılan mikrobiyal asit üretimini diş çürüğü etiolojisine bağlamıştır. Miller(1889)'in de gösterdiği gibi, çürükler bakteriyolojik olarak muğlak bir işlemdir, yani çürüğe bağlı olan tek bir asidojenik tür yoktur. Aksine, diş çürüğü, diş yüzeyinin üstündeki bakterilerin biçim verdiği genişlemiş asit tabakalarının bir sonucudur. Muğlak plak hipotezinde, hastalık tamamlanmış plak mikroflorasının genel hareketinin bir sonucu olarak görülür.

Loesche (1976) işgalci plak mikroflorasını içeren çeşitli organizma grupları arasından bazı hayvan varyetelerinin rahatsızlıkla etkili olarak bir bağı olduğunu öne süren plak hipotezini sunmuştur. Biyolojik plak hipotezi öncesinde gelen iki hipotezi birleştirmiştir ve hastalıkla ilişkisi olan organizmaların aynı zamanda sağlam ortamlarda da olduğunu belirtir ancak seviyeleri klinik olarak önem arz etmeyecek kadar düşüktür. Hastalık, işgalci mikrofloranın yakın çevresel şartlara yapılan bir değişiklikten meydana gelen bir reaksiyondan ötürü kaynaklanan bir artçı etki olabilir (Marsh, 1994). Şu an bu konuda en güncel hipotez tam anlamıyla kapsayıcı çürük biyolojik hipotezidir (Takahashi, 2011). Bu hipotezde çürük döngüsü 3 geri çevrilebilir aşamadan oluşur. İlk aşama dinamik denge aşaması olarak bilinir ve klinik olarak katı laker yüzeyinin üstündeki mikroflora öncelikli olarak mutans olmayan *streptokok*lardan ve Aktinomiçes'den meydana gelir. Fermentasyon hafiftir ve demineralizasyon, remineralizasyon ile denge içindedir. Asidojenik aşama olarak bilinen sonraki aşamada asitleşme ileri şeker tüketimi yüzünden daha devamlı hâle gelir. Bu, asidürik yapılarda genişlemeye yol açar.

Diş çürüğünün başlangıcı demineralizasyon sayesinde gerçekleşir. Son aşama ise asidürik aşamadır. Asidik şartların devam etmesi durumunda daha fazla asidürik bakteri ortama hâkim olur. Mutans olmayan *streptokok*ların asidürik ırkları, Aktinomiçez, bifidobakteriler ve mayaların yanı sıra *mutans streptokoklar* ve laktobasiller galip gelebilir. Pek çok asidojenik ve asidürik bakteri çürük dönüşüyle ilişkilidir. Eeken mutans *streptokok* kolonizasyonu çürükler için bir tehlike faktörüdür (Köhler, 1988).

Mutans streptokok oranı yüksek olsa da yetişkinlerde bu sayılar tam olarak ileri seviye çürük riski anlamına gelmez, sağlıklı mikrobiyotayı etkilemeden azalan *mutansstreptokok* seviyeleri plağı daha zararsız yapmalıdır. *Mutans streptokoklar* çoğunlukla oyuk çürük yaralarından izole edilirler, diyetinde çoğunlukla sukroz olan canlılarda çürük oluşumunu başlatabilirler ve olağandışı şekilde asidojenik ve asidüriktirler. Mutans *streptokok*ların merkezi rolü kaplama ve kök yüzeylerinde diş çürüğüne sebep olmaktır. *Laktobasiller* ve *bifidobakteriler* de *mutans streptokoklar* gibi çürük yaralarından izole edilmiştir(Becker, 2002).

1.6.2 Periyodontal Hastalıklar

Diş eti iltihabı, diş saran diş eti dokularında meydana gelen bakteriyel enfeksiyona yol açan bir iltihaptır. Diş yüzeyindeki bakteriyel bağlantı ve farklı türlerden meydana gelen ilk kolonileştiricilerin ortak yapışımı biyofilmin gelişimini başlatır. Ayrıca bakteriyel diş plağı olarak da adlandırılan gelişkin biyofilm diş eti iltihabını başlatan bir dizi olaya sebep olur. Şiddetli veya kronik seviyede olan diş eti hastalığı, diş yardımcı olan sert dokuların kayba uğramamasından dolayı geri çevrilebilir bir hastalıktır. Diş eti dokuları, bakteriyel biyofilm imha edildikten sonra katı hâllerine tekrar geri döner. İltihabın bağlayıcı dokuya olan uzantısı, periyodontal tendon ve alveol kemik dişin etrafında geriye döndürülemeyen bir doku rahatsızlığına sebep olur ve buna periyodontitis adı verilir. Mikrobiyal sentez, sağlam diş eti ve diş eti hastalığında farklılık gösterir (Darveau, 1997).

P. gingivalis, *Treponema denticolave* *T. forsythia*, periodontitis hastalarında yapılan hem diş eti üstü hem de diş eti altı plak testlerinde, sağlıklı kişilere kıyasla esasen daha baskındır ve aynı şekilde cep genişliği ve sızması dâhil olmak üzere periyodontal hastalığın klinik ölçüleriyle ilişkilendirilmişlerdir. Plakla bağıntılı periyodontal iltihabın ana etiyolojik faktörü patojenik bakterilerin yakınlığıdır ve bununla birlikte sağlık açısından faydalı mikroskobik organizmaların olmama durumudur; ancak, konağın çevresel faktörleri ve hassasiyeti de önemli rollere sahiptir. Baştan başa, bir kişide periyodontitisin oluşmasına veya iltihabın diş etinin içiyle kısıtlı olup olmamasına bu dört ana faktör karar verir (Ximénez-Fyvie, 2000). Periyodontal cebin kolonizasyonu, periyodontitisin gelişimine sebep olan anaerobik mikropların dişler ve diş eti arasındaki bağlantıyı koparmasından dolayı gerçekleşir (Darveau, 2010). Diğer periyodontal hastalıkla alakalı diş plağı iki sınıflandırmaya ayrılır: kronik ve agresif. İkinci çeşidin ilk çeşide kıyasla daha hızlı bir yayılma oranı ve daha şiddetli semptomları vardır (Armitage, 1999).

Ancak ara sıra semptomlar diğer oral problemler gibidir, erken ve kesin tanı başlangıcın önlenmesi için gereklidir *Treponema denticola*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, ve *Actinobacillus actinomycetemcomitans* kültür bazlı incelemelerle ortaya çıkan türler olurken *Eubacterium*

saphenum, Filifactoralocis, Anaeroglobus germinates ve *Prevotella denticolla* kültürden bağımsız olarak yapılan incelemelerle duyurulmuş, periodontitisle alakalı türlerin bir kısmıdır (Socransky, 1998).

Diş eti iltihabı da başka bir temel periyodontal hastalıktır. Bu hastalık, *Treponema, Fusobacterium* gibi Gram-negatif bakterilerin ve anaerobik bakteriyel türlerin, yani *Streptokok* ve *Aktinomiçez* kolonizasyonundan ötürü kaynaklanan yaygın diş eti şişmesiyle birlikte meydana gelir.

1.7 Diyabet

Diabetes mellitus (diyabet) insülin salgı azlığı, faaliyeti veya ikisinin birden yaşanmasından ötürü kaynaklanan kronik hiperglisemi ile bozuk nişasta, yağ ve protein metabolizmasıyla ifade edilen metabolik bir sorundur (Gul, 2019).

İnsülin, pankreasın β -hücrelerinden salgılanan bir hormondur. Hücrelerin glukozu kullanmasına ve glikojenin (fazlalık glukoz) karaciğerde glukozla dönüşmesini engellemeye yarar. Bununla birlikte, insülinin esas etkisi kanda dolaşan glukozun miktarını azaltmaktır. İnsülin fonksiyonunu bozacak etkiler, β -hücrelerinin yeterli insülin üretememesi veya dokuların salgılanan insülinle olan reaksiyonların zayıflaması gibi durumlarda görülebilir. Bunun sonucunda, kandaki glikoz seviyesi artar (Preshaw, 2011).

Hastalığın klasik semptomları poliüri, polidipsi, polifaji ve bulanık görmektir. Eğer hiperglisemi kontrol altına alınmazsa asidoketoz ve ketotik olmayan hiperosmolar gibi ciddi derecede şiddetli hayati risk içeren komplikasyonlar doğabilir. Hiperglisemi de kronik, geri çevrilemeyen doku zararına yol açabilir. Bu durumun uzun süre devam etmesi nepropati, retinopati, nöropati, kardiyovasküler hastalıklar, periferel damar hastalıkları, geç iyileşme ve periyodontal hastalıklar gibi rahatsızlıklara yol açabilir. Hastalığın şiddeti ne zaman tanı koyulduğuna göre değişmektedir; geç tanı konulursa hiperglisemi uzun süreli doku hasarına yol açabilir (Kuboniwa, 2010).

Diyabet, dünya çapında 380 milyon hasta sayısıyla, önemli bir sağlık sorunudur. Yarısının hâlâ keşfedilmemiş olabileceği iddia ediliyor. Ayrıca, diyabet hastalarının %70'i düşük-orta gelirli ülkelerin vatandaşlarıdır ve buradan diyabet hastası (tip 1 veya tip 2) kişilerin sağlıklı kişilere kıyasla esasen oral hastalıklara daha yüksek oranda maruz kalabileceği çıkarımı yapılabilir. Baskınlıktaki ayırım, farklı etkenlerin yanı sıra, diyabetin yanında gelen vasküler ve nöropatik değişimlerden kaynaklanır (Perez-Chaparro, 2014).

Diyabetik hastalardaki yüksek oral lezyon oranını vurgulamak önemlidir, en iyi bilinen oral lezyonlar ülseratif tipte olanlardır ve tip 2 diyabette bunların oranı önemli derecede daha yüksektir. Bu lezyonlar *glosodini*, rahatsızlık ve tüketim gibi semptomatolojilere sebep olabilir. Ciddi vakalarda disguzi, oral parestezi, diş düşmelerine karşın olan hassasiyette artış ve azalmış doku yenileme kapasitesi gibi normal gidişatı etkileyecek durumlara yol açabilir (Socransky, 1998).

Açısal keilit ve pürüzlü dil gibi diyabette bulunan farklı şartlar oral kandidiyaz gibi. Şekil 1.5'de gösterildiği gibi. enfeksiyonlara meyilli olma ihtimalini artırabilir. Buna bağlı olarak, diyabette karşılaşılan düşük salya salınımı (*kserostomi* olarak da adlandırılır), tamponlama kapasitesi ve oral pH kontrolü birlikte etkilendiği için enfeksiyon riskini artırır ve ağız kuruluğu, diffüz eritem ile stomatitis hissedilebilir. Bu süreç içerisinde ağız boşluğu içine glukoz dökülümü yaşanabilir, bu da asidürik ve asidojenik bakterilerin büyümesini ve çürük lezyonunun gelişimini destekler (Sima, 2013).



Şekil 1.5 Damaktaki oral kandidoz (pamukçuk) (Borgnakke, 2019)

1.7.1 Diyabet Tanısı

Amerikan Diyabet Derneği'ne göre, tanının yapılması şu modellere bağlıdır (Insel, 2015):

- 126 mg/dL (7,0 mmol/L)'den fazla/eşit oranda açlık plazma glukozu (8 saat süresince hiç kalori alımı olmayacak) .
- 200 mg/dL (11,1 mmol/L)'den fazla/eşit oranda rastgele plazma glukozu (günün herhangi bir zamanı) ve önceden belirtilmiş bilindik semptomlar .
- 2 saatlik suda çözünmüş 75 g anhidrit glukoz oral oluşumunun ardından 200 mg/dL (11,1 mmol/L)'den fazla/eşit oranda plazma glukozu.

2011 Dünya Sağlık Örgütü (WHO) raporu uyarınca (WHO, No. WHO/NMH/CHP/CPM/11,1), %6,5'lik (48 mmol/L) glikolize hemoglobin (HbA1c), bundan daha düşük seviyede HbA1c hastalığa engel olmasa da diyabetin tespiti için kullanılabilir. HbA1c sonuçları yaşa, uyuğa ve hemoglobin seviyesine bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Bunun akabinde, HbA1c bir teşhis ölçüsü olarak kullanılacağında bu durumlar dikkate alınır. HbA1c bunun yanı sıra diyabet hastalarında iyi bir glisemik kontrol göstergesi olarak görülür. Kanda dolaşan kırmızı kan hücrelerinin yaşam süresine bağlı olarak 8 ile 12 haftalık bir sürede normal kan glukoz seviyesini yansıtır (Nathan, 2007).

Normal glukoz homeostazi ile diyabet arasında bir geçiş aşaması vardır, bu aşamada insanların hastalığa yakalanma riski yüksektir. Bu aşamaya öndiyabet veya zayıf glukoz toleransı adı verilir. Bu aşamada, açlık plazma glukozu 100 mg/dL (5,6 mmol/L) ile 125 mg/dL (6,9 mmol/L) arasında, 2 saatlik glukoz toleransı testi 140 mg/dL (7,8 mmol/L) ile 199 mg/dL (11,0 mmol/L) ve HbA1c de %5,7 (39 mmol/L) ile %6,4 (46 mmol/L) arasında değişkenlik gösterir. Öndiyabet aşaması klinik dışılık uygulamaları için ciddi derecede önemlidir. Ağız içindeki göstergeler hastalığın ön göstergeleri olarak kendilerini gösterebilir ve bunu takiben dış hekimi tanı konulmamış vakaları gözlemleyebilir (Nijweide, 1986; Kong, 1999).

1.7.2 Diyabetin Sınıflandırılması

Diyabet hastalarını sınıflandırmak bazen zordur. Buna rağmen, diabetes mellitus şu şekilde detaylı olarak sınıflandırılabilir (Insel, 2015):

1.7.2.1 Tip 1 diyabet (IDDM)

İnsüline bağımlı diabetes mellitus (IDDM), otoimmün bir hastalıktır, bu diyabet çeşidi, hastaların %5-10'unu etkilerken bu kesim genellikle gençler ve genç yetişkinleri kapsar. Pankreasın β -hücrelerinin hücre aracılı bağışıklık sisteminin çöküşünden kaynaklanan mutlak insülin eksikliğiyle ifade edilir (Chen, 2014).

Çöküşün hızı hastadan hastaya, hastalığın farklı yaşlarda farklı oranlarda semptomatik olması ve akışkanlık göstermesi sebebiyle, değişim göstermektedir. Normalin aksine, tip 1 diyabetin etiolojisi otoimmünite (idyopatik diyabet) ile ifade edilemez. Bu alt sınıf, güçlü genetik duyarlılıkla tanımlanır. Hastaların çoğu Afrika ve Asya kökenlidir (Chen, 2014).

Tip 1 diyabet hastalarında da diğer otoimmün hastalıkların kötü etkileri görülebilir ve pek çoğu hastalığa katlanmak için insülin tedavisine ihtiyaç duyar (Chen, 2014).

1.7.2.2 Tip 2 diyabet (NIDDM)

İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellitus (NIDDM) bu hastalığın en çok bilinen çeşididir, hastaların %90'ını etkilemektedir. Genelde yetişkinleri etkiler ve uzun bir süre tanı koyulamayabilir. Hastalığın erken aşamalarında, dokular salgılanan insüline dirençli hâle gelir. Böylelikle, hücreler glukoza aç hâle gelir ve karaciğerin atık glikojeni hidrolize etmesi ve pankreasın β -hücrelerinin daha fazla insülin salgılaması için enerji verecek işaretler yollar. Böylelikle hiperglisemi meydana gelir ve β -hücreleri bir süre sonra körelmeye başlar, bu da göreceli insülin eksikliğine sebep olur. T2D'nin etiolojisi muğlak olsa da obezite, yüksek oranda yağ ve şeker alımı, fiziksel faaliyetlerde yavaşlık ve genetik yatkınlık sebepler arasındadır. T2D, yaşam tarzının değiştirilmesiyle kontrol altına alınabilir (şeker ve yağa kısıtlama getirilmesi, kilo verilmesi ve egzersiz yapmakla). Dahası, β -hücrelerinin insülin salınımını artırmak

için veya potansiyel olarak insülin direncini yıkmak için hipoglisemik ilaçlar kullanılabilir. İnsülin terapisi, yetersiz kontrollü vakalarda uygulanabilir (Chen, 2014).

1.7.2.3 Gebeliğe bağlı diyabet

Bu diyabet türü hamilelikte gerçekleşir. Sadece hamilelik dönemi boyunca tanı koyulan herhangi bir seviyede glukoz intoleransı ile tanımlanır. Uluslararası Diyabet ve Hamilelik Araştırma Grupları Derneği 2009'da vaka tanımını doğum öncesi muayenesine gelen ve diyabet tanısı konulmuş yüksek tehlike altındaki kadınlara göre yapmıştır. Bu diyabet çeşidi hamileliklerin %7'sinde görülmekle birlikte bu başlık altında her yıl 200 bin vaka görülmektedir. Bu durum bazen hamilelik sonrasında da etkisini göstermeye devam edebilir. Bu türün alakalı risk faktörlerine yaş, geçmişteki glukoz intoleransı durumları, kandaki yüksek glukoz seviyesi ve gebelik süresi için büyük olan yenidoğan bebekler dâhildir. Bu faktörler nadir görülen diyabet türlerine sebep olur; örneğin, monojen diyabet sendromları, ekzokrin pankreas hastalıkları ve ilaç - veya madde - kaynaklı diyabetvb. (Lacey, 1998, Chen, 2014).

1.7.3 Oral Diyabet Belirtileri

Ağız boşluğundaki bazı yumuşak doku bozuklukları diabetes mellitus ile ilişkilendirilmiştir. Bu komplikasyonlar periyodontal hastalıklara (periodontitis ve diş eti hastalığı) sebep olur (Tobón- Arroyave, 2012); salya akışını düşüren ve salya bileşimini değiştiren salya bozukluğu ve tat duyusu bozukluğu görülür. Ağız içi mantar ve bakteriyel enfeksiyonlar da diyabet hastalarıyla ilişkilendirilmiştir (Ribeiro, 2011).

Bunlara ek olarak, oral mukoza yaralarına sebep olan stomatit, coğrafi dil hastalığı, cömert gezici glossit, fissürlü dil, feci derecede ülser, liken planus, likenoit dönüt ve angüler şilit şikayetleri de görülmüştür .Şekil 1.6 (Boegnakke, 2019)



Şekil 1.6 Fissürlü dil

Dahası, diyabet hastalarında mukozal yaranın iyileşmesinde gecikme, mukozal nörotaktik bozukluklar, diş çürükleri ve diş düşmesi de görülmüştür. Oral mukozal yaraların oluşumunun yaygınlığı ve olasılığı kontrolü sağlam olan kişilerin aksine diyabet hastalarında daha yüksek oranda görülmüştür (Santos vd. 2010).

1.7.3.1 Periyodontal hastalıklar

1.7.3.1.1 Periyodontitisin patofizyolojisi

Periyodontitis, ağız boşluğunu etkileyen dünyadaki en kaçınılmaz hastalıktır ve hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde yüksek oranda yaygındır (Petersen, 2005).

Periyodontitis, diş eti ve bakterilerin oluşturduğu periyodontal dokuyu etkileyen kronik bir iltihap yayılımıdır. Bu iltihap döngüsüne dişe bitişik olan her gün yapılanan diş plağındaki küçük çaplı flora sebep olur. Nihayetinde, diş plağındaki mikroorganizmaların salgıladığı toksinler, diş plağını düzenli olarak ortadan kaldırmakta başarısız olacakları için diş eti iltihabını başlatır. Diş eti iltihabının ilerlemesiyle birlikte periyodontal bir cep meydana gelir ve diş etinin diş yüzeyinden ayrılmasına sebep olur. Periyodontal cep bakteriler ve toksinleriyle doludur. Hastalık kötüleştikçe, cep diş plağını periyodontal bağlantı yüzünden en nihayetinde yok olacak olan alveolar kemiğe gelinceye kadar yaymaya devam eder. Bu döngü sonucunda periyodontal dokuların yok olmasına, alveolar kemiğin kaybına ve son olarak dişin düşmesine yol açar. Diş plağındaki bakterilerin yakınlığının yanı sıra bu iltihap çeşidini kuvvetlendiren sayısız bileşen vardır; savunmasız bir konak da bunlardan biridir (Al-Maskari, 2011).

1.7.3.1.2 Periyodontitis ve diabetes mellitus

Diabetes mellitus ve periyodontal hastalık arasındaki bağlantı tıp camiası tarafından tam olarak anlaşılmamıştır. Periyodontal hastalık, tip 1 ve tip 2 diyabet hastalarında yüksek seviye yaygınlık ve şiddet ile görülmüştür (Ritchie, 2009).

Hipergliseminin periyodontal yıkıma yol açabileceği mekanizma henüz tam olarak anlaşılmamıştır. Her hâlükârda, faktörleri öne süren pek çok spekülasyon vardır. Örnek vermek gerekirse: ileri seviye glikasyon yan ürünleri, kolajen yontusunda değişiklikler ve geciktirilmiş, kronik durumda olan hiperglisemi ile tümör kokuşma faktörü- α ve prostaglandin E-2 gibi iltihaplı sitokinlerin salgılanmasının artışı kaynaklanan, dokudaki bakteriyel sürekliliği ve son derece ciddi glikasyon sonuçlarını güçlendiren bozuk polimorfonükleer lökosit fonksiyonu. (Moore, 1999; Teeuw, 2010).

Kollajenaz hareketteki genişleme, kollajen sentezindeki düşüşle birlikte kollajen metabolizmasını kötü etkilemektedir. Periodontitis, diş eti altı plağında bulunan Gram-negatif anaerobların yol açtığı bakteriyel bir enfeksiyondur. Periodontitise genelde en çok sebep olan bakteriler *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythensis* ve *Treponema denticola*'dır. Bu enfeksiyon, diyabetik vasküler komplikasyonlarda önemli rol oynayan oksidatif stres ile belirtilir. Periyodontitis, diyabetik bir hastada periyodontal mikroflorayla bozuk bir şekilde gerçekleştirilen iltihap reaksiyonuyla baş gösterir. Bu, bağlayıcı doku bağlantısı ve alveolar kemik statürünün kaybıyla belirtilen kronik bir iltihap durumu oluşturur. Periyodontitisin yaşanması ve şiddetini hastanın hastalığa olan direncinin seviyesi yanı sıra diabetes mellitusun yakınlığı veya yokluğu etkiler. Periyodontal enfeksiyonlar diyabetik kontrolü etkilese de diyabet periyodontal hastalığın gelişiminde önemli bir risk faktörüdür ve yapılan epidemiyolojik çalışmalar ve vakalar bunu desteklemektedir. Bu, diyabetli ve periyodontitis hasta arasındaki karşılıklı ilişkiyi açıklığa kavuşturur. Periyodontal rahatsızlığın zayıf metabolik kontrolle karşılaşma riskini artırdığı veya periyodontal hastalığın diabetes mellitus hastalarının glisemik kontrolünde istenmeyen etkilerde bulunma potansiyelinin olduğunu gösterecek kanıtlar vardır. Hiperglisemik bir durumda, kollajen gibi proteinler periyodontal doku

yıkımında önemli bir rol oynayan gelişmiş glikasyon ürünlerinin (AGE) üretimi için bir glikozilasyon döngüsünden geçer (Ryan, 2003).

1.7.3.2 Diyabet ve diş çürüğü

Diş çürüğü, sert dental dokuların karbonhidratların fermentasyonu yüzünden bakteriyel biyofilmlerin salgıladığı asidik yan ürünler tarafından yıkıma (demineralizasyon) uğramasıyla ifade edilen önemli bir genel medikal sorundur (Calsina, 2002).

Diş çürüğüne açıklama getirebileceğinden şüphelenilen mikroplar *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sobrinus*, ve *Laktobasil*'dir. Diş çürüğü, anatomik olarak diş tacı veya kökü çürüğüyle karakterize edilebilir. Mikrobiyal asitlerin yol açtığı demineralizasyon normal demineralizasyonu geçince (yemekler ve salya aracılığıyla kalsiyum, fosfat ve florür alımı) lezyon oluşur. İlk aşamalarda, bu durum tersine çevrilebilirdir ancak yara geliştikçe sert dental dokuların yıkımı kalıcı olur ve dental materyallerle yeniden oluşturulması gerekir (Al-Maskari, 2011).

1.7.3.3 Mantar enfeksiyonları

Oral kandidiyaz, genelde *Candida albicans* türünün yol açtığı sinsi bir enfeksiyondur. Pek çok predispozan faktör bu enfeksiyonu tetikleyebilir; bunlar arasında sigara içmek, kserostomi ve endokrin ile metabolik hastalıklar yer alır Yetişkin yaş, ilaç kullanımı, Cushing sendromu, habislik ve takma diş kullanımı gibi farklı bileşenler de bu duruma etkide bulunmaktadır. Oral kandidiyaz esas ve opsiyonel diye sınıflandırılır (Chestnutt, 2010).

Esas oral kandidiyaz, akut (psödomembranöz ve eritematöz), kronik (psödomembranöz, eritematöz ve hiperplastik) ve kandidayla bağlantılı lezyonlar olarak alt sınıflara ayrılmıştır. Psödomembranöz kandidiyazın bir diğer adı oral pamukçuktur. Temizlendiğinde gizli eritematöz ve kanayan oral mukozayı ortaya çıkaran kremimsi beyaz bir yamanın varlığıyla ifade edilir. Yanak, dil ve diş etinin yanı sıra en çok etkilenen bölge tat duyusudur. Bağışıklığı zayıf hastalarda bu durum kronik olabilir. Eritametöz kandidiyaz akut veya kronik bir enfeksiyon olarak baş

gösterebilir. Stereoidler ve çeşitli antibiyotiklerin kullanımından kaynaklandığı kabul edilir ve çoğunlukla dili etkiler. Hiperplastik kandidiyaz, kandida lökoplazisi adıyla bilinir. Genelde birleşme noktalarının yakınındaki bukkal mukoz zarında bulunan düzensiz beyazımsı dik bir plakvari yara olarak belirir. Kandidayla alakalı yaralar, bakteriyel etioloji ve mantar etiyojisiyle karışmış hâlde olan takma diş kaynaklı stomatitis, hassas keilit ve orta romboid glossitisine sebep olur. Takma diş kaynaklı stomatitis çoğunlukla tam takma diş kullanıcılarında üst takma dişin yüzeyinin ardında bulunmaktadır. Özgür (hassas) keilit, dudak birleşme noktalarında eritematöz kabuklu yara olarak bulunur. Bu yaranın zayıf glisemik kontrolü olan diyabetik hastalarda belirdiği anlaşılmıştır (Darré, 2008).

Orta romboid glossitisi, tanısı uzun zaman önce konulmuş diabetes mellitus hastalarındaki mantar enfeksiyonları sıklığının orta çizgisinde, dil sırtı yüzeyinde devrik bir eritematöz taşlı yama olarak belirir. Kandidal enfeksiyon, özellikle sigara içen, takma diş takan, glisemik kontrolü zayıf olan ve stereoidler ile çeşit çeşit antibiyotik kullanan diyabet hastalarında sıklıkla görülmüştür. Dahası, diyabet hastalarında salya salınımı bozukluğu da bu hasta grubunda mantar artışına katkıda bulunabilmektedir (Intyre, 2001).

1.7.3.4 Bakteri enfeksiyonları

Diyabetik hastalar ağız boşluğunda meydana gelen bakteriyel enfeksiyonlarının kötü etkilerini yaşamaya daha meyillidir. Zayıflamış korunma mekanizmaları bu enfeksiyonlarının oluşumunu tetikleyen ana etkindir ve bu yüzden bağışıklık sistemizayıf kişiler olarak görülmektedirler (Willis, 1999).

Kontrol altına alınamayan diyabette bakteriyel enfeksiyonlar sadece ağız boşluğuyla kısıtlı olacak şekilde gerçekleşmez, tüm vücuda yayılabilirler ve tekrar tekrar belirebilirler. Yapılan pek çok inceleme diyabetik hastaların bakteriyel ense enfeksiyonlarına karşı korunmasız olduğunu göstermiştir. Mevcut bir rapora göre, bakteriyel enfeksiyonun genel olarak görüldüğü ağız boşluğu bölgesi bukkal boşluktan sonra submandibuler boşluktur. *Streptokok* türlerinin her iki vakada da ana unsur oldukları anlaşılmıştır. Bu bakteriler yemekten kaynaklı diş eti hastalığı, halitoz ve diş

çürüğüyle birleşerek plak oluştururlar. Dahası, kafa karıştırıcı oral bakteriyel enfeksiyonlar ağız morluklarına sebep olabilir. Enfektif endokarditin nedensel operatörü olan *Streptococcus mutans*, hafif oral enfeksiyonlarda bulunur. Bu bakteri, diyabetik hastaların salyasındaki glukoz seviyesi artışından faydalanır. *Propionibacterium acnes*, *Fusobacterium nucleatum*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Actinomyces israelii*, *Streptococcus sanguis*, *Peptostreptococcus prevotii*, *Prevotella intermedia*, *P. gingivalis* ve *Streptococcus intermedius*, diyabetik hastalarda görülen oral enfeksiyonlarda genelde en çok karşılaşılan bakterilerdir. Diyabet hastaları, oral bakteriyel enfeksiyonlara karşı daha savunmasızdır. Zayıflamış bir koruma mekanizmasına sahip olamamaktadırlar, bu yüzden bağışıklık sistemi zayıf kişiler olarak görülürler. Diyabetik rahatsızlıklar ve zayıf metabolik kontrol yaşayan diyabetik kişiler salgınlara ve aralıklı bakteriyel enfeksiyonlara karşı daha meyillidir.

1.8 Tip 2 Diyabet Hastalarındaki Diş Çürüğü ve Serum Glikat Hemoglobin Seviyeleri Bağlantısı

Diabetes mellitus (DM) de dâhil olmak üzere çoğu sistemik hastalık oral komplikasyonlara sebep olur. DM, çoğunlukla insülin salınımındaki veya insülin faaliyetindeki bozukluklar veya ikisinin karışımı yüzünden hipergliseminin belirmesiyle ifade edilen bazı kronik metabolik hastalıklardan oluşur. Tip 2 DM (T2DM), insülin direncini beraberinde getiren bir insülin salgılanma bozukluğudur ve diyabet vakalarının %90-95'ini oluşturur (Association, 2014).

Kronik metabolik hastalıklar kapsamına, gözlenebilir oral sağlık bozukluklarının yanı sıra, pek çok uzun süreli hasardan, fonksiyon bozukluğundan ve gözler, böbrek, sinirler, kalp ve kan damarları gibi pek çok organın kırılganlığından kaynaklanan sistemik rahatsızlıklar girer (Lamster, 2012; Association, 2014).

DM hastalarında periyodontal hastalıklar, diş düşmesi, salya salınımı bozukluğu, tat empedansı, kserotomi, Kandida enfeksiyonu, sinir duyusal bozukluk ve diş çürüğü oranında değişiklikler gibi pek çok oral rahatsızlığın belirdiği gözlemlenmiştir (DC) (Lamster, 2012; Leite, 2013).

Bu rahatsızlıklar arasında, diş eti hastalığı ve periyodontit gibi periyodontal hastalıklar epey dikkat çekmiş olup bu hastalıklar 1990'ların ortasında "DM'nin altıncı komplikasyonu" olarak adlandırılmıştır (Löe, 1993).

Diş çürüğü (DC), dünya çapındaki en yaygın kronik oral enfeksiyonlardan biridir. Çürüğe karşı savunmasız olan insanlar bu rahatsızlığı ömürleri boyunca çekebilirler ve DC'nin nihai sonucu diş düşmesi olmaktadır (Urzúa vd. 2012).

T2DM hastası insanlar çoğunlukla şimandır ve yüksek kalorili, karbonhidratlı yiyecekler tüketirler; bu sebeple, bu insanların kariyojenik gıdalara alıştırmalarının gerekmesinin yanı sıra bu insanlarda DC görülmesi muhtemeldir (Lamster, 2008). Her ne olursa olsun, glisemik kontrol ve DC oluşumu arasındaki ilişki pek az dikkat çekmiştir, her ne kadar bu iki rahatsızlık da karbonhidrat sindirimiyle bağlantılı olsa da (Malvania, 2016).

Bazı kayıtlar, T2DM ile DC yaygınlığı arasında belli bir bağlantı olduğunu göstermiştir (Collin, 1998). Lin vd. (1999)'nin belirttiği üzere, diyabet ve zayıf glisemik kontrol T2DM'li yetişkinlerdeki DC oranıyla bütünüyle bağlantılı olmayabilir; her hâlükarda, daha fazla çürük lezyonuna meyilli olma durumu ortadadır. Ancak, farklı araştırmalar T2DM'li bireylerde DC'nin görülmesine ilişkin daha öne çıkan bulgular göstermiştir (Bakhshandeh, 2008; Yonekura, 2016).

1.9 Tip 2 Diyabetli Bireylerde Oral Bakteriyel Popülasyonlar

Diyabette kronik hiperglisemi uzun süreli doku hasarlarıyla ilişkilendirilmiştir; farklı organların fonksiyonlarında bozukluğa ve iflasına yol açması (Marcantoni, 1998; Association, 2010; Bodiga, 2014) ve periyodontal hastalıklar (Pettitt, 1996; Shlossman, 1998), diş çürükleri (Rattarasarn, 2007), ile kserostomi (kronik ağız kuruluğu) (Soell, 2007) dâhil olmak üzere oral hastalıkların riskini artırması muhtemeldir. Diyabetik kişilerdeki diş çürüğünün görülmesi oranının ardındaki açıklamalar belirsiz olsa da bu durum salyalarındaki (Ship, 2003) Streptococcus mutans ve laktobasiller gibi yüksek oranda bulunan oral mikroplarla alakalı olabilir. Buna karşın, gerçekleştirilen iki serbest araştırmada salyadaki *S. mutans* ve laktobasil

sayısı diyabetik olan ve olmayan insanlar arasında aşırı değişmemektedir (Collin, 1998; Hintao, 2007).

Diyabetik insanlardaki plağın bakteriyolojik sentezine ilişkin olarak, DNA hibridizasyonu sonucunda, diyabetik insanlarda diş eti üstü plağında yüksek miktarda *Treponema denticola*, *Prevotella nigrescens*, *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus oralis* ve *Streptococcus intermedius* bulunmuştur (Hintao, 2007).

Mevcut araştırmada, diyabetik insanların salyalarındaki *streptokok* miktarı sağlıklı insanlara kıyasla daha yüksektir. Diş eti üstü plağında *Streptococcus sanguinis*, *Actinomyces viscosus*, *Neisseria subflava* ve *Lautropiatürlerinin* ardışık olarak bulunuşu, sağlıklı insanların diş yüzeylerindeki *Streptococcus oralis*, *Streptococcus sanguinis*, *Actinomyces viscosus*, *Actinomyces naeslundii*, *Lautropia sp.*, *Kingella oralis*, *Neisseria subflava*, *Neisseria mucosa*, ve *Rothia mucilaginosa*'nın yakınlığını ortaya çıkarmıştır. Hintao vd. (2007), DNA-DNA hibridizasyon tekniğiyle diyabetik hastalarda sağlıklı insanlara kıyasla yüksek oranda *Treponema denticola*, *Prevotella nigrescens*, *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus oralis*, ve *Streptococcus intermedius* olduğunu öne sürmüştür. Mevcut araştırma ise yüksek oranda *Prevotella nigrescens*, *Streptococcus sanguinis*, *Lactobacillus fermentum*, *Streptococcus mutans* ve *Actinomyces viscosus* olduğunu ortaya çıkarmıştır.

1.10 Diyabetik Olmayan ve Tip 2 Diyabeti Olan Hastalardaki Ağız İçi Sağlık Durumu

Yeterli derecede kontrol edilemeyen Diabetes Mellitus (DM), periyodontal hastalık da dâhil olmak üzere oral enfeksiyona karşı yüksek oranda savunmasızlıkla ilişkilendirilmiştir (Lim, 2006; Lalla, 2012). Periyodontal hastalık, bağlayıcı dokunun ve kemik bağlantısının kaybı ile tanımlanmakta olup uzun vadede diş kaybına yol açabilir. Geçmişte yapılan incelemeler periyodontal enfeksiyon ve DM'nin çift taraflı bir ilişkisi olduğunu göstermiştir (Taylor, 2001; Lalla, 2012). Loe (1993) periyodontal hastalığın DM'nin 6. en normal komplikasyonu olduğunu öne sürmüş olsa da Lalla (2012) DM'nin hipertansiyon gibi diğer esas şartlara kıyasla en azılı risk faktörü olduğundan bahsetmiştir. Buna ek olarak, periyodontal cebi 6mm'den büyük/eşit olan

kişilerde tip 2 DM (T2DM)'nin oluşma olasılığının periyodontal cebi 6mm'den küçük olan kişilere kıyasla 3,5 kat daha fazla olduğu görülmüştür (Morita, 2011).

Bu noktada, periyodontal hastalığın yaygınlığının ve şiddetinin T2DM hastalarında diyabetik olmayan insanlara kıyasla daha fazla olduğunu gösteren sağlam deliller vardır (Tsai, 2002; Campus vd. 2005; Tanwir, 2009; Susanto, 2011).

T2DM hastalığı olan ve olmayan insanlar arasındaki periyodontal hastalığın farkını gösteren pek fazla inceleme yoktur (Costa vd. 2010; Duarte, 2011). Bazı incelemeler T2DM'si yeterli derecede kontrol edilemeyen hastalarda daha şiddetli periyodontal şartlar olduğunu gösterse de (Tsai, 2002; Campus vd. 2005), diğer araştırmalar periyodontal hastalıklar ve metabolik kontrol arasında bir ilişkinin olmasını boşa çıkarmıştır (Alpagot, 2001; Santos, 2012). T2DM hastalarında diş çürüğü görülme durumunu analiz eden pek fazla inceleme yapılmamıştır. T2DM hastalarında çürük, düşmüş veya dolgu yapılmış diş (DMFT) oranının T2DM'si olmayan insanlara kıyasla daha yüksek olduğu görülmüştür (Tanwir, 2009; Jawed, 2011). Ayrıca T2DM hastalarında diş çürüğü tehlikesinin sağlıklı olan insanlara kıyasla iki kat daha fazla olduğu bulunmuştur (Hintao, 2007). Yapılan farklı araştırmalar böylesine bir bağlantıyı boşa çıkarmıştır (Collin, 1998; Marzenna ve Zielinski, 2002). Koronal çürüğün aksine; DM ve kök yüzeyi çürüğü arasındaki ilişki çok daha belirgindir (Lalla, 2012).

Bu sebeple, T2DM'si olan insanlarda kök yüzeyi çürüğünün görülme oranı diyabetik olmayan insanlara kıyasla daha yüksektir (Hintao, 2007). Bazı incelemeler T2DM'si olan ve olmayan insanlar arasındaki kök yüzeyi çürüğü konusunda bir fark ortaya koyamadığından bu kanıt belirsizdir (Collin, 1998; Lin BP, 1999).

1.11 Tip 2 Diyabeti Olan İnsanlar ve Diyabetik Olmayan İnsanlar Arasındaki Oral Bakterilerin Karşılaştırılması

Ardışıklık analizine göre, dinamik çürüğü olmayan diyabetik kişilerin salyasındaki pek çok sayıda farklı türün aksine, *Lactobacillus fermentum*, *Streptococcus* türleri ve *Actinomyces viscosus* ile benzeşikliği olan bakteriler daha düşük oranda görülmüştür; ancak *Capnocytophaga* türleri, *Prevotella multisaccharivorax*, *Streptococcus mutans*,

Lautropia türleri, *Veillonella parvula*, *Neisseria mucosa*, *Selenomonas* türleri ve *Rothia dentocariosa* gibi türlerin oranı üstün çıkmıştır.

Çürük yaralarının üstündeki mikrobiyota, diyabetik hastalardaki plaklarda sağlıklı insanların dişlerindeki plaklara kıyasla hemen hemen daha düşük mikrobiyal çeşitlilikle tanımlanmıştır. *Bacteroides vulgatus* çürüğü etkin durumda olan diyabetik hastalardaki çürük yaralarının üstündeki diş plağının üstünde en sık (%70) görülen bakteri olarak belirlenmiştir. Kültürlenmemiş bir bakteri çürük dentindeki hâkim tür olarak görünse de (görülme oranı, yarı yarıya), *Lactobacillus fermentum*, *Streptococcus mutans*, ve *Propionibacterium propionicum* ile benzeşiklik gösteren bakteriler ikinci en sık karşılaşılan bakterilerdir (görülme oranı, %40). *Leuconostoc mesenteroides*, *Capnocytophaga gingivalis*, *Prevotella multisaccharivorax*, *Capnocytophaga* türleri, *Neisseria subflava* ve *Corynebacterium matruchotii* ile benzeşiklik gösteren bakteriler, çürüklerin üstündeki diş plağına kıyasla alçalmış dentinde hatrı sayılır miktarda daha çok belirmiştir. *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus fermentum*, ve *Actinomyces viscosus*, etkin çürüğü olan ve olmayan tüm diyabet hastalarında görülmüştür. Bunun aksine, *Streptococcus sanguinis*, etkin çürüğü olmayan diyabet hastalarının salyalarında (görülme sıklığı, %10) ve çürüğü dinamik olarak diyabet hastalarındaki çürük olmayan diş üstündeki diş plağında (görülme sıklığı, %50) daha belirgin olarak görülmüştür (Kampoo, 2014).

1.12 Antibiyotik

Antimikrobiyal vasıtalar, farklı mikroorganizmaların büyümesini engelleyen ve nihayetinde onları yok eden, çeşitli mikroorganizma türleri tarafından (bakteriler, mantarlar ve aktinomisetler) ulaştırılan maddelerdir. Öyle olmasına karşılık, bu maddelerin düzenli kullanımı, mikroplar tarafından ulaştırılmayan sülfonamid ve metronidazol gibi sentetik veya yarı sentetik antibakteriyel operatörleri kapsayarak "antibiyotik" ifadesinin kapsamını sık sık genişletmektedir. Modern antimikrobiyal tedavinin başlangıcı 1936'da sülfonamidin klinik olarak kullanımıyla başlamıştır. Antibiyotiklerin "altın çağı", Alexander Fleming (1928), tarafından keşfedilen ve 1941'de üretilen penisilinin nihayet seri olarak dağıtımı ve ilk defa kısıtlı klinik hazırlıklarda erişime açılmasıyla başlamıştır. Penisilinin bakteriyel enfeksiyonlara

karşı gösterdiği muhteşem başarı hemen farklı antibiyotiklerin bulunmasına ilişkin çaba gösterilmesine sebep olmuştur. Özel laboratuvarlar dünyanın her bir yanından toplanan toprak parçaları üzerinde yapılan testlerden izole edilen küflerden elde edilecek antibiyotik üretme çabasına girişmiştir ve bunun ardından daha fazla başarılar elde edilmiştir. Bu noktadan itibaren, pek çok antibiyotik bulunmuş ve periyodontal hastalıkların da dâhil olduğu pek çok enfeksiyonun tedavisinde ilk başvurulacak kaynak olacak aşamaya kadar geliştirilmiştir. Periyodontal tedavide en sık kullanılan antibiyotikler (örneğin penisilin, tetrasiklin, makrolid ve metronidazol) (Soares, 2012). Birleşik komşuluğun ve ek olarak temel antimikrobiyallerin kullanımı, diyabetik hastalarda yapılan diş taşı temizliği ve kök düzeltmesinin (SRP) klinik ve glisemik sonuçlarını iyileştirdiğini göstermiştir (Grossi, 1997; Promsudthi, 2005; Gilowski, 2012; Santos, 2013).

Antimikrobiyal ve alt-antimikrobiyal parçalarda doksisisiklin, diyabetik hastalıkların tedavisinde SRP'ye ek olarak en çok kullanılan ilaçtır (Grossi, 1997; Gaikwad, 2013). Dahası, (Botero, 2013) son zamanlarda orta derece periyodontiti bulunan diyabetik hastalarda SRP'ye yardımcı olarak azitromisin kullanımıyla daha iyi klinik ve glisemik sorun veren bir model öne sürmüştür. Metronidazol (MTZ) ve amoksisilinin (AMX) karışımı, kronik periyodontiti (ChP) olan sigara kullanmayan (Silva, 2011; Feres, 2012; Sgolastra, 2012; Zandbergen vd. 2013) ve sigara kullanan (Matarazzo, 2008) kişilerin tedavisinde SRP'nin klinik ve mikrobiyolojik sonuçlarını yüksek oranda iyileştiren başarılı bir tedavi yöntemi olarak görülmüştür.

Buna rağmen, şu ana değin yapılmış hiçbir klinik inceleme, periyodontiti olan diyabetik hastaların tedavisinde bu antibiyotik karışımının etkilerini ortaya koymamıştır. İki terapi de klinik parametreleri iyileştirmiş olsa da SRP+MTZ+AMX kombinasyonu en iyi klinik sonuçları ortaya koymuştur. Diyabetik olmayan kişilerle gerçekleştirilen geçmiş araştırmalarda MTZ+AMX'nin birlikte kullanımının tek başına SRP kullanımına kıyasla kısa ve uzun vadede ekstra klinik fayda sağladığını gösteren bulgular gözlemlenmiştir (Winkel, 2001; Feres, 2012; Sgolastra, 2012). Diyabetik hastaların bu antibiyotik terapiden diyabetik olmayan kişilere kıyasla biraz daha veya önemli derecede yüksek oranda daha çok fayda sağladığı da dikkate değerdir. Geçmişte yapılan incelemeler, doksisisiklin (Patricia A.A. O'Connell, 2008)

AMX/klavulanik asit (Rodrigues vd. 2003) ve azithromisin (Botero, 2013)de dâhil olmak üzere SRP'ye yardımcı olarak kullanılan diğer sistemik antibiyotiklerin etkisini değerlendirmiştir.

MTZ+AMX'in kullanımıyla görülen klinik avantajlardan ziyade, bu araştırmalar o birleşik antimikrobiyalların tek başına SRP'nin kullanımına kıyasla düşük oranda (Grossi, 1997; Botero, 2013) veya hiç ekstra fayda sağlamadığını göstermiştir(Rodrigues vd. 2003; Patricia, 2008). Bu araştırmaların her biri hafif ile orta oranda değişkenlik gösteren ChP gözlemlenmişken akım çalışmasındaki incelenen kitlede hastalığın daha gelişmiş aşamalarının görüldüğünden de bahsedilmelidir. Akabinde, bu tür antimikrobiyal protokolleri en üst seviye periyodontiti olan diyabetik hastalarda test eden ve bunlar ile MTZ+AMX protokol karışımını karşılaştıran ileri araştırmalar klinisyenler ve hastalar için faydalı olacaktır.

1.13 Antibiyotiğe Bakteriyel Direnç Mekanizması

Bakteriyel direnç, bakterinin iklim koşulları, yiyecek, oksijen veya su mevcudiyeti veya antibakteriyel bir ilacın yakınlığı gibi seçici baskılara karşı bakterinin gösterdiği karakteristik biyolojik reaksiyondur. Başka bir sınıftan olan antibiyotiğin mevcut olduğu bir noktada, bu durum başta mecburidir; ancak uzun vadede bu durum doğal veya sonradan edinilmiş bir direnç mekanizmasına sahip bakteriyel popülasyonun küçük bir kısmının hayatta kalmasına izin verecektir (Walsh, 2003).

Öyle olsa da mikrobiyal hassasiyet testleri, özellikle yüksek antibiyotik kullanımının olduğu ülkelerde, günden güne dışılık veya tıpta gerçekleştirilmediği için, periyodontiti olan hastalardan izole edilen bakteriyel türlerin antibiyotik hassasiyetine ilişkin bilgi azlığı çekilmektedir(Maestre, 2007). Bu eğilim, hem Gram-negatif (Psödomonas, Klebsiella, Salmonella) hem de Gram-pozitif (Stafilokok, Enterokok, Streptokok) türlerinin mensuplarının çoklu ilaç direnci geliştirmesinin önünü açmıştır ve önemli bir açık sağlık sorunu hâline gelmiştir (Sharma, 2005).

Ağız boşluğunun ortakçı mikrobiyotası, bazısı komşu hastalıkları ve temel hastalıklara sebep olmaya uygun olan antibiyotiğe dirençli mikroorganizmalar için bir depo hâline

gelebilir. Yazarın sunduğu bilgiler, periyodontal mikrobiyotanın antibiyotik direncinin geliştiğini öne sürmektedir (Walker, 1996).

Antibiyotik kullanımıyla ilişkilendirilen biyolojik bileşenlere dair bir bakıma rastgelenmiş klinik hazırlıkların ikincil etkilerinden elde edilen bilgiler, hazır bu tedavinin spesifik enfeksiyonuna yönelik yeterliği gösterilmekteyken, diş uzmanlarının bu ilaçları reçetelendirmesine yardımcı olacaktır. Bu, direncin gelişimini önlemekte en iyi yöntemdir. Antimikrobiyal direnç 3 kategoriye ayrılabilir: dâhili, mutasyonel ve edinilmiş direnç. Dâhili direnç, mikroorganizma için normal olan bir antibiyotiğe gösterdiği doğal bir direnç türü olarak ifade edilir. Mesela, bazı oral bakteriler (örneğin *streptokoklar*), metronidazolu dinamik metabolitlerine çevirmek için önemli olan nitrat indirgeyici enzime sahip değildir ve bununla birlikte ilaçtan etkilenmez (Walker, 1996).

Mutasyonel direnç, ilaca dirençli genetik olarak ayarlanmış bir bakteriyel kitle oluşturan spontane bir kromozomal mutasyon yüzünden gerçekleşir. Tekil bir nükleotit bazında meydana gelen bir farklılıktan ötürü oluşan mutasyonlar, aminoglikositler ve rifampin için saklandığı gibi, direnç yaratabilir (Walker, 1996).

Son olarak, edinilmiş dirençten kasıt antibiyotik direnç kazandıran bir genetik bileşendeki başka bir mikroorganizmanın yatay salınımıdır. Bu döngü transdüksiyon, başkalaşım veya bağlanım ile gerçekleşebilir. Transdüksiyon, eksojen DNA'nın bir bakteriyofaj aracılığıyla bir bakteriden diğerine hareket etmesiyle, başkalaşım, bakterilerin ortamda serbest olan DNA kısımlarına tutunduğu bir döngüdür. Bağlanımda ise, genetik materyalin bölünümü bir cinsiyet pili veya köprü aracılığıyla hücreden hücreye temasıyla gerçekleşir. Bu, hareket eden antibiyotik karşıtı genlerde en çok görülen mekanizmadır. Kural gereği, bakteriler, çeşitli antimikrobiyala dirençli hâle gelmek için üç ana teknik uygular: (a) ilacın hedefine ulaşmasını önlemek (Nikaido, 1994; Nikaido, 2009), (b) hedefi değişime uğratmak (Spratt, 1994; Hooper, 2003) ve (c) antibiyotiği devre dışı bırakmak (Davies, 1994; Robicsek, 2005).

1.13.1 Bakteriyel Hücrenin Antibiyotiğe Karşı Azalan Geçirgenliği

Bu direnç türü, Gram-pozitif ve Gram-negatif hücre duvarı yapısı ve parçasındaki farklılıklardan ötürü sadece Gram-negatif organizmalarda görünür. Gram-pozitif mikroskobik organizmalarda peptidoglikan polimeri hücre yüzeyine yakındır ve antibiyotiğin hücreye kolayca girmesini sağlar. Bu durum Gram-negatif bakterilerde, belli bir moleküler ağırlığı geçen hidrofobik ve hidrofil bileşenler için bir engel görevi gören lipopolisakkaritten oluşan harici bir zar içerdikleri için, epey belirgindir. Dış zar, bazı antibiyotikler için dayanıklı bir engel görevi görür (Nakae, 1986).

Öyle olsa da bazı küçük, hidrofil antibiyotikler porin adı verilen proteinlerin oluşturduğu dış zardan sulu kanallar aracılığıyla dağılır. Bu, Gram-negatif ve Gram-pozitif mikroskobik organizmaların penisilin gibi hidrofobik antibiyotiklere olan hassasiyetindeki farka dair esas açıklamadır. Tetrasiklinin ve amoksilin gibi kapsamı daha geniş olan penisilinler, Gram-negatif mikropların porin boşluklarından bütünüyle penisilin G.'ye kıyasla daha hızlı geçer. Dış zardaki boşlukların sayısı ve boyutu Gram-negatif mikroorganizmalar arasında değişkenlik göstermektedir. Örneğin, Haemophilus influenza'nın, daha büyük porin kanallarının yakınlığından ötürü, β -laktam antibiyotiklerine karşı Escherichia coli'den daha savunmasız olduğuna inanılmaktadır (Vachon, 1985).

Porin proteinleri için spesifik gen kodlaması mutasyonları hidrofobik penisilinin hücreye girişini zayıflatabilir ve bunun sonucunda organizmanın antibiyotiğe dair önemsiz durdurucu konsantrasyonunda büyüme görülür (Walker, 1996).

1.13.2 Ribozom Koruması

Bu, dışa akış türüne kıyasla daha az rastlanan bir tetrasiklin direnci çeşididir. Dirençli hücrelerin ribozomlarının laboratuvar translasyonu çerçevesindeki hassas hücrelerindeki kıyasla tetrasikline karşı daha az hassas olduğunu ilk defa 1986'da Burdett göstermiştir (Burdett, 1986). Bu mekanizma daha az görülse de tetrasiklin dışa akışından daha az kaçınılmazdır. Direnç geni ögesi ribozomla iletişim kuran ve bağlanan, onu tetrasikline karşı daha duyarsız hâle getiren sitoplasmik bir proteindir (Burdett, 1986; Burdett, 1991).

Burdett (1991), ribozom korunum direnci proteinlerinden birini (Tet(M)) arıtmış ve ribozomları birbirine bağlayabildiğini göstermiştir. Ribozom korunumu direnci genlerinin birkaç sınıfı belirlenmiş ve sıralanmıştır: tet(M), tet(O), tet(Q) ve tet(S) (LeBlanc, 1988; Charpentier, 1993).

Tet(O) ve Tet(M) (%75 sıralama benzerliği) hareketli genetik öğeler üzerinde konumlanan solvent sitoplazmik proteinlerdir (Connell, 2003). Tet(M), *Streptokok*, *Neisseria*, *Haemofil*, *Mikoplazma*, *Bakteroid* ve *Stafilokok* da dâhil olmak üzere çeşit çeşit bakteride bulunmuştur(Jorgensen, 1990; Nesin, 1990; Barbeyrac, 1991).

İlk olarak *Kampilobakter* türlerinde bulunan Tet(O), aynı zamanda *Streptokok*, *Enterokok*, *Laktobasil* ve *Mobiluncus* türlerinde de bulunmuştur (Zilhao, 1988; Hillier, 1990). Tet(Q) ise *Bakteroid* ve *Prevotella* türlerinde bulunmuştur (Nikolich, 1992; Walker, 1996; Olsvik, 1996). Son olarak, Whittle vd. (2003) domuz dışkısı ve gübre depolama çukurlarında bulunan anaerobik bakteriler üzerinde yaptığı bir incelemede önceden belirtilmemiş tetrasiklen direncine sahip bir Tet'e sahip olan başka bir *Bakteroid* ırkını (*Bakteroid* türü Irk) ayırmıştır.

2. LİTERATÜR TARAMASI

Diabetes mellitus, ciddi sağlık sonuçlarına yol açan bir kronik metabolik hastalıklar grubudur. Diabetes mellitus hastalıkları tamamı veya göreceli insülin salınımı veya insülin direnci (veya ikisi birden) yüzünden yaşanan hiperglisemi ile karakterize edilir. Dünya çapında ölüme yol açan ana sebeplerden biridir. Diyabet ve periyodontal hastalıklar arasındaki ilişki, diyabetik hastalardaki yeteri kadar araştırılmamış olan endodontik enfeksiyonlarının gelişimi ve iyileşmesinin aksine iyi belgelenmiştir. Dental lezyonlar, kişinin sağlık durumuna olan etkisinden ötürü, diyabetik hastalarda önem arz eden bir sorun olarak öne çıkmaktadır (Sharma, 2011).

Eldarrat (2011) tarafından yapılan "Diyabetik hastalar: ağız sağlığı hakkında bildikleri ve algıları" başlıklı bir araştırmanın amaçları diyabetik hastaların, diyabetle alakalı kafa karışıklıklarından biri oldukları için, temel ve oral hastalık riskleri hakkında bilgi ve aşinalıklarını araştırmak, uygun ağız temizliği ve normal diş muayenesiyle devam edecek olan iyi ağız sağlığına karşı olan tutumlarını ve bu durumlar hakkında ne kadar farkındalığa sahip olduklarını değerlendirmektir. Uygulanan teknikler: araştırmanın hedef kitlesine iki yüz adet kişilerin kendi kendine dolduracağı anket dağıtılmıştır. Mevcut araştırmada bilgilerin değerlendirilmesinde sadece tamamen doldurulmuş anketler kullanılmıştır. Bulguları ise katılımcıların aslan payı kadarında (%58) Tip 2 diyabet vardı. Dahası; diyabetik hastaların ileri seviye ağız hastalığı riskine olan aşinalığı, temel hastalıklara verdikleri dikkate kıyasla düşük orandadır. Ağız sağlığını iyi tutma eğilimleri de istenen standardı karşılayacak düzeyde değildi. İstatiksel bir inceleme yapıldığında, katılımcıların yarısı dişlerini her gün yıkamakta, %66'sı hiç diş ipi kullanmamaktaydı. Farkındalık kazanma hususunda; %37'si diş uzmanları, %45'i de diğer medya kaynakları üzerinden farkındalık kazanmıştır. Sonuç olarak, diyabetik hastaların, içinde buldukları ileri seviye ağız hastalıkları riskine karşı çok bilgisi olmadığı bulunmuştur. İyi bir ağız sağlığının sağlanması ve oral hastalık riskini ortadan kaldırmak için hem dişçilik hem de restoratif alanlarındaki sağlık uzmanlarının toplumun geneline diyabetin ağız sağlığındaki etkileri ve ağız sağlığıyla olan bağlantısını öğretecek projeler geliştirme sorumluluğunu alması gerekmektedir.

Bu sırada; Sardi (2011) tarafından kronik periyodontiti olan insüline bağımlı tip 2 diyabetli ve diyabetik olmayan hastalardaki periyodontal şartları değerlendirmek ve *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* ve *Tannerella forsythiae* ve Kandidanın dört farklı türünün (*C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. glabrata* ve *C. tropicalis*) varlıklarını tespit etmek için farklı bir araştırma gerçekleştirilmiştir.

Kumar vd. (2012), insüline bağımlı olan ve olmayan diyabet hastaları ile diyabetik olmayan kişiler olmak üzere üç farklı grubun mikrobiyotası üzerinde bir araştırma yapmıştır. Her bir grupta 15 kişi, kişilerin hepsinde de periyodontit vardır. Bu araştırma, periyodontal hastalık mikroplar yüzünden gerçekleşiyor olsa dahi, bunu kanıtlamıştır. Ancak konak tepkisi sistemik hastalık, dermansızlık, nütrisyonel, hormonal ve genetik faktörler gibi pek çok farklı faktör tarafından değişime uğrayabilir. Diyabet, periyodontit şiddetini artıran ana hastalıklardan biri olarak görülmüştür.

Field vd. (2012), tarafından gerçekleştirilen bir başka araştırmada periyodontite karşı bireysel savunmasızlığın bir dizi genetik ve çevresel faktör tarafından belirlendiği ve diyabet gibi sistemik hastalıkların meydana gelmesinden ötürü etkilendiği tartışılmıştır. Diyabetin yeterli düzeyde kontrol altına alınamaması durumunda yüksek periyodontite kapılma riski altında olduklarından, diyabetik bireyler için kandaki şeker seviyesini dengelemenin önemi vurgulanmıştır. Kronik periyodontiti olan sağlıklı diyabetik hastalar veya diyabetik hastaların diyabetik olmayan bireylere kıyasla farklı bir diş eti altı mikrobiyotaya sahip olup olmadığı sorusuna yanıt getirilmiştir. Tip 2 diabetes mellitus hastalarının diyabetik olmayan bireylerin diş eti altı mikrobiyotasının diyabetik olmayan bireylerinkine kıyasla önemli bir farklılık göstermediği sonucuna varılmıştır. Diş eti altı plağındaki *A. actinomycetemcomitans*, *F. nucleatum* ve *P. gingivalis*'in periyodontal hastalık durumunda önemli derecede farklı sayı ve boyutlarda olduğu bulunmuştur.

Buna ek olarak, Sultan vd. (2013) tarafından periyodontitli tip 2 diabetes mellitus hastalarında, Kandida türlerinin varlığının belirlenmesi amacıyla bir araştırma gerçekleştirilmiştir. Bu araştırmada, periyodontitli 42 diyabetik hastanın

%52'sinde Kandida görülmüştür. Kandida enfeksiyonları, kandaki şeker oranı yüksek kişilerde deneysel olarak artmakta olan oranlarda gözlemlenmiştir.

Mohammad vd. (2013) tarafından periyodontitli tip 2 diyabet hastalarında diş eti altı ve dilde bulunan Kandida kolonilerinin plak ile ilişkisi ve glisemik kontrol kalitesindeki etkilerini gözlemlemek amacıyla başka bir araştırma gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada, hastaların %59'unun dillerinde, %48,7'sinin de diş eti altı bölgesinde Kandida türlerinin koloni kurdukları görülmüştür. Dahası; diş eti altı Kandidası kadınlarda erkeklere kıyasla daha fazlaydı. Glisemik kontrolün kalitesi diş eti altı Kandidasıyla doğru orantılıydı, diş eti hastalığı şiddeti de aynı şekilde. Böylelikle; tip 2 diyabet hastalarındaki zayıf glisemik kontrol ve kadın cinsiyeti, artan diş eti aldı. Kandidasıyla ilişkilendirilebilir.

Daha sonralarda, Kudiyrickal ve Pappachan (2014), periyodontal hastalık ve diyabet arasındaki patolojik ara bağlantıyı, diyabetin periyodontal sağlığa yan etkisi dokunan iki ana mekanizmaya, periyodontal dokuların yenilenmesini azaltma ve yerel bağışık savunma mekanizmasını bozmaya dayandırarak açıklamaya çalışmıştır. Bu çalışmada, diyabetik hastalarda değişime uğramış bağışık hücre fonksiyonu yüzünden periyodontal dokuların yıkımını ve periyodontal patojenlerin yok edilmesinde azalmayı tetikleyen iltihap destekçisi sitokinlerin üretiminde bir artış olduğu açıklamasında bulunulmuştur. Diyabetik hastaların diyabetik olmayan hastalara kıyasla periyodontiyumlarında ileri seviye glikasyon ürünlerinin (AGE) seviyesinde artış olduğu bilinmektedir. Sonuç olarak; periyodontal hastalıkların yeterli düzeyde kontrol edilmesinin diyabet vb. durumların uygun kontrolü için önemli olduğu çıkarımında bulunulmuştur. Periyodontal hastalığın iskemik kalp hastalığı, inme, nefropati ve kalp yetmezliği gibi diyabetik komplikasyonlarla güçlü bir bağlantısının olduğu da gözlemlenmiştir. Periyodontal tedavinin periyodontal iltihabı azaltabileceği, buna takriben insülin hassasiyetini veya glisemik kontrolü iyileştirebileceği ortaya çıkmıştır.

Shim ve Babu (2014) tarafından gerçekleştirilen bir başka araştırma, iltihaplı sitokinlerin glikat albumin üretiminden kaynaklı olarak monosit salınımını ve epitel hücrelerine yapılan bakteriyel yapışımı destekleyen diyabetik hiperglisemi durumunun

daha fazla detayına inmiştir. Bu araştırma sonucunda, glikat albuminin var olma durumunda, normal albuminin var olma durumuna kıyasla, belli başlı bağışık hücrelerin salınımının daha yüksek oranda olduğu gözlemlenmiştir. Buna ek olarak, salgılanan sitokin miktarı o belli başlı bağışık hücrelerin periyodontal patojenlerin glikat albuminler ve lipopolisakkaritlerle üremesi durumunda daha yüksek olmuştur. Glikat albuminin iltihaplı sitokinleri salgılaması için kültürlü monositik hücreleri uyardığı sonucuna varılmıştır ve bu uyarım, hücreler lipopolisakkarit ve glikat albumin ile birlikte ürediklerinde daha yüksek seviyede olmuştur. Bu durum, diyabetik hastalardaki periyodontal hastalığın şiddetine katkıda bulunabilmektedir.

Bissong, (2014) tasarısı, diyabetik olan ve olmayan kişilerdeki oral mikrobiyal florayı, özellikle aerobik oral mikrobiyal vejetasyonunu karşılaştırmak ve bu mikropları oral enfeksiyonlarla bağdaştırma amacını gütmüştür. 18 yaş veya büyük 154 diyabetik olan ve 111 diyabetik olmayan kişi araştırma kapsamına alınmıştır. Bu araştırmanın sonucunda, on üç farklı aerobik mikrop türü belirlenmiştir. Bu mikropların en yaygın olanları *Streptokok* türleri (%99,6), *Candida albicans* (%17,0), *Serratia* türleri (%7,2), diğer *Kandida* türleri (%6,8), Koagülaz-negatif *Stafilokoklar* (CNS) (%6,4) ve *Klebsiella* türleridir (%5,7). *Kandida* türleri, diyabetik hastalarda diyabetik olmayan kişilere kıyasla daha baskındır. Gram-negatif aerobik bakteriler diş çürüğü uzantılarından temelde uzak tutulmuştur. Bunun üzerine, diyabetik hastaların oral mikrobiyolojik profili diyabetik olmayanlarınkiyle aynı değildir ve aerobik Gram-negatif bakteriler diyabetik hastalarda diş hastalığı konusunda önemli bir rol oynayabilmektedir.

Araştırmanın bu noktadaki devamlı basamağında, Adam vd. (2015)'de 53'ü diyabetik hasta, 43'ü diyabetik olmayan sağlıklı kişi olmak üzere, diyabetik hastalar ve diyabetik olmayan kişilerin konjunktival bakteriyel florasını değerlendirmek için bir araştırma yapmıştır. Araştırmanın sonucunda diyabetik hastaların %38,5'i ve diyabetik olmayan kişilerin %34,9'unda bakteriyel izolasyon gerçekleştirilmiştir. *Staphylococcus aureus* diyabetik hasta grubunun %30'unda izole edilmiş olurken %20'sinde *Escherichia coli*, %10'unda koagülaz-negatif *Stafilokok*, %10'unda *Klebsiella pneumoniae* ve %30'unda da pek çok diğer bakteriler görülmüştür. Öte yandan,

diyabetik olmayan hastaların %53,3'ünde *Staphylococcus aureus* görülürken hastaların %26,7'sinde koagülaz-negatif *Stapfilokok*, %6,7'sinde *Klebsiella pneumoniae*, %13,3'ünde de diğer bakteriler izole edilmiştir. Diyabetik olan ve olmayan hasta grupları arasında izole edilen bakteri sayısında istatistiksel olarak önemli bir fark olmasa da diyabetik hastalarda gram-negatif bakteriyel kolonizasyon oranı önemli derecede yüksek çıkmıştır. Sonuç olarak, diyabetik hastaların konjunktival florasında gram-negatif bakteriler, diyabetik olmayan kişilerininkine kıyasla, komünaldır.

Gurav(2016)'da periyodontitin sebepleri ve diabetic mellitus'un periyodontitteki etkisinin detaylarına indiği bir araştırma gerçekleştirmiştir. Bu çalışmada önceki araştırmaların periyodontal dokulardaki kronik hipergliseminin sonuçlarını analiz ettiği paylaşılmıştır, ki bu, periyodontal dokuların bozulmasına yol açan ekstrasellüler matris yıkımında, mikrovasküler hasarda bulunan aşırı doğal iltihaplı tepkinin dinamik bir rolü olduğuna işaret etmiştir. İltihap sürecini yöneten bir dizi iltihap destekçisi sitokin salgılanmasıyla görevli özel bağışık hücreler, diabetic mellitus durumunda değişime uğrar. Buna ek olarak, diabetic mellitus, doğal bağışıklık mekanizmalarını etkinleştirir onarım olasılığını sınırlandırır. Bu durum periyodontal hastalığa sebep olur ve “diyabetik periyodontit” adlı yeni bir terimi meydana getirir.

Al-Abdul ve Hussein(2017) tarafından Irak'ta yayımlanan ve epey övgü almış, periyodontiti olan diyabetik ve diyabetik olmayan hastalarda izole edilen bakterileri karşılaştıran Arap ülkelerinde gerçekleştirilen bir araştırmanın rolünü de es geçmemek gerekir. Bu araştırma için seçilen numune örneği, diş eti oluğu sıvısı, 21'i (%45,65) diyabetik, 25'i (%54,35) diyabetik olmayan hastalardan absorbent kâğıt konuları aracılığıyla toplanmıştır. 14 cinsin 26 türüne ait olan 92 bakteriyel izolatın bakteriyolojik incelemesi, diyabetik hastalarda 6, diyabetik olmayan hastalarda 4 anaerobik bakterinin tanımlanmasına yol açmıştır. Diyabetik grubun 13'ünde (%29,5), diyabetik olmayan grubun 27'sinde (%50,9) görüldüğü üzere *Stafilokok* türlerinin en yaygın olanı olduğu görülmekte olup hemen ardından diyabetik olan ve olmayan hastalarda sırasıyla (%27,3) ve (%13,2) oranlarıyla görüldüğü üzere *Enterobakterler* gelmektedir. Bu sırada, *Streptokok* türleri diyabetiklerin 8'i (%18,2), diyabetik olmayanların 4'ünde (%7,5) görülürken, diyabetiklerin 4'ünde (%9,1), diyabetik olmayanların 6'sında (%11,3) *Lökonostok* türleri görülmüştür.

Sharma vd. (2017), *Candida* türlerinin izole edilmiş türlerini tanımlayan başka güvenilir bir araştırma gerçekleştirmiştir ve bu araştırma bu türlerin diyabetik hastalar arasındaki çokluğunu vurgulamıştır. Bu araştırma, tüm *Candida* türlerinin (*Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida dubliniensis*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*), (*Candida tropicalis*) dışında, sağlıklı kişilere kıyasla diyabetik bireylerde önemli derecede daha fazla olduğunu ileri sürmüştür. En çok görülen türler *C. parapsilosis* ve hemen ardından *C. albicans*'tir.

Al-Rawi ve Al-Marzooq (2017) tarafından, hedefi obez yetişkinlerin sağlıklı kişilere kıyasla salyadaki rezistin ve periyodontopatojenik bakteriyel seviyelerinin arasındaki ilişkiyi incelemek ve salyadaki rezistinlerin obez hastalarda tip 2 diyabet için bir biyoişaret görevi görüp göremeyeceğini incelemek olan ilginç bir araştırma gerçekleştirmiştir. Sonuçlar, yüksek salya rezistininin obeziteyle ilişkili olduğunu öne sürmüştür, ki bu, tip 2 diyabet ve ağız hastalığı risk faktörü için önemli bir yatkınlaştırıcı faktördür. Yüksek salya periyodontopatojen bakteri seviyesi obez bireylerdeki yerel salya rezistinini salınımına yukarıya doğru regüle edebilir. Diabetes mellitus, düzensiz yağ, nişasta ve protein sindirimine sebep olan metabolik bir rahatsızlıktır. Hipergliseminin sebep olduğu azalmış salgı salgı oranı diyabetin yol açtığı zayıf metabolik kontrolün gerçekleştiği zamanlara dair ana göstergelerden biridir. Bu davranış, asidürik mikropların gelişimini ve çürük yarasının gelişmesini güçlendirir. (Latti vd. 2018). Amaçları, tip 2 diyabeti olan ve olmayan hastalarda diş eti iltihabına sebep olan mikrobiyal farklılığı karşılaştırmak için bir inceleme gerçekleştirmek olmuştur (Hsaine, 2018). Sonuçlara bakıldığında, diyabetik hastalarda diyabetik olmayan hastalara kıyasla daha baskın bir bakteriyel çeşitlilik vardır. Periyodontel patojenin bağlantıları hem diyabetik olan hem de diyabetik olmayan kitlede kesilmiştir; buna rağmen, *Streptococcus acidominimus*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella oxytoca*, ve *Pseudomonas aeruginosa* gibi belli başlı mikroplar sadece diyabette mevcuttur ve yeterli düzeyde kontrol edilemeyen diyabeti olan kişilerde çok daha yüksek oranda bulunmaktadır.

Chouhan vd.(2019) diyabet hastaları ve sağlıklı kişilerdeki salya glukozu oranını hesaplamak için *Candida* türleri florasının diyabetik hastalarla olan ilişkisine dair daha detaylı bir araştırma gerçekleştirmiştir. Bunun sonucunda, diyabeti kontrol

edilemeyen hastalarda glukoz seviyesinin daha yüksek olduğu (grup I), takribinde de glukoz seviyesi olarak sırayla diyabeti kontrol edilebilen hasta grubu (grup II) ve sağlıklı kişiler grubu gelmektedir (grup III). Ayrıca, grup I'deki ortalama kandidal koloni oluşturan birim sayısı grup II ve III'e kıyasla önemli derecede daha yüksek sayıda bulunmuştur.

Irak'ta da bu konuda başka bir araştırma gerçekleştirilmiştir (Al-Farhan vd. 2019). Periyodontiti olan diyabetik hastalar ve sağlıklı kişilerden izole edilen anaerobik bakterileri teşhis etmek amaçlanmıştır. Periyodontiti olan diyabetik olan ve olmayan hastalardan toplamda 73 numune toplanmış olup diş kliniklerinde klinik olarak incelenmiştir. İzole edilen bakteriler şunlardır: Streptococcus salivarius, diyabetik olan ve olmayan hastalarda sırasıyla 11(%55) ve 8(%50) kişide görüldüğünden en direnenidir; Lactobacillus salivarius ırkı ZLS006 3(%15) ve 4(%25); Streptococcus mutans 3(%15) ve 2(%12,5), Veillonella türleri 1(5%) ve 2(12.5%) kişide görülmüştür.

3. MATERYALLER VE YÖNTEMLER

3.1.1 Materyaller

3.1.1.1 Araçlar

Mevcut araştırmadaki uygun deneylerin hazırlanması için kullanılan Tablo 3.1'de gösterilmektedir.

Tablo 3.1 Bu araştırmada kullanılan araçlar

İsim	Şirket	Ülke
Otoklav	Witeg labrotechnik	Almanya
Su banyosu	Memmert	Almanya
İnkübatör	Memmert	Almanya
Mikrobiyoloji güvenlik kabini	DLabTech	Kore
Mikroskop	Genex Laboratories	ABD
Elektronik terazi	PSWA	Hindistan
Su damıtıcı	DLabTech	Kore
Dijital zamanlayıcı	Hengyi Industry Co	Çin
Buzdolabı	BEKO	Türkiye
Gaz yakıcı	Flame fast	İngiltere

3.1.1.2 Ekipmanlar

Mevcut araştırmadaki uygun deneylerin hazırlanması için kullanılan araçlar aşağıdaki Tablo 3.2'de gösterilmektedir.

Tablo 3.2 Deneilerin hazırlanmasında kullanılan ekipmanlar

İsim	Şirket	Ülke
Pamuk	Citotest	Çin
Tek kullanımlık plastik lup	HiMedia	Almanya
Mikroskop lameli	GmbH	Almanya
Lam	GmbH	Almanya
Tek kullanımlık eküvyon çubuğu	Citotest	Çin
Petri kapları	Plasti Lab	Lübnan
Mikropipet uçları	Plasti Lab	Lübnan
(0,4) mikronluk filtre kağıdı	Schleicher&Schuell	Almanya
Farklı boyutlarda beherler	Bro3.3	Almanya
Farklı büyüklükte konik şişeler	Bro3.3	Almanya
Dereceli silindir	Bro3.3	Almanya

3.1.1.3 Kimyasal vasıtalar

Mevcut araştırmadaki uygun deneylerin hazırlanması için kullanılan vasıtalar Tablo 3.3'de gösterilmektedir.

Tablo 3.3 Bu araştırmada kullanılan vasıtalar

İsim	Şirket	Ülke
Normal salin	Pioneer	Irak
Gram boyama	Syrbio	S.A.C
Yağ daldırma	HiMedia	Hindistan
Tetra metil-p-fenilendiamindihidroklorit	HiMedia	Hindistan
Kovacs İndol ayırıcı	HiMedia	Hindistan
Oksidaz ayırıcı	HiMedia	Hindistan

3.1.1.4 Kültür ortamı

Bu araştırmada oral bakterilerin tanımlanması ve testi için kullanılan kültür ortamı ve bazı maddeler Tablo 3.4'de gösterilmiştir

Tablo 3.4 Bakteriyel tanımlama ve test için kullanılan kültür ortamı

İsim	Şirket	Ülke
MacConkey agarı	HiMedia	Hindistan
Kan agarı	HiMedia	Hindistan
Eozin Metilen Mavisi (EMB) agarı	HiMedia	Hindistan
Mueller Hinton agarı	HiMedia	Hindistan
Besleyici agarı	HiMedia	Hindistan

Bu araştırmada kullanılan kültür ortamının ön izlemesi:

- **MacConkey agarı:**

Gram-negatif organizmaların izolasyonunda ve laktoz-fermenter bakterilerle laktoz-fermenter olmayan bakterilerin ayrımı için kullanılan ayrımsal ve seçici bir besiyeridir. Laktoz-fermenter bakteriler kırmızı-pembe arası renkte kolonilerle gösterilir. Laktoz-fermenter olmayan bakteriler renksiz veya saydam renkte kolonilerle gösterilir (Atlas, 2010).

- **Kan agarı:**

Kan ile desteklenen, Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilerin büyümesini destekleyen bu farklı ve zengin ortam aynı zamanda *stafilokokların*, *streptokokların* ve diğer müşkülpesent mikroorganizmaların hemolitik faaliyetlerinin doğru yolu, işlenimi ve tespiti için kullanılmaktadır (Atlas, 2010).

- **Eozin Metilen Mavisi (EMB) agarı:**

Koliform bakteri *E. coli*'nin, izolasyonu ve ayrımının yapılmasında kullanılır *E. coli*, pırıltılı metalik yeşil veya koyu mavi ile kahverengi arasında değişkenlik gösteren renkteki kolonilerle gösterilir (Atlas, 2010).

- **Mueller Hinton agarı:**

Antibiyotiklere karşı bakteriyel hassasiyetin incelenmesinde kullanılır (Skov vd. 2006). Bu besiyeri, *S. aureus*'taki metisilin direncinin tespitinde kullanıldığı gibi Bauer-Kirby yöntemiyle antibiyotik disk difüzyon hassasiyetinin test edilmesinde de kullanılır.

- **Besleyici agar:**

Bakteriyel kültürün seyreltiminde ve kültür izolatlarının yetiştirilmesinde kullanılır.

3.1.1.5 Ayıraçlar

Bu araştırmada kullanılan ayıraçlar:

1. **Kovacs İndol ayıracağı bileşenleri:**

100 ml başına formülasyon

5 mg P-Dimetil amino benzaldehit

25 ml konsantre hidroklorik asit

75 ml amil alkol

Bu araştırmada *Escherichia coli*'nin incelenmesinde kullanılmıştır ve alınan pozitif reaksiyon, besiyeri arayüzündeki kırmızı halka ile ifade edilir.

Şu şekilde hazırlanır: İnceleme altındaki organizmanın 24-48 saatlik kültürüne 0,2-0,3 ml Kovacs ayıracağı uygulanır. Kırmızı renkli bir halkanın belirmesi indol testinin pozitif sonuçlandığını belirtir.

2. **Oksidaz ayıracağı**

100 ml'lik damıtılmış suda çözünen bir gram tetra-metil p-fenilendiaminden oluşur.

Bu araştırmada citokrom oksidazı üreten *Psödomonas*'ın tanımlanmasında yardımcı olması için kullanılır.

3. Katalaz ayıracı

%3 Hidrojen peroksitten meydana gelir.

Bu araştırmada *Stafilokok* türlerini *Streptokok* türlerinden ayırmaya yardımcı olması için kullanılır.

3.1.2 Yöntemler

Bu araştırmanın ana amacı periyodontit hastalarını odak noktası hâline getirerek toplumsal diş sağlığının iyileştirilmesine katkıda bulunmaktır. Diyabetik hastaların karşılaşılabileceği sağlık komplikasyonlarının kapsamı geniş olduğundan periyodontiti olan diyabetik olan ve olmayan kişiler arasında bir karşılaştırmaya yer verdik.

3.1.2.1 Prosedür aşamaları

3.1.2.1.1 Periyodontiti olan diyabetik olan ve olmayan hastaların katılımı

Hastalar, Bingazi şehrinin ana üçüncü basamak sağlık kurumu olan, tüm ülkeye dişçilik hizmeti veren ve günde ortalama 150 hastanın ziyaret ettiği Bingazi Üniversitesi, Dişçilik Fakültesi Eğitim Hastanesi'nden katılım sağlamıştır. Birkaç ay süresince araştırmaya katılım sağlayan katılımcıların sayısı toplamda 250'dir. Katılımcılar diyabetik durumlarına göre gruplandırılmıştır: 125 T2D hastası- 125 diyabeti olmayan hasta. İki periyodontitli grup da bireysel olarak yaşlarına ve cinsiyetlerine göre eşleştirilmiştir.

Araştırma katılımcıları Ocak ve Ağustos 2020 tarihleri arasında katılım sağlamıştır, COVID-19 kısıtlamaları yüzünden araştırma daha uzun sürmüştür. Yüz yirmi beş tip 2 diyabet (T2D) hastasının 62'si erkek, 63'ü kadındır. T2D hastalarının ortalama yaş ortalaması $27,54 \pm 5,99$ (24-70 yaş aralığı) idi. Diyabet tanısı, Amerikan Diyabet Derneğinin kriterleri uyarınca merkezdeki uzman hekimler tarafından konmuştur.

Seçilen bu hastalar aynı zamanda son 6 ay içerisinde periyodontal tedavi de görmekteydi ve hamilelik veya emzirme durumları yoktu. şu da göz önüne alınmalıdır

ki, T2D hastaları, glisemik kontrol seviyelerinin belirlenmesi için boronat afinite kromatografisiyle (153) bir HbA1c testine tabi tutulmuştur (iyi kontrol edilenler: $HbA1c \leq 8\%$ ve zayıf kontrol edilenler: $HbA1c > 8\%$, $8\% = 64 \text{ mmol/mol}$).

Katılıma uygunluk kriterleri şunlardır:

- Bir yıldan daha uzun süre önce T2D tanısının koyulmuş olması.
- En az 10 doğal dişinin kalmış olması.
- Son 3 haftada herhangi bir antibiyotik, steroid ve/veya stereoid olmayan anti-iltihap vasıta tedavisi görmemiş olmak.
- Bağışıklığı baskılayıcı kemoterapi görmemiş olmak, mevcut akut hastalığının olmaması, çalışmıyor olmak.
- Diyabeti olmayan katılımcılara diyabetin işaretleri ve semptomları sorulmuş ve diyabet şüphesi olması doğrulanması için yönlendirilmişlerdir.

Diyabeti olmayan yüz yirmi beş katılımcı vardır. Diyabeti olmayan katılımcıların ortalama yaş ortalaması $52,36 \pm 10,50$ (24-70 yaş aralığı) idi. Diyabet tanısı dışında, diyabeti olmayan katılımcılar için de yukarıdaki kriterler uygulanmıştır. Diyabeti olmayan katılımcılara diyabetin işaretleri ve semptomları sorulmuş ve diyabet şüphesi olması doğrulanması için yönlendirilmişlerdir.

3.1.2.2 Deneysel çalışma ve analiz

3.1.2.2.1 Numune toplama

Şekil 3.1'de gösterildiği gibi, diş eti iltihabı olan diyabetik olan ve olmayan hastaların ağız boşluklarından daha sonradan ayrıntılı olarak analiz edilmek için çeşitli ortam kültürlerinde kültürlenecek 250 eküvyon çubuğu numunesi toplanmıştır.



Şekil 3.1 Toplanan eküvyon çubukları

3.1.2.3 Çeşitli seçici ve ayrımsal ortam kültürlerinin hazırlanması

✓ MacConkey agarı:

- Bu besiyeri, 1000 mL damıtılmış sudaki suyu alınmış besiyerinin 49,53 gramı askıda tutularak, karıştırılırken besiyeri tamamen çözünene kadar kaynatılarak hazırlanmıştır.
- Ardından, 15 dakika boyunca 15lbs basınçta (121°C) otoklavlanarak sterilize edilmiştir. Aşırı ısınmadan kaçınılmıştır. 45-50°C'ye gelene kadar soğutulmuş ve steril Petri kaplarına dökülmeden önce iyice karıştırılmıştır. Besiyerinin yüzeyi aşılardan önce kurutulmuştur.
- Daha sonra, besiyeri 4°C'de muhafaza edilmiştir.

✓ Çikolata agarı

Bu ortamların bileşimi steril defibrinojen protein kanının (5-10) ml'nin katıldığı erimiş besin agarıyla üretilmiştir.

Bu ortamın üretim hazırlığının aşamaları şu şekildedir:

- Kuru tozun 51,5 g'ı tamamen çözünene tek damıtılmış suda çözünür.

- Ardından, 15 dakika boyunca 15 lbs'lik basınçta (121°C) otoklavlanarak sterilize edilir. Ortalama (40-45°C)'ye gelinceye kadar soğumaya bırakılır. Fibrinojen proteini olmayan koyun kanının %5'i eklenir.
- Sonra, 80°C'ye ulaşmaya kadar hafifçe karıştırılır ve ısıtılır çünkü kırmızı kan hücreleri (RBC) bu sıcaklıkta yok olur ve kahverengi "colure" üretilir; soğumaya bırakıldıktan sonra Petri kabına dökülür.
- 4°C'de saklanır.

✓ **Kan agarı bazı**

- Bu besiyeri, 40,0 g'ı 1000 mL damıtılmış suda askıda bırakılarak hazırlanır, ardından 15 lbs'lik basınçta (121°C) 15 dakika boyunca sterilize edilir.
- Sonra 50°C'ye gelene kadar soğutulur ve steril fibrinsiz kanın %5'i aseptik olarak eklenir. Dikkatlice karıştırılır ve steril Petri kaplarına dökülür.
- Besiyeri 4°C'de muhafaza edilir.

✓ **Eozin Metilen Mavisini (EMB) agar**

- EMB agar, 35,96 gramı 1000 mL damıtılmış suda askıda bırakılarak ve asılıta tekbiçim olana dek karıştırılır. Besiyeri, tamamının çözünmesi için kaynama noktasına dek ısıtılır ve 15 lbs'lik basınçta (121°C) 15 dakika boyunca otoklavlanarak sterilize edilir. Aşırı ısınmadan kaçınılmalıdır.
- Sonra, besiyeri metilen mavisini oksidize etmek ve flokülen dürtüleri askıda bırakmak için 45-50°C'ye gelene dek soğutulur ve çalkalanır. Karıştırıldıktan sonra steril Petri kaplarına aseptik olarak dağıtılır.
- Besiyeri 4°C'de muhafaza edilir.

✓ **Mueller Hinton agarı**

- 38,0 gramı damıtılmış suyun 1000 mL'sinde askıda tutularak hazırlanır ve tüp veya kaplara dağıtılır.
- Hafifçe ısıtılır ve kaynama noktasına getirilir, ardından 15 lbs basınçta (121°C) 15 dakika boyunca otoklavlanarak sterilize edilir.
- Otoklavlamadan sonra steril Petri kaplarına dökülür ve 4°C'de muhafaza edilir.

✓ **Besleyici agar**

- Üreticinin dediği gibi, 28 gramını 1000 mL'lik damıtılmış suda askıda bırakıp ardından dikkatlice ve yavaşça karıştırarak ve besiyerinin tamamen çözünmesi için hafifçe, kaynar hâle gelinceye kadar ısıya maruz bırakarak üretilebilir.
- İstenilen hâle gelince dağıtılır ve 15 lbs basınçta (121°C) 15 dakika boyunca otoklavlanarak sterilize edilir.
- 45-50°C'ye gelene kadar soğutulur ve steril Petri kaplarına dökülmeden önce iyice karıştırılır.
- Bu besiyeri 4°C'de muhafaza edilir.

3.1.2.4 Numune kültürlemesi ve inkübasyonu

Şekil 3.2'de gösterildiği gibi toplanan numunelerin mikrobiyal içeriğini belirlemek için basmakalıp yolu izledik. Numunelere yeni hazırlanmış ayrımsal ve selektif besiyerleri parselledik, diyabetik olan ve olmayan kişilerin izole edilmiş numunelerini gruplara ayırdık.

Ardından, Şekil 3.3'de gösterildiği gibi, katmanların mikrobiyal büyümeleri gözlemlendikten sonra numuneleri aerobik koşullarda 24-48 saat boyunca 37°C'de inkübe ettik.



Şekil 3.2 Kültürleşmiş numuneler



Şekil 3.3 Kültür tabakalarının inkübasyonu

3.1.2.5 Önemli derecede büyüme gösteren bakterilerin belirlenmesi

Gram boyama, Biyokimyasal tanılama testleri, Antibiyotik hassasiyet testleri, Virülans Faktörlerinin Belirlenmesi gibi rutin laboratuvar teknikleri uygulanmıştır.

Gram Boyama:

Bakterilerin Gram-pozitiflikleri ve Gram-negatifliklerinin belirlenmesi için Gram boyama reaksiyonu uygulanmıştır.



Şekil 3.4 Gram boyama ayıraçları

Bu test şu şekilde gerçekleşmiştir:

- Kültür besiyerinden steril bir lup ile bir koloni alınmıştır, koloni üzerinde bir damla su bulunan bir lamele yayılmıştır, ardından hafifçe karıştırılıp ısıyla sabitlenmiştir.
- Sabitlenmiş leke, 60 saniye boyunca kristal viyole boyasıyla kaplanmış, suyla durulanmış ve bir 60 saniye daha boyunca da Lugol iyotuyla kaplanmıştır.
- Ardından asetonla renksizleştirilmiş, hemen suyla durulanmıştır.
- Leke iki dakika boyunca safranin boyasıyla kaplanır ve suyla durulanır.
- Numuneler yağlı objektifte incelenmiştir.

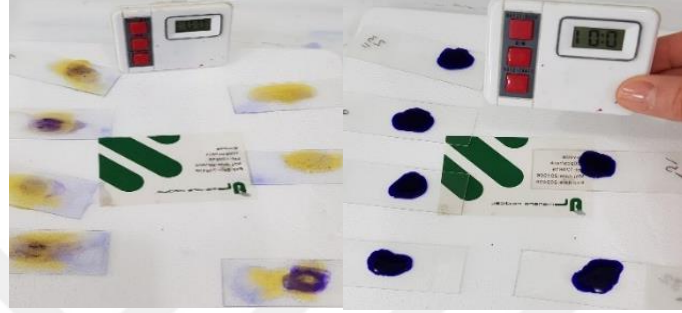
Gram-negatif bakterilerin kesin olarak belirlenmesi için uygulanan biyokimyasal testler:

Oksidaz Testi

- Filtre kağıdına üç damla Kovacs oksidaz ayırıcı damlatılır.

- Test edilen organizmanın kolonisi alınır ve filtre kağıdına sürülür.
- 10 saniye içerisinde mavimsi mor bir rengin belirip belirmediği

Şekil 3.5’de gösterildiği gibi gözlenir. Bu testin sonucunda gösterme 10 saniye içinde morumsu mavi bir renk alır. Bu da Pseödomonasınvar olduğunu gösterir.



Şekil 3.5 Psödomonası belirleyen oksidaz testi

Üreaz testi

Bir organizmanın üreaz enzimi üretimiyle üreyi ayırıp ayıramayacağını test etmek için uygulanır. Olumlu sonuç, 15 ila 24 saat içerisinde yoğun bir macenta ile açık pembe arasında değişiklik gösteren bir renk ile belirlenirken (örneğin, Proteus türleri) olumsuz sonuçta bir renk değişikliği görülmez (*E. Coli*, Şigella, Psödomonasta olduğu gibi).

Prosedür:

- Yatık üre agarın yüzeyi iyi izole edilmiş bir koloni
- Yatık aşı agarının bir kısmı ile geceden bekletilmiş beyin kalp infüzyonu sıvı besiyeri kültüründen 1 ila 2 damlayla beraber çizilir.
- Ardından, kapak gevşek bırakılır ve tüp ortam havasında 48 saat - 7 gün boyunca 35°-37°C'de inkübe edilir.
- Maksimum 7 gün içinde pembe renk görülüp görülmediği kontrol edilir.

Bu araştırmada *E. coli* ve psödomonas varlığının doğrulanması için kullanılmıştır ve bu testte ikisi de Şekil 3.6'da gösterildiği gibi olumsuz sonuç vermiştir:



Şekil 3.6 Coli ve Psödomonası varlığını doğrulayan üreaz testi sonuçları

Tripton Suyu Kullanılarak Gerçekleştirilen İndol Testi

Bu test, mikroorganizmaları laboratuvar ortamında hareketliliğe göre sınıflandırır, bu patojenlerin karakterizasyonu için önemlidir.

Bu araştırmada Enterobakter türlerinin üyelerini (*E. coli*, *Klebsiella*) belirlemeye yardım etmesi için kullanılmıştır.

Prosedür:

- Test edilen organizma içinde 4 mL steril tripton suyu bulunan deney tüpünün içine aşılanmıştır.
- 72 saat boyunca 37°C'de inkübe edilmiştir.
- İçine 15 damla Kovacs indol ayıracı eklenmiştir ve hafifçe çalkalanmıştır.
- 10 dakika içerisinde yüzey katmanında indol-pozitif anlamına gelen bir kırmızı renk veya indol-negatif anlamına gelen bir sarı renk görmek için gözlem altına alınmıştır.

Beklenen sonuçlar:

E. coli içeren numunelerde indol-pozitif olurken *Klebsiella* içeren numuneler indol-negatif olmuştur.

Hareketlilik Testi

Bu test hareketli olan ve hareketli olmayan bakterileri belirler. Bu araştırmada olumlu sonuç veren *E. coli* ile olumsuz sonuç veren *Staphylococcus aureus*'un arasındaki farkı görmek için kullanılmıştır.

Prosedür:

- Bakteri kolonisini almak için steril bir ine kullanılmıştır.
- Organizma inceleme altındayken, hareketlilik besiyerleri tüpün alt kısmının 1 cm içine doğru kesilir.
- Eğer bakteri hareketliyse, kesikten veya aşı çizgisinden dışa doğru bir büyüme gerçekleşir ve bu olumlu yanıt anlamına gelir ancak sadece kesik çizgisi boyunca bir büyüme gerçekleşirse bu da olumsuz yanıt anlamına gelir.

Tablo 3.5'de gösterildiği üzere, bir türün varlığının olup olmadığına karar vermek için emin olmak amacıyla Hareketlilik, İndol ve reaz (MIU) testlerinin beklenen sonuçlarına dair başvurduğumuz kılavuz:

Tablo 3.5 MIU beklenen sonuçları

Tür	MIU Besiyeri		
	Mot (Hareketlilik)	Ind (İndol)	Urea (Üreaz)
Escherichia coli	(+)4	(+)1	-
Enterobacter Aerogenes	+	-	-
Enterobacter Cloacae	+	-	-
Citrobacter Freundii	+	(-)2	d
Klebsiella Pneumoniae	-	(-)2	(+) yavaş
Salmonella Typhi	+	-	-
Salmonella paratyphi A	+	-	-
Salmonella Paratyphi B -	+	-	-
Shigella Dysenteriae	-	-	-
Shigella Flexneri	-	-	-
Shigella Sonnei	-	-	-
Proteus Morganii	+	+	+
Proteus Mirabilis	+	-	+
Proteus Vulgaris	+	+	+
Pseudomonas Aeruginosa	+	-	d
Alkaligen Türleri	+	-	-
Serratia Marcesce	+	-	d
Morganella Morganii	(+)4	+	+
Providansi Türleri	+	+	d
Yersinia Enterocolitica	+	D	(+) yavaş
Vibrio cholera	+	+	-

Üçlü Şeker Demir (TSI) Testi

Bu test, Enterobakter ailesi üyelerini sülfürü azaltma ve karbonhidratları fermente etme kabiliyetlerine göre diğer Gram-negatif çubuklardan ayırmak için kullanılmıştır.

Testin sonucunda kırmızı eğiklik/sarı tüp dibi reaksiyonu (dekstroz fermentasyonuna işaret eder) veya sarı eğiklik/sarı tüp dibi reaksiyonu (dekstroz, laktoz ve/veya sukroz fermentasyonuna işaret eder) veya kırmızı eğiklik/kırmızı tüp dibi reaksiyonu (karbonhidrat fermentasyonunun olmadığına işaret eder) görülür. TSI (Üçlü Şeker Demir) testinin sonuçları, CO₂ ve H₂ oluşumundan dolayı gaz üretimi olduğunu gösterebildiği gibi H₂'nin bulunmasından dolayı, Şekil 3.7'de gösterildiği gibi, besiyerinin kararmasını da gösterebilir.



Şekil 3.7 TSI (Üçlü Şeker Demir) testi

Bu araştırmada olumlu sonuç veren *E. Coli* ve *Psödomonas* in varlığını onaylamak için kullanılır. Tablo 3.6'da gösterildiği üzere, bir türün varlığının olup olmadığına karar vermek için emin olmak amacıyla TSI testlerinin beklenen sonuçlarına dair başvurduğumuz kılavuz aşağıdaki gibidir.

Tablo 3.6 TSI testi beklenen sonuçları

Tür	TSI		Besiyeri
	Eğiklik	Tüp Dibi	H ₂ S
<i>Escherichia Coli</i>	S-5	S	-
<i>Enterobacter Aerogenes</i>	S	S	-
<i>Enterobacter Cloacae</i>	S	S	-
<i>Citrobacter Freundii</i>	K/S	S	d
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	S	S	-
<i>Salmonella Typhi</i>	R	S	(+)We
<i>Salmonella paratyphi A</i>	R	S	-
<i>Salmonella paratyphi B -</i>	R	S	+
<i>Shigella Dysenteriae</i>	R	S	-
<i>Shigella Flexneri</i>	R	S	-
<i>Shigella Sonnei</i>	R	R	-
<i>Proteus Morganii</i>	R	K/S	-
<i>Proteus Mirabilis</i>	R	S	+
<i>Proteus Vulgaris</i>	R	S	+
<i>Pseudomonas Aeruginosa</i>	R	R	-
Alkaligen Türleri	R	R	-
<i>Serratia Marcesce</i>	K/S	S	-
<i>Morganella Morganii</i>	R	S	-
Providansi türleri	R	S	-
<i>Yersinia Enterocolitica</i>	R	S	-
<i>Vibrio Cholera</i>	R	S	-

Analitik Profil İndeks (API 20E) Testi

Bu test, Enterobakter ailesi üyelerinin belirlenmesinde kullanılmıştır.

Prosedür:

- (Saf bir kültürden) tek bir izole edilmiş koloni alınır ve steril damıtılmış su içerisinde askıda bırakılır.
- 20 ayrı kompartmanda dehidre bakteriyel besiyerleri/biyokimyasal ayırıcılar içerek API20E Biyokimyasal Test Şeridi alınır.
- Kompartmanlar bakteriyel süspansiyon ile doldurulur.
- Steril yağ ADH, LDC, ODC, H₂S ve URE kompartmanlarına eklenir.
- Tepsiye birkaç damla su ve API Testi şeridi konulur, kapak kapatılır ve ayar çekilir.
- Ardından, tepsi 18 ila 24 saat aralığında 37°C'de inkübe edilir.

Beklenen test sonuçları:

Test reaksiyonları, şifre kitabından kontrol edilebilecek 7 haneli bir sayı elde edilmesi için toplanır. Bir üçlü için olabilecek en yüksek skor 7 (1, 2 ve 4'ün toplamı), en düşük skor da 0'dır. Böylelikle, organizmaları API kataloğunu kullanarak kolaylıkla belirleyebiliriz.

Metil Kırmızısı ve Voges-Proskauer (MR-VP) Testi

Metil Kırmızısı ve Voges Proskauer iki ayrı testtir, fakültatif enterik bakteri veya asit üreten ve asetoin üreten bakterilerin iki ana türü arasındaki farkın görülmesi için uygulanırlar.

Prosedür:

- MR-VP sıvı besiyeri steril deney tüplerinde aseptik olarak hazırlanır ve incelenmekte olan bakterilerin saf kültürlerine aşılanır.
- Tüpler üç gün boyunca 350°C'de inkübe edilmiştir.
- Her bir tüpe beş damla metil kırmızısı ayırıcı (metil kırmızısı testi için) ve Barrit ayırıcı (Voges-Proskauer testi için) eklenir.
- Renk değişimi gözlenir. Metil kırmızısı ve Voges-Proskauer testlerinin ikisi için de kırmızı ve sarı renkler sırasıyla olumlu ve olumsuz sonuç anlamına gelir.

Metil Kırmızısı Testi'nin beklenen sonuçları:

- Metil kırmızısı ayırıcının eklenmesinin ardından besiyerinin yüzeyinde stabil kırmızı bir renk görünürse, olumlu.
- Metil kırmızısı ayırıcının eklenmesinin ardından besiyerinin yüzeyinde sarı bir renk görünürse, olumsuz.

Bu araştırmada *E. Coli* (Olumlu) ve *Klebsiella* (olumsuz) arasındaki farkın görülmesi için kullanılmıştır.

Voges-Proskauer Testi'nin beklenen sonuçları:

- Metil kırmızısı ayırıcının eklenmesinden sonraki 15 dakika ila 1 saat arasında besiyerinin yüzeyinde pembemsi kırmızı bir renk görünürse, olumlu.
- Metil kırmızısı ayırıcının eklenmesinden sonraki 15 dakika ila 1 saat arasında besiyerinin yüzeyinde sarı bir renk görünürse, olumsuz.

Bu araştırmada *klebsiellanın* (olumlu) varlığını doğrulamak için kullanılmıştır.

Simmon Sitrat Agarı Kullanılarak Uygulanan Sitrat Testi

Genelde Enterobakter ailesinin üyelerini metabolik yan ürünlerine göre kategorize etmeye yarayan bir dizi testin, IMViC (İndol, Metil Kırmızısı, VP ve Sitrat) testlerinin bir parçasıdır.

Prosedür:

- Besiyeri eğiklikleri, steril bir tel lup kullanılarak deney tüplerinde hazır hâle getirilir.
- Eğiklikler test edilen organizmanın süspansiyonuyla çizilir ve 48 saat boyunca 350°C'de inkübe edilir, ardından besiyerinde parlak bir mavi rengin görülüp görülmediğine bakılır.

Beklenen sonuçlar:

- Sonuç olumluysa, büyüme eğiklik yüzeyinde görülecektir ve besiyerinde yoğun bir koyu lacivert renk görünecektir.
- Sonuç olumluysa iz veya herhangi bir büyüme görülmecektir. Renk değişimi olmayacaktır.

Bu araştırmada Klebsiella (Olumlu) ve *E. coli* (olumsuz) gibi koliformlar arasındaki farkın görülmesi için kullanılmıştır.

Gram-pozitif bakterilerin kesin olarak belirlenmesi için uygulanan biyokimyasal testler:

Koagülaz Testi

Koagülaz, kan plazmasını pıhtılaştırıcı bir enzimdir. Bu test Gram-pozitif bakteriler üzerinde gerçekleştirilir. Staphylococcus aureus'un diğer koagülaz negatif Stafilokok türlerine kıyasla olan farklarını ortaya koyar.

Hazırlanışı şu şekildedir:

- Lamin üzerine bir damla damıtılmış su konur.
- Test edilen organizmanın kolonilerinden biri kalın bir süspansiyon yaratmak için damlanın üstünde asıltılaştırılır.
- Bir lup dolusu plazma eklenir, hafifçe karıştırılır ve 10 saniye içerisinde kümelenme görülüp görülmeyeceğine dair gözlenir.

Şekil 3.8'de gösterildiği gibi, bu testin sonucunda, lamda *Staphylococcus aureus*'un varlığına işaret eden gaz (baloncuk) oluşumu gözlenir.



Şekil 3.8 Koagülaz testi

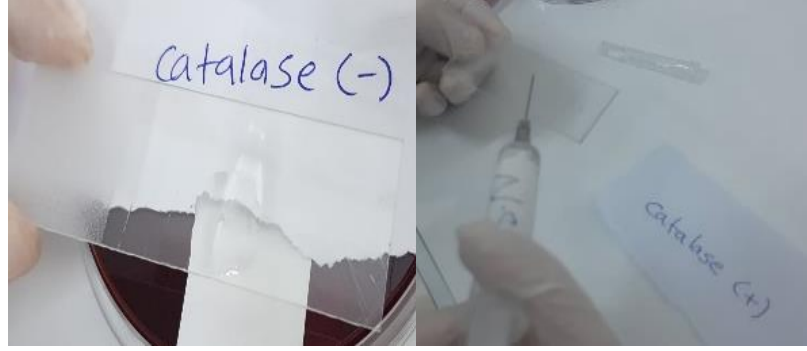
Katalaz Testi

Bu test, hidrojen peroksiti su ve oksijen gazına ayırarak detoksifiye eden katalaz enzimini üreten organizmaları belirlemek için uygulanır. Bu test, katalaz pozitif olan *Stafilokok* türlerini katalaz negatif olan *Streptokok* türlerinden ayırt etmek için kullanılır.

Hazırlanışı şu şekildedir:

- Birkaç damla hidrojen peroksit steril bir ahşap çubuk kullanılarak cam lama dökülür.
- Test edilen organizmanın birkaç kolonisi alınır ve hidrojen peroksit solüsyonuna batırılır, baloncuk oluşumu gözlenir.

Şekil 3.9'da gösterildiği gibi; bu test sonucunda Stafilocok türleri (olumlu) ile *Streptokok* türleri (olumsuz) arasında kesin bir ayırım yapılmıştır.



Şekil 3.9 Katalaz testi

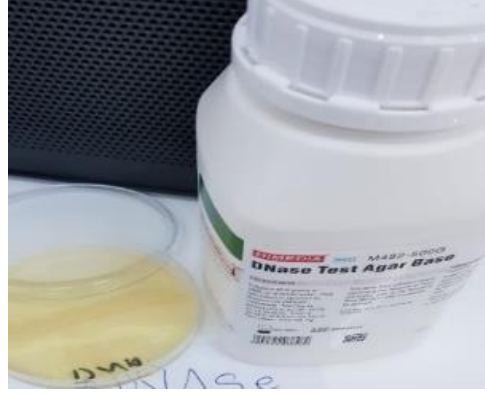
DNase (Deoksiribonükleaz) Testi

Bu test, DNase pozitif olmayan *S. aureus*'u bu enzimi üretmeyen diğer Stafilocoklardan ayırt etmek için kullanılmıştır. Bu test özellikle koagülaz testi yapılacak plazma yoksa veya koagülaz testinin sonuçları anlaması zor olduğunda işe yarar.

DNA hidroliz edildiğinde, metil yeşili salındığında ve organizma etrafındaki besiyeri renksiz hâle geldiğinde olumlu sonuç alınmış demektir. Olumsuz sonuç alınması ise DNA'da herhangi bir bozulmanın olmaması, besiyerinin yeşil kalması demektir.

Test hazırlığı şu şekildedir:

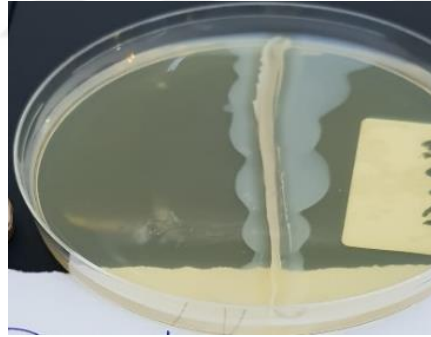
- Şekil 3.10'da gösterildiği gibi, DNase agarı Hidroklorik asitle (1mol/L) taze bir şekilde hazırlanır ve hiçbir gösterge kullanılmaz.



Şekil 3.10 DNase testi hazırlığı

- Sonra, agar plaklarının yüzeyi kullanımdan önce kurutulur.
- Test agar besiyesi bir lup dolusu hedef bakteriyle aşılır.

Şekil 3.11'de gösterildiği gibi: bu testin sonucunda aşılınmış bakterinin besiyetrafında renksizleşme (a olumlu sonuç) görülmüş tür ve *S. aureus*'un varlığına işaret edilmiştir.



Şekil 3.11 Aureus'un varlığına işaret eden DNase testi sonucu

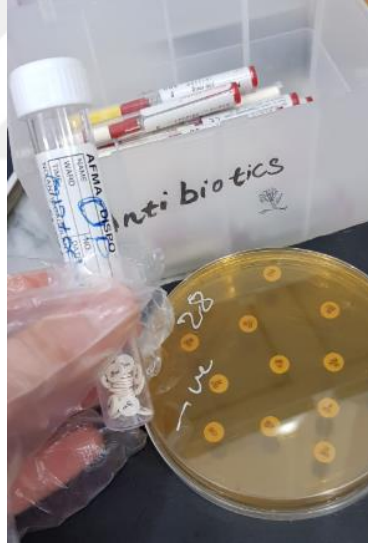
Optokin

Optokinde streptoların optokin hassasiyetinin belirlenmesi için antibiyotik disk kullanılmıştır; streptopnömonide optokin hassasiyeti bulunurken strepto viridans optokine karşı dirençlidir.

Steril bir aşılama lupu kullanılarak alfa hemolitik organizmanın iyi izole edilmiş bir kolonisi test edilmek üzere seçilir.

Prosedür:

- İzolatlar %5 koyun kanı agar plakasına yayılır.
- Optokin tableti steril bir pens kullanılarak agarın aşılınmış yüzeyine konulur.
- Tabletın agar yüzeyine iyice bağlanması için tablet steril pens ile hafifçe bastırılır.
- Plaka, 18-24 saat boyunca %5-10 CO₂ ile 35-37°C'de inkübe edilir.
- 18-24 saatlik inkübasyonun ardından plaka incelenir, disk etrafındaki inhibisyon bölgesine dikkat edilir ve Şekil 3.12'de gösterilen inhibisyon bölgesinin ölçüsü alınır.



Şekil 3.12 Optokin

3.1.2.6 Büyümüş bakterinin parsellenmiş mikrobiyal büyümesinin ve kolonyal morfoloji karakterizasyonunun mikroskopta incelenmesi

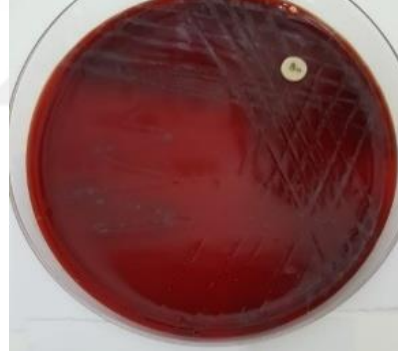
Araştırmamızda ilginç pek çok mikrobiyal bulduk. İşte karakteristik özelliklerinin bir ön izlemesi

A. Viridans streptococci: Haslam ve Geme (2012)'nin belirtildiği üzere

- *Streptokokların* insan komünel olan heterojen gruplarından biridir; oral mukozayı kolonileştirdikleri gibi gastrointestinal ve genitüriner traktları da kolonileştirirler.
- Şekil 3.13’de gösterildiği gibi, mikroskopta incelendiğinde zincirleme morfolojisi olduğu görünen fakültatif anaerobik, katalaz-negatif, Gram-pozitif bir ırktır.



Şekil 3.13 Mikroskobik Viridans streptococc



Şekil 3.14 α -hemolitik agarda parsellenen viridans *streptokoklar*

Şekil 3.14’de gösterildiği gibi, optokine olan dirençleri ve safrada çözünmemeleri ile başka bir α -hemolitik *streptokok* olan *S. pneumoniae*'den daha üstün olabilirler.

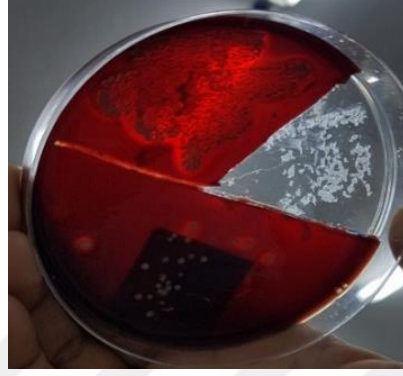
%6,5 oranda sodyum klorür içeren sıvı besiyerinde büyümemeleri ile eneterokoklardan farklılık gösterirler.

B. *Staphylococcus aureus*: Cormack vd.(2015)'nin bahsedildiği üzere

- Stafilokoklar Gram-pozitifdir, yuvarlak şekildedir, düzdür, kalkık şekildedir ve parlaktır.

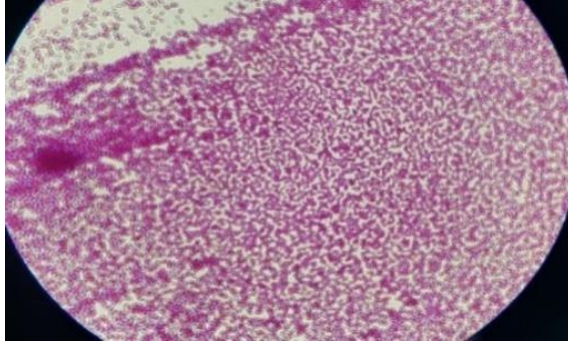
- Aerobik ve mikroaerofil şartlar altındaki çoğu bakteriyolojik katı besiyerlerinde kültürlenirler.

Şekil 3.15’de gösterildiği üzere, kan agarı plakalarında büyüyen *S. aureus*; *S. aureus* kolonileri sıklıkla temiz beta-hemoliz bölgeleriyle çevrilidir.



Şekil 3.15 Kan agarı ve çikolata agarında parsellenen staphylococcus aureus

- Staphylococcus aureus bakteriyolojik besiyerlerinde yetiştiğinde büyük beyaz ila altın sarısı arası renkte bir koloni olarak görünür.
- Aerobik olsun, anaerobik olsun, laboratuvarında her şartta iyi yetişir ve 24 saat içinde iyi bir büyüme sergiler.
- Tüm stafilokoklar hidrojen peroksitle karşılaştıklarında katalaz enzimi üretir, bu da stafilokokların streptokoklardan kolayca ayrılmasını sağlar. Aynı zamanda organizmanın tavşan plazmasında pıhtı üretmesini sağlayan koagülaz enzimi de üretir.
- *S. aureus*'un mikroskopik görünümü, Şekil 3.16'de gösterildiği üzere, yuvarlaktır ve bir küreyi (cocci) andırır.

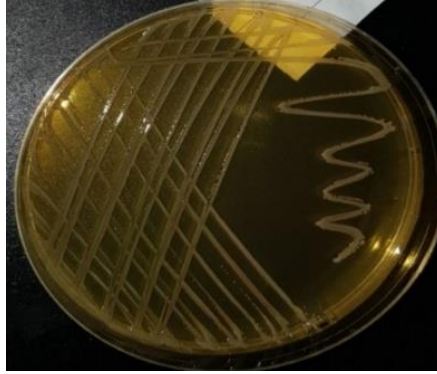


Şekil 3.16 Mikroskopik Staphylococcus aureus

C. Klebsiella: Osman vd.(2020) bahsedildiği üzere

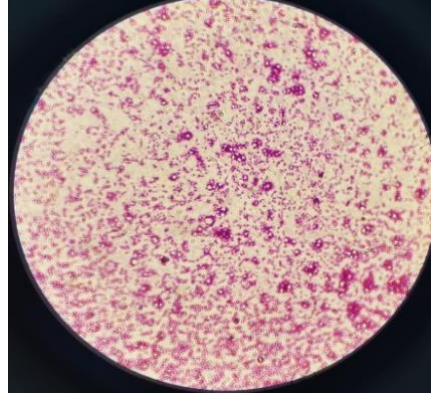
- Klebsiella hareketsiz, Gram-negatif, kapsüllü, laktoz fermente eden, fakültatif anaerobik, çubuk şeklinde bir bakteridir.
- Klebsiellanın aynı zamanda ağız boşluğunda yaşadığı, glukozun olması durumunda H₂ ürettiği bulunmuştur.
- Klebsiella üre pozitifdir, gaz üretimi ile glukozu metabolize eder.

Şekil 3.17'de gösterildiği üzere, klebsiellanın kompleks beslenme gereksinimleri yoktur ve Besin Agarı besiyeri (NAM) gibi sıradan bir besiyerinde yetişebilir.



Şekil 3.17 Besin agarı üzerinde parsellenen klebsiel

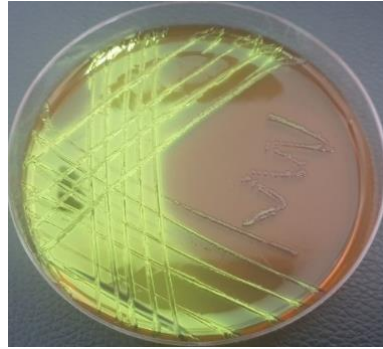
- Klebsiellanın sıcaklığı 15–40°C arasındadır ama ırkların çoğu için optimal sıcaklık 37°C'dir ve laboratuvar ortamında genelde bu ısıda yetiştirilir.
- Klebsiellanın mikroskopik görünümü Şekil 3.18'de gösterildiği üzere çubuk şeklindedir.



Şekil 3.18 Mikroskopik Klebsiella

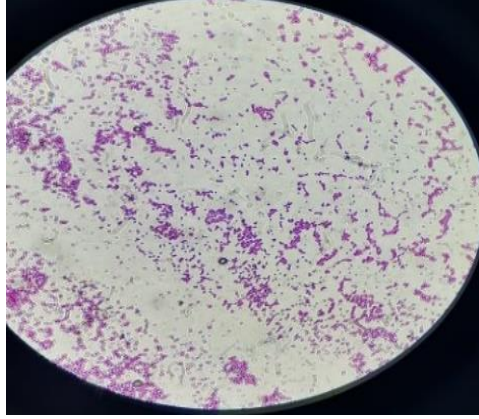
D. E. coli: Lupindu, (2017)'de bahsedildiği üzere

- Coli hareketsiz, Gram-negatif, kapsüllü, laktoz fermente eden, fakültatif anaerobik, çubuk şeklinde bir bakteridir. Sıcak kanlı organizmaların bağırsaklarında bulunur.
- Şekil 3.19'de gösterildiği üzere, *E. coli*, Eozin metilen mavisi (EMB) agar kullanıldığında, büyük, mavi-siyah, metalik yeşil pırıltılı koloniler olarak belirir.



Şekil 3.19 Eozin metilen mavisi (EMB) agar üzerinde parsellenen *E.Coli*

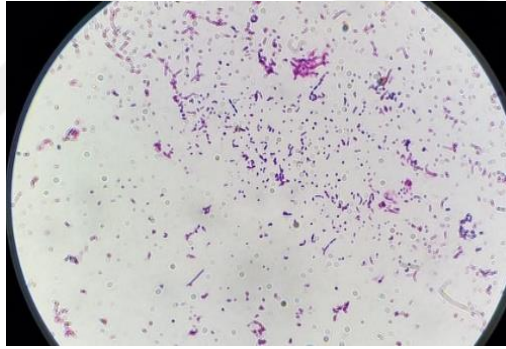
- Coli izolatlarının varlığı, IMViC ve Analitik Profil İndeksi 20E (API 20E) sistemleri gibi biyokimyasal yöntemlerle, *E. coli* agarının parlaklığının kullanımı veya seçili *E. coli*'lerin Petri film plakasında sayımı gibi enzimsel yöntemler veya MALD-TOF gibi moleküler yöntemlerle doğrulanabilir.
- Coli'nin mikroskopik görünümü Şekil 3.20'de gösterildiği gibi çubuk şeklindedir, teker veya çiftler olarak dizilirler.



Şekil 3.20 Mikroskopik *E. Col*

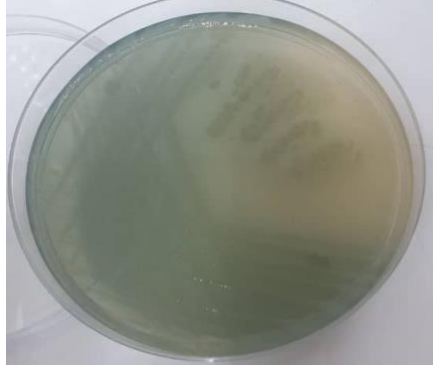
E. Psödomonas: Wu ve Li, (2017)'de bahsedildiği üzere

- Psödomonas Gram-negatif, çubuk şeklinde, asporojen ve tek flagellalı bir bakteridir. Mikroskopta Şekil 3.21'de gösterildiği gibi görünmektedir.



Şekil 3.21 Mikroskopik Psödomonas

- Psödomonas aktif bir karbonhidrat fermentörü değildir, glukozda asit üretir ama gaz üretmez ve laktoz negatiftir. Ancak oksidaz ve katalaz test sonuçları olumludur.
- Psödomonas MacConkey agar besiyerinde yetiştirildiğinde, Şekil 3.22'de gösterildiği gibi, laktoz fermentasyonu eksikliğinden ötürü kolonileri renksiz görünür, bu da onu numunedeki diğer bakterilerden, özellikle Laktoz fermentörü, MacConkey agar besiyerinde pembe renkli koloniler olarak görünen, Gram-pozitif olan *E. coli* ve Klebsiella türlerinden ayırır.



Şekil 3.22 MacConkey agarında parsellenen Psödomonas

- Psödomonas diyabetik ülserde bulunur ve zayıf iyileşme prognozuyla doğru orantılıdır. Sedefli bir görüntüsü, üzümümsü veya tortilla'msı bir kokusu vardır.
- Streptococcus mutans: Shibata vd. (2005)'de bahsedildiği üzere
- S. mutans Gram-pozitif fakültatif anaerobik bir bakteridir.
- Mannitol tuzlu agar besiyeri ağız içi numunelerinin yüksek oranda S. mutans ırkını toplar ve S. mutans'ı, S. salivarius, S. mitis ve S. sanguis gibi diğer oral streptokok türlerinden ayırmaya yarar.
- Şekil 3.23'de gösterildiği gibi, S. mutans'ın mannitol tuzlu agar besiyerindeki koloni morfolojisi temiz bir bölgeyle çevrili ve pembe renkte görünmektedir, bu da besiyerinin kalsiyum karbonat içeriğinden ve S. mutans'ın asit üretim kabiliyetinden ötürü görsel kontrolünü kolaylaştırır.



Şekil 3.23 Mannitol tuzlu agar üzerinde parsellenen Streptococcus mutans

- S. Mutans mikroskop altında, Şekil 3.24'da gösterildiği gibi kümelenmiş koklardan oluşan biyofilmler olarak görünür.



Şekil 3.24 Mikroskopik S. Mutans

Ancak, araştırmamız süresince önemli oranda gelişim gösteren ama araştırmamızın odak noktasında olmayan iki mikro organizma daha vardır. Bunlar; maya olan ve mantar enfeksiyonlarının en yaygın etkeni olarak görülen Kandida türleri ve Diplococcus pneumoniae gibi çiftler hâlinde meydana gelen küresel bakteriler olan Diplokoklardır.

3.1.2.7 Değiştirilmiş Kirby-Bauer disk diffüzyon yöntemiyle antimikrobiyal hassasiyet'in test edilmesi

Tüm izole edilen bakteriyel ırklara disk diffüzyonu yöntemleri ve Phoenix yöntemi kullanılarak antimikrobiyal hassasiyet testine tabi tutulmuştur. Şekil 3.25'de gösterildiği gibi, enfeksiyon kontrol laboratuvarının protokolü uyarınca şu antibiyotikler kullanılmıştır:



Şekil 3.25 Antibiyotik diski

- 1) **Gram-pozitif bakteriler için test edilen antimikrobiyallar.**
 - β -Laktamlar (Amoksilin, Sefotaksim, Oksasilin ve İmipenem)
 - Aminoglikozitler (Gentamisin)
 - Tetrasiklinler (Tetrasiklin)
 - Diğerleri (Vankomisin, sülfametaksazol, Azitromisin, Amikasin)
- 2) **Gram-negatif bakteriler için test edilen antimikrobiyallar.**
 - Sefalosporin (seftazidim)
 - Kinolonlar (Siprofloksazin)
 - β -Laktamlar (Amoksilin, Sefotaksim, Oksasilin ve İmipenem)
 - Aminoglikozitler (Amikasin, Gentamisin)
 - Tetrasiklinler (Tetrasiklin)

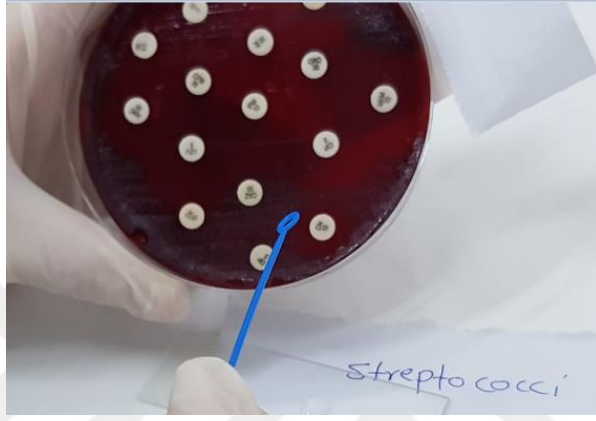
- Diğerleri (sülfematoksazol, Klarimitosin, Sefiksim, Aztreonam)

Hassasiyet testinin prosedürü:

- Test etmek için organizmalardan birinin saf kültür plakasını seç.
- Plakanın steril tuzlu suya aseptik sütsüleştirilmesi. Tuzlu suda koloninin herhangi katı bir parçasının kalmadığından emin olmak için iyice karıştır.
- Tuzlu suyun türbiditesi standart türbiditenin görüntüsüyle aynı olana kadar tekrarla.
- Steril bir eküvyon çubuğu al ve organizmanın sıvı besiyerine bandır.
- Eküvyon çubuğundaki fazlalık sıvıdan kurtulmak için çubuğu tüpün içine doğru hafifçe itin.
- Steril bir Mueller-Jinton agarı plakası (MHA) beya besin agarı plakası (NA) kullanın.
- Yetişmekte olan patiskadan MHA plakasını veya NA plakasını ayırmak için test numunesi üzerinde eküvyon çubuğunu kullanın.
- Ayırım tamamlanınca, çubuğu 5 dakika kurumaya bırakın.
- Antibiyotik tabletler steril cımbız ile agarın yüzeyine konulabilir.
- Diskleri steril kızgın pens veya aşılama halkası kullanarak agarın yüzeyine hafifçe bastırın.
- Aşılammış plakaları ters çevirin ve 24 saat boyunca 37°C'de inkübe edin.
- İnkübasyon sonra kullanılan her bir antibiyotik için inhibisyon bölgesinin çapını metrik bir cetvel kullanarak ölçün.

- Hassas bölgeyi bulmak için, Şekil 3.26'de gösterildiği gibi, her bir antibiyotikten alınan ölçüleri standartlar tablosuyla karşılaştırın.

Test edilen bakteriyel ölçülerin test edilen antibiyotiklere karşı hassas mı yoksa dirençli mi olduğunu bulmak için her bir antibiyotikten alınan ölçüleri standartlar tablosuyla karşılaştırın (Walsh, 2003).



Şekil 3.26 Hassasiyet testi

Antimikrobiyal vasıtalar, antibiyotik disklerinin içerikleriyle beraber aşağıda listelenmiştir.

Tablo 3.7 Kullanılan antimikrobiyal vasıtaların listesi

Antibiyotik	Sembol	Disk gücü (µg)	İnhibisyon bölgesi çapı (mm)		
			R	I	S
Optakin	OP	5	≤ 14	15 – 16	≥ 17
Gentamisin	CN	30	≤ 12	13 – 14	≥ 15
Sefiksim	CFM	5	≤ 17	18 – 20	≥ 21
Aztreonam	ATM	30	≤ 17	18 – 19	≥ 19
Azitromisin	AZM	15	≤ 18	19 – 20	≥ 21
Seftriakson	CRO	30	≤ 13	14 – 20	≥ 21
Augmentin	AM C	30	≤ 13	14 – 17	≥ 18
Ampisilin/Sulbaktam	SAM	20	≤ 11	12 – 14	≥ 15
Ampisilin	AMP	10	≤ 11	12 – 13	≥ 14
Sefalotin	KF	30	≤ 14	15 – 17	≥ 18
Amikasin	AK	30	≤ 14	15 – 16	≥ 17
Seftriakson	CRO	30	≤ 13	14 – 20	≥ 21
Imipenem (İmipenem)	IMP	10	≤ 13	14 – 15	≥ 16
Ceftazidime (Seftazidim)	CAZ	30	≤ 14	15 – 17	≥ 18
Siprofloksasin	CIP	5	≤ 15	16 – 20	≥ 21
Lösin	LEU	15	≤ 10	10-11	≥ 12
Sefotaksim	CTX	30	≤ 14	15 – 22	≥ 23
Sülfametoksazol trimetoprim	SXT	1.25 + 23.75	≤ 10	11-15	≥ 16
Oksasilin	OX	5	≤ 19	19-20	≥ 21
Vankomisin	VA	30	≤ 12	13-14	≥ 15
Tetrasiklin	TE	30	≤ 14	15-18	≥ 19
Klindamisin	CL	2	≤ 14	15 – 20	≥ 21
Sefepim	CFM	30	≤ 14	15 – 17	≥ 18

Bakteriyal izolatlar Kirby Bauer yorumlama tablosu kullanarak tamamen hassas (S), orta düzeyde hassas (I) veya dirençli (R) başlıklarıyla sınıflandırılmıştır (Walsh, 2003).

4. SONUÇLAR

Bu çalışmada, etik kurul onayı (EK A.1-EK A.6) ile 125'i diyabetik ve 125'i diyabetik olmayan olmak üzere çeşitli yaş aralıklarında toplamda 250 periodontitis hastasını inceledik. Kaplanan numunelerin 230'unda önemli derecede mikrobiyal gelişim gözlemlenmiştir. O sırada; 20 izolatta (%8) herhangi bir mikrobiyal gelişim gözlemlenmemiştir.

Bu aşamanın her bir adımını birbirini izler niteliktedir. Bu sebeple her bir aşamanın üzerinden teker teker gitmek önemlidir.

Hastalardan alınan yetiştirme gösteren numunelerin ilk sonuçları Tablo 4.1'de gösterilmiştir:

Tablo 4.1 Hastalardan alınan yetiştirme gösteren numunelerin ilk sonuçları

Yetiştirme sonuçları	Sayı	%
Önemli derecede yetiştirme gösteren numuneler	230	%92
Yetiştirme göstermeyen numuneler	20	%8
Toplam	250	%100

Esasen izole edilen 6 bakteri tipi vardır: 32 (%12,8) izolatla *Viridans Streptococci* , 41 (%16,4) izolatla *Staphylococcus aureus*, 25 (%10) izolatla *Klebsiella* 87 izolatla (%34,8) *Streptococcus mutans*, 9 (%3,6) izolatla *Psödomonas* 12 (%4,8) izolatla *Escherichia coli* ve 10 (%4) izolatla *Diplokok.Kandida türleri* (maya) da 14 (%5,6) izolatla bazı numunelerde kayda değer yetiştirme kaydetmiştir.

Önemli derecede yetiştirme gösteren numuneler şunları göstermiştir:

- Erkek diyabetik hastaların toplamı 66'dır (%26,4); 11'i *Viridans Streptococci*, 23'ü *Staphylococcus aureus*, 5'i *Klebsiella*, 21'i *Streptococcus mutans*, 2'si *Pseödomonas*, 4'ü *Escherichia coli*

- Erkek diyabetik olmayan hastaların toplamı 38 (%15,2)'dir; 3'ü *Viridans Streptococci*, 1'i *Staphylococcus aureus*, 2'si *Klebsiella*, 20'si *Streptococcus mutans*, 3'ü *Pseödomonas*, 4'ü *Escherichia coli*, 5'i *Kandida* türleri
- Kadın diyabetik hastaların toplamı 52 (%20,8)'dir; 16'sı *Viridans Streptococci*, 12'si *Staphylococcus aureus*, 11'i *Klebsiella*, 9'u *Streptococcus mutans*, 2'si *Psödomonas*, 2'si *Escherichia coli*, 0'ı *Kandida* türleri
- Kadın diyabetik olmayan hastaların toplamı 74 (%29,6)'tür; 2'si *Viridans Streptococci*, 5'i *Staphylococcus aureus*, 6'sı *Klebsiella*, 37'si *Streptococcus mutans*, 2'si *Psödomonas*, 2'si *Escherichia coli*, 13'ü *Kandida* türleri ve 7'sinde *Diplococcus* yetişmesi göstermiştir.

Aşağıdaki Tablo 4.2 bu araştırmanın mikrobiyal büyüme verilerinin tamamı gösterilmektedir:

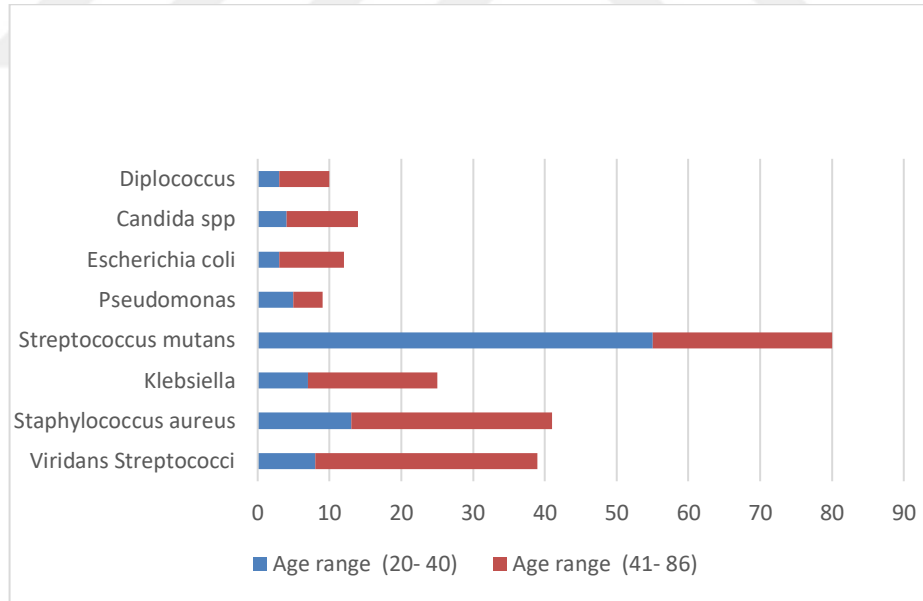
Tablo 4.2 bu araştırmanın mikrobiyal büyüme verilerinin tamamı

İzole edilen mikroplar	No.	(%)	Erkek diyabetik (%)	Erkek diyabetik olmayan (%)	Kadın diyabetik (%)	Kadın diyabetik olmayan (%)
Viridans Streptococci	32	12,8	11	4,4	3	1,2
Staphylococcus aureus	41	16,4	23	9,2	1	0,4
Klebsiella	24	9,6	5	2	2	0,8
Streptococcus mutans	87	34,8	21	8,4	20	8
Psödomonas	9	3,6	2	0,8	3	1,2
Escherichia coli	12	4,8	4	1,6	4	1,6
Kandida türleri	18	5,6	0	0	5	2
Diplokok	7	2,5	--	--	--	--
Toplam	230	92	66	28	38	15,2

Önceki sayılara bakıldığında, farklı yaş aralığındaki hastalardan izole edilen mikropların oranlarının şu şekilde olduğu çıkarımında bulunabiliriz:

Tablo 4.3 farklı yaş aralığındaki hastalardan izole edilen mikropların oranları

İzole edilen mikroplar	Yaş aralığı (20 - 40)	(%)	Yaş aralığı (41- 86)	(%)
<i>Viridans Streptococci</i>	8	20,5	31	79,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	13	31,7	28	68,3
<i>Klebsiella</i>	7	28	18	72
<i>Streptococcus mutans</i>	55	68,75	25	31,25
<i>Psödomonas</i>	5	55,56	4	44,45
<i>Escherichia coli</i>	3	25	9	75
<i>Kandida türleri</i>	4	40	10	60
<i>Diplokok</i>	3	30	7	70



Şekil 4.1 Farklı yaş aralığındaki hastalardan izole edilen mikropların oranları

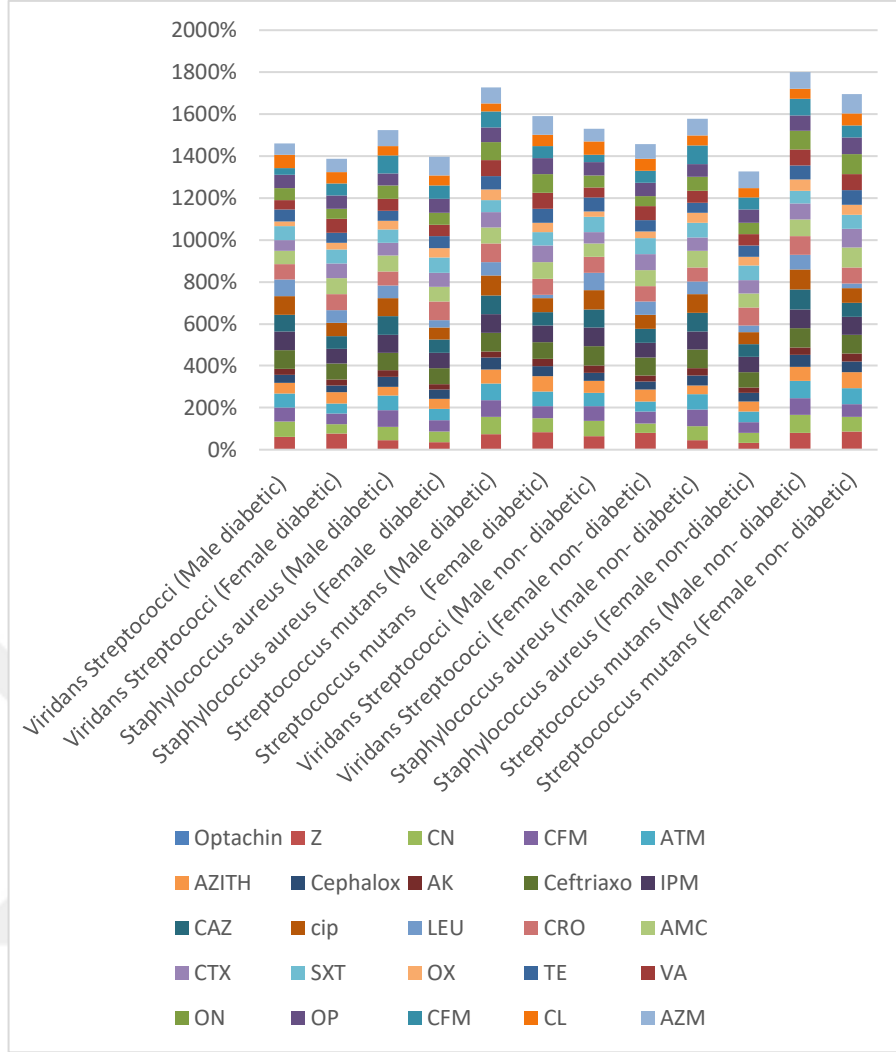
Aşağıdaki Tablo4.4 hastalardan (diyabeti olan/olmayan) izole edilmiş, kullanılan antibiyotiklere karşı hassasiyet gösteren Gram-pozitif mikropların sayısını gösterir.

Not: Farklı test numuneleri üzerinde çok sayıda antibiyotik kullandık, adı geçen tüm antibiyotikler tüm numuneler üzerinde test edilmemiştir. Diyabet hastalarında diyabeti olmayan hastalara kıyasla Gram-pozitif bakteriler daha fazla görülmüştür; Ancak o Gram-pozitif bakterilerin kullanılan antibiyotiklere karşı hassasiyeti diyabetik olmayan hastalarda diyabetik hastalara kıyasla daha yüksektir.



Tablo 4.4 hastalardan (diyabeti olan/olmayan) izole edilen kullanılan antibiyotiklere karşı hassasiyet gösteren Gram-pozitif mikropların sayısı

	Viridans Streptococci (Erkek Diyabetik)	Viridans Streptococci (Kadın Diyabetik)	Viridans Streptococci (Erkek diyabetik)	Viridans Streptococci (Kadın diyabetik)	Staphylo Coccus aureus (Erkek Diyabetik)	Staphylo Coccus aureus (Kadın Diyabetik)	Staphylo Coccus aureus (Erkek diyabetik)	Staphylo Coccus aureus (Kadın diyabetik olmayan)	Streptococcus mutans (Erkek Diyabetik)	Streptococcus mutans (Kadın Diyabetik)	Streptococcus mutans (Erkek diyabetik olmayan)	Streptococcus mutans (kadın diyabetik olmayan)
Optakin	%2	%3	%3	%4	%0,80	%1,50	%1,20	%2	%2	%2,70	%3	%4,00
Z	%60	%73	%61	%75	%44	%30	%45	%33	%73	%80	%76	%84
CN	%73	%44	%74	%47	%65	%50	%67	%53	%83	%68	%86	%69
CFM	%67	%52	%68	%55	%77	%49	%78	%52	%78	%57	%80	%60
ATM	%65	%48	%66	%49	%70	%53	%72	%54	%80	%71	%82	%77
AZITH	%52	%54	%55	%57	%43	%47	%44	%49	%67	%72	%68	%74
Cephalox	%37	%33	%39	%37	%46	%42	%48	%43	%56	%49	%58	%53
AK	%31	%29	%36	%31	%33	%25	%35	%27	%30	%35	%35	%38
Ceftriaxo	%87	%76	%90	%83	%84	%72	%86	%75	%88	%79	%90	%89
IPM	%89	%68	%92	%73	%86	%72	%87	%73	%90	%78	%92	%85
CAZ	%80	%61	%84	%65	%88	%63	%90	%64	%89	%64	%93	%68
Cip	%90	%65	%93	%67	%86	%56	%87	%59	%93	%67	%95	%70
LEU	%78	%60	%81	%63	%59	%32	%62	%35	%65	%15	%70	%20
CRO	%73	%77	%77	%73	%67	%86	%65	%87	%88	%78	%89	%79
AMC	%65	%76	%64	%78	%78	%65	%82	%69	%77	%79	%80	%94
CTX	%50	%70	%55	%76	%58	%64	%63	%67	%75	%78	%77	%88
SXT	%68	%67	%72	%75	%65	%72	%70	%75	%57	%65	%60	%67
OX	%20	%30	%26	%34	%43	%40	%47	%45	%50	%45	%55	%49
TE	%57	%49	%66	%52	%47	%54	%48	%55	%64	%67	%65	%69
VA	%47	%66	%48	%67	%56	%53	%58	%54	%76	%74	%78	%76
ON	%57	%48	%57	%48	%65	%56	%67	%59	%87	%89	%89	%96
OP	%64	%62	%64	%62	%56	%63	%59	%67	%69	%78	%73	%80
CFM	%32	%58	%36	%59	%87	%58	%90	%62	%76	%56	%79	%57
CL	%62	%54	%64	%58	%43	%45	%47	%49	%37	%54	%47	%56
AZM	%54	%64	%58	%68	%76	%79	%81	%87	%76	%89	%79	%92

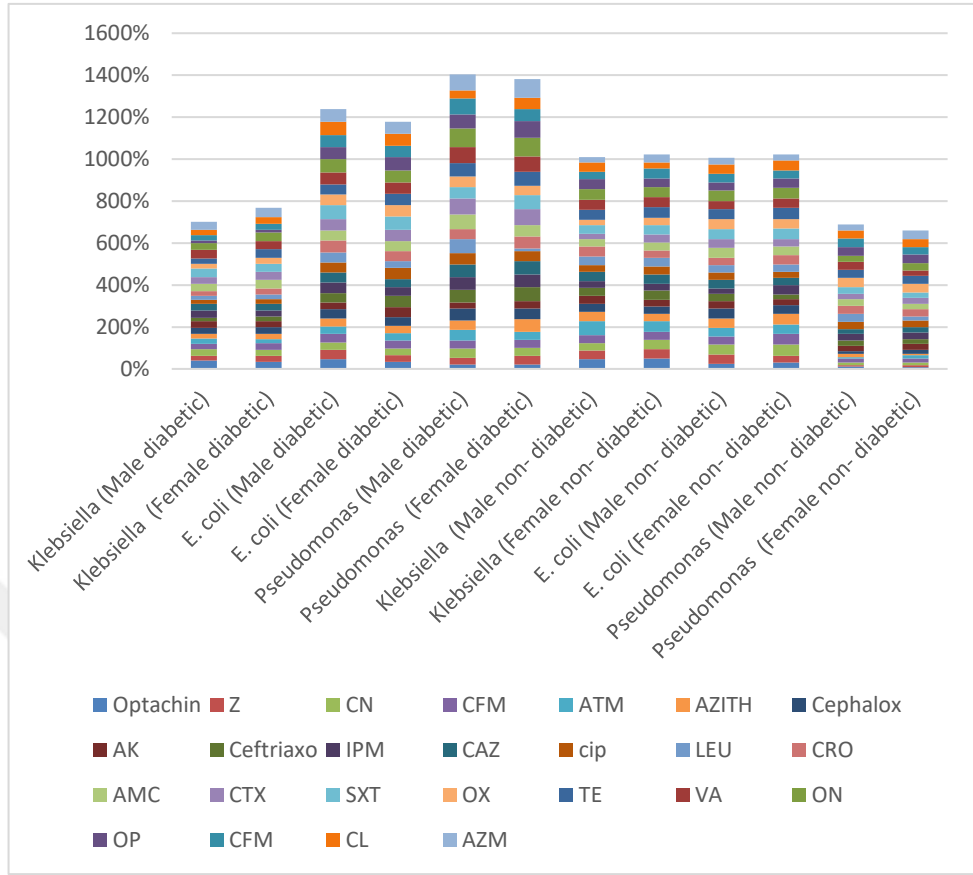


Şekil 4.2 Hastalardan (diyabeti olan/olmayan) izole edilen kullanılan antibiyotiklere karşı hassasiyet gösteren Gram-pozitif mikropların sayısı

Aşağıdaki Tablo 4.5 hastalardan (diyabeti olan/olmayan) izole edilen, kullanılan antibiyotiklere karşı hassasiyet gösteren Gram-pozitif mikropların sayısını göstermektedir:

Tablo 4.5 Hastalardan (diyabeti olan/olmayan) izole edilen, kullanılan antibiyotiklere karşı hassasiyet gösteren Gram-negatif mikropların sayısını göstermektedir

	Klebsiella(Erkek diyabetik)	Klebsiella(Kadın diyabetik)	E.coli(Erkek diyabetik)	E.coli(Kadın diyabetik)	Psödo monas(Erkek diyabetik)	Psödo monas(Kadın diyabetik)	Klebsiella (Erkek diyabetik olmayan)	Klebsiella(Kadın diyabetik olmayan)	E.coli(Erkek diyabetik olmayan)	E.coli(Kadın diyabetik olmayan)	Psödo monas(Erkek diyabetik olmayan)	Psödo monas (Kadın diyabetik olmayan)
Optakin	%39	%33	%47,00	%35,00	%21	%22,00	%46	%50	%25,00	%30,00	%10	%7
Z	%23	%28	%44	%30	%33	%40	%43	%45	%45	%33	%9	%11
CN	%32	%29	%35	%32	%43	%38	%34	%42	%47	%53	%13	%12
CFM	%27	%32	%40	%39	%38	%37	%38	%41	%38	%52	%17	%20
ATM	%23	%20	%37	%33	%50	%41	%66	%49	%42	%44	%8	%14
AZITH	%22	%24	%36	%37	%47	%60	%45	%35	%44	%49	%15	%9
Cephalox	%30	%33	%46	%42	%56	%49	%39	%37	%48	%43	%14	%18
AK	%32	%29	%33	%47	%30	%35	%36	%31	%35	%27	%24	%27
Ceftriaxo	%17	%22	%44	%52	%58	%69	%40	%43	%33	%25	%26	%25
IPM	%34	%29	%51	%43	%60	%58	%32	%33	%27	%43	%30	%29
CAZ	%30	%32	%48	%39	%63	%64	%44	%45	%40	%34	%23	%28
Cip	%20	%22	%46	%53	%53	%47	%33	%37	%37	%29	%34	%31
LEU	%18	%23	%49	%32	%65	%15	%41	%40	%32	%35	%40	%20
CRO	%24	%27	%55	%46	%48	%56	%47	%38	%35	%46	%39	%35
AMC	%36	%42	%48	%50	%71	%54	%34	%38	%48	%40	%30	%24
CTX	%31	%39	%56	%54	%75	%78	%25	%36	%43	%36	%27	%28
SXT	%41	%37	%65	%61	%57	%65	%42	%45	%47	%50	%30	%27
OX	%22	%30	%53	%57	%50	%45	%26	%34	%47	%45	%45	%39
TE	%25	%41	%47	%54	%64	%67	%46	%52	%48	%55	%37	%39
VA	%43	%36	%56	%53	%76	%74	%48	%47	%38	%44	%38	%26
ON	%32	%42	%65	%56	%87	%89	%51	%48	%51	%49	%29	%35
OP	%10	%14	%56	%63	%69	%78	%48	%42	%39	%47	%43	%40
CFM	%26	%29	%57	%55	%76	%56	%36	%49	%40	%36	%42	%37
CL	%25	%31	%63	%57	%37	%54	%44	%28	%47	%49	%37	%36
AZM	%40	%45	%61	%59	%76	%89	%26	%38	%31	%27	%29	%42



Şekil 4.3 Hastalardan (diyabeti olan/olmayan) izole edilen kullanılan antibiyotiklere karşı hassasiyet gösteren Gram-negatif mikropların sayısı

Elimizdeki veriye istatistiksel bir bakış; numunelerde ortalama *Viridans Streptococci*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella*, *Streptococcus mutans*, *Pseödomonas*, *Escherichia coli*, *Kandida* türleri ve *Diplokok* görülme oranının diyabetik olan ve olmayan hastalarda ayrı ayrı önemli bir gelişme göstermediğini bulduk.

Tablo 4.6 Farklı bakteri izolatlarının ortalama görülme oranının istatistiksel analizi

	<i>Viridans Streptococci</i>	<i>S. aureus</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>S. mutans</i>	<i>Psödomonas</i>	<i>E. coli</i>	<i>Kandida türleri</i>	<i>Büyüme Yok</i>	<i>Diplokok</i>
<i>Erkek diyabetik</i>	11	23	5	21	1	4	0	2	0
<i>Erkek diyabetik olmayan</i>	3	1	2	20	3	4	5	2	0
<i>Kadın diyabetik</i>	16	12	11	9	1	2	0	7	0
<i>Kadın diyabetik olmayan</i>	2	5	6	37	2	2	13	9	7
<i>Toplam</i>	32	41	24	87	9	12	18	20	7
<i>Diyabetiklerin ortalaması</i>	13,5	17,5	8	15	1	2,5	0	4,5	0
<i>Diyabetik olmayanların ortalaması</i>	2,5	3	4	36	2,5	3	9	5,5	2,5
<i>Diyabetiklerin standart sapması</i>	3,5	7,78	4,24	8,49	0	0,71	0	3,54	0
<i>Diyabetiklerin varyansı</i>	12,5	60,5	18	72	0	0,5	0	12,5	0
<i>Diyabetik olmayanların standart sapması</i>	0,71	2,83	2,83	22,63	0,71	1,41	5,66	4,95	3,5
<i>Diyabetik olmayanların varyansı</i>	0,5	8	8	512	0,5	2	32	24,5	12,5

5. TARTIŞMA

Bu araştırmanın sonuçlarından kısaca bahsetmek gerekirse, diyabetik olmayan bireylerden izole edilmiş önemli oranda mikrobiyal büyüme gösteren numune sayısı (erkeklerde 38 (%15,2), kadınlarda 74 (%29,6)); toplamda 112'dir (%44,8). Diyabetik kişilerden izole edilen belirgin mikrobiyal büyüme görülen numune sayısı (erkeklerde 66 (%26,4), kadınlarda 52 (%20,8)); toplamda 118'dir (%47,2)'dir. Bu bulgular dâhilinde, dış sorunları olan diyabetik hastalardan toplanan numunelerde daha yüksek oranda mikrobiyal büyüme gözlenmiştir. Şu da atlanmamalıdır ki, diyabetik kişilerden izole edilen belli başlı gram pozitif bakterilerin (Viridans Streptococci ve *S. aureus* gibi) ortalama mikrobiyal büyüme oranı diyabetik olmayanlara kıyasla daha yüksekti. Ancak diyabetik kişilerden izole edilen parsellenmiş numunelerde *S. mutans* diyabetik kişilere kıyasla çok daha yüksek bir oranı göstermiştir. Bu sırada, izole edilmiş Gram-negatif bakterilerin büyümeleri arasında pek az fark görülmüştür (*E. Coli* büyümesi, diyabetik olanların ortalama 2,5'inde, olmayanların ortalama 3'ünde görülmüştür. Benzer bir şekilde, Psödomonas diyabetik olanların ortalama 1'inde, olmayanların ortalama 2,5'inde görülmüştür. Diyabetik olmayan kişilerden izole edilen parsellenmiş numunelerde Kandida türler ve Diplokok muazzam oranda büyüme sergilemiştir.

Adam vd. (2015)'nin diyabetik hastalar ile diyabetik olmayan kişilerin konjunktival bakteriyel florasını değerlendirmek için yaptığı, diyabetik hastaların %38,5'inin, diyabetik olmayan hastaların %34,9'unun bakteriyel izolasyon olduğunu bulduğu araştırma ile bizim araştırmamızın sonuçlarının epey paralel olduğunu bulduk. Staphylococcus aureus diyabetik hasta grubunun %30'unda izole edilmiş olurken %20'sinde Escherichia coli, %10'unda koagülaz-negatif Stapfilokok, %10'unda Klebsiella pnömonkoku ve %30'unda da pek çok diğer bakteriler görülmüştür.

Öte yandan, diyabetik olmayan hastaların %53,3'ünde Staphylococcus aureus görülürken hastaların %26,7'sinde koagülaz-negatif Stapfilokok, %6,7'sinde Klebsiella pnömokok, %13,3'ünde de diğer bakteriler izole edilmiştir. Sonuç olarak, diyabetik hastaların konjunktival florasında gram-negatif bakteriler, diyabetik olmayan kişilerininkine kıyasla, komünaldır.

Ayrıca, Bissong (2014), diyabetik olan ve olmayan kişilerin oral mikrobiyal florasını, özellikle aerobik mikrobiyal florasını karşılaştırdığında en yaygın olan mikropların şunlar olduğunu bulmuştur: *Streptokok* türleri (%99,6), *Candidaalbicans* (%17,0), *Serratia* türleri (%7,2), diğer *Kandida* türleri (%6,8), Koagülaz negatif *Stafilokoklar* (CNS) (%6,4) ve *Klebsiella* türleri (%5,7). *Kandida* türleri, diyabetik hastalarda diyabetik olmayan kişilere kıyasla daha baskındır. Gram-negatif aerobik bakteriler dış çürüğü vakalarından önemli derecede izole edilmiştir. Bunun üzerine, diyabetik hastaların oral mikrobiyolojik profili diyabetik olmayanlarınkinden farklıdır ve aerobik Gram-negatif bakteriler diyabetik hastalarda diş hastalığı konusunda önemli bir rol oynayabilmektedir. Buna ek olarak, tip 2 diabetes mellitus hastalığı olan periyodontit hastalarındaki *Kandida* türlerinin varlığının belirlenmesi için Sultan vd.(2013) tarafından bir araştırma yapılmıştır. Bu çalışmada, periyodontitli 42 diyabetik hastanın %52'sinde *Kandida* görülmüştür.

Al-Abdul ve Hussein(2017)'in yaptığı başka bir çalışmada diyabetik grubun 13'ünde (%29,5), diyabetik olmayan grubun 27'sinde (%50,9) görüldüğü üzere *Stafilokok* türlerinin en yaygın olanı olduğu görülmekte olup hemen ardından diyabetik olan ve olmayan hastalarda sırasıyla (%27,3) ve (%13,2) oranlarıyla görüldüğü üzere *Enterobakterler* gelmektedir. Bu sırada, *Streptokok* türleri diyabetiklerin 8'i (%18,2), diyabetik olmayanların 4'ünde (%7,5) görülürken, diyabetiklerin 4'ünde (%9,1), diyabetik olmayanların 6'sında (%11,3) *Lökonostok* türleri görülmüştür.

Kumar vd.(2012)'nin yaptığı çalışmanın kanıtladığı üzere, periyodontal hastalığa mikroplar sebep olsa da ancak konak tepkisi sistemik hastalık, dermansızlık, nütrisyonel, hormonal ve genetik faktörler gibi pek çok farklı faktör tarafından değişime uğrayabilir. Diyabet, periyodontit şiddetini artıran ana hastalıklardan biri olarak görülmüştür.

Kudiyirickal ve Pappachan(2014),periyodontal hastalık ve diyabet arasındaki patolojik ara bağlantıyı açıklamaya çalışmıştır. Bu çalışmada, diyabetik hastalarda değişime uğramış bağışık hücre fonksiyonu yüzünden periyodontal dokuların yıkımını ve periyodontal patojenlerin yok edilmesinde azalmayı tetikleyen iltihap destekçisi sitokinlerin üretiminde bir artış olduğu açıklamasında bulunulmuştur.

Shim ve Babu (2014) gerçekleştirilen bir başka araştırma, iltihaplı sitokinlerin glikat albumin üretiminden kaynaklı olarak monosit salınımını ve epitel hücrelerine yapılan bakteriyel yapışımı destekleyen diyabetik hiperglisemi durumunun daha fazla detayına inmiştir. Glikat albuminin iltihaplı sitokinleri salgılaması için kültürlü monositic hücreleri uyardığı sonucuna varılmıştır. Ve bu uyarım, hücreler lipopolisakkarit ve glikat albumin ile birlikteyken ürediklerinde daha yüksek seviyede olmuştur. Bu durum, diyabetik hastalardaki periyodontal hastalığın şiddetine katkıda bulunabilmektedir.

Buna ek olarak, Hsaine (2018) yeterli düzeyde kontrol edilmeyen diyabetin periyodontal hastalığın şiddetini artırabilen metabolik bozukluklara yol açtığını öne sürmüş, diyabetik olmayan hastalara kıyasla, diyabetik hastalarda kayda değer düzeyde daha fazla bakteriyel çeşitlilik olduğunu bulmuştur. Periyodontel patojenin bağlantıları hem diyabetik olan hem de diyabetik olmayan kitlede kesilmiştir; buna rağmen, Streptococcus acidominimus, Enterobacter cloacae, Klebsiella oxytoca, ve Pseudomonas aeruginosa gibi belli başlı mikroplar sadece diyabetik, diyabeti yeterli düzeyde kontrol edilemeyen kişilerde çok daha yüksek oranda bulunmaktadır.

Böylelikle, ilgi uyandıran antimikrobiyal hassasiyet testi sonuçlarımızın diyabetik hastalardan izole edilen numunelerde araştırmamızda kullandığımız tüm antibiyotiklere karşı bariz bir direnç olduğuna işaret eden bu açıklamasına güvenebiliriz.

6. SONUÇ

Amaç:

Bu araştırma periyodontiti olan diyabetik olan ve olmayan hastaların izole edilen ağız boşluklarındaki mikrobiyal içerikleri karşılaştırmak için hazırlanmıştır.

Sonuç olarak:

Bu çalışma doğrultusunda diyabetik hastaların diyabetik olmayan hastalıklara kıyasla ağız sağlığı sorunlarından daha fazla etkilendikleri sonucuna varılabilir. Bu araştırma, diyabetik hastalarda oral komplikasyonlar olabileceğini ve bu sebeple ağız boşluğunun olabildiğince sağlıklı olduğundan emin olmaları için düzenli olarak dişçilere gitmeleri için teşvik edilmeleri gerektiğini bulmuştur. Bu, onların diyabet için alacakları diyet önerilerine uymalarını sağlayacaktır. Diş hekimleri, diyabet hastalarının ağız sağlığında önemli derecede olumlu etkide bulunabilir (Field vd. 2012). Bu, diyabetik hastaları ağız sağlığı sorunları hakkında eğitmek için özel terapi müdahale programlarının gerekliliğine işaret edebilir.

Müdahale stratejileri diyabetiklerin kan şekeri seviyelerini korumaları için gereklidir çünkü bu durumun diyabet komplikasyonlarının gelişimine ve bu sebeple genel olarak yaşam kalitesine etkisi olmaktadır. Bunlara ek olarak, diş eti hastalığı için de bir yoğun tedavi gereksinimi vardır. Bu, diyabetik hastalarda iltihaplı ortam kontrolünün zararlı etkilerini azaltabilir, hastanın kardiyovasküler sağlığını iyileştirebilir (Field vd. 2012).

Topladığımız numunelerin analizi belli başlı Gram-negatif bakterilerin (*Pseudomonas* ve *E. coli* gibi) periyodontitis olan diyabetik hastalarda diyabetik olmayan hastalara kıyasla daha fazla görülebildiğini ortaya koymuştur. Ancak, *Klebsiella* tam tersi bir fazla olma durumu gösterdi – çalışmamız sonucunda diyabetik hastalara kıyasla diyabetik olmayan hastalarda daha fazla görüldü.

O sırada; belli başlı Gram-pozitif bakteriler (Streptococcus mutans gibi) Viridans Streptococci, Staphylococcus aureus'a kıyasla periodontitisi olan diyabetik hastalarda en çok görünenler oldu.

Ayrıca, antimikrobiyal hassasiyet testleri diyabetik bireylerden izole edilen mikroorganizmaların diyabetik olmayan bireylere kıyasla yaygın olarak kullanılan antibiyotiklere karşı daha fazla direnç gösterebileceğini göstermiştir.



7. ÖNERİLER

Diyabet eğitimi özellikle diyabetin, özellikle yeterli düzeyde kontrol edilmeyen diyabetin, etkilerinin açıklanmasını kapsamalıdır.

Diş eti hastalığının erken belirtilerine bakabilir, kızarıklık, şişen ve kanayan diş etleri dâhil olmak üzere diş eti enfeksiyonlarına dair olan işaretleri dişçimize bildirebiliriz. Ayrıca, ağız kuruluğu, gevşek diş veya ağız yarası gibi diğer işaret ve semptomlardan da bahsedilmeli. Diş eti hastalığına işaret edebilecek semptomların bulunduğu insanlara diş hijyeninde yardım almalarını öneriyoruz.

Bu öneriler yaygın olarak kabul görmeden önce diyabet toplumuna eğitimin ve profesyonel farkındalığın kazandırılması sağlanmalıdır. Sağlık uzmanları ağız hijyeninin önemini ve diş eti hastalığı sorgularının arka planlarını açıklamaya teşvik edilmelidir.

Diyabetik hastalardan izole edilen bakterilere uygulanan antimikrobiyal hassasiyet testinin sonuçları ışığında yaygın pek çok antibiyotiğe karşı direnç gösterildiği bulunmuştur ve bu durum sağlık uzmanlarının basit mikrobiyal enfeksiyonları kontrol etmesini zorlaştırmaktadır.

Araştırmamızda topladığımız verilerin analitik sonucunu baz alarak, şiddetli mikrobiyal enfeksiyonları tedavi etmek veya önlemek için antibiyotikler dışında başka çözümler bulunmasını şiddetle öneriyoruz.

KAYNAKLAR

- Aas, J. A. (2005). Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *Journal of clinical microbiology*, 5721-5732.
- Abusleme, L. D. (2013). The subgingival microbiome in health and periodontitis and its relationship with community biomass and inflammation. *The ISME journal*, 1016-1025.
- Adam, M., Balçı, M., Bayhan, H., İnkaya, A., Uyar, M. & Gürdal, C., (2015). Conjunctival Flora in Diabetic and Nondiabetic Individuals. *Türk Oftalmoloji Dergisi*, 45(5), pp.193-196.
- Al-Abdul, A. & K. Hussein, I., (2017). Isolation and Identification of Bacteria from Diabetic and Non-diabetic Patients with Periodontitis. *Donnish Journal of Microbiology and Biotechnology Research*, 4(2)(2984-8679).
- Al-Maskari, A. Y.-M.-S. (2011). Oral manifestations and complications of diabetes mellitus: a review. *Sultan Qaboos University Medical Journal*, 11(2), 179.
- Al-Rawi, N. & Al-Marzooq, F., (2017). The Relation between Periodontopathogenic Bacterial Levels and Resistin in the Saliva of Obese Type 2 Diabetic Patients. *Journal of Diabetes Research*, 2017, pp.1-7.
- Armitage, G. C. (1999). Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Annals of periodontology*, 1-6.
- Association, A. D. (2014). *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. *Diabetes Care*, 81-90.
- Association., A. D. (2010). *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. *American Diabetes Association*, 62–69.
- Atlas, R. (2010). *Handbook Of Microbiological Media*. Washington, D.C.: ASM Press.
- Babaahmady, K. G. (1998). Ecological study of *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sobrinus* and *Lactobacillus* spp. at sub-sites from approximal dental plaque from children. *Caries research*, 51-58.
- Bagg, J. (1990). Can the colonisation resistance of the oral microflora be reduced?. *Microbial Ecology in Health and Disease*, 3(2), v-viii.

- Bakhshandeh S., M. H. (2008). Dental Findings in Diabetic Adults. *Caries Res*, 14–18.
- Becker, M. R. (2002). Molecular analysis of bacterial species associated with childhood caries. *Journal of clinical microbiology*, 1001-1009.
- Beighton, D.(1995). Comparison of selected microflora of plaque and underlying carious dentine associated with primary root caries lesions. *Caries research*, 154-158.
- Bissong, F. P. (2014). Microbiological Profile Of Oral Infections In Diabetic Patients And Non-Diabetic Controls In Southwest, Cameroon. *African Journal Of Clinical And Experimental Microbiology*, 138-143.
- Bodiga, S. R. (2014). Advanced glycation end products: role in pathology of diabetic cardiomyopathy. *Heart Failure Reviews*, 49–63.
- Bogges, K. A. (2006). Oral health in women during preconception and pregnancy: implications for birth outcomes and infant oral health. *Maternal and child health journal*, 169-174.
- Borgnakke, W. S. (2019). IDF Diabetes Atlas: Diabetes and oral health – A two-way relationship of clinical importance. *diabetes research and clinical practice*.
- Botero, F. L. (2013). Effects of periodontal non-surgical therapy plus azithromycin on glycemic control in patients with diabetes: a randomized clinical trial. *Journal of Periodontal Research*, 706-712.
- Bowen, W. H. (2018). Oral biofilms: pathogens, matrix, and polymicrobial interactions in microenvironments. *Trends in microbiology*, 229-242.
- Bradshaw, D. J. (1996). Effect of oxygen, inoculum composition and flow rate on development of mixed-culture oral biofilms. *Microbiology*, 623-629.
- Brown, L. R. (1957). Isolation and identification of microorganisms from unexposed canals of pulp-involved teeth. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 1094-1099.
- Burdett, V. (1986). Streptococcal tetracycline resistance mediated at the level of protein synthesis. *J Bacteriol.*, 564–569.
- Burdett, V. (1991). Purification and characterization of Tet(M), a protein that renders ribosomes resistant to tetracycline. *The Journal of Biological Chemistry*, 2872-2877

- Campus, G., Salem, A., Uzzau, S., Baldoni, E., & Tonolo, G. (2005). Diabetes and periodontal disease: A case-control study. *Journal of periodontology*, 76(3), 418-425.
- Carlen, A. B. (1998). Agglutinin and acidic proline-rich protein receptor patterns may modulate bacterial adherence and colonization on tooth surfaces. *J Dent Res*, 81-90.
- Carlene Tsai, C. H. (2002). Glycemic control of type 2 diabetes and severe periodontal disease in the US adult population. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 182-192.
- Charpentier, G. G. (1993). Characterization of a new class of tetracycline-resistance gene tet(S) in *Listeria monocytogenes* BM4210. *Gene*, 27-34.
- Chen, B. W. (2014). RANKL expression in periodontal disease: where does RANKL come from?. . *BioMed research international*.
- Chestnutt, I. G. (2010). Tobacco usage: The role of the dental team in smoking cessation. . *Dental update*, 55-62.
- Cheung, G. S. (2001). Microbial flora of root canal–treated teeth associated with asymptomatic periapical radiolucent lesions. *Oral microbiology and immunology*, 332-337.
- Chouhan, S., Kallianpur, S., Prabhu, K., Tijare, M., Kasetty, S. & Gupta, S., (2019). Candidal Prevalence in Diabetics and its Species Identification. *Int J Appl Basic Med Res*, 9(1)(49–54).
- Chuang, L. C.-Y. (2011). Probiotic *Lactobacillus paracasei* effect on cariogenic bacterial flora. *Clinical oral investigations*, 471-476.
- Claesson, R. E. (1990). Production of volatile sulfur compounds by various *Fusobacterium* species. *Oral microbiology and immunology*, 137-142.
- Colombo, A. P. (2009). Comparisons of subgingival microbial profiles of refractory periodontitis, severe periodontitis, and periodontal health using the human oral microbe identification microarray. *Journal of periodontology*, 1421-1432.
- Costa, P. P., Trevisan, G. L., Macedo, G. O., Palioto, D. B., Souza, S. L., Grisi, M. F. & Taba Jr, M. (2010). Salivary interleukin-6, matrix metalloproteinase-8, and osteoprotegerin in patients with periodontitis and diabetes. *Journal of periodontology*, 81(3), 384-391.

- Dabdoub, S. M. (2016). Comparative metagenomics reveals taxonomically idiosyncratic yet functionally congruent communities in periodontitis. *Scientific reports*, 6, 38993.
- Darré, L. V. (2008). Efficacy of periodontal treatment on glycaemic control in diabetic patients: a meta-analysis of interventional studies. *Diabetes & metabolism*, 497-506.
- Darveau, R. P. (1997). The microbial challenge in periodontitis. *Periodontology 2000*, 12-32.
- Darveau, R. P. (2010). Periodontitis: a polymicrobial disruption of host homeostasis. *Nature Reviews Microbiology*, 481-490.
- Davies, J. (1994). Inactivation of antibiotics and the dissemination of resistance genes. *Science*, 375-382.
- de Barbeyrac B, D. B. (1991). Susceptibility of *Bacteroides ureolyticus* to antimicrobial agents and identification of a tetracycline resistance determinant related to tetM. *J Antimicrob Chemother*, 721-731.
- De Boever, E. H. (1995). Assessing the contribution of anaerobic microflora of the tongue to oral malodor. *The Journal of the American Dental Association*, 1384-1393.
- Demmer, R. T. (2006). Periodontal infections and cardiovascular disease: the heart of the matter. *The Journal of the American Dental Association*, 14-20.
- Dewhirst, F. E. (2010). The human oral microbiome. *Journal of bacteriology*, 5002-5017. Dina Zandbergen,
- Duarte, F. V. (2011). Cytokines and Bone-Related Factors in Systemically Healthy Patients With Chronic Periodontitis and Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Periodontitis. *Journal of Periodontology*, 1187-1196.
- Ewan, V., Perry, J. D., Mawson, T., McCracken, G., Brown, A. N., Newton, J. & Walls, A. (2010). Detecting potential respiratory pathogens in the mouths of older people in hospital. *Age and ageing*, 39(1), 122-125.
- Farzeen Tanwir, M. A. (2009). Effect of diabetes on periodontal status of a population with poor oral health. *Acta Odontologica Scandinavica*, 129–133.
- Fernandes, J. K.-V. (2009). Periodontal disease status in Gullah African Americans with type 2 diabetes living in South Carolina. *Journal of periodontology*, 1062-1068.

- Field, C., Gidley, M., Preshaw, P. & Jakubovics, N., (2012). Investigation and quantification of key periodontal pathogens in patients with type 2 diabetes. *Journal of Periodontal Research*, 47(4), pp.470-478.
- Flavia Matarazzo, L. C. (2008). Clinical and microbiological benefits of systemic metronidazole and amoxicillin in the treatment of smokers with chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled study. *Journal of Clinical Periodontology*, 885-896.
- Furuya, R. O. (2007). Antimicrobial resistance in clinical isolates of *Neisseria subflava* from the oral cavities of a Japanese population. *J Infect Chemother*, 302-4.
- Gerald, P. C. (2013). Oral microbiome homeostasis: The new frontier in oral care therapies. *J Dent Oral Disord Ther*, 1(1), 3.
- Ghannoum, M. A., Jurevic, R. J., Mukherjee, P. K., Cui, F., Sikaroodi, M., Naqvi, A. & Gillevet, P. M. (2010). Characterization of the oral fungal microbiome (mycobiome) in healthy individuals. *PLoS pathog*, 6(1), e1000713.
- Gilowski, P. K. (2012). Efficacy of short-term adjunctive subantimicrobial dose doxycycline in diabetic patients – randomized study. *Oral Diseases*, 763-770.
- Gizani, S. P. (2009). Distribution of selected cariogenic bacteria in five different intra-oral habitats in young children. *International journal of paediatric dentistry*, 193-200.
- Gloria Calsina, R. J. (2002). Effects of smoking on periodontal tissues. *Journal of clinical periodontology*, 771-776.
- Griffen, A. L. (2012). Distinct and complex bacterial profiles in human periodontitis and health revealed by 16S pyrosequencing. *The ISME journal*, 1176-1185.
- Grossi, F. B. (1997). Treatment of Periodontal Disease in Diabetics Reduces Glycated Hemoglobin. *Journal of Periodontology*, 713-719.
- Gul, S., & Phil, M. (2019). Cross Sectional Analysis of Biomarkers In Chronic Periodontitis Patients. *JPDA*, 28(01), 23.
- Gurav, A. N. (2016). Management of diabolical diabetes mellitus and periodontitis nexus: are we doing enough?. *World Journal of Diabetes*, 7(4), 50.
- Haffajee, A. D. (1998). Subgingival microbiota in healthy, well-maintained elder and periodontitis subjects. *Journal of clinical periodontology*, 346-353.

- Hamlet, S. M. (2001). Distribution of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* and *Prevotella intermedia* in an Australian population. *Journal of clinical periodontology*, 1163-1171.
- Hanna-Leena Collin, M. U.-M. (1998). Caries in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 680-685.
- Haslam, D. B., & Geme, J. W. S. (2012). Viridans streptococci, Abiotrophia and Granulicatella species, and Streptococcus bovis. In *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases* (pp. 716-719). Content Repository Only!.
- Hasslöf, P. H.-B. (2010). Growth inhibition of oral mutans streptococci and candida by commercial probiotic lactobacilli-an in vitro study. *BMC oral health*, 10(1), 18.
- Hedberg, M. H.-B. (2008). Sugar fermentation in probiotic bacteria—an in vitro study. *Oral microbiology and immunology*, 482-485.
- Hillier, M. C. (1990). Genetic basis of tetracycline resistance in urogenital bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.*, 261–264.
- Hintao, R. T. (2007). Root surface and coronal caries in adults with type 2 diabetes mellitus. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 302-309.
- Hintao, R. T. (2007). The microbiological profiles of saliva, supragingival and subgingival plaque and dental caries in adults with and without type 2 diabetes mellitus. *Oral Microbiology and Immunology*, 175-181.
- Hooper, D. I. (2003). Quinolone Resistance Due to Reduced Target Enzyme Expression. *J Bacteriol.*, 6883–6892.
- Hsaine, S., Fethi, F. Z., Charof, R., & OUNINE, K. Microbiological Study Of Oral Flora In Diabetic Patients With Gingivitis. *Age*, 55, 39-75.
- Hsaine, S., Fethi, F., Charof, R.& Khadija, O. (2018). Microbiological Study Of Oral Flora In Diabetic Patients With Gingivitis. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 10. 113. 10.22159/ijpps.2018v10i6.26295.
- Huttenhower, C. G. (2012). Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*, 486(7402), 207.
- Insel, R. A. (2015). Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes care*, 1964-1974.

- Jorgensen, G. V. (1990). Antimicrobial resistance among respiratory isolates of *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, and *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *Antimicrob Agents Chemother.*, 2075–2080.
- Kampoo, R. T. (2014). Oral Bacterial Communities in Individuals with Type 2 Diabetes Who Live in Southern Thailand. *Appl Environ Microbiol.*, 662–671.
- Khovidhunkit, S. O. (2009). Xerostomia, hyposalivation, and oral microbiota in type 2 diabetic patients: a preliminary study. *J Med Assoc Thai*, 92(9), 1220-8.
- Kolenbrander, P. E. (1993). Adhere today, here tomorrow: oral bacterial adherence. *Journal of bacteriology*, 175(11), 3247.
- Kong, Y. Y. (1999). OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. *Nature*, 315-323.
- Konno, M. B. (2006). Study of upper respiratory tract bacterial flora: first report. Variations in upper respiratory tract bacterial flora in patients with acute upper respiratory tract infection and healthy subjects and variations by subject age. *J Infect Chemother*, 83-96.
- Köhler, B. A. (1988). The earlier the colonization by mutans streptococci, the higher the caries prevalence at 4 years of age. *Oral microbiology and immunology*, 14-17.
- Kreth, J. M. (2005). Competition and coexistence between *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sanguinis* in the dental biofilm. *Journal of bacteriology*, 7193-7203.
- Kuboniwa, M. &. (2010). Subgingival biofilm formation. *Periodontology* , 38-52.
- Kudiyirickal, M. G., & Pappachan, J. M. (2015). Diabetes mellitus and oral health. *Endocrine*, 49(1), 27-34.
- Kumar, V., Kumar, K., Gafoor, A. & Santhosh, V., (2012). Evaluation of Subgingival Microflora in Diabetic and Nondiabetic Patients. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, 13(2), pp.157-162.
- Lacey, D. L. (1998). Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *cell*, 93(2), 165-176.
- Laleman, I. D. (2014). Probiotics reduce mutans streptococci counts in humans: a systematic review and meta-analysis. *Clinical oral investigations*, 1539-1552.

- Lalla, E. P. (2008). Oral disease burden in Northern Manhattan patients with diabetes mellitus. *American journal of public health*, 91-94.
- Lalla, I. B. (2012). Assessment and Management of Patients with Diabetes Mellitus in the Dental Office. *Dental Clinics*, 819-829.
- Lamster, E. L. (2008). The Relationship Between Oral Health and Diabetes Mellitus. *The Journal of the American Dental Association*, 19-24.
- Lamster, I. B. (2012). Diabetes and Oral Health—Current Concepts Regarding Periodontal Disease and Dental Caries. *US Endocrinology*, 93-97.
- Latti, B. R., Kalburge, J. V., Birajdar, S. B. & Latti, R. G. (2018). Evaluation of relationship between dental caries, diabetes mellitus and oral microbiota in diabetics. *Journal of oral and maxillofacial pathology: JOMFP*, 22(2), 282.
- LeBlanc, L. N. (1988). Nucleotide sequence analysis of tetracycline resistance gene tetO from *Streptococcus mutans* DL5. *J Bacteriol.*, 3618–3626.
- Leite, N. M. (2013). Oral Health and Type 2 Diabetes. *The American Journal of the Medical Sciences*, 271-273.
- Li, J. H. (2004). Identification of early microbial colonizers in human dental biofilm. *Journal of applied microbiology*, 1311-1318.
- Li, X. K. (2000). Systemic diseases caused by oral infection. *Clinical microbiology reviews*, 547- 558.
- Lim, F. B. (2006). Relationship between markers of metabolic control and inflammation on severity of periodontal disease in patients with diabetes mellitus. *Journal of Clinical Periodontology*, 118-123.
- Lin BP, T. G. (1999). Dental caries in older adults with diabetes mellitus. *Spec Care Dentist*, 8-14.
- Listgarten, M. A. (1976). Structure of the microbial flora associated with periodontal health and disease in man: a light and electron microscopic study. *Journal of periodontology*, 1-18.
- Liu, T. G. (1991). Binding of *Actinomyces viscosus* to collagen: association with the type 1 fimbrial adhesin. *Oral microbiology and immunology*, 1-5.
- Löe, H. (1993). Periodontal Disease: The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 329-334.

- Lupindu, A., (2017). Isolation and Characterization of *Escherichia coli* from Animals, Humans, and Environment. *Escherichia coli* - Recent Advances on Physiology, Pathogenesis and Biotechnological Applications.
- Maestre, A. B.-B. (2007). Odontogenic bacteria in periodontal disease and resistance patterns to common antibiotics used as treatment and prophylaxis in odontology in Spain. *Rev Esp Quimioterap*, Marzo, 61-67.
- Magda Feres, G. M. (2012). Metronidazole alone or with amoxicillin as adjuncts to non-surgical treatment of chronic periodontitis: a 1-year double-blinded, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 1149-1158.
- Maíke Paulino Silva, M. F. (2011). Clinical and microbiological benefits of metronidazole alone or with amoxicillin as adjuncts in the treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 828-837.
- Malvania, S. A. (2016). Dental caries prevalence among type II diabetic and nondiabetic adults attending a hospital. *J Int Soc Prev Community Dent.*, 232–236.
- Marcantoni, V. O. (1998). Progression of renal failure in diabetic nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 16–19.
- Marsh, P. D. (1994). Microbial ecology of dental plaque and its significance in health and disease. *Advances in dental research.*, 263-271.
- Marsh, P. D. (1999). Microbiologic aspects of dental plaque and dental caries. *Dental clinics of north America*, 599-614.
- Martijn J. L. & Verhulst, B. G. (2019). Evaluating All Potential Oral Complications of Diabetes Mellitus. *Frontiers in endocrinology*, 10, 56.
- Marzenna B. & Zielinski, D. F. (2002). Oral health in the elderly with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Special Care in Dentistry*, 94-98.
- Mason, M. R. (2018). Characterizing oral microbial communities across dentition states and colonization niches. *Microbiome*, 6(1), 67.
- McCormack, M., Smith, A., Akram, A., Jackson, M., Robertson, D. & Edwards, G., (2015). *Staphylococcus aureus* and the oral cavity: An overlooked source of carriage and infection?. *American Journal of Infection Control*, 43(1), pp.35-37.

- Microbiome, 6(1), &67. McIntyre, G. T. (2001). Oral candidosis. *Dental update*, 132-139. Miller, M. B. (2001). Quorum sensing in bacteria. *Annual Reviews in Microbiology*, 165-199.
- Mohammad, M., Azmi, M. & Majdy, M., (2013). The effect of glycemic control on Candida colonization of the tongue and the subgingival plaque in patients with type II diabetes and periodontitis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 116(3), pp.321-326.
- Moore, P. A. (1999). Type 1 diabetes mellitus and oral health: assessment of periodontal disease. *Journal of periodontology*, 409-417.
- Morita, K. I. (2011). Relationship between Periodontal Status and Levels of Glycated Hemoglobin. *Journal of Dental Research*, 108-113.
- Muhammad Jawed, S. M. (2011). Dental caries in diabetes mellitus: role of salivary flow rate and minerals. *Journal of Diabetes and its Complications*, 183-186.
- Nakae, T. (1986). Outer-Membrane Permeability of Bacteria. *CRC Critical Reviews in Microbiology* , 1-62.
- Nathan, D. M. (2007). Relationship between glycated haemoglobin levels and mean glucose levels over time. *Diabetologia*, 2239-2244.
- Nesin, P. S. (1990). Cloning and nucleotide sequence of a chromosomally encoded tetracycline resistance determinant, tetA(M), from a pathogenic, methicillin-resistant strain of *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.*, 2273–2276.
- Nijweide, P. J. (1986). Cells of bone: proliferation, differentiation, and hormonal regulation. *Physiological reviews*, 855-886.
- Nikaido, H. (1994). Prevention of drug access to bacterial targets: permeability barriers and active efflux. *Science*, 382-388.
- Nikaido, H. (2009). Multidrug Resistance in Bacteria. *Annu Rev Biochem.*, 119–146.
- Nikolich, N. B. (1992). A *Bacteroides* tetracycline resistance gene represents a new class of ribosome protection tetracycline resistance. *Antimicrob Agents Chemother.*, 1005–1012.
- Okada, M. S. (2002). PCR detection of *Streptococcus mutans* and *S. sobrinus* in dental plaque samples from Japanese pre-school children. *Journal of medical microbiology*, 443-447.

- Olsvik, F. C. (1996). Three subtypes of the tet(M) gene identified in bacterial isolates from periodontal pockets. *Oral Microbiology and Immunology*, 299-303.
- Orbak, R. S. (2008). The influence of type-1 diabetes mellitus on dentition and oral health in children and adolescents. *Yonsei medical journal*, 357-365.
- Osman, E., El-Amin, N., Adrees, E., Al-Hassan, L. & Mukhtar, M., (2020). Comparing conventional, biochemical and genotypic methods for accurate identification of *Klebsiella pneumoniae* in Sudan. *Access Microbiology*, 2(3).
- Parker, R. B. (1971). Contribution of plaque polysaccharides to growth of cariogenic microorganisms. *Archives of oral biology*, 855-862.
- Patricia A.A.& O'Connell, M. T. (2008). Effects of Periodontal Therapy on Glycemic Control and Inflammatory Markers. *Journal of Periodontology*, 774-783.
- Percival, S. L. (2007). Antimicrobial activity of silver-containing dressings on wound microorganisms using an in vitro biofilm model. . *International wound journal*, 186-191.
- Perez-Chaparro, P. J. (2014). Newly identified pathogens associated with periodontitis: a systematic review. *Journal of dental research*, 846-858.
- Petersen, P. E. (2005). Priorities for research for oral health in the 21st Century-the approach of the WHO Global Oral Health Programme. *Community Dent Health*, 71-4.
- Pettitt, G. W. (1996). Severe Periodontitis and Risk for Poor Glycemic Control in Patients with Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Journal of Periodontology*, 1085-1093.
- Pollack, S. M. (1984). *Neisseria subflava* endocarditis. Case report and review of the literature. *Am J Med*, 752-8.
- Preshaw, P. M. (2011). How has research into cytokine interactions and their role in driving immune responses impacted our understanding of periodontitis?. *Journal of clinical periodontology*, 60-84.
- Promsudthi, S. P. (2005). The effect of periodontal therapy on uncontrolled type 2 diabetes mellitus in older subjects. *Oral Diseases*, 293-298.
- Querido, N. (1976). Selective isolation of *Neisseria sicca* from the human oral cavity on eosin methylene blue agar. *Appl Environ Microbiol*, 612-4.

- R. Al-Farhan, S., A. AL-Abdullah, A.&A. Al-Moussaw, A., (2019). Isolation and Diagnosis of Anaerobic Bacteria of Periodontitis by Molecular Methods in Diabetic and Non-Diabetic Patients. *Scientific Journal Of Medical Research*, 3(10), pp.53-63.
- Rattarasarn, J. H. (2007). Root surface and coronal caries in adults with type 2 diabetes mellitus. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 302-309.
- Ribeiro, F. d. (2011). Cytokines and bone-related factors in systemically healthy patients with chronic periodontitis and patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis. *Journal of periodontology*, 1187-1196.
- Ritchie, C. S. (2009). Mechanistic links between type 2 diabetes and periodontitis. . *Journal of dentistry*, 578-9.
- Ritz, H. L. (1967). Microbial population shifts in developing human dental plaque. . *Archives of Oral Biology*, 1561-1568.
- Robicsek, J. S. (2005). Fluoroquinolone-modifying enzyme: a new adaptation of a common aminoglycoside acetyltransferase. *Nature Medicine*, 83–88.
- Rodrigues, D. C., Taba Jr, M., Novaes Jr, A. B., Souza, S. L., & Grisi, M. F. (2003). Effect of non-surgical periodontal therapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of periodontology*, 74(9), 1361-1367.
- Rogers, A. H. (1992). The breakdown and utilization of peptides by strains of *Fusobacterium nucleatum*. *Oral microbiology and immunology*, 299-303.
- Rosan, B. &. (2000). Dental plaque formation. *Microbes and infection*, 1599-1607.
- Ryan, M. E. (2003). The influence of diabetes on the periodontal tissues. *The Journal of the American Dental Association*, 34-40.
- Santos, J. A. (2013). Full-mouth disinfection as a therapeutic protocol for type-2 diabetic subjects with chronic periodontitis: Twelve-month clinical outcomes. A randomized controlled clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 155-162.
- Santos, J. A.-F. (2012). Relationship between glycemic subsets and generalized chronic periodontitis in type 2 diabetic Brazilian subjects. *Archives of Oral Biology*, 293- 299.
- Santos, V. R., Lima, J. A., Gonçalves, T. E. D., Bastos, M. F., Figueiredo, L. C., Shibli, J. A., & Duarte, P. M. (2010). Receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand/osteoprotegerin ratio in sites of chronic periodontitis of subjects with

- poorly and well-controlled type 2 diabetes. *Journal of periodontology*, 81(10), 1455-1465.
- Sanyal, B., & Russell, C. (1978). Nonsporing, anaerobic, gram-positive rods in saliva and the gingival crevice of humans. *Applied and environmental microbiology*, 35(4), 670-678.
- Sarnat, H. E. (1985). Carbohydrate consumption and oral status of diabetic and nondiabetic young adolescents. *Clinical preventive dentistry*.
- Sean R. Connell, D. M. (2003). Ribosomal Protection Proteins and Their Mechanism of Tetracycline Resistance. *Antimicrob Agents Chemother.*, 3675–3681.
- Sgolastra, F., Gatto, R., Petrucci, A. & Monaco, A. (2012). Effectiveness of systemic amoxicillin/metronidazole as adjunctive therapy to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of periodontology*, 83(10), 1257-1269.
- Sharma, M. T. (2011). Occurrence of bacterial flora in oral infections of diabetic and non-diabetic patients. *Life Sci Med Res.*, 1-6.
- Sharma, M., Tiwari, S. C., Singh, K., & Kishor, K. (2011). Occurrence of bacterial flora in oral infections of diabetic and non-diabetic patients. *Life Sciences and Medicine Research*, 2011.
- Sharma, S. C. (2005). Antibacterial resistance: Current problems and possible solutions. *Indian Journal of Medical Sciences*, 120-129.
- Sharma, U. (2017). Isolation and Speciation of *Candida* in Type II Diabetic Patients using CHROM Agar: A Microbial Study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*, 11(8), DC09.
- Shibata, Y., Kawada, M., Nakano, Y., Toyoshima, K. & Yamashita, Y., (2005). Identification and Characterization of an Autolysin-Encoding Gene of *Streptococcus mutans*. *Infection and Immunity*, 73(6), pp.3512-3520.
- Shim, E. & Babu, J., (2014). Glycated albumin produced in diabetic hyperglycemia promotes monocyte secretion of inflammatory cytokines and bacterial adherence to epithelial cells. *Journal of Periodontal Research*, 50(2), pp.197-204.
- Ship, J. (2003). Diabetes and oral health: An overview. *The Journal of the American Dental Association*, 4-10.
- Shlossman, G. W. (1998). Glycemic Control and Alveolar Bone Loss Progression in Type 2 Diabetes. *Annals of Periodontology*, 30-39.

- Sima, C. (2013). Diabetes mellitus and periodontal diseases. *Current diabetes reports*, 445- 452.
- Skov, R., Smyth, R., Larsen, A. R., Bolmstrom, A., Karlsson, A., Mills, K., & Kahlmeter, G. (2006). Phenotypic detection of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* by disk diffusion testing and Etest on Mueller-Hinton agar. *Journal of clinical microbiology*, 44(12), 4395-4399.
- Slots, J. R. (1980). *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in human periodontal disease: a cross-sectional microbiological investigation. *Infection and immunity*, 1013-1020.
- Soares, L. C. (2012). Mechanisms of action of systemic antibiotics used in periodontal treatment and mechanisms of bacterial resistance to these drugs. *J Appl Oral Sci.*, 295–304.
- Socransky, S. S. (1963). The microbiota of the gingival crevice area of man—I: Total microscopic and viable counts and counts of specific organisms. *Archives of oral biology*, 275-280.
- Socransky, S. S. (1998). Microbial complexes in subgingival plaque. *Journal of clinical periodontology*, 134-144.
- Soell, M. A. (2007). The oral cavity of elderly patients in diabetes. *Diabetes & Metabolism*, 10- 18.
- Spratt, B. (1994). Resistance to antibiotics mediated by target alterations. *Science* , 388-393.
- Standar, K. K. (2010). Setup of an in vitro test system for basic studies on biofilm behavior of mixed-species cultures with dental and periodontal pathogens. *PLoS One*, 5(10).
- Subodh P. & Gaikwad, A. N. (2013). Effect of scaling and root planing combined with systemic doxycycline therapy on glycemic control in diabetes mellitus subjects with chronic generalized periodontitis: a clinical study. *J Periodontal Implant Sci.*, 79-86.
- Sultan, A., Asirvatham, A., Baskaradoss, J., Al-Zoman, K. & Abdulaziz, A., (2013). The prevalence of oral *Candida* infections in periodontitis patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Infection and Public Health*, 6(4).
- Susanto, W. N. (2011). Periodontitis Prevalence and Severity in Indonesians With Type 2 Diabetes. *Journal of Periodontology*, 550-557.

- Suwannakul, S. S. (2010). Identification of bistable populations of *Porphyromonas gingivalis* that differ in epithelial cell invasion. *Microbiology*, 3052-3064.
- Takahashi, N. (2011). The role of bacteria in the caries process: ecological perspectives. *Journal of dental research*, 294-303.
- Tamer Alpagot, S. S. (2001). Crevicular fluid elastase levels in relation to periodontitis and metabolic control of diabetes. *Journal of Periodontal Research*, 169-174.
- Taylor, G. W. (2001). Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases: an epidemiologic perspective. *Annals of periodontology*, 6(1), 99-112.
- Teeuw, W. J. (2010). Effect of periodontal treatment on glycemic control of diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes care*, 421-427.
- Tobón-Arroyave, S. I.-G.-C.-M.-P. (2012). Association of salivary levels of the bone remodelling regulators sRANKL and OPG with periodontal clinical status. *Journal of clinical periodontology*, 1132-1140.
- Urzúa Araya, I., Mendoza Van der Molen, C. A., Arteaga Herrera, Ó., Rodríguez Martínez, G., Cabello Ibacache, R. & Faleiros Chioca, S. (2012). Dental Caries Prevalence and Tooth Loss in Chilean Adult Population: First National Dental Examination Survey. *Int J Dent*.
- Vachon, D. J. (1985). Transmembrane permeability channels across the outer membrane of *Haemophilus influenzae* type b. *J Bacteriol.*, 918-924.
- Van Houte, J. A. (1981). Lactobacilli in human dental plaque and saliva. *J Dent Res*, 2-5.
- Walker, C. B. (1996). The acquisition of antibiotic resistance in the periodontal microflora. *Periodontology* 2000, 79-88.
- Walker, J.-M. L. (1996). Detection and prevalence of the tetracycline resistance determinant Tet Q in the microbiota associated with adult periodontitis. *Oral Microbiology and Immunology*, 282-288.
- Walsh, C. (2003). Where will new antibiotics come from?. *Nature Reviews Microbiology*, 1(1), 65-70.
- Wan, A. K. (2001). Oral colonization of *Streptococcus mutans* in six-month-old preterm infants. *Journal of dental research*, 2060-2065.

- Welch, J. L. (2016). Biogeography of a human oral microbiome at the micron scale. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 791-800.
- Whittle, T. R. (2003). Identification of a New Ribosomal Protection Type of Tetracycline Resistance Gene, tet(36), from Swine Manure Pits. *Appl Environ Microbiol.*, 4151–4158.
- WHO. ((No. WHO/NMH/CHP/CPM/11.1.). diagnosis of diabetes mellitus: abbreviated report of a WHO consultation. World Health Organization.
- Willis, A. M. (1999). Oral candidal carriage and infection in insulin-treated diabetic patients. *Diabetic medicine*, 675-679.
- Wilson, M. (2005). *Microbial inhabitants of humans: their ecology and role in health and disease*. Cambridge University Press.
- Wilson, M. (2008). The indigenous microbiota of the gastrointestinal tract. *Bacteriology of Humans: An Ecological Perspective*. Hoboken:Wiley-Blackwell, 277-8.
- Winkel, A. J. (2001). Amoxicillin plus metronidazole in the treatment of adult periodontitis patients. *Journal of Clinical Periodontology*, 296-305.
- Wu, M., & Li, X. (2015). *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*. In *Molecular medical microbiology* (pp. 1547-1564). Academic Press.
- Ximénez-Fyvie, L. A. (2000). Comparison of the microbiota of supra-and subgingival plaque in health and periodontitis. *Journal of clinical periodontology*, 648-657.
- Yonekura, M. U. (2016). Association between numbers of decayed teeth and HbA1c in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Upsala Journal of Medical Sciences*, 108-113.
- Zandbergen, D., Slot, D. E., Cobb, C. M., & Van der Weijden, F. A. (2013). The clinical effect of scaling and root planing and the concomitant administration of systemic amoxicillin and metronidazole: a systematic review. *Journal of periodontology*, 84(3), 332-351.
- Zaura, E. K. (2009). Defining the healthy" core microbiome" of oral microbial communities. *BMC microbiology*, 9(1), 259
- Zilhao, B. P. (1988). Occurrence of the *Campylobacter* resistance gene tetO in *Enterococcus* and *Streptococcus* spp. *Antimicrob Agents Chemother.*, 1793–1796.



EKLER

EKLER

EK A.1 Arapça Haliyle Bilimsel Araştırmalarda Etik Standartlara Ve Kurallara Uymak İçin Taahhütname

University of Benghazi

Benghazi - Libya
Research ethics Board

Faculty of Dentistry

Approval NO ...0011...

Date 17/12/2019



جامعة بنغازي

بنغازي - ليبيا
كلية طب وجراحة الفم والأسنان
لجنة أخلاقيات البحث العلمي بالكلية

جامعة بنغازي

كلية طب وجراحة الفم والأسنان - بنغازي

وثيقة التعهد بالالتزام بمعايير وضوابط اخلاقيات البحث العلمي

1. الالتزام بفزاهة الأبحاث والدراسات العلمية (الأخلاق والأمانة والمصداقية)
2. حق المشارك بالبحث في وفئته المشاركة أو الإجابة عن بعض الاسئلة الحساسة والخاصة
3. الحصول على الموافقة المسبقة من المشارك أو المتطوع بمحض إرادته
4. الحصول على موافقة ولي الأمر أو المسؤول عن المشارك أو المتطوع إن كان قاصراً أو أقل من 18 سنة
5. حق المشارك في الإمتحاب من البحث في أي وقت كان
6. حق المشارك في معرفة المعلومات والنتائج والرد على استئنتهم
7. عدم تكلفة المشارك بأية تكاليف مادية
8. عدم ايقاع أي ضرر أو الذي بالمشاركين سواء كان جسدياً أو معنوياً
9. حماية الخصوصية للأفراد أو المشاركين في البحث أو الدراسة وسلامته
10. الحفاظ على سرية المعلومات للمؤسسات والأفراد والمشاركين في البحث أو الدراسة
11. الأخذ بعين الاعتبار والالتزام بجميع الجوانب الدينية واللوائح والقوانين المؤسسية المحلية والدولية والأعراف بهذا الخصوص
12. مراعاة حقوق الحيوان المتعارف عليها

اسم الباحث:

التوقيع:

التاريخ: 2019/12/17

ALAKSA
TURİZM TERCÜME EĞİTİM
DANIŞMANLIK TİC. LTD. STİ.
Cumhuriyet Mahallesi, Atatürk Bulvarı No 9174
Çankaya / Ankara / Türkiye / 0531 336 68 56
Cankaya / Ankara / Türkiye / 0531 336 68 56

حذرة حقوق الملكية الفكرية
- صورة الطباعة
- صورة التوقيع

EK A.2 İngilizce Haliyle Bilimsel Araştırmalarda Etik Standartlara Ve Kurallara Uymak İçin Taahhüname

University of Benghazi
Benghazi – Libya
Research ethics board
Faculty of Dentistry
Approval No. 0011
Date: 17.12.2019

University of Benghazi
Faculty of Dentistry – Benghazi

A pledge document to adhere the ethics standards and regulations for scientific research

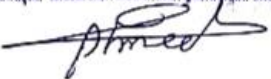
1. Commitment to the integrity of research and scientific studies (ethics, honesty and credibility)
2. The research participant's right to refuse to participate or to answer some sensitive and private questions.
3. Obtaining the prior consent of the participant or volunteer of his own free will.
4. Obtaining the consent of the parent or responsible for the participant or volunteer if he is a minor or under 18 years old.
5. The participant's right to withdraw from the research at any time.
6. The participant's right to know the information and results and to answer their questions.
7. Not to cost the participant any costs.
8. Not to cause any harm to the participants, whether physical or moral.
9. Protect the privacy and safety of individuals or participants in research or study.
10. Maintain confidentiality of information for institutions and individuals participating in the research or study.
11. Observance and adherence to all religious aspects, laws and regulations of local and international institutions and the customs related to this.
12. Observing recognized animal rights.

Name of the researcher: Aya Nazih M. Elgehani
Signature: Signed
Date: 17.12.2019

Cc:

- Faculty Vice Dean for Scientific Affairs
- The committee file
- The related person

ALAKSA
TURİZM TERCÜME EĞİTİM
DANIŞMANLIK TARIM TİC.LTD.ŞTİ.
Cumhuriyet Mahallesi Atatürk Bulvarı No:91/6
Çankaya / ANKARA Tel:0536 996 66 56
Çankaya V.D. 068 133 4940

İşbu çeviri tarafımdan işbu çevirinin Arapça
aslına sadık kalınarak den. İngilizce ya
Arapça'dan dairemizde kimliği saklı
İngilizce ya mütercim Ahmed Alsheer
gevrilmiştir. Mütercim tarafından gevrildiğini onaylıyorum.


EK A.3 Türkçe Haliyle Bilimsel Araştırmalarda Etik Standartlara Ve Kurallara Uymak İçin Taahhütname

Bingazi Üniversitesi
Bingazi - Libya
Araştırma etik kurulu
Dış Hekimliği Fakültesi
Onay No. 0011
Tarih: 17.12.2019

Bingazi Üniversitesi
Dış Hekimliği Fakültesi - Bingazi

Bilimsel araştırmalar için etik standartlara ve yönetmeliklere uymak için taahhütname

1. Araştırma ve bilimsel çalışmaların bütünlüğüne bağlılık (etik, dürüstlük ve güvenilirlik).
2. Araştırma katılımcısının katılmayı reddetme veya bazı hassas ve özel soruları yanıtlamama hakkı.
3. Katılımcının veya gönüllünün kendi özgür iradesiyle önceden onayını almak.
4. Katılımcı reşit olmayan bir çocuk veya 18 yaşın altındaysa katılımcının veya gönüllünün velisinin veya sorumlusunun rızasının alınması.
5. Katılımcının istediği zaman araştırmadan çekilme hakkı.
6. Katılımcının bilgi ve sonuçları bilme ve sorularına cevap alma hakkı.
7. Katılımcıya herhangi bir maliyet getirmemek.
8. Katılımcılara fiziksel veya ahlaki herhangi bir zarar vermemek.
9. Araştırma veya çalışmaya katılan bireylerin mahremiyetini ve güvenliğini korumak.
10. Araştırma veya çalışmaya katılan kurumlar ve bireyler için bilgilerin gizliliğinin sağlanması.
11. Yerel ve uluslararası kurumların tüm dini yönlerine, kanun ve yönetmeliklerine ve bunlarla ilgili geleneklere uymak.
12. Tanınmış hayvan haklarına uymak.

Araştırmacının adı: Aya Nazih M. Elgehani
İmzası: İmzalıdır
Tarih : 17.12.2019

Dağıtım:

- Fakülte Bilimsel İşlerden Sorumlu Dekan Yardımcısına
- Komite dosyasına
- İlgili kişiye

ALAKSA
TURİZM TERCÜME EĞİTİM
DANIŞMANLIK TARIM TİC.LTD.ŞTİ.
Cumhuriyet Mahallesi Atatürk Bulvarı No:91/4
Çankaya / ANKARA Tel:0536 996 66 56
Çankaya V.D. 045 133 4343

İş bu Belge, Ben Yeminli
Tercüman Ahmed ALSHAER
Taraflardan Aslına Uygun
Olarak Arapça'dan Türkçe'ye
Türkçe'den Arapça'ya
Çevirtmişimdir.

İş bu Belgenin Arapça'dan
Türkçe'ye / Türkçe'den
Arapça'ya Dairemizde Kimliği
Saklı Yeminli Tercümanımız
Ahmed ALSHAER tarafından
Tercüme Edildiğini Onaylım.

EK A.4 Arapça Haliyle Etik Kurul Onay Belgesi

University of Benghazi

Benghazi - Libya
Research ethics board

Faculty of Dentistry

Approval NO ..0011.....

Date.....17/12/2019.....



جامعة بنغازي

بنغازي - ليبيا
كلية طب وجراحة الفم والأسنان
لجنة أخلاقيات البحث العلمي بالكلية

جامعة بنغازي

كلية طب وجراحة الفم والأسنان - بنغازي

وثيقة الموافقة على إجراء بحث علمي

عنوان البحث: مشاركة طلبة كلية طب وجراحة الفم والأسنان في إجراء بحث علمي
المصاحبة بمرض السكري غير المعتمد على الأنسولين بمدينة بنغازي

اسم الباحث أو الباحثات: كريمة نزيه محمد الجبالي

اسم المشرف أو المشرفين على البحث: د. عبد الرحمن (د. عبد المنعم - تركيا)

عضو اللجنة: كريمة نزيه محمد الجبالي

تمت الموافقة من لجنة أخلاقيات البحث العلمي بالكلية على إجراء هذا البحث (الدراسة) وذلك بعد تعبئة النماذج الخاصة بذلك حول هذا البحث (الدراسة) والموافقة على التعهد المُعد بخصوص معايير أخلاقيات البحث العلمي والالتزام بها.

لجنة أخلاقيات البحث العلمي بالكلية

عزام محمد الجبالي
عضو اللجنة
التاريخ 17/12/2019

نسخة

• وكل الكليات للدراسات العلمية

• صورة قديم

• صورة قديم

ALAKSA
TURİZM TERCÜME EĞİTİM
DANIŞMANLIK TİC. A.Ş. LTD. STİ.
Cumhuriyet Meydanı, 19110, Gaziantep, Turkey, Tel: 0312 996 66 56
Cankaya / Ankara / Turkey, Tel: 0312 996 66 56
Cankaya / Ankara / Turkey, Tel: 0312 996 66 56

EK A.5 İngilizce Haliyle Etik Kurul Onay Belgesi

University of Benghazi
Benghazi – Libya
Research ethics board
Faculty of Dentistry
Approval No. 0011
Date: 17.12.2019

University of Benghazi
Faculty of Dentistry – Benghazi
Approval document to conduct scientific research

Research title: A comparison of bacterial populations between diabetic and non-diabetic dental patients in Benghazi

Researchers name: Aya Nazih M. Elgehani

The name of the research supervisor or supervisors: Dr. Bayram (Istanbul - Turkey)
Kastamonu city

The Scientific Research Ethics Committee at the faculty hereby agreed to conduct this research (the study), after filling in the research (study) forms and agreeing to the written pledge regarding scientific research ethics standards and adherence to them.

Scientific Research Ethics Committee at the faculty
Azzam Ahmed Sultan
Signed
Date: 17.12.2019

Cc:

- Faculty Vice Dean for Scientific Affairs
- The related person
- The related file

ALAKSA
TURİZM TERCÜME EĞİTİM
DANIŞMANLIK TARIM TİC.LTD.ŞTİ.
Cumhuriyet Mahallesi Atatürk Bulvarı No 9174
Çankaya / ANKARA Tel:0536 996 66 56
Çankaya V.O. 048 133 4940

İşbu çeviri tarafından İşbu çevirinin Arapsö
aslına sadık kalmakla den... İngilizce... ya
Arapsö... den dairemizde kiralığı saklı
İngilizce... Ahmed Alshar
çevirilmesi... Mu... bu onayları.

EK A.6 Türkçe Haliyle Etik Kurul Onay Belgesi

Bingazi Üniversitesi
Bingazi - Libya
Araştırma etik kurulu
Diş Hekimliği Fakültesi
Onay No. 0011
Tarih: 17.12.2019

Bingazi Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi – Bingazi
Bilimsel araştırma yapmak için onay belgesi

Araştırma adı: Bingazi'deki diyabetik ve diyabetik olmayan diş hastaları arasındaki bakteri popülasyonlarının karşılaştırılması

Araştırmacının adı: Aya Nazih M. Elgehani
Araştırma sorumlusu veya danışmanının adı: Dr. Bayram (İstanbul - Türkiye)

Kastamonu şehri

Fakülte bünyesindeki Bilimsel Araştırma Etik Kurulu, adı geçen araştırma (çalışma) formlarını doldurduktan ve bilimsel araştırma etik standartlarına uyma konusundaki yazılı taahhüdü kabul ettikten sonra bu araştırmayı (çalışmayı) yürütmeyi kabul etti.

Fakülte Bilimsel Araştırma Etik Kurulu
Azzam Ahmet Sultan
İmzalı
Tarih: 17.12.2019

Dağıtım:

Fakülte Bilimsel İşlerden Sorumlu Dekan Yardımcısına

İlgili kişiye

İlgili dosyaya

ALAKSA
TURİZM TERCÜME EĞİTİM
DANIŞMANLIK TARIM TİC.LTD.ŞTİ.
Cumhuriyet Mahallesi Atatürk Bulvarı No.91/4
Çankaya / ANKARA Tel:0535 996 65 56
Çankaya V.D. 048 133 4940

İş bu Belge, Ben Yeminli
Tercüman Ahmed ALSHAER
Taratından Aslına Uygun
Olarak Arapça'dan Türkçeye
Türkçe'den Arapça'ya
çevriliştir.

İş bu Belgenin Arapça'dan
Türkçeye / Türkçe'den
Arapça'ya Dairemizde Kimliği
Saklı Yeminli Tercümanımız
Ahmed ALSHAER tarafından
Tercüme Edildiğini Onaylım.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Aya Nazih M ELGEHANI

Doğum Yeri ve Yılı :1993 Bingazi-Libya

Medeni Hali :Evli

Yabancı Dili :İngilizce



Eğitim Durumu

Lise : Alkhansa Lisesi Bingazi –Libya

Lisans : Al-jabel Al-Gharbi Üniversitesi (2016-2017)