

**T.C.**  
**YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**PEDODONTİ PROGRAMI**

**AĞIZ PATOJENLERİNE ETKİLİ OLABİLECEK BAZI UÇUCU**  
**YAĞLARIN ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN**  
**DEĞERLENDİRİLMESİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Diş Hekimi**  
**Özlem ERENSAYIN**

**İSTANBUL - 2017**

**T.C.**  
**YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**PEDODONTİ PROGRAMI**

**AĞIZ PATOJENLERİNE ETKİLİ OLABİLECEK BAZI UÇUCU**  
**YAĞLARIN ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN**  
**DEĞERLENDİRİLMESİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Diş Hekimi**  
**Özlem ERENSAYIN**

**Danışman: Doç. Dr. Didem ÖZDEMİR ÖZENEN**

**İSTANBUL - 2017**

## TEZ ONAYI FORMU

Kurum : Yeditepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Program : Pedodonti Yüksek Lisans Programı

Tez Başlığı : AĞIZ PATOJENLERİNE ETKİLİ OLABİLECEK BAZI UÇUCU YAĞLARIN ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tez Sahibi : Özlem ERENSAYIN

Sınav Tarihi : 14/06/2017

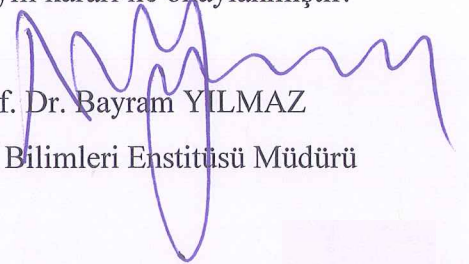
Bu çalışma jürimiz tarafından kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

	Unvanı, Adı-Soyadı (Kurumu)	İmza
Jüri Başkanı:	Doç.Dr.Senem SELVİ KUVVETLİ Yeditepe Üniversitesi	
Tez danışmanı:	Doç.Dr. Didem ÖZDEMİR ÖZENEN Yeditepe Üniversitesi	
Üye:	Doç.Dr. Elif SUNGURTEKİN EKÇİ Yeditepe Üniversitesi	
Üye:	Prof.Dr.Serap AKYÜZ Marmara Üniversitesi	
Üye:	Doç.Dr.E.Nursen BAKIR TOPÇUOĞLU İstanbul Üniversitesi	

### ONAY

Bu tez Yeditepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun 16./06./2017.... tarih ve 2017/11-36..... sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Bayram YILMAZ  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

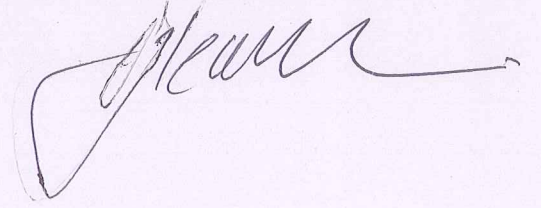


## BEYAN

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

7...7/2017

Özlem ERENSAYIN



## TEŞEKKÜR

Tezimi hazırlamamda desteğini esirgemeyen, her türlü sıkımda yanımda olan, yoğun çalışma mesaisi arasında bir şekilde bana vakit ayıran, işinde titiz ve bir o kadar da güler yüzlü tez danışmanım, saygıdeğer hocam Doç. Dr. Didem ÖZDEMİR ÖZENEN, sizi tanımaktan çok mutluyum. Size sonsuz teşekkür ediyorum, sizin bana inancınız tamdı, yanımda oldunuz ve ben de sizle bu yolu zevkle yürüdüm. Sizi çok seviyorum.

Pedodontiye olan ilgimi bilip arkamda duran, mezun olmamın üzerinden 10 sene geçmesine rağmen başarabileceğim inancıyla Yeditepe Üniversitesi'ne girmeme vesile olan, hocalığının yanında anne şevkati de gördüğüm sevgili hocam Prof. Dr. Serap AKYÜZ'e, beni fakülteye kabul eden ve azmime inanıp arkamda duran, anlayışlı, ileri görüşlü, duruşundan çok şey öğrendiğim saygıdeğer hocam Prof. Dr. Nüket SANDALLI'ya, olumlu ve yapıcı eleştirileriyle beni yönlendiren, klinik yönümü güçlendirmek, öğretmek, daha iyi şeyler yapabilmem için desteğini esirgemeyen, saygıdeğer bölüm başkanım değerli hocam Doç. Dr. Senem SELVİ KUVVETLİ'ye, laboratuvar uygulamalarında desteğini, emeğini, gülüyüzünü, yardımseverliğini bir an olsun üzerimden eksik etmeyen çok değerli hocam Doç. Dr. Nursen BAKIR TOPÇUOĞLU'na, gülüyüzü ve yardımseverliğiyle koridorda gördüğümde günümü güzelleştiren Doç. Dr. Elif SUNGURTEKİN EKÇİ'ye, kibar ses tonu ve yardımsever kişiliğiyle Öğretim Görevlisi Dr. Kübra ALTIN'a, pozitif mizacı, naif kişiliği ve zerafetiyle her daim yardıma hazır olan Öğretim Görevlisi Dr. Zerrin HATİPOĞLU'na, az bir süre de olsa beraber olma mutluluğunu yaşadığım ve çok da sevdiğim Öğretim Görevlisi Dr. Deniz BAYRAK'a, Öğretim Görevlisi Dr. Elif Beril GÜRDOĞAN'a ve bölümümüzdeki tüm asistan arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Yine bölümümüzün direkleri olan, klinik görevlilerimiz Yeşim KARADUMAN, Tülin AYAN ve Zeynep ATUĞ'a yardımları için teşekkür ederim.

Ayrıca çok değerli hekim yardımcılarımız Pınar KARA, Tuğba BAKIRCI ve Özlem ÜNAL'a sonsuz teşekkürler. Bir kez bile kırmadınız, hep yardımcı oldunuz, sağolun.

Ayrıca, Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı'ndan saygıdeğer hocam, Prof. Dr. Betül DEMİRCİ'ye uçucu yağ teminimdeki desteği ve yağların laboratuvar analiz çalışmaları için çok teşekkür ederim.

Ve ailem! Hayatım boyunca azimli, çalışkan ve başarılı olmayı bana aşıl原因an, bildiğim doğru yolda yılmadan yüremeyi öğreten, arkamdaki büyük güç. İyi ki varsın canım annem, senin varlığın varlığıma en güzel hediye. İnci'miz, güzel anne, güzel anneannemiz İncilay ERENSAYIN'a sonsuz teşekkür ediyorum.

Ayrıca merhum babam Selahattin ERENSAYIN'a, her ne kadar hayat onunla olmama çok az vakit tanımış olsa da, beni yetiştirdiği ve iyi insan olmam için verdiği emeklere sonsuz teşekkür ederim.

Bir tanelerim, güzel yavrularım, kalbimin orta yeri çocuklarım Can ve Batu' ya, tüm klinik dönemim ve tez dönemimde anlayışlı oldukları için, şehir dışına çıktığımda 'kaç gün yatıp kalkınca döneceksin anne' diyerek beni sabırla bekledikleri için, eve fakülteden geç döndüğümde sımsıkı sarılıp yorgunluğumu unutturdukları için, 'hadi anne hep beraber çalışalım' diyerek bana küçücük yaşlarında büyük destek oldukları için binlerce teşekkür ederim. Benim sevgim sizleri korusun. Sizler benim sahip olduğum en değerli mücevherlersiniz.

Babamız Hakan ÖZKAN'a desteği, yardımları ve bana inancı için ayrıca teşekkür ederim. İyi ki varsın, gölgen hep üzerimizde olsun.

26 senelik dostum, kardeşim Betül ÇAMLI... Senin desteğin benim için öyle önemliydi ki.. Sen olmasan ben ne yapardım. Hayatımın her aşamasında hep yanımda oldun ve sonsuza kadar da ol canım arkadaşım.

Sevgili kuzenim, sırdaşım Olgay BÜYÜKKARADUMAN ve eşi Tulga! İyi ki varsınız, hep yanımdaydınız, hep hayatımda olun!

Sevgili Tülin ve Tanju BİLGİN ailem... Siz olmasaydınız herşey bu kadar kolay olmazdı. Bana çok destek oldunuz, zor günlerimde yanımdaydınız, asla unutamam iyiliklerinizi, iyi ki varsınız! Çok teşekkür ederim.

Sevgili arkadaşlarım, dostlarım Sevilay ve Hakan KOCABALKAN'a herşey için çok teşekkür ederim. Harika insanlarsınız...

Ayrıca sevgili arkadaşım Dt. Tuğçe ÇETİNKAYA, kalbin kadar güzel bir geleceğin olsun, yardımların için teşekkürler...

Ve canım kuzenim, ailemizin medar-ı iftihar, yakışıklı, dürüst, çalışkan, geleceğin doktoru, Atam'ızın izinden yürüyen Türk evladı, Vodafone Arena'daki patlamada kaybettiğim Berkay AKBAŞ'ım. Senin zamansız, ani kaybın ailemizi sonsuz bir kedere boğdu. Belki bizleri görüyorsun, duyuyorsun. Bu tezi yazarken 'Berkay İçin' de dedim. Seni hiç unutmayacağız. Ablan seni çok seviyor. Işıklar içinde uyu...

Özlem ERENSAYIN

## İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI FORMU	ii
BEYAN	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar LİSTESİ	viii
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	ix
RESİMLERİN LİSTESİ	x
KISALTMA VE SİMGELER	xi
ABSTRACT	xii
ÖZET	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Oral Mikrobiyota	5
2.1.1. Oral Flora Anatomisi	5
2.1.2. Diş Çürüğü	9
2.2. Diş ve Çevre Dokularda Meydana Gelen Hastalıklar	13
2.2.1. Peridontal Hastalıklar	13
2.2.2. Pulpal Hastalıklar	17
2.3. Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri	24
2.3.1. Disk Difüzyon Testi	24
2.3.2. Dilüsyon Testleri	25
2.3.3. E Test	26
2.3.4. Otomatize Sistemler	26
2.4. Uçucu Yağlar	26
2.4.1. Uçucu Yağların Yapısı	27
2.4.2. Uçucu Yağların Elde Edilme Yöntemleri	31

2.4.3. Uçucu Yağların Antimikrobiyal Özelliklerini Belirlemede Kullanılan Yöntemler	44
2.4.4. Uçucu Yağların Antibakteriyel ve Antifungal Etkileri	46
2.4.5. Uçucu Yağların Antimikrobiyal Etki Mekanizmaları	47
2.5. <i>Salvia Officinalis</i> (Tıbbi Adaçayı, Diş Otu, Acı Elma)	51
2.6. <i>Cinnamomum Ceylanicum</i> (Tarçın)	54
2.7. Ağız Mikroorganizmalarına Karşı Kullanılan Diğer Bitkiler ve Uçucu Yağları	58
3. GEREÇ VE YÖNTEM	69
3.1. Uçucu Yağ Solüsyonlarının ve Mikroorganizmaların Hazırlanması	69
3.1.1. Analizleri Yapılmış Olan Solüsyonların İçerikleri	69
3.1.2. GK-AİD ve GK/KS Analizi	70
3.1.3. Çalışmada Kullanılan Mikroorganizmaların Hazırlanması	70
3.1.4. İnokulumun Hazırlanması	70
3.1.5. Minimal İnhibitör Konsantrasyonu (MIK) - Mikrodilüsyon Yöntemi	72
3.1.6. Minimal Bakterisidal/Fungisidal Konsantrasyon (MBK / MFK)	72
4. BULGULAR	74
5. TARTIŞMA	76
6. SONUÇ	89
7. KAYNAKLAR	91
ÖZGEÇMİŞ	106



## TABLÖLAR LİSTESİ

<b>Tablo 2.1.</b> Bitkilerin yapısında uçucu yağın bulunduğu kısımlar	28
<b>Tablo 2.2.</b> Süperkritik sıvı CO <sub>2</sub> 'de çözünebilen madde grupları	36
<b>Tablo 3.1.</b> Analizlerde kullanılan solüsyonların kimyasal içerikleri	69
<b>Tablo 4.1.</b> <i>Salvia officinalis</i> ve <i>Cinnamomum ceylanicum</i> uçucu yağlarının <i>Streptococcus mutans</i> , <i>Lactobacillus casei</i> suşları için MBK ve MIK değerleri, <i>Candida albicans</i> suşu için MFK ve MIK değerleri	75



## ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil 2.1. Faz diyagramı	35
Şekil 2.2. Piknometre	41
Şekil 2.3. El refraktometresi	42



## RESİMLERİN LİSTESİ

<b>Resim 2.1.</b> Adaçayı, <i>Salvia Officinalis</i>	51
<b>Resim 2.2.</b> Tarçın, <i>Cinnamomum ceylanicum</i>	54
<b>Resim 2.3.</b> Kekik, <i>Thymus vulgaris</i>	58
<b>Resim 2.4.</b> Nane, <i>Mentha piperita L.</i>	59
<b>Resim 2.5.</b> Karanfil, <i>Caryophyllus aromaticum</i>	60
<b>Resim 2.6.</b> Hatmi kökü, <i>Althaeae radix</i>	60
<b>Resim 2.7.</b> Sınırlı Ot, <i>Plantaginis lanceolatae herba</i>	61
<b>Resim 2.8.</b> Isırgan otu yaprağı, <i>Urticae folium</i>	62
<b>Resim 2.9.</b> Biberiye yaprağı, <i>Rosmarini folium</i>	62
<b>Resim 2.10.</b> Sarımsak, <i>Allii sativa bulbus</i>	63
<b>Resim 2.11.</b> Soğan, <i>Allium cepae</i>	63
<b>Resim 2.12.</b> Oğul Otu, <i>Melissae folium</i>	64
<b>Resim 2.13.</b> Ökalyptus yağı, <i>Eucalypti aetheroleu</i>	64
<b>Resim 2.14.</b> Papatya, <i>Matricaria chamomilla</i>	65
<b>Resim 2.15.</b> A) Anason, <i>Pimpinella anisum L.</i> , B) Kimyon, <i>Cuminum cyminum L.</i>	66
<b>Resim 2.16.</b> Defne, <i>Laurus nobilis</i>	66
<b>Resim 2.17.</b> Fesleğen, <i>Ocimum basilicum</i>	67
<b>Resim 2.18.</b> Yenibahar, <i>Pimenta officinalis</i>	67
<b>Resim 3.1.</b> İnokulumun Hazırlanması	71
<b>Resim 3.2.</b> Minimal İnhibitör Konsantrasyonu (MIK) Sonuçları	72
<b>Resim 3.3.</b> Minimal Bakterisidal Konsantrasyon (MBK / MFK)	73

## KISALTMA VE SİMGELER

µg	: Mikrogram
µl	: Mikrolitre
µl/s	: Mikrolitre/saat
CD	: Cep derinliği
CHX	: Klorheksidin glukonat
cm	: Santimetre
DÇ	: Gingival çekilme
dk	: Dakika
DKK	: Dişeti kenar konumu
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
g	: Gram
GC	: Gaz kromatografisi
GC-MS	: Gaz kromatografisi-kütle spektrometresi
GI	: Gingival indeks
GK-AİD	: İyonlaştırıcı dedektör
GK-KS	: Gaz kromatografisi-kütle spektrometresi
HIV	: Human immunodeficiency virus
HPLC	:Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
mak.	: Maksimum
min.	: Minimum
ml	: Mililitre
ml/dk	: Mililitre/dakika
mm	: Milimetre
mmol/L	: Milimol/litre
PI	: Plak indeksi
PMS	: Peroksimonosülfat
PMSO	: Başlangıç PMS konsantrasyonu
<i>S. officinalis L.</i>	: <i>Salvia officinalis Lamiaceae</i>
SDE	: Çok yönlü ekstraksiyon yöntemleri
SFE	: Süperkritik sıvı ekstraksiyonu
SPME	: Katı faz mikroekstraksiyon
Nİ-Tİ	: Nikel titanyum

## ABSTRACT

**Erensayın, Ö. (2017). To Investigate The Efficacy of Some Essential Oils in Oral Pathogens. Yeditepe University, Institute of Health Sciences, Department of Pediatric Dentistry, MSc Thesis, İstanbul.**

The aim of this study is to investigate the efficacy of *S. officinalis* (sage) and *C. ceylanicum* (cinnamon) essential oils in oral pathogens for the treatment of intraoral problems among the population. This study was performed at Istanbul University, Faculty of Dentistry, Department of Basic Medical Sciences, Microbiology Laboratory and Anadolu University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacognosy, Phytotherapy Laboratory. Essential oils used in the study are obtained from certain commercial companies with ISO standards. *Salvia officinalis* and *Cinnamomum ceylanicum* were prepared with DMSO at 64 µl/ml. *Candida albicans* ATCC 10231, *Streptococcus mutans* ATCC 25175 and *Lactobacillus casei* ATCC 4646 were used. *S. mutans* and *L. casei* Brain Heart Infusion (BHI) were incubated for 24 h at 37°C in 5-7% CO<sub>2</sub> environment, *C. albicans* Sabouraud Dextrose (SD) agar aerobic medium. BHI agar and SD agar were grown by 100 fold dilutions and counted in cfu/ml after 48 hours. Relative percentages of substances in volatile oils were determined using gas chromatography. Injection port temperature will be 250°C and FID (flame ionization detector) type detector is used at 300°C temperature. Agilent 5975 GC / MSD system was used to extract the mass spectra of essential oils. Columns reached 220°C at 60°C for 10 min, 4°C increase, 240°C at 220°C for 10 min, 1°C increase. Split ratio is 50: 1, Electron energy is 70 eV and Mass range is 35-450 m/z. Products with MBC (MFC) / MIC <4 have been evaluated as effective on microbicide (bactericide). The MIC value of *Salvia officinalis* (6.4%) was found to be 8 mg/ml and the MBC was found 16 mg/ml in the *S. mutans* strain, whereas the MIC value of *Cinnamomum ceylanicum* (6.4%) was found to be 2 mg/ml and MBC 4 mg/ml. Chlorhexidine digluconate (0.2%) was found to have a MIC value of 0.001 and an MBC value of 0.008 in the control group of *S. mutans*. The MIC value of *Salvia officinalis* was found 4 mg/ml and MBC 16 mg/ml, where as the MIC value of *Cinnamomum ceylanicum* (6.4%) was found to be 1 mg/ml and MBC was found 4 mg /ml in the *L.casei* strain. Chlorhexidine digluconate (0.2%) was found to have a MIC value of 0.002 and an MBC value of 0.016 in the control. In addition, the MIC value of *Salvia officinalis* (6.4%) was found to be 8 mg/ml at 8 mg/ml MBC in *C. albicans* strain while the MIC value obtained from *Cinnamomum ceylanicum* (6.4%) was found to be 1,25 mg/ml MBC value was determined to be 1.25 mg/ml. Chlorhexidine digluconate (0.2%) was found to have a MIC value of 0.006 and an MBC value of 0.006 in the control. In conclusion, the effects of essential oils of *Salvia officinalis* (sage) and *Cinnamomum ceylanicum* (cinnamon) species on oral pathogens were evaluated *in-vitro*. *S. officinalis*, *C. ceylanicum* has shown inhibitory and bactericide / fungicidal effects in all test strains.

**Key Words:** *Salvia officinalis*, *C. ceylanicum*, Oral Pathogens, Antimicrobial Activity.

## ÖZET

**Erensayın, Ö. (2017). Ağız Patojenlerine Etkili Olabilecek Bazı Uçucu Yağların Antimikrobiyal Aktivitelerinin Değerlendirilmesi. Yeditepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Çocuk Diş Hekimliği AD., Master Tezi. İstanbul.**

Bu çalışmanın amacı, halk arasında ağız içi problemlerin tedavisinde kullanılan bitkilerden *S. officinalis* (adaçayı) ve *C. ceylanicum* (tarçın) uçucu yağlarının ağız patojenlerine etkinliğini araştırmaktır. Bu çalışma İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Anabilim Dalı, Mikrobiyoloji Laboratuvarı ile Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, Fitoterapi Laboratuvarında gerçekleştirildi. Çalışmada kullanılan uçucu yağlar ISO standartlarında kaliteleri belirli ticari firmalardan elde edildi. *Salvia officinalis* ve *Cinnamomum ceylanicum* DMSO ile 64µl/ml olarak hazırlandı. *Candida albicans* ATCC 10231, *Streptococcus mutans* ATCC 25175 ve *Lactobacillus casei* ATCC 4646 suşları kullanıldı. *S. mutans* ve *L. casei* Brain Heart Infusion (BHI) agarda %5-7 CO<sub>2</sub>'li ortamda, *C. albicans* Sabouraud Dekstrose (SD) agarda aerob ortamda 37°C'de 24 h inkübe edildi. Uçucu yağların içeriğindeki maddelerin relatif yüzdeleri gaz kromatografisinden yararlanılarak belirlendi. Enjeksiyon portu sıcaklığı 250°C olacak ve 300°C sıcaklıkta FID (Alev iyonlaşma dedektörü) tip detektör kullanıldı. Uçucu yağların kütle spektrumlarının alınmasında Agilent 5975 GC/MSD sistemi kullanıldı. Kolonlar 60°C 'de 10 dk, 4°C dk artışla 220°C'ye, 220°C'de 10 dk, 1°C dk artışla 240°C'ye ulaştı. Split Oranı 50:1, Elektron Enerjisi 70 eV ve Kütle Aralığı 35-450 m/z olarak kullanıldı. MBK(MFK)/MIK < 4 olan ürünler mikrobisid (bakterisid) etkili olarak değerlendirildi. *S. mutans* suşunda, *Salvia officinalis*'den (%6,4) elde edilen MİK değeri 8 µg/ml ve MBK değeri 16 µg/ml olarak bulunurken, *Cinnamomum ceylanicum*'den (%6,4) elde edilen MİK değeri ve 2 µg/ml MBK değeri 4 µg/ml olarak saptandı. *L. casei* suşunda, *Salvia officinalis*'den (%6,4) elde edilen MİK değeri 4 µg/ml ve MBK değeri 16 µg/ml olarak saptanırken, *Cinnamomum ceylanicum*'den (%6,4) elde edilen MİK değeri 1 mg/ml ve MBK değeri 4 mg/ml olarak bulundu. Klorheksidin diglukonat (%0,2) kontrol maddesinde MİK değeri 0,002 ve MBK değeri 0,0016 olarak kaydedildi. *C. albicans* suşunda, *Salvia officinalis*'den (%6,4) elde edilen MİK değeri 8 µg/ml ve MFK değeri 8 µg/ml olarak bulunurken, *Cinnamomum ceylanicum*'den (%6,4) elde edilen MİK değeri 1,25 µg/ml ve MFK değeri 1,25 µg/ml olarak tespit edildi. Klorheksidin diglukonat (%0,2) kontrol maddesinde MİK değeri 0,006 ve MFK değeri 0,006 olarak saptandı. Sonuç olarak, *S. officinalis* (adaçayı) ve *C. ceylanicum* (tarçın) türlerine ait uçucu yağlarının ağız patojenleri üzerindeki etkileri *in-vitro* olarak değerlendirildi. *S. officinalis*, *C. ceylanicum* tüm test suşlarında antibakteriyel etkili olduğunu gösterdi.

**Anahtar Kelimeler:** *Salvia officinalis*, *Cinnamomum ceylanicum*, Ağız Patojenleri, Antimikrobiyal Aktivite.

## 1. GİRİŞ

Diş çürükleri, mikroorganizmalar tarafından oluşturulan, dişlerin lokal ve patolojik yıkımı olarak tanımlanabilmektedir. Ayrıca, dişlerden iyon kaybına neden olabilecek, dişin sert dokuları arasında meydana gelen elektrostatik dengenin bozulmasıyla da çürükler oluşabilmektedir. Patolojik bir durum olarak bilinen çürükler, bazı faktörlerin etkisi altında ilerlemekte olup, insanoğlunun yaşam kalitesini etkileyen, toplumda oldukça sık görülen enfeksiyonel hastalıklardan olduğu bilinmektedir. Risk faktörlerinin başında beslenme ve hijyen alışkanlıkları gelmekte olup, plakta bulunan mikroorganizmalar, geçen zaman ve dişlerin yapısı da oldukça etkili olmaktadır. Teknolojinin ilerlemesiyle beraber sağlık hizmetlerinin geliştiği sanayileşmiş ülkelerde yaşayan erişkin insanlarda ağız ve diş eti problemlerinin sıklıkla görüldüğü bilinmektedir. Ayrıca okula giden çocuklarda bu problemin görülme oranının %90'lara ulaştığı belirtilmiştir (1).

Ağız sağlığı, baş ve çene fonksiyon sağlığı için tehditkar olmakla birlikte, kötü ağız hijyenin insan vücudunda meydana gelen kronik hastalıklarla ilişkisi bilinen bir gerçektir. Bu ilişki özellikle diyabet hastalarında sıklıkla rastlanmakta olup, bu hastalarda dişeti problemleri görülme oranı yüksektir. Ayrıca yine kardiyovasküler hastalıkların yanında osteoporoz ve romatizmanın da yaşanacağı sistemik problemlerinin, kötü bir ağız sağlığı ile sıkı bir ilişkisi vardır. Gebelik komplikasyonları arasında periodontal hastalıkların neden olduğu erken doğum söylenebilir. Kötü ağız hijyeni olan bireylerde %20 oranında diş kaybından söz edilmektedir. Gelişmiş ülkelerde ağız sağlığı ile ilgili diş bakımına yönelik sağlığa dayalı kamu harcamaları %10'lara ulaşmıştır. Ama ne yazık ki gelişmekte olan ülkelerin çoğunda diş sağlığı ile ilgili kamu harcamaları düşük kalmakla beraber, problemlerin geçici tedavi şeklinde acil müdahale veya ağrı kesici ile çözüldüğü görülmektedir. Refah seviyesinin yüksek olduğu ülkelerde ağız sağlığı sektöründe bir nebze iyileşme de olsa, sosyo-ekonomik durumu düşük olan bölgelerde problemler halen sürmektedir. Günümüzde, ağız hastalıklarının neden olduğu patojenlerin %50'si bilinmekle beraber, 750'den fazla bakterinin bu hastalıklardan sorumlu olduğu bilinmektedir (1).

Ağızdaki diş çürüğünün oluşması asidik ile asidik özellik taşıyan gram pozitif bakteri, laktobasil ve aktinomiceslerin metabolizmalarının sonucunda meydana gelen

organik asitin dişteki kalsiyum-fosfat yapısını çözümesiyle beraber dekalsifikasyonlar oluşmakta olduğu bildirilmiştir. Ancak, *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus*, *Prevotella* ve *Fusobacterium* benzeri anaerop gram negatif bakterilerle periodontal hastalıklar arasında sıkı bir ilişki olduğu bildirilmiştir (2).

Uçucu yağların antimikrobiyal özellikleri düşünülerek, kozmetik, gıda ve tedavi amaçlı kullanımının yaygın olduğu belirtilmiştir. Bitkilerin metabolizmasında oluşan etken maddeler olduğu bilinmekle beraber, genellikle hidrodistilasyon yöntemi ile elde edildiği bilinmektedir. Uçucu yağların bileşimleri ve miktarı bazı faktörlere bağlı olmaktadır. Bunların, bulunduğu bitkinin cinsine ve hangi kısımdan elde edildiğine, hangi şartlarda üretildiğine, şekil özelliklerine, iklimine ve bulunduğu coğrafik bölgenin yapısına bağlı değiştiği bildirilmektedir. Tedavi için kullanılacak uçucu yağın standartlarının belirli kriterlere uyması beklenmektedir. Ağız boşluğu yumuşak ve de katı yüzeylerinin bulunduğu bir yapı olduğu belirtilmiştir Yanak epiteli, diş eti, dil sırtı dişler olmak üzere dört farklı ekosistemden oluştuğu bilinmektedir. Dolayısıyla ekolojik olarak farklı bir mikrofloraya sahip olduğu bildirilmiştir. Ağız mukozasında bulunan ve dişlerde etkin olan mikroflora içerisinde en önemli mikroorganizmalar *Streptococcus mutans*, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Lactobacillus acidophilus* ve *Lactobacillus casei* olduğu bildirilmiştir. Mikroorganizmaların ağız mukozasında ve dişlerde oluşturduğu enfeksiyonu önlemek amaçlı enfeksiyon tedavisindeki genel prensip, enfeksiyonu kontrol altına alınmak ve ağrıyı durdurmak olduğu bilinmektedir. Tedavide ilk tetrasiklin grubundan antibiyotikler verildiği belirtilmiştir. Antibiyotik kullanım sonunda, dirençli mikroorganizmaların ortaya çıkmasıyla tedavi sürecinin zorlaştığı bildirilmiştir. Bu sebeple yan etkisi daha az doğal maddelerin kullanılması yaygınlaşmış olup, uçucu yağların da öneminin arttığı vurgulanmıştır (2, 3).

Oral kavite, vestibül ve ağız boşluğu olmak üzere ikiye ayrılır. Vestibül yapısı dudakları, yanakları ve dişleri kapsarken; ağız boşluğu damaklar dil ve ağız tabanını içine alır. Ağız mukozası ise çiğneme, örtücü ve özel mukoza olmak üzere 3 farklı bölgeye ayrılır. Çiğneme mukozası diş eti ve sert damağı, örtücü mukoza dudak, yanak, vestibüler forniks, ağız tabanı ve yumuşak damağı, özel mukoza ise dil sırtı ve tat tomurcuklarını oluşturur. Ağız boşluğu hem yumuşak hem de sert dokuları aynı anda



bulundurması, tükürüklerin salgılanması, dış ortama açık olması nedeni ile önemli bir yapıdır. Oldukça geniş bir mikrofloraya sahip olduğu bilinmektedir (3).

Dudak, damak ve diş gibi yapılar üzerinde bol miktarda mikroorganizma bulundurmaktadır. Mevcut mikroorganizmalar üzerinde oluşan değişiklik ya da farklı etkenlerle oluşan normalfloradan farklı mikroorganizmalar patolojiye neden olmaktadır. Alınan besinlerin ağız ve diş çevresinde birikmesi, ağız ve çevresinin yeterince temizlenmemesi ve mikroorganizmaların çoğalması ağızda oluşan patolojinin en yaygın nedenleri olduğu bildirilmiştir. Özellikle *Streptococcus mutans*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Lactobacillus acidophilus* ve *Corynebacterium* türleri oldukça fazla görülmektedir. Önlenemeyen ağız ve diş sağlığı problemleri ileri aşamalarda kardiyovasküler sistem hastalıklarına kadar neden olabilecek problemler doğurmaktadır. Bu nedenle ağız ve diş hastalıklarının tedavisi oldukça önemlidir. Klinik tedavilerin yanında, uygun ağız suları kullanımı ve dişlerin fırçalaması diş ve dişeti hastalıklarının kontrol altına alınmasında etkili bulunmuştur. Daha da ileri boyutlarda görülen inflamasyonlar için tetrasiklin grubu antibiyotikler önerilmektedir (3).

Bitkiler insanlık tarihi boyunca hastalıkların tedavisi veya hastalıklardan korunmak amacıyla kullanılmıştır. Botanik bilgi birikimleri, deneme ve yanılma yöntemiyle edinilmiş olup, uzun süren çalışmaların sonucunda, nesilden nesile bilgiler aktarılarak bizlere kadar ulaşmış olduğu bildirilmiştir. Bu bilgilerin bitkilerin bilimsel açıdan değerlendirilmelerinde önemli katkıda bulunduğu belirtilmiştir. Yapılan çalışmalarda, insanoğlu ağız patojenlerini tedavi amaçlı birçok bitki kullanıldığı bildirilmiştir (4). Örneğin *Cinnamomum ceylanicum* (tarçın), *Thymus vulgaris* (kekik) ve *Syzygium aromaticum* (karanfil) yağlarının etkinliği, *S. agalactiae*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *S. aureus* suşlarına karşı *in-vitro* çalışmalarda antimikrobiyal testler uygulanarak ortaya çıkartılmıştır (5, 6, 7, 8).

Uçucu yağların ağızdaki patojenlerine karşı antimikrobiyal etkinliğini göstermek amaçlı yapılan çalışmaların yetersiz olduğu bildirilmiştir. Bununla beraber sinerjik aktivite çalışmalarına rastlanmadığı bildirilmiştir (8).

Bu çalışmadaki amaç, halk arasında diş ağrısı, diş absesi, ağız kokusu, ağız hijyeni gibi ağız içi problemlerin tedavisinde kullanılan bitkilerden *Salvia officinalis*

(adaçayı) ve *Cinnamomum ceylanicum* (tarçın) uçucu yağlarının ağız patojenlerine etkinliğini araştırmaktır. Proje kapsamında aktif olduğu tespit edilen yağların kombinasyonlarında sinerjik aktivite çalışmaları ilk kez yapılacaktır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Oral Mikrobiyota

#### 2.1.1. Oral Flora Anatomisi

Ağız boşluğunun, yumuşak ve katı yüzeyleri barındırdığı bilinmektedir. Tükürük yıkama görevi görmekte olup, diş eti oluşu sıvısı ve ağız boşluğunun dış ortamlara açık olması sebebiyle eşsiz bir yapısının olduğu bildirilmiştir. Ekolojik olarak farklı mikroçevrelerden oluştuğu bildirilmiş olup, ağız mikrofloralarının çeşitlilik gösterdiği vurgulanmıştır. Ağız boşluğunun, farklı türlerin denge içerisinde bir arada bulunduğu karışık bir ekosistem olduğu bildirilmiştir (3).

Ağız boşluğunun değişik cinslerde birçok mikroorganizma yerleşmesine elverişli olduğu ve mikroorganizmaların kolaylıkla bu boşluğa girebildiği bilinmektedir. Bilinen birçok mikroorganizmanın ağızdan izole edilmiş olduğu bildirilmiştir. Ağız mikroflorasında fazla sayıda ve değişik tiplerde mikroorganizma bulunduğu belirtilmiştir (3, 4).

Ağız boşluğu uygun bir etüv olduğu bildirilmiş olup, 35-36°C kadar ısısı olduğu belirtilmiştir. Bu boşlukta fazlaca nem, çok çeşitli besinler, değişik değerlerde oksijen basıncı bulunmaktadır. Bununla beraber aerop, fakültatif ve de anaerop mikroorganizmaların üremesi için elverişli koşullar olduğu düşünülmektedir (1).

Ağız boşluğundaki mikroorganizmaların ağız anatomisindeki değişikliklere göre ayrıldığı bilinmektedir. Dişlerin kuron yüzeylerinde yerleşen mikrop topluluğu dişeti cebinde bulunanlardan, bunlar da dil ve yanak mukozasındakilerden farklı olduğu bilinmektedir. Ağız ekolojisindeki bu denge bozulduğunda, potansiyel patojenlerin rekabet üstünlüğü kazanarak, diş çürüğü gibi enfeksiyonel hastalıkların oluşumuna zemin hazırladığı belirtilmiştir. Enfeksiyonel ağız hastalıklarını önlemede ve hastalıklardan korunmada yeni yöntemlerin geliştirilmesi için araştırmaların devam ettiği bilinmektedir (1).

Oral floranın, mikroorganizmaların yerleşmesi ve yaşaması için uygun sıcaklık, nem, çeşitli besin kaynakları ve farklı oksijen seviyesi gösteren alanlara sahip olması

nedeniyle, başta bakteriler olmak üzere mantar, protozoa ve virüsleri de içine alan çok sayıda ve farklı türlerde mikroorganizmayı barındırdığı görülmüştür (9).

Doğumda oral kavitenin steril olduğu bilinmektedir. Beslenme ve dişlerin çıkması ile beraber mikroorganizmaların oral kaviteye yerleşmeye başladığı saptanmıştır (10). Su, gıdalar ve diğer besin maddelerinden de mikroorganizmaların geçişi mümkün olmasına rağmen, esas taşınma araçlarının tükürük olduğu bildirilmiştir. Moleküler tanımlama çalışmalarında yapılan incelemelerde, özellikle oral streptokokların ve gram negatif türlerin çocuğa anneden geçtiğini bildirmiştir. Oral mikrofloradaki çeşitliliğin yaşamın ilk yılında artmaktadır. Oral kaviteye ilk yerleşen türlerin *Streptococcus salivarius* (*S. salivarius*), *Streptococcus mitis* (*S. mitis*) ve *Streptococcus oralis* (*S. oralis*)dir. Zamanla, *Prevotella melaninogenica* (*P. melaninogenica*), *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*) ve Veillonella türleri gibi gram-negatif anaerobların yerleştiği belirtilmiştir. Dişler, daimi floranın tutunabileceği bir yüzey yapısına sahip olduğu için, mikrobiyal kolonizasyon için yeni bir yaşam alanı oluşturduğu görülmüştür. Bu durumun özellikle dental plak gibi hareketsiz bölgelerde büyük bir bakteri kütesinin akümüasyonu ile sonuçlandığı bilinmektedir. Süt dişlerinin sürmesiyle birlikte, *Streptococcus mutans* ve *Streptococcus sanguis*'in ağız içine yerleştiği saptanmıştır. Biyofilm tabakası şeklinde oluşan dental plağın, yerleşmesi zor bakteri türleri için ortamı uygun hale getirdiği vurgulanmıştır. Bununla beraber, kole bölgesinde bulunan diş eti oluşu sıvısının (DOS), zorunlu anaerob mikroorganizmalar için besin kaynağı oluşturduğu bilinmektedir. Bazı bakterilerin yerleşmesinin belirli yaşlarda meydana geldiği belirtilmiştir. Özellikle, *S. mutans*'ın yoğun bir şekilde kolonize olduğu 19-31 aylar arasındaki dönemin infeksiyon penceresi olarak tanımlandığı bildirilmiştir. Bu dönemde önleyici stratejilerin geliştirilmesi, potansiyel karyojenik bakterilerin yerleşmesini önleyerek başlangıç çürüklerinin oluşmasını engellediği görülmüştür (11).

Stabil bir mikrobiyal topluluk oluşana kadar, oral mikrofloradaki çeşitliliğin artmaya devam ettiği belirtilmiştir. Diyet, hormonal düzey ve oral hijyendeki değişkenlere bağlı olarak oluşabilen küçük çevresel değişikliklere rağmen, mikrobiyal topluluğun stabil kalmaya devam ettiği bildirilmiştir. Bu stabilite mikrobiyal homeostasis olarak adlandırılmaktadır. Bu durumun, pasif bir cevap olmadığı, konağın kalıcı mikroflorası ve lokal çevresel durum arasındaki dinamik dengesini yansıttığı

bilinmektedir. Habitattaki büyük değişikliklerin, kalıcı florayı oluşturan türler arasındaki dengeyi bozabildiği bildirilmiştir (10).

Ağız mikroorganizmalarının nicelik ve nitelik ilişkileri dişlerin çıkmasıyla, dişlerin eksilmesiyle, protez kullanılması, beslenme rejimi, kişinin ağız hijyeni, sağlık ve hastalık durumuna bağlı olarak değiştii bilinmektedir (12).

Dişlerin kaybedilmesinin, mikroflorada fakültatif anaeroplara egemen hale gelmesine yol açtığı belirtilmiştir. Protez kullanılmasıyla genellikle anaeroplara yeniden görüldüğü bilinmektedir. Bakımsız veya sağlıksız ağızda egemen olan bakterilerin anaerop olduğu, iyi bakımlı ağızda ise çoğunlukla floranın aerop, fakültatif ve asidojenik olduğu belirtilmiştir. Ağızın çalkalanmasıyla ağız boşluğundan elde edilen mikroorganizmaların sayısı, gün boyunca değişmektedir (10).

Oral kavitedeki bakteriler, doğrudan veya dolaylı olarak yaşın etkisiyle değişiklik göstermektedir. Daimi dişlerin sürmesiyle, spiroketler, fusiform basiller, vibriolar ve leptotrichia türlerinde artış görüldüğü bildirilmiştir. Hücresel bağışıklık sisteminin zayıflamasıyla oral kavitedeki bakterilerin (*Stafilococcus*, *Enterococcus* türleri) arttığı belirtilmiştir. Yaşın ilerlemesiyle birlikte, mayaların oral kaviteye kolonize olmaya başladıkları bildirilmiştir. İlerleyen yaşlarda diş kayıpları görüldüğünde ise, *S. sanguis* ve *S. mutans*'ın yerini anaerobik bakterilere bıraktığı görülmektedir (12).

Oral kavite biyolojik ve fiziksel olarak farklı özelliklere sahip olduğu için bölgeye çok sayıda tür kolonize olabilmektedir. Oral kavite içerisinde 1000'den fazla türün tanımlandığı bildirilmiştir. Oral kavitenin, mikrobiyal kolonizasyon için homojen bir çevre olmadığı belirtilmiştir. Mukozal yüzeyler (damak, yanak, dil), çeşitli diş yüzeyleri (düz, apoksimal, fissür) ve diş eti gibi farklı mikrohabitatlar olduğu bilinmektedir (9).

## **Oral Mikrofloranın Gelişimini ve Metabolizmasını Etkileyen Ekolojik Faktörler**

Oral kavitenin, mikrobiyal gelişim için oldukça uygun bir ortam olduğu bilinmektedir. Oral kavite genellikle aerobik olmasına rağmen, anaerobik ve fakültatif anaerobik bakteriler de kavitedeki biyofilmin derin kısımlarına (dil, diş) yerleşebilmekte ve bölgeyi bakteri yerleşimi için uygun hale getirmektedirler. Organizmaların genelde, tükürükle yıkanması ve yutulması zor bölgelere yerleştiği bilinmektedir. Bu nedenle, özellikle hastalık yapan mikroorganizmaların, ağız boşluğunun stabil ve korunaklı bölgelerinde bulunduğu bildirilmiştir (11).

Tükürüğün, oral mikrofloranın gelişmesi ve metabolik aktivitesinin düzenlenmesinde rol oynadığı bilinmektedir. Tükürüğün, mikroorganizmaların gelişimi için uygun pH (pH=6,75-7,25) ve sıcaklığın (35-36°C) sürdürülmesine yardım ettiği bilinmekte olup, içerdiği glikoprotein ve proteinlerin, peptid ve aminoasit kaynağı olarak görev yapmakta olduğu ve mikrobiyal gelişim için yeterli miktarda karbonhidrat içerdiği belirtilmiştir. Ayrıca, tükürük doğal ve özel bağışıklık faktörlerinin kaynağı olduğu bilinmektedir (10).

Bakteriler, oral kaviteye yerleştikten sonra, karbonhidrattan zengin diyetin oral bakterilerin gelişim hızını arttırdığı bilinmektedir. Dental plakta oluşumundan 4 gün sonra, sükroz tüketen grupta bakteri sayısı, yayılımı ve ağırlığı, tüketmeyen gruba göre daha fazla bulunduğu bildirilmiştir (10). Düşük pH, dental plaktaki bakteri gelişiminin büyük bir kısmını inhibe ettiği için, sükrozdan zengin diyet mikroflora kompozisyonunu değiştirebilmekte, bu nedenle daha asidiürik oral floranın bir parçası haline geldiği belirtilmektedir. Buna ilaveten, sükroz, glukoziltransferaz (GTF) ve fruktoziltransferaz (FTF) gibi bakteriyel enzimlerle glukana ve fruktana çevrilmektedir. Glukanın, plak tutunumunu arttırdığı ve plak matrisi oluşumuna katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Fruktanın ise, ekstraselüler besin maddesi olarak görev gördüğü belirtilmiştir. Aşırı miktarda alınmış karbonhidratın, bazı türler tarafından intraselüler glikojen deposu olarak depolandığı ve bu depoların fermente edilebilen kaynak olmadığına aside metabolize edildiği bildirilmiştir. Tüm bu faktörlerin varlığında, diğer faktörler eşit olsa dahi çürük gelişiminin arttığı bilinmektedir (11, 12).

### 2.1.2. Diş Çürüğü

Diş çürüğünün insanlarda yaygın olarak bulunan kronik bir hastalık olarak bilinmektedir. Etiyolojisi multifaktöriyel olan diş çürüğü, belirli bir süre boyunca alınan karbonhidratların, ağızda bulunan mikroorganizmalar tarafından enzimatik olarak çözünmesi ve organik asitlere parçalanmasıyla oluşan bir diş sert doku hastalığı olarak tanımlanmaktadır. Başlangıç çürüğü, diş çürüğü oluşumunun en erken safhasıdır ve bu aşamada çürük lezyonun durdurulması ve tedavi edilebilmesi mümkün olmaktadır. Son yıllarda diş hekimliği uygulamalarında sağlıklı diş dokularının mümkün olduğunca korunmasını amaçlayan minimal invaziv yaklaşımlar büyük önem kazandığı bilinmektedir. Remineralizasyon kalsiyum, fosfat ve diğer iyonların daha önce çürük ya da başka faktörlerden dolayı demineralize olmuş bölgede depolanması olarak tanımlanmaktadır. Demineralizasyon-remineralizasyon süreçleri, ağız sıvılarının (tükürük ve plak) minerallere doygunluğu ile belirlenmektedir. Uygun değişimler yapıldığında, remineralizasyon baskın hale getirilebilmektedir. Lezyonun tamirini sağlamak, ağız sıvılarındaki kalsiyum veya florid konsantrasyonlarının artmasıyla gerçekleştirilebilmektedir (9,10,13).

Alınan karbonhidratlar ile beslenen bakterilerin monosakkarit ve disakkaritleri fermente etmesi sonucu oluşan asidik yan ürünlerin neden olduğu, kalsifiye dokuların yıkımı ve lokalize çözülmesi ile sonuçlanan multifaktöriyel, kronik, enfeksiyöz ve bulaşıcı bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (9).

Çürük oluşumunda etkili mikroorganizmaların başlıcaları, karyojenik bakteriler olarak da bilinen, mutans streptokokları ve laktobasiller olarak bilinmektedir. Kimyasal olarak diş çürüğü, birbirine sıkı bir şekilde bağlı bulunan inorganik ve organik yapının arasındaki dengenin bozulması olarak belirtilmiştir. Dengenin bozulması ile beraber inorganik ve organik yapı birbirinden ayrılır, inorganik yapı içerisinde bulunan iyonlar çözünerek ağız ortamına geçmektedir. Diş çürüğünün etiyolojisi ile ilgili 3 hipotez öne sürülmüştür. Bu hipotezler; spesifik plak hipotezi, nonspesifik plak hipotezi ve ekolojik plak hipotezi olarak bilinmektedir (10).

Spesifik plak hipotezi; Sadece az sayıda spesifik türden kurulmuştur. Bu hipotezde *Streptococcus mutans* (*S. mutans*) ve *Streptococcus sobrinus* (*S. sobrinus*) bakterileri diş çürüğü oluşumunda aktif olarak görev almaktadır.

Nonspesifik plak hipotezi; Diş çürüğünün çok sayıda bakteri türünden oluşan plak mikroflora aktivitesi sonucunda oluştuğunu savunmaktadır.

Ekolojik plak hipotezi; Diş çürüğünün yerleşik mikroflora dengesindeki değişiklikler sonucunda ortaya çıktığını ifade etmektedir (10).

Diş çürüğü oluşumu için 4 ana faktörün bir arada bulunması gerekmektedir. Bu faktörlerin, çürüğe yatkın konak, karyojenik mikroorganizmalar, karbonhidrat ve yeterli zaman olarak bilinmektedir. Bu faktörlerin biri olmazsa diş çürüğünün olmadığı belirtilmiştir. Son yıllarda ise diş çürüğünün oluşabilmesi için; genetik faktörler, tükürük, vücut savunma sistemi, kültürel özellikler, davranışsal, çevresel ve immunolojik faktörler, florid kullanımı, eğitim seviyesi ve sosyoekonomik durum gibi birçok faktörün etkili olduğu bildirilmiştir (9).

Başlangıç kolonizasyonda rol alan mikroorganizmalar *S. sanguinis*, *S. oralis* ve *S. mitis*'tir. Bu üç streptokok türü başlangıç mikroflorada bulunan streptokokların %95'ni, total başlangıç mikrofloranın ise %56'sını oluşturmaktadır. Bunlara ilaveten başlangıç mikroflorada *Actinomyces* türleri ve Gram negatif bakteriler de bulunmaktadır (10).

Başlangıçta plak büyümesi bakteri hücrelerinin bölünmesiyle olmaktadır, bunu mikrokolonilerin diş yüzeyine dik olarak büyümesi kanıtlar. Bunun dışında tükürükten gelen mikroorganizmaların da büyümeye katkısı vardır. Mikrobiyal dental plak oluşumu başlıca, ağız ve diş bakımına bağlıdır. Ağız bakımı ile plak oluşumu arasında ters orantı mevcuttur. Ayrıca, dişler üzerindeki pürüzlü ve tutucu yüzey oluşturabilecek cilasız ve taşkın yapılan restorasyonlar, çapraşık diş dizileri, alınan diyetle sukroz içeriğinin fazla olması, arttırıcı faktörlerden olduğu bilinmektedir (10).



### 2.1.3. Ağız Florasında Bulunan Bazı Karyojenik Mikroorganizmalar

#### *Streptococcus mutans*

Streptokokların, Gram pozitif, hareketsiz, sporsuz, kapsülsüz, yuvarlak veya oval yapılı mikroorganizmalar olduğu bilinmektedir. Tipik zincirler oluşturmakla karakterize olduğu bilinmektedir. Oluşan zincirler, 70-80 kottan meydana gelmiş uzun (*S. equi*, *S. agalactiae*) veya 10-15 kottan oluşmuş kısa (*S. dysgalactiae*, *S. uberis*) zincirler tarzında görülmektedir. Genelde kapsülsüz olan Streptokoklarda, dokularda ve kan serumu ile zenginleştirilmiş besi yerlerinde üreyenlerde belirgin bir kapsül oluşumu saptanabilmektedir. Kan ya da serumla zenginleştirilmiş olan agarda Streptokoklar, çapları 1 mm'ye ulaşmış küçük, parlak, şeffaf ve hemolitik (alfa, beta ya da gamma hemolitik) koloniler oluşturduğu belirtilmiştir. Sıvı besiyerlerinde oluşan zincirler dipte ekmek kırıntıları şeklinde tortu oluşturduğu görülmüştür. Üst tarafının berrak olduğu bilinmektedir. Optimum çoğalma derecesinin 37°C olduğu belirtilmiştir. Hem aerobic koşullarda hem de anaerobik ortamda üremektedirler. Streptokoklar değişik şekillerde sınıflandırılmaktadır. İlk kez 1919 yılında koloni ve hemolitik morfolojilerine göre sınıflara ayrıldığı belirtilmiştir. Bu sisteme göre hemolitik, viridans ve hemolitik olmayan gruplar olarak sınıflandırıldığı görülmüştür. Bu ayırım için besiyerinin %5-10 oranında defibrine kan ilavesi ile hazırlandığı bilinmektedir (11).

*Streptococcus mutans* bakterisinin diş çürüğü üzerindeki rolü Loesche adlı araştırmacı tarafından çok geniş bir şekilde incelenmiştir. Loesche, *S.mutans'* in oklüzal fissürlerde ve düzgün mine yüzeylerindeki diş çürüğünün başlamasında çok önemli bir rol oynadığını belirtmektedir. Mutans streptokoklarının tükürük ve diş plağından değişik oranlarda izole edildiği bildirilmiştir. *S. mutans* için bu oran %50 ila %100 arasında değişmektedir. Mutans streptokoklarının, iki virülans faktörüne sahip olduğu bilinmektedir. Birincisi bakterinin mine yüzeyine ve diş plağına olan yapışma özelliği ile ilgili, ikincisi ise oluşturulan asit ile ilgili olmaktadır. Ortamda sakkarozun bulunduğu durumlarda oluşturulan ekstrasellüler polisakkarit (glükan) oluşumu mutans streptokokların diş yüzeyine olan yapışma kapasitesini artırmaktadır. İkinci virülans faktörü ise asit oluşturma kapasitesi olduğu bilinmektedir. Bu faktörün, üzerinde en çok çalışılan konu olduğu bilinmektedir (3,9,11).

### ***Lactobacillus casei***

Lactobasillerin en önemli özelliğinin karbohidratları parçalayarak laktik asit oluşturması olduğu bilinmektedir. Hareketsiz, kapsülsüz, sporsuz, Gram pozitif, anaerop, görünümünün polimorf yapılı, ince bazen kalın, tekli ve bazen kısa zincirler halinde bulunan bakteriler olduğu belirtilmiştir. Zenginleştirilmiş besiyerlerinde çok daha kolay ürediği görülmüştür. 5–55°C’de ve de pH 5-6 sınırlarında iyi ürediği belirtilmiştir (9,10).

Bu bakteri insan ağız, bağırsak ve vaginada bulunan normal flora bakterisi olarak bilinmektedir. İnsanlarda diş çürümelerine sebep olduğu görülmekte olup, endokardit ve de menenjit enfeksiyonlarının da etkeni olarak belirtilmiştir (10).

### ***Candida albicans***

*Candida albicans*’ın, bağışıklığı baskılanmış konaklarda en sık enfeksiyon etkeni olarak izole edildiği bilinen fungal patojen olduğu belirtilmiştir. *Candida albicans*, insanlarda cilt ve mukoza flora elemanları olarak kabul edilmekte olup, bağışıklık sisteminin baskılandığı konaklarda çok ağır sistemik enfeksiyonları oluşturabildiği, fırsatçı bir maya mantarı olduğu belirtilmiştir. *Candida albicans*’ın *Candida* türünün en patojen elemanı olarak bilinmekte olup, sistemik mantar enfeksiyonlarının %50-70’inden sorumlu tutulduğu görülmüştür. Kandideminin mortalitesi, altında yatan hastalığın ciddiyet derecesine bağlı %30-40 arasında değişmekte olduğu saptanmıştır (13).

Kandida türlerinin genellikle deri ve mukoza membranlarında kolonize olabilen mayalar olduğu bilinmektedir. Sağlıklı bireylerde %30-50’sinde ağızdan izole edilebildiği belirtilmiştir. Bununla beraber, günümüzde kandidanın, artan sayıda invaziv prosedüre, solid organ ve de kemik iliği transplantasyonlarına, implante biyomateryallerine, geniş spektrum antibiyotik kullanılması ile normal bakteriyal floranın baskılanmasına bağlı olarak arttığı bilinmektedir. Buna bağlı olarak ciddi sistemik hastalıkların nedeni arasında görülebilmektedir. Yüksek mortalitenin ve morbiditenin nedeni olarak hastane kaynaklı kan akım enfeksiyonlarında kandida türlerinin en fazla görülen dört etkenden birisi olarak karşımıza çıktığı belirtilmiştir. Bu enfeksiyonların büyük kısmı prostetik kapak, kateter, endotrakeal tüp ve de eklem protezleri gibi yabancı cisim kaynaklı olmakta, enfeksiyon patogeneğinde rol aldığı bilinmektedir. Birçok kandida türünün biyofilm denilen matriks yapıyı oluşturduğu

görülmüştür. Biyofilm yapısının kandida patogenezinde rol oynayan major virulans faktör olduğu bilinmektedir (15).

## **2.2. Diş ve Çevre Dokularda Meydana Gelen Hastalıklar**

### **2.2.1. Peridontal Hastalıklar**

Periodonsiyum, dişleri çevreleyen ve diş dokusunu destekleyen ünite (dişeti, alveoler kemik, periodontal ligament ve sement) olarak bilinmektedir. Periodontal dokuların görevinin, dişlerin fonksiyonel gereksinimini karşılayıp, dişlerin ağızda idamesini sağlamak olduğu bildirilmiştir (32).

Periodontal hastalıkların en yaygını olarak görülen gingivitisin, enflamasyonun sadece dişetiyle sınırlı olduğu bilinen bir hastalık olduğu belirtilmiştir. Gingivitisli vakaların bir bölümünde enflamatuvar sürecin periodonsiyuma ilerleyerek periodontitisle sonuçlandığı belirtilmiştir (33).

Periodontitisin, destek alveol kemiği ve bağ dokusunun ataçman kaybıyla karakterize olan, kompleks subgingival mikrobiyal plağın neden olduğu, kronik iltihabi bir hastalık olduğu bilinmektedir (33). Kronik periodontitis öncelikle diş destek dokuların kaybına, sonrasında da dişin kaybına sebep olduğu bilinmektedir (34).

Destrüktif periodontal hastalıklar, gelişen birçok ülkede diş kaybının esas nedeni olduğu bilinmektedir. Periodontal hastalığın bütün tiplerinin gelişiminde mikroorganizmaların önemi bilinmektedir. Periodontal ceplere yerleşen mikroorganizmaların periodontitisten sorumlu olduğu belirtilmiştir. Yaklaşık 500 türün bakteri periodontal ceplerden izole edildiği bilinmektedir. Periodontal cep mikroorganizmalarının bu farklılığı, oral hijyenin, cep derinliğinin, gingivitis derecesinin, gingival cep sıvısının akışının, birbirini etkileyen mikrop ve virüslerin tipinin, diğer bireylerden mikropların taşınma oranının ve konak immun cevabının antimikrobiyal etkisinin çeşitliliğinden ileri geldiği bilinmektedir (35).

Periodontitisin sebebinin bakteriyel plak olduğu bilinmektedir. Dişeti, alveol kemik, sement ve periodontal ligamentten oluşan periodonsiyumun, bakteri ve bakteri ürünlerine karşı bir enflamasyon oluşturarak cevap verdiği belirtilmiştir.

Periodonsiyumun bir çeşit savunması olan enflamasyon sırasında gelişen olaylar zinciri, bir süre sonra konakçı aleyhine işlemeye başlar ve doku yıkımlarını beraberinde getirmektedir (36).

Periodontitisin primer klinik özelliklerinin klinik ataçman kaybı, alveoler kemik kaybı, periodontal cep oluşumu ve gingival enflamasyon olduğu belirtilmiştir. Ayrıca dişetlerinde meydana gelen büyüme veya çekilmeler, artmış mobilité, kanama, malpozisyonlar ve son aşamada diş kaybının olması diğer klinik belirtiler arasında sayılmaktadır (35).

Periodontitiste histopatolojik olarak incelendiğinde, birleşim epitelinin mine-sement birleşiminin apikaline göçü ile periodontal cep oluşumu, alveoler kemik kaybı, birleşim epiteli ve cep epitelinde polimorfonükleer lökositlerin sayısında artış ve plazma hücreleri, lenfosit ve makrofajlardan oluşan yoğun enflamatuar infiltratın oluşumu gözlenmektedir (33).

Periodontal hastalıkların 8 çeşit tipi bulunmaktadır. Bunlar;

**Tip I - Gingival hastalıklar**

- Dental plakla ilişkili olan dişeti hastalıkları
- Dental plakla ilişkili olmayan dişeti hastalıkları

**Tip II - Kronik seyreden periodontitis**

- Lokalize olan
- Generalize olan

**Tip III** - Agresif seyreden periodontitis

**Tip IV** - Sistemik hastalıklarla bağlantılı periodontitis

**Tip V** - Nekrotize olan periodontal hastalıklar

**Tip VI** - Periodontal apseler

**Tip VII** - Endodontik lezyonlarla bağlantılı periodontitis

**Tip VIII** - Gelişimsel veya sonradan kazanılmış periodontal hastalıklar (37).

### **Gingival Hastalıklar**

Sağlıklı dişeti ve hastalıklı gingivitis arasındaki farkın tespitinin oldukça zor olduğu belirtilmiştir. Çünkü dişetlerinde, klinikte sağlıklı görünmesine rağmen, histolojik incelemede orta düzeyde saptanabilen bir enflamatuvar içeriğin mevcut olduğu bildirilmiştir. Klinik ve histolojik olarak enflamasyonun arttığı durumlarda, bağlantı epitel bölgesinde lateral bir proliferasyon gözlemlendiği belirtilmiştir. Dişeti dokularında meydana gelen patolojik değişiklikler, sulkustaki mikroorganizmaların varlığı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Bu mikroorganizmaların, sentezledikleri ürünlerle bağ ve epitel dokuların yıkımına sebep olduğu bilinmekte olup, gingivitis periodontitise dönüşebilmektedir. Ayrıca, tedavi edilmediği durumlarda, yıllarca küçük varyasyonların görüldüğü bir tablo olduğu bilinmektedir. Tedavi edildiğinde, kesinlikle geri dönüşümlü olduğu bilinmektedir (38).

### **Kronik Periodontitis**

Kronik periodontitisin bulgularının dişeti enflamasyonu, dişeti cebi bölgesinden sondalama sırasında kanama, periodontal cebin oluşumu, klinik olarak ataşman kaybı ve alveoler kemik kaybı olduğu bildirilmiştir. Diş etlerinde meydana gelen çekilme veya büyümeler, kök furkasyonu bölgesinde oluşan açıklıklar, dişin mobilitesinde artış, yer değiştirmesi ve en sonunda da diş kaybı görülmesi diğer bulgulardandır (39). Kronik periodontitisin daha yavaş ilerleyen bir form olduğu bilinmektedir. Prevalans çalışmalarında görüldüğü üzere, kronik periodontitisin en sık rastlanan periodontitis

olduğu bildirilmiştir. Bulgularda, %30'dan az olarak ataşman ve de kemik kaybı görülüyorsa lokalize olan periodontitis olarak adlandırıldığı bildirilmiştir (39).

### **Agresif Periodontitis**

Agresif periodontitis görülme yaşı, hastalığın ilerlemesinin hızı, eşlik eden dişeti altı plağın doğası ve içeriği, konaktaki immün cevap değişiklikleri ve genetik geçiş göstermesiyle farklılıklarıyla kronik periodontitisten ayrıldığı bildirilmiştir. Genellikle 30 yaşlarındaki bireylere görülmekle beraber, bazen de daha ileri yaşlarda ortaya çıkabilmektedir. Klinik olarak birinci molarlarda ve kesiciler hariç en az  adet sürekli dişin etkilendiği bilinmekte olup, interproksimal ataşman kaybı da gözlendiği bilinmektedir. Yıkım haftalarının, ayları ve yılları alabildiği, oldukça yavaş seyrettiği bilinmektedir. Etkilenen dişlerin plak miktarının azaldığı bilinmekte olup, plak miktarının yarattığı yıkımla orantılı olmadığı bildirilmiştir. Plakta sıklıkla görülen bakterilerin *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteriodes forsythus* ve *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* olduğu belirtilmiştir (40).

### **Sistemik Hastalıklarla İlişkili Periodontitis**

Periodontal ataşman kaybının olduğu sistemik koşullar altında, çok fazla sayıda defektli nötrofilin bulunduğu ya da nötrofil fonksiyonlarındaki defektlerin sıklıkla rastlanır olduğu durumlar sistemik hastalıkları düşündürmektedir. Bu durumda, periodonsiyumun enfeksiyonlara karşı korunmasında nötrofilin savunma görevinin çok önemli olduğu bilinmektedir. Agranlositozis, Chediak-Higashi Sendromu, ntropeni, ve Down Sendromu, Lazy lökosit Sendromu, Papillon Lefvre Sendromu ve enflamatuvar barsak hastalığı gibi nötrofil bozukluğunun olduğu hastalıklarda çok şiddetli bir periodontitis olduğu belirtilmiştir (38).

### **Nekrotize Periodontal Hastalıklar**

Kazanılmış immun yetmezlik sendromu ile ilişkisine göre, AIDS ile ilişkili ve de AIDS ile ilişkili olmayan olmak üzere iki gruba ayrıldığı belirtilmiştir (17, 41).

## **Periodontal Apseler**

Akut periodontal durumların patolojik lezyonların periodonsiyuma olan etkisini ortelediği bilinmektedir. Bu durumda klinisyenlerin sıklıkla teşhis koymakta zorlandığı bilinmektedir. Çoğu akut lezyonların hızlı gelişen bir atak ve yanında ağrıyı da getirdiği bilinmektedir. Akut lezyonların sıklıkla periodontal apseleri, gingival apseleri, perikoronitisi, periapikal apseleri ve nekrozitan ülseratif gingivitis içerdiği bilinmektedir. Periodontal apse çoğunlukla önceden oluşmuş periodontal cep ile ilişkili olup, bazı akut periodontal apselerin de gingival oluk ya da dişeti cebinde bulunan yabancı maddeler karşısında geliştiği bilinmektedir. En sık görülen semptomun ağrı olduğu bilinmektedir. Ağrı bölgelerinde gingiva ya da mukozada şişlik izlendiği bildirilmiştir (42).

### **2.2.2. Pulpal Hastalıklar**

Pulpa dokusu abrazyon, erozyon, atrisyon, travma, çürük, reversibl pulpitis, operatif işlemler, pulpa kuafajı ve amputasyon gibi etkenlerle değişikliğe uğradığı bildirilmiştir. Pulpa değişimi iki başlık halinde incelenmektedir. Bunların 'atrofik dejenerasyon ve fibrozis' ile 'kalsifikasyonlar' olduğu bilinmektedir (10).

### **Atrofik Dejenerasyon ve Fibrozis**

Atrofi, organı meydana getiren özel hücre çaplarının küçülmesi sonucu organın küçülmesi olarak tanımlanmıştır (11).

Fibrozis ise pulpa hücrelerinin boyutu ve sayısındaki azalma ile belirti göstermektedir. Ayrıca birim başına düşen olgun kollagen liflerinde artış olduğu bildirilmiştir. Diş pulpası atrofiye uğradığında fibrozis şiddeti çok fazla olur ki, pulpa hücreleri çok yoğun bir lif denizinde büzülen katı partiküllere benzediği görülmektedir. Odontoblastların boyutsal küçülme gösterip, yassı ve kübik şekillere girdiği bilinmektedir (11).

- **Diş pulpasının yaşlanması**

Pulpanın diğer bağlantı dokularda olduğu gibi zamanla değişime uğradığı görülmektedir. Travma, çürük, restoratif işlemler sonucu yaralanmalar olduğu gibi, değişimler doğal olarak da olabilmektedir. Aşırı uyaranlar sonucu oluşan yaşlanma sürecinin hızlanması, indüklenmiş yaşlanma olarak adlandırılmaktadır. Örneğin, şiddetli olmuş abrazyon, dentin yapımında hızlanmaya neden olurken, dentin kanalı lümeninin boyutunu daralttığı bilinmektedir. Yine daralmaya neden olan diğer bir etken ise, okluzal aşınmaların sonucunda karşıt bir mekanizmayla cevap veren formen apikale ve apikal kanalda periapikal sement oluşumudur. Sonucunda pulpaya gelen kan akımı bozulmaktadır. Vaskülarite azalır ve pulpa yaşlanır ve ana maddesinin gitgide daha visköz ve dehidrate olduğu gözlenmektedir. Kolajen lif yapımı azalmakta olduğu bilinmektedir. Yaşlı kolejen lifi nüfusu artarak, liflerin birbirine daha kalın demetlerle bağlandığı bildirilmiştir. Beslenme ve oksijen sorunu yaşayan hücrelerin devamını sağlamak için mücadele ettiği belirtilmiştir. Sonuç olarak da ya tamir gerçekleştiği ya da öldükleri bilinmektedir (11).

Hastaların kronolojik yaşının pulpanın sağlığı ya da fizyolojik yaşı açısından kriter teşkil etmediği bildirilmiştir. Çürük sebebiyle genç bir insanın dişi yaşlanmış görünümde ve hastalıklı bir pulpaya sahip olabilmektedir. Pulpa kuafajı sonrası yapılan işlemler irritasyon dentin miktarını arttırdığı belirtilmiştir. Ayrıca bu işlemler, pulpa odası boyutunu daraltarak, fibrozis ve kalsifikasyon ile yaşlanma olayını hızlandırdığı bilinmektedir. Pulpanın morfojenik ve fonksiyon olarak bazı değişiklikler gösterdiği bildirilmiştir (46).

- **Morfolojik değişiklikler**

- Intratübüler dentinin birikmesi sonucu tübüllerin çapında meydana gelen azalma
- Sekonder dentinin depozisyonundaki artışa bağlı meydana gelen pulpanın hacminde azalma gözlenmekte olup, sonuç olarak kök kanallarının ince olarak görüldüğü bilinmekte ya da tamamen tıkanabildiği bildirilmektedir.
- Distrofik kalsifikasyon ya da pulpa taşları varlığı



- Pulpa hücreleri sayısında azalma
- Miyelinli veya miyelinsiz aksonların dejenerasyonu ve de kaybı sonucu duyarlılıkta azalma meydana gelme
- Kan damarları sayısında azalma
- Kollajen demetleri artışı (46).

- **Fizyolojik değişimler**

Fizyolojik olarak iki önemli faktörün şunlar olduğu bilinmektedir.

1. Azalan dentin geçirgenliğinin, iritanların etkisini azalttığı ve pulpayı koruduğu bilinmektedir.
2. Pulpanın iritanlar karşısında kendisini koruma ve tamir potansiyelinin azaldığı bildirilmiştir.

- **Diş Pulpası Kalsifikasyonları**

Kalsifik dejenerasyonda pulpanın bir bölümü ya da tamamına yakın kısmı kalsifik materyalle yer değiştirdiği bilinmektedir. Pulpada görülen kalsifikasyonlar şunların olduğu bildirilmiştir (46).

- Pulpa taşları da denilebilen dentikel
- Distrofik kalsifikasyon olarak bilinen kalsifik metamorfoz

Kalsifiye kitlelerin bileşimlerinin normal dentin, nontübüler dentin ya da irregüler plan kalsifiye materyalden oluştuğu bilinmektedir.

Pulpa içinde kalsifiye kitlelere sıklıkla rastlanılmaktadır. Tek dişte veya tüm dişlerde olmakla beraber, süt ya da daimi dişlerde, henüz sürmemiş ya da sağlam dişlerde, dermoid kistlerin diş dokusunu andıran yapılarında dahi görüldüğü bildirilmiştir. Yaşam boyu pulpa dokusunun bir yerinde gelişebildiği belirtilmiştir.

Pulpa dokusu kalsifikasyonlarının oluşum mekanizmalarının aşağıdaki gibi olduğu bildirilmiştir. Bunlar;

- **Doku Komponentlerinin Kalsifikasyonu**

Kollagen fibrillerin görevinin pulpa dokusunun komponentlerinden birinde (kanpıhtısı, kollegen fibril, nektorik ya da dejenere hücreler) başlangıç kalsifikasyonu yapmak olduğu bilinmektedir. Bunu takiben, diğer kalsifiye olmuş materyalin radial şeklinde ya da konsantrik lameller şeklinde depolanacağı odak görevini yapmaktadır (46).

- **Epitelyo-Metenkimal Etkileşimler**

Dentikeller gelişimi epitel kök kınının artıklarının pulpanın içine inkluzyonu sebebi ile meydana geldiği bilinmektedir. Epitelyum artıklarının pulpanın doku hücrelerinin odontoblastlara farklılaşmasını indüklediği belirtilmiştir. Odontoblastların pulpa taşları diye isimlendirilen dentin kütlelerini şekillendirdiği bilinmektedir. Karakteristik olarak pulpa taşlarının kök apeksi yakınında olduğu bildirilmekte ve dentin tübüllerini içerdiği bildirilmiştir (44).

### **Pulpa Taşları (Dentikel)**

Büyük hacimde kümeler meydana getiren kalsiyum birikimleri pulpa taşı olarak belirtilmiştir. Genelde koronal pulpanın dokusundaki kalsifikasyonlara pulpa taşları, radiküler olan pulpa dokusundakiler ise diffüz kalsifikasyonlar olarak bilinmektedir (44).

Pulpa taşlarının sınıflandırılmasının gerçek ve sahte olmak üzere ikiye ayrıldığı bilinmektedir. Bununla beraber, pulpanın kalsifikasyonları sınıflandırmak için yapılan çalışmaların tartışmaya açık olduğu belirtilmiştir. Pulpa kalsifikasyonlarının ortho dentin, irregüler ve regüler olmuş kalsifiye materyale benzer birçok doku karışımı olduğu bildirilmiştir. Bu sebeple aralarında bir ayırım yapmanın zor olduğu bildirilmiştir (47).

- **Gerçek pulpa taşları:**

Odontogenez esnasında epitelyo-mezanşimal etkileşimlerin sonucu olarak furkasyon bölgesinde ya da kök kını yakınında oluştuğu bilinmektedir. Tübüler ortho dentini içerdiği belirtilmiştir. Merkezdeki kavitesinde epitelyal hücrelerin artıklarıyla dolmuş odontoblastlar tarafından çevrelenen tübüler dentinden oluştuğu bildirilmiştir. Genelde apikal foramen bölgesine yakın konumda olduğu, oldukça nadir görüldüğü bilinmektedir. Gerçek dentikel gelişiminin epitel kök kınının artıkları pulpa dokusu içine nüfuz etmesi sebebi ile oluştuğu düşünülmektedir. Epitel artıklarının pulpa dokusunun hücrelerinin odontoblastlara farklılaşmasını indüklediği bilinmektedir. Odontoblastların ise gerçek pulpa taşı olarak bilinen dentin kütlelerini şekillendirdiği belirtilmiştir (47).

- **Yalancı pulpa taşları:**

Yalancı pulpa taşlarının, pulpa yapısının kalsifikasyonu sonucu oluştuğu bildirilmiştir. Bu süreç herhangi bir zaman veya yerde olabilmektedir. Pulpa kalsifikasyonunun boyutu mikroskobik ebattan, tüm pulpayı kaplayabilecek büyüklüğe eriştiği belirtilmiştir (47).

Kalsifiye dokuların konsantrik tabakaları şeklinde görünmektedir. Kollagen lif demetinin içerisinde olduğu ve kan damarları yakınına yerleşebildiği bildirilmiştir. Kan damarlarındaki pıhtıların kalsifikasyonlarına filebit dendiği ve de bunların yalancı dentikellere kaynak olduğu bilinmektedir. Tüm dentikeller ufak nodüller olarak başlarlar ve de yüzeylerinde katman şeklinde çökelerek boyutlarının arttığı belirtilmiştir (46).

- **Serbest pulpa taşları:**

Pulpa dokusunun içerisinde, sıklıkla koronal bölgelerde, pulpa odasında serbest şekilde bulunduğu bildirilmiştir. Periapikal ve de ısırma radyografilerinde net olarak izlendiği belirtilmiştir. Sıklıkla görüldüğü ve çaplarının 50 µm'den bir kaç milimetreye değişebildiği bildirilmiştir. Tüm pulpa odasını tıkadığı bilinmektedir (46).

- **Gömülü pulpa taşları:**

Pulpa içinde oluşumu süren fizyolojik dentin yapımı esnasında oluştuğu ve kanal duvarıyla çevrelendiği bildirilmiştir. Sıklıkla kökün apikal kısmında rastlandığı, bu taşların perifer kısımlarında odontoblastları ve de dentini anımsatan kalsifiye doku bulunduğu belirtilmiştir (47).

- **Yapışık pulpa taşları:**

Bunlar gömülü olan pulpa taşlarına göre dentin yapısına az bir bölgeden tutunduğu bildirilmiş olup, aralarındaki farkın sübjektif olduğu, fakat yapışık pulpa taşlarının hiçbir vakit bütünüyle dentinle çevrili olmadığı belirtilmiştir. Yapışık ve gömülü taşlar, eğer kök kanallarda belirli bir tıkanıklığı sebep oluyorsa ya da kanal eğimi bölgesine lokalizasyon göstermişlerse kök kanal tedavisinin zor olarak yapıldığı bildirilmiştir (45).

- **Pulpa Kalsifikasyonlarının Klinik Önemi**

Yaşam boyunca pulpa dokusunda oluşabilen kitlelerin, gelişimde ortaya çıkan bozukluk ya da pulpa dokusu içindeki lokal bir patolojik bozukluk olarak değerlendirilmesi gerektiği bildirilmiştir. Patolojik olan yapılarına rağmen vücutta oluşabilen ektopik kalsifikasyonların içinde en küçüğü ve zararsız olanlardan olduğu bildirilmiştir (45).

Pulpa kalsifikasyonunun dental nevralsiye neden olduğu ileri sürülmektedir. Çürüksüz ve restorasyonu bulunmayan dişte şiddetli ağrı hikayesi saptanmışsa, dişin radyografileri pulpa kalsifikasyonu açısından dikkatlice değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir. Pulpa taşlarının kronik irritasyon cevabı olarak oluşabildiği için ve pulpa odası içinde diffüz ya da çok fazla pulpa taşının olması pulpanın kronik olan irritasyonunu düşündürmektedir. Ayrıca pulpa odasındaki oluşan kalsifikasyonlar kanal girişini engelleyebilmekte ve kanal lokalizasyonunu güçleştirdiği bilinmektedir. Giriş kavitesinin preparasyonunda kanal ağızları bulunmaya çalışırken özellikle kron ya da kök perforasyonundan kaçınılması gerektiği bildirilmiştir. Bununla beraber kök pulpasındaki kalsifikasyonların ise kök kanalı tedavisinin kolaylıkla fizyolojik foramen

bölgesine kadar yapılmasını engellediği belirtilmiştir. Oluşan klinik bir semptom olmadığında sadece pulpa taşı varlığı endodontik tedavinin endikasyonu olmadığı bildirilmiştir (45).

### **Mikroorganizmaların Pulpaya Ulaşma Yolları**

Mikroorganizmalar kök kanal sistemine çeşitli yollar ile ulaştığı bilinmektedir.

- **Koronal Yol:** Mikroorganizmaların pulpa boşluğuna en çok çürük yolu ile ulaştığı bilinmektedir. Bakteriler dentin tübüllerine girdiği ve burada çoğaldığı belirtilmiştir. Bakterilerin birçoğunun çapı 1 m den az iken, dentin tübül çapları 1- 4 m arasında değişmekte olup, mine ya da sement tabakası yok olmuşsa, mikroplar pulpaya açık tübüllerden ulaşabildiği bildirilmiştir. Sağlıklı bir pulpanın mikrobiyal invazyona karşı dirençli olduğu belirtilmiştir. Dentin tübüllerindeki bakteri hareketi, odontoblastlar, mineralize kristaller ve çeşitli makromoleküller tarafından kısıtlandığı bilinmektedir. Bakteriler ve yan ürünleri pulpa açılımı olmaksızın pulpayı indirekt olarak etkileyebilir. Bazı çalışmalarda açık dentin tübüllerine komşu pulpada inflamatuvar reaksiyon ispat edilmiştir. İnflamatuvar reaksiyonlarının pulpa nekrozu ile sonuçlanabildiği halde, büyük bir kısmının iyileşerek tamir olduğu belirtilmiştir (1).

Sağlıklı bir pulpa travma sonucu açıldığında, inflamasyon, nekroz ve bakteri infiltrasyonunun 2 hafta sonra bile pulpanın ancak 2 mm içerisine ilerleyebildiği gösterilmiştir. Bunun aksine nekrotik bir pulpa hızla istila edilir. Odontoblastların ölümünü takiben boş dentin tübülleri, mikroorganizmaların pulpa boşluğuna girişini kolaylaştırabilir. Mikroorganizmalar, restoratif işlemler, travma ya da anormal diş gelişimi sonucu pulpanın direkt açıldığı durumlarda da pulpaya ulaşabildiği belirtilmiştir (50).

- **Retrograd Yol:** Enfekte kök kanal sisteminden, tübüller, lateral ya da aksesuar kanallar, furkasyon kanalları ve apikal foramina yoluyla çıkan iritanların etraftaki ataşmanı direkt olarak etkilediğine inanılmaktadır. Ancak periodontal hastalığın doğrudan pulpal hastalığa neden olup olmadığı ile ilgili tartışmalı görüşler mevcuttur (48). Sement dokusunun periodontal tedavi sırasında kaldırılması, dentin tübüllerini ağız florasına açık hale getirir. Yapılan bir çalışmada kök düzeltmesini

takiben pulpa iltihabı, açık dentin tübüllerine bakteri penetrasyonu ve termal hassasiyet gösterilmiştir (49).

- **Anakorezis:** Bakterilerin pulpaya diğer bir geçiş yolu olan anakorezis, mikropların, kan ya da lenf yolu ile pulpitli bir diş gibi inflamasyonlu alana ulaşması olduğu bilinmektedir. *Brucella abortus*, streptokok ve stafilokok gibi bakterilerin köpeklere intravenöz olarak enjekte edilerek, bu bakterilerin hastalıklı periapikal bölgeden ve iltihaplı pulpa dokusundan izole edildiğini ileri süren deneysel araştırma olduğu bilinmektedir. Diğer bir araştırmada ise bakteriler sistemik olarak enjekte edildiğinde, kedilerin doldurulmamış kök kanallarındaki sıvıdan izole edilemediği belirtilmiştir. Anakorezis hayvan çalışmalarında gösterilmiş olsa da önemli hastalıklarla ilişkisi olduğu düşünülmemektedir. Ancak travmaya uğramış dişlerin bu yolla enfekte olabildiği bildirilmiştir (50)

### 2.3. Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri

Enfeksiyonun tedavisi için uygun antimikrobik ajan seçiminde, olası enfeksiyonun etkeni, enfeksiyon etkeninin antibiyotiğe duyarlılığı ve ilacın *in-vivo* aktivitelerini değiştirebilecek konak faktörleri, enfeksiyonun oluşum yeri, ilacın farmakokinetik ve de farmakodinamik özelliklerinin bilinmesinin tedavi için önem teşkil ettiği bildirilmiştir (74, 75). Bir antibiyotiğin veya etken maddenin antimikrobiyal aktivitesinin ortaya çıkartılması için yapıla *in-vitro* işlemlere duyarlılık testleri denilmektedir. Antimikrobik ilaçların duyarlılıklarının birçok yöntemle saptandığı bildirilmiştir (76).

#### 2.3.1. Disk Difüzyon Testi

Mueller Hinton agar besiyerine, doğrudan kolonlerin süspansiyonu yöntemiyle 0,5 McFarland (108 cfu/ml) standart bulanıklığa ayarlanmış olan inokulumun, eküvyon yardımıyla yayılması ve testi yapılacak antibiyotik veya etken madde emdirilmiş diskler yerleştirilmesiyle test edildiği belirtilmiştir Mikroorganizmanın cinsine göre uygun koşullarda inkübasyon sağlandığı bilinmektedir. Bu zaman diliminde, diskteki antibiyotik ya da etken madde agar içine yayılmakta olup, mikroorganizmaya etkili olduğu düzeylerde üremeyi engelleyebildiği bildirilmiştir. Bunun sonucunda, diskin

çevresinde mikroorganizmaların üremediği daire şeklinde bir alan olduğu görülmüştür. Bu alanın çapı ölçüldüğünde, duyarlı, orta ve de dirençli olarak duyarlılık kategorileri belirtilmiştir (76).

### **2.3.2. Dilüsyon Testleri**

#### **Sıvı Dilüsyon Testi**

Dilüsyon testleri uygulanırken standart miktarda mikroorganizma içeren inokulumun, iki katlı dilüsyon şeklinde değişen yoğunluklarda etken madde veya antimikrobik ajanla karşılaştırılması yapıldığı bilinmektedir. İnkübasyon süresinin sonunda gözle görünür biçimde üremeyi durduran en düşük antimikrobik ilaç ya da etken madde yoğunluğu saptandığı bildirilmiştir. Buna Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MİK) denildiği belirtilmiştir. MİK değerinin duyarlılığı mı, direnci mi gösterdiğinin tespiti için, bulunan konsantrasyonda duyarlılık sınırı denilen bir değer ile karşılaştırılması yapıldığı belirtilmiştir. MİK değeri, bu sınırdan düşük çıkmışsa, mikroorganizma bu ajana duyarlı olarak adlandırılmaktadır. Dilüsyon testleri sonuçları kantitatif değerler verdiği için çoğunlukla tercih edildiği bilinmektedir. Sıvı besiyerinde uygulan seyreltme çalışmaları, tüpte uygulanıyorsa buna makrodilüsyon denilirken, mikroplaterler kullanılıyor ise mikrodilüsyon olarak isimlendirildiği bildirilmiştir (76).

#### **Agar Dilüsyon Testi**

Sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle benzer özellikte olduğu bilinmektedir. Antibiyotik ya da etken madde dilüsyonlarının, eritilmiş ve de 48-50<sup>0</sup>C'ye getirilmiş sıvı agarla karıştırıldıktan sonra petrilere dökülerek uygulandığı belirtilmiştir. Antibiyotik veya etken madde barındıran agarın donmasından hemen sonra bakteri süspansiyonunun inoküle edildiği bildirilmiştir. Plakların mikroorganizmaların türlerine göre uygun koşullarda inkübe edildiği belirtilmiştir. İnkübasyonun sonunda üremenin blok olduğu en düşük konsantrasyonda MİK düzeyi tespit edildiği bildirilmiştir. Antibiyotik veya etken maddeyi içermeyen MHA plaklarının, kontrol olarak kullanıldığı belirtilmiştir (61).

### **2.3.3. E Test**

Difüzyon temeline dayandığı bilinmektedir. Yöntem olarak disklerin yerine belli ve de sürekli konsantrasyon değişimleri olacak biçimde antibiyotik veya etken madde ile emdirilmiş plastik stripler kullanılması gerektiği belirtilmiştir. Test striplerinin inokulum ile kaplanmış agarın yüzeyine yerleştirildiği bildirilmiştir. İnkübasyon süresinin sonunda eliptik şekilde bir inhibisyon zonunun meydana geldiği bilinmekte olup, zonun stripi kestiği konsantrasyonun MİK olarak belirlendiği belirtilmiştir (77, 78).

### **2.3.4. Otomatize Sistemler**

Antibiyotik duyarlılık testlerinin konvansiyonel yöntemlerin dışında hızlı olan otomatize sistemlerle de yapıldığı bilinmektedir. Bu sistemlerde oluşan duyarlılık sonuçları konvansiyonel yöntemlere göre daha erken alındığı için, bu sistemin iş gücü ihtiyacını azalttığı bildirilmiştir. Buna ilaveten manuel girişler yapılmadan sonuçlar bilgisayara aktarılabilirdiği için, hatalı sonuçlar girilmesinin bu sayede engellendiği belirtilmiştir. Otomatize sistemlerinin en önemli dezavantajının pahalı olmasından kaynaklandığı bildirilmiştir (78).

### **2.4. Uçucu Yağlar**

Bitkilerin değişik kısımlarından elde edilen uçucu yağların güzel kokulu, renksiz ve yaklaşık 24-25°C'de sıvı olan bir ürün olduğu bildirilmiştir. Kokusunun hoş olması uçucu yağlara esans denilmesinin sebebidir. Eterik yağ da denilmektedir (79).

Uçucu yağlar doğal olmasının yanında, oda ısısında sıvı halde bulunduğu belirtilmiştir. Bu yağların bitkilerin meyve, kabuk, yaprak ve kök kısımlarından elde edildiği bilinmektedir. Kokularının güzel olması sebebiyle esans veya eterik yağ olarak adlandırıldığı belirtilmiştir. Su ile karışmama özelliklerinden dolayı yağ şeklinde tanımlansa da sabit yağlardan farklı olduğu bildirilmiştir (79).



### 2.4.1. Uçucu Yağların Yapısı

Uçucu yağlar, bitkinin herhangi bir organında bulunabildiği bilinirken, öncelikli olarak yaprak ve çiçeklerde bulunmaktadır. Bitkinin tüm dokularında bulunabildikleri gibi yalnızca özel doku ve organlarda da olabildiği bildirilmiştir. Uçucu yağlar bitkilerin bağlı bulunduğu familyaya göre salgı tüyleri, cepleri ve kanalları ya da salgı hücrelerinde ya doğrudan ya hücre duvarındaki reçinemsi tabakanın dekompozisyonu ile ya da glikozitlerin hidrolizi ile oluşurlar (80, 81).

Bitkilerdeki uçucu yağların bitkide hangi sebeple salgılandığı bilinmemekle beraber bitkinin yaralanmalara karşı oluşturduğu reçinesi için çözücü bir görevi olduğu bildirilmiştir. Bununla beraber bitkinin uçucu yağ salgılamasının sebebinin daha fazla su kaybını önlemek amacıyla olduğu ve böylece bitkiyi doğal dış etkenlerden koruduğu da ileri sürülmüştür (82).

Uçucu yağların çoğunun sudan hafif olduğu ve suyla karışmadıkları bilinmektedir. Sulu etanolde çözünebilme özelliği ile sabit yağlardan farklı olduğu bildirilmiştir. Ayrıca kırılma indisleri oldukça fazla olup optikçe aktif oldukları bilinmektedir (18, 83, 84). Uzun yıllardan beri çeşitli amaçlar için kullanılan uçucu yağların, kullanım alanlarının başında kozmetik, ilaç, gıda sanayi, aromaterapi ve filoterapi geldiği belirtilmiştir (85). Bilim adamları uçucu yağların geniş bir kullanım alanına sahip olduğu bilinciyle kimyasal yapılarını ve biyolojik aktivitelerini incelemişler ve sonucunda da doğal ürünlerin özellikleri uygulamada yer almıştır (86). Uçucu yağların birkaçı hariç, çok sayıda bileşikten oluşmuştuğu bilinmektedir. Bu nedenle kimyasal yapıları oldukça karmaşık olup, bileşimleri biyosentetik orjinleri temel alınarak terpenik hidrokarbonlar ve bunların oksijenli türevleri olarak iki geniş grupta incelenmektedir. Günümüzde uçucu yağlarda bulunan kimyasal bileşiklerin 2000'den fazla olduğu bildirilmiştir. Bunların büyük çoğunluğunun terpenik maddeler olduğu belirtilmiştir. Az kısmının aromatik benzen türevlerinin terpenlerle karışımı halinde olduğu bildirilmiştir (87).

Uçucu yağların ana bileşenlerinin karbonhidrat, alkol, keton, fenol, eter, aldehit içeren mono ve seskiterpenler olduğu bilinmektedir. Diğer uçucu yağların ise fenilpropenler ve spesifik sülfür yada nitrojen içeren maddeler içerdiği bilinmektedir.

Bu maddelerin uçucu yağa aromatik özellik kazandırmakla beraber, tıbbi bitki özelliği de verdiği belirtilmiştir. Bu sebepten, eski çağlardan beri çeşitli baharatlar yemeklere yalnızca tat vermesi için değil aynı zamanda koruma amaçlı da eklenmiştir. Oksijenli bileşenlerin uçucu yağlara koku ve tad özelliği verdiği bilinmektedir. Oksijenli türevlerin terpenlerin oksitlenmesi ile meydana geldiği belirtilmiştir. Genel olarak yağ bileşeninin çeşitli bileşenlerin belirli oranlarda bir araya gelmesi ile oluştuğu söylenmektedir (88).

Uçucu yağların genelde bitkinin bağlı olduğu familyaya göre belli bir oranda salgı tüyleri, salgı cepleri, salgı kanalları ya da salgı hücrelerinde bulunduğu bilinmektedir. Bazen de Piperaceae familyasında görüldüğü gibi değişikliğe uğramış parenkima hücrelerinde ya da Rosa türlerinde olduğu gibi epiderma ya da parenkima hücrelerinde dağılmış olarak bulunduğu belirtilmiştir (89).

**Tablo 2.1.** Bitkilerin yapısında uçucu yağın bulunduğu kısımlar (89)

<b>Bitki Türü</b>	<b>Bulunduğu Organ</b>	<b>Bulunduğu Yer</b>
<i>Folia menthae</i>	Yaprak	Salgı Tüyü
<i>F. boldo</i>	Yaprak	Salgı Hücresi
<i>F. eucalypti</i>	Yaprak	Salgı Cebi
<i>Fructus enisi</i>	Meyve	Salgı Kanalı
<i>Fr. piperis nigri</i>	Meyve	Salgı Hücresi
<i>Flos rosae</i>	Çiçek	Hücre İçinde
<i>Semen sinapsis</i>	Tohum	Doku İçinde
<i>Cortex cinnamomi</i>	Gövde	Salgı Kanalında
<i>Eucalyptus macarthuri</i>	Gövde	Gövde Kabuklarında
<i>Cortex camphora</i>	Gövde	Odun Kısımında Reçine İle Birlikte
<i>Rhizoma filicis</i>	Rizom	İç Salgı Tüyü
<i>Radix valerianae</i>	Kök	Hücre İçinde

Uçucu yağ içeren bitkilerin kökeninin sıklıkla tropik ve subtropik iklimler olduğu bilinmektedir. Ilıman bölgelerde daha az görülmekte olup, ülkemizin de içinde bulunduğu Akdeniz Bölgesi uçucu yağ içeren bitkiler açısından oldukça zengindir. Uçucu yağ taşıyan bitkilerin özellikle Compositae (Asteraceae), Coniferae, Rutaceae, Lauraceae, Myrtaceae, Rosaceae, Labiatae (Lamiaceae), Umbelliferae, Iridaceae, Zingiberaceae ve Graminae familyalarında buldukları bildirilmiştir. Ayrıca ciğer otları, likenler, dağ yosunları, deniz süngerlerinde de bulunduğu belirtilmiştir (90).

Uçucu yağların keskin bir kokuya ve tada sahip olduğu bilinmektedir. Kokusunun ve tadının intenzitesi molekülünün strüktürüne büyük oranda bağlıdır. Genel olarak uçucu yağların sudan hafif olduğu bilinmektedir. Fakat bazı yüksek aromalı ya da kükürtlü uçucu yağların yoğunluğunun 1'den büyük olduğu bilinmektedir. Örnek olarak tarçın yağı, karanfil yağı, hardal yağı bildirilmiştir (91).

### **Uçucu Yağların Fiziksel Özellikleri**

- Genelde %1'den az elde edildiği bilinmekte olup, sadece karanfil tomurcukları istisna olduğu ve yaklaşık %15 oranında uçucu yağ taşıdığı bilinmektedir.

- Soluk sarı veya sarı renkli olarak bilinmekte, ilk elde edilirken tamamının renksiz olduğu belirtilmektedir.
- Beklendikçe kromofor gruplarını oluşturur ve renk şiddeti artar. Nadir olarak kırmızı (*O. caryophylli*) veya mavi (*O. chamomillae*) gözlenmektedir.
- Tamamının özel kokulu olduğu bilinmektedir.
- Yoğunluklarının genellikle 0,8 –1,0 arasında, nadiren sudan ağır (1,0-1,5) uçucu yağlara rastlanmakta olduğu bildirilmiştir (*O. caryophylli* veya *O. cinnamomi*, *O. sassafras*).
- Suda çözünmemekte ya da suyla karışmamakta fakat sürüklenmektedirler. Suyla bekletildiği takdirde taşıdıkları bazı maddeler suya geçmekte ve eczacılıkta önemli olan aromatik suları (=Aqua) meydana getirmektedirler.
- Oda sıcaklığında nadiren katı halde bulunduğu belirtilmiş olup, (*O. anisi*) alkol ilavesinde tüm uçucu yağların donma noktasının düştüğü bildirilmiştir.
- Doğal olarak elde edilen uçucu yağların hepsinin optikçe aktif olduğu ve değerlerinin spesifik olduğu belirtilmiştir. Ayrıca, uçucu yağların alkoldeki çözünürlüğü, yoğunluğu, asitlik, sabunlaşma, kırılma indislerinin yağa ait değişimler gösterdiği belirtilmiştir (90).

### **Uçucu Yağların Kimyasal Özellikleri**

Terpenler, kimyasal yapılarında en büyük grubu oluşturmaktadır. Bununla birlikte alkoller, aldehitler, esterler, fenoller, azot ve kükürt içeren bileşiklerde az miktarda bulunmaktadır. Terpenlerin oksitlenmesi ile oluşan oksijenli türevlerin koku, tat ve terapik özellikteki maddeler olduğu bildirilmiştir (90).

### **Uçucu Yağların Farmakolojik Özellikleri**

Sıklıkla, bir uçucu yağın aktivitesi ile yağın edinildiği bitkinin etkisinin birbirlerine karıştığı bilinmektedir. Örnek verecek olursak, *Rosmarinus* uçucu yağı antimikrobiyal özellik gösterirken, bitkinin infüzyonu antispazmodik ve koleritik etki gösterdiği sonucuna ulaşmışlardır (91).

Bazı uçucu yağlarda saptanan aktiviteler şöyle sıralandırılabilir;

- **Antiseptik aktivite:** Genelde antibiyotiklere karşı rezistan suşlara karşı antiseptik etkili olduğu bilinmektedir. Bazı uçucu yağların ise mantarlara ve mayalara karşı da etkili olduğu belirtilmiştir. Hemen hemen hepsi koruyucu olarak kullanılabilir. *Melisa officinalis*, *Rosmarinus officinalis*, *Mentha piperita*, Lavandula, Eucalyptus gibi yağların, Sitral, Geraniol, Linalol ve Timol gibi bileşiklerinin fenolden daha antiseptik olduğu bilinmektedir (91).

- **Spazmolitik ve sedatif etki:** Gastro intestinal sistem spazmlarını azaltıcı ve baskılayıcı etkili olduğu bilinmektedir. Sıklıkla gastrik salgılamayı artırmakta beraber “digestif” ve “stomaşik” etki gösterdiği bilinmektedir. Çeşitli psikosomatik problemlerde etkili olduğu görülmüştür. Thymus, Ocimum, Angelica, Matricaria, Eugenia, Melisa, Mentha'nın spazmolitik olarak kullanılması tavsiye edilmişken, *O. anisi* uçucu yağının halk arasında spazm çözücü olarak dahilen kullanıldığı belirtilmiştir. *O. menthae*'nin ise kalsiyumun hücrelere girişini engelleyerek spazmolitik etki gösterdiği belirtilmiştir (91).

- **Tahriş edici özellikler:** Terebenti gibi ürünler haricen kullanıldığında kılcal kan akışında hızlanma olduğunu, bölgesel kızarma, yanma hissi ve bazı durumlarda da hafif lokal anestezi etki çıktığını belirtmişlerdir. Eucalyptus, Pinus yağları ve *O. niaouli* gibi yağların mukozadaki hücreleri stimüle edip, bronşlardaki epitelin hareketliliğinin artmasına sebep oldukları bildirilmiştir (ekspektoran) (91).

#### 2.4.2. Uçucu Yağların Elde Edilme Yöntemleri

- **Distilasyon**

Distilasyonun, sıvıların kaynama nokta farklılıklarından yararlanılıp yapılan ayırıştırma olduğu bilinmektedir. Bu yöntemle elde edilmiş uçucu yağların sınıflandırılması aşağıdaki gibi belirtilmiştir.

- Kaynama noktalarının çok düşük olduğu bildirilen bileşiklerdir. Sayıları fazladır.
- Kaynama noktalarının yüksek olduğu belirtilen bileşikler. Sayıları azdır (92).

- **Anizoterm Distilasyonu**

Materyalin konulduğu kap ile ürünün bulunduğu kap arasındaki sıcaklık farklı olan distilasyon olduğu belirtilmiştir (90).

- **İzoterm Distilasyonu**

Materyalin konulduğu kap ile ürünün olduğu kap arasındaki ısıda farklılık göstermeyen distilasyon olduğu belirtilmiştir (90).

- **Solvan Distilasyonu**

Solvan ilavesi ile yapılan distilasyon yöntemi olduğu bildirilmiştir (90).

- **Kuru Distilasyon**

Materyalin direkt ısıtıldığı yöntem olan distilasyon olduğu bildirilmiştir (90).

- **Lipofil Distilasyon**

Organik solvanlardan olan, etilen glikonun kullanıldığı bir yöntem olduğu bilinmektedir. Materyelin işlem yapılmadan önce, öncelikle ya parçalandığı veya toz haline getirildiği belirtilmiştir. Hangisinin yapılacağı yağın özelliğine ve hangi salgı organında bulunduğuna göre karar verildiği bildirilmiştir (90).

- **Su Distilasyonu (HD)**

Geleneksel olarak uygulanmakta olan ve en bilinen yöntemin su ile distilasyon olduğu bilinmektedir. Uçucu bileşiğin, bu yöntem kullanılarak elde edimi iki şekilde gerçekleşmektedir. Clevenger tipinde aparat kullanılarak, sıklıkla küçük ölçekli üretim yapılan yerlerde, uygulama gerçekleşmektedir. Endüstri tarzı büyük üretim yapılan yerlerde ise büyük kazanların kullanıldığı distilasyonlar yapıldığı belirtilmektedir (90).

Yöntem şu esasa dayanmaktadır. Soğutucu ile irtibatlanan camdan balon içine bitki ile su konulmaktadır. Sonrasında 2 ile 4 saat kaynatılmaktadır. Yağ molekülleri çıkan buharla birlikte hareket eder ve soğutucu yardımıyla yoğunlaşıp, sudan kolayca ayrılır. Elde edilmiş olan yağ miktarının ifadesi volumetrikdir. Kök, odun unu

gibi toz haline gelmiş materyallerde su distilasyonunun sonucu daha başarılı olmaktadır (92).

- **Buhar Distilasyonu (SD)**

Cam bir kabın içerisine yerleştirmiş taze bitkiye, basınçlı buhar uygulanmaktadır. Bu şekilde yağ damlacıklarını yanında getiren buhar, sürüklediği damlacıkları toplama kabına taşımaktadır. Bu kabın içinde yağ ve suyun yoğunlaştırılarak ayrıldığı belirtilmiştir (93).

- **Vakum Distilasyonu (VD)**

Kaynama noktalarının bazı bileşiklerde oldukça fazla olduğu bilinmektedir. Basıncın düşürülmesi, sıcaklığın artırılmasından daha etkili bir yöntem olmaktadır. Basınç bir kez dahi bileşiğin buhar basıncının altına indirilirse, kaynama ve distilasyon işleminin başlayacağı belirtilmiştir (94).

- **Ekstraksiyon Yöntemi**

Ayrıştırma yöntemlerinden bir tanesinin de ekstraksiyon yöntemi olduğu bilinmektedir. Ekstraksiyon geleneksel ve yeni metotlar olmak üzere iki grupta tanımlanmıştır. Sokselet ekstraksiyonu ve maserasyon işleminin işlem süresinin uzun olduğu bilinmektedir. Bu işlemler için fazla miktarda çevreyi kirletici çözücüler kullanıldığı bildirilmiştir. Son yıllarda, süperkritik sıvı revaçta olan bir ekstraksiyon olarak bilinmekte olup, bir başa sık kullanılan yöntemin ise mikrodalga ile ekstraksiyon olduğu bilinmektedir. Bunlar modern ekstraksiyon yöntemleri olarak bilinirken, etkin ve hızlı olduğu da belirtilmiştir (93).

Sıcaklık faktörünün ekstraksiyon için önemli olduğu bilinmektedir. Uçucu bileşiklerin sıcaklıkları 40-60°C arasında seyrederken, yarı uçucular 80-100°C arasında olduğu belirtilmiştir. Sıcaklığın artışının artifak riskini de beraberinde getirdiği bilinmektedir (92).

- **Çözücü ekstraksiyon**

Geleneksel bir yöntem olduğu bilinmektedir. Bu yöntemde, bitki materyalinin direkt oda sıcaklığında çözücünün içerisine batırılabilceği bildirilmiştir. Ayrıca organik çözücü ilavesi ile sokselet içinde de kaynatılabilmektedir. Organik çözücü olarak endüstri çalışmalarında, hekzanın ve etanolün çözücü olarak kullanıldığı, bilinmekte iken, eterin ve pentan-diklormetanın ise analitik çalışmalarda kullanıldığı belirtilmiştir. Ekstraksiyon bitiminde, organik olan çözücü distilasyon ile uzaklaştırılıp, daha sonrasında tekrar geri kazanıldığı belirtilmiştir. Uçucu bileşiklerin yağı kısmın içinde bulunduğu bilinmektedir. Bu yöntemin buhar ile yapılan distilasyona göre üstünlüğü, düşük sıcaklıkta gerçekleştirilmesi olmaktadır. Sıcaklığın genelde, sokselette 60°C'den az olduğu bilinmekle beraber, daldırma yönteminin uygulandığı sıcaklık ise 5-25°C arasında olduğu bilinmektedir. Yöntemin üstünlüğü, buhar distilasyonundan daha doğal içeriğin oluşmasına olanak vermektedir. Bunu sağlayanın ise düşük sıcaklık olduğu bilinmektedir (92).

Çözücü ekstraksiyon yönteminin dezavantajının iki tane olduğu bildirilmiştir. Bunlardan ilki, yoğunlaştırmadan sonrası molekül ağırlığı hafif olan uçucu yağ kayba uğramaktadır, ayrıca artifaclar oluşmaktadır. İkincisi dezavantaj ise ekstraksiyonun sonrasında geride kalan çözücü olduğu belirtilmiştir. Bu problemin ekonomik yönden ve de çevresel kirlilik açısından toksit özellikler barındırması sebebiyle önem teşkil ettiği bildirilmiştir. Saf olan ve de kaliteli çözücülerin pahalı olması ve büyük miktarlar kullanılmasının maddi yükü yanında getirdiği belirtilmiştir (95).

- **Süperkritik sıvı ekstraksiyonu (SFE)**

Son yıllarda, organik çözücülerle birlikte doğal ürünler muamelesi, istenmeyen sonuçlar doğumaktadır. Sağlık için sakıncalı olduğu bilinen bu uygulamanın, çevresel açıdan da dezavantajları bilinmektedir. Süperkritik ekstraksiyonun bu sebepten, hem süresinin kısa olması, hem az çözücü sarfiyatı hem de sıcaklık yüksek olduğunda ayrışan bileşikleri kolayca ayrıştırması bakımından, avantajlı olarak bilinmektedir (95).

Süperkritik sıvı ekstraksiyonunun (SFE), çözücü ekstraksiyonu olduğu bilinmektedir. Organik çözücülerini kullanmak yerine, çözücü olarak süperkritik sıvının özelliğini göstermekte olan maddelerin kullanıldığı bilinmektedir. Şekil 2.1'de



gösterilmekte olan madde, kritik sıcaklığın ( $T_c$ ) ve basıncın ( $P_c$ ) üzerinde süperkritik sıvının özelliklerini göstermektedir. Bu noktada, sıvı ve gaz arası termodinamik özellik gösteren süperkritik sıvı, sıvı çözücüler benzer çözme özelliği ile çoğu maddeyi çözerken, gazlara benzer difüzyon katsayısı sebebiyle de çözünen maddeyi çok hızlı bir biçimde yaydığı bildirilmiştir (96).



Şekil 2.1. Faz diyagramı (90)

Süperkritik sıvıların özelliği düşük viskozite ve yüksek miktarda difüzyon katsayıları olduğu bildirilmiştir. Böylece bu özellikler birleşince bitkiler açısından istenen idealliği sunan ekstraksiyon maddesi oluştuğunu belirlemişlerdir. Karbondioksitin maliyetinin oldukça düşük olması ve yüksek saflık oranında bulunması, ayrıca kolay kullanımı, çevreye minimal etkisi olması sebebiyle avantajlı bulunmaktadır. Bu nedenle bu tip ekstraksiyon yöntemi için kullanılan ideal bir çözücü olduğu bilinmektedir (91).

Karbondioksitin süperkritik noktasının, 1869'da tanımlandığı belirtilmiştir. Çözücü olarak, 1960 yıllarında, Rusya ve Amerika'da kullanımı ilk kez bildirilmiştir. 1993'de  $CO_2$  ile 42 farklı yağ elde edilmiş olduğu belirtilmiştir.  $CO_2$ 'in güvenilirliği, kokusunun az olması ve ucuzluğu, yanıcı olmaması avantajından bahsedilmiştir. Ayrıca viskozitesinin düşük olmasının bitkilere nüfuz edebilmesini kolaylaştırdığı belirtilmiştir. Atık bırakmaksızın buharlaşabilmesinin kolay olması tercih edilir sebep olmaktadır. Süperkritik olan  $CO_2$ 'in, normal koşullarda 200-300 barda ve de 40-50°C sıcaklıkta bitki ekstraksiyonlarında kullanıldığı bilinmektedir. Ayrıca, ekstraksiyon sırasında

değiştirdiği bilinen sıcaklık ve basınçla, uçucu yağlara ait olduğu bilinen belirli bileşiklerin ayrıştırılabildiği bilinmektedir. Tablo 2.2’de sıvı olan CO<sub>2</sub>’de çözünebilen bazı maddelerin grupları verilmiştir (92).

**Tablo 2.2.** Süperkritik sıvı CO<sub>2</sub>’de çözünebilen madde grupları (92)

Kolay Çözünenler	Az Çözünenler	Hiç Çözünmeyenler
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Düşük molükül ağırlığına sahip organikler</li> <li>• Tiyoller, Tiyozeller, Pirazoller</li> <li>• Asetik Asit, Benzaldehit, Hexanol ve gliserol asetatlar</li> <li>• Molekül ağırlığı 250’ye kadar olan bileşikler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Yüksek molekül ağırlıklı organikler,</li> <li>• Su, oleik asit, gliserol, decanol</li> <li>• Doymuş yağlar</li> <li>• Molekül ağırlığı 400’e kadar olan bileşikler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Şekerler, proteinler</li> <li>• Tanenler, vakslar</li> <li>• Klorofil, kare-atenoidler, sitrik ve malik asitler</li> <li>• Aminoasitler, nitratlar, pestisitler, insektisitler</li> <li>• Molekül ağırlığı 400’ün üzerinde olan bileşikler</li> </ul>

- **Mikrodalga ile Ekstraksiyonu**

İkinci dünya savaşı yıllarında, kullanıldığı belirtilen mikrodalga teknolojisinin, analitik laboratuvarlarında kullanılması 1970 sonlarına doğru olduğu belirtilmiştir. Mikrodalgaların 0,3-300 GHz aralığında değişebilen elektromanyetik radyasyonlar olduğu bilinmekte olup, genelde doğal olan ürünlerde 2,5-75 GHz aralığında ekstraksiyonu gerçekleştirildiği bilinmektedir. Mikrodalğanın enerjisinin etkisi büyük ölçekte çözücü maddenin içeriğine, bitkinin cinsine ve ayrıca mikrodalğanın gücüne bağlı olduğu ileri sürülmektedir. Polar moleküllerin ve iyonik olan türlerin olduğu ortamlarda çok hızlı enerji yayılmasının gerçekleştiği bildirilmiştir (92).

Mikrodalga ısıtmasının en önemli avantajı moleküllerin kutuplarındaki yükseltgenmiş olan zayıf hidrojen bağının bozundurulması olduğu belirtilmiştir. Klasik temas yolu ile ısı iletilmesi yöntemlerinin tam tersine, mikrodalgaların aynı anda örneğin tamamını ısıttığı belirtilmiştir. Mikrodalga yardımı ile ekstraksiyonun iki farklı yolla gerçekleştiği bildirilmiştir. En yaygını, basıncı ve sıcaklığı kontrol eden kapalı kap içinde uygulanan kapalı sistemin ekstraksiyonu olduğu belirtilmiş olup, diğer yöntemin

ise atmosferik basıncın altında açık kap içinde gerçekleştirildiği vurgulanmıştır. Yöntemin avantajının ekstraksiyonun süresinin azalması ve kullanılan çözücünün miktarının da azalmış olmasından kaynaklandığı belirtilmiştir. Bu yöntemle bitkilerdeki polifenol ve lignanların ayrıştırılabildiği bildirilmiştir (92).

- **Sıkıştırılmış Çözücünün Ekstraksiyonu**

Klasik yöntemlere alternatif olarak kullanılan bir yöntem olduğu bildirilmiştir. Ekstraksiyonun süresi, verimi, çözücünün tüketimi, verimi ve tekrarlanabilirliği bakımından avantajları olduğu bilinmektedir. Yöntemin etkisini arttırmak maksadıyla, yüksek sıcaklık ve basınçta organik çözücülerin kullanıldığı bildirilmiştir. Sıcaklığın artmasıyla ekstraksiyonun kinetiği hızlanırken, yükseltelen basınç ise çözücüü sıvı halinde tutarak hızlı ve güvenli bir ekstraksiyon gerçekleşmesini kolaylaştırmaktadır. Ayrıca yüksek basıncın, deney materyalinin iç kısımlarına kadar nüfuz etmesine imkan sağlamaktadır (92).

Hızlandırılmış çözücü ekstraksiyonunun ise, sıkıştırılmış ekstraksiyonun bir şekli olduğu bildirilmiştir. Bu yöntemde, çelik kabın içine yerleştirilen katı veya yarı-katı materyalin, çözücüyle birlikte fırın içinde 50- 200<sup>0</sup>C arası değişebilen sıcaklıklarda ısıtılmasıyla başlayıp, ısıtma esnasında fırın içine 500-3000 psi değeri aralarında basınç uygulanmasıyla devam edildiği belirtilmiştir. Uygulamanın 5.-10. dakikalarında ortamın içine yeni çözücü pompalandığı ve böylece hem örnek hem de kap yıkanmış olmaktadır. Sistem içindeki tüm çözücünün genelde nitrojen gazı kullanıldığı bir şişenin içerisinde toplandığı bilinmektedir (93).

- **Katı-Faz Mikroekstraksiyon (SPME)**

Analitik yöntemlerin genellikle örneğin toplaması, hazırlanması, ayrıştırılması, tespiti ve sonuçlarının yorumlanmasını içerdiği bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda analizin süresinin ortalama % 80'nin örneğin toplaması ve hazırlanması ile harcandığı belirtilmiştir. Bu aşamada yapılan tek bir hatanın tüm çalışmanın çöpe atılmasına neden olabileceği bildirilmiştir (96).

Katı-faz mikroekstraksiyon (SPME) uygulanmasının, örneğin hazırlanma aşamasına oldukça başarılı bir yaklaşım getirdiği bilinmektedir. SPME'nin örnek

hazırlama, ekstraksiyon ve yoğunlaştırma aşamalarını çözücü içermeyen tek bir aşamada birleştirdiği belirtilmiştir. Bu yöntemle işlemin süresinin azalması avantaj kabul edilirken, maliyetler bakımından da üstünlüğü bilinmektedir. Ayrıca da teşhiste de iyileşmelerin olduğu görülmüştür. SPME'nin, GC'nin ve GC-MS'nin birlikte çevre, gıda ve biyoloji örneklerindeki gibi uçucu veya yarı uçucu organik bileşikler ekstraksiyonunda kullanıldıkları belirtilmiştir. Bunun yanında da, yüksek-performans gösteren sıvı kromatografisinde (HPLC) uygulandığı da bilinmektedir (96).

SPME'nin basit bir cihaz olduğu bilinmektedir. Modifiye edilen şırıngayı andırdığı belirtilmiştir. İç kısmında bulunan bir lif tutucunun olduğu ve de lif grubunun bulunduğu bilinmektedir. Sonda bulunan lifin, 1-2 cm uzunlukta ileriye geriye hareket edebildiği bilinen bir SPME lifi olduğu bildirilmiştir. SPME'nin lifinin ince polimer filmle kaplı olan eritilmiş silika özelliğinde olan optik bir lif olduğu bilinmektedir. Bu uygulamanın gaz veya çözelti haldeki örneğe uygulandığı bilinmektedir. İki örnekte de SPME iğnesi kapalı olan ortama sokulduktan sonra, lifi korumakta olan kısmın geri çekildiği ve lifin ortamlarla temasının sağlandığı belirtilmiştir. Lifin üzerindeki polimer yapılı kaplamadan adeta sünger benzeri absorpsiyon veya adsorpsiyon yöntemi ile örnek alındığı ve sonrasında koruma sağlamak için lifin metal iğne içerisinden geri çekildiği bilinmektedir. Sonraki aşama lif üzerindeki örneğin GC ya da GC-MS'e termal desorpsiyon ile aktarılarak analiz yapılması olduğu belirtilmiştir (89).

SPME'de yöntemin etkinliğini değiştiren önemli bir faktörün de lifleri kaplayan materyalin kalınlık ve tipi olduğu belirtilmiştir. PDMSDVB (polydimethylsiloxane divinilbenzene) tipinde liflerin terpenler benzeri önemli uçucuların tutulumunda kullanıldığı bilinmektedir. Başka faktörlerin ise ekstraksiyon uygulanması, desorpsiyon optimizasyonu, türevin hazırlanması ve nicelik bakımından incelenmesi ilkesine dayanmaktadır. SPME'nin ekstraksiyonun süresinin 1-20 dakika arasında değiştiği bilinmektedir. Sürenin kısalığı, hekzenal benzeri uçucu bileşimlerde yeterli olmakla beraber, daha az uçucular için çok daha fazla sürelerle gerek duyulduğu bilinmektedir. Basit ve düşük maliyeti olan bir yöntem olmasının yanı sıra temiz, konsantre ekstraktındaki eldesi ile kütle spektrometresi uygulamalarına ideal olan bir yöntem olduğu belirtilmiştir (97).

- **Çok Yönlü Ekstraksiyon Yöntemleri (SDE)**

Bu yöntemin avantajının, zaman ve harcanan kimyasalın miktarı açısından ciddi azalmaları sağlandığı çalışmaların gerçekleştiriliyor olmasındandır. Yöntemin prensibi gereğince örnek alınan madde, SDE'nin aparatının soluna suyla dolu olan cam balon içine konulup kaynatılmaktadır. Uçucular, bu aşamada buhar sayesinde destile olup sol taraftaki kolondan yukarı hareket ederken aynı zaman diliminde SDE' nin aparatının sağ tarafında bulunan çözücüde buharlaştırıldığı bilinmektedir (98).

Ekstraksiyon işlemi aparatın üst kısmında yer alan soğutucunun cidarlarında su ve çözücü buharının yoğunlaşmasıyla gerçekleşmektedir. Yoğunlaştığı bilinen su ve çözücü tekrar buldukları cam balonlara dönmekte, su ve çözücü kısmı ayrı ayrı yoğunlaştırılarak uçucu bileşiklerin elde edildiği bildirilmiştir (98).

Bu yöntemi etkileyen faktörlerin başında kullanılan çözücünün türü geldiği belirtilmiştir. Yoğunluğu suyun yoğunluğundan ağır ya da hafif farklı çözücüler ile yapılan çalışmalarda diklormetanın çok iyi bir çözücü olduğunu bildirmişlerdir. Başka bir etkenin ise polar olan çözücülerin geriye kazanımını artırmak için örneğe eklenen tuzlar olduğu belirtilmiştir. Destilasyon ve ekstraksiyonun süresinin de önemli parametrelerden biri olduğu belirtilmiştir. Maksimum verimin sıklıkla 30.-45. dakikalar arasında gerçekleştiği bilinmekle birlikte, genellikle işlemin ortalama 1-2 saat sürdüğü görülmüştür (96).

Başka ekstraksiyon yöntemleri arasında çok fazla kullanılmamakla beraber simultaneous distilasyon ve adsorpsiyon, destilasyon ve membrane ekstraksiyonunun yer aldığı bildirilmiştir (99).

### **Mekanik Yol - Citrus Kabukları Sıkılması**

Kabuk parçalandıktan sonra fiziksel işlemlerle parçalanmış salgı kanallarında maddeler elde edildiği bilinmektedir. Klasik olarak işlemin suyun içindeki meyveye yüzeyden güç uygulanma prensibine dayalı olduğu belirtilmiştir. Katı olan atıklardan temizlendikten sonra uçucu yağın sudan ayrımının santrifüj ile olduğu bildirilmiştir (79).

Kullanılan yöntemlerin aşağıdaki gibi olduğu bildirilmiştir.

- **Sıkma yönteminin prensibi:** En ilkel yöntem olduğu bilinmekte olup, salgı ceplerinin sıkılarak patlatılması ilkesine dayanmaktadır (79).
- **Eküel yöntemin prensibi:** Uçları çivili olan fiçilerde meyveye hafifçe yukardan bastırılıp gezdirilmesi sonucu salgı ceplerinin patlatıldığı belirtilmiştir (79).
- **Sünger yönteminin prensibi:** Meyveyi ortadan ikiye kestikten sonra mezokarp tipi sünger ile sıkılmaktadır. Patlatıldığı bilinen salgı ceplerinden gelen sıvı, süngerle emildikten sonra, yağı taşımakta olan süngerin, kovaya sıkıldığı bildirilmiştir (79).

### **Farmakognozik Analiz Yöntemleri**

Kalite belirleyici kontrol yöntemleri bazı şekillerde karşımıza çıkmaktadır. Uçucu olan yağlara uygulananlar şu şekilde tanımlanmıştır (43).

- **Renk Kontrol**

Uçucu yağlarda kendine has renklerin olduğu bilinmekte olup, bu renklerin farmakopelerde belirtildiği bildirilmiştir (43).

- **Leke kontrolü**

Süzgeç kağıda 1 damla kadar uçucu yağdan damlatıldıktan sonra, damlanın 24 saatin içinde yağsı ya da yarı-saydam bir leke bırakmaksızın tamamen uçması gerektiği belirtilmiştir (43, 90).

- **Yoğunluk tayini**

Bağıl yoğunluğun tanımı yapılırken, 20°C’de tartılmaları şartı ile bileşiğin belli hacminin kütlesiyle benzer hacimde suyun kütlesi oranı şeklinde denilmektedir (91). Yağın miktarı yeterli olduğu düşünüldüğünde piknometre kullanıldığı belirtilmiştir. (Şekil 2.2.). Aksi halde sabit ağırlıkta 5µl kılcal boruların kullanılarak yapıldığı yoğunluk tayin işlemi yapılmaktadır (43, 90).

Piknometre veya kılcal borunun ilkin boş, daha sonra distile olan su ve sonra da yağla doldurularak tartılmakta olduğu, ardından da yoğunluğun aşağıdaki formülle hesaplandığı bilinmektedir (43, 90).



Şekil 2.2. Piknometre

$$d_{20} = \frac{c-a}{b-a}$$

a) boş kap ağırlığı(g), b) suyla dolu kap ağırlığı(g), c) yağla dolu kap ağırlığı(g)

- **Kırılma indisi tayini**

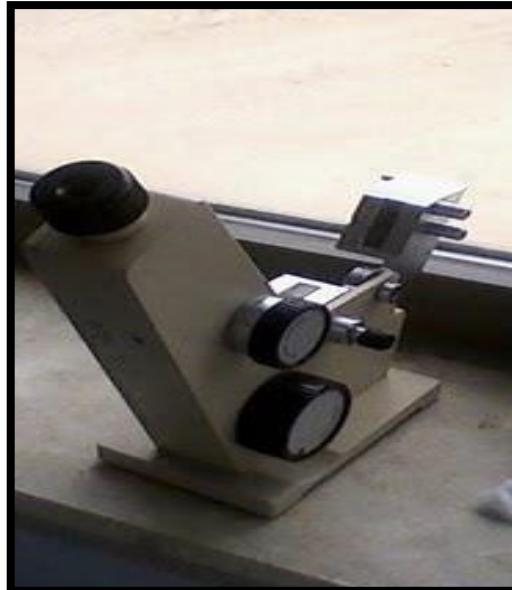
Çözücünün ve de çözeltilerin ışık kırabilme özelliğinden faydalınarak uygulanan bir yöntem olduğu bilinmektedir. Kırılma indisinin ölçümü kalitatif ve de kantitatif amaçlı kullanılmakta olduğu belirtilmiştir. Sıvı kırılma indisinin tanımı yapılırken, ışığın ışınının havada gelme açısı sinüsünün, sıvıdan geçtikten sonra kırılma açısındaki sinüsüne oranı şeklinde olduğu belirtilmiştir (43, 90).

$$[n]^{20}_D = \frac{\sin i}{\sin r}$$

Yoğunluğu az olan ortamdan yoğunluğu çok ortama geçişinde oluşan bu olgunun kullanılan ışık hızıyla ilgili olduğu bilinmektedir. Hızın ise ışık dalga boyuyla bağlantısı bilinmektedir. Bu sebeple kırılma indisinin, kullanılan ışık dalga boyuyla bağlantılı olduğu bildirilmiştir. Bununla beraber ortamın sıcaklığının da kırılma indisini etkileyen bir faktör olduğu vurgulanmıştır. Bu sebeple kırılma indisi hesaplanırken,  $20\pm 0.5^{\circ}\text{C}$  ve sodyum D çizgi ışığı kullanılır ve  $[n]^{20}_{\text{D}}$  biçiminde gösterilmektedir (43).

Kırılma indisi gelme ve de kırılma açıları ölçümlerinin doğrudan belirlenebilmesinin mümkün olmadığı belirtilmiştir. Bilinen prizmalar kullanılıp maddelerin sınırlarının açılarının ölçülebildiği ve böylece kırılma indislerinin de hesaplanabildiği bildirilmiştir. Bu amaçla üç tipte refraktometre kullanıldığı bilinmektedir. Abbe, el refraktometresi ve de daldırma olarak çeşitlendiği belirtilmiştir (43).

Şekil 2.3’de el refraktometresi gösterilmiş olup, ışık kaynağının gün ışığı olduğu ve prizma sisteminin yardımıyla sodyum D çizgisini belirlemek amacıyla kırılma indisi okunmaktadır. Kırılma indisinin az miktarlarda sıvıyla tayini yapılabileceği bilinmektedir. 1,333 – 1,520 arasında kırılma indislerini saptamak mümkündür.  $\pm 0,002$  olan doğruluk dereceleriyle ölçülebildiği belirtilmiş olup, sıcaklıkta  $\pm 1^{\circ}\text{C}$  değişiminde dahi, indiste ortalama  $\pm 0,002$  sapmalara sebep olduğu bildirilmiştir (43).



**Şekil 2.3.** El refraktometresi



Kalitatif veya kantitatif analizlerin, maddelerdeki kırılma indisi ölçülmesiyle yapılabileceği belirtilmiştir. Refraktometrinin özellikle yağlardaki saflık tayininde kullanılabileceği belirtilerek, madde kırılma indislerinin safsızlıkla değiştiğini bildirilmiştir (43).

- **Çözünürlük tayini**

Tüm uçucu yağların absölü olan alkolde çözülebildiği bilinirken, bazılarının da seyreltilmiş alkolde çözüldüğü belirtilmiştir. Bu çözünme oranlarının uçucu yağlara göre değiştiğini bildirmişlerdir. Buna ilaveten, uçucu yağların eter ve kloroform içinde çözüldüğü belirtilmiştir (43).

- **Asitlik indisi**

1 g numune içinde bulunan ve serbest asitlerin nötralize olması için gerekliliği bilinen potasyum hidroksit miktarının mg cinsinden değeri şeklinde tanımı yapılmıştır (43).

Analizi yapılacak madde 10.00 gram ya da belirlenen miktarda (mg) aynı hacimde alkol R ya da eter R karışımı olan e 50 ml'lik çözelti içinde çözüldüğü bildirilmiştir. Ayrıca indikatör görevi görececek 0,5 ml'lik fenolftaleynin çözeltisi R kullanılıp 0,1 M kadar potasyum hidroksit R ile nötralize edilmektedir. Ardından maddenin çözülmesiyle pembe olan renk 15s sabit olana dek 0,1 M potasyum hidroksitle titre edildiği belirtilmiştir (95).

- **İnce tabaka kromatografisi (İTK)**

Bu yöntem, uygun materyalden oluşmuş hareketsiz olan fazın çok ince tabaka şeklinde, cam, metal veya plastik esaslı plak üstüne eşit biçimde yayıldığı ayırma tekniği olarak bilinmektedir. Analiz yapılacak maddelerin kromatografi öncesinde plağa tatbik edildiği belirtilmiştir. İşlemin, iyon değişimi, partiyon, adsorpsiyon benzeri mekanizmalardan biri ya da birkaçının etki göstermesiyle karışımdaki maddeler hareketsiz faz da denen ince bir tabaka boyunca gerçekleşen, ya da hareketli faz da

denilen uygun olan bir çözücünün ya da çözücünün karışımında yürütülerek birbirinden ayrılması biçiminde gerçekleştiği bildirilmiştir (95).

Bu kromatografi bir katı sıvı adsorpsiyon kromatografisi olduğu belirtilmiştir. Bu yöntemdeki sabit olan fazın, çeşitli boyutlarda cam plakaların üstüne, çok ince tabaka biçiminde sıvanmış olan katı bir adsorban madde olduğu bilinmektedir. Adsorban madde seçiminde kolon kromatografisi yönteminde kullanılan silika jel, alümina ve selüloz gibi bütün katılar kullanılabilir. Bu yöntem hareketli fazın sabit fazın üzerinden ilerlemesi, aşağıdan yukarıya doğru olan bir sistemle gerçekleştiği bilinmektedir. Çözücünün kılcallık etkisiyle içine daldırılan ince plaka üzerinde yürüdüğü bildirilmiştir (90).

Bu sırada, plakanın alt kesimine damlalık yardımıyla damlatılmış karışımın da farklı hızlarda yukarıya sürüklendiği bilinmektedir. Böylece ayırımın gerçekleşmiş olduğu görülmektedir. Yürüme hızının maddenin, çözücünün ve katı olan fazın polaritesine bağlı olduğu bildirilmiştir (90).

#### **2.4.3. Uçucu Yağların Antimikrobiyal Özelliklerini Belirlemede Kullanılan Yöntemler**

Tıpta, bazı alternatif tedavilerde ve kozmetik sektöründe kullanımı yaygın olan uçucu yağların bitkilerden doğal bir şekilde elde edildiği bilinmektedir. Bu yollar, organik çözücüler yardımıyla bitkinin bazı yapılarının preslenmesi, su buhar distilasyonu ya da ekstraksiyonu yöntemiyle oluştuğu belirtilmiştir (100). Bilindiği gibi uçucu yağların farklı kokulara sahip olduğu bilinmektedir. Ayrıca uçuculuk özellikleri bilinmekte olup, uçuculuk, hidrofobiklik ve de solunum sistemi üzerinde etki gösteren yapılarının olduğu bilinmektedir. Biyolojik bakımdan aktif olabilecekleri belirtilmektedir. Antimikrobiyal olmaları en çok bilinen özelliği olup, bu özelliklerinin ortaya çıkarıldığı testler belli bir standardizasyona bağlı olmadığı ve uygun laboratuvarlarda yapılabileceği bildirilmiştir. Çoğunlukla kullanılan bu tekniklerin agar difüzyon veya broth-dilüsyon yöntemleri olduğu vurgulanmıştır (101, 102). Ayrıca, bu yağların inhibisyon zonlarının çapını belirlemek amacıyla son zamanlarda kullanılan bir diğer yöntemin ise disk difüzyonu metodu olduğu bilinmektedir (101).

Dilüsyon tekniklerinin, mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılığını test etmek amacıyla geliştirildiği belirtilmiştir. Ayrıca, bitkilerin ekstreleri ya da uçucu olan yağların antimikrobiyal olan özelliklerinin de belirlenmesinde kullanıldığı bildirilmiştir. Bu metot uygulanırken, ticari amaçla geliştirilmiş, seksen, doksanaltı veya daha fazla kuyucuk barındıran plakların kullanıldığı belirtilmiştir. Kuyucuk serilerinin mikroorganizma ve maddeyi etkileştirmek amacıyla kullanıldığı bilinmekte olup, bu amaçla dilüsyonlar hazırlanmakta ve belirli miktarlarda kültür ilave edilmektedir. İnkübasyonun ardından testi yapılan antimikrobiyal maddenin, mikroorganizma karşısında hangi konsantrasyon miktarında etkili olduğunu, üreme varlığı ya da yokluğuna bakarak değerlendirildiği bildirilmiştir. Bulanıklık tayini yapılarak üreme varlığı veya yokluğu belirlenip, üremenin gerçekleşmediği en düşük konsantrasyonda değer bakılarak, minimum inhibitör konsantrasyonu tayin edildiği (MIK) bildirilmiştir (45, 100, 101, 102, 103).

Antimikrobiyal testler için kullanılan diğer bir yöntemin agar difüzyonu metodu olduğu belirtilmiştir. Uçucu yağ testleri bu yöntemle oldukça kolay gerçekleşmekte olduğundan çok fazla tercih edildiği bilinmektedir. Kalitatif ya da yarı kantitatif bilgilerin bu yöntemle ortaya çıkarılabildiği bildirilmiştir. Agar difüzyonu tekniğinde, içerisinde testi yapılacak maddenin olduğu çukur sistemi yardımıyla, test organizması bulunan uygun bir besiyerinin kullanıldığı belirtilmiştir. Besi yerinin üzerine, belli çapta açılmış olan kuyulara eşit olarak önceden çözülmüş olan uçucu yağ karışımından eklendiği bildirilmiştir (101).

Maddenin yapısal özellikleri, difüze olma yüzdelerini ya da sürelerini etkileyebildiği bilinmekte olup, bu durumun deney sonuçlarını etkilediği belirtilmektedir. İnkübasyon süresinin sonunda, kullanılmış olan madde etkili ise, çukurların çevresinde belli biçimde üreme olmayan inhibisyon zonlarının oluştuğu gözlemlenmiştir. Oluşmuş bu zonların çaplarının ölçülüp kaydedildiği ve sonrasında değerlendirildiği belirtilmiştir. Kuyucuklara konulmuş maddenin artmış veya azalmış konsantrasyonlarıyla, aktivitenin sonucunda oluşmuş zon çaplarının doğru orantıyla artması veya azalması beklenmektedir (45, 100, 101, 102, 103).

#### 2.4.4. Uçucu Yağların Antibakteriyel ve Antifungal Etkileri

Son zamanlarda antibiyotiklere karşı oluşan dirençli suşların oluşması önemli bir problem haline gelmektedir. Doğal bitkilerin içeriklerinden elde edilen maddeleri kullanarak patojen özellikteki mikroorganizmalara karşı etkili olan bitki türleri ve bu bitki türlerin içerdikleri etken maddelerin tespit edilmesi dünyada üzerinde yoğun bir şekilde çalışılan bir alan haline gelmektedir (104, 105).

Uçucu yağların, farklı bileşikler içeren karışımlar oldukları bilindiği için biyolojik etki mekanizmalarında farklılıklar gösterdiği bilinmiş olup, etki derecelerinin içerdiği etken madde özelliğine bağlı değişmekte olduğu bildirilmiş olup, çoğu uçucu yağın farklı özellikte antimikrobiyal etkileri olduğu belirtilmiştir (105).

Uçucu yağların antimikrobiyal özellikleri üzerinde son zamanlarda çok sayıda araştırma yapıldığı bildirilmiştir (106).

Nostro ve arkadaşlarının 2000 yılında yaptıkları çalışmada değişik bitkilerin ekstraktlarının testte kullanılan Gram (+) ve Gram (-) bakteriler karşısında inhibitör etkisi gösterdiğini bildirmişlerdir (107). Disk difüzyonu metodunun kullanıldığı başka bir çalışmada, antimikrobiyal aktivite Gram (+) olan bakteri ve mayalara karşı Gram (-) olan suşlardan daha etkili olduğu bulunmuştur (108).

Sartoratto ve ark. 2004 yılında yaptıkları çalışmada sekiz tane farklı aromatik bitkiden aldıkları uçucu yağların on bir farklı mikroorganizmanın üstünde farklı derecelerde inhibitör etkisi gösterdikleri sonucunu bildirmişlerdir (109).

Başka bir çalışmada, Peninsula bölgesinden toplanmış olan *Tanacetum santolinoides* bitkisinin uçucu yağının, Gram (+) ve de Gram (-) bakteriler karşısında antibakteriyel bir aktivite gösterdiğini tespit etmişlerdir (110). Al-Howiriny, *Salvia lanigera* bitkisine ait uçucu yağı ekstrakte etmiş, ekstraksiyon sonucunun *Bacillus subtilis*, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Mycobacterium smegmatis*, *Candida vulgaris* ve *Candida albicans* mikroorganizmalarında oldukça iyi inhibitör etkisi gösterdiği sonucunu bildirmişlerdir. Ancak, *Escherichia coli* ve de *Pseudomonas aeruginosa* bakterilerinin bu yağa karşı direnç gösterdiğini belirtmişlerdir (82).

Antibakteriyel ve de antifungal özellikler gösterebilen uçucu yağların diğer başka bir dikkat çekici özelliği antiviral aktivitelerin olduğu yönündeki çalışmalardan kaynaklanmaktadır. Bammi ve arkadaşları, beş farklı uçucu yağ kullanarak yapmış oldukları çalışmalarında, bu yağların Epstein-Barr virüsüne (EBV) etkisi olduğunu rapor etmişlerdir (111).

#### **2.4.5. Uçucu Yağların Antimikrobiyal Etki Mekanizmaları**

Yapılan bir çalışmada, doğal bileşiklerin hücreler üzerinde doğrudan veya dolaylı yolla biyokimyasal süreçleri etkilemekte olduğunu ve ayrıca hücrelerin fizikokimyasal bütünlüğünü bozduğunu ortaya koymuştur. Hidrofobik yapı gösteren terpenlerin, hücre duvarıyla etkileşerek, duvarın bütünlüğüne hasar verdiğini bildirmişlerdir. Terpenlerin hidrofobik özelliği hücre duvarındaki lipitlerle interaksyonu lipidlerin bir arada toplanmasınave zarın geçirgenliğinin artmasına neden olduğu belirtilmiştir. Bu fizikokimyasal yapının bozulmuş olması, hücrelerde proton hareketliliğine ve elektron akışlarına, dolayısıyla taşınımında aksaklıklara ve hücrenin içeriğinin koagülasyonlarına sebep olacağı bildirilmiştir. Herhangi doğal bir bileşenin hedefindeki bölgeyi etkilemesi sonucu oluşan zincirleme reaksiyonlar neticesinde hücrenin farklı bölgesinde buna benzer hücre tahribatlarına sebep olabileceği bildirilmiştir. Ayrıca hücrenin duvarında bulunan proteinlerin de etkilendikleri belirtilmiştir (112).

Gram pozitif ve negatif hücre duvarlarının yapılarının elektron mikroskobu altında farklı bir görünüşe sahip olduğu bilinmektedir. Gram negatif bakteri hücre duvarının tabakaları çok ve yapıları karmaşık gözlenirken, Gram pozitif bakterilerin duvarları tek tipte molekülden oluştuğu bildirilmiştir. Bakterilerin hücre duvarlarının ana yapılarını oluşturan yapısının peptidoglikan olduğu bilinmektedir. Gram negatif olan bakterilerin hücre duvarlarının %10'unu oluşturduğu bilinirken, Gram pozitif hücre duvarlarının %90'ını oluşturduğu belirtilmiştir. Polisakkarit yapısı gösteren peptidoglikanın N-asetil glukozaminden ve N-asetilmuramikasitden ve de az miktarda özgül aminoasitten oluştuğu bildirilmiştir. Gram pozitiflerde peptidoglikan olan yapıyla beraber, teikoik asitin ve lipoteikoik asitlerin bulunduğu belirtilmiştir. Negatif yük taşıyan teikoik asit hücre yüzeyinde negatif elektrik yükü sorumlusu olduğu bilinmektedir (113).

Gram negatif bakterilerin, Gram pozitif olanlardan farkı peptidoglikanın haricinde ikincil olarak bir dış membran bulduklarını belirtmiştir. Dıştaki bu zar çift kat lipidlerden oluştuğu bilinmektedir. Fosfolipid, polisakkarit ve de protein kompleksinin oluşturduğu yapının (LPS) lipopolisakkarit yapıda olduğu bildirilmiştir. Gram negatif hücrenin duvarında olan yoğunluklu lipit tabakasına rağmen, porinler denilen, küçük ve de hidrofilik bileşiklerin geçişine müsaade eden yapılar bulunduğu belirtilmiştir. Bununla beraber periplazmik aralıkta bulunan birçok proteinin, madde parçalanması, alımı ve taşınmasından sorumlu olduğu bildirilmiştir (114). Lipopolisakkarit tabakasının, bakterinin hidrofobisitesini arttıran, ozmotik basınca karşı daha dayanıklı olmasını sağlayan ve bakterilerin patojenik etkisine neden olan bir tabaka olduğu belirtilmiştir (115). Lipopolisakkarit, aşırı hidrofobik moleküllerin hücreye girişini belirgin oranda azaltırken, porin kanal proteinlerindeki değişiklikler hidrofilik moleküllerin girişinde bir bariyer oluşturmaktadır. Son zamanlarda, doğal direnç için etkili bir mekanizmanın da stoplazmik membranda yerleşen aktif pompa proteinler olduğu bildirilmiş ve bunların Gram pozitif bakterilerde oldukça yaygın olduğu bildirilmiştir (116).

Bitkilerin çok miktarda aromatik bileşik üretme özelliğine sahip olduğu bilinmektedir. Bu bileşiklerin genellikle fenolik ve onların oksijenlere bağımlı türevlerinden oluştuğu belirtilmektedir. İkincil metabolitler şeklinde üretilmiş olan bu bileşiklerden şimdiye dek sadece 12.000 tanesi izole edilmiş olup, bu sayının bütün aromatik olan bileşiklerin yalnız %10'unu oluşturduğu bildirilmiştir. Bunların çoğunluğunun bitkilerin savunma sistemi için gerekliliği bilinmekle beraber, pigment ve koku oluşumu için rolü olan kinonların, taninlerin ve de terpenlerin antimikrobiyal araştırmalar için kullanıldığı belirtilmiştir (45, 112). Yıllardan beri, antienfektif amaçlı kullanılan çok sayıda bitki droglarının olduğu bilinmektedir. *Cephaelis ipecacuanha rich.*'in toprak kısmından izole edilebilen izokinolin alkaloid emetin, *Escherichia histolytica* enfeksiyonu ile yayılmış apselerin tedavisi için kullanıldığı ve de ameobesidal ilaç olduğu bilinmektedir (117). Sıklıkla distilasyonla elde edilmiş aromatik yapılarıdaki bu bileşenlerin kompleks yapı içermekte olduğu bilinmektedir. Bu kompleks yapılar, terpenler benzeri uçucu moleküllerden, fenol türevi bileşiklerinden, terpenoidlerden ve alifatik yapısındaki maddelerden oluştuğu bildirilmiştir. Uçucu yağların içerdiği çok sayıda bileşenden dolayı, bir bölgeyi direk olarak hedef almadıkları bildirilmiştir. Uçucu yağlar sitoplazma koagülasyonuna sebep olarak, lipit

ve protein hasarı oluşturup, sonunda hücre duvarı ve membrandaki bu hasarın, makromoleküllerin akımına etki ettiği ve lizize neden olduğu belirtilmiştir. *Saccharomyces cerevisiae* mayası ile yapılan çalışmalarda, uçucu yağ sitotoksitesinin, kimyasal bileşenlerine bağlı olduğunun yanında, koloni oluşturma kabiliyeti ve mikroorganizmaların büyüme fazıyla da ilişkisi olduğunu göstermiştir. *S. cerevisiae*'ın büyüme fazında *Coriandrum sativum* (kişniş), *Origanum compactum* (kekik), *Helichrysum italicum* (ölmez altın otu), *Artemisia herba-alba* (pelin otu) ve *Cinnamomum camphora* (kafur ağacı) uçucu yağlarının öldürücü etkilerinin yüzde elli olduğu bildirilmiştir. Sitotoksik bileşenler hücre duvarına büyüme fazında çok daha verimle nüfuz etmesi sebebiyle mikroorganizmaların uçucu yağlara karşı hassasiyetinin daha fazla görüldüğü belirtilmiştir. Genellikle, bu yağların sitotoksitesinin yapısındaki aldehidler, alkoller ve fenollerden kaynaklandığı belirtilmiştir (118).

Uçucu yağların bazı antimikrobiyal özellikleri konfigürasyonlarına, yağın konsantrasyonunu ve bileşenlerine ve bu bileşenlerin yapı özelliklerine, yan gruplarına ve de bu bileşenlerin birbiriyle interaksiyonlarına göre değiştiği bilinmektedir. Fenolik olarak tanınan öjenol, thymol ve carvacrol ve thymol bileşenlerinin antimikrobiyal özellikleri bakımından çok yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu üyelerin hem bakteriyosidal hem bakteriyostatik özellik gösteren ajanlar olduğu belirtilmektedir. Bu bileşiklerin belirli bir dereceye kadar sudaki çözünmüş hallerinin güçlü biçimde aktif olduğu bildirilmiştir (120).

Yapılan bir çalışmada, fenol yapısındaki karvakrol, hidroksil yan gruplu olan formu ve de metil esteri olan yan gruplu formu aktivitesi yönünden karşılaştırıldığı bildirilmiştir. Hidroksil grupların, farklı bileşiklerde farklı bir antimikrobiyal aktivite oluşturduğu belirtilmiştir. Fenol yapısındaki bileşiklerin asetat olan yan grupları antimikrobiyal aktiviteyi oldukça arttırdığı belirlenmiştir. Alkollerin bakteriyostatik olan etkilerinden ziyade bakteriyosidal etkileri olduğunu belirtmişler ve vejetatif özellikli bakterilerde proteinlerinde denatürasyonuna sebep olduğunu bildirmişlerdir. Formaldehit ve glutaraldehid benzeri aldehitler bakterilerin elektronegatifliği arttırdığı için, antimikrobiyal etki oluşturduğu bildirilmiştir. Terpenlerin karbonillenmesi sebebiyle bakteriyostatik ve de fungustatik etkinin arttığını belirtmişlerdir. Bununla beraber, stereokimyasal yapının da biyoaktivite üzerinde etkili olduğunu savunmuşlardır (100).

Lauraceae familyasından bazı bitki çeşitleri ile yapılan bir çalışmada antifungal ajanların araştırıldığı bildirilmiştir. Yapılan bir araştırmada, etkilerine göre uçucu yağların sırası, tarçın (*Cinnamomum ceylanicum*), gül ağacı yağı (*Aniba rosaeodora*), defne ağacı yağı (*Sassafras albidum*) ve Akdeniz defnesi yağı (*Laurus nobilis*) olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, *Cinnamomum ceylanicum* uçucu yağının yüksek aktivitesinden bahsedilmiş olup, bunun sebebinin içeriğindeki yüksek miktarda trans-sinmaldehitten kaynaklandığını, sahip olduğu antifungal etkinin de içindeki oksijenlenmiş bileşiklerden olduğu bildirilmiştir (119).

İlaçlara karşı yüksek direnci ile bilinen *Enterococcus*, *Staphylococcus* ve *Pseudomonas* bakterilerine, *Ocimum basilicum* (fesleğen) uçucu yağının etkili olduğu sonucuna varmışlardır (120).

Bazı uçucu yağlar, funguslarda düşük konsantrasyonlarda olmasına rağmen, bakterilere kıyasla daha etkili olduğu bildirilmiştir. Örneğin, farnesene,  $\alpha$ -bisabolol, chamazulene gibi seskiterpenik bileşenler olarak zengin *Matricaria recutita* L. (papatya) uçucu yağı 3 gl<sup>-1</sup> konsantrasyonda *Aspergillus* ve *Fusarium*'un büyümesini %91 gibi büyük bir oranda inhibe ederken, diğer taraftan *Helicobacter pylori*'yi ancak 125 gl<sup>-1</sup> konsantrasyonda, %90 oranında inhibe ettiğini ortaya koymuşlardır (121).

*Capsicum* (kırmızı biber) cinsi bitkilerin sıklıkla ana maddesi olan kapsaisinin, *Bacillus subtilis* ve de *Saccharomyces cerevisia* mikroorganizmalarına yüksek antimikrobiyal etki gösterdiği belirtilmiştir (122).

Bazı yağların ana bileşenlerinin temeli olan karvakrol, timol, sinamik asit, ojenol ve diasetil bileşiklerinin nisinle beraber etkileşimleri araştırılmış olup, nisinin, *Lactococcus lactis* bakterisi tarafından üretilmiş bir bakteriosin olduğunu ve gıda endüstrisi kullanımında antimikrobiyal özellik gösteren bir ajan olduğunu bildirmişlerdir. Nisin Gram pozitif bakterinin spor oluşumunu engellemiş, fakat Gram negatiflerde nisinin herhangi bir reaksiyon oluşturmadığı saptanmıştır (123).

Nisinin pozitif bakterilerde reaksiyon oluşturmaması sebebinin, bu bakterilerin dış membran yüzeyinin hidrofobik bileşiklere ve büyük partiküllere karşı oluşturduğu güçlü bariyer olduğu bildirilmiştir. Nisinin, *Escherichia coli* ve *Salmonella typhimurium*



gibi negatif bakterilere etki göstermediği bildirilmiştir. Bu mikroorganizmaların üzerinde hücre membranını parçalayıcı özellikleriyle bilinen karvakrol ve timolün etkilerini değiştirmedeği bildirilmiştir. Fakat nisin ve diasetil kombinasyonunun sonucunda *Salmonella typhimurium*'un diasetil aktivitesini etkilediği bildirilmiştir. Nisinin hücre duvarına nüfuz etmemiş olduğu, yalnızca antagonist etki oluşturduğu bildirilmiştir (123).

## 2.5. *Salvia Officinalis* (Tıbbi Adaçayı, Diş Otu, Acı Elma)



**Resim 2.1.** Adaçayı, *Salvia Officinalis*

Drog olarak *Salvia officinalis*'in yaprakları kullanılmakta olup, yapraklarının en önem teşkil eden maddedi olan uçucu yağı *Salviae oleum* olarak bildirilmiştir (125).

Lamiaceae familyasından önemli bir alt cins olan *Salvia lamiaecae*, Türkiye'de adaçayı bilinmekte, ayrıca 89 türle temsil edildiği belirtilmektedir. Bu türlerden 45 tanesinin endemik olduğu bildirilmiştir. *Salvia* türlerinin yabani cinsleri Orta Avrupa ve Batı Balkanlarda bulunmakta olup, Türkiye kültürü yapılabilen bir bitki olduğu bildirilmiştir (124).

*Salvia officinalis*'in Akdeniz bölgesinde yetiştirildiği bilinmekte olup, bu bitkinin drog veren bitki olduğu belirtilmiştir. Otsu görünömlü ve yarı çalımsı ya da çok yıllık çalımsı olabilen, seyrek olarak da iki veya tek yıllık, çok kuvvetli kokusu olan aromatik bitki cinsi olduğu bildirilmiştir (125).

*Salvia officinalis* çeşitlerinin güzel renklerinin ve hoş kokusunun olması çok fazla tercih edilmesinde etkili olduğu belirtilmiştir. Bu bitkinin kurak alanlarda, taşlı bölgelerde yetiştiği bildirilirken, ayrıca kireçtaşı alanlarında ve toprağın az olduğu kayalıklarda bulunduğu da bildirilmiştir. Güneşi çok seven bu bitki, ayrıca iyi drene olabilen kumlu toprakları da kendine seçtiği bilinmektedir. *Salvia officinalis*'in sıcak seven bir bitki olduğu, az yağış alan ve rüzgarın hakim olmadığı ılıman iklimlerde de kolayca yetiştiği belirtilmiştir. Alüvyonlu topraklarda da yetişebilen *Salvia officinalis*'in çiçeklerinin daha az olduğu ve yağ veriminin daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (126).

Bu bitkinin kullanılan kısımları yaprakları ve yapraklarından elde edilmiş uçucu yağ ve de çiçekleri olduğu bilinmektedir. *Salvia officinalis*'in verimi, bulunduğu iklimin koşullarına, toprağın bileşimine, göre değiştiği bilinirken bitki kuruluk derecesi ve odunsu kısımlarının yaprak ve çiçekli uçlarının oranına bağlı olarak da değişebildiği belirtilmiştir. Uçucu yağ miktarının en yüksek verimlendiği vaktin çiçeklenme evresi başları olduğu bilinmekte olup, tohum aşamasına dek bu miktar azalarak devam etmektedir. Tohum aşamasında bitkiden alınan yağ miktarı, %0,12-0,15 civarında olduğu bildirilmiştir (126).

*Salvia officinalis*, ilaç bitkisi olarak kullanılan bitkilerin arasında en uzun tarihe sahip olan bitkilerden birisi oldu belirtilmiştir. *Salvia officinalis*'in yaklaşık 900 türü olduğu ve bu bitkinin özellikle kozmetik ve parfümeride, ayrıca ilaç endüstrisi alanında kullanıldığı bildirilmiştir. Bitki çayı ve yiyeceklerde kullanımının da oldukça fazla olduğu belirtilmiştir (127).

*S. officinalis*'in gaz söktürücü, yatıştırıcı, öksürük kesici, ter önleyici, kuvvet verici ve antiseptik özelliklerinin olduğu bilinmektedir (128).

*Salvia officinalis* içerdiği fenolik antioksidan sayesinde, güçlü bir antioksidan aktivitesine sahip olduğu bildirilmiştir. Ayrıca *Salvia officinalis*, esansiyel yağ ve antioksidan bileşenleri açısından da ekonomik olarak araştırmalara konu olduğu belirtilmiştir. Yiyeceklerin raf ömrünü uzatmak ve korumak amaçlı, popüler olan biberiye antioksidanına alternatif olarak *Salvia officinalis* antioksidanları kullanıldığı bilinmektedir. Adaçayının antioksidan özelliği içerisindeki fenol bileşiklerinin

sayesinde olup, bu fenollerin karnosol, rosmarinik asit ve karsonik asit olduğu bilinmektedir. *Salvia officinalis* ekstraktının flavonoid ve bazı fenolik bileşenleri içerdiği bilinmekte olup, anioksidan etkisine katkıda bulunduğu da belirtilmiştir. Ticari kalitesinden bahsederken içerdiği fenolik bileşlere bağlı olduğu bildirilmiştir (129).

Ülkemizde adaçayı olarak bilinen *Salvia* cinsinin dışında, Lamiaceae familyasının *Sideritis* ve *Stachys* alt türlerinin de kullanıldığı bildirilmiştir. Birbirlerine çok benzemeleri sebebiyle, farklı bölgelerde halkın bu cinslere ait türlerine dağçayı veya adaçayı dendiği bildirilmiştir (130).

**Genel Özellikler:** Mavi mor çiçeklere sahip olan adaçayı bitkisinin yüksekliği ortalama 50-100 cm olmaktadır. Dik bir biçimde gövdeden yükselmiş ya da toprakta yatık bulunan, çok yıllık, basit yapraklı ve çalıya benzer bir bitki olduğu bildirilmiştir. Tüysüz olduğu bilinen bu bitkinin, bahçelerde süs amaçlı kullanıldığı belirtilmiştir. Gövdesindeki yapraklar benzer fakat daha küçük ve sapları kısa olmaktadır. Kısa saplı floral yapraklarının en alttaki çiftinin diğer lerinden daha büyük olduğu gözlemlenmiş olup, çoğunlukla gövde yapraklarını andırıldığı bilinmektedir. Ülkemizde yabancı adaçayı bulunmamasına rağmen, Orta Avrupa ve de Batı Balkanlarda bulunduğu bilinmektedir. Bu familyaya özel özelliklerin başında, çiçeklerinin çift dudaklı diye tanımlanan bilabiata olması ve gövdesinin 4 köşesi olması bildirilmiştir (131).

Bitkinin hermafrodit olan çiçekleri her düğümde vertisillastrum (iki taraflı) şeklinde olduğu bilinmektedir. Çiçekleri simetrik olup, 5 lobdan oluşmuş kanallar (kaliks) bulunmakta olup, taç kısmının ise bilabiata halinde olduğu bilinmektedir. Ovaryum 2 adet tohum taşıyan yapraklardan (karpel) meydana gelmiş olup, 4 gözlü olduğu bildirilmiştir. Meyvenin 4 nukstan oluştuğu bilinmekte olup, şizokarp olduğu belirtilmektedir. Labiatae tipindeki salgı tüyleri ise başları 8 hücreli olup, saplarının tek hücreli olduğu bilinmektedir. Bunun familya açısından karakteristik bir özellik olduğu ileri sürülmektedir (124).

*Salvia officinalis*'e diş otu ya da meryemiye de denilmektedir. Bu bitkilerin tek veya çok yıllık otlardan oluştuğu veya çalı yapısında olduğu bildirilmiş olup, basit veya parçalı olduğu ileri sürülmektedir (132). Çiçeklenme zamanının haziran ayı olduğu

bilinmektedir (124). Yetiştirilme ortamlarının, dağların yamaçları, bataklık, ıslak yamaçlar, göl kıyıları, ormanlık alanlardaki kayalık bölgeler olduğu belirtilmiştir (124).

Dış görünüş bakımından 3-8 cm boyunda, 1-4 cm genişliğinde, kenarları kısımları hafifce dişli, iki yüzden çok sık tüyleri olan gümüş benzeri renkli, basit yapraklara sahip olduğu bilinmektedir (124).

*Salviae officinalis folium*'un adaçayının gölgede kurutulmuş yaprakları olduğu bilinmekle beraber, çiçek açtığı zaman toplandığı belirtilmiştir. İlk çağdan bugüne dek *Salvia officinalis* yaprakları tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Ortaçağda, her dert için deva olarak kullanıldığı bildirilmiştir (132).

## 2.6. *Cinnamomum Ceylanicum* (Tarçın)



**Resim 2.2.** Tarçın, *Cinnamomum ceylanicum*

Lauraceae familyasına ait olduğu bilinen halk arasında da tarçın olarak bilinen *Cinnamomum ceylanicum*'un kullanılan kısımları kurutulmuş gövdesi ve dal kabukları ile yağrak ve kabuğun uçucu yağları olarak bildirilmiştir (133).

Loğusa, şerbet kokusu gibi isimlerle halk arasında bilinmekle beraber Lauraceae olarak bilinen defnegiller familyasına ait olduğu belirtilmiştir. Yapraklarını dökmeyen kokusu olan bu ağaç türü ağaç türü Türkiye'de yetişmemekle beraber vatanının, Güney ve Güneydoğu Asya olduğu bilinmektedir. Çin Tarçın'ı denilen *Cortex Cinnamomum cassiae* ve de Seylan Tarçın'ı olarak bilinen *Cinnamomum verum* olmak üzere iki cinsten tarçın kabuğu bulunduğu belirtilmiştir. Her iki cinsin birleşiminde tanen ve de % 1-2 arası oranda uçucu yağ barındırdığı bilinmektedir. Bu bitkilerin özellikle Seylan, Japonya, Sumatra ve Güney Amerika gibi bölgelerde yetiştirildiği belirtilmiştir.

*Cinnamomum ceylanicum*' un, antiseptik, gaz söktürücü ve kabızlık önleyici özellikleri bulunduğu bilinmektedir. Ayrıca koku verici olan bu bitki, baharat olarak da kullanılmaktadır. Birleşiminde, cinnamik aldehit ve öjenol içerdiği bildirilmiştir. Sağlık sektöründe uzun yıllardır kullanıldığı bilinmekte olup, *Cinnamomum ceylanicum* kabuğunu Türk Kodeksinde kayıtlı bulunmakta olup, tarçın şurubu (*Sirupus cinnamomi*) olarak formülasyonu da bulunduğu belirtilmiştir (133).

Bitki tropikal iklimin hakim olduğu Güney Hindistan'dan ve Sri Lanka'dan yayılmakla beraber deniz seviyesinden başlayarak 900 m yukarı doğru doğal bir yayılım göstermektedir. Zamanla birlikte Hint Okyanusu adalarında ve Güneydoğu Asya'nın bazı bölgeleri boyunca yayıldığı bildirilmiştir. Son zamanlarda Afrika'nın bazı yerlerinde, Güney Amerika, Endonezya, Sri Lanka'da, Hindistan kıyılarında, Madagaskar, Malezya, Küçük ve Büyük Antiller ve Seyşel adaları bölgesinde de yaygın kültürleri yapılmaktadır (134).

*Cinnamomum ceylanicum* bitkisi glikojen sentezi aktivitesini artırarak, insülin reseptörlerini aktifleştirdiği bilinmektedir. Tip I diyabette etkili olmadığı bilinmektedir (135). Etkili bileşeni %1-2 oranda uçucu yağ olup, kumarin başta olmak üzere, müsilaj, zambak, prosiyanidin tipi polimerler ve şeker olduğu bildirilmiştir (136).

Aromatik kokusu olan *Cinnamomum ceylanicum* kabuğuna ait bilgiler genellikle Mezopotamya, eski Hint, Roma, Çin, Latin ve Yunan kaynaklı yazıtlarda rastlandığı bilinmektedir. Bu kabukların Çin'de bulunduğu bildirilmiş olup, Çin Tarçınının M.Ö. 2700'den beridir kullanılmakta olduğu belirtilmiştir. Ayrıca 13. yüzyıl öncesine kadar Seylan bölgesinde *Cinnamomum ceylanicum* yetiştiğine ait bulguya rastlanmadığı bildirilmiştir. Hollandalıların 1770'de Seylan'ı işgaliyle, *Cinnamomum ceylanicum* kültürünün yapılmasına başlandığı bildirilmiştir.

Dioscoridese bütün *Cinnamomum ceylanicum* türlerinin sakinleştirici özelliği olduğunu ayrıca adet geciktirici ve de böcek sokmalarında da etkili olabileceği görüşünü bildirmiştir. Bununla beraber diüretik olduğunu, lentigo denilen kahverengi lekelere karşı ve de güneş yanığına etkili bir bitki olduğunu belirtmiştir. Ayrıca öksürük için kullanıldığı da bilinmektedir (137).

İbn-i Sina'nın el-Kanun fit-Tıbb eserinde *Cinnamomum ceylanicum*'un tüm hastalıklara iyi gelen ilaçlar arasına aldığı bildirilmiştir. Başta yara iyileştirici özelliği ile bilinen bitkinin ödem giderici, nezle iyileştirici, katarak ve göz hastalıkları karşısında tedavi edici özellikleri bulunduğu belirtilmiştir (137).

Şerafettin Sabuncuoğlu'nun Mücerreb-name eserinde, *Cinnamomum ceylanicum*'un ishale, öksürüğe karşı iyileştirici ve de zihin açıcı özelliğinden bahsedildiği bildirilmiştir (138).

*Cinnamon* kabuğunda uçucu yağda bulunan cinnamaldehitin antibakteriyel ve fungustatik olduğundan ve motilite artırıcı özelliklerinden bahsedilmiştir. Hayvan deneylerinde yapılan çalışmalarda, östrojeni artırıcı etkinin olduğu saptanmasına rağmen, sorumlu bileşenlerin henüz tespit edilmediği bildirilmiştir. *Cinnamon*'un mide ve barsaktaki salgıyı arttırdığı bilinmekte olup, içeriğindeki cinzeylanin ve cinzeylanolün diterpenlerin insektisit (böcek öldürücü) etkisi olduğu bilinmektedir. İştah kaybının olduğu durumlarda ve dispeptik şikayetler bulunduğu kullanılması önerilmiştir (133).

*Cinnamon* kabuklarından çıkan duman solunduğu takdirde psikoaktif etki (sinir sistemi etkisi) gösterebileceği de bildirilmiştir. Ayrıca 1950-1970 yılları arasında Amerika'da hippilerinin sıklıkla kullanmakta olduğu halüsinojenik etki gösteren maddelerden olduğu bildirilmiştir (133).

Bazı çalışmalarda *Cinnamon*'un yüksek düzeyde antioksidan etkisi olduğu belirtilmiştir. Birbirinden farklı olan *in-vitro* modellerde *Cinnamon*'un kabuk ekstresinde etkili biçimde serbest radikalleri süpürücü etkisi olduğunu ve doz miktarına bağlı olarak süperoksit radikalleri inhibasyona uğrattığı bildirilmiştir (139). Dokuz farklı baharatın antioksidan etkisinarıştırıldığı bir başka çalışmada bu bitkinin karanfilden sonra gelen en fazla nitrik oksit süpürücü etkiye olduğunu bildirmişler ve dolayısıyla *in-vivo* çalışmada da NO aracılı sitotoksitite seviyesini düşürücü bir etki gösterdiği bildirilmiştir (140).

Tip II diyabet hastalarında günde 1, 3 ya da 6 g olmak üzere *Cinnamomum ceylanicum* içeren besin alımlarında, kan şekerinin düştüğü, trigliseritin ve total

kolesterolün seviyesinin de azaldığını rapor bildirmişlerdir. Bazı çalışmalarda ise kardiyovasküler hastalıkların sebep olduğu risklerin azaldığını bildiren raporlar sunmuşlardır (134, 141). Başka bir çalışmada, günlük 3 g olacak şekilde ayarlanmış Cinnamon sıvısı ekstresinin tip II diyabet hastalarında plazmada glukoz, serum lipidleri ve HbA1C lipidleri üzerine etkisi araştırılmış ve Cinnamon'un açlıkta plazma glukoz seviyesinde ciddi bir düşüşe neden olduğunu bildirmişler, bunun yanında HbA1C ve de lipid seviyesinde anlamlı bir farka rastlanmadığını kaydetmişlerdir. Deneme gruplarına yan etkisinin bulunmadığı gözlenmiştir (142).

Yapılan çalışmalardan elde edilmiş sonuçlar ışığında, hipoglisemik etki görülebilmesi amacıyla günlük minimum 1 g toz *Cinnamomum ceylanicum* kullanılması önerilmiştir. Kan glikoz seviye tespitine bağlı doz günlük 6 grama kadar çıkarılarak, ya direkt yiyeceklere serpmeye yoluyla ya da kapsül formu halinde kullanılabilirdiği bildirilmiştir. Fakat günlük dozun 6 gramı geçmemesi gerektiği bildirilmiştir (142).

*Cinnamomum ceylanicum* bitkisi kullanılırken, kabuktaki uçucu yağa alerjisi olan bireylerin dikkatli kullanması gerektiği bildirilmiştir. Peru balzamu alerjisine sahip kişilerde, mide - bağırsak ülserli hastalarda, nedeni açıklanamayan ateşlenmelerde, hamilelikte ve emzirme dönemlerinde kullanılmaması gerektiği bildirilmiştir. İçinde mevcut olan uçucu yağda emenagog etki (adet söktürücü) saptandığı bildirilmiştir. Yüksek doz alınması, vazomotor merkezinin uyarılması neticesinde taşikardi ile beraber intestinal peristaltizm görüldüğü, solunumda ve terlemede artışa sebep olduğu bilinmektedir. Sonrasında uyku hali gelişmekte olup, depresyonla beraber görülen sedasyon durumunun gelişebileceği bildirilmiştir. Bununla beraber üriner ve gastrointestinal sistemler üstünde irrite edici etkilerinin meydana gelebileceği belirtilmiştir (134).

## 2.7. Ağız Mikroorganizmalarına Karşı Kullanılan Diğer Bitkiler ve Uçucu Yağları

### Kekik (*Thymus vulgaris*)



**Resim 2.3.** Kekik, *Thymus vulgaris*

Kekik bitkisinin çimenlik tarlaların ve ormanların kıyılarında, çayırlarda karıncaların yuvalarının üzerinde yer aldığı belirtilmiştir. Güneşi ve sıcaklığı çok seven bu bitkinin kendine has hoş bir kokusu olduğu bilinmektedir. Ülkemizde bulunan kekiğin Origanum türlerinden elde edildiği ve droğunun satışının yapıldığı bilinmektedir. Eterli uçucu yağının içinde , %50 civarında thymol, borneol, carvacrol, tanen, pimen ve flavonlar olduğu belirtilmiştir (124). Kekiğin baharat olarak kullanıldığı bilinmekte olup, yemeklerin tadını güzelleştirdiği ve sindirimi kolaylaştırdığı bildirilmiştir. Sayısız kullanım çeşidi olan bu şifalı bitkinin özellikle dezenfektan olarak ve antiseptik madde olarak kullanıldığı belirtilmiştir. Kekik uçucu yağlarının antimikrobiyal aktivitesinin üzerinde yapılmış olan bir çalışmada, *Thymus vulgaris* uçucu yağının *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Eshrerichia Coli* üstünde antimikrobiyal aktivitesi gözlenirken, *Pseudomonas aeruginosa* bakterisine etkisi olmadığı bildirilmiştir (117).



## Nane (*Mentha piperita* L.)



**Resim 2.4.** Nane, *Mentha piperita* L.

*Mentha piperita*'nın Akdeniz ikliminde yetiştirildiği bilinmekte olup, ülkemizde her bölgede yetişebilen bir bitki olduğu bildirilmiştir. Kültürü yapılabilen bir bitki olup, ticari önemi vurgulanmıştır. Lamiaceae familyasından olduğu bilinen bu aromatik bitkinin yapraklarının Almanya'nın en önemli bitkisi olduğu belirtilmiştir. Uçucu yağları değer bakımından çok kıymetli yağlar arasında bilinmektedir. Yağında, tokoferol, kolin, karotenoit, flavonoit, asit, betain, azulen, tanen, triterpen içerdiği bildirilmiştir. *Mentha piperita*'nın uç kısmında olan yapraklarının uçucu yağ açısından oldukça zengin olduğu belirtilmiştir. Tıbbi açıdan sayısız yararları bilinmekte olan bu bitkinin, ilaç, kozmetik ve gıda sanayisinde kullanım yelpazesinin geniş olduğu bilinmektedir (113). *Mentha piperita*'nın antimikrobiyal etkisini araştırmak için yapılan bir çalışmada uçucu yağının en fazla *S. enteritidis*'e, daha sonra ise *S. aureus* ve de *L. monocytogenes*'e etkili olduğu, *E. coli* suşuna karşı ise daha az antimikrobiyal etki gösterdiği bildirilmiştir (128). Tıbbi nane yaprağının ve yağının ulusal formülerinde kayıtlı olduğunu ve özellikle topikal kullanılan analjeziklerde tahrişi önlediği, ağız gargaralarında ve diş macunlarında tat verici olarak ve de antiseptik amaçlı kullanıldığı belirtilmiştir (125).

### **Karanfil (*Caryophyllus aromaticum*)**



**Resim 2.5.** Karanfil, *Caryophyllus aromaticum*

Karanfilin çok eski zamanlardan beri kullanıldığı bilinmekte olup, 17. yüzyılda İngiltere’de karanfilin pahalı olması sebebiyle altın ile eşdeğer olarak görülmüştür. Amsterdam ve Rotterdam’da pazarlarda popüler olduğu bilinmektedir. Karanfil ağacı olarak bilinen *Eugenia caryophyllata*’nın öjenol adı verilen uçucu yağ esansının diş ve diş eti problemlerinde analjezik olarak kullanıldığı belirtilmiştir. Antimikrobiyal etkisi de yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır. Özellikle *Esherichia coli*, *Lactobacillus curvatus*, *Cornobacretium piscicola*, *Pseudomanaz florescene* üzerinde antimikrobiyal etkisi bildirilmiştir (111).

### **Hatmi kökü (*Althaeae radix*)**



**Resim 2.6.** Hatmi kökü, *Althaeae radix*

*Althaeae radix* Avrupa ve de Batı Asya'nın sulak alanlarında yetişen ve A.B.D.'nin bataklıklarında sıkça rastlanan bir bitki olduğu belirtilmiştir. Avrupa'dan başlayıp, Rusya'ya kadar tarımının yapılabildiği çok yıllık bir bitki olup, eski Arap hekimlerinin hatmi yapraklardan hazırladıkları lapayı enflamasyonların tedavisinde iyileştirmek amaçlı kullanıldığı belirtilmiştir. Hatmi yaprağının müsilaj polisakkaritleri, flavonoitler fenolik asitler, tanenler ve uçucu yağlardan oluştuğubilinmektedir içerir. Lokal iritasyonları iyileştirdiği bildirilmiştir. Ağız yıkama suyu ya da gargara halinde kullanıldığı ağız ve yutak yangılarında etkili olduğu belirtilmiştir (112).

### **Sinirli ot (*Plantaginis lanceolatae herba*)**



**Resim 2.7.** Sinirli Ot, *Plantaginis lanceolatae herba*

Avrupa ve Asya'da yaygın bir şekilde yetişen çok yıllık bir bitki olduğu belirtilmiştir. Preparatları, çay ve haricen kullanılabilen halinde Alman Standart Ruhsatı'na kayıtlı olduğu bildirilmiştir. Haricen kullanımı gargara ve yıkama suyu gibi oral preparatlar halinde olduğu bilinmektedir. Antibakteriyel aktivitesi rapor edilmiş olan bu bitkinin bakteriyostatik ve bakterisid etkisinin içerdiği aukubigenden kaynaklandığı belirtilmiştir. *In-vitro* yapılan çalışmalarda bu etkinin soğuk suda olduğunu, sıcak suyla hazırlanan ekstrelerde görülmediği bildirilmiştir. Literatür taramalarında çok az araştırmaya rastlanmıştır (125).

### Isırgan otu yaprağı (*Urticae folium*)



**Resim 2.8.** Isırgan otu yaprağı, *Urticae folium*

Isırganın çok yıllık bitki olduğu ve yerkürenin iki yarısında da ılıman iklim bölgelerinde doğal olarak bulunduğu bilinmektedir. Romalı bilimci Pliny'nin bu bitkinin hemostatik özelliklerinden söz ettiği bildirilmiştir. Ağız içi yaralarda, uçuk tedavisinde taze bitki suyunun gargara formunda kullanımının olduğu bildirilmiştir (22).

### Biberiye yaprağı (*Rosmarini folium*)



**Resim 2.9.** Biberiye yaprağı, *Rosmarini folium*

Biberiyenin kışın yapraklarını dökmeyen, çalı tipinde bir ağaç olduğu bilinmektedir. Akdeniz havzası bölgesinde ve Portekiz'de doğal olarak yetiştiği bildirilmiştir. Biberiye yaprağının özellikle modern tıpta sıklıkla önerilmesi ve geleneksel tıpta uzun yıllardır kullanılmasının, yapılan *in-vivo* ve de *in-vitro* hayvan deneylerine, ayrıca yayınlanmış fitokimyasal çalışmalara dayandığı bildirilmiştir. Avrupa Farmakopesi'nde yaprağı ve uçucu yağı kayıtlı olduğu belirtilmiştir. Antibakteriyal etkisi yapılan çalışmalarda kanıtlanmış olup, ağız içinde kullanımıyla

ilgili daha fazla çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (128).

### **Sarımsak (*Allii sativa bulbos*)**



**Resim 2.10.** Sarımsak, *Allii sativa bulbos*

Sarımsak allisin ve türevleri ile kükürt taşıyan uçucu yağı içerdiği bilinmektedir. Sarımsağın çok sayıda içeriği bulunmakta olup, ancak içeriğindeki allisin etkisiyle sebebiyle popüler olup, antimikrobik etkiyi de bu maddeden aldığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda, sarımsak yağının antibakteriyel etkileri *in-vitro* ve *in-vivo* olarak kanıtlandığı bildirilmiştir (125).

### **Soğan (*Allium cepae*)**



**Resim 2.11.** Soğan, *Allium cepae*

İçerisinde allisin ve benzer kükürtlü bileşikler, peptidler, uçucu yağ ve flavonoidler bulunduğu belirtilmiştir. Vatanının Asya olduğu bilinmektedir. Avrupa'lı herbalistlere göre soğanın antiseptik olduğu belirtilmektedir. Yapılan çalışmalarda soğanın antibakteriyel etkisinin *Streptococcus mutans* ve *Porphyromonas gingivalis* üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir (125).

### **Oğul Otu (*Melissae folium*)**



**Resim 2.12.** Oğul Otu, *Melissae folium*

Yapılan çalışmalarda Herpes simplex lezyonlarında kullanıldığını bildirilmiştir. 115 hasta seçilerek yapılan bir çalışmada, oğul otu ekstresinin preparatları, herpes simplex virüsünün neden olduğu uçuk tedavisinde kullanıldığı ve etkili olduğu bildirilmiştir (128).

### **Ökalyptus yağı (*Eucalypti aetheroleu*)**



**Resim 2.13.** Ökalyptus yağı, *Eucalypti aetheroleu*

Uçucu yağının, taze yapraklardan ve taze dal uçlarından buhar distilasyonu ve rektifikasyonu ile elde edildiği bilinmektedir. Ökalyptus yaprağı ve yağı, geleneksel tıbbın iyi bilinen kullanımlarının tarihine, fitokimyasal araştırmalara, *in-vitro* ve *in-vivo* hayvan deneylerine dayanmaktadır. Streptococcus türlerine karşı kuvvetli antibakteriyal etki gösterdiği bildirilmiştir. Ökalyptus yağının seyreltilmeden oral alımında toksik etki oluşabileceği belirtilmiştir (124).

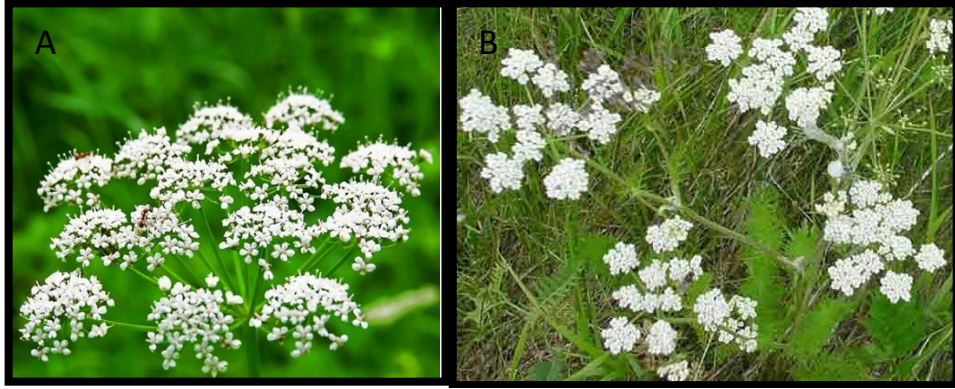
### **Papatya (*Matricaria chamomilla*)**



**Resim 2.14.** Papatya, *Matricaria chamomilla*

Antimikrobia, antifungal ve belirgin anti enflamatuvar etkiler gösterdiği bilinmektedir. Topikal şekilde deride ve ağız enflamasyonlarında kullanıldığında papatya uçucu yağı içinde bulunan spiroeterlerin antienflamatuvar etkilere sahip olduğu belirtilmiştir. *Matricaria chamomilla*'nın diş ağrısı, çürükler, iyileşmeyen ağız yaralarında ve ağız kokusunda etkili olduğu bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada papatya yağının *Staphylococcus aureus* ve *Bacillus subtilis* organizmalara bakterisit, *Candida albicans*'a karşı fungusid aktivitesinin bulunduğunu bildirmişlerdir. İçerdiği kumarin bileşiklerinin antibakteriyal aktivitesinin olduğu belgelenmiştir (29). Yapılan bir klinik çalışmada, *Matricaria chamomilla* uçucu yağının, radyoterapi ve kemoterapiye bağlı gelişmiş olan mukozitlerde etki gösterdiği görülmüştür. Bu yağın ağız ve dişeti hastalıklarında etkili olduğu gözlenmiştir. Romatoid artritli bir hastada, aşırı dozda metotreksat kullanımıyla gelişen oral mukozitin, kuru ve yabani papatyadan hazırlanan dekoksionuyla günde 4 defa gargara yaptırılarak tedavi edildiği belirtilmiştir. *M.chamomilla*'nın seyreltilmiş formlarının ağız yıkama suyu şeklinde astrenjan ve ağızda ferahlık veren özelliğinden dolayı gün içinde 5-6 defa gargara şeklinde kullanıldığı bildirilmiştir. Hidrojen peroksitten çok daha etkili olduğu bilinmesine rağmen birlikte kullanımlarında sinerjik etki oluştuğu gözlenmiştir (128).

**Anason (*Pimpinella anisum L.*) ve kimyon (*Cuminum cyminum L.*)**



**Resim 2.15.** A) Anason, *Pimpinella anisum L.*, B) Kimyon, *Cuminum cyminum L.*

Anason ve kimyon uçucu yağlarının esas bileşenleri sırasıyla trans anetol ve  $\beta$ -pinen içerdiği, *Pimpinella anisum L.* uçucu yağının, *Cuminum cyminum L.* uçucu yağına göre çok daha fazla antimikrobiyal ve antioksidan aktivitesinin olduğu belirtilmiştir. Ağız içi patojenlerine karşı etkinliğinin değerlendirilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (40).

**Defne (*Laurus nobilis*)**



**Resim 2.16.** Defne, *Laurus nobilis*

Ülkemizde Akdeniz defnesi olarak bilinen Lauraceae familyasına ait olan bir bitki olduğu bilinmektedir. Yaprak ve yaprağından elde edilen uçucu yağın tıbbi amaçlı kullanıldığı belirtilmiştir. Apollo'nun başında gördüğümüz tacın defne yaprağından olduğu bilinmektedir. Yaz kış yeşilliğini koruduğu için ölümsüzlüğün simgesi olduğuna inanılmaktadır. Halen Fransa lise diplomalarının adı *Bacca laurea* defne meyvesi olarak



bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada ağız içi patojenlerinden *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* mikroorganizmalarının üzerinde bakterisiyostatik etki gösterdiği bildirilmiştir. Yine başka bir çalışmada defne uçucu yağı bazı antibiyotiklerle bereber kullanıldıklarında *Staphylococcus aureus*'a karşı sinerjik bir aktivitenin oluştuğu belirtilmiştir (111).

### **Fesleğen (*Ocimum basilicum*)**



**Resim 2.17.** Fesleğen, *Ocimum basilicum*

*Ocimum basilicum*'un kökeni Asya olduğu bilinmekte olup, sıklıkla Hindistan'da yetişmektedir. Uçucu yağı yapraklarından elde edilmektedir. Uçucu yağının en önemli kısmını öjenol, methyl cavicol, lilanol ve acimine oluşturur. Yapılan çalışmalarda, fesleğenin antimikrobiyal, analjezik etkisinin olduğu bildirilmiştir. Özellikle Staphylococcus, Bacillus, Escherichia türleri üzerinde etkili bulunmuştur. Ağız içi patojenlerine karşı etkinliğinin değerlendirilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (128).

### **Yenibahar (*Pimenta officinalis*)**



**Resim 2.18.** Yenibahar, *Pimenta officinalis*

Orta ve Güney Amerika'nın ormanlarında sıklıkla bulunan bir ağaç olup, kokusu zencefil, tarçın ve karanfili andırmaktadır. Yapılan çalışmalarda analjezik, antiseptik ve anestetik etkilerinin bulunduğu bildirilmiş olup bazı *Lactobacillus curvatus*, *Lactobacillus sake* ve *Pseudomonas fluorescens* üzerinde antimikrobiyal aktivitelerinin bulunduğu bildirilmiştir. Ağız içi patojenlerine karşı etkinliğinin değerlendirilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (124).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Halk arasında ağız içi problemlerin tedavisinde kullanılan bitkilerden latince *Salvia officinalis* olarak bilinen adaçayı ve *Cinnamomum ceylanicum* olarak bilinen tarçın uçucu yağlarının ağız patojenlerine etkinliğini araştırmak amacıyla yapılan bu çalışmada, mikrobiyolojik analizler İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Anabilim Dalı, Mikrobiyoloji Laboratuvarı ve Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, Fitoterapi Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

Çalışmada kullanılan uçucu yağlar ISO standartlarında kaliteleri belirli ticari firmalardan elde edildi.

#### 3.1. Uçucu Yağ Solüsyonlarının ve Mikroorganizmaların Hazırlanması

##### 3.1.1. Analizleri Yapılmış Olan Solüsyonların İçerikleri

**Tablo 3.1.** Analizlerde kullanılan ve analizleri yapılmış solüsyonların kimyasal içerikleri

<i>Cinnamomum ceylanicum</i>	(%2,2) linalol (%3,5) β-karyofillen (%1,5) sinnamaldehit (%82,0) öjenol (%3,4) benzilbenzoat
<i>Salvia officinalis</i>	(%26,2) kafur (%14,2) 1,8-sineol (%13,5) α-pinen (%11,5) limonen

#### Deney maddeleri:

**Uçucu yağ asitleri:** *Salvia officinalis* ve *Cinnamomum ceylanicum* dimethyl sulfoksit (DMSO) ile 64µl/ml olarak hazırlandı.

**Kontrol maddesi:** Klorheksidin diglukonat %0,2'lik DMSO olarak bilinen dimetil sülfoksitin formülü (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO'dur. Bir organokükürt bileşiği olduğu bilinmektedir. Rengi olmayan ve sıvı halinde olan bu bileşiğin önemli polar

çözücülerden olduğu bilinmektedir. Dimethyl sulfoxide eldesi kraft hamurundan sağlanmaktadır. Ayrıca dimethyl sulfide'in yan ürünü olmaktadır. Dimethylsulfide'in oksijen veya nitrojen dioksitle oksidasyona uğrarsa DMSO'yu verdiği bilinmektedir. Ayrıca kimyasal reaksiyonlarda önemli bir yeri olan bu çözücünün tuz olarak kullanıldığı ve de özellikle Finkelstein reaksiyonları gibi nükleofilik özellik gösteren reaksiyonları için çözücü amaçla kullanıldığı bilinmektedir (128).

### 3.1.2. GK-AİD ve GK/KS Analizi

Uçucu yağların içeriğindeki maddelerin relatif yüzdeleri gaz kromatografisinden yararlanılarak bulundu. Bu amaç için, Agilent 6890N GC sistemi ile HP - Innowax (60 m x 0,25 mm Ø, 0,25 µm filmin kalınlığı) polar kolonlu ve de taşıyıcı gaz cinsi olarak helyum (0,8mL/dk akış hızı) seçildi. Enjeksiyonlu port sıcaklığı 250°C olacak şekilde ve 300°C ısıda FID (Alev iyonlaşma dedektörü) tip detektör kullanıldı. Uçucu yağların kütle spektrumlarının alınması için Agilent 5975 GC/MSD sistemleri kullanıldı. HP - Innowax (60m x 0,25mm Ø, 0,25 µm filmin kalınlığı) polar kolonlu ve taşıyıcı olan gaz helyum (0,8 mL/dk akış hızı) seçildi. Enjeksiyonlu port sıcaklığı 250°C kullanıldı. Kolonlar 60°C ısıda 10 dk, 4°C dk'lık artışla 220°C' ısıya, 220°C'de 10 dk, 1°C dk'lık artışla 240°C ısıya ulaştı. Split oranı 50:1 olurken, elektron enerjisi olarak 70 eV ve Kütle Aralığı isem 35-450 m/z olarak belirlendi.

### 3.1.3. Çalışmada Kullanılan Mikroorganizmaların Hazırlanması

*Candida albicans* ATCC 10231

*Streptococcus mutans* ATCC 25175

*Lactobacillus casei* ATCC 4646

### 3.1.4. İnokulumun Hazırlanması

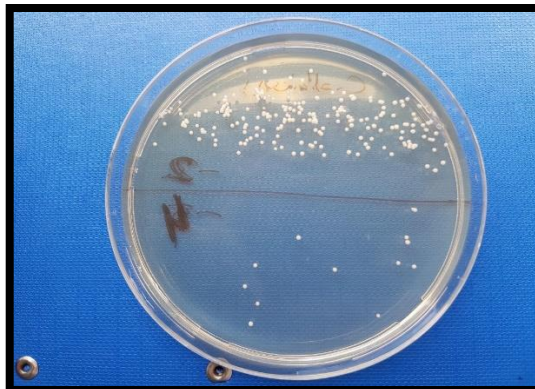
*S. mutans* ve *L. casei* Brain Heart Infusion (BHI) agarda %5-7 CO<sub>2</sub>'li ortamda, *C. albicans* Sabouraud Dekstrose (SD) agarda aerop ortamda 37°C'de 24 h inkübe edildi.

BHI olarak bilinen Brain Heart Agarı AOAC, ISO, BAM, SMWW ve de USDA yönergelerinden tümüne uygun olduğu bilinmektedir. *In-vitro* koşullarda yapılan mikrobiyolojik analizlerde bakterilerden zor gelişebilenler dâhil olmak kaydıyla hepsi için genel bir katı besiyer olarak kullanıldığı bilinmektedir. Bileşimindeki Nutrient substrat içinde (beyin ve kalp ekstraktı, peptonlar) 27,5 g/l, Agar-agar 15,0 g/l, NaCl 5,0 g/l, D(+) Glucose 2,0 g/l, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 2,5 g/l bulunduğu bilinmektedir.

SD olarak bilinen SABOURAUD-2 % Dextrose Agarı, SMWW yönergelerine uygun olduğu bilinmektedir. *In-vitro* çalışmalarda, standart gerçekleşen mikrobiyolojik analizlerde, küflerin ve mayaların üretilmesi için özel katı besiyeri olarak kullanıldığı bilinmektedir. Dermatofitlerin izolasyon, üretimi ve tanımlanması için özellikle uygun olduğu belirtildi. İçeriğinde Peptone 10,0 g/l, Agar-agar 17,0 g/l, D(+) Glucose 20,0 g/l bulunduğu bilinmektedir.

Optimum fungal gelişmenin yüksek miktarda karbohidratın varlığında olduğu bildirilmiştir. Bileşimde inhibitör olmadığı bilinmektedir. Düşük pH sayesinde bakteriyel gelişmenin baskılandığı bilinmektedir. Eğer, bakterilerin fazla olduğu yerden bir izolasyonun yapılması gerekliyse, otoklav arsından besiyerinin sıcaklığı 45°C ısıya düşükten sonra uygun olan bir antibiyotiğin (500 mg/l'lık cycloheximide gibi) katılmasının önerilmektedir (128).

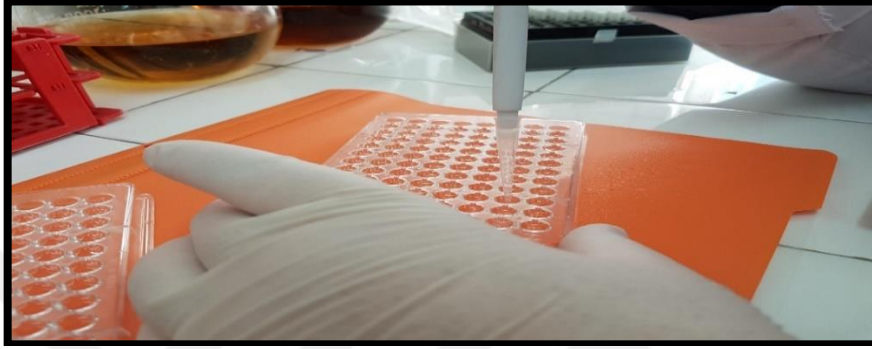
Bu çalışmada, stok kültür *S. mutans* ve *L. casei* için BHI buyyonda, *C. albicans* için SD buyyonda 0,5 Mc Farland bulanıklığında (10<sup>6</sup> cfu/ml) 16'şar ml olarak hazırlandı. Kontrolü için 100 katlı sulandırımı yapılarak BHI agar ve SD agara ekildi ve 48 saat sonra oluşan koloniler sayılarak cfu/ml cinsinden hesaplandı (Resim 3.1)



**Resim 3.1.** İnokulumun Hazırlanması

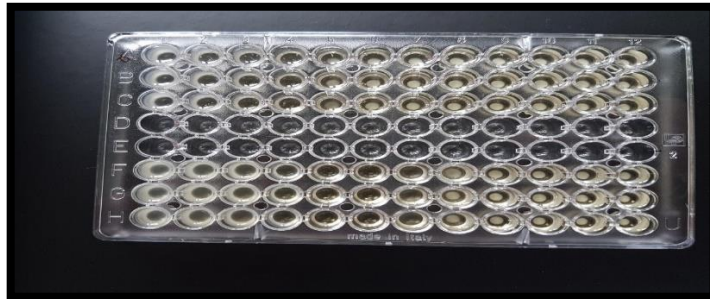
### 3.1.5. Minimal İnhibitör Konsantrasyonu (MIK) - Mikrodilüsyon Yöntemi

Deney için 96 kuyucuklu steril polistiren pleytler kullanıldı. İlk kuyucuk hariç tüm kuyucuklara 100'er µl BHI ya da SD buyyon konuldu. İlk kuyucuğa 200 µl deney maddesi konularak 100 µl'si alındı ve sırasıyla son kuyucuk hariç diğer kuyucuklarda ikişer katlı sulandırılmaları yapılarak 1,0-0,00048 arası sulandırılmalar elde edildi (Resim 3.2).



**Resim 3.2.** Minimal inhibitör konsantrasyonu (MIK)

Tüm kuyucuklara 100'er µl mikroorganizma inokulumları ilave edilerek bakteriler için %5-7 CO<sub>2</sub>'li ortamda, *C. albicans* için aerop ortamda 37°C'de 24 saat inkübe edildi. Üremenin olmadığı en düşük konsantrasyon MIK olarak değerlendirildi (Resim 3.3).



**Resim 3.3.** Minimal İnhibitör Konsantrasyonu (MIK) Sonuçları

### 3.1.6. Minimal Bakterisidal/Fungisidal Konsantrasyon (MBK / MFK)

MIK (Minimal inhibitör konsantrasyon) kuyucuğundan itibaren üreme olmayan daha yüksek konsantrasyonlu kuyucuklardan 10 µl alınarak BHI ve SD agara ekim

yapıldı. 37°C’ de 24 saatlik inkübasyon sonrası koloni oluşumu gözlenmeyen en düşük konsantrasyon ise MBK veya MFK olarak değerlendirildi (Resim 3.4).



**Resim 3.4.** Minimal Bakterisid / Fungisid Konsantrasyon (MBK / MFK)

**Mikrobisidal etki hesabı:** MBK/MIK ya da MFK/MIK oranı hesaplanarak elde edildi. Buna göre oranı  $\geq 4$  olan ürünler mikrobiyostatik (bakteriyostatik/fungostatik) etkili;  $< 4$  olan ürünler mikrobisid (bakterisid/fungisid) etkili olarak değerlendirildi. Tüm deneyler üçer kez tekrarlandı.

#### 4. BULGULAR

Ağız içi problemlerin tedavisinde kullanılan bitkilerden *Salvia officinalis* (adaçayı) ve *Cinnamomum ceylanicum* (tarçın) uçucu yağlarının *Candida albicans*, *Streptococcus mutans* ve *Lactobacillus casei* gibi ağız mikroorganizmalarına karşı etkinliğinin araştırıldı. Kalitesi belirli, ticari olarak temin edilen bu bitkilere ait uçucu yağların kimyasal bileşimleri Gaz Kromatografisi ve Gaz Kromatografisi/Kütle Spektrometrisi yöntemlerle belirledikten sonra, biyolojik aktiviteleri *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus casei*, *Candida albicans* suşlarına karşı mikrodilüsyon yöntemi ile test edildi. Kontrol maddesi olarak Klorheksidin diglukonat %0,2'lik kullanıldı. MBK(MFK)/MIK < 4 olan ürünler mikrobisid (bakterisid) etkili olarak değerlendirildi. Bu çalışmada yapılan mikrobiyolojik testler sonucunda elde edilen bulgular Tablo 4.1'de gösterilmektedir.

**S. mutans ATCC 25175** suşunda, *Salvia officinalis*'den (%6,4) elde edilen MBK değeri 16 µg/ml, MIK değeri 8 µg/ml olarak bulunurken, *Cinnamomum ceylanicum*'den (%6,4) elde edilen MBK değeri 4 µg/ml, MIK değeri 2 µg/ml olarak tespit edildi. Klorheksidin diglukonat (%0,2) kontrol maddesinde MBK değeri 0,008 ve MIK değeri 0,001 olarak tespit edildi. Bu suş, *Salvia officinalis* ve *Cinnamomum ceylanicum*'a karşı bakterisid etkili olduğu saptandı.

**L. casei ATCC 4646** suşunda, *Salvia officinalis*'den (%6,4) elde edilen MBK değeri 16 µg/ml, MIK değeri 4 µg/ml olarak saptanırken, *Cinnamomum ceylanicum*'den (%6,4) elde edilen MBK değeri 4 µg/ml, MIK değeri 1 µg/ml olarak bulundu. Klorheksidin diglukonat (%0,2) kontrol maddesinde MBK değeri 0,016 ve MIK değeri 0,002 olarak tespit edildi.

**C. albicans ATCC 10231** suşunda, *Salvia officinalis*'den (%6,4) elde edilen MFK değeri 8 µg/ml ve MIK değeri 8 µg/ml olarak bulunurken, *Cinnamomum ceylanicum*'den (%6,4) elde edilen MFK değeri 1,25 µg/ml MIK değeri 1,25 µg/ml olarak tespit edildi. Klorheksidin diglukonat (%0,2) kontrol maddesinde MFK değeri 0,006 ve MIK değeri 0,006 olarak tespit edildi. Bu suş, *Salvia officinalis* ve *Cinnamomum ceylanicum* ve Klorheksidin diglukonat (%0,2)'a karşı fungusid etkili olduğu belirlendi.



**Tablo 4.1.** *Salvia officinalis* ve *Cinnamomum ceylanicum* uçucu yağlarının *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus casei* suşları için MBK ve MIK değerleri, *Candida albicans* suşu için MFK ve MIK değerleri

<b><i>S. mutans</i> ATCC 25175</b>			
	<b>MBK (µg/ml)</b>	<b>MIK (µg/ml)</b>	<b>MBK/MIK</b>
<i>Salvia officinalis</i> (%6,4)	16	8	2*
<i>Cinnamomum ceylanicum</i> (%6,4)	4	2	2*
Klorheksidin diglukonat (%0,2)	0,008	0,001	8
<b><i>L. casei</i> ATCC 4646</b>			
	<b>MBK (µg/ml)</b>	<b>MIK (µg/ml)</b>	<b>MBK/MIK</b>
<i>Salvia officinalis</i> (%6,4)	16	4	4
<i>Cinnamomum ceylanicum</i> (%6,4)	4	1	4
Klorheksidin diglukonat (%0,2)	0,016	0,002	8
<b><i>C. albicans</i> ATCC 10231</b>			
	<b>MFK (µg/ml)</b>	<b>MIK (µg/ml)</b>	<b>MFK/MIK</b>
<i>Salvia officinalis</i> (%6,4)	8	8	1*
<i>Cinnamomum ceylanicum</i> (%6,4)	1,25	1,25	1*
Klorheksidin diglukonat (%0,2)	0,006	0,006	1*

\*mikrobisid (bakterisid/ fungusid) etki

## 5. TARTIŞMA

Ağız boşluğunun çeşitli mikroorganizmalardan oluştuğu bilinmektedir. Yaklaşık 400'ü diş eti altında olmak üzere 300'ü ise dil-ağız mukoza membranları ve de dişlerde bulunmak üzere 700'den fazla bakterinin bulunduğu belirtilmiştir. Bulunan bu bakteriler çoğunlukla kalıcı olan florayı oluşturduğu bilinirken diğer bir kısmının da geçici olan florayı oluşturduğu bilinmektedir. Flora devamlı olarak patojen özellikler taşımazken farklı bakteriler olduğunda, Gram pozitif olan bakterilerin Gram negatiflere oranının değiştiği durumlarda hastalıklar ortaya çıkmaktadır. Ayrıca genetik duyarlılık, çevresel faktörler ve yaş gibi etkenlerle hastalık durumları meydana gelmektedir. Ağız patolojisinde sıklıkla rastlanan bakteriler, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sobrinus*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus buccalis*, *Lactobacillus fermentum* ve *Corynebacterium* gibi bakteri türleri olduğu bilinmektedir. Bu türlerin ağız kokusuna diş çürümesi, diş plağı, ağız içinde aft ve de inflamasyonlar sonucunda yara oluşumu benzeri hastalıklara neden olduğu bildirilmiştir (26).

Bu çalışmada ağız içi problemlerin tedavisinde kullanılan bitkilerden *Salvia officinalis* (adaçayı) ve *Cinnamomum ceylanicum* (tarçın) uçucu yağlarının *Candida albicans*, *Streptococcus mutans* ve *Lactobacillus casei* gibi ağız mikroorganizmalarına karşı etkinliğinin araştırıldı. MBK(MFK)/MIK < 4 olan ürünler mikrobisid (bakterisid) etkili olarak değerlendirildi.

*Salvia officinalis*, geleneksel tıpta en çok kullanılan bitkilerden biri olmaktadır *Salvia officinalis* uçucu yağında fazlalıkla bulunan thujonun, antibiyotik ve antiseptik etkisinin çok güçlü olduğu bilinmektedir. Bu sebeple, özellikle thujondan zengin uçucu yağların boğaz enfeksiyonlarında, ağız yaralarında ve diş iltihaplanmaları tedavisi için üretilen ilaçların içeriğinde katkı maddesi olarak kullanıldığı bilinmektedir (26, 143, 144, 145, 146). Halk arasında sıklıkla 'Adaçayı' olarak bilinen bu bitkiyle çalışmalar yapılmaktadır. Yapılan çalışmalarda, *Salvia officinalis*'in terapötik etkisinden yararlanıldığı bildirilirken, uçucu yağının antibakteriyel, antifungal, antiviral ve antioksidan özellikleri de belirtilmiştir (48, 147, 148). Antimikrobiyal etkinin, monoterpen hidrokarbonlar, oksijenlenmiş hidrokarbonlar ve seskinterpen hidrokarbonlardan olduğu bildirilmiştir. Özellikle 1-8 sineol,  $\alpha$ - $\beta$ -thujon ve borneolün

hakim olduğu kimyasal bileşimlerinden dolayı antimikrobiyal etkisinin olduğu belirtilmiştir (149). Bitkinin ağız dış sağlığı üzerinde pozitif etkilerinin olduğunu yapılan çalışmalar bildirilmiştir (50, 150). *Salvia* cinsinin antimikrobiyal potansiyeli üzerine yapılan çalışmalar, mikroorganizmaların hassasiyetine ve test edilen bileşiklerin etkinliğine bağlı olarak geniş bir değişkenlik göstermektedir. Esansiyel yağların (*S. officinalis* gibi) uçucu monoterpenoid ile zengin *Salvia* türlerinin önemli bileşenleri etkili antibakteriyel oldukları bildirilmiştir (151). Genellikle, Gram pozitif bakteriler, diğerlerine göre *Salvia officinalis*'e daha hassas olduğu bildirilmiştir (152). *Streptococcus mutans*, anaerob bir bakteri olup sükrözü metabolize etmek ve laktik asiti salma özelliği olan Gram pozitif bir bakteri olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bu bakterinin yoğun olduğu ortamlarda, çürük yatkinlığının arttığı bildirilmiştir (46). Bakterilerin hassasiyetini belirleyen faktörlerden en önemlileri, zarın morfolojik yapısı ve kimyasal bileşimiyle ilgili olduğu bilinmektedir (153). Uçucu yağlar sahip olduğu mekanizmaları yardımıyla, mikroorganizmaları inhibe ettiği bildirilmiştir. Bunları kısmen de olsa hidrofobik özellikleri sayesinde yaptığı bildirilmiştir (154, 155).

Beheshti-Rouy ve arkadaşları 2015 yılında yaptıkları randomize kontrollü klinik çalışmada İran Hamadan'daki 11-14 yaş grubu çocukların seçildiği bildirilmiştir. *Salvia officinalis* elenerek formülize edilmiş ağız durulanma suyunda belirlenen *Streptococcus mutans* miktarının, dental plağı oluşturma etkisine bakılmak amacıyla yapılmıştır. Çalışmanın sonucunda, *Salvia officinalis* ile gargara yapan çocuklarda bakteri koloni sayısını önemli ölçüde azaldığını tespit ettiklerini belirtmişler (156). Moreira ve arkadaşlarının 2013 yılında *Salvia officinalis* ekstraktının RP-HPLC analizi ve diş çürüğüne bağlı bakterilere karşı antimikrobiyal aktivitesini araştırdıkları çalışmada *S. mutans* suşunda MIK değerini 6,24 µg.ml<sup>-1</sup>, *L. casei S. mutans* suşunda MIK değerini 12,48 µg.ml<sup>-1</sup> olarak belirtmişlerdir (157). Yapılan başka bir çalışmada *Allium cepae*'ın *Streptococcus mutans* üzerinde antimikrobiyal etkisi bulunduğunu bildirmişlerdir (125). Bu çalışma sonucunda ise *S. mutans* ATCC 25175 suşunda, *Salvia officinalis*'den (%6,4) elde edilen MBK değeri 16 µg /ml ve MIK değeri 8 µg/ml olarak bulundu. MBK(MFK)/MIK < 4 olan ürünler mikrobisid (bakterisid) etkili olarak değerlendirildi.

*Candida albicans*'ın, bir maya türünde mantar olmakla beraber eşeyli çoğalma gösteren, diploit bir bakteri olarak bildirilmiştir. İnsanlarda ayrıca vajinal ve oral fırsatçı enfeksiyonlar etkeni olduğu bilinmektedir. *Candida* cinsinden 200 adet tür olduğu

bilinmektedir. Ancak Candida menşegli enfeksiyonların %75'inden sorumlu olan bakterinin *C. albicans* mayası olduğu belirtilmiştir. Bazı immün sistemin baskılanmış olduğu hastalarda, beslenme yetersizliği görülen ve radyoterapi alan bireylerde, ayrıca diyabetli ve HIV pozitifli kişilerde, *C. albicans*'ın doku duyarlılığının arttığı bildirilmiştir. Günümüzde patojen etkisi belirlenmiş en az 17 Candida cinsinin olduğu belirlenmiş olup, 1960 yılında ortalama 5 Candida türünden bahsedildiği bildirilmiştir (168). Fırsatçı mantar enfeksiyonlarının, sıklıkla oluşmasına neden olan türlerin Candida oldukları bilinmekle beraber, bu türlerden de kliniklerde oldukça fazla izole edilenen mantarın *Candida albicans* olduğu görülmüştür (158). *Candida albicans* dışında kandidemiye sebep olan Candida türlerinde git gide artış olmasının yanında, halen *C. albicans*'ın ününü koruduğu bilinmektedir. Kandidemi oranlarının coğrafik bölgelerde değişiklikler gösterdiği bilinmektedir. Amerika Birleşik Devletleri nozokomiyal enfeksiyonlar etkenlerinin içinde Candida türlerinin oluşturduğu enfeksiyonların dördüncü sırada olduğunu bildirmiştir (159).

İzlanda'da yapılan 1980-1996 yılları arasını içine alan bir çalışmada, kandideminin insidansının büyük ölçüde arttığını bildirimini yapmışlardır. Yine aynı çalışmada Hollanda'da ise kandidemi görülme sıklığının 1987-1995 yılları aralığında iki kat arttığını bildirmişlerdir (160).

Folkman'ın bağışıklık sistemleri baskılanmış olan kanser hastalarında septisemi ataklarının sırasında ağız içi enfeksiyonlarının belirlenmesi için yaptığı çalışmada, ağız florasının %31,6 oranda septisemi sebebi olabileceğini bildirmiştir. Remisyon indüksiyonlu kemoterapi alan kanserli hastalarla yapılmış olan bir başka çalışmada, tedavi esnasında hastaların bazılarında florada normal bakteri elemanlarına dahi rastlanamaz iken, bir kısım hastalarda ise Enterobacteriaceae familyasına ait türlere, *Enterococcus faecalis*'e ve Candida türlerine baskın olarak rastlandığı bildirilmiştir (161). Başka bir çalışmada ise *Candida albicans*'ın oral enfeksiyonlar oluşumunda ve proteze kullanımına bağlı stomatit gelişmesinden sorumlu yaygın ve patojenitesi en yüksek tür olduğu belirtilmiştir. *C. albicans* polimetil metakrilat (PMMA) reçinesine yapışmaktadır. Bu yapışma biçimi ya direkt ya da diş plakasının tabakasıyla yapışması sonucu meydana gelmektedir. Bu yapışma sonrası kolonizasyon gerçekleşir ve protez stomatiti oluşum sürerci başlamış olmaktadır (162). *C. albicans*'ın akrilik yüzeye yapışması mekanizmasını ortaya koyan çok sayıda çalışmalar yapıldığı bildirilmiştir

(12, 165). *Candida*'nın virulansı için önemli bir faktörün, biyofilme yapışma ve formülize etme yeteneği olduğu bildirilmiştir. İlk yapışmada etkili olan faktörlerin, hücrenin yüzey hidrofobikliği olduğu, van der Waals kuvvetlerinin rolü ve reseptör ile ligand etkileşimi olduğu bildirilmiştir. Akrilik yüzeylerdeki *Candida* adezyonları ile ilgili geniş çaplı araştırmalar yapıldığı bildirilmiştir (165). Yapılan bir çalışmada *Thymus vulgaris* (kekik) uçucu yağının *Candida albicans* üzerinde bakteriyostatik etkisi bulunduğu bildirilmiş (117). Bu çalışmada ise *Salvia officinalis* ve *Cinnamomum ceylanicum* uçucu yağlarının *C. albicans* üzerinde mikrobisid (fungusid) olduğu saptandı.

Dolaylı immünfloresan, flüoresan etiketli sitometri, radyoizotop analizi ve fotometrik kantifikasyon da dahil olmak üzere, biyolojik ve inert yüzeylere doğrudan yapışmasını değerlendirmek için çeşitli nicelleme yöntemlerin mevcut olduğu bildirilmiştir. *S. officinalis* L.'nin *C. albicans*'a karşı yapışmayı önleyici etkinliği hakkında spesifik bir çalışma olmamasına rağmen, yapışma ve çoğalma (germ tüpü oluşumu ve hife oluşumu) gibi biyofilm oluşumunda yer alan ana adımların mikroorganizmanın monoterpenlere veya monoterpen içeren uçucu yağlara maruz kaldıktan sonra etkilendiği bilinmektedir. Bu bileşikler, hücresel yapıda lipid bileşenleri ile etkileşime girer, böylece zar geçirgenliği ve elektrolit dengesizliğini artırır. Bu membran dengesini etkiler ve biofilm oluşumu için gerekli *C. albicans*'ın hifal formunun oluşumuna müdahale ettiği bilinmektedir (166). *S. officinalis* L. monoterpen'lerden zengin olduğu için, *C. albicans*'a karşı yapışık etkilerinden sorumlu olan olası bir mekanizma olmaktadır. *S. officinalis* L. uçucu yağ geleneksel olarak pek çok Avrupa ülkesinde bitki içeceği biçiminde tüketildiği bilinmektedir. Bununla birlikte, geçmişte *S. officinalis* L. ve *Artemisia absinthium* gibi aromatik bitkilerin kullanımı, thjon ile ilişkili konvülsiyonların ve halüsinasyonların tedavisinde kullanımından dolayı incelendiği bilinmektedir. Gıdalar için *Salvia officinalis* hazırlama konusunda herhangi bir kısıtlama olmamasına rağmen, Avrupa İlaç Kurumu, kabul edilebilir bir günlük günlük alımını 5,0 mg/kişi tavsiye edildiği belirtilmiştir (167). *S. officinalis* L. içeren ilaçlardan maksimum günlük alım ve sistematik maruz kalma değerlendirmesi ile ilgili literatürlerin olmadığı bildirilmiştir (168). Bu çalışmada, *C. albicans* ATCC 10231 suşunda, *Salvia officinalis*'den (%6,4) elde edilen MİK değeri 8 µg/ml ve MFK değeri 8 µg/ml olarak saptandı.

Sookto ve arkadaşları tarafından 2013 yılında yapılan çalışmada *S. officinalis* uçucu yağ ekstraktının antimikrobiyal aktivitesi, mikrosilüsyon yöntemi ile 13 bakteri ve 6 mantar suşuna karşı test etmişler ve *C. albicans*'ın klinik suşlarına karşı antifungal etkilerini ortaya koydukları bildirilmiştir (169). Aynı çalışmada, 2,78 g/l'de *C. albicans*'ın 3 suşu için *S. officinalis* uçucu yağı MIK ve MFK değerlerini, Hayouni ve arkadaşlarının *S. officinalis*'i yayınladığı bir çalışmanın sonuçlarına göre daha düşük olduğunu belirtmişlerdir. *S. officinalis* uçucu yağ, MIK' de 9 g/l'de *C. albicans*'a karşı etkili olduğu bildirilmiştir (149). Bu çalışmada ise *C. albicans* ATCC 10231 suşunda, *Salvia officinalis*'den (%6,4) elde edilen MIK değeri 8 µg/ml ve MFK değeri 8 µg/ml olarak saptandı.

Lactobacilli, insanların normal oral mikrobiyal florasının küçük bir yüzdesini oluşturur ve sıklıkla tükürükten ve çoğunlukla aktif bir çürük lezyonundan izole edilir. Laktobasil, sayısal olarak oral mikrobiyota ait küçük bir bileşen içeren ve doğumdan hemen sonra ağız boşluğunda bulunan oral bir bakteri grubunu temsil eder. Laktobasiller tükürükte kolayca tespit edilmesine rağmen seçici ortamda üreme ile bakteri florasının genel olarak %1'inden daha azını temsil etmektedir. Oral kavitede bulunan bu düşük laktobasil sayısına rağmen laktobasillerin çürüğün oluşumu ile ilişkili olabileceği konusunda hem fikir olan çalışmalar bulunmaktadır. Laktobasillerin insan çürüğü oluşumundaki potansiyel rolü, çürüğün lezyon oluşumuyla ilişkili laktobasilleri içeren hayvan çalışmalarından destek almıştır (175, 176). Yapılan bir çalışmada, *Pimenta officinalis* (yenibahar) uçucu yağının *Lactobacillus curvatus* ve *Lactobacillus sake* mikroorganizmaları üzerinde antimikrobiyal etkisi bulunduğu bildirilmiştir (124). Başka bir çalışmada ise *Caryophyllus aromaticum* (karanfil) bitkisi uçucu yağının *Lactobacillus curvatus* üzerinde antimikrobiyal etkisinin bulunduğunu bildirmiştir *Mentha piperita* (nane), uçucu yağının, *L. monocytogenes* üzerinde antimikrobiyal etkisinin olduğu da bildirilmiştir (111). Bu çalışmada, *L. casei* ATCC 4646 suşunda, *Salvia officinalis*'den (%6,4) elde edilen MIK değeri 4 µg/ml MBK değeri 16 µg/ml olarak kaydedildi. *Cinnamomum ceylanicum*'den (%6,4) elde edilen MIK değeri 1 µg/ml MBK değeri 4 µg/ml olarak bulundu.

Halk arasında tarçın olarak bilinen *Cinnamomum ceylanicum*, terapötik potansiyeli olan bitki türleri arasında yer alan önemli bir bitkidir. Bu tür Lauraceae familyasına ait, Endonezya kökenli olup dünyanın çeşitli bölgelerinde yetiştirilmektedir.

*C. ceylanicum*'un çeşitli biyolojik özellikleri antiseptik, analjezik, anti-spazmodik, sıkılaştırıcı, böcek öldürücü ve parazit öldürücü özellikler olarak tanımlanmıştır (157). Çalışmalar, yapraklarından elde edilen uçucu yağın geniş antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir (157, 177). Bu çalışmada, *S. mutans* ATCC 25175 suşunda, *Cinnamomum ceylanicum*'den (%6,4) elde edilen MİK değeri 2 µg/ml MBK değeri 4 µg/ml olarak ayrıca *L. casei* ATCC 4646 suşunda ise *Cinnamomum ceylanicum*'den (%6,4) elde edilen MİK değeri 1 µg/ml MBK değeri 4 µg/ml olarak bulundu. Bunun yanı sıra *C. albicans* ATCC 10231 suşunda, *Cinnamomum ceylanicum*'den (%6,4) elde edilen MİK değeri 1,25 µg/ml MFK değeri 1,25 µg/ml olarak saptandı. MBK(MFK)/MİK < 4 olan ürünler mikrobisid etkili olarak değerlendirildi. Bu sonuçlarla mikrobisid etkili olarak belirlendi.

*Cinnamomum ceylanicum* yüksek antioksidan etkiye sahip olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Farklı *in-vitro* çalışmalarda cinnamon kabuğu ekstresinin çok iyi serbest radikalleri süpürücü etkisinden bahsedilmiş olup, alınan doza bağlı süperoksit radikallerini inhibitör etki gösterdiğini bildirmişlerdir (139). Dokuz farklı baharatın antioksidan etkisinin araştırıldığı bir başka çalışmada cinnamon, karanfilden sonra en yüksek nitrik oksit (NO) süpürücü etkiye ve dolayısıyla *in-vivo* çalışmada NO aracılı sitotoksisite seviyesini düşürücü etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (140). Klan ve ark., agar difüzyon testi ile *C. albicans* türlerinin 40 mm'den büyük olanlarında 780 µg/ml MİK' den izole edilen büyüme inhibisyonu halelerini tespit ettiler (177). Quale ve ark., flukonazole dirençli *Candida* suşları üzerinde *C. ceylanicum* uçucu yağının antifungal etkinliğini değerlendirmiştir. *C. ceylanicum*'un MİK değerlerinin 50-30.000 µg/ml arasında değiştiğini bulmuşlardır (178). Hili ve ark., *C. albicans* suşlarının% 72,2'sinin *C. ceylanicum*'un uçucu yağına 500 µg/ml'de hassas olduğunu göstermiştir (84). Bu çalışmada, *C. ceylanicum*, *Candida albicans* üzerinde mikrobisid etki gösterdiği saptandı.

Pozzatti ve ark., *C. albicans*, *C. tropicalis* ve *C. krusei* dahil olmak üzere 138 suş *Candida* suşunun *C. ceylanicum* uçucu yağı için duyarlılığını değerlendirmiştir ve MIC değerleri 200 ila 1600 µg/ml arasında değiştiğini saptamışlardır. Bununla birlikte, çoğu suş 1600 µg/ml'yi gerektirmiştir. MFK için, 800 ila 1800 µg/ml arasında varyasyonlar gözlemlenmiştir (179). Batista ve ark. *C. albicans*'ın 16 suşu üzerinde 0,8 ve 2 µg/ml arasındaki MİK değerlerini bulmuştur. MFK geniş varyasyonlar (2,51 ila 64 µg/ml)

göstermiştir (180). Alves ve Cury, *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei* suşlarının antifungal nistatine duyarlılıklarını değerlendirdi ve sırasıyla 0,5 ila 8 µg/ml ve 8 ila 64 µg/ml arasında değişen MİK ve MFK değerlerini saptamışlardır (181). Wingeter ve ark., protez stomatiti olan hastalardan izole edilen *Candida non-albicans* ve *C. albicans* suşlarının duyarlılığını değerlendirmişlerdir. MİK değerleri 2 ila 64 µg/ml arasında gözlemlenmiştir. Kontrol olarak kullanılan sentetik antifungal maddeler olan Nistatin ve mikonazol, sırasıyla *Candida* suşlarının %87,5 ve %75'inde 64 ve 32 µg/ml MİK değerleri gösterilmiştir. Bu mantar önleyici ajanların *Candida* türlerinin neden olduğu yüzeysel mantar enfeksiyonlarının tedavisinde referans olarak kullanılabilceği ileri sürülmüştür (182). Bu çalışmada ise, *C. albicans* suşunda *Cinnamomum ceylanicum*'den (%6,4) elde edilen MBK değeri 1,25 µg/ml ve MİK değeri 1,25 µg/ml olarak saptandı. Bu sonuçlarla bu suş, mikrobisid (fungusid) etkili olarak değerlendirildi.

Lauraceae familyasından bazı bitki çeşitleri ile yapılan bir çalışmada antifungal ajanların araştırıldığı bildirilmiştir. Yapılan bir araştırmada, etkilerine göre uçucu yağların sırası, tarçın (*Cinnamomum ceylanicum*), gül ağacı yağı (*Aniba rosaeodora*), defne ağacı yağı (*Sassafras albidum*) ve Akdeniz defnesi yağı (*Laurus nobilis*) olduğu belirlenmiştir (183). Bu çalışmada, Lauraceae familyasından tarçın uçucu yağı *C. albicans* üzerinde fungusid etkili bulundu.

Al-Howiriny, *Salvia lanigera* (tüylü adaçayı) bitkisine ait uçucu yağı ekstrakte etmiş, ekstraksiyon sonucunun *Bacillus subtilis*, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Mycobacterium smegmatis*, *Candida vulgaris* ve *Candida albicans* mikroorganizmalarında oldukça iyi inhibitör etkisi gösterdiğini bulmuşlardır. Ancak, *Escherichia coli* ve de *Pseudomonas aeruginosa* bakterilerinin bu yağa karşı direnç gösterdiği görülmüştür (184). Bu çalışmada ise *Salvia officinalis* uçucu yağının *C. albicans* üzerinde mikrobisid (fungusid), *S.mutans* üzerinde bakterisid, *L.casei* üzerinde ise bakteriyostatik etkisi olduğu saptandı.



Jirovetz ve arkadaşlarının çalışmalarında *S. officinalis* uçucu yağın *C. albicans* ATCC 10231'e karşı 0,06 g/l konsantrasyonda MİK değerini göstermiştir (170). Ayrıca günümüzde *Salvia officinalis L.*'in çeşitli gıda müstahzarlarında kullanılan bir bitki olduğu bilinmektedir (149). Stanojević ve arkadaşlarının 2010 yılındaki çalışmasında, *S. officinalis L.* in sulu ekstraktının önemli antibakteriyel aktivitesini ortaya koymuşlardır. Yaptıkları çalışmada, bitki özütü tek başına veya kombinasyon halinde test edildiğinde en dirençli tür *Escherichia coli* olmuştur. MİK ve MBK değerleri, test edilen diğer bakteri türleriyle karşılaştırıldığında en yüksek değerlerde olduğunu saptamışlardır. Ayrıca koruyucu maddelerin 1/4 ve 1/8 MİK değerlerinde sinerjizm kaydetmişlerdir, bu da test edilen koruyucunun daha yüksek konsantrasyonlarının kullanılmaması gerektiğini göstermiştir. Bu durum korunan gıdalarda toksik ürünlerin birikmesine neden olabileceğini ortaya çıkartmaktadır (171).

Moreira ve arkadaşları 2013 yılında yaptıkları çalışmada, *Cinnamomum ceylanicum* yapraklarından elde edilen uçucu yağın geniş antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğunu belirlemişler (157). Bu çalışmada, *S. mutans* ATCC 25175 suşunda, *Cinnamomum ceylanicum*'den (%6,4) elde edilen MBK değeri 4 µg/ml ve MİK değeri 2 µg/ml olarak ayrıca *L. casei* ATCC 4646 suşunda ise *Cinnamomum ceylanicum*'den (%6,4) elde edilen MBK değeri ve 4 µg/ml ve MİK değeri 1 µg/ml olarak bulundu.

Kekik uçucu yağının antimikrobiyal aktivitesi üzerinde yapılmış olan bir çalışmada, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Escherichia coli* bakterileri üzerinde antimikrobiyal aktivite gösterirken, *Pseudomonas aeruginosa* bakterisine etkisi olmadığı bildirilmiştir (185). Bu çalışmada, adaçayı ve tarçın, *C. albicans* üzerinde fungusid etki gösterdi.

Yapılan bir tez çalışmasında maserasyon yöntemi uygulanan kekik, kimyon, karabiber, kırmızıbiber ve nane baharatlarının ekstraktların, *Pseudomonas aeruginosa* suşu üzerinde ,sadece kekik baharatının antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada ise adaçayı ve tarçının, *Candida albicans* üzerinde fungusid etki gösterdiği saptandı (186).

*Mentha piperita*'nın antimikrobiyal etkisini araştırmak için yapılan bir çalışmada uçucu yağının en fazla *S. enteritidis*'e, daha sonra ise *S. aureus* ve *L.*

*monocytogenes*'e etkili olduğu, *E. coli* suşuna karşı ise daha az antimikrobiyal etki gösterdiği bildirilmiştir. *Streptococcus mutans* ve *Candida albicans* suşlarına üzerinde etkisi görülmemiştir (187). Bu çalışmada, adaçayı ve tarçının, *S. mutans* ve *C. albicans* üzerinde mikrobisid etki gösterdiği saptandı.

Toroglu ve Cenet (2011) yaptığı çalışmada karanfil, kırmızıbiber, tarçın, sinnameki, zencefil, nane, kekik, havlıcan, kimyon, karabiber, ihlamur ve kişniş bitkilerini metanol, aseton ve etil asetat çözücülerıyla ekstraktlar elde etmiş ve bu ekstraktların, *Klebsiella pneumonia*, *Bacillus megaterium*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloaca*, *Corynebacterium xerosis*, *Streptococcus faecalis*, *Kluyveromyces marxianus* ve *Rhodotorula rubra* türlerine karşı antimikrobiyal aktivitelerini incelemiştir. Yapılan çalışma sonucunda karanfilden metanol ile elde ettiği ekstraktın *Kluyveromyces marxianus* mantar türüne karşı yüksek antimikrobiyal etkiye sahip olduğunu saptamışlardır (188). Bu çalışmada, tarçın (*Salvia officinalis*)'ın *Streptococcus mutans* üzerinde bakterisid, *Lactobasil casei* üzerinde ise bakteriyostatik etkili olduğu saptandı. *C. albicans* üzerinde de her iki yağın da fungisid etki gösterdiği belirlendi.

Yapılan bir çalışmada ise *Caryophyllus aromaticum* (karanfil) bitkisi uçucu yağının *Lactobacillus curvatus* üzerinde antimikrobiyal etkisinin bulunduğunu belirtilmiştir. Başka bir çalışmada ise, *Mentha piperita* (nane), uçucu yağının, *L. monocytogenes* üzerinde antimikrobiyal etkisinin olduğu bildirilmiştir (176). Bu çalışmada ise *Salvia officinalis* (adaçayı) *L.casei* üzerinde bakteriyostatik, *S.mutans* üzerinde bakterisid etkili olarak tespit edildi.

Sarihan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ısırgan otunun bazı streptekok türlerine olan antibakteriyal etkisi araştırılmış, fakat etkili olmadığı belirtilmiştir (189). Bu çalışmada ise adaçayı ve tarçının, *S. mutans* üzerinde bakterisid etkili olduğu saptandı.

*In-vitro* ve *in-vivo* olarak yapılan çalışmalarda, sarımsak yağının antibakteriyel etkilerinin kanıtlandığı bildirilmiştir (154). Bu çalışmada tarçın ve adaçayının, bazı ağız içi patojenlerine karşı etkili bulundu.

Yapılan başka bir çalışmada *Allium cepae*'in(soğan) *Streptococcus mutans* üzerinde antimikrobiyal etkisi bulunduğunu bildirmişlerdir (190). Bu çalışma sonucunda ise *S. mutans* ATCC 25175 suşunda, *Salvia officinalis*'den (%6,4) elde edilen MBK değeri 16 µg /ml ve MİK değeri 8 µg/ml olarak bulundu. MBK/MİK < 4 olan ürünler mikrobisid (bakterisid) etkili olarak değerlendirildi.

115 hasta seçilerek yapılan bir çalışmada, oğul otu ekstresinin preparatları, uçuk tedavisinde kullanıldığı ve etkili olduğu saptanmıştır. Bazı mantar türleri üzerinde etkili olduğu ve ağız içi patojenlerine karşı daha fazla çalışma yapılması gerektiği belirtilmektedir (128). Bu çalışmada, tarçın ve adaçayı *C. albicans* üzerinde fungusid etkili bulundu.

Önceki bazı çalışmalar, gıda kaynaklı bakterilere karşı *Salvia officinalis*'in antibakteriyel aktivitesinin bulunduğunu saptamışlardır (88, 172). Hayouni ve arkadaşları 2008 yılında *Salmonella sp.* karşı *S. officinalis L'* in koruyucu etkisi olduğunu belirlemişlerdir (149). Arslan ve diğerleri çalışmalarında, *Salvia officinalis* ile birlikte farklı bitki ekstraktları sorbik asit ve benzeri sentetik koruyucularla karşılaştırılabilir olduğunu göstermişlerdir (173). Karpínska-Tymoszczyk çalışması, *Salvia officinalis* ekstresinin tek başına veya sodyum izoaserkat ile kombinasyon halinde bazı gıda ürünlerinin korunması için kullanılabileceğini göstermiştir (174). Bu çalışmada ise *Salvia officinalis* uçucu yağının, *C. albicans* ve *S. mutans* üzerinde mikrobisid (fungusid) etkili olduğu, *L. casei* üzerinde ise mikrobiyostatik etkili olduğu gözlemlendi. *L. casei* ATCC 4646 suşunda, *Salvia officinalis*'den (%6,4) elde edilen MBK değeri 16 µg/ml ve MİK değeri 4 µg/ml olarak saptandı. Ayrıca bu çalışmada *C. albicans* ATCC 10231 suşunda, *Salvia officinalis*'den (%6,4) elde edilen MİK değeri 8 µg/ml MFK değeri 8 µg/ml olarak saptandı. *S. mutans* suşunda, ise *Salvia officinalis*'den (%6,4) elde edilen MBK değeri 16 µg/ml ve MİK değeri 8 µg/ml olarak hesaplandı ve MBK/MİK oranı 2'den küçük olduğu için bu suşa karşı bakterisid etkili olarak değerlendirildi.

Cermelli ve arkadaşları, 2008'de *Eucalyptus globulus* (ökaliptus) uçucu yağının ağız patojenlerinden *S. aureus* karşı etkili olduğunu antimikrobiyal etkinlik testleri ile gözlemlemişlerdir (6). Bu çalışmada, adaçayı, çürük etkeni olarak bilinen ağız içi patojeni *S. mutans*'a bakterisid etki gösterdiği saptandı.

Horvath ve ark. yaptıkları çalışmada ökaliptus ve anason uçucu yağlarının pek çok mikroorganizmaya karşı aktivite gösterdiğini, ağız içi mantar enfeksiyonlarında ve solunum yolları tedavisinde kullanılabileceğini ortaya koymuştur (191). Bu çalışmada adaçayı ve tarçının, mantar enfeksiyonlarının primer etkeni olarak bilinen *C. albicans* üzerinde fungusid etki gösterdiği saptandı.

Yapılan bir çalışmada papatya yağının (*Matricaria chamomilla*) *Staphylococcus aureus* ve *Bacillus subtilis* organizmalara bakterisit, *Candida albicans*'a karşı fungusid aktivitesinin bulunduğunu bildirmişlerdir. İçerdiği kumarin bileşiklerinin antibakteriyal aktivitesinin olduğu belgelenmiştir (154). Bu çalışmada *Salvia officinalis* ve *Cinnamomum ceylanicum* uçucu yağları *Candida albicans* üzerine fungusid etki gösterdiği saptandı.

Bazı uçucu yağların, funguslarda düşük konsantrasyonda olmalarına rağmen, bakterilere kıyasla daha etkili olduğu belirtilmiştir. Yapılan bir çalışma, *Matricaria recutita* L. (papatya) uçucu yağının düşük konsantrasyonda *Aspergillus* ve *Fusarium* mantarlarının büyümesini büyük oranda inhibe ettiğini gösterirken, diğer taraftan *Helicobacter pylori*' mantarını yoğun konsantrasyonda, inhibe ettiğini göstermiştir (192). Bu çalışmada, adaçayı ve tarçının, düşük konsantrasyonlarda *C. albicans* üzerinde fungusid etki gösterdiği saptandı.

Kazemi, 2015 yılında, papatya uçucu yağlarını değerlendirmiş olup, kullandığı 3 farklı gram pozitif bakteri ve 4 farklı gram negatif bakteriye karşı oluşan en düşük MİK değerinin *Bacillus cereus* suşunda olduğunu belirtmiştir (8). Bu çalışmada, *S. mutans* ve *L. casei* suşlarında, *Cinnamomum ceylanicum*'den elde edilen MİK değeri daha düşük bulundu ve bu suşlara karşı mikrobisid etkili olarak değerlendirildi.

Yapılan bir klinik çalışmalarda, *Matricaria chamomilla* uçucu yağının, radyoterapi ve kemoterapiye bağlı gelişmiş olan mukozitlerde etki gösterdiği görülmüştür. Bu yağın ağız ve dişeti hastalıklarında etkili olduğu gözlenmiştir. Romatoit artritli bir hastada, aşırı dozda metotreksat kullanımıyla gelişen oral mukozitin, kuru ve yabani papatyadan hazırlanan dekoksasyonuyla günde 4 defa gargara yaptırılarak tedavi edildiği belirtilmiştir. *Cuminum cyminum* L. (kimyon) uçucu yağının, *Pimpinella anisum* L. (anason) uçucu yağına göre daha fazla antimikrobiyal ve

antioksidan aktivitesinin olduğu belirtilmiştir. Yapılan çalışmada, kimyon *C. albicans* üzerinde daha etkili bulunmuştur. Bu sonuçlara göre, her iki uçucu yağın da ağız içi patojenlerine karşı etkinliğinin değerlendirilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulduğu bildirildi (154). Bu çalışmada ise adaçayı ve tarçının, *C.albicans* üzerinde mikrobisid etki gösterdiği saptandı. Ayrıca, *S. mutans* üzerinde bakterisid, *L. casei* üzerinde bakteriyostatik etki gösterdiği saptandı.

Yapılan bir çalışmada Defne (*Laurus nobilis*) ağız içi patojenlerinden *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* mikroorganizmalarının üzerinde bakterisidyostatik etki göstermiştir (193). Yine başka bir çalışmada defne uçucu yağı bazı antibiyotiklerle (gentamisin) bereber kullanıldıklarında *Staphylococcus aureus*'a karşı sinerjik bir aktivitenin olduğu belirtilmiştir. Ayrıca *Candida albicans* üzerinde fungusid etki göstermiştir (194). Bu çalışmada ise adaçayı ve tarçının, *C. albicans* üzerinde fungusid etki gösterdiği saptandı.

Yenibahar (*Pimenta officinalis*) ile yapılan çalışmalarda analjezik, antiseptik ve anestetik etkilerinin bulunduğu bildirilmiş olup *Lactobacillus curvatus*, *Lactobacillus sake* ve *Pseudomonas fluorescens* üzerinde antimikrobiyal aktivite göstermiştir (125). Bu çalışmada, *Salvia officinalis* ve *Cinnamomum ceylanicum* uçucu yağları, *Lactobasil casei* üzerinde bakteriyostatik etki gösterdiği belirlendi.

*Capsicum* (kırmızı biber) cinsi bitkilerin sıklıkla ana maddesi olan kapsaisinin, *Bacillus subtilis* ve de *Saccharomyces cerevisia* mikroorganizmalarına yüksek antimikrobiyal etki gösterdiği belirtilmiştir (195). Yapılan bir başka çalışmada *Capsicum annuum* uçucu yağı *S. mutans* üzerinde mikrobisid etki göstermiştir (196). Bu çalışmada da benzer şekilde tarçın ve adaçayının, *S. mutans* üzerine mikrobisid etki gösterdiği saptandı.

Tazegül ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, klorobenin *S. mutans* üzerinde etkili olduğu sonucuna varmışlardır (197). Klorheksidin vernik kullanılarak yapılan bir çalışmada tükürükte incelen *S. mutans* kolonizasyonunda belirgin bir azalma tespit edilmiştir (198). Yapılan bir başka çalışmada ise klorheksidinin *Streptococcus mutans* üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir (199). Bu çalışmada %0,2'lik Klorheksidin diglukonatın *S. mutans* üzerinde bakteriyostatik etki gösterdiği saptandı.

Yapılan bir tez çalışmasına, klorheksidin glukonat, benzalkolyum klorid, sodyum hipoklorit, hidrojen peroksit içerikli kavite dezenfektanları ve antibakteriyel etkili MDPB içeren dentin bonding sisteminin *S. mutans*, *L. acidophilus*, *C. albicans* üzerinde antibakteriyel etkinlik gösterdiği, Klorheksidin glukonat içerikli consepsis maddesinin bu üç mikroorganizma türünden en çok *S. mutans* üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir (200). Bu çalışmada ise, Klorheksidin diglukonatin %0,2'lik konsantrasyonunun *S.mutans* ve *L. casei* üzerinde bakteriyostatik, *C. albicans* üzerinde fungusid etki gösterdiği belirlendi.

Simon ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, klorheksidin *C. albicans*' in çoğalmasını inhibe ettiği belirtilmiştir (201). 2003 yılında yapılan bir çalışmada, klorheksidin ağız içi bakterilerine karşı antimikrobiyal etkileri incelenmiş, ve çalışmanın sonucunda bakteri kolonizasyonlarında önemli ölçüde azalma tespit edilmiştir (202).Yapılan bir çalışmadaki bulgular doğrultusunda, cerrahi yoğun bakım ünitesinde tedavi gören entübe hastalarda 48 saatlik periyotta, klorheksidin glukonat solüsyonu tüm konsantrasyonlarda (%0.12, %0.2, %2), %0.9'lik NaCl ile karşılaştırıldığında ağız florası üzerine daha etkili bulundu (203). Bu çalışmada, Klorheksidin diglukonatin %0,2'lik konsantrasyonu *S.mutans* ve *L. casei* üzerinde bakteriyostatik, *C. albicans* üzerinde fungusid etki gösterdiği saptandı.

2008 yılında yapılan bir tez çalışmasında, sodyum hipoklorit (NaOCl), klorheksidin glukonat (KHG) ve farklı konsantrasyonlarda hazırlanmış propolis solüsyonlarının 4 farklı mikroorganizma (*Streptococcus mutans*, *Escherichia coli*, *Candida albicans* ve *Enterococcus faecalis*) üzerine olan antimikrobiyal etkinliklerinin karşılaştırılması yapılmıştır. Araştırmacılar, %2,5'lik NaOCl ve %2'lik klorheksidin glukonat diğer solüsyonlar ve lazer ile karşılaştırıldığında; çok güçlü antimikrobiyal etkinliğe sahip oldukları bulunmuştur. Propolis ile elde edilen sonuçlar yüz güldürücü olsa da istenilen yeterlilikte olmadığı, fakat kullanılacak yüksek konsantrasyonlar ile daha güçlü etki elde edilebileceği düşünülmüştür (204). Bu çalışmada ise Klorheksidin diglukonatin %0,2'lik konsantrasyonunun, *S.mutans* üzerinde bakteriyostatik, *C. albicans* üzerinde fungusid etki gösterdiği saptandı.

## 6. SONUÇ

Ağız içi problemlerin tedavisinde kullanılan bitkilerden *Salvia officinalis* (adaçayı) ve *Cinnamomum ceylanicum* (tarçın) uçucu yağlarının *Candida albicans*, *Streptococcus mutans* ve *Lactobacillus casei* gibi ağız mikroorganizmalarına karşı etkinliğinin incelendiği araştırmamızda elde edilen sonuçlar şöyle sıralanabilir;

- *S. mutans* ATCC 25175 suşunda, *Salvia officinalis*'den (%6,4) elde edilen MBK değeri 16 µg/ml ve MIK değeri 8 µg/ml olarak bulundu. Bu sonuçlarla karşı mikrobisid (bakterisid) etkili olarak değerlendirildi.
- *S. mutans* ATCC 25175 suşunda, *Cinnamomum ceylanicum*'den (%6,4) elde edilen MBK değeri 4 µg/ml ve MIK değeri 2 µg/ml olarak saptandı. Klorheksidin diglukonat (%0,2) kontrol maddesinde MBK değeri 0,008 ve MIK değeri 0,001 olarak tespit edildi. Bu sonuçlarla mikrobisid (bakterisid) etkili olarak değerlendirildi.
- *L. casei* ATCC 4646 suşunda, *Salvia officinalis*'den (%6,4) elde edilen MBK değeri 16 µg/ml ve MIK değeri 4 µg/ml olarak saptandı. Bu sonuçlarla bu suşa mikrobiyostatik (bakteriyostatik) etkili olarak değerlendirildi.
- *L. casei* ATCC 4646 suşunda, *Cinnamomum ceylanicum*'den (%6,4) elde edilen MBK değeri 4 µg/ml ve MIK değeri 1 µg/ml olarak bulundu. Klorheksidin diglukonat (%0,2) kontrol maddesinde MBK değeri 0,016 ve MIK değeri 0,002 olarak tespit edildi. Bu sonuçlarla mikrobiyostatik (bakteriyostatik) etkili olarak değerlendirildi.
- *C. albicans* ATCC 10231 suşunda, *Salvia officinalis*'den (%6,4) elde edilen MFK değeri 8 µg/ml ve MIK değeri 8 µg/ml olarak bulundu. Bu sonuçlarla mikrobisid (fungusid) etkili olarak değerlendirildi.
- *C. albicans* ATCC 10231 suşunda *Cinnamomum ceylanicum*'den (%6,4) elde edilen MFK değeri 1,25 µg/ml ve MIK değeri 1,25 µg/ml olarak tespit edildi. Klorheksidin diglukonat (%0,2) kontrol maddesinde MFK değeri 0,006 ve MIK değeri 0,006 olarak tespit edildi. Bu sonuçlarla mikrobisid (fungusid) etkili olarak değerlendirildi.

Sonuç olarak, *Salvia officinalis* (adaçayı) ve *Cinnamomum ceylanicum* (tarçın) türlerine ait uçucu yağlarının ağız patojenleri üzerindeki etkileri *in-vitro* olarak değerlendirildi. *Salvia officinalis* ve *Cinnamomum ceylanicum*, *S. mutans* üzerinde bakterisid etki gösterdiği saptandı. Uçucu yağların *L. casei* üzerinde etkisi ise bakteriyostatiktir. *Candida albicans* üzerinde her iki uçucu yağ da fungusid etki gösterdi. Bu bilgiler ışığında, adaçayı ve tarçın uçucu yağların, bazı karyojenik bakterilerin eliminasyonunda veya karyojeniteyi azaltma üzerinde etkili olduğu sonucunu ileri sürülebilir. Bu formülasyonlar, farklı çalışmalarla desteklenerek geliştirildikten sonra, bu iki uçucu yağın ağız sağlığı için önerilebileceği düşünülmektedir.





## 7. KAYNAKLAR

- 1) Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Medical Microbiology*. Çeviri: Başustaoğlu AC. Ed. Sultan N. Stafilokoklar ve benzer gram pozitif koklar. 6.basım. *Tıbbi Mikrobiyoloji*. Atlas Kitapçılık, Ankara, 2010; 87-97.
- 2) Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. *İnfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi*. Nobel tıp kitabevleri, İstanbul, 2002; 1497-1516.
- 3) Külekçi G, Gökbuget A. Ağız mikroflorasının genel sağlığa etkisi. *ANKEM Derg* 2009; 23(3): 137-145.
- 4) Şimşek I, Aytekin F, Yeşilada E, Yıldırım Ş. Anadolu'da halk arasında bitkilerin kullanılış amaçları üzerinde etnobotanik bir çalışma. *14. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı Bildirileri*, 2002; Eskişehir.
- 5) Fabio G, Maurizio CI. Human Binucleata Hapatocytes: are they a defence during chronic liver diseases. *Med Hypotheses*. 2007; 69 (2), 258-261.
- 6) Cermelli C, Fabio A, Fabio G, Quaglio P. Effect of eucalyptus essential oil on respiratory bacteria and viruses *Curr Microbiol*. 2008; 56(1): 89-92.
- 7) Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. Meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus GG* for abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in childhood. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 33(12): 1302-1310.
- 8) Kazemi M. Chemical composition and antimicrobial activity of essential oil of *Matricaria recutita*. *Int J Food Prop*. 2015; 18: 8, 1784-1792.
- 9) Marsh P, Martin MV. The resident oral microflora; in oral microbiology. *Reed Edu Prof Pub*, 1999; 7-33.
- 10) Fejerskov O, Kidd E. Dental Caries. *Dental caries: the disease and its clinical management*. John Wiley & Sons, 2<sup>nd</sup> ed., 2003.
- 11) Caufield PW, Cutter GR and Dasanayake AP. Initial acquisition of *Mutans streptococci* by infants: evidence for a discrete window of infectivity. *J Dent Res*. 1993; 72, 37-45.
- 12) Samaranayake LP, Macfarlane TW. An *in-vitro* study of the adherence of *Candida albicans* to acrylic surfaces. *Arch Oral Biol*. 1980; 25: 603-606.
- 13) Fazlı ŞA, Branhamella E, Ustaçelebi Ş. *Temel ve klinik mikrobiyoloji*. Güneş Kitabevi, Ankara; 1999; 371-396.
- 14) Apicella MA. *Mandell, Douglas and Bennet's principles and practice of infectious diseases*. Churchill Livingstone, 2000; 2228-2241.
- 15) Köksal İ, Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. *Enfeksiyon hastalıkları*. Nobel Yayınevi, 2000.

- 16) Herrera CM. Measuring the effects of pollinators and herbivores: evidence for non-additivity in a perennial herb. *Ecology* 2000; 81, 2170-2176.
- 17) Loesche WJ, Syed SA, Laughon BE, Stoll J. The bacteriology of acute necrotizing ulcerative gingivitis. *J Periodontol*, 1982; 53(4): 223-230.
- 18) Tanker M, Tanker N. *Farmakognozi*. Reman Maatbası, İstanbul, 1976; 2: 13-35.
- 19) Hafstrom C, Dahlen G. Pathogenicity of *Prevotella intermedia* and *Prevotella nigrescens* isolates in a wound chamber model in rabbits. *Oral Microbiol Immunol*. 1997; 12(3): 148-54.
- 20) Dorn BR, Leung KL, Progulske-Fox A. Invasion of human oral epithelial cells by *Prevotella intermedia*. *Infect Immun*. 1998; 66(12): 6054-6057.
- 21) Prescott L M, Harley JP, Klein DA. *Microbiology*. 4<sup>th</sup> ed., Wcb Mcgraw Hill, U.S.A., 1999; 4; 5.
- 22) Hashimura T, Sato M, Hoshino E. Detection of *Slackia exigua*, *Mogibacterium timidum* and *Eubacterium saphenum* from pulpal and periradicular samples using the PZR method. *Int Endod J*. 2001; 34: 463-470.
- 23) Newman MG, Socransky SS, Savitt E D, Propas DA, Crawford A. Studies of the microbiology of periodontosis. *J Periodontol*. 1976; 47(7): 373-379.
- 24) Slots J. Subgingival microflora and periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 1979; 6: 35-352.
- 25) Slots J, Rosling BG. Suppression of the periodontopathic microflora in localized juvenile periodontitis by systemic tetracycline. *J Clin Periodontol*. 1983; 10(5): 465-86.
- 26) Haffajee AD, Yaskell T, Socransky S. Antimicrobial effectiveness of an herbal mouthrinse compared with an essential oil and a chlorhexidine mouthrinse. *J Am Dent Assoc*. 2008; 139: 606-611.
- 27) Blix IJ, Hars R, Preus HR, Helgeland K. Entrance of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* into Hep-2 Cells invitro. *J Periodontol*. 1992; 63(9): 723-8.
- 28) Sreenivasan PK, Meyer DH, Fives-Taylor PM. Factors influencing the growth and viability of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Molecular Oral Microbiology*. 1993; 8(6): 361-9.
- 29) Schenkein HA, Barbour SE, Berry CR, Kipps B, Tew JG. Invasion of human vascular endothelial cells by *Actinobacillus actinomycetemcomitans* via the receptor for platelet activating factor. *Infect Immun*. 2000; 68(9): 5416-5419.
- 30) Rudney JD, Chen R, Sedgewick GJ. Intracellular *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* in buccal epithelial cells collected from human subjects. *Infect Immun*. 2001; 69(4): 2700-2707.

- 31) Flemmig TF, Rüdiger S, Hofmann U, Schmidt H, Plaschke B, Stratz A, Klaiber B, Karch H. Identification of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in subgingival plaque by PZR. *J Clin Microbiol.* 1995; 33: 3102-3105.
- 32) Lang NP, Carranza FA, Newman MG, Takei HH. Classification and epidemiology of periodontal disease. *Carranza's Clin Period.* 9<sup>th</sup> ed., N.V.B. Saunder G., Part 2; 2002; 4.
- 33) Anderegg WRL, Berry JA, Smith DD, Sperry JS, Anderegg LD, Field CB. The roles of hydraulic and carbon stress in a widespread climate-induced forest die-off. *Proceedings of the national academy of science, USA,* 2012; 109: 233–237.
- 34) Egelberg J. Regeneration and repair of periodontal tissues. *J Periodontal Res* 1987; 22; 233–242.
- 35) Slots J. The search for effective, safe and affordable periodontal therapy *Periodontology 2000.* 2002; 28(2) 9–11.
- 36) Løe H, Anerud A, Boysen H, Morrison E. The natural history of periodontal disease in man. The rate of periodontal destruction before 40 years of age. *J Periodontol.* 1978; 49(12): 607-20.
- 37) Wolf H, Rateitschak K, Hassel T. *Color atlas of dental medicine in periodontology.* 3<sup>rd</sup> ed., Germany, 2004.
- 38) Carranza FA, Newman MG, Takei HH. Classification and epidemiology of periodontal disease. In: *Carranza's clinical periodontology.* 9<sup>th</sup> ed., N.V.B. Saunder G., Part 2; 2002; 4.
- 39) Kinane DF, Lindhe J. Chronic periodontitis. In: *Clinical periodontology and implant dentistry.* Ed. Lindhe J, Karring T, Lang NP. 4<sup>th</sup> ed., Blackwell Munksgaard, U.K., 2003.
- 40) Maurizio ST, Mombelli A. Aggressive periodontitis. In: *Clinical periodontology and implant dentistry.* Ed. Lindhe J, Karring T, Lang NP. 4<sup>th</sup> ed., Blackwell Munksgaard, U.K., 2003; 9.
- 41) Holmstrup P, Westergaard J. Necrotizing periodontal disease. In: *Clinical periodontology and implant dentistry.* Ed. Lindhe J, Karring T, Lang NP. 4<sup>th</sup> ed., Blackwell Munksgaard, U.K., 2003; 10.
- 42) Sanz M, Herrera D, Van Winkelhoff A J. The periodontal abscess. In: *Clinical periodontology and implant dentistry.* Ed. Lindhe J, Karring T, Lang NP. 4<sup>th</sup> ed., Blackwell Munksgaard, U.K., Chapter 11, 2003; 14.
- 43) Araujo HC, Lacerda MEG, Lopes D, Bizzo HR, Kaplan MAC. Studies on the aroma of mate (*Ilex paraquariensis* st.hil.) Using headspace solid-phase microextraction. *Phytochem Anal.* 2007; 18: 469-474.
- 44) Newman MG, Socransky SS, Savitt ED, Propas DA, Crawford A. Studies of the microbiology of periodontosis. *J Periodontol.* 1976; 47(7): 373-379.

- 45) Cowan MM. Plant products as antimicrobial agents. *Clin Microbiol Rev.* 1999; 12(4): 564-582.
- 46) Cross SE, Kreth J, Wali RP, Sullivan R, Shi W, Gimzewski JK. Evaluation of bacteria-induced enamel demineralization using optical profilometry. *Dent Mater.* 2009; 25: 1517-1526.
- 47) Kantabutra S, Avery GC. Proposed model for investigating relationships between vision components and business unit performance. *J Aus Acad Man.* 2002; 8(2): 22-39.
- 48) Bozin B, Mimica-Dukic N, Samojlik I, Jovin E. Antimicrobial and antioxidant properties of rosemary and sage (*Rosmarinus officinalis* and *Salvia officinalis* L., lamiaceae) essential oils. *J Agric Food Chem.* 2007; 55(19): 7879-7885.
- 49) Kluytmans J, Van Belkum A, Verbrugh H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clin Microbiol Rev.* 1997; 10: 505-520.
- 50) Jebashree HS, Kingsley SJ, Sathish ES, Devapriya D. Antimicrobial activity of few medicinal plants against clinically isolated human cariogenic pathogens-an *in-vitro* study. *ISRN Dent.* 2011; 541421.
- 51) Bilgehan H. Enterococcus ve D grubu Streptokoklar. Bilgehan H. Ed. *Klinik mikrobiyoloji, özel bakteriyoloji ve bakteri enfeksiyonları.* Fakülteler Kitabevi, 2000; 296-297.
- 52) Kayser FH, Bienz KA, Eckert J, Zinkernagel RM. Medical microbiology. 9<sup>th</sup> ed., Çeviri: Anđ Mk, Tümbay E, Anđ Ö, Erturan Z. İnfeksiyon hastalığı etkeni bakteriler. *Tıbbi mikrobiyoloji.* Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2002; 221- 236.
- 53) Lowy FD. *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med.* 1998; 339: 520-532.
- 54) Waldvogel FA. *Staphylococcus aureus* (including staphylococcal toxic shock syndrome). In: Mandell Gl, Bennet JE, Dolin R. Ed. *Principles and practice of infectious diseases.* 5<sup>th</sup> ed., New York: Churchill Livingstone, 2000; 2069-2092.
- 55) Archer Gl. *Staphylococcus aureus*: a well-armed pathogen. *Clin Infect Dis.* 1998; 26: 1179-1181.
- 56) Udo EE, Mokadas EM, Al-Haddad A, et al. Rapid detection of methicillin resistance in Staphylococci using a slide latex agglutination kit. *Int J Antimicrob Agents.* 2000; 15: 19-24.
- 57) Harvey RA, Champe PA. Lippincott's illustrated reviews: microbiology. Çeviri: Anđ Ö. *Lippincott mikrobiyoloji.* Nobel Kitabevi 2006; 138-142, 154-155.

- 58) Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. *Color atlas and textbook of diagnostic microbiology*. Lippincott-Raven Pub, 1997; 539-576.
- 59) Mahon CR, Lehman DC, Manuselis Jr G. *Textbook of diagnostic microbiology*. Elsevier Health Sciences, 2014.
- 60) Dinges MM, Orwin PM, Schlievert PM. Exotoxins of *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Rev*. 2000; 13: 16-34.
- 61) Çetinkaya Y, Ünal S. Stafilokok nazal taşıyıcılık: önemi ve tedavisi. *Hastane İnfeksi Dergisi*. 1999; 3: 22-32.
- 62) Mulligan ME, Murray-Leisure KA, Ribner BS, Standiford HC, John JF, Korvick JA, Kauffman CA, Yu VL. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a consensus review of the microbiology, pathogenesis, and epidemiology with implications for prevention and management. *Am J Med*. 1993; 94: 313-328.
- 63) Maranan MC, Moreira B, Boyle-Vavra S, Daum RS. Antimicrobial resistance in staphylococci. Epidemiology, molecular mechanisms, and clinical relevance. *Infect Dis Clin North Am*. 1997; 11(4): 813-849.
- 64) Srinivasan A, Dick JD, Perl TM. Vancomycin resistance in staphylococci. *Clin Microbiol Rev*. 2002; 15: 430-438.
- 65) Voss A, Milatovic D, Wallrauch-Schwarz C, Rosdahl Vt, Braveny I. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1994; 13: 50-55.
- 66) Öztürk R, Midilli K, Ergin S, Aygün G. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde yatan hastalardan izole edilen Stafilokokların antimikrobik maddelere duyarlılığı. *Ankem Derg*. 1996; 10: 48-51.
- 67) Özyurt M, Albay A, Yıldırım Şt, Et Al. Hastane infeksiyonlarından izole edilen mrsa suşlarında siprofloksasin ve çoklu antibiyotik direnci. *Hastane İnfeksi Dergisi*. 1999; 1: 55-61.
- 68) Çelik Ü, Alhan E. Pediatrik enfeksiyonlarda zorlu patojen: Enterokoklar. *Çocuk Enf Dergisi*. 2008; 2: 58-66.
- 69) Korten V. Enterokoklar. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. Ed. *İnfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi*. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2002; 1497-1506.
- 70) Sakoulas G, Gold HS, Venkataraman L, DeGirolami PC, Eliopoulos GM, Qian Q. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: comparison of susceptibility testing methods and analysis of mecA-positive susceptible strains. *J Clinical Mic*. 2001; 39(11): 3946-3951.
- 71) Taşova Y, İnal S. *Enterococcus infeksiyonlarında klinik*. Bilimsel Tıp Yayınevi 2004; 17-22.

- 72) Levinson W. Medical microbiology and immunology. Çeviri: Özgünen T. Ed. *Tıbbi mikrobiyoloji ve immünoloji*. Güneş Kitabevi, Ankara, 2006; 112-169.
- 73) Kutlu S, Dokuzoğuz B. *Enterokokal infeksiyonlarda tedavi seçenekleri*. Bilimsel Tıp Yayınevi, 2004; 23-32.
- 74) Gülay Z. Antibiyotik kombinasyonlarının *in-vitro* etkinliğini ölçen testler. Türk mikrobiyoloji cemiyeti antibiyotik duyarlılık testlerinin standardizasyonu (ADTS) çalışma grubu toplantısı; 11-12 Nisan 1997.
- 75) Gülay Z. Antibiyotik duyarlılık testlerinin yorumu, *Toraks Derg.* 2002; 3(1): 75-88.
- 76) Gülay Z. Gram negatif çomaklarda antibiyotik direnci: 2003-2004 Türkiye haritası. *ANKEM Derg.* 2005; 19(2): 66-77.
- 77) Jorgensen JH, Turnidge JD, Washington JA. Antibacterial susceptibility tests: dilution and disk diffusion methods. In: *Manual of clinical microbiology*, Ed. Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH. ASM Press, Washington, D.C., 7<sup>th</sup> ed., 1993; 1526-1543.
- 78) Baker CN, Stocker SA, Culver DH, Thornsberry C. Comparison of the E Test to agar dilution, broth microdilution, and agar diffusion susceptibility testing techniques by using a special challenge set of bacteria. *J Clin Microbiol.* 1991; 29(3): 533-538.
- 79) Ceylan A. *Tıbbi Bitkiler I*. Ege Üniv Zir Fak Yayın. 1983; 481.
- 80) Ceylan A. *Tıbbi Bitkiler II (Uçucu Yağ İçerenler)*. Ege Üniv Zir Fak Yayın. 1987; 244.
- 81) Baytop T. *Bitkiler ile Tedavi (Geçmişte ve Bugün)*. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. 1999; 357-358.
- 82) Al-Howiriny TA. Composition and antimicrobial activity of essential oil of *Salvia lanigera*, *J Clin Microbiol.* 2003; 6(2): 133-135.
- 83) Tyler VE, Brady LR, Robbers JE. *Pharmacognosy Lea Febiger*. Philadelphia, PA. USA, 1988; 9: 75-76.
- 84) Hili P, Evans CS, Veness RG. Antimicrobial action of essential oils: the effect of dimethylsulphoxide on the activity of cinnamon oil. *Let Appl Microbiol.* 1997; 24(4): 269-275.
- 85) Hammer KA, Carson CF, Riley TV. Antimicrobial activity of essential oils and other plant extracts. *J App Microbiol.* 1999; 86(6): 985-990.
- 86) Lahlou M. Methods to study the phytochemistry and bioactivity of essential oils. *Phytother Research.* 2004; 18(6): 435-448.
- 87) Baytop T. *Türkiye’de bitkiler ile tedavi, geçmişte ve bugün*. İst Üniv Ecz Fak Yay. 1999; 550.

- 88) Delamare AP, Moschen-Pistorello IT, Artico L, Atti-Serafini L, Echeverrigaray S. Antibacterial activity of the essential oils of *Salvia officinalis* L. and *Salvia triloba* L. cultivated in South Brazil. *Food Chemist.* 2007; 100(2): 603-608.
- 89) Dinçer S, Acaralı NB, Uzun IN, Deniz S. A second option in special separation operations: a supercritical fluid process. *Mühendislik ve Fen Bilimleri Dergisi.* 2007; 25: 2.
- 90) Koşar M. *Farmakognozi uygulamaları el kitabı*, Güneş Kitapevi, 2009.
- 91) Galipo RC, Canhoto AJ, Walla MD, Morgan SL. Analysis of volatile fragrance and flavor compounds by headspace solid phase microextraction and GC-MS: An undergraduate instrumental analysis experiment. *J Chem Educ.* 1999; 76(2): 245.
- 92) Vas G, Vekey K. Solid-phase microextraction: a powerful sample preparation tool prior to mass spectrometric analysis. *J Mass Spect.* 2004; 39(3): 233-254.
- 93) Kaufmann B, Rudaz S, Cherkaoui S, Veuthey JL, Christen P. Influence of plant matrix on microwave-assisted extraction process. The case of diosgenin extracted from fenugreek (*Trigonella foenum-graecum* L.). *Phytochem Anal.* 2007; 18(1): 70-76.
- 94) Kaufmann B, Christen P. Recent extraction techniques for natural products: microwave-assisted extraction and pressurised solvent extraction. *Phytochem Anal.* 2002; 13(2): 105-113.
- 95) Chaintreau A. Simultaneous distillation–extraction: from birth to maturity–review. *Flavour Fragr J.* 2001; 16(2): 136-148.
- 96) Della Porta G, Porcedda S, Marongiu B, Reverchon E. Isolation of eucalyptus oil by supercritical fluid extraction flavour and fragrance. *J App Microb.* 1999; 14(4): 214-218.
- 97) Yamini Y, Khajeh M, Ghasemi E, Mirza M, Javidnia K. Comparison of essential oil compositions of *Salvia mirzayanii* obtained by supercritical carbon dioxide extraction and hydrodistillation methods. *Food Chemist.* 2008; 108(1): 341-346.
- 98) Moyler DA. Extraction of essential oils with carbon dioxide. *Flavour Fragr J.* 1993; 8(5): 235-247.
- 99) Linskens HF, Jackson JF. *Modern methods of plant analysis*, vol. 12. Essential Oils and Waxes, Springer, Germany, 1997.
- 100) Dorman HJ, Deans SG. Antimicrobial agents from plants: antibacterial activity of plant volatile oils. *J App Microb.* 2000; 88(2): 308-316.
- 101) NCCLS, performance standards for antimicrobial disc susceptibility tests. Approved standard NCCLS publication m2-a5, Villanova, PA, USA, 1993.

- 102) Anssen AM, Scheffer JJ, Baerheim SA. Antimicrobial activity of essential oils. *Planta Med.* 1987; 53, 395-398.
- 103) Eloff JN. A sensitive and quick microplate method to determine the minimal inhibitory concentration of plant extracts for bacteria. *Planta Med.* 1998; 64(08): 711-713.
- 104) Benli M, Yiğit N. Ülkemizde yaygın kullanımı olan kekik (*Thymus vulgaris*) bitkisinin antimikrobiyal aktivitesi. *Orlab On-Line Mikrob Derg.* 2005; 3(8): 1-8.
- 105) Toroğlu S, Çenet M. Tedavi amaçlı kullanılan bazı bitkilerin kullanım alanları ve antimikrobiyal aktivitelerinin belirlenmesi için kullanılan metodlar. *KSÜ Fen ve Müh Derg.* 2006; 9(2): 12-19.
- 106) Leal-Cardoso JH, Fonteles MC. Pharmacological effects of essential oils of plants of the northeast of Brazil. *Acad Bras Ciênc.* 1998; 71(2): 207-213.
- 107) Dağcı EK, İzmirli M, Dığrak M. Kahramanmaraş ilinde yetişen bazı ağaç türlerinin antimikrobiyal aktivitelerinin araştırılması. *KSÜ Fen ve Müh Derg.* 2002; 5(1): 38-46.
- 108) Nostro A, Germano MP, D'angelo V, Marino A, Cannatelli MA. Extraction methods and bioautography for evaluation of medicinal plant antimicrobial activity. *Lett Appl Microbiol.* 2000; 30(5): 379-384.
- 109) Sartoratto A, Machado AL, Delarmelina C, Figueira GM, Duarte MC, Rehder VL. Composition and antimicrobial activity of essential oils from aromatic plants used in Brazil. *Braz J Microbiol.* 2004; 35(4): 275-280.
- 110) El-Shazly A, Dorai G, Wink M. Composition and antimicrobial activity of essential oil and Hexane-Ether extract of *Tanacetum santolinoides* (DC.) *Feinbr and Fertig.* 2002; 57(7-8): 620-630.
- 111) Bammi J, Khelifa R, Remmal A. Etudes de l'activité antivirale de quelques huiles essentielles. Actes Editions, Rabat, Morocco, 1997; 502.
- 112) Silva NC, Fernandes Júnior A. Biological properties of medicinal plants: a review of their antimicrobial activity. *J Ven Anim and Tox Dis,* 2010; 16(3): 402-413.
- 113) Sikkema J, De Bont JA, Poolman B. Mechanisms of membrane toxicity of hydrocarbons. *Microbiol Rev.* 1995; 59(2): 201-222.
- 114) Çökmüş C. *Brock mikroorganizmaların biyolojisi*, 11. Baskı, Palme Yayıncılık, Ankara, 2010; 70.
- 115) Navarre WW, Schneewind O. Surface proteins of gram-positive bacteria and mechanisms of their targeting to the cell wall envelope. *Microbiol Mol Biol Rev.* 1999; 63(1): 174-229.



- 116) Hasdemir U. Çoklu ilaç direncinde bakteri hücre duvarı organizasyonu ve aktif pompa sistemlerinin rolü. *Mikrobiyol Bülteni*. 2007; 41: 309-327.
- 117) Iwu MW, Duncan AR, Okunji CO. *New antimicrobials of plant origin. Perspectives on new crops and new uses*. ASHS Press, Alexandria, VA. 1999: 457-462.
- 118) Bakkali F, Averbeck S, Averbeck D, Zhiri A, Idaomar M. Cytotoxicity and gene induction by some essential oils in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat Res*. 2005; 585(1): 1-3.
- 119) Simić A, Soković MD, Ristić M, Grujić-Jovanović S, Vukojević J, Marin PD. The chemical composition of some Lauraceae essential oils and their antifungal activities. *Phytother Res*. 2004; 18(9): 713-717.
- 120) Opalchenova G, Obreshkova D. Comparative studies on the activity of basil-an essential oil from *Ocimum basilicum L.*- against multidrug resistant clinical isolates of the genera *Staphylococcus*, *Enterococcus* and *Pseudomonas* by using different test methods. *J Microb Methods*. 2003; 54(1): 105-110.
- 121) Petronilho S, Maraschin M, Coimbra MA, Rocha SM. *In-vitro* and *in-vivo* studies of natural products: A challenge for their valuation. The case study of chamomile (*Matricaria recutita L.*). *Ind Crop and Prod*. 2012; 40: 1-2.
- 122) Kurita S, Kitagawa E, Kim CH, Momose Y, Iwahashi H. Studies on the antimicrobial mechanisms of capsaicin using yeast DNA microarray. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2002; 66(3): 532-536.
- 123) Olasupo NA, Fitzgerald DJ, Gasson MJ, Narbad A. Activity of natural antimicrobial compounds against *Escherichia coli* and *Salmonella enterica serovar Typhimurium*. *Let Appl Micro*. 2003; 37(6): 448-451.
- 124) Kan Y, Kartal M, Arslan S, Altun L, Endes Z. Farklı dozlarda uygulanan organik gübrenin oğulotu (*Melissa officinalis L.*)'nun verim ve kalitesi üzerine etkisi. *Türkiye VI. Tarla Bitkileri Kongresi*, 2005; 501-504.
- 125) Hedge IC. *Salvia L. Flora of Turkey and the East Aegean islands*. Palme Yayınevi, 1982; 7: 400-461.
- 126) Büyükkaya F. *Sideritis trojana* (Tüylü Çay, Sarıkız Çayı, Adaçayı, Dağ Çayı) Bitkisinin kimyasal analizi ve bileşenlerinin yapılarının aydınlatılması. *Yüksek Lisans Tezi, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Çanakkale*. 2002; 2-35.
- 127) Aleksovski SA, Sovova H. Supercritical CO<sub>2</sub> extraction of *Salvia officinalis L.* *J Super Fluid*. 2007; 40(2): 239-245.
- 128) Sava G, Clerici K, Capozzi I. Reduction of lung metastasis by ImH[trans-RuCl<sub>4</sub>(DMSO)Im]: mechanism of the selective action investigated on mouse tumors. *Anti-Cancer Drug*. 1999 ; 10: 129-38.

- 129) Durling NE, Catchpole OJ, Grey JB, Webby RF, Mitchell KA, Foo LY, Perry NB. Extraction of phenolics and essential oil from dried sage (*Salvia officinalis*) using ethanol-water mixtures. *Food Chemist*. 2007; 101(4): 1417-1424.
- 130) Sezik E, Ezer N. Türkiye’de halk ilacı ve çay olarak kullanılan bitkiler üzerinde morfolojik ve anatomik araştırmalar I. *Sideritis congesta* Davis et Huber-Morath. *Doğa Bil Derg Tıp*. 1983; 7: 163-168.
- 131) Ersoy H. *EDTU Herbaryumu'nda bulunan Lamiaceae (ballıbabagiller) familyası'nın revizyonu*. Palme Yayınevi, 2009.
- 132) Nakipoğlu M. Biosystematic investigations on some salvia. 1. Species distributed in İzmir and its surroundings. *J Grad Sch App Science*.1990; 1(2); 23-29.
- 133) Gürson O, Özçelikay G. Tarçının tarih boyunca ve günümüzdeki kullanımı. *Ankara Üniversitesi Osmanlı Tarihi Araştırma ve Uygulama Merkezi Dergisi*. 2005; 18: 171-183.
- 134) Khan A, Safdar M, Khan MM, Khattak KN, Anderson RA. Cinnamon improves glucose and lipids of people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26(12): 3215-3218.
- 135) Romay C, Pascual C, Lissi EA. The reaction between ABTS radical cation and antioxidants and its use to evaluate the antioxidant status of serum samples. *Brazil J Med Biol Res*.1996; 29(2): 175-83.
- 136) Özbek H, Cengiz N, Him A, Uğraş S, Özgökçe F, Erdoğan E. Yüksek kolesterolü diyetle beslenen sığanlarda *Thymus fallax* F. (kekik) yapraklarının kan kolesterol seviyesi üzerine etkisi. *Van Tıp Derg*. 2006; 13: 71.
- 137) Gunther RT. The Greek Herbal of Dioscorides. *NY Hafner*. 1959.
- 138) Sabuncuoğlu Ş, Süveren K. *Mücerreb-Nāme: İlk Türkçe deneysel tıp eseri*. Atatürk Kültür Dil ve Tarih Yüks; 1999; 1468.
- 139) Mathew S, Abraham TE. Studies on the antioxidant activities of cinnamon (*Cinnamomum verum*) bark extracts, through various *in-vitro* models. *Food Chemist*. 2006; 94(4): 520-528.
- 140) Tsai PJ, Tsai TH, Yu CH, Ho SC. Evaluation of NO-suppressing activity of several Mediterranean culinary spices. *Food Chem Toxicol*. 2007; 45(3): 440-447.
- 141) Kannappan S, Jayaraman T, Rajasekar P, Ravichandran MK, Anuradha CV. Cinnamon bark extract improves glucose metabolism and lipid profile in the fructose-fed rat. *Singapore Med J*. 2006; 47(10): 858.

- 142) Mang B, Wolters M, Schmitt B, Kelb K, Lichtinghagen R, Stichtenoth DO, Hahn A. Effects of a cinnamon extract on plasma glucose, HbA1c, and serum lipids in diabetes mellitus type 2. *Eur J Clin Invest.* 2006; 36(5): 340-344.
- 143) Mossi AJ, Cansian RL, Paroul N, Toniazzo G, Oliveira JV, Pierozan MK, Pauletti G, Rota L, Santos AC, Serafini LA. Morphological characterisation and agronomical parameters of different species of *Salvia sp.* (*Lamiaceae*). *Braz J Biol.* 2011; 71(1): 121-129.
- 144) Rodrigues MR, Kanazawa LK, das Neves TL, da Silva CF, Horst H, Pizzolatti MG, Santos AR, Baggio CH, de Paula Werner MF. Antinociceptive and anti-inflammatory potential of extract and isolated compounds from the leaves of *Salvia officinalis* in mice. *J Ethnopharmacol.* 2012; 139(2): 519-526.
- 145) Bouajaj S, Benyamna A, Bouamama H, Romane A, Falconieri D, Piras A, Marongiu B. Antibacterial, allelopathic and antioxidant activities of essential oil of *Salvia officinalis L.* growing wild in the Atlas Mountains of Morocco. *Nat Prod Res.* 2013; 27(18): 1673-1676.
- 146) Russo P, Frustaci A, Del Bufalo A, Fini M, Cesario A. From traditional European medicine to discovery of new drug candidates for the treatment of dementia and Alzheimer's disease: acetylcholinesterase inhibitors. *Cur Med Chem.* 2013; 20(8): 976-983.
- 147) Samuels N, Grbic JT, Saffer AJ, Wexler ID, Williams RC. Effect of an herbal mouth rinse in preventing periodontal inflammation in an experimental gingivitis model: a pilot study. *Compend Contin Educ Dent.* 2012; 33(3): 204-211.
- 148) Geuenich S, Goffinet C, Venzke S, Nolkemper S, Baumann I, Plinkert P, Reichling J, Keppler OT. Aqueous extracts from peppermint, sage and lemon balm leaves display potent anti-HIV-1 activity by increasing the virion density. *Retrovirology.* 2008; 5(1): 27.
- 149) Hayouni EA, Chraief I, Abedrabba M, Bouix M, Leveau JY, Mohammed H, Hamdi M. Tunisian *Salvia officinalis L.* and *Schinus molle L.* essential oils: Their chemical compositions and their preservative effects against Salmonella inoculated in minced beef meat. *Int J Food Microbiol.* 2008; 125(3): 242-251.
- 150) Jayashankar S, Panagoda GJ, Amaratunga EA, Perera K, Rajapakse PS. A randomised double-blind placebo-controlled study on the effects of a herbal toothpaste on gingival bleeding, oral hygiene and microbial variables. *Ceylon Med J.* 2011; 56(1).
- 151) Nadir M, Rasheed M, Sherwani SK, Kazmi SU, Ahmad VU. Chemical and antimicrobial studies on the essential oil from *Salvia santolinifolia* Boiss. *Pak J Pharm Sci.* 2013; 26(1): 39-52.
- 152) Kamatou GP, Viljoen AM, Gono-Bwalya AB, Van Zyl RL, Van Vuuren SF, Lourens AC, Başer KH, Demirci B, Lindsey KL, Van Staden J, Steenkamp P.

The *in-vitro* pharmacological activities and a chemical investigation of three South African *Salvia* species. *J Ethnopharmacol.* 2005; 102(3): 382-390.

- 153) Horiuchi K, Shiota S, Hatano T, Yoshida T, Kuroda T, Tsuchiya T. Antimicrobial activity of oleanolic acid from *Salvia officinalis* and related compounds on vancomycin-resistant enterococci (VRE). *Bio Pharm Bull.* 2007; 30(6): 1147-1149.
- 154) Burt S. Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods- a review. *Int J Food Microbiol.* 2004; 94(3): 223-253.
- 155) Generalić I, Skroza D, Šurjak J, Možina SS, Ljubenković I, Katalinić A, Šimat V, Katalinić V. Seasonal variations of phenolic compounds and biological properties in sage (*Salvia officinalis* L.). *Chem & Biodivers.* 2012; 9(2): 441-457.
- 156) Beheshti-Rouy M, Azarsina M, Rezaie-Soufi L, Alikhani MY, Roshanaie G, Komaki S. The antibacterial effect of sage extract (*Salvia officinalis*) mouthwash against *Streptococcus mutans* in dental plaque: a randomized clinical trial. *J Microbiol.* 2015; 7(3): 173.
- 157) Moreira MR, Souza AB, Moreira MA, Bianchi TC, Carneiro LJ, Estrela FT, dos Santos RA, Januário AH, Martins CH, Ambrosio SR, Veneziani RC. RP-HPLC analysis of manool-rich *Salvia officinalis* extract and its antimicrobial activity against bacteria associated with dental caries. *Rev Bras Farmacog.* 2013; 23(6): 870-876.
- 158) Otağ F, Ersöz G, Doruk N, Erköse G, Erturan Z, Kaya A. Yoğun bakım ünitesi hastalarından kolonizasyon veya infeksiyon etkeni olarak soyutlanan *Candida* cinsi mantarlar. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 2004; 34(2): 91-97.
- 159) Özkütük A, Göller S, Yuluğ N. Yüzeysel mikoz etkenlerinden dermatofit ve *Candida*'ların çeşitli antifungal ajanlara duyarlılıkları. *İnfeksiyon Derg.* 2001; 15(1): 93-96.
- 160) Kroschinsky F, Naumann R, Ehninger G. Candidiasis in cancer patients: Epidemiology, diagnosis, prophylaxis and therapy. *Mycoses.* 1998; 42: 53-59.
- 161) Folkman J, In: *Cancer Medicine*, Ed. Holland JF, Frei E III, Bast RC Jr, Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR. B.C. Decker, Ontario, Canada, 5<sup>th</sup> ed., 2000; 132-152.
- 162) Gendreau L, Loewy ZG. Epidemiology and etiology of denture stomatitis. *J Prosthodont.* 2011; 20(4): 251-260.
- 163) Aydın M. *Endodontik Mikrobiyoloji*. Ankara: Güneş Kitapevi. 2004; 205-222.
- 164) Baillie GS, Douglas LJ. Matrix polymers of *Candida* biofilms and their possible role in biofilm resistance to antifungal agents. *J Antimicrob Chemother.* 2000; 46(3): 397-403.

- 165) Pereira-Cenci T, Del Bel Cury AA, Crielaard W, Ten Cate JM. Development of Candida-associated denture stomatitis: new insights. *J Appl Oral Sci.* 2008; 16(2): 86-94.
- 166) Braga PC, Culici M, Alfieri M, Dal Sasso M. Thymol inhibits *Candida albicans* biofilm formation and mature biofilm. *Int J Antimic Agents.* 2008; 31(5): 472-477.
- 167) Nevzatoğlu EU, Özcan M, Kulak-Ozkan Y, Kadir T. Adherence of *Candida albicans* to denture base acrylics and silicone-based resilient liner materials with different surface finishes. *Clin Oral Invest.* 2007; 11(3): 231-236.
- 168) Lachenmeier DW, Uebelacker M. Risk assessment of thujone in foods and medicines containing sage and wormwood—evidence for a need of regulatory changes. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2010; 58(3): 437-443.
- 169) Sookto T, Srithavaj T, Thaweboon S, Thaweboon B, Shrestha B. In vitro effects of *Salvia officinalis* L. essential oil on *Candida albicans*. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2013; 3(5): 376-380.
- 170) Jirovetz L, Buchbauer G, Denkova Z, Slavchev A, Stoyanova A, Schmidt E. Chemical composition, antimicrobial activities and odor descriptions of various *Salvia* sp. and *Thuja* sp. essential oils. *Ernahrung Nut.* 2006; 30(4): 152.
- 171) Stanojević D, Čomić L, Stefanović O, Solujić-Sukdolak S. In-vitro synergistic antibacterial activity of *Salvia officinalis* L. and some preservatives. *Arch Biol Sci.* 2010; 62(1): 167-74.
- 172) Gutierrez J, Rodriguez G, Barry-Ryan C, Bourke P. Efficacy of plant essential oils against foodborne pathogens and spoilage bacteria associated with ready-to-eat vegetables: antimicrobial and sensory screening. *J Food Prot.* 2008; 71(9): 1846-1854.
- 173) Arslan D, Sert D, Ayar A, Özcan MM. Shelf life determination of Yayik butter fortified with spice extracts. *Int J Techno.* 2009; 62(2): 189-194.
- 174) Karpińska-Tymoszczyk M. Effects of sage extract (*Salvia officinalis* L.) and a mixture of sage extract and sodium isoascorbate on the quality and shelf life of vacuum-packed turkey meatballs. *J Muscle Foods.* 2007; 18(4): 420-434.
- 175) Fitzgerald RJ, Fitzgerald DB, Adams BO, Duany LF. Basic Biological sciences cariogenicity of human oral Lactobacilli in hamsters. *J Dent Res.* 1980; 59(5): 832-837.
- 176) Rosen S, Lenney WS, O'malley JE. Dental caries in gnotobiotic rats inoculated with *Lactobacillus casei*. *J Dent Res.* 1968; 47(3): 358-363.
- 177) Khan R, Islam B, Akram M, Shakil S, Ahmad AA, Ali SM, Siddiqui M, Khan AU. Antimicrobial activity of five herbal extracts against multi drug resistant (MDR) strains of bacteria and fungus of clinical origin. *Molecules.* 2009; 14(2): 586-597.

- 178) Quale JM, Landman D, Zaman MM, Bumey S, Sathe SS. *In-vitro* activity of *Cinnamomum zeylanicum* against azole resistant and sensitive *Candida* species and a pilot study of cinnamon for oral candidiasis. *Am J Chin Med.* 1996; 24(02): 103-109.
- 179) Pozzatti P, Scheid LA, Spader TB, Atayde ML, Santurio JM, Alves SH. *In-vitro* activity of essential oils extracted from plants used as spices against fluconazole-resistant and fluconazole-susceptible *Candida* spp. *Can J Microbiol.* 2008; 54(11): 950-956.
- 180) Batista JM, Birman EG, Cury AE. Susceptibility to antifungal drugs of *Candida albicans* strains isolated from patients with denture stomatitis. *Rev Odonto Uni San Paulo.* 1999; 13(4): 343-348.
- 181) Alves SH, Cury AE. *Candida* from cancer patients: susceptibility *in-vitro* to polyene antifungal agents. *Rev Insti Med Trop.* 1992; 34(3): 251-254.
- 182) Wingeter MA, Guilhermetti E, Shinobu CS, Takaki I, Svidzinski TI. Microbiological identification and *in-vitro* sensitivity of *Candida* isolates from the oral cavity of HIV-positive individuals. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2007; 40(3): 272-276.
- 183) Simić A, Soković MD, Ristić M, Grujić-Jovanović S, Vukojević J, Marin PD. The chemical composition of some Lauraceae essential oils and their antifungal activities. *Phytother Res.* 2004; 18(9): 713-717.
- 184) Al-Howiriny TA. Composition and antimicrobial activity of essential oil of *salvia lanigera*. *J Clin Microbiol.* 2003; 6(2): 133-135.
- 185) Kan Y, Kartal M, Arslan S, Altun L, Endes Z. Farklı dozlarda uygulanan organik gübrenin oğulotu (*Melissa officinalis L.*)'nun verim ve kalitesi üzerine etkisi. *Türkiye VI. Tarla Bitkileri Kongresi, 2005*; 501-504.
- 186) Karanki, E. Ülkemizde yaygın olarak kullanılan bazı baharatların aktivitesinin belirlenmesi. *Niğde Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi.* 2013;75.
- 187) Burt S. Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods- a review. *Int J Food Microbiol.* 2004; 94(3): 223-253.
- 188) Toroğlu S, Çenet M. Tedavi amaçlı kullanılan bazı bitkilerin kullanım alanları ve antimikrobiyal aktivitelerinin belirlenmesi için kullanılan metodlar. *KSÜ Fen ve Müh Derg.* 2006; 9(2): 12-19.
- 189) Sarihan F. Isırgan otunun antibakteriyal etkileri. *Çukurova Üniversitesi, Yüksek Lisans Tezi.* 2009.
- 190) Maryam B, Mohadese A, Loghman R, Mohammed A, Ghadrotollah R, Samira K. The antibacterial effect of sage extract mouthwash against *Streptococcus mutans* in dental plaque. *Iran J Microbiol.* 2015; 7(3): 173-175.

- 191) Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. Meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG for abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in childhood. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 33(12): 1302-1310.
- 192) Petronilho S, Maraschin M, Coimbra MA, Rocha SM. In-vitro and in-vivo studies of natural products: A challenge for their valuation. The case study of chamomile (*Matricaria recutita* L.) *Ind Crop and Prod.* 2012; 40: 1-2.
- 193) Bammi J, Khelifa R, Remmal A. Etudes de l'activité antivirale de quelques huiles essentielles. *Actes Editions,* 1997; 502.
- 194) Iwu MW, Duncan AR, Okunji CO. *New antimicrobials of plant origin. Perspectives on new crops and new uses.* ASHS Press. 1999: 457-462.
- 195) Kurita S, Kitagawa E, Kim CH, Momose Y, Iwahashi H. Studies on the antimicrobial mechanisms of capsaicin using yeast DNA microarray. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2002; 66(3): 532-536.
- 196) Santos MM. Antibacterial activity of *Capsicum annum* extract and synthetic capsaicinoid derivatives against *Streptococcus mutans*. *J Nat Med.* 2012.
- 197) Tazeg l s, Koak M, Topuz  ,  zcan S, eki A, Ertan H. Antibacterial effectiveness of three different mouthrinse solutions on *Streptococcus mutans* and *Enterococcus faecalis*. *E  DiŐhek Fak Derg.* 2006; 27: 153-158.
- 198) Piovano S, Marcantoni M, Dono R, Bellagamba H. Effect of a chlorhexidine varnish on *Streptococcus mutans* in saliva. *Acta Odon Lat.* 2005; 18(1): 7-13.
- 199) Emilson . Potential efficacy of chlorhexidine against mutans streptococci and human dental caries. *J Dent Res.* 1994; 73(3): 15.
- 200) Aakiran E. Bir antibakteriyal adeziv sistemin ve farklı kavite dezenfektanlarının *S. mutans*, *L. acidophilus* ve *C. albicans*  zerine etkilerinin incelenmesi. *Dicle Üniversitesi, Doktora Tezi,* 2009.
- 201) MacNeill S, Rindler E, Walker A, Brown R, Cobb C. Effects of tetracycline hydrochloride and chlorhexidine gluconate on *Candida albicans*. *J. Clin Perio.* 1997; 24(10): 753-760.
- 202) Andrew J, Robert G, Carl E, Duane C. Effects of a chlorhexidine gluconate-containing mouthwash on the vitality and antimicrobial susceptibility of in vitro oral bacterial ecosystems. *Appl. Environ. Microbiol.* 2003; 69(8):4770-4776
- 203) KayıŐ M. Ağız bakımında farklı konsantrasyonlarda klorheksidin glukonat kullanımının ağız florasına etkisi. *Acıbadem Üniversitesi, Yüksek Lisans Tezi.* 2014.
- 204)  zan  , Hubbezolu  , Sümer Z. Sodyum hipoklorit, klorheksidin ve propolis içerikli solüsyonların potasyum titanyum fosfat lazer ile birlikte kullanımlarının *Candida albicans*  zerine etkilerinin incelenmesi. *Cumhuriyet Dental J,* 2009; 12(1): 33-38.

## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

<b>Adı</b>	Özlem	<b>Soyadı</b>	Erensayın
<b>Doğum Yeri</b>	Bolu	<b>Doğum Tarihi</b>	14.07.1979
<b>Uyruğu</b>	T.C.	<b>TC Kimlik No</b>	33235138996
<b>E-mail</b>	drozlemerensayin@gmail.com	<b>Tel</b>	0532 681 77 81

### Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
<b>Doktora/Uzmanlık</b>		
<b>Yüksek Lisans</b>	Yeditepe Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı	2014-2017
<b>Yüksek Lisans</b>	Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı, Fitoterapi Bölümü	2015-2017
<b>Lisans</b>	Marmara Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi	2004
<b>Lise</b>	Bolu İzzet Baysal Anadolu Lisesi	1998

### İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurumu	Süre (Yıl-Yıl)
1.	Diş Hekimi	Yeditepe Dişhekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilimdalı	2015-2017
2.	Diş Hekimi	Muayenehane	2007- Halen
3.	Diş Hekimi	29 Mayıs Hastanesi	2005-2007

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi

\* Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

### Yabancı Dil Sınav Notu\*

KPDS	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
			73,750					

\* Başarılmış birden fazla sınav varsa, tüm sonuçlar yazılmalıdır

\* KPDS: Kamu Personeli Yabancı Dil Sınavı; ÜDS: Üniversitelerarası Kurul Yabancı Dil Sınavı; IELTS: International English Language Testing System; TOEFL IBT: Test of English as a Foreign Language-Internet-Based Test TOEFL PBT: Test of English as a Foreign Language-Paper-Based Test; TOEFL CBT: Test of English as a Foreign Language-Computer- Based Test; FCE: First Certificate in English; CAE: Certificate in Advanced English; CPE: Certificate of Proficiency in English

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
<b>ALES Puanı</b>		71,00	

### Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
<b>Bilgisayar</b>	İyi

\* Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

Uluslararası ve Ulusal Yayınları/Bildirileri/Sertifika/Ödülleri/Diğer