

T.C.
MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

ÇEŞİTLİ KEKİK VE NANE TÜRLERİNİN
ANTİSTREPTOKOKAL VE ANTİBİYOFİLM
AKTİVİTELERİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

UYDU BALCI

KASIM 2017

MUĞLA

T.C.
MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

ÇEŞİTLİ KEKİK VE NANE TÜRLERİNİN
ANTİSTREPTOKOKAL VE ANTİBİYOFİLM
AKTİVİTELERİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

UYDU BALCI

KASIM 2017

MUĞLA

MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ

Fen Bilimleri Enstitüsü

TEZ ONAYI

UYDU BALCI tarafından hazırlanan “ÇEŞİTLİ KEKİK VE NANE TÜRLERİNİN ANTİSTREPTOKOKAL VE ANTİBİYOFİLM AKTİVİTELERİ” başlıklı tezin, 09/11/2017 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Biyoloji Anabilim Dalı’nda yüksek lisans derecesi için gerekli şartları sağladığı oybirliği ile kabul edilmiştir.

TEZ SINAV JÜRİSİ

Prof. Dr. Aysel UĞUR (**Jüri Başkanı**)

Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı,
Gazi Üniversitesi, Ankara

İmza:



Doç. Dr. Nurdan SARAÇ (**Danışman**)

Biyoloji Ana Bilim Dalı,
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Muğla

İmza:



Doç. Dr. Nur CEYHAN GÜVENSEN (**Üye**)

Biyoloji Ana Bilim Dalı,
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Muğla

İmza:



ANA BİLİM DALI BAŞKANLIĞI ONAYI

Prof. Dr. Hasan Sungur CİVELEK

Biyoloji Ana Bilim Dalı Başkanı,
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Muğla

İmza:



Doç. Dr. Nurdan SARAÇ (**Danışman**)

Biyoloji Ana Bilim Dalı,
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Muğla

İmza:



Savunma Tarihi: 09/11/2017

Tez çalışmalarım sırasında elde ettiğim ve sunduğum tüm sonuç, döküman, bilgi ve belgelerin tarafımdan bizzat ve bu tez çalışması kapsamında elde edildiğini; akademik ve bilimsel etik kurallarına uygun olduğunu beyan ederim. Ayrıca akademik ve bilimsel etik kuralları gereği bu tez çalışması sırasında elde edilmemiş başkalarına ait tüm orijinal bilgi ve sonuçlara atıf yapıldığını da beyan ederim.



Uydu BALCI

09.11.2017

ÖZET

ÇEŞİTLİ KEKİK VE NANE TÜRLERİNİN ANTİSTREPTOKOKAL VE ANTİBİYOFİLM AKTİVİTELERİ

Uydu BALCI

Yüksek Lisans Tezi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Nurdan SARAÇ

Kasım 2017, 102 sayfa

Bu çalışmada *Lamiaceae* familyasına ait *Origanum onites*, *Thymbra spicata* var. *intricata* ve *Mentha pulegium* uçucu yağları ve bu uçucu yağların majör bileşenleri olan karvakrol ve pulegonun oral patojenler olan *Streptococcus mitis* DSMZ 12643, *Streptococcus oralis* DSMZ 20395, *Streptococcus sobrinus* DSMZ 20742, *Streptococcus parasanguinis* DSMZ 6778 ve *Streptococcus sanguinis* DSMZ 20068 suşları üzerindeki antibakteriyel ve antibiyofilm aktiviteleri araştırılmıştır.

Bitki örneklerine ait uçucu yağlar Clevenger aparatı kullanılarak hidrodistilasyon yoluyla elde edilmiştir. Uçucu yağların ve majör bileşenlerin oral patojenler üzerindeki antibakteriyel aktiviteleri disk difüzyon ve tüp dilüsyon metodu ile, antibiyofilm aktivite ise kristal viyole metodu ile tespit edilmiştir.

Test materyalleri arasında oral patojenlere karşı en yüksek antibakteriyel etki *O. onites* uçucu yağında belirlenmiştir. *O. onites* en yüksek antibakteriyel etkiyi *S. mitis* DSMZ 12643, *S. oralis* DSMZ 20395 ve *S. sobrinus* DSMZ 20742 üzerinde göstermiştir. *T. spicata* var. *intricata* en yüksek antibakteriyel aktiviteyi *S. mitis* DSMZ 12643 üzerinde gösterirken, bu iki uçucu yağın majör bileşeni olan karvakrol en güçlü antibakteriyel aktiviteyi *S. oralis* DSMZ 20395'e karşı göstermiştir. *M. pulegium* uçucu yağı en yüksek antibakteriyel aktiviteyi *S. sobrinus* DSMZ 20742'a karşı gösterirken pulegonun gösterdiği en güçlü aktivite *S. sobrinus* DSMZ 20742 ve *S. sanguinis* DSMZ 20068'e karşıdır.

Test materyallerinin MİK ve MİK/2 değerlerinin oral streptokoklar üzerindeki antibiyofilm aktiviteleri % 3 ile % 99 arasında değişiklik göstermektedir. En yüksek antibiyofilm aktivite *S. sanguinis* DSMZ 20068'e (% 99) karşı *T. spicata* var. *intricata* uçucu yağında tespit edilmiştir. Buna karşın *O. onites* uçucu yağı ve karvakrolde en güçlü antibiyofilm aktivite *S. parasanguinis* DSMZ 6778'e karşı belirlenmiştir. *M. pulegium* uçucu yağının en yüksek antibiyofilm aktivite gösterdiği suş *S. sanguinis* DSMZ 20068 iken pulegonun en güçlü aktivitesi *S. mitis* DSMZ 12643'e karşıdır.

Bu tez çalışmasında; *O. onites*, *T. spicata* var. *intricata* ve *M. pulegium* uçucu yağlarının özellikle dış çürümesine neden olan oral patojenlere karşı koruyucu

potansiyele sahip olduğu ve bu doğal ürünlerin oral streptokokların biyofilm oluşumunun engellenmesinde etkili olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: *Lamiaceae*, Streptococci, İnhibisyon, Antibiyofilm



ABSTRACT

ANTISTREPTOCOCCAL AND ANTIBIOFILM ACTIVITIES OF VARIOUS THYME AND MINT SPECIES

Uydu BALCI

Master of Science

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Biology

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Nurdan SARAÇ

November 2017, 102 pages

In this study, the antibacterial and antibiofilm activities of *Origanum onites*, *Thymbra spicata* var. *intricata* and *Mentha pulegium* essential oils belonging to the Lamiaceae family, and of the major compounds (carvacrol and pulegone) of these essential oils on the oral pathogens *Streptococcus mitis* DSMZ 12643, *Streptococcus oralis* DSMZ 20395, *Streptococcus sobrinus* DSMZ 20742, *Streptococcus parasanguinis* DSMZ 6778 and *Streptococcus sanguinis* DSMZ 20068 strains were investigated.

The essential oils of the plant samples were obtained with hydrodistillation using Clevenger apparatus. The antibacterial activities of the essential oils and their major compounds on oral pathogens were determined by disc diffusion and tube dilution methods, the antibiofilm activity was determined by crystal violet method.

Among the test materials, the highest antibacterial effect against oral streptococci was determined for *O. onites* essential oil. *O. onites* showed the highest antibacterial effect on *S. mitis* DSMZ 12643, *S. oralis* DSMZ 20395 and *S. sobrinus* DSMZ 20742. *T. spicata* var. *intricata* showed the highest antibacterial activity on *S. mitis* DSMZ 12643. The major component of these two volatile oils, carvacrol, showed the strongest antibacterial activity against *S. oralis* DSMZ 20395. *M. pulegium* volatile oil showed the highest antibacterial activity against *S. sobrinus* DSMZ 20742. The strongest activity of pulegone was against *S. sobrinus* DSMZ 20742 and *S. sanguinis* DSMZ 20068.

The antibiofilm activity of the test materials were between 3% to 99% at the MIC and MIC/2 values. The highest antibiofilm activity was observed against *S. sanguinis* DSMZ 20068 (99%) by the *T. spicata* var. *intricata* essential oil. Despite that, the strongest antibiofilm activity was observed against *S. parasanguinis* DSMZ 6778 for

O. onites essential oil and carvacrol. While *M. pulegium* showed the highest antibiofilm activity against *S. sanguinis* DSMZ 20068, the strongest antibiofilm activity of pulegone was observed against *S. mitis* DSMZ 12643.

As a result of this thesis study, it was concluded that essential oils of *O. onites*, *T. spicata* var. *intricata* and *M. pulegium* have a potential preventive effect on oral streptococci that cause caries and thus these natural agents may be used effectively against biofilm formation of the oral streptococci.

Keywords: *Lamiaceae*, Streptococci, Inhibition, Antibiofilm



ÖNSÖZ

Tez çalışmalarım boyunca bilgi ve tecrübeleri ile yanımda olan, her türlü konuda yardım ve desteğini esirgemeyen, tez çalışmamın her aşamasında bana yol gösteren değerli hocam Doç. Dr. Nurdan Saraç'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmaları süresince katkılarını esirgemeyen, bilgi ve fikirlerinden her zaman faydalandığım, desteğini her zaman hissettiğim saygıdeğer hocam Prof. Dr. Aysel Uğur'a yürekten teşekkür ederim.

Çalışmalarımın her aşamasında bilgileriyle bana destek olan değerli hocam Uzman Dr. Tuba BAYGAR'a, bilgi ve tecrübeleri ile her zaman yanımda hissettiğim değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Rukiye BORAN'a teşekkür ederim.

Ayrıca çalışmalarım sırasında beni destekleyen çalışma arkadaşım Seher SARIDAŞ'a ve tüm MÜÇEMER ve ALM (Araştırma Laboratuvarları Merkezi) çalışanlarına teşekkürü bir borç bilirim.

Son olarak beni günlere getiren ve her konuda yardım ve destekleri sayesinde yol aldığım canım annem Nuray BALCI'ya, canım babam Kemal BALCI'ya, sevgili kardeşlerim Rüya BALCI ve Duygu BALCI'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

BAP/16/040 No' lu Proje ile tezimi maddi açıdan destekleyen Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi Başkanlığı'na teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	viii
İÇİNDEKİLER	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ	1
1.1. Amaç ve Kapsam.....	1
2. KAYNAK ÖZETLERİ	3
2.1. Oral Kavite	3
2.2. Oral Flora	4
2.3. Oral Florada Yer Alan Mikroorganizmalar	5
2.3.1. Oral streptokoklar	6
2.3.1.1. <i>Mutans grubu</i>	7
2.3.1.2. <i>Salivarius grubu</i>	8
2.3.1.3. <i>Anginosus grubu</i>	8
2.3.1.4. <i>Mitis grubu</i>	9
2.4. Oral Biyofilmler	10
2.4.1. Dental plak ve gingivit.....	12
2.4.2. Diş çürüğü.....	16
2.5. Ağız Sağlığının Korunmasında Güncel Uygulamalar	19
2.5.1. Katyonik organik moleküller	20
2.5.1.1. <i>Klorheksidin</i>	20
2.5.1.2. <i>Triklosan</i>	22
2.5.1.3. <i>Oktenidin</i>	23
2.5.2. Dörtlü amonyum bileşikleri	23
2.5.2.1. <i>Setilpridinyum klorit</i>	23
2.5.3. Bitki alkaloitleri	24
2.5.3.1. <i>Sanguanarin</i>	24
2.5.4. Misvak	24
2.5.5. Metal iyonları.....	25

2.5.6. Oksijenasyon ajanları.....	25
2.5.7. Fenoller	26
2.5.8. Alkol	26
2.5.9. Probiyotikler	26
2.5.10. Diğer ajanlar	27
2.6. Alternatif Arayışları	27
2.7. <i>Lamiaceae</i> Familyası.....	30
2.7.1. <i>Lamiaceae</i> türleri ile yapılan çalışmalar.....	31
2.8. Çalışmada Kullanılan Bitkiler ve Fenolik Bileşikler.....	32
2.8.1. <i>O. onites</i> L.....	32
2.8.2. <i>T. spicata</i> var. <i>intricata</i> P.H. Davis	33
2.8.3. <i>M. pulegium</i> L.....	34
2.8.4. Karvakrol	35
2.8.5. Pulegon	37
3. MALZEME VE YÖNTEM.....	38
3.1. Malzeme	38
3.1.1. Mikroorganizmalar	38
3.1.2. Çalışmada kullanılan bitkiler ve fenolikler.....	40
3.1.3. Çalışmada kullanılan kimyasallar ve besiyerleri	40
3.2. Yöntem	40
3.2.1. Uçucu yağların elde edilmesi.....	40
3.2.2. Mikroorganizma kültürlerinin hazırlanması	40
3.2.3. Antibakteriyel etkinin tespiti	41
3.2.3.1. <i>Disk difüzyon yöntemi</i>	41
3.2.3.2. <i>Tüp dilüsyon yöntemi</i>	41
3.2.4. Antibiyofilm aktivitenin belirlenmesi.....	42
4. BULGULAR VE İRDELEME.....	44
4.1. Antibakteriyel Aktivite.....	44
4.1.1. Disk difüzyon yöntemi.....	44
4.1.2. Tüp dilüsyon yöntemi	50
4.2. Antibiyofilm Aktivite	59
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	70
KAYNAKLAR	74

ÖZGEÇMİŞ..... 100



ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. Oral enfeksiyon etkenleri.....	6
Çizelge 4.1. <i>O. onites</i> , <i>T. spicata</i> var. <i>intricata</i> uçucu yağları ve karvakrolün oral streptokoklar üzerindeki antibakteriyel aktiviteleri	44
Çizelge 4.2. <i>M. pulegium</i> uçucu yağının ve pulegonun oral streptokoklar üzerindeki antibakteriyel aktiviteleri	47
Çizelge 4.3. Klorheksidin diglukonatin oral streptokoklar üzerindeki antibakteriyel aktivitesi.....	49
Çizelge 4.4. <i>O. onites</i> , <i>T. spicata</i> var. <i>intricata</i> uçucu yağları ve karvakrolün oral streptokoklar üzerindeki MİK ve MBK değerleri.....	51
Çizelge 4.5. <i>M. pulegium</i> uçucu yağı ve pulegonun oral streptokoklar üzerindeki MİK ve MBK değerleri	52
Çizelge 4.6. Klorheksidin diglukonatin oral streptokoklar üzerindeki MİK ve MBK değerleri	53
Çizelge 4.7. <i>O. onites</i> 'e ait uçucu yağın oral streptokoklar üzerindeki antibiyofilm aktivitesi.....	60
Çizelge 4.8. <i>T. spicata</i> var. <i>intricata</i> 'ya ait uçucu yağın oral streptokoklar üzerindeki antibiyofilm aktivitesi	61
Çizelge 4.9. <i>M. pulegium</i> 'a ait uçucu yağın oral streptokoklar üzerindeki antibiyofilm aktivitesi.....	62
Çizelge 4.10. Karvakrolün oral streptokoklar üzerindeki antibiyofilm aktivitesi.....	64
Çizelge 4.11. Pulegonun oral streptokoklar üzerindeki antibiyofilm aktivitesi.....	65
Çizelge 4.12. Klorheksidin diglukonatin oral streptokoklar üzerindeki antibiyofilm aktivitesi	67

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Klorheksidinin yapısal formülü	20
Şekil 2.2. Timol (A) ve karvakrol (B)'ün fenolik yapıları	36
Şekil 2.3. Pulegonun fenolik yapısı	37
Şekil 3.1. <i>S. mitis</i> 'in koloni morfolojisi (40x büyütme).....	38
Şekil 3.2. <i>S. oralis</i> 'in koloni morfolojisi (40x büyütme).....	38
Şekil 3.3. <i>S. sobrinus</i> 'un koloni morfolojisi (40x büyütme).....	39
Şekil 3.4. <i>S. parasanguinis</i> 'in koloni morfolojisi (40x büyütme).....	39
Şekil 3.5. <i>S. sanguinis</i> 'in koloni morfolojisi (40x büyütme).....	39
Şekil 4.1. <i>O. onites</i> uçucu yağının <i>S. mitis</i> (a) ve <i>S. oralis</i> (b)'e karşı oluşturduğu inhibisyon zon görüntüleri.....	45
Şekil 4.2. <i>T. spicata</i> var. <i>intricata</i> uçucu yağının <i>S. mitis</i> (a) ve <i>S. oralis</i> (b)'e karşı oluşturduğu inhibisyon zon görüntüleri.....	45
Şekil 4.3. Karvakrolün <i>S. mitis</i> (a), <i>S. oralis</i> (b) ve <i>S. parasanguinis</i> (c)'e karşı oluşturduğu inhibisyon zon görüntüleri.....	46
Şekil 4.4. <i>M. pulegium</i> uçucu yağının <i>S. mitis</i> (a), <i>S. oralis</i> (b) ve <i>S. sanguinis</i> (c)'e karşı oluşturduğu inhibisyon zon görüntüleri.....	48
Şekil 4.5. Pulegonun <i>S. mitis</i> (a) ve <i>S. oralis</i> (b)'e karşı oluşturduğu inhibisyon zon görüntüleri	49
Şekil 4.6. <i>O. onites</i> 'in streptokok suşları üzerindeki antibiyofilm aktivitesi.....	60
Şekil 4.7. <i>T. spicata</i> var. <i>intricata</i> 'nin streptokok suşları üzerindeki antibiyofilm aktivitesi	62
Şekil 4.8. <i>M. pulegium</i> uçucu yağının streptokok suşları üzerindeki antibiyofilm aktivitesi	63
Şekil 4.9. Karvakrolün streptokok suşları üzerindeki antibiofilm aktivitesi.....	65
Şekil 4.10. Pulegonun streptokok suşları üzerindeki antibiyofilm aktivitesi.....	66
Şekil 4.11. Klorheksidin diglukonatın streptokok suşları üzerindeki antibiyofilm aktivitesi	68

SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ

SEMBOLLER

°C	Santigrat derece
%	Yüzde
β	Beta
α	Alfa
<	Küçük

KISALTMALAR

cm	Santimetre
mg	Miligram
ml	Mililitre
μ g	Mikrogram
μ l	Mikrolitre
m	Metre
mm	Milimetre
pH	Hidrojen iyonu konsantrasyonu
vd	Ve diğerleri
vb	Ve benzeri
ssp.	Species (Tür)
var.	Varyete
ATCC	American Type of Culture Collection
OD	Optik dansitometre

1. GİRİŞ

1.1. Amaç ve Kapsam

Oral streptokoklar ağız sağlığının korunmasında öncelikli olarak mücadele edilmesi gereken bakterilerdir. Bu bakteriler ağızda mikrobiyal flora dengesinin bozulması ile hakim flora haline gelmekte ve sonuçta diş çürüğüne sebep olabilmektedirler. Diş çürüğü çeşitli yaş gruplarından bireylerin karşılaştığı enfeksiyöz bir hastalıktır ve geri dönüşü olmayan bir süreçtir. Bu nedenle diş çürümesinin öncü etkenleri olan oral streptokokların diş yüzeyine tutunmadan önce veya tutunmasından kısa bir süre sonra koruyucu yöntemler kullanılarak tutunmanın engellenmesi veya ortadan kaldırılması gerekmektedir.

Bu koruyucu yöntemler fiziksel uzaklaştırma ve kimyasal bileşiklerin kullanıldığı metodlarla ifade edilmektedir. Diş fırçalama yöntemi fiziksel bir uzaklaştırma yöntemi olup ağız hijyeninin sağlanmasında vazgeçilmez bir alışkanlıktır. Fakat asitli gıdaların tüketilmesi gibi beslenme alışkanlıkları ile diş çürümesi sürecinin daha da hızlanması, diş fırçalamanın yetersiz kalabileceğini göstermektedir. Bu sebeple çeşitli ağız gargaraları üretilmiş ve daha etkili bir ağız hijyeni hedeflenmiştir.

Ağız gargaralarının içeriğinde oral streptokokların üremesini engellemek için klorheksidin veya klorheksidinin diğer formları (Klorheksidin glukonat, Klorheksidin diglukonat) kullanılmaktadır. Bu bileşik oral streptokoklar üzerinde öldürücü etkiye sahip olsa da çeşitli yan etkilere sahiptir. Diş yüzeylerinde renk değişikliği, ağızda acı tat ve gıdaların tadını alamama olarak sıralanabilen yan etkiler sebebi ile klorheksidine alternatif ürünlerin keşfi dikkat çekici bir hale gelmiştir.

Çeşitli hastalıklara sebep olan bakterilerin kontrolünde doğal ürünlerin kullanımı günümüzde artan bir potansiyele sahiptir. Bu doğal ürünlerden fenolik bileşikler, bitki uçucu yağları ve ekstraktları antimikrobiyal aktiviteleri bakımından yüksek bir

potansiyel oluşturmaktadır. *Lamiaceae* familyasına ait türlerden elde edilen uçucu yağlar ve bu uçucu yağların majör bileşenlerinin biyolojik aktivitelerinin araştırılması bakterilerin kontrolü için oldukça önemlidir.

Bu tez çalışmasında; *Lamiaceae* familyasına ait *O. onites*, *T. spicata* var. *intricata* ve *M. pulegium*'a ait uçucu yağlara ve bu uçucu yağların majör bileşenleri olan karvakrol ve pulegonun, Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen (DSMZ)'den temin edilen beş oral patojen (*S. mitis*, *S. oralis*, *S. sobrinus*, *S. parasanguinis* ve *S. sanguinis*) üzerindeki antibakteriyel ve antibiyofilm aktivitelerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Antibakteriyel aktivite çalışmasında disk difüzyon yöntemi ile inhibisyon etki gözlenmiş, tüp dilüsyon yöntemi ile Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu (MİK) ve Minimum Bakterisidal Konsantrasyon (MBK) değerleri belirlenmiştir.

2. KAYNAK ÖZETLERİ

2.1. Oral Kavite

Ağız boşluğu, yumuşak ve katı yüzeyleri birarada barındırması, yüzeyleri yıkayan tükürük ve diş eti oluk sıvısının varlığı ve dış ortama açık olması yönüyle eşsiz bir yapıdır. Ekolojik olarak çok farklı mikroçevrelerden oluşmakta ve bu nedenle de çok çeşitli mikrofloralar içermektedir (Külekçi ve Gökbuget, 2009). İnsanın ağız boşluğu, Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerin yanı sıra bazı mayaları ve mantarları barındıran ve vücudun en karmaşık mikrobiyal habitatlarından biri olan yaşam alanıdır (Henley-Smith vd., 2013). Ağızın çoğu bölgesi pH 6 civarında ve hafif asidiktir (Külekçi ve Gökbuget, 2009). Ancak tükürükteki dökülmüş epitelyal hücreler ve gıda artıkları ağız boşluğunu nötr pH'lı ve 37 °C'de avantajlı bir mikrobiyal habitat yapmaktadır (Henley-Smith vd., 2013).

Ağız ve diş sağlığı genel sağlığın önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Sağlıklı bir ağız ve bakımlı dişler sayesinde daha kolay beslenilmekte ve sindirim kolaylaşmaktadır. Bunların yanısıra dişler, konuşma esnasında harflerin düzgün çıkmasına katkıda bulunmakta ve estetik olarak dış görünüşü olumlu yönde etkilemektedir. Bu da dişlerin hem fizyolojik hem de psikolojik olarak ağızda tutulmasına gereksinim olduğunu göstermektedir (Boran, 2009).

Oral sağlık, yaşamın kalitesinin bir göstergesi ve varoluşun ayrılmaz bir parçasıdır (Kruminaa vd., 2015). Ağız sağlığı ve genel sağlık ilişkisi konusunda hem kişisel hem toplumsal düzeyde farkındalığın artırılması yaşamsaldır (Külekçi ve Gökbuget, 2009). Oral sağlık ile sistemik hastalıklar arasındaki ilişki kanıtlanmıştır (Kruminaa vd., 2015). Şiddetli oral hastalık formları vücudun farklı bölgelerinde sistemik hastalıklara neden olabilmektedir (Zarco vd., 2011). Ağız enfeksiyonlarına karşı verilen bağışıklık tepkisi konakçı dokulara zarar verebilmektedir. Örneğin bazı streptokoklara ait epitoplara kalp dokusunda bulunan epitoplara karşı reaktiftir. Enfeksiyona yol açan bakterilerle savaşmak için gereken antikorlar, kalp dokusuna bağlanarak kompleman

aracılı lizise ve antikora bağı hücresele toksisiteye neden olarak romatizmal kalp hastalıklarına neden olabilmektedir (Henley-Smith vd., 2013). Son yıllarda oral hastalıklarla ilgili patojenlerin kardiyovasküler hastalık, inme, prematüre ya da düşük ağırlıklı bebekler, üst solunum yolu enfeksiyonları, diyabet ve şişmanlık, romatoid artrit ve renal hastalıklar gibi sistemik durumlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ağız; enfeksiyona, enflamasyona ve dolayısıyla genel sağlık ve iyilik haline katkısı bu nedenle çok önemlidir (Külekçi ve Gökbuget, 2009). Dünyanın en yaygın enfeksiyon hastalıkları diş çürüğü ve periyodontal hastalıklardır. Bu da ağız hastalıkları ve ağız sağlığı ile ilgili yetersizliklerin önemsenmediğini göstermektedir (Külekçi ve Gökbuget, 2009). Ağız ve sistematik sağlığı korumak için, periodontiyumun enflamatuvar enfeksiyonlara neden olan patojenlerden korunması hayati önem taşımaktadır (Zarco vd., 2011).

2.2. Oral Flora

Ağız mikroflorası son derece karmaşık ve eşsizdir. Bu mikroflora yeni sekanslama teknolojilerine göre 19.000'den fazla filotip barındırmaktadır. Bunların çoğu kommensal türlerdir ve karmaşık biyofilm yapıları oluşturmaktadırlar. Bu bakteriler son derece dinamikler ve çok çeşitli çevrelere adapte olabilmektedirler. Çevresel değişikliklere yanıt olarak eksprese ettikleri gen profilini değiştirerek patojen hale gelmektedirler (Külekçi ve Gökbuget, 2009).

Oral mikroflora, oral kavite boyunca biyofilmler içinde bulunmaktadır ve dengede olduğu zaman sağlığı koruyan bir ekosistem oluşturmaktadır. Bununla birlikte, oral floradaki bazı ekolojik kaymalar, patojenlerin ortaya çıkmasına ve sonrasında da hastalığa neden olmaktadır (Zarco vd., 2011). Oral kavitede doğal floranın rolünü anlayabilmek için ağızda bulunan bakterilerin temel özelliklerini ve dinamiklerini analiz etmek gerekmektedir. Ağız boşluğunda; bu bölgenin sağlık ve fizyolojik durumuna katkıda bulunan 700'ün üzerinde bakteri türü bulunmaktadır.

Değişik yüzey yapılarına ve işlevlerine göre farklı mikroorganizma türleri farklı nişleri tercih etmektedir. Dolayısıyla oral mikrofloranın, diğer mikroorganizmalar tarafından karşılaşmamış olan zorlu şartlarla yüzleşme becerileri oldukça gelişmiştir. Oral

kavite enfeksiyona karşı koruma, iletişim ve yemek yeme gibi bakteri üremesi ve aktivitesine etki eden birçok temel işleve sahiptir (Zarco vd., 2011). Mikrofloranın çeşitliliği ağız boşluğunun habitatlarıyla yakından ilişkilidir. Ağız boşluğunda bukkal mukoza, dilin sırt yüzeyi, diş yüzeyleri ve krevikular epitel olmak üzere dört doğal ana yaşam alanı bulunmaktadır (Henley-Smith vd., 2013).

2.3. Oral Florada Yer Alan Mikroorganizmalar

Bakteriler oral mikrofloranın dominant organizmalarıdır. Oral kavitede bulunan bakteri cinsleri; Gram pozitif koklar, Gram negatif koklar, Gram pozitif basiller ve Gram negatif basiller şeklinde özetlenebilmektedir (Wang vd., 2014). Çoğunlukla insan dişlerinden izole edilen oral streptokoklar enfektif hastalıklardan sorumlu ana mikroorganizmalardır (Ambrosio vd., 2008). Normal ağız florasında yer alan bakteriler; anaerob streptokoklar, anaerob laktobasiller, fuziform basiller ve bakteroideslerdir (Kotan, 2014). Çizelge 2.1.'de oral enfeksiyon etkenleri verilmiştir (Bayındır, 2003).

Doğumda steril olan ağız ortamında doğumdan ortalama 6-8 saat sonra ağız florası oluşmaya başlamaktadır. Yeni doğan, çocukluk ve erişkin dönemleri ile ağız hijyeni ve beslenme alışkanlıkları ağız florasını etkileyen evre ve özelliklerdir (Gomes vd., 2004).

İlk yaşın ortalarına doğru dişlerin sürmesi ile ağız boşluğundaki mikroorganizmaların tür ve dağılımında önemli değişiklikler meydana gelmektedir. Süren dişler *S. sanguinis* (*S. sanguis*) ve *S. mutans* için tutunacak alanlar sağlamaktadır. Sert yüzeye bağımlı bu streptokoklardan *S. sanguinis* ilk yaşın sonların doğru çocukların büyük çoğunluğunda izlenebilmelte iken, *S. mutans*'ın kolonizasyonu genellikle ilk yaştan sonra oluşmaktadır (Beyar, 2003)

Aaltonen ve Tenovuo (1991), bebeğin mama kaşığının anne ağzı ile teması, emziğin anne tarafından yalanması ya da annenin çocuğunu ağzından öpmesi gibi geleneksel bebek bakımı alışkanlıkları ile annenin ağzındaki mikroorganizmaların bebeğe bulaştığını bildirmişlerdir.

Çizelge 2.1. Oral enfeksiyon etkenleri

Oral Enfeksiyon Etkenleri			
Aerobik ve Fakültatif Anaerobik Bakteriler		Anaerob Bakteriler	
Gram pozitif kok	<i>Streptococcus</i> spp.	Gram-pozitif kok	<i>Peptostreptococcus</i> spp.
	Beta hemolitik streptokok		<i>Peptostreptococcus micros</i>
	<i>Streptococcus milleri</i> grup (viridans)	Gram-negatif basil	<i>Veillonella</i> spp.
	<i>S.mutans</i> grup		<i>Actinomyces</i> spp .
Gram-pozitif basil	<i>Rothia dentocariosa</i>	Gram-pozitif basil	<i>Eubacterium</i> spp.
	<i>Lactobacillus</i> spp.		<i>Propionibacterium</i> spp.
Gram-negatif kokobasil	<i>Actinobacillus</i> spp.	Spiroket	<i>Lactobacillus</i> spp.
	<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>		<i>Treponema denticola</i>
	<i>Campylobacter</i> spp.	<i>Treponema sokranskii</i>	
	<i>Campylobacter rectus</i>	<i>Prevotella</i> spp.	
	<i>Capnocytophaga</i> spp.	<i>Prevotella intermedia</i>	
	<i>Eikenella</i> spp.	<i>Prevotella nigrescens</i>	
Gram-negatif basil	<i>Pseudomonas</i> spp.	Gram-negatif basil	<i>Porphyromonas</i> spp.
	<i>Enterobacteriaceae</i>		<i>Porphyromonas gingivalis</i>
			<i>Bacteroides</i> spp.
			<i>Bacteroides forsythus</i>
			<i>Fusobacterium</i> spp.
			<i>Fusobacterium nucleatum</i>
			<i>Selenomonas sputigena</i>

2.3.1. Oral streptokoklar

Ağız florasında yer alan ve diş çürümesinde aktif rol oynayan önemli bir bakteri grubu oral streptokoklardır (Rosan, 1994). Streptokoklar genellikle zincir veya diplokok şeklinde Gram-pozitif koklardır. Bunlar fakültatif anaerobik üreyen katalaz-negatif bakterilerdir (Fox, 2016). Streptokoklar asidojeniktir, maltozu, sükrozu, laktozu ve glukozu fermente ederler. Fermentasyonda üretilen son ana ürünleri laktik asit, dekstran ve levandır. Bu bileşikler diş çürümesinin ve diğer enfeksiyonların öncüsüdür. Bu mikroorganizmalar kalsiyum yapısını demineralize etmekte ve organik matriksin çözülmesini sağlamaktadır. *S. mutans*, *Streptococcus salivarius*, *S. sanguinis* ve *S. mitis* insan oral florasında yaygın olan streptokoklardır. Oral streptokoklar 16s rRNA sekans analizine göre 4 ana gruba ayrılarak incelenmektedir. Bunlar; mutans, salivarius, anginosus ve mitis grubudur (Patr, 2009).

2.3.1.1. *Mutans grubu*

S. mutans, *S. sobrinus*, *Streptococcus cricetus*, *Streptococcus rattus*, *Streptococcus downei*, *Streptococcus macacae* ve *Streptococcus ferus* türlerini içermektedir. *S. mutans* 'ın kaynağı ve yaşam alanı diş plağı ve çürük dişlerdir. *S. sobrinus* 'un kaynağı ve yaşam alanı diş yüzeyleri ve çürük lezyonlar; *S. cricetus* ve *S. rattus*'un kaynağı ve yaşam alanı, vahşi sıçanlar ve bazen de insanların ağız oyuklarıdır. *S. downei* ve *S. macacae*'nin kaynağı ve yaşam alanı maymunlardaki diş plağıdır. *S. ferus*'un kaynak ve yaşam ortamı, yabani sıçanların ağız boşluklarıdır (Ambrosio vd., 2008).

Mutans grubunun en bilinen üyesi olan *S. mutans*; Gram pozitif, fakültatif anaerob, çiftler veya zincirler halinde görülen kok şeklinde bir türdür. Katalaz negatiftir, kanlı agarda alfa (α) hemolitiklidir. Çürük lezyonlarında yaygın olarak bulunan ve çürük oluşumunda etiyolojik faktör olarak kabul edilen *S. mutans* asidojenik ve aside karşı toleranslıdır (Ayhan, 2013). *S. mutans*, alınan diyet ürünlerinde bulunan sükrözdan laktik asit üreterek hidroksiapatit çözünmesiyle yüzeylerden kalsiyumun uzaklaşmasına ve diş yapısının zayıflamasına neden olmaktadır (Ayhan, 2013). Tür Brain Heart Infusion (BHI)'da 37 °C'de üremektedir.

S. mutans'ın ağız dışında çok sınırlı yüzeyde canlılığını koruyabildiği, *S. mutans* enfeksiyonunun bir kişiden diğerine yayılımında tükürük transferinin en önemli etken olduğu bildirilmektedir. Yapılan çalışmalar sonucunda *S. mutans*'ın aile içinde taşındığı vurgulanmış ve çocuklarda *S. mutans* enfeksiyonunun temel kaynağının anne olduğu, genotipik (DNA parmak izi ve plazmit DNA profilleri) ve fenotipik (bakteriosin tiplmesi ve serotipleme) çalışmalar ile gösterilmiştir (Beyar, 2003).

S. sobrinus asidik ortamlarda yaşayabilen, Gram pozitif, yuvarlak veya oval şekilli, hareketsiz, katalaz negatif bir koktur ve insanlardan izole edilmektedir. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda *S. sobrinus*'un insan diş çürüğündeki primer etken olduğu ortaya konulmuştur (Kızılcı ve Özalp, 2015). Optimum üreme koşulları; BHI, 35-37 °C ve % 5 CO₂'li ortamdır. Kanlı agarda beta hemolitiklidir (Nascimento vd., 2004).

2.3.1.2. *Salivarius grubu*

Bu grup *S. salivarius*, *Streptococcus vestibularis*, *Streptococcus thermophilus* türlerini içermektedir. *S. salivarius*, insan ve hayvanların oral kavitesinde, dil ve tükürüklerinde; *S. vestibularis*, insanların oral kavite ve vestibular mukozasında yaşamaktadır. *S. thermophilus*'un kaynağı ise sütür ve doğal yaşam alanı bilinmemektedir (Beyar, 2003).

Salivarius grubunun en bilinen üyesi olan *S. salivarius* çiftler veya kısa zincirler halinde; Gram pozitif, hareketsiz, sporsuz, kapsülsüz, yuvarlak veya oval yapılı bir koktur. Yaklaşık 2 µm boyutta; fakültatif anaerob ve kanlı agarda 18-24 saatlik kültürlerde alfa hemolitiklidir. Koloniler etrafında, yeşilimsi renkli ve kolayca farkedilebilen bir hemoliz oluşturmaktadır. Bu tür tipik zincirler oluşturmakla karakterizedir. Anaerobik koşullarda, BHI'da ve 35-37 °C'de üreyebilmektedir (Roger, 2011).

2.3.1.3. *Anginosus grubu*

Bu grup *S. anginosus*, *Streptococcus constellatus* ve *Streptococcus intermedius* türlerini içermektedir. *S. anginosus*'un kaynağı ve yaşam alanı ağız boşluğu, üst solunum yolu ve vajinadır. *S. constellatus*'un kaynak ve yaşam alanı ağız boşluğu ve üst solunum yoludur. Bu tür insanlarda ciddi enfeksiyonlara sebep olmaktadır. *S. intermedius*, insanlarda pürülan enfeksiyonlara yol açmaktadır. Kaynağı ve habitatı insanın oral kavitesi ve üst solunum yollarıdır. Üst solunum yolundaki enflamasyon sonucu, peritonsiller selülit, peritonsiller apse veya retrofarenjiyal apse gelişebilmektedir. Bu apselerde sıklıkla ağız florası üyeleri bulunmaktadır (Winn vd., 2006).

Grubun en bilinen üyesi *S. anginosus* çok nadiren beta hemoliz yapmaktadır. Genel özellikleri klasik beta hemolitik streptokoklar ile ortaktır ve çeşitli invaziv enfeksiyonlara neden olmaktadır. Bununla beraber rutin tanıda biyokimyasal özellikler ve Lancefield antijenlerinin varlığı yeterli olmadığından mini koloni oluşturan suşların ileri incelemeye alınması gerekmektedir. Tür BHI'da 37 °C'de üremektedir (Berkiten, 2008).

2.3.1.4. *Mitis grubu*

S. mitis, *S. oralis*, *S. sanguinis*, *Streptococcus gordonii*, *S. parasanguinis*, *Streptococcus crista* ve *Streptococcus pneumoniae* türlerini içermektedir. *S. mitis*, *S. oralis* ve *S. gordonii*'nin kaynak ve yaşam alanı insan ağız boşluğu ve farinktir. *S. sanguinis*' in kaynağı ve yaşam alanı insan ağız boşluğudur. *S. parasanguinis* insan boğazında yaşamakta ve klinik örneklerde sıkça rastlanmaktadır. *S. crista* insanların ağız ve boğaz bölgesinde yaşamaktadır. *S. pneumoniae*'nin kaynak ve habitatu normal ve evcil hayvanların üst solunum yollarıdır. Bunun yanında enflamatuar eksüdalar ve hastalıklı insan vücudunun çeşitli sıvıları da yaşam alanlarını oluşturmaktadır (Söyletir ve Çerikcioğlu, 2002).

S. sanguinis, sağlıklı insan ağızında bulunan Gram pozitif, hareketsiz, spor oluşturmeyen bir koktur. Bu bakteri çoğunlukla diş plağında görülmekte ve diş çukurlarında kolonize olabilmektedir. Aynı zamanda kan dolaşımında bulunmakta ve kalp kapakçıklarında bakteriyel endokardit oluşturmaktadır. Bu kalp rahatsızlığı ölüme neden olabilmektedir (Bilgehan, 2002). *S. sanguinis*, diş yüzeyinde erken kolonize olan mikroorganizmalardandır. Kanlı agarda hemoliz yapmakta ve anaerob ortamda üreyebilmektedir. Diğer oral suşlardan farklı olarak; arjinini ve eskulini hidroliz etmekte, sükrozdan glukoz üretmekte ve hidrojen peroksit oluşturmaktadır. Tür, BHIA'da, 37 °C'de optimum üreme göstermektedir (Patır, 2009).

S. mitis, 0.6-0.8 µm çapında, yuvarlak ya da oval şekildedir ve sıvı kültürde uzun zincirler oluşturmaktadır (Patır, 2009). Bu tür alfa hemolitikdir, hareketsizdir, spor oluşturmamaktadır ve gruba özgü antijenlere sahip değildir. *S. mitis*, 30-35 °C arasında optimum üreme özelliğindedir. Fakültatif anaeroptur. İnsanlarda boğaz, ağız boşluğu ve kandan izole edilebilmektedir. Diş çürüğü, septisemi ya da endokardit oluşumunda rol oynayabilmektedir (Hardie, 1986). *Mitis Salivarius Basitrasin* (MSB) agarda dairesel, yumuşak kahverengi-siyah koloniler oluşturabilen heterojen bir türdür (Winn vd., 2006).

S. oralis zincirler yapan, yuvarlak veya oval şekilli, sporsuz ve hareketsiz, katalaz negatif, Gram pozitif bir mikroorganizmadır. Kan, beyin veya kalp infüzyon, serum veya glukozla zenginleştirilmiş ortamlarda daha iyi üremektedir. Optimum üreme

sıcaklığı 35-37 °C'dir. *S. oralis* kanlı agarda beta hemoliz yapmaktadır. Genellikle insanların çürük dişlerinde kolonizasyon göstermektedir (Başarı, 2007).

S. parasanguinis yuvarlak şekilli, tek tek ya da zincirler halinde bulunabilen, hareketsiz, katalaz negatif bir bakteridir. Uygun koşullar oluştuğunda biyofilm oluşturabilen bir türdür. Optimum üreme sıcaklığı 35-37 °C'dir ve anaerob ortamda daha iyi üreme göstermektedir. İnsanların diş yüzeylerinde kolonize olmakta ayrıca endokardite de sebep olmaktadır (Yüksel,2014).

S. gordonii laboratuvar koşullarında zor gelişen, Gram pozitif, hareketsiz ve katalaz negatif bir koktur. Fakültatif anaeroptur, serum veya glukozla zenginleştirilmiş BHI besiyerinde daha iyi üreme göstermektedir. Optimum üreme sıcaklığı 35-37 °C'dir. İnsanların oral kavitesinde ve çürük lezyonlarında bulunmaktadır (Solmaz, 2010).

S. pneumoniae güç üreyen bakterilerden olup 35-37 °C ve % 5 CO₂'li ortam üremesi için optimumdur. Kanlı agar plağında *S. pneumoniae* kolonileri alfa hemolitik, küçük, gri renklidir ve taze kültürlerde viridans streptokoklardan ayrılması zordur. 24-48 saatlik kültürlerde koloniler düzleşmeye ve ortası çökmeye başlamaktadır. Bu koloni morfolojisiyle viridans streptokoklardan ayrılabilir. Anaerob koşullarda ürediğinde kapsül miktarına da bağlı olarak daha büyük ve mukoid koloniler oluturabilmektedir (Anonim, 2015).

2.4. Oral Biyofilmler

Ağızda bulunan mikroorganizmaların çoğu biyofilm olarak adlandırılan mikroorganizma topluluklarının bir parçasıdır (Küleççi ve Gökbuget, 2009). Biyofilmler, bir yüzeye yapışarak kendi ürettikleri polimerik yapıda jelsi bir tabaka içinde yaşayan mikroorganizmaların oluşturduğu topluluk olarak tanımlanabilmektedir. Bu jelsi tabaka bakteri hücreleri tarafından üretilen, terminolojide “hücre dışı polimerik yapı”,“ekzopolisakarit” ya da “ekzopolimer (EPS)” adı verilen polisakkarit bazlı bir ağ yapısıdır (Allison, 2003).

Biyofilm içindeki kolonizasyon yeteneği en önemli virülans faktördür ve bu nedenle de en çok çalışılan alanlardan biridir (Silva vd., 2013). Biyofilm yapısı oluştuktan

sonra bu yapı dış çürüğü oluşumuna hatta daha ciddi periyodontal ve sistemik hastalıklara neden olabilmektedir (Henley-Smith vd., 2013).

Biyofilm yapısı tek bir mikroorganizma türü tarafından oluşturulabildiği gibi birden fazla tür de yapısında barındırabilmektedir (Akan ve Kınık, 2014). Biyofilmler yoğun yüzeyler olarak bilinmekle birlikte, son yıllarda yapılan çalışmalarda, su ve besin maddesinin dağıtıldığı kılcal damar su kanallarının bulunduğu gözenekli bir yapısının olduğu belirlenmiştir (Gün ve Ekinci, 2009). Farklı türlerden oluşan biyofilmlerde her tür kendi mikrokolonisini oluşturmakta ve bu mikrokoloniler birbirlerinden su kanalları ile ayrılmaktadır. Su kanalları içinde devam eden su akışı besin maddelerinin ve oksijenin difüzyonunu sağlamaktadır (Akan ve Kınık, 2014). Biyofilm yapısındaki su kanalları mikrokolonilerin hem altında hem de arasında bulunmaktadır. Besinlerin biyofilm tabanına taşınması bu özel kanallarla olmaktadır. Hücresel atık biyofilmin yüzeyinde kanallarla gizlenmektedir. Taşıma işlemi su yardımıyla ya da pasif difüzyonla kolaylaştırılmaktadır. Kolaylaştırılmış taşıma biyofilm içerisine molekül taşınmasına yardımcı olmaktadır. Ayrıca su kanallarının içteki alanlara oksijen taşıdığı da belirlenmiştir (Gün ve Ekinci, 2009).

Biyofilmler çok farklı yüzeylerde gelişen kompleks mikrobiyal komünitelerdir ve bakteriyel metabolizmadan elde edilen çeşitli biyopolimerler (hücre dışı matriks) ile yakından ilişkilidir (Silva vd., 2013). Biyofilm kütesinin % 97 gibi büyük bir kısmını su oluşturmaktadır. Matriks içindeki diğer bileşenler ise; % 1-2 EPS, % 1-2 globüler glikoproteinler ve diğer proteinler, % 1-2 nükleik asit, lipit ve fosfolipitlerdir. Ancak bu oranlar mevcut organizmaların çeşidine, fizyolojik özelliklerine, gelişme ortamının doğasına, akışkanın tipine, genel fiziksel özelliklere göre değişebilmektedir (Gün ve Ekinci, 2009).

Biyofilm gelişimi taze besiyeri sağlandıkça devam etmektedir. Ancak ortamdaki besin maddeleri tükenince yüzey bağlantıları zayıflamakta ve hücreler planktonik modlarına geri dönmektedir. Yüzey özellikleri bakteriyel tutunmada önemli rol oynamaktadır. Bakteriler türlerine göre farklı yüzeylere farklı miktarlarda bağlanabilmektedir. Dönüşümsüz tutunma aşamasından sonra biyofilm hücrelerini yüzeyden uzaklaştırabilmek için güçlü mekanik kuvvet, enzim, dezenfektan, deterjan, sanitizerler ve/veya yüksek ısı işleme ihtiyaç vardır (Akan ve Kınık, 2014).

Dental enfeksiyonlar, ağız dışı bir odakta bakterinin bulaşmasıyla, endojen floranın değişmesiyle veya normalde steril olan dişin pulpa kısmına bakterinin ulaşmasıyla meydana gelmektedir (Bayındır, 2003). Uygun koşullar oluştuğunda patojen özellik gösteren tüm mikroorganizmalar tarafından biyofilm oluşturulabilmektedir (Gün ve Ekinci, 2009). Dental pulpada kan dolaşımının olmamasından dolayı normal konak savunma mekanizmaları yetersiz kalmaktadır (Bayındır, 2003). Ağız içerisinde görülen önemli bir biyofilm yapısı dental plaklardır. Dişlerde ve restoratif materyallerde dental biyofilm (dental plak) oluşumunun çok sayıdaki karyojenik bakteri içeriğiyle birlikte periyodontal hastalıkların ve diş çürüklerinin gelişiminde önemli rol oynadığı bildirilmiştir (Dosdoğru vd., 2014). Biyofilm oluşumunun engellenmesi ile ilgili günümüze kadar birçok araştırma yapılmakla birlikte yeni teknolojik gelişmeler konunun önemini ve güncelliğini korumaktadır (Akan ve Kınık, 2014).

2.4.1. Dental plak ve gingivitis

Dental plak diş yüzeylerinde bulunan mikroorganizmalardan ve yumuşak, mineralize olmamış, yarı saydam, yapışkan materyalin diş yüzeyinde birikmesinden meydana gelen bir biyofilmdir (Ambrosio vd., 2008; Bağış, 2014).

Bu biyofilm dental çürüme ve periyodontal hastalıkların gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır (Ambrosio vd., 2008). Dental plak, diğer bir deyişle biyofilm diş yüzeylerinde pek çok nedenle oluşabilmektedir. Daha çok streptokok türlerinin neden olduğu bu yapılarda farklı pek çok mikroorganizmanın var olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (Türkmen vd., 2016).

Dental plak, organik içeriğin yanısıra bakteriler ve onların ürünlerinden oluşmaktadır. 1 mg bakteri plağında 200 milyondan fazla bakteri bulunmaktadır. Plak, sadece yiyecek artıklarının yapışmasından veya fırsatçı mikroorganizmaların gelişi güzel birikmesinden oluşmamaktadır. Plak bakterilerinin diş üzerinde birikimi oldukça organize ve düzenli olaylar zinciridir (Bağış, 2014). Günümüze değin yapılan birçok biyokimyasal ve hayvan çalışmalarında, diş çürüğü oluşmadan önce meydana gelen dental plakta yaklaşık olarak 200-300 değişik bakteri türü tespit edilmiştir (Peşkersoy vd., 2015). Ağızda çeşitli ekolojik ortamlarda bulunan plak topluluklarında önemli

farklılıklar vardır. Ağız mukozasında, epitel yüzeyine yapışmak için özelleşmiş reseptörleri bulunan organizmalar bulunmaktadır. Dil sırtı, *S. salivarius*'un baskın olduğu, diş yüzeyleri ise, *S. sanguinis* ve *S. mitis*'in baskın olduğu plak topluluğuna sahiptir. Diş yüzeylerinde, *S. mutans*'ın popülasyon büyüklüğü değişmektedir. Genelde bu türün tüm plak popülasyonunda küçük bir yüzdesi olmasına rağmen diş yüzeyinde bulunan plakta fakültatif streptokokal floranın yarısını oluşturabilmektedir. Bu organizmaların diş çürümesindeki etkin rolleri birçok çalışma ile gösterilmiştir (Bağış, 2014). Dental çürüğün etiolojisinde rol alan bakteriler içerisinde Streptokoklar, Laktobasiller, Enterokoklar ve Aktinomiçeslerle ilgili çok sayıda çalışma bulunmaktadır (Peşkersoy vd., 2015).

Dental plak; diş üzerinde mikroorganizmalar, lökositler, makrofajlar, ölü epitelyum hücreleri, tükrük glikoproteinleri ve bir miktar yiyecek artığının oluşturduğu birikim olarak da açıklanabilmektedir. Dental plak oluşumunun ilk aşaması pelikül adı verilen tükrük proteinleri ve glikoproteinlerin kısmen diş yüzeyine çökmesi ile oluşan ince, zara benzeyen, hücresiz, düz, renksiz ve şeffaf film tabakasının oluşmasıdır. Pelikül tabakasına bakterilerin yapışması ise biyofilm oluşumunun ikinci aşamasıdır. Bu aşamadaki bağlanma geri dönüşümlü bir bağlanmadır ve bakteriler pelikülden kolayca ayrılabilir. Pelikül tabakasına bakterilerin tutunmasının ardından EPS üretimi başlamakta ve diğer bakterilerin peliküle yapışması ile plak yavaş yavaş büyümektedir (Türkmen vd., 2016).

Plak oluşumu birkaç aşamadan meydana gelmektedir (Henley-Smith vd., 2013). Patojenik plağın gelişmesinde karyojenik streptokoklar kritik bir rol oynamaktadır (Ajaybhan vd., 2010). Bu mikroorganizmalar arasında *S. mutans* diş çürüğünün başlaması ve gelişimi açısından önemlidir. İlk olarak, sükröz ve glukoz transferaz (GTFs) enzimleri *S. mutans* gelişimi için gereklidir (Henley-Smith vd., 2013). Ağız boşluğundaki tükrük diş yüzeyinde bir film oluşturmaktadır. Bu film glikoprotein bileşenleri içermektedir ve diş yüzeyinde bir zar meydana getirmektedir. Tükrük, rahatsız edici diş plaklarının daha derin katmanlarına yerleştirilebilecek kalsiyum ve fosfat iyonları içermektedir (Allaker ve Douglas, 2009). Fosfatazlar ve proteazlar gibi bakteriyel enzimler, aynı zamanda tükrüğün içerdiği kalsifikasyon inhibitörlerini degrade etmektedir. Böylece kalsifikasyona uğramış bir kütle taşı ve kalkülüs denilen çözünmeyen kalsiyum fosfat kristalleri oluşmaktadır. Kalkülüsler *S. mutans*

birikimine yardımcı olmaktadır. Bu adımlar biyofilm oluşumuna yol açmaktadır (Henley-Smith vd., 2013).

Ağız ortamında mikroorganizmaların yaşamını sürdürmesi, onların yüzeye yapışma kapasitesine bağlıdır. Tutunamayan mikroorganizmalar, ağızdan tükürük akışıyla ve sık yutma refleksiyle hemen uzaklaştırılmaktadır. Sadece çok az sayıda özelleşmiş organizma (öncelikle streptokoklar) mukoza ve diş yüzeyi gibi ağız içi dokulara yapışabilmektedir. Bu bakterilerin diş yüzeyine yapışmasını sağlayan özel yapıları vardır ve birbirlerine bağlanmalarını sağlayan yapışkan bir matriks üretmektedirler. Böylece bakterilerin diş yüzeyine başarılı bir şekilde kolonizasyonları gerçekleşmektedir (Bağış, 2014).

Tükürüğün yapısında bulunan fosfoproteinlerin tamamına histatin adı verilmektedir. Histatin doğal bir savunma bariyeridir, salyadan gelip diş yüzeyini örten koruyucu bir örtü gibidir. Bu proteinler diş yüzeyine yapışmaya oldukça isteklidir. Histatin tabakasının üç görevi vardır. Birincisi diş yüzeyinde biyofilm yaparak nonimmün savunma bariyeri oluşturmasıdır.

Böylece bakterilerin yüzeye adezyonunu engellemektedir. İkincisi antimikrobiyaldirler. Üçüncüsü ise mast hücreleri ve diğer immün hücrelerin de uyarı eşiğini düşürmektedir. Böylece konak immün sistemini daha kolay alarm durumuna geçecek şekilde muhafaza etmektedir (Edgerton, 2000). Diş yüzeyindeki fosfoprotein yapısı olan salya kaynaklı koruyucu örtü (histatin biyofilmi) bakterilerin hedefidir. Oral patojenler tarafından üretilen proteaz ve nöraminidazlar histatini parçalayabilmektedir. Bu parçalanma sonucu oluşan serbest uçlar oral patojenlerin tutunma noktalarıdır. Histatinler bu şekilde bakteriyel kolonizasyonu kolaylaştıran merkezler haline gelmektedir. Yeterince hijyen sağlanamayan ağızlarda nöraminidaz aktivitesi fazladır. Kalp kasındaki hasar görmüş proteinlerin oral patojenler için aynı şekilde kolonizasyonu kolaylaştıran yapılar olduğu düşünülmektedir. Bu görüş dolaşıma geçebilen oral patojenlerin neden sarkolemmaya tropizm gösterdiğini açıklar niteliktedir (Aydın, 2004).

Plak bakterileri enerji sağlamak için karbonhidratları metabolize etmekte ve yan ürün olarak organik asit üretmektedir. Bu asitler, dişin kristal yapısının çözünmesi ile çürük lezyonunun oluşmasına sebep olmaktadır. Çürük aktivitesindeki artış, bakteri

aktivitesinin yüksek ve diş yüzeyindeki plak pH'sının düşük olduğunu göstermektedir (Çakır vd., 2010).

Günlük diyet içerisinde alınan şekerler, dişlerde dental plak oluşturan bakteriler tarafından kullanılarak organik asitlere dönüştürülmekte ve diş minesinin ve dentin tabakasının demineralize olmasına neden olmaktadır. Şekerler ve diğer fermente edilebilen karbonhidratların organik asitlere dönüştürülmesi sonucunda pH düşmektedir. Dişin sert dokusu pH 5.5'te demineralize olmaya başlamakta ve tüm bu olayların ardından diş çürükleri ortaya çıkmaktadır (Türkmen vd., 2016).

Mekanik plak temizliği, oral hijyenin sağlanması için bilinen en etkili yoldur. Bu uygulamadaki hedef, diş yüzeyinde bulunan plağı mekanik olarak uzaklaştırmak ve böylece ağız ortamındaki patojen mikroorganizmaları elimine edebilmektir. Birçok diş macunu çürük ile mücadele edebilmek veya diş eti sağlığını korumak amacı ile üretilmektedir. Bu amaç için diş macununun yapısına çeşitli kimyasallar özellikle antibakteriyel ajanlar ilave edilmektedir. Macunun ağızda kalma süresi göz önüne alındığında kimyasalların etkili olabilmesi için diş macununa ilave edilen anti bakteriyel ajanların etkilerini kısa sürede göstermeleri gerekmektedir. Bunun için de kullanılacak bu ajanların ya çok etkili veya yüksek konsantrasyonda olması gerekmektedir. Yüksek konsantrasyonların kullanımının yan etkilere neden olabilme ihtimali üreticileri yeni etkili antibakteriyel ajanları kullanmaya yöneltmektedir (Bağış, 2014).

Dental plak olarak başlayan yapıların diş çürükleri ve dişeti hastalıkları ile ilişkili olduğu bilinmektedir (Türkmen vd., 2016). Plağa bağlı gingivitis de plak birikimi sonrası dişetinde gelişen iltihaptır (Baka, 2013). Gingivitis, kısaca dişetin enflamasyonu olarak tanımlanabilmektedir. Bu enfeksiyon sıklıkla mikrobiyal dental plak kökenlidir ve tekrarlama özelliğine sahiptir (Buduneli vd., 2001). Buna rağmen gingivitis sadece dişetinde sınırlı kalmaktadır (Baka, 2013). Plak bağımlı gingivitisin karakteristik yapısı şu şekildedir: Gingival marjinde plak mevcuttur ve hastalık gingival marjinden başlamaktadır. Dişeti renginde ve dişeti konturunda değişiklik izlenmektedir (Mariotti, 1999). Gingivitisli dişetinde renk değişikliği meydana gelmektedir. Dişeti soluk pembe rengini kaybederek kırmızı bir renk almaktadır. Kırmızılık kenar dişetinde daha belirgindir (Baka, 2013). Sulkular ısı değişikliği ile birlikte dişeti sıvısında artış vardır (Mariotti, 1999). İltihap sonucu gelişen ödeme bağlı

olarak dişetin formu da değişmektedir. Dişeti bıçak sırtı formunu kaybetmektedir. Eksudasyon nedeniyle kenar dişeti yuvarlak bir hal almaktadır. Keratinizasyonun azalması ve bağ dokusunda kollajen fibril kaybına bağlı olarak dişeti kıvamı değişmekte ve yumuşama gözlenmektedir (Baka, 2013). Müdahale ile kanama oluşmaktadır (Mariotti,1999). Sağlıklı yapıda olmayan dişetinde şiddetli vakalarda spontan kanamalar meydana gelmektedir. Kanama diş hekiminin muayene ekipmanı ile yaptığı uyarılarda görülmekteyken sağlıklı dişetinde ise gözlenmemektedir. Kanamanın nedenleri arasında keratinizasyonun azalması, cep epitelinde bütünlüğün bozulması, damar sayısında artış sayılabilmektedir (Baka, 2013).

Gingival hastalıklar konak direnci, sosyal ve davranışsal özellikler, genetik yatkınlık, dişler ve dişeti kenarındaki dental plağın hem nicel hem de nitel kompozisyonları olmak üzere birçok faktörden etkilenmektedir (Nunn, 2003). Pek çok araştırmacıya göre plak, periyodontal hastalıkların oluşumunda ana etiyolojik faktördür (Sanders 1999). Plak kontrolü, mikrobiyal dental plağın uzaklaştırılması ile diş ve dişetine komşu yüzeylerde plak birikiminin önlenmesidir. Diş çürüğü ve gingivitisin önlenmesinde plak kontrolünün sağlanması çok önemlidir (Schmid ve Perry, 1990).

2.4.2. Diş çürüğü

Çürük, dişin demineralizasyonuna (mine demineralizasyonu $pH < 5.5$ 'te olur) neden olan karyojenik plak oluşumunun neden olduğu enfeksiyöz bir hastalıktır (Çakır vd., 2010). Bu hastalık çocukluk çağlarından itibaren bireyleri etkilemekte ve geri dönüşümü olmayan sonuçlara sebep olabilmektedir. Diş çürüğünün en genel tanımı dişin sert dokularının mikroorganizmalar tarafından yıkımı ile ortaya çıkan patolojik işlemler zinciri olduğudur (Gürbüz, 2006). Diş çürümelerine sebep olan mikrobiyal plak bileşenleri konak yüzeylerinde birbirine oldukça yakın yaşayan, genetik olarak farklı tiplerde çok sayıda bakteriden oluşan biyofilmlerdir. Bu bakteriler fizyolojik ve metabolik etkileşimlerinin yanı sıra fiziksel etkileşimler vasıtasıyla da bağlanmaktadır (Çakır vd., 2010).

Diş çürüğü mekanizması, dental yüzeylerdeki bakteriyel adezyonu, dental plak formasyonunu ve bakteriyel asidin sebep olduğu demineralizasyonu içermektedir (Vieira vd., 2014). Dental çürüklerin gelişiminde anlatılan ilk etiyolojik faktör oral

yüzeylerdeki patojenik mikroorganizma kolonizasyonudur (Silva vd., 2013). *S. mutans*, diş yüzeylerinde birikim ve bakteriyel adezyon aracılığı, sükrözdan çözünmez glukun sentezi ve glikoziltransferaz üretimi ile hastalıkların patogenezinde merkezi bir rol oynamaktadır (Vieira vd., 2014). Glukun, *S. mutans*'ın tutunmasını ve bakteri metabolizmasının asidik yan ürünlerinin ortamda birikmesini sağlamaktadır. Ayrıca bakterinin diş yüzeyine yapışmasında, yapıştıktan sonra bakterilerin birbirine bağlanmasında önemli rol oynamaktadır. Levan ve dekstran, bakteri enzimleri (glukoziltransferaz) ile hücre dışında sentezlenmektedir (Çakır vd., 2010). Glukunun diğer adezinlerden farkı yüzeylerinde glukun-binding-proteini (GBP) taşıyan streptokokların adezyonunu sağlamasıdır.

S. mutans hem glukun sentezlemekte hem de hücre yüzeyinde GBP bulundurmaktadır. Sentezlediği glukun diş dokularına yapıştıktan sonra bakteri gövdesi GBP'leri ile kendi sentezlediği glukuna tutunmaktadır. Bu bakterinin adezyonu glukuna ve dolayısı ile de sükröze bağımlıdır (Aydın, 2004).

Dental çürüme iki aşamalı kimyasal süreçten medana gelmektedir. Bunlardan ilki diş minesinin demineralizasyonu veya diş minesinin tamamen yıkımı; ikincisi dentin tabakasının demineralizasyonudur (yumuşamış tortunun çözülmesi). Önce diş minesi demineralize edilmekte ve daha sonra karbonhidratların mikrobiyal metabolizmasının asidik yan ürünleri ile dentin demineralize edilmektedir (Henley-Smith vd., 2013). Çürüğün oluşması için karyojenik bakteriler, yatkın diş yüzeyi ve bakteri gelişimini sağlayacak besin mevcut olmalıdır (Çakır vd., 2010). Ayrıca bölgedeki mikrofloranın ve karbonhidratın yeterince ve uzun bir süre bir arada bulunması gerekmektedir (Gürbüz, 2006).

Sık ve uzun süreyle karyojenik gıdalara maruz kalındığında ağızdaki mikroorganizmalar çoğalarak patojenik seviyelere ulaşmaktadır. Ağıza alındıktan sonra 30 dakika içerisinde plak pH'sını 5.7'nin altına düşüren gıdalar karyojenik ya da asidojenik olarak tanımlanmaktadır (Gökay, 2012). Tüm karbonhidratlar ister gıdalarda doğal olarak bulunsun, ister katkı maddesi olarak ya da pişmiş nişasta formunda olsun, diş yüzeyinde asit oluşumuna neden olmaktadır (Gürbüz, 2006). Çok düşük konsantrasyonlardaki karbonhidratlar bile ara yüz plaklarında pH değerini 5.7'nin altına düşürebilmektedir. Yapışkan formdaki, karbonhidrat içerikli gıdaların

abuk temizlenenlere göre daha fazla urk yapıcı etkisi olduğu görülmektedir (Gürbüz, 2006).

Sükrozun bilinen en karyojenik karbonhidrat olduğu yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (Türkmen vd., 2016). Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda pişmiş nişastanın çiğ nişastaya göre daha fazla karyojenik olduğu belirtilmiştir. Fakat pişmiş nişastanın diş urğu oluşumu üzerindeki etkisi sakkarozun etkisinin yarısı kadardır (Edgar, 1985).

S.mutans ve laktobasiller büyük miktarda asit üretebilmekte, asidik çevreyi tolere edebilmekte, sükroz tarafından güçlü bir Şekilde uyarılmakta ve insanda diş urğuyle ilişkili olan başlıca mikroorganizmalar olarak görülmektedir. urğe neden olan mikroorganizmalar karyojeniktir. Bir dişin urme eğiliminin derecesi onun karyojenik potansiyeli olarak tanımlanmaktadır (akır vd., 2010). *S. mutans* bilinen en önemli karyojenik bakteridir. *S. mutans*'ın diş yüzeyine tutunabilmesi ortamda sükroz ve diş urklerine neden olabilecek diğer Őekerlerin fermentasyonu sonucu ortama salınan asitlerin varlığına bağlıdır (Türkmen vd., 2016). Diş urkleri karbonhidratların bakteriyel fermentasyonundan üretilen asidin dirençli olmayan sert diş dokularındaki lokalize yıkımı ile oluşmaktadır (Silva vd., 2013). Karyojenik bakteriler mineye yapışma, asitleri üretme ve tolere etme, sükroz açısından zengin çevrede gelişme ve rekabet ettiği mikroorganizmaları öldüren madde (bakteriyosin) retme özellikleri sayesinde öncelikle başlangıç urğune neden olmaktadır (akır vd., 2010). İlk olarak diş minesinde beyaz lekeler olarak görülen urk (Silva vd., 2013), küçük yüzey değişiklikleri Şeklinde ilerleyip dentin lezyonları oluşumuna kadar devam edebilmektedir (Zarco vd., 2011). Asit etkisinin ise streptokokların salgıladığı özel bir protein ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Oral streptokoklar pH 6.5-7.0'de bir histon benzeri protein (HlpA) salgılarken pH 6.0 ve daha asidik ortamlarda bu proteini salgılamamaktadır. HlpA'nın özelliği, eriyebilir lipoteikoik asit ile kompleks yapmasıdır. Sonrasında ise özel antikorlarla immun kompleks oluşurmakta ve enflamasyonu uyarmaktadır. Bu durum bakterilerin patojenitesini artırmaktadır (Külekçi ve Gkbuğet, 2009).

Dental urğn oluşumu ve ilerlemesine etki etmesi açısından birincil etken olarak *S. mutans* zerinde durulmasına rağmen, oral mikroflorada bulunan diğer streptokok türlerinin de incelenmesi güncelliğini korumaktadır (Peşkersoy vd., 2015). Dental

çürükler *Candida* türlerinin, laktobasillerin, stafilokokların ve streptokokların neden olduğu enfeksiyonlardan kaynaklanmaktadır (Ajaybhan vd., 2010).

Diş çürümesi, ağız ağrısının ve diş kaybının birincil nedeni olarak görülmektedir (Zarco vd., 2011). Diş çürüğü ve insanlardaki periyodontal hastalıklar toplum sağlığı ve refahı üzerinde şaşırtıcı bir etkiye sahiptir. Oral enfeksiyonlara bağlı hastalık izni ve diş tedavi maliyeti her yıl milyarlarca dolara mal olmaktadır. 2007'de Dünya Sağlık Örgütü (WHO), kamu sağlık harcamasının % 5-10'unun diş bakımı ile ilgili olduğunu belirtmiştir (Henley-Smith vd., 2013).

2.5. Ağız Sağlığının Korunmasında Güncel Uygulamalar

Ağız sağlığını korumayı amaçlayan terapinin temeli, biyofilmleri ve ağız boşluğundaki patojen bakterilerin proliferasyonunu kontrol etmeyi amaçlayan anti-enfektif, cerrahi olmayan tedavilerden oluşmaktadır. Her şeyden önce iyi ağız hijyeninin sağlanması ağız hastalıklarının önlenmesinde birincil öneme sahiptir (Zarco vd., 2011).

Dental plak ve çürüklerden korunmada dental plağın mekanik kontrolü hedeflenmektedir (Rosan ve Lamont, 2000). Diş fırçalama diş hekimliğinde dişlerin korunması açısından çok önemli bir alışkanlıktır. Dişlerin fırçalanması ile çürük ve dişeti hastalıklarının başlıca etkeni olan, diş yüzeyinde biriken plak tabakası uzaklaştırılmaktadır (Boran, 2009).

Antimikrobiyal gargaraların kullanımı da mekanik plak kontrolünü önemli oranda tamamlamaktadır. Klinik çalışmalar istenen etkiye uygun değişik formlarda ağız gargaraları hazırlanmasını sağlamıştır. Plağı uzaklaştıran, plak oluşumunu, gingivitis veya diştaşı oluşumunu engelleyen gargaralar hazırlanmıştır. Katyonik organik moleküller, dördü amonyum bileşikler, bitki alkoloitleri, metal iyonları, oksijenasyon ajanları, fenoller ve yüzey düzenleyici ajanlar gibi alt gruplarda bileşenleri içeren gargaralar mevcuttur (Rosan ve Lamont, 2000).

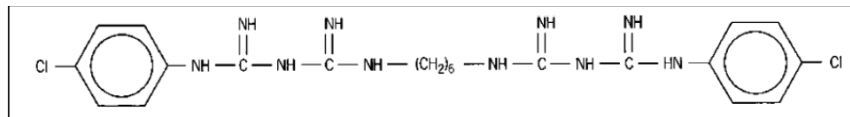
2.5.1. Katyonik organik moleküller

2.5.1.1. Klorheksidin

Klorheksidin sentetik bir kemoterapötik ajandır. Piyasada genellikle dihidroklorit, diasetat, diglukonat ve glukonat şeklinde bulunmaktadır (Alpöz ve Eronat, 1995). En çok kullanılan formları klorheksidin glukonat ve klorheksidin diglukonattır.

Klorheksidin, aleksidin ve oktenidin gibi anti-plak etkiye sahip biguanitler içerisinde klorheksidin diglukonat üzerinde en çok çalışma yapılan ve toksikolojisi üzerine en fazla bilgi sahibi olunan organik moleküldür. Klorheksidin diglukonat 1953 yılından bu yana tıpta geniş spektrumlu antiseptik olarak kullanılmaktadır. Bu bileşik dental yüzey bakterilerinin birikimini önlemektedir, yüksek su tutma yeteneğine sahiptir, oral bakterilerin (çoğunlukla mutans grubunun) azalmasında etki göstermekte ve uzun periyotta glikozil transferaz enziminin etkisini inhibe etmektedir (Moshrefi, 2002).

Diş yüzeyindeki biyofilmin kontrolünde klorheksidin, üst dişeti bakteri bileşimini değiştirerek ve uzun süre boyunca *S. mutans* sayısını azaltarak bakteri plağının kontrolünde altın standart olarak düşünülmüştür (Vieira vd., 2014). Bu molekül bakteri hücre duvarına ve sitoplazma zarına 20 saniye gibi kısa bir sürede etki ederek bakterisidal etki göstermektedir (Nakipoğlu ve Gürler, 2004). Ayrıca oral patojenlere karşı en önemli antibakteriyel ajanlardan biridir ve American Dental Association Council on Dental Therapeutics'ten onay kazanmıştır (Ambrosio vd., 2008).



Şekil 2.1. Klorheksidin yapısı (Kayış, 2014)

Yapısal formülü (1-1 Hexamethylenebis [5-(4-chlorophenyl) biguanide]) şeklindedir (Şekil 2.1.). Uygulaması kolay ve ucuzdur. Diş yüzeylerine uzun süreli tutunabilme özelliğinden dolayı tercih edilmektedir (Wang vd., 2014).

Klorheksidin (+) yüklüdür ve (-) yüklü olan bakteri hücre duvarındaki fosfat ve karboksil gruplarına bağlanmaktadır. Bunun sonucunda hücre zarındaki ozmotik bariyer bozulmakta (Önder, 2009) ve sonuç olarak membran taşıma sistemi engellenmekte, düşük molekül ağırlığındaki maddeler hücre dışına sızmaktadır. Düşük

konsantrasyonda görülen bu olaylar bakteriyostatik etkiye sebep olmaktadır. Fakat bu bileşik yüksek konsantrasyonda bakterisittir. Yüksek konsantrasyonda klorheksidinin ikinci etkisi intraselüler içeriğin koagülasyonudur. Bu etki hücre içeriklerinin sızıntısını yavaşlatmakta ve ilacın bakterisit etkisini oluşturmaktadır. Bakteriye öldürmede klorheksidinin etkisi ilacın hücre duvarına bağlanabilmesine bağlıdır. Bu da elektrostatik kuvvetlerle olmaktadır (Önder, 2009).

Araştırmacılar klorheksidinin katyonik özelliklerinin hidroksiapatit tarafından emilmesini kolaylaştırdığını, bunun da dentin kanalları içindeki bakteriler üzerinde daha etkili olmasını sağladığını bildirmişlerdir. Klorheksidinin dişin sert dokularına bağlanarak yavaş salınım yapması endodontik kullanım için de büyük bir avantajdır (Yazan, 2007). İlaçların yumuşak ve sert dokulara bağlanması ya da absorbe edilmesi substantivite olarak bilinmektedir ve bu özellik ilk kez klorheksidin için 1970' te tanımlanmıştır. Substantivite, ilaç konsantrasyonundan, pH'dan, sıcaklıktan ve oral dokulara solüsyonun temas süresinden etkilenmektedir (Gjeramo vd., 1974). White vd. (1997) % 2'lik klorheksidinin *S.mutans* üzerindeki etkisini incelemiş ve sonuç olarak solüsyonun antibakteriyel aktivitesinin 72. saatte bile devam ettiğini, % 0.12 konsantrasyonda ise bu etkinliğin ancak 6-24 saat sürdüğünü bildirmişlerdir (Yazan, 2007).

Klorheksidinli ağız gargaraları dişler fırçalandıktan sonra 30 saniye gargara yapılacak şekilde günde iki kez kullanılmalıdır. Hastalar gargaranın yutulmaması ve de gargaradan hemen sonra bir şeyler yenilip içilmemesi konusunda uyarılmalıdır (Baehni ve Giovanoli, 2000). Görüldüğü gibi klorheksidin oldukça aktif bir antiseptik olmasına rağmen bazı dezavantajlara sahiptir. Bunlardan biri de oral mukozada irritasyona sebep olmasıdır ve bu yan etki dozaj bağımlı değildir (Önder, 2009).

Klorheksidin içeren ağız gargaralarının kontrolsüz kullanımının çeşitli yan etkilere yol açmaması için kullanım süresi ve konsantrasyonuna dikkat edilmesi gerekir (Hatipoğlu vd., 2007). Yapılan bir çalışmaya göre diş hekiminin hastaya oral hijyeni desteklemek amacıyla günde iki kere 30 saniye kullanmak üzere % 0.2 oranında klorheksidin glukonat içeren ağız gargarası reçete ettiği öğrenilmiştir. Hastaya kullanım öncesi dişlerini fırçalaması ve de ağız gargarasını yutmaması da ayrıca önerilmiştir. Hasta daha etkili olacağını düşünerek klorheksidin içeren ağız gargarasını günde 15 dakika olacak şekilde kullanmıştır. Hasta bir hafta sonra ikinci randevusuna

geldiğinde diş hekimi mukoza ve diş etindeki lezyonları fark etmiş ve hastayı periodontoloji bölümüne yönlendirmiştir (Hatipoğlu vd., 2007).

Klorheksidin glukonatin istenmeyen etkileri ise tat almada değişiklik, ağızda yanma hissi, onarılan dişlerde lekeler ve dental pigmentasyondur (Vieira vd., 2014). En çok tuzlu tat hissi etkilenmektedir ve bu da yiyeceklerin lezzetini bozmaktadır. Tuzlu ve acı tat almadaki azalmanın mekanizması bakterisidal etkiden kaynaklanmaktadır. Diğer bir neden de acı tadın iletimi için gerekli olan membran sınır enzimlerine klorheksidin'in negatif etkisinin olmasıdır (Önder, 2009). Klorheksidin'in bir diğer dezavantajı ise etkisinin pH ve organik maddelerin varlığında değişkenlik göstermesidir (Nakipoğlu ve Gürler, 2004).

Bu yan etkilerin yanısıra klorheksidin diş macunu içindeki bazı anyonik bileşiklerle etkileşime girmekte ve etkisi nötralize olmaktadır. Kalsiyum tuzları, sodyum dodesil sülfat ve sodyum lauril sülfat gibi deterjanlar klorheksidin'in etkisini azaltmaktadır. Diş macunundaki serbest kalsiyum iyonları klorheksidine bağlanmakta ve bu da bu bileşiğin oral dokulara bağlanmasını azaltmaktadır (Önder, 2009). Diş fırçalama ile klorheksidin ile gargara arasında geçen süre eğer antimikrobiyal etkinin azalması istenmiyorsa en az yarım saat olmalıdır (Hatipoğlu vd., 2007). Klorheksidin'in daha önceden var olan plak birikimlerini azaltmaktan ziyade temiz diş yüzeyi üzerinde plak birikimini önlediği görülmektedir. Bu sebeple klorheksidinli gargaraların gerekli periyodontal tedaviler yapılmadan önce verilmemesi tavsiye edilmektedir (Gomes vd., 2004).

2.5.1.2. Triklosan

Triklosan katyonik bir ajandır ve boyama etkisi olmayan, bisfenol grubuna ait bir non iyonik antiseptiktir (Deasy vd., 1992). Sitoplazma zarına etki eden triklosan Gram pozitif bakterilere kuvvetli etkili olup Gram negatiflere, özellikle *Pseudomonas aeruginosa*'ya daha zayıf etkilidir. Bakteri sporlarına karşı vejetasyonu durdurucu etkisi bulunmaktadır. Etkisini arttırmak için başka maddelerle (EDTA, klorheksidin vb.) kombine bir şekilde kullanımı tercih edilmektedir (Nakipoğlu ve Gürler, 2004). Son zamanlarda diş macunu ve gargaralarda kullanılmaktadır. Pek çok çalışma çinko

sitrat ve triklosan içeren diş macunlarının tek başına fırçalamaya göre daha fazla plak oluşumunu ve gingivitis azaltma etkisi olduğunu göstermiştir (Deasy vd., 1992).

2.5.1.3. Oktenidin

Antimikrobiyal tedavide kullanılan diğer bir ajan ise antibakteriyel aktiviteye sahip bir bispiridin türevi olan Oktenidin hidroklorürdür. Kimyasal formülü N,N-(1,10-decaneiyldi-1[4H]-piridinil-4ylidene)bis-(1octanamin) dihidroklorid'dir (Önder, 2009). Oktenidin hidroklorür deriye, mukozaya veya yaralara uygulandığında antimikrobiyal aktivitesini sürdürmektedir. Oktenidin ortamda organik materyal varlığında bile antimikrobiyal etkisini sürdürebilmektedir (Pitten vd., 2003). Bu bileşik mikroorganizma hücre duvarı ve zarındaki bileşenlerle reaksiyona girmekte ve hücrenin fonksiyonunu durdurmaktadır. En önemli yan etkisi gargara olarak kullanımından sonra yaklaşık bir saat kadar süren acı tadıdır. Ayrıca dil ve dudağın üzerinde kuruluk hissine de neden olabilmektedir (Önder, 2009).

2.5.2. Dörtlü amonyum bileşikleri

2.5.2.1. Setilpridinyum klorit

Setilpridinyum klorit gibi dörtlü amonyum bileşikleri orta derecede plak inhibisyon aktivitesi göstermektedir. Pozitif yüklü olmaları nedeniyle ağız dokularına başlangıç tutunması klorheksidine göre daha fazladır. Klorheksidine eş değer antibakteriyel etkisi olmasına rağmen bu bileşik plağı inhibe etmede ve gingivitis önlemede daha az etkilidir. Bu durum bileşiklerin mukozadan hızlıca salınması ve monokatyonik yapısı sebebiyle yüzeye bağlandıktan sonra antibakteriyel etkinliği için açıkta sadece birkaç bölgesi kalması nedeniyle oluşmaktadır (De Albuquerque vd., 2004).

Setilpridinyum klorit % 0.05' lik olarak kozmetik maddeler içerisinde, % 0.07' lik olarak da terapötik diş macunlarının içerisinde bulunmaktadır. Bu bileşiğin dişlerde renk değişikliğine, yüksek konsantrasyonda diş taşı oluşumuna, ağız içinde yanma hissine ve deskuamasyona sebep olduğu görülmüştür (Eley, 1999).

2.5.3. Bitki alkaloitleri

2.5.3.1. Sanguanarin

Sanguanarin ve *Centella asiatica* bitkisinden elde edilen alkoloitler uzun yıllar antimikrobiyal ajan olarak ağız bakımında kullanılmıştır. Sanguanarin Orta ve Güney Amerika ve Kanada'da yetişen *Sanguinaria canadensis* bitkisinin rizomlarından elde edilen bir benzofenantridin alkoloittir. Sanguanarin, kimyasal reaktif olan iminyum iyonu içermektedir ve bu iyon sanguanarinin aktivitesinden sorumludur. Bu bileşik kullanımından saatler sonra bile plağa bağlı kalmaktadır ve gastrointestinal sistem tarafından absorpsiyonu düşüktür (Marsh, 1992).

C. asiatica, genellikle Hindistan, Sri Lanka, Madagaskar, Güney Afrika ve tropik bataklıklarda yetişen, narin, yelpaze yapraklı ve adeta yerde sürünen bir bitkidir. Hindistan literatüründe "Rasayana" (gençleştirici) isminde bir ilaç olarak geçmektedir. *C. asiatica*'nın yara iyileşmesinde, mental hastalıklarda ve aterosklerozda kullanıldığı, fungisidal, antibakteriyel, antiinflamatuvar, antioksidan ve antikanser aktivitelere sahip olduğu iddia edilmektedir (Babu vd., 1995).

2.5.4. Misvak

Misvak çok uzun yıllardır bilinen, tek başına fırça ve macunu bir arada bulunduran ve kalem şeklinde saklanabilen erak ağacı dalıdır (Bağış, 2014). Yerel olarak misvak adı verilen *Salvadora persica* L., *Salvadoraceae* ailesinin bir üyesidir ve diş çürümesinin önlenmesinde yararlı olduğu bilimsel olarak kanıtlanmıştır (Al-bayati ve Sulaiman, 2008). Diş fırçası ağacı veya hardal ağacı olarak da bilinmektedir. Bu tür, ağırlıklı olarak tropikal bölgelerde ve alt tropik Asya'da yetişmektedir (Arora ve Kaushik, 2007).

Herhangi bir diş temizleme yöntemi olmadan, *S. persica*'nın köklerinden, dallarından ya da sapsarlarından yapılan çiğneme çubukları, oral hijyenin korunması için yaygın olarak kullanılmaktadır (Al-bayati ve Sulaiman, 2008). Misvak, dişler arasında temizlik yapmakta ve uygulanan basınç miktarına bakılmaksızın, esnek ve güçlü olduğu için kırılmamaktadır. Küçük fitiller plakayı temizlemek için uygun şekle

bükülmekte ve bu esnada dişetlerine zarar vermemektedir (Al-bayati ve Sulaiman, 2008). Günümüzde tek başına ve macun ve çiğneme çubukları içerisinde etken madde olarak kullanılmaktadır (Bağış, 2014).

Misvak özlerinin önemli antibakteriyel, antifungal ve anti-plazmodiyal etkileri de dahil olmak üzere çeşitli biyolojik özellikleri bulunmaktadır. *S. persica*'nın, diş plaklarının gelişiminde rol oynayan bakterilere karşı etkili olduğu rapor edilmiştir. Çalışmalar, *S. persica* özütünün çok yüksek bir konsantrasyonda kullanılması durumunda diğer oral dezenfektanlarla ve plazma karşıtı ajanlarla (örneğin, triklosan ve klorheksidin glukonat) karşılaştırılabilir olduğunu göstermektedir (Al-bayati ve Sulaiman, 2008). Sofrata vd. (2011) *S. persica*'nın major bileşenlerinden olan Benzyl isothiocyantın, periyodontal hastalıklara neden olan oral patojenlere, özellikle Gram negatiflere bakterisit, Gram pozitiflere bakteriyostatik etkilerinin güçlü ve hızlı olduğunu açıklamışlardır.

2.5.5. Metal iyonları

Çinko, bakır ve kalay gibi çok sayıda metal iyonunun plak üzerine etkisi incelenmiştir ve plağı inhibe edici etkileri gösterilmiştir. Çinkonun dental plağa tutunduğu ve oral ekolojiyi bozmadan plağın gelişimini inhibe ettiği belirlenmiştir. Çinko iyonunun klorheksidin, heksetidin, triklosan ve sanguanarin gibi diğer antiseptiklerle oluşturduğu kombinasyonların incelendiği bir çalışmada çinkonun bu antiseptiklerin etkinliğini artırdığı görülmüştür. Diğer metal iyonlarının bu konudaki etkisinin araştırıldığı az sayıda çalışma mevcuttur (Grenby, 1996).

2.5.6. Oksijenasyon ajanları

Hidrojen peroksit ve tamponlanmış sodyum peroksiborat ve peroksi karbonat gibi oksijenasyon ajanları, gingivitis oluşumunda önemli rol oynayan aneorobları inhibe etmektedir. Hidrojen peroksitin tek başına gingivitis ve plak azaltma özelliği bazı çalışmalarda belirlenmiştir. Peroksit ve perboratlar ile ilgili yapılan çalışmalar yetersizdir ve bu ajanlarla ilgili daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir (Hasturk vd., 2004).

2.5.7. Fenoller

Fenoller tek başlarına ve kombine olarak gargara ve pastillerin içeriğinde kullanılmaktadır. Yüksek konsantrasyonda kullanıldıklarında plak birikimini azalttıkları görülmüştür. Listerin orta derecede plak inhibisyonu ve antigingivitis etkisi olan bir esansiyel yağ/fenolik ağız gargarasıdır. Buna rağmen % 0.2'lik klorheksidin solüsyonu Listerin'e göre çok daha etkin bulunmuştur (De Paula vd., 1989).

2.5.8. Alkol

Gargaralar içindeki alkol çözücü, antiseptik, stabilizatör olarak ve ürünün raf ömrünü uzatmak için kullanılmaktadır. Amerikan Diş Hekimliği Birliği tarafından klorheksidin gargara formüllerinde % 11.6'lık alkol içeriğinin kullanımı kabul edilmiştir (Gomes vd., 2004). Genellikle gargaralarda etanol kullanılmaktadır. Etanolün antibakteriyel etkisinin olmadığını gösteren çalışmalar olduğu gibi, % 40'lık konsantrasyonda kullanıldığında dental plak üzerinde etkili olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (Sissons vd., 1996).

2.5.9. Probiyotikler

Probiyotikler; uygun miktarlarda alındığında konağa fayda sağlayan canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanmaktadır (Keskin vd., 2006). Probiyotik ürünler, yararlı mikroorganizmaları içeren veya çeşitli bileşenler ile desteklenerek üretilen fonksiyonel gıda, kapsül veya tablet şeklinde diyet destekleyici olarak kullanılmaktadır. Bu ürünler, ilaç yerine kullanılmamakta, sadece destekleyici ürünler olarak önerilmektedir (Pradeep vd., 2014). Ülkemizde ağız ve diş hastalıklarına yönelik üretilen Bakanlık onaylı herhangi bir ürün henüz bulunmamaktadır.

Ağızdaki mikrobiyal dengenin olumsuz yönde bozulması yararlı mikroorganizmaların yerini patojenlerin alması ile sonuçlanmaktadır (Gomes vd., 2004). Ağız gargaralarının içeriğinde bulunan solüsyonlar dışında probiyotikler de ağız mikroflorasını düzenleyen aktiviteye sahiptir (Keskin vd., 2006). Probiyotiklerin diş yüzeyine tutunması ve kolonize olması ise patojenlerle savaş adına bir stratejidir.

Belirli bölgelere tutunan probiyotikler patojenlerin tutunmasını engellemekte, besin ve büyüme faktörleri için yarışmacı bir ortam oluşturmaktadır (Björkroth vd., 2002).

Probiyotik uygulamalar ağızda patojen gelişimini engellemekte, böylece diş çürümelerini, periodontal hastalıkları ve ağız kokusunu kontrol altına alabilmektedir (Gomes vd., 2004). İnsanlar için en önemli probiyotik kaynağını yoğurt ve fermente edilen süt ürünleri oluşturmaktadır (Çetin vd., 2011). Oral probiyotikler arasında tükrük örneklerinden izole edilen *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus* ve *Lactobacillus salivarius* gibi türler yer almaktadır (Ahrne vd., 1998).

2.5.10. Diğer ajanlar

Bunların dışında ağız bakımı uygulamalarında kullanılmak üzere serum fizyolojik, sodyum bikarbonat ve povidon iyot gibi birçok solüsyon bulunmaktadır (Wang vd., 2014). Fakat bu solüsyonların antimikrobiyal etkileri, klorheksidin gibi antimikrobiyal etkinliği kanıtlanmış ajanlara göre oldukça azdır. Özellikle povidon iyot ile ilgili çalışmalar halen devam etmektedir (Kayış, 2014).

2.6. Alternatif Arayışları

Antimikrobiyal ilaç direncinin yaygınlığı araştırmacıların çeşitli insan patojenlerine karşı yeni antimikrobiyal öncü molekülleri keşfetmelerine yol açmıştır. Varolan birçok sentetik ilaç birçok patojenik mikroba ket vuramamıştır. Buna ek olarak patojen mikroorganizmaların kontrolünde sentetik kimyasalların kullanılması çevresel risk potansiyeli, akut toksisite ve karyojenik etkilerinden dolayı sınırlıdır (Swamy vd. 2016). Yanlış, gereksiz, etkisiz ve yüksek maliyetli ilaç kullanımı tüm dünyada ciddi bir sorundur. Modern tıbbın en önemli tedavi araçlarından biri olan antimikrobiyal ajanlar ise tüm dünyada yaklaşık % 50'lik uygunsuz kullanım oranı ile bu sorunun önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Geliştirilen her yeni antibiyotikle birlikte bakterilerde de yeni direnç mekanizmaları tanımlanmıştır (Türkoğlu, 2008).

Biyofilm oluşturan patojenler, konvansiyonel antimikrobik maddelere karşı oldukça dirençlidir. Bu nedenle yeni antibiyofilm ajanlarını ve tedavilerini bulmak zorunlu hale gelmiştir (Schillaci vd., 2013). Direnci azaltmanın en yaygın yolu bitkilerden antibiyotik direnç inhibitörleri elde etmektir. Tıbbi bitkiler milyonlarca yıldır ve dünyanın birçok yerinde pek çok hastalığın tedavinde kullanılmıştır. Gelişmekte olan ülkelerin tarımsal alanlarında insanların % 80'i tıbbi bitkileri birincil tedavi kaynakları olarak kullanmaya devam etmektedir (Töreci, 1989).

WHO araştırmalarına göre tedavi amaçlı kullanılan tıbbi bitkilerin sayısı 20.000 civarındadır. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de çeşitli bitkiler yıllardan beri halk arasında çay, baharat ve tedavi amaçlı olarak kullanılmaktadır (Toroğlu ve enet, 2006). Türkiye'de 9000'den fazla yerli bitki identifiye edilmiş ve iyileştirici özellikleri kaydedilmiştir. Tıbbi ve aromatik bitkilerin önemli bir kısmı da esansiyel yağları açısından araştırılmıştır. Esansiyel yağlar kompleks uçucu bileşiklerdir, sekonder metabolizma sürecinde bitkilerin farklı kısımlarından sentezlenmektedir (Swamy vd., 2016). Bitkilerden elde edilen uçucu yağlar oda sıcaklığında sıvı, bazen donabilen uçucu, kuvvetli kokulu ve yağımsı karışımlardır. Metabolizmada asetat birimlerinden köken alan sekonder metabolitlerdir. Uçucu yağlar bakterilere, funguslara, hatta protistalara karşı oldukça aktiftirler. Bunlar, bitkilerin iek, meyve, rizom, reçine ve odun gibi kısımlarında bulunmaktadır. Uçucu yağ bileşenlerince zengin familyalar başta *Labiatae (Lamiaceae)* olmak üzere *Asteraceae (Compositae)*, *Rosaceae*, *Rutaceae*, *Iridaceae*, *Umbelliferae (Apiaceae)*, *Lauraceae*, *Zingiberaceae* ve *Pinaceae* familyalarıdır (Erdoğan, 2014).

Çeşitli bitki türlerinden elde edilen ekstraktlar ve uçucu yağlar yeni antimikrobiyal ve antibiyofilm maddelerin kaynağı olabilmektedir (Schillaci vd., 2013). Bitkilerden elde edilen maddeler üzerinde durulmasının nedeni ise bunların zaten doğada bulunmaları, dolayısıyla doğaya ek toksik madde yayılmasının söz konusu olmaması, kısa zamanda dekompoze olarak toprak ve su kirliliğine yol amamaları, ürünler üzerinde insan sağlığını tehdit edecek uzun süreli kalıntılar oluşturmamaları, zaten doğada bulunmaları nedeniyle bir çok hayvan ve diğer canlıların bunlardan kendilerini koruyacak mekanizmalar geliştirmiş olmaları ve spesifik olmalarıdır (Tekin, 2013).

Doğal kaynaklı ilaçlarda görülmeyen veya nadir görülen yan etkilerin sentetik ilaçlarda dikkati çekecek kadar çok olması bilim adamlarını doğal kaynaklı ilaçları

araştırmaya itmiştir (Benli ve Yiğit, 2005). Bitkilerdeki aktif maddeler diğer maddelerle kompleks bir yapı oluşturduklarından hastalık etmenlerinin bu yapıyı çözerek direnç oluşturması daha zor olmaktadır. Abascal ve Yarnell (2002) ilaçlara alternatif olarak geleneksel antimikrobiyal özellik gösteren bitkilerin kullanılabilceğini belirtmişlerdir (Toroğlu ve Çenet, 2006).

Tıbbi ve aromatik bitkilerden elde edilen esansiyel yağlar; keton, eter, ester, fenol, alkol, aldehit ve terpenleri içeren, farklı kimyasal familyalara ait olan çok çeşitli kimyasal maddelerin karışımından dolayı doğal aromatiklerdir. Esansiyel yağlar, biyotıpta öldürücü etkiye sahip birkaç bakteriyel, fungal ve viral patojene karşı müthiş bir potansiyele sahiptir. Farklı tipteki aldehit, terpen, fenol ve diğer antimikrobiyal bileşiklerin varlığı esansiyel yağların çeşitli patojenlere karşı etkili olduğu anlamına gelmektedir. Ayrıca çalışmalar çeşitli insan patojenlerine karşı esansiyel yağ içeriklerinin iki ya da daha fazlasının sinerjik etkisini göstermiştir (Swamy vd., 2016). Birçok klinik çalışmada esansiyel yağ içerikli gargaraların plak formasyonunu geriletmediği ve tek başına ya da diğer oral hijyen işlemlerine ek olarak kullanıldığında gingival enflamasyonunu azalttığı gösterilmiştir (Önder, 2009).

Geleneksel antimikrobiyal ajanlara karşı ortaya çıkan bakteriyel direnç, antimikrobiyal etkiye sahip doğal ürünlerde diş çürüğünü önlemeyi hedefleyen araştırmaların gelişimini de teşvik etmektedir (Vieira vd., 2014). Diş çürüğü ve komplikasyonlarının bireyin kendisine, topluma ve devlete verdiği maddi ve manevi zararlar göz önüne alınırsa, semptomaya yönelik tedavi yaklaşımlarından çok koruyucu önlemlerin alınmasının önemi ortaya çıkmaktadır (Beyar, 2003).

Oral hastalıklarda etnofarmakolojik deneyler insanlar tarafından birkaç bitki türünün deneysel olarak kullanıldığını göstermiştir. Bununla birlikte oral patojenlere karşı sekonder bitki metabolitlerinin potansiyeli hakkında az şey bilinmektedir. Bu yüzden de bitki türlerinin bu özelliklerinin kontrol edilmesi gerekmektedir (Ambrosio vd., 2008).

Son yıllarda araştırmacılar çeşitli gastrointestinal hastalıkların mücadelesinde bitkilere odaklanmışlardır. Özellikle oral patojenlere karşı bitkilerin kullanımı büyük ilgi uyandırmıştır (Krumina vd., 2015). Günümüzde diş çürükleri ve periyodontal hastalıklar gibi oral problemlerin çözümüne yönelik olarak ağız içindeki

mikroorganizmaları azaltmak için bitkisel preparatlar kullanılmaya başlanmıştır (Demirez, 2013).

2.7. *Lamiaceae* Familyası

Lamiaceae (Labiatae) familyası üyeleri eski çağlardan bu yana tıbbi ilaç, baharat ve gıda olarak kullanılan, tıbbi ve ekonomik yönden büyük öneme sahip bitkilerdir (Ersoy, 2009). *Lamiaceae* familyasına ait cinsler özellikle terpenik bileşikleri, (mono, di, triterpenler) flavonoidleri ve fenolik asitleri içermesi nedeniyle önemli fizyolojik aktivitelere (antioksidan ve antimikrobiyal) sahiptir (Tekin, 2013).

Halk arasında Ballıbabagiller olarak bilinen *Lamiaceae* familyasına ait bitkiler ülkemizin floristik zenginliği içinde önemli bir yer almaları yanında, bünyelerinde bulunan, başta uçucu yağlar olmak üzere, değişik kimyasal bileşikler dolayısı ile aynı zamanda ekonomik açıdan da önemlidirler (Ersoy, 2009).

Lamiaceae familyası dünya üzerinde yaklaşık 220 cins ve 4000 civarında türle temsil edilmektedir. Dünya'da en çok Türkiye ve Akdeniz havzasında doğal yayılış gösteren bir familya olmasına rağmen, hemen hemen tüm habitat tipleri ve yüksekliklerde yetişebilen *Lamiaceae* familyası üyelerinin dünyada yayılış göstermediği çok az bölge bulunmaktadır. *Salvia* ve *Scutellaria* gibi kozmopolit cinsler dünyanın hemen her yerinde yayılış göstermektedirler. Bu familyaya ait bitkiler genellikle açık arazi bitkileridir ve sadece birkaç cins tropikal yağmur ormanlarında yayılış göstermektedir (Watson ve Dallwitz, 1978).

Türkiye farklı iklim kuşaklarının kesişme noktasında yer alması nedeniyle, bitki tür ve çeşitliliği açısından oldukça zengin bir ülkedir. Dünya pazarında, çay bitkileri ve baharat ihracatında söz sahibi ülkelere biri olup, ticareti yapılan bitki türleri arasında ilk sırayı *Lamiaceae* familyası üyeleri almaktadır (Erdoğan, 2014). Türkiye'de *Lamiaceae* familyası 46 cins, 577 tür ve toplam 755 taksonla temsil edilmektedir. Floraya periyodik olarak yeni türler ilave edilmektedir (Ersoy, 2009). Bu familya yaygın olarak Türkiye'nin Akdeniz Bölgesi'ndeki dağlık alanlarında yayılış göstermekte olup familyanın endemizm oranı % 42.2'dir (Erdoğan, 2014).

Türler; otsu, yarı çalimsı veya çalimsı, bazen gövdenin alt kısmı çok yıllık, genellikle glandulardır. Bu türler aromatik bitkilerdir. Gövdeleri genelde 4 köşelidir. Yaprakları stipulasız, basit, bazen pinnat, daima karşılıklı dizilmektedir.

Çiçek durumu braktelerin veya üstteki yaprakların koltuğundan çıkan kimoza halinde ve genelde yalancı çevrel çiçek durumu olan vertisillasterlerde; spika, kapitulum, rasemus (salkım) veya kimoza şeklinde yoğunlaşmıştır. Çiçekler erselik veya ginodioik bitkilerde erkek verimsizdir (fonksiyonel olarak dişi çiçek). Brakteler floral yapraklardan tamamen farklı ya da benzerdir. Brakteol var veya yoktur (Ersoy, 2009).

Bu familya bitkilerinin bazıları uçucu yağ elde etmek amacıyla kullanıldığı gibi bazıları da tıbbi amaçlarla kullanılmaktadır (Ersoy, 2009). *Origanum*, *Thymus*, *Ocimum*, *Mentha*, *Rosmarinus*, *Sideritis* ve *Salvia* cinslerine ait bazı türlerde bulunan uçucu yağlar, mayalar ve bakterilerin gelişimlerini engellemektedir ve bu özelliklerinden dolayı yiyeceklerin doğal koruyucularıdır (Ersoy, 2009).

2.7.1. Lamiaceae türleri ile yapılan çalışmalar

Bitkisel kökenli tedavi yöntemleri özellikle ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde alternatif tedavinin önemli bir parçasını oluşturmaktadır (Njume vd., 2009). WHO, gelişmekte olan ülkelerde yaşayan insanların büyük bir kısmının sağlığa yönelik tercihlerinde genellikle bitkisel ilaçlara ve ürünlere güvendiğini ve bu ilaçları kullandığını rapor etmiştir. Günümüzde üretilen ilaçların en az % 25'inin etken maddeleri bitkilerden sağlanmaktadır. Ayrıca piyasadaki birçok ilacın da üretimi, bitkilerden elde edilen kimyasallara benzer sentetiklerden yapılmaktadır. Avantaj olarak kabul edilen birçok nedenden dolayı bitkiler ilaç hammaddesi olarak ve haricen kullanımda sıklıkla tercih edilmektedir (Sekar ve Kandavel, 2010).

Lamiaceae familyası üyeleri eski çağlardan bu yana tıbbi ilaç, baharat ve gıda olarak kullanılan, tıbbi ve ekonomik yönden büyük öneme sahip bitkilerdir (Ersoy, 2009). “Kekik” olarak adlandırılan *Thymus*, *Thymbra*, *Satureja* ve *Coridothymus* cinslerine dahil türler, doğadan toplanarak satılmakta, ayrıca *Origanum* cinsine bağlı türlerin tarımı son yıllarda yaygınlaşarak gittikçe önem kazanmaktadır. Türkiye’den ihraç edilen kekik türleri içerisinde *O. onites* en büyük paya sahiptir (Tezcan, 2006).

Lamiaceae familyasına ait türlerin antimikrobiyal ve antibiyofilm etkinlikleri ile ilgili çeşitli çalışmalar mevcuttur (Baydar vd., 2004; Saraç ve Uğur, 2008; Oral vd., 2010; Jain vd., 2012; Demirez, 2013; Bhattacharya vd., 2014; Barchan vd., 2015; Aires vd., 2016; Swamy vd., 2016). Ancak bu bitkilerin oral patojenler üzerindeki etkinliğinin araştırıldığı çalışmalar sınırlıdır.

Oral streptokoklarla ilgili *Lamiaceae* familyasına dahil türlerin dışında da çok sayıda çalışma mevcuttur. (Freires vd., 2015; Filho vd., 2015; de Melo vd., 2015; Adham, 2015; Santos vd., 2015; Crevelin vd., 2015; Valones vd., 2016; Delnavazi vd., 2016; Nikolić vd., 2016; Gocmen vd., 2016; Adham ve Abdulah, 2017; Ciandrini vd., 2017; Fani ve Kohanteb, 2017; Ddias vd., 2017; Sasikala vd., 2017; Rakshanaa ve Lakshmi, 2017). Ancak oral streptokoklarla ilgili *Lamiaceae* familyası ile yapılan çalışmalar sınırlıdır. Ağız ve diş sağlığı için bu familya üyelerinin kullanımı ile ilgili araştırmalar devam etmektedir.

2.8. Çalışmada Kullanılan Bitkiler ve Fenolik Bileşikler

2.8.1. *O. onites* L.

Türkiye’de ticareti yapılan türler arasında en çok toplanan ve en çok ihracatı gerçekleştirilen *O. onites* türü Türkiye’nin güney ve batısı ile Yunanistan’ın güneyinde oldukça geniş bir yayılım alanına sahiptir (Kaçar vd., 2006). *O. onites* ya da Avrupa’da bilinen adı ile “Turkish Oregano”, Türkiye’de ticareti yapılan beş tür arasında en çok ihracatı gerçekleştirilen türdür (Tekin, 2013). Kullanılan kısımları herbası, yaprakları ve uçucu yağıdır (Avcı ve Bayram, 2013). Tür tüylü yapraklı, pembe veya beyaz çiçeklidir. 20-80 cm yükseklikte ve çalı görünüşlüdür (Akarca, 2013). Karvakrol ve timol gibi monoterpenik fenollerce zengin olan bu yağ çok güçlü bir mikrop öldürücü özelliğe sahip olduğundan bakteri ve mantar enfeksiyonlarında etkilidir (Avcı ve Bayram, 2013).

Ülkemizde önceleri ihracatı yapılan kekiğin % 95’i doğadan toplanarak, % 5’i ise tarla üretiminden elde edilmekteydi. Son yıllarda ise, dışsatımı yapılan kekiğin yarısından fazlası tarla üretiminden sağlanmaktadır. Kültürü yapılan *O. onites* Isparta, Denizli ve

İzmir civarında yetiştirilmektedir (Özhatay vd., 1997). Kurutulmuş yaprak, çiçek ve tomurcuklarının su buharıyla damıtılması sonucu % 2 ile % 8 oranında elde edilen uçucu yağı, kekiğin kendine özgü kokusunu taşımaktadır, yakıcı ve lezzetlidir (Avcı ve Bayram, 2013).

Yapılan çalışmalar sonucu uçucu yağın ana bileşenlerinin % 50-82 oranında karvakrol, % 0.04-1.9 oranında linalol, % 0.01-10.9 oranında p-simen, % 0.09-7 oranında γ -terpinen, % 0-1.9 oranında da timol olduğu belirlenmiştir (Kunduracı, 2008). Antalya ve Isparta’da yetişen kemotipinde ise linalol (% 92) ana bileşendir. Yapılan bir diğer çalışmada ise, *O. onites*’in uçucu yağ bileşiminde ana bileşen olarak; % 67.1 oranında karvakrol, % 12.8 oranında linalol, % 3.7 oranında p-simen ve % 3.3 oranında timol tespit edilmiştir (Tekin, 2013). Dikkate değer miktarda karvakrol içeren uçucu yağı antibakteriyel, antispazmotik, antiseptik, antimikrobiyal, sitotoksik, antioksidant ve antifungal aktiviteye sahiptir. Bitkinin uçucu yağı gıda dışında eczacılık ve parfümeride de kullanılmaktadır. Ayrıca antioksidan olarak gıda ürünlerinin bozulmasını engellemek ve insektisit olarak bazı ambar zararlılarını, herbisit olarak bazı yabancı otları ve fümigant olarak bazı hastalıkları yok etmek için de kullanımı mevcuttur (Özderin vd., 2014). Avrupa Farmakopesi *O. onites* (İzmir kekiği)’i tıbbi bitki olarak kabul etmektedir (Kaçar vd., 2006).

O. onites ile yapılan çeşitli aktivite çalışmaları literatürde mevcuttur. Bu çalışmalarda türün antimikrobiyal aktivitesi (Baydar vd., 2004; Saraç ve Uğur, 2008; Saraç vd., 2009; Özkavalalı, 2010; Orhan vd., 2012; Uçar vd., 2015), antioksidan ve antikanser aktiviteleri (Pizzale vd., 2002, Özkan ve Erdoğan, 2017; Diler vd., 2017), polifenoloksidaz aktivitesi (Doğan, 2002) ve hepatoksisik aktivitesi (Çetin vd., 2011) araştırılmıştır. Tür ile yapılmış birçok çalışma olmasına rağmen oral patojenler ile yapılmış antimikrobiyal ve antibiyofilm çalışmasına literatürde rastlanmamıştır.

2.8.2. *T. spicata* var. *intricata* P.H. Davis

Türkiye’de *T. spicata*’nın iki varyetesi doğal olarak yetişmektedir. Bunlar *T. spicata* var. *spicata* ve *T. spicata* var. *intricata*’dır (Kızıl ve Tonçer, 2003). *T. spicata* var. *intricata* “Karabaş kekiği” veya “Karakekik” olarak adlandırılmaktadır (Tümen vd., 1994). Tür Doğu Akdeniz ve Güneydoğu Anadolu bölgesinde yaygın olarak

yetişmektedir (Davis, 1982). Türkiye’de endemiktir ve bitkinin boyu 10 cm 40 cm’ye kadar uzayabilmektedir. 1520 m’ye varan yükseltilerde yaşayabilmekte, kuru ve taşlık alanları, kireçli toprak yapısını sevmektedir (Saraç vd., 2009). Tr genellikle mor çiçekli, yaprakları sivri, çalı formunda ve keskin kokuludur. Ayrıca uçu cu yağı karvakrol gibi fenolik bileşiklerce zengindir. Trn uçu cu yağı içeriğinde yüksek oranda bulunarak çeşitli biyolojik aktiviteler göstermesini sağlayan başlıca fenolik bileşenler % 75 oranında karvakrol, % 0.15 oranında timol, % 0.27 oranında linalol, % 7 oranında p- simen ve % 0.23 oranında α -terpinendir (Akarca, 2013). Antimikrobiyal aktivitesinin yüksek olmasının nedeni uçu cu yağın içeriğinde yüksek miktarda bulunan karvakroldr (Akgl, 1989). *T. spicata* var. *intricata* ile antimikrobiyal aktivite (Tümen vd., 1994; Saraç vd., 2009; kmen vd., 2012), kök hücre çoğalması ve osteojenik farklılaşma üzerindeki etkinliği (Kızıloğlu, 2015) ve anti-quorum sensing potansiyeli (Ceylan vd., 2017) ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır. Ayrıca *T. spicata* var. *spicata* ile yapılan biyolojik aktivite çalışmaları da mevcuttur. Bu çalışmalarda; antimikrobiyal (Markovi, 2011; Koç, 2012; Aksu vd., 2014; Eruygur vd., 2017), antibakteriyel (Basım vd., 2000; Kılıç, 2005; Silme vd., 2006; Akin, 2010; Dulger vd., 2017), antifungal (Kılıç, 2005), antimikobakteriyel (Kılıç, 2005), antioksidan (Koç, 2012; Eruygur vd., 2017), sitotoksik, (Koç, 2012; Eruygur vd., 2017), antihiperkolesterolemik (Avcı vd., 2006) aktiviteler ile uçu cu yağı komponentleri (Doğan vd., 2007; Kızıl vd., 2015), uçu cu yağı verimi (Tahtamouni, 2016) araştırılmıştır. *T. spicata* var. *intricata* ile yapılan oral patojenler ile ilgili bir araştırmaya rastlanmamıştır.

2.8.3. *M. pulegium* L.

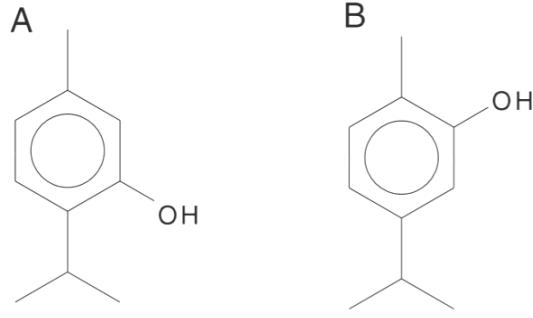
M. pulegium Afrika, Ilıman Asya ve Avrupa’da (İngiltere, Fransa, İsviçre) yetişmektedir. Türkiye’de Avrupa yakasında ve Adalar’da görülmektedir (Demirez, 2013). Bitki Akdeniz doğal florasında ekstrakt ve uçu cu yağı kullanılabilen önemli bir bitkidir ve etkili biyoaktif komponentlere sahiptir (Aires vd., 2016). Yeraltı kök sistemi ile zemin boyunca ve hızla yayılan, keskin kokulu, 10-40 cm yüksekliğinde gövdeye sahip çok yıllık bir bitkidir (Demirez, 2013). Yerel adı yarpuz olan tür haziran-ekim aylarında çiçeklenmektedir. Nemli yerlerde yaşamayı seven bitki genellikle su birikintileri ve geçici havuzların kenarında görülmektedir (Fisher, 1987).

Çiçekleri beş loblu, mor renkli ve tüylüdür. Yaprakları kısa saplı; gövdesi çok dallı ve dalları kırmızı renklidir. *M. pulegium* antiinflamatuvar, antioksidan ve antimikrobiyal özelliklerle alakalı önemli fenolik bileşiklere sahiptir. Tür uzun yıllardır boğaz enfeksiyonlarının tedavisinde haricen kullanılmaktadır (Aires vd., 2016). *M. pulegium* uçucu yağının toplam uçucu yağ kütesinin % 99.52'sini teşkil eden 43 bileşikten 29'u aydınlatılmıştır. En önemli bileşiği % 38.815 oranı ile pulegondur. Diğer bileşikler ise menton (% 19.24), piperitenone (% 16.52), piperiton (% 6.348), isomenthone (% 6.096) ve limonen (% 4.293)'dir (Boukhebti vd., 2011). *M. pulegium* türü birçok aktivite çalışmasında kullanılmıştır. Türün antimikrobiyal (Mahboubi ve Haghi, 2008; Hajlaoui vd., 2009; Morteza-Semnani vd., 2011; Boukhebti vd., 2011; Ghazghazi vd., 2013; Ak, 2013; Motamedi vd. 2014; Aycan vd., 2015; Abdelli vd., 2016; Aires vd., 2016; Yahiaoui vd., 2017), antibiyofilm (Tutar vd., 2016), antifungal (Amalich vd., 2016; Kelkawi v., 2017) ve antioksidan (Candan ve Tarhan, 2003; El-Ghorab, 2006; Osman, 2013; Bouyahya vd., 2017) aktiviteleri araştırılmıştır. Bu türün oral patojenler üzerindeki etkinliği ile ilgili bir araştırmaya literatürde rastlanmamıştır.

2.8.4. Karvakrol

Karvakrol özellikle *Origanum* ve *Thymbra* türlerinin uçucu yağlarında yüksek oranda bulunan bir fenolik bileşiktir. Aktif bir bileşendir ve oldukça güçlü bir antiseptiktir (Silva ve Fernandes, 2010).

Yapıları timol ile benzerdir ve birbirlerinden fenolik halkalarındaki hidroksil gruplarının lokasyonu ile ayrılmaktadır (Lambert vd., 2001). Bu bileşik bakterilerin hücre membranını parçalamakta, lipopolisakkarit yapısını bozmakta ve sitoplazmik membranın geçirgenliğini artırmaktadır (Helander vd., 1998). Timol ve karvakrolün fenolik yapıları Şekil 2.2.'de gösterilmiştir.



Şekil 2.2. Timol (A) ve karvakrol (B)'ün fenolik yapıları (Botelho vd. 2007)

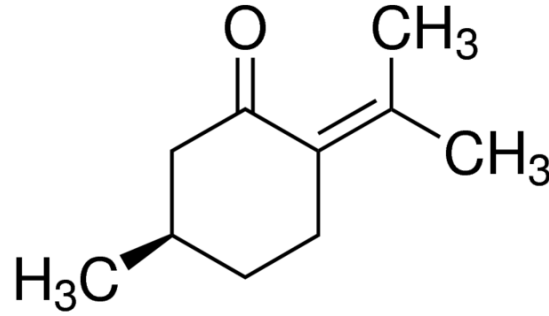
Bassole vd. (2003) karvakrol içeren uçucu yağların oral patojenler üzerindeki antimikrobiyal aktivitesinin, izole edilmiş karvakrol-timol, karvakrol-p-cimen kombinasyonlarına göre daha yüksek olduğu görüşüne varmışlardır. Bunun nedenini ise majör ve minör bileşenler arasındaki antagonistik etkiyle açıklamışlardır.

Karvakrol bakımından zengin olan kara kekik uçucu yağı sahip oldukları antimikrobiyal ve antifungal özellikleri ile gıdalarda koruyucu olarak kullanılabilir (Sarac vd., 2009). Karvakrol, antimikrobiyal ve antifungal aktivite dışında antioksidan, insektisidal, antiparasitik aktivitelere de sahiptir. Tıpta mikrop öldürücü olarak kullanılmasının yanısıra oral yolla alınan preparatların içeriğinde de bulunmaktadır. İlaçların yapısında yer alarak çeşitli hastalıklarda tedavi edici olarak kullanılmaktadır (Sökmen vd., 2004). Günümüzde oral sağlık için geliştirilen diş macunu ve ağız gargaraları gibi ürünlerde de karvakrol yaygın olarak kullanılmaktadır (Sharma vd., 2009).

Karvakrol ile yapılmış çok sayıda antimikrobiyal (Burt vd., 2005; Ben Arfa vd., 2006; Pirbalouti vd., 2011; Çetinkaya, 2011; Nostro ve Papalia, 2012; Ramos vd., 2012; Oladunjoye vd., 2013; Du vd., 2015; Magi vd., 2015), antibiyofilm (Nostro vd., 2007), antioksidan (Mastelić vd., 2008; Gavaric vd., 2015), antimitojenik (Bayaz, 2014), analjezik benzeri aktivite (Guimaraes vd., 2012) ve doku hasarı etkisi (Önal vd., 2011) çalışmaları mevcuttur. Karvakrolün oral patojenlerden *S.mitis*, *S.sanguinis*, *S. salivarius*, *S. mutans*, *Porphyromonas gingivalis* ve *Fusobacterium nucleatum* üzerindeki etkinliğinin araştırıldığı çalışmalar (Didry vd., 1994; Botelho vd., 2007; Sharma vd., 2009; Ciandrini vd., 2014) bulunmaktadır.

2.8.5. Pulegon

Pulegon [(R)-5-Methyl-2-(1-methylethylidene) cyclohexanone], *Mentha* spp. uçucu yağlarında ana bileşen olarak bulunan bir monoterpendir. Gıdalarda, kozmetikte ve farmasötik ürünlerde yaygın olarak kullanılmaktadır (Henley-Smith vd., 2013). Antimikrobiyal, antioksidan, antihelmintik ve antienflamatuar özellikleri bilinmektedir (Aires vd., 2016). Pulegonun gıdalarda aşırı kullanılmasının yan etkileri olabileceği belirtilmekte ve kullanımın sınırlandırılması önerilmektedir. Sentetik pulegonun aroma verici olarak kullanımına Amerika ve Avrupa'da izin verilmemektedir (Barceloux, 2008). Şekil 2.3.'te pulegonun fenolik yapısı gösterilmiştir.



Şekil 2.3. Pulegonun fenolik yapısı (Aires vd., 2016)

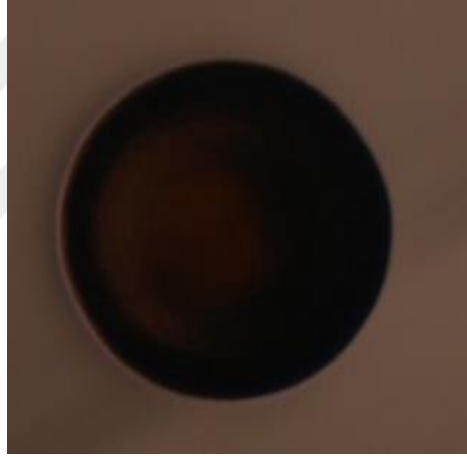
Pulegonun antioksidan (Sarıkurkcu vd., 2011), herbisidal (Chaimovitsh vd., 2017), antihistaminik (Urbina vd., 1990), insektisidal ve genotoksik (Franzios vd., 1997), sinek kovucu (Tabanca vd., 2013), lipoksigenaz inhibitör etki (Demirci vd., 2011) ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Bu bileşiğin oral bakteriler üzerindeki etkinliğinin araştırıldığı antibakteriyel ve antibiyofilm çalışmasına rastlanmamıştır.

3. MALZEME VE YÖNTEM

3.1. Malzeme

3.1.1. Mikroorganizmalar

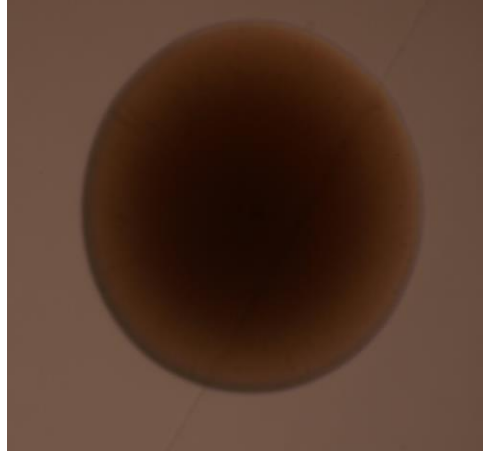
Çalışmada kullanılan *S. mitis*, *S. oralis*, *S. sobrinus*, *S. parasanguinis* ve *S. sanguinis* suşları DSMZ'den temin edilmiştir. Uygun şekilde aktifleştirilen bakterilerin saflık kontrolleri katı besiyerinde yapılmıştır. Koloni morfolojilerinin fotoğrafları ışık mikroskopunda 4x'lik objektifte çekilmiştir. Bakterilerin koloni morfolojileri Şekil 3.1.- 3.5.'te verilmiştir.



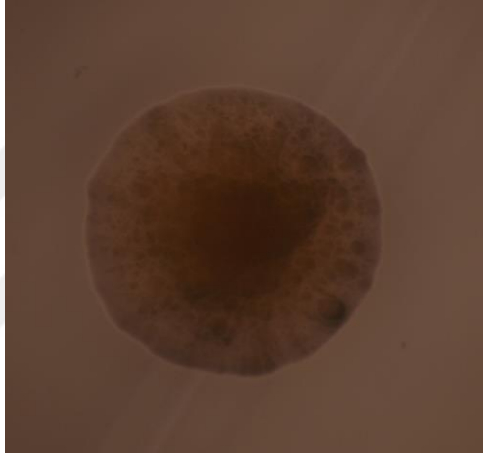
Şekil 3.1. *S. mitis*'in koloni morfolojisi (40x büyütme)



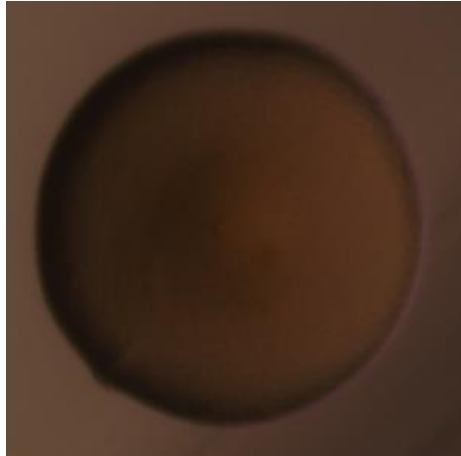
Şekil 3.2. *S. oralis*'in koloni morfolojisi (40x büyütme)



Şekil 3.3. *S. sobrinus*'un koloni morfolojisi (40x büyütme)



Şekil 3.4. *S. parasanguinis*'in koloni morfolojisi (40x büyütme)



Şekil 3.5. *S. sanguinis*'in koloni morfolojisi (40x büyütme)

3.1.2. Çalışmada kullanılan bitkiler ve fenolikler

Tez çalışmasında kullanılan *O. onites*, *T. spicata* var. *intricata* ve *M. pulegium* örnekleri önceki çalışmalar kapsamında Muğla yöresinden toplanmış ve identifiye edilmiştir. Bitki türlerine ait uçucu yağların majör bileşenleri olan karvakrol ve pulegon ticari olarak temin edilmiştir (Sigma Chemical, St. Louis, MO, USA).

3.1.3. Çalışmada kullanılan kimyasallar ve besiyerleri

Tez çalışmasında pozitif kontrol olarak kullanılan klorheksidin diglukonat (% 20, v/v) Sigma-Aldrich firmasından temin edilmiştir. Kullanılan kimyasal malzemeler; dimetil sülfoksit (DMSO) (Merck), asetik asit (Merck), NaH₂PO₄ (Sigma-Aldrich), Na₂HPO₄ (Panreac), kristal viyole (Merck) ticari olarak temin edilmiştir. Çalışmada kullanılan besiyerleri BHI broth ve BHI agardır (Merck).

3.2. Yöntem

3.2.1. Uçucu yağların elde edilmesi

O. onites, *T. spicata* var. *intricata* ve *M. pulegium*'un kurutulmuş toprak üstü kısımları küçük parçalara ayrılmış ve Clevenger cihazı kullanılarak hidrodistilasyona tabi tutulmuştur. Elde edilen uçucu yağlar koyu renkli cam şişelere alınmış ve +4 °C'de saklanmıştır.

3.2.2. Mikroorganizma kültürlerinin hazırlanması

Liyofilize halinde gelen kültürler Brain Heart Infusion Broth (BHIB) (Merck)'a inoküle edilmiştir. Tüm suşlar 37±0.1 °C'de % 5 CO₂ içeren ortamda 24 saat inkübe edilmiştir.

3.2.3. Antibakteriyel etkinin tespiti

3.2.3.1. Disk difüzyon yöntemi

Bitki türleri, fenolik bileşikler ve klorheksidin diglukonatın (% 20'lik) oral streptokoklar üzerindeki antibakteriyel etkisinin belirlenmesinde öncelikle disk difüzyon yöntemi kullanılmıştır (Collins, 1995). 18-24 saatlik bakteri kültürleri 0.5 McFarland (OD₅₅₀: 0.1) standart bulanıklığına ulaşana kadar steril BHI broth ile dilüe edilmiştir. Hazırlanan sıvı kültürlerden 9 cm çapındaki steril petri kutularına mikropipet yardımı ile 1000'er µl aktarılmıştır. Ardından petrilere Brain Heart Infusion Agar (BHIA)(Merck)'dan yaklaşık 20 ml eklenmiş ve homojen bir şekilde karışmaları sağlanmıştır. 20'şer µl *O. onites*, *T. spicata var. intricata* ve *M. pulegium* uçucu yağları, karvakrol, pulegon, klorheksidin diglukonat emdirilmiş olan diskler agar üzerine uygun şekilde yerleştirilmiş ve 37±0.1 °C'de % 5 CO₂ içeren ortamda 24 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonunda disklerin etrafında oluşan inhibisyon zonlarının çapları mm olarak ölçülmüştür. Çalışmaların tamamı üç paralel olarak yürütülmüştür.

3.2.3.2. Tüp dilüsyon yöntemi

O. onites, *T. spicata var. intricata* ve *M. pulegium* uçucu yağları, karvakol, pulegon ve klorheksidin diglukonatın oral streptokoklar üzerindeki Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu (MİK) ve Minimum Bakterisidal Konsantrasyon (MBK) değerleri tüp dilüsyon yöntemine göre belirlenmiştir (Anonim, 2014). Uçucu yağların ve fenolik bileşiklerin seri dilüsyonları % 10'luk DMSO ile 50, 25, 12.5, 6.25, 3.125, 1.562, 0.781, 0.390 ve 0.195 mg/ml olacak şekilde hazırlanmıştır. Klorheksidin diglukonatın 16, 8, 4, 2, 1 ve 0.5 µg/ml'lik seri dilüsyonları % 10'luk DMSO ile hazırlanmıştır. Her test bakterisi için 0.5 McFarland (OD₅₅₀: 0.1) standardında bakteri süspansiyonu hazırlanmıştır. Uçucu yağ, fenolik bileşikler ve klorheksidin diglukonatın seri dilüsyonları 900 µl steril BHIB besiyerinin içerisine 1/10 oranında olacak şekilde (100 µl) eklenmiştir. Son olarak 0.5 McFarland (OD₅₅₀: 0.1) standart bulanıklığına sahip bakteri süspansiyonundan tüplere 1/100 oranında (10 µl) eklendikten sonra tüpler 37±0.1 °C'de ve % 5 CO₂ içeren ortamda 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. Pozitif

kontrol olarak klorheksidin diglukonat kullanılmıştır. Negatif kontrol olarak % 10'lük DMSO kullanılmıştır. İnkübasyon sonunda üremenin olmadığı en düşük dilüsyon MİK değeri olarak kaydedilmiştir.

Uçucu yağların, fenolik bileşiklerin ve klorheksidin diglukonatın MBK değerlerinin belirlenmesi amacıyla, üreme olmayan tüplerden BHIA petrilere 10'ar µl damlatılmış ve petrilere 37±0.1 °C'de ve % 5 CO₂ içeren ortamda 24 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonunda üreme olmayan en düşük konsantrasyon MBK değeri olarak kaydedilmiştir.

3.2.4. Antibiyofilm aktivitenin belirlenmesi

Uçucu yağların, fenolik bileşiklerin ve klorheksidin oral patojenlere karşı antibiyofilm aktiviteleri kristal viyole yöntemi ile belirlenmiştir (Stephanovic vd., 2000). Uçucu yağların ve fenolik bileşiklerin 50, 25, 12.5, 6.25, 3.125, 1.562, 0.781, 0.390 ve 0.195 mg/ml'lik seri dilüsyonları % 10'lük DMSO ile hazırlanmıştır. Klorheksidin diglukonatın 16, 8, 4, 2, 1 ve 0.5 µg/ml'lik seri dilüsyonları % 10'lük DMSO ile hazırlanmıştır. Uçucu yağların, fenolik bileşiklerin ve klorheksidin seri dilüsyonları % 5 oranında glukoz içeren steril 900 µl BHIB besiyerinin içerisine 1/10 oranında olacak şekilde (100 µl) eklenmiştir. Son olarak 0.1 OD'lik bakteri süspansiyonundan 1/100 oranında (10 µl) olacak şekilde tüplere eklendikten sonra tüpler 37±0.1 °C'de ve % 5 CO₂ içeren ortamda 48 saat inkübasyona bırakılmıştır. Kontrol grubu olarak 900 µl besiyeri+ 100 µl çözücü (% 10 DMSO)+ 10 µl bakteri içeren tüp kullanılmıştır.

İnkübasyon sonunda tüplerin içindeki sıvı kısım uzaklaştırılmış, tüpler iki defa fosfat tamponu (10 mM, pH 7.4) ile yıkanmış ve yaklaşık 2 saat kurumaya bırakılmıştır. Bu süre sonunda tüplere % 0.1'lik kristal viyole solüsyonundan 1000'er µl koyulmuş ve 20 dakika boyunca boyanması sağlanmıştır. Ardından tüplerdeki boya uzaklaştırılmış, boya akmayınca kadar yıkama yapılmış ve tüpler ters çevrilerek yaklaşık 2 saat kurumaya bırakılmıştır. Daha sonra tüplere 1000'er µl % 33'lük asetik asit koyulmuş ve absorbans ölçümleri Thermo Scientific Multiskan FC, Vantaa, Finlandiya cihazında 540 nm dalga boyunda gerçekleştirilmiştir.

Antibiyofilm aktivite hesabı yüzde indirgeme formülasyonu ile yapılmıştır.

$$\% \text{ İnhibisyon} = (A_{\text{kontrol}} - A_{\text{örnek}} / A_{\text{kontrol}}) \times 100$$

A_{kontrol} : Kontrol grubunun 540 nm'deki absorbans değeri

$A_{\text{örnek}}$: Örnek grubunun 540 nm'deki absorbans değeri



4. BULGULAR VE İRDELEME

4.1. Antibakteriyel Aktivite

4.1.1. Disk difüzyon yöntemi

O. onites, *T. spicata* var. *intricata* ve *M. pulegium*'a ait uçucu yağların, karvakrol ve pulegonun, pozitif kontrol olarak klorheksidin diglukonatin antibakteriyel aktiviteleri disk difüzyon ve tüp dilüsyon yöntemleri ile belirlenmiştir. Test materyallerinden *O. onites* ve *T. spicata* var. *intricata* uçucu yağlarının ve her iki uçucu yağın majör bileşeni olan karvakrolün oral streptokok suşları üzerindeki inhibisyon etkileri Çizelge 4.1.'de verilmiştir.

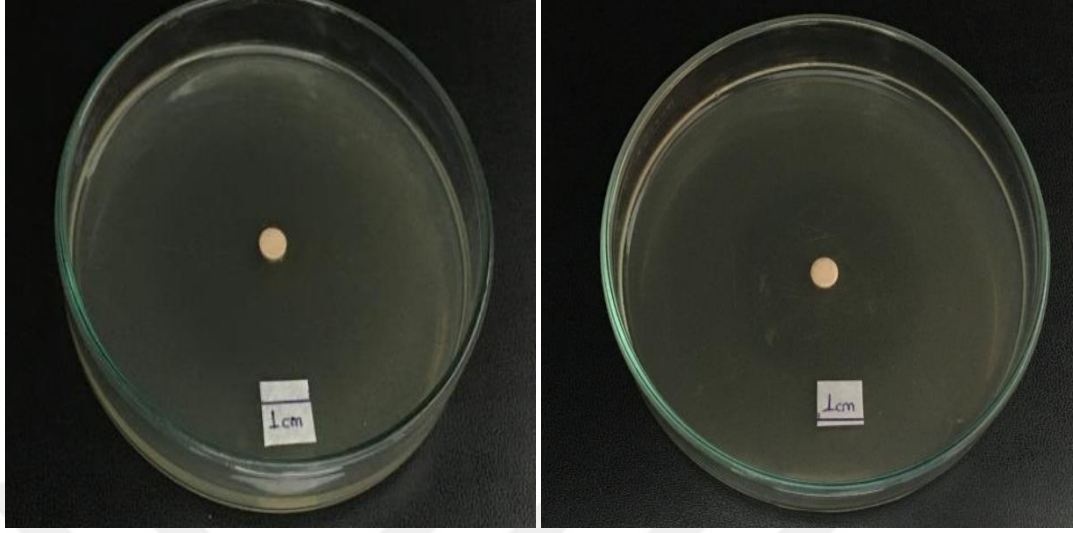
Çizelge 4.1. *O. onites*, *T. spicata* var. *intricata* uçucu yağları ve karvakrolün oral streptokoklar üzerindeki antibakteriyel aktiviteleri

Test suşları	<i>O. onites</i>	<i>T. spicata</i> var. <i>intricata</i>	Karvakrol
	İnhibisyon zonu (mm)		
<i>S. mitis</i> DSMZ 12643	54±2.51*	48±2.12	40±1.52
<i>S. oralis</i> DSMZ 20395	41±1.15	41±1.15	43±2.12
<i>S. sobrinus</i> DSMZ 20742	39±1.15	40±0.70	36±1.52
<i>S. parasanguinis</i> DSMZ 6778	37±2.08	34±0.70	40±1
<i>S. sanguinis</i> DSMZ 20068	30±1	33±1.41	35±0.70

* Standart sapma

O. onites uçucu yağı en yüksek antibakteriyel aktiviteyi 54 mm inhibisyon zon çapı ile *S. mitis*'e karşı göstermiş ve ikinci yüksek inhibisyon etkisini ise 41 mm ile *S. oralis*'e

karşı oluşturmuştur. *O. onites*'in *S. mitis* ve *S. oralis*'e karşı oluşturduğu inhibisyon zonlarının görüntüleri Şekil 4.1.'de verilmiştir.

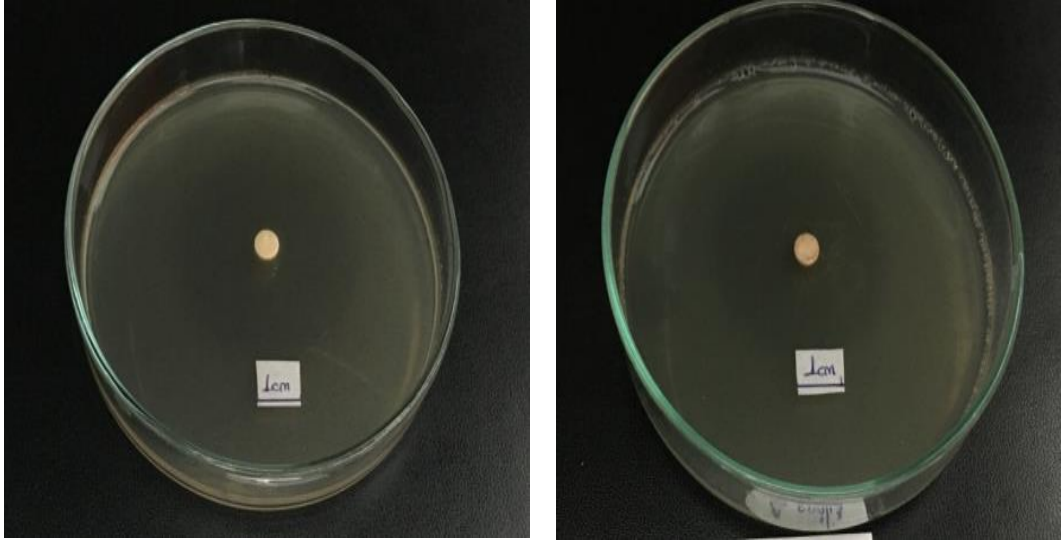


(a)

(b)

Şekil 4.1. *O. onites* uçucu yağının *S. mitis* (a) ve *S. oralis* (b)'e karşı oluşturduğu inhibisyon zon görüntüleri

T. spicata var. *intricata* uçucu yağı en yüksek inhibisyon etkisini 48 mm ile *S. mitis*'e ve 41 mm ile *S. oralis*'e karşı göstermiştir. Şekil 4.2.'de *T. spicata* var. *intricata* uçucu yağının *S. mitis* ve *S. oralis*'e karşı oluşturduğu inhibisyon zon görüntüleri verilmiştir.

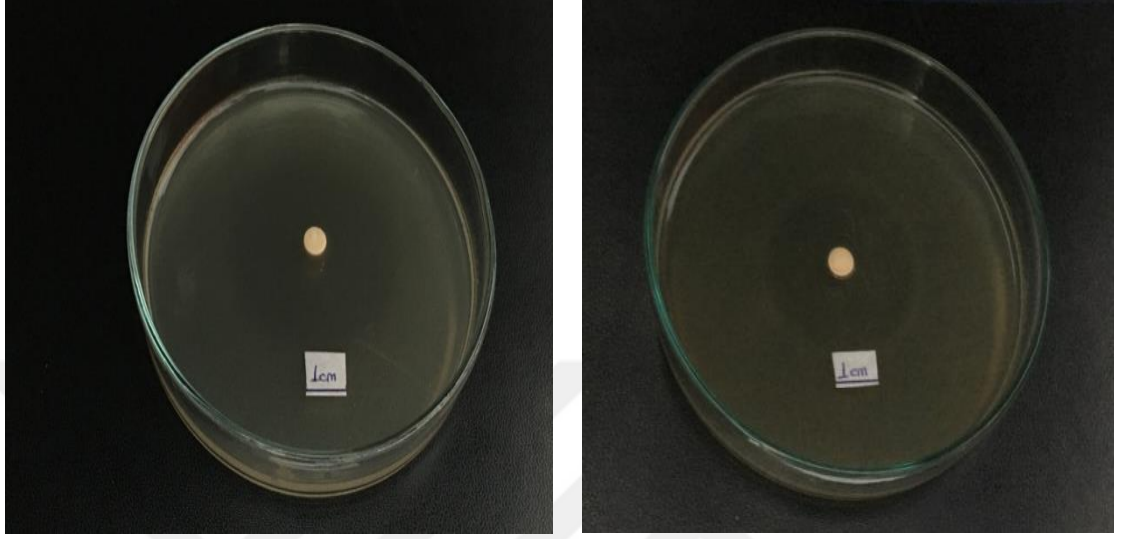


(a)

(b)

Şekil 4.2. *T. spicata* var. *intricata* uçucu yağının *S. mitis* (a) ve *S. oralis* (b)'e karşı oluşturduğu inhibisyon zon görüntüleri

Karvakrol ise en yüksek antibakteriyel aktiviteyi zon çapı ile *S. oralis*'e karşı ve 40 mm zon çapı ile *S. mitis* ve *S. parasanguinis*'e karşı göstermiştir. Karvakrolün *S. mitis*, *S. oralis* ve *S. parasanguinis*'e karşı oluşturduğu inhibisyon zon çapları Şekil 4.3.'te verilmiştir.



(a)

(b)



(c)

Şekil 4.3. Karvakrolün *S. mitis* (a), *S. oralis* (b) ve *S. parasanguinis* (c)'e karşı oluşturduğu inhibisyon zon görüntüleri

O. onites uçucu yağı ile bu uçucu yağın majör bileşeni olan karvakrolün inhibisyon zon çapları karşılaştırıldığında *S. mitis* dışında zon çaplarının birbirine yakın olduğu görülmektedir. *T. spicata* var. *intricata* uçucu yağı ile majör bileşen olan karvakrolün inhibisyon zon çapları arasında da önemli oranda bir farklılık gözlenmemiştir. Bu sonuç uçucu yağların antibakteriyel etkinliğinin karvakrolden kaynaklandığını göstermektedir.

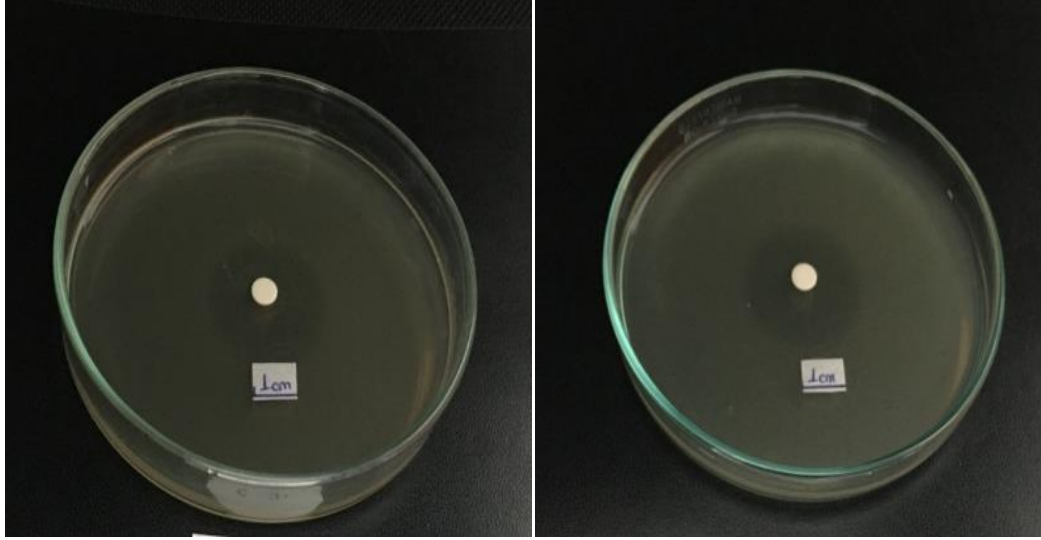
M. pulegium uçucu yağının ve uçucu yağın majör bileşeni olan pulegonun oral streptokoklar üzerindeki inhibisyon etkinliği Çizelge 4.2.'de verilmiştir.

Çizelge 4.2. *M. pulegium* uçucu yağının ve pulegonun oral streptokoklar üzerindeki antibakteriyel aktiviteleri

Test suşları	<i>M. pulegium</i>	Pulegon
	İnhibisyon zonu (mm)	
<i>S. mitis</i> DSMZ 12643	20±0.70*	25±0.57
<i>S. oralis</i> DSMZ 20395	29±4.24	31±1.15
<i>S. sobrinus</i> DSMZ 20742	14±1.5	16±1
<i>S. parasanguinis</i> DSMZ 6778	19±1	21±2.12
<i>S. sanguinis</i> DSMZ 20068	29±2.12	23±1.41

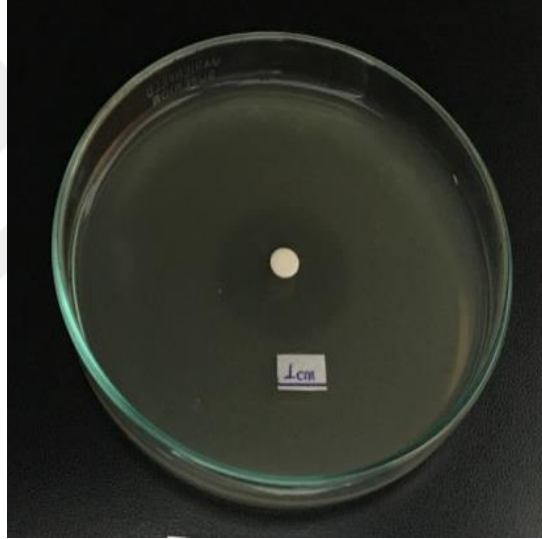
*Standart sapma

M. pulegium uçucu yağı *S. oralis* ve *S. sanguinis*'e karşı 29 mm'lik inhibisyon etkisi oluşturmuştur. *S. mitis*'e karşı oluşturduğu zon çapı ise 20 mm'dir. Şekil 4.4.'te *M. pulegium* uçucu yağının *S. mitis*, *S. oralis* ve *S. sanguinis*'e karşı oluşturduğu inhibisyon zonlarının görüntüleri verilmiştir.



(a)

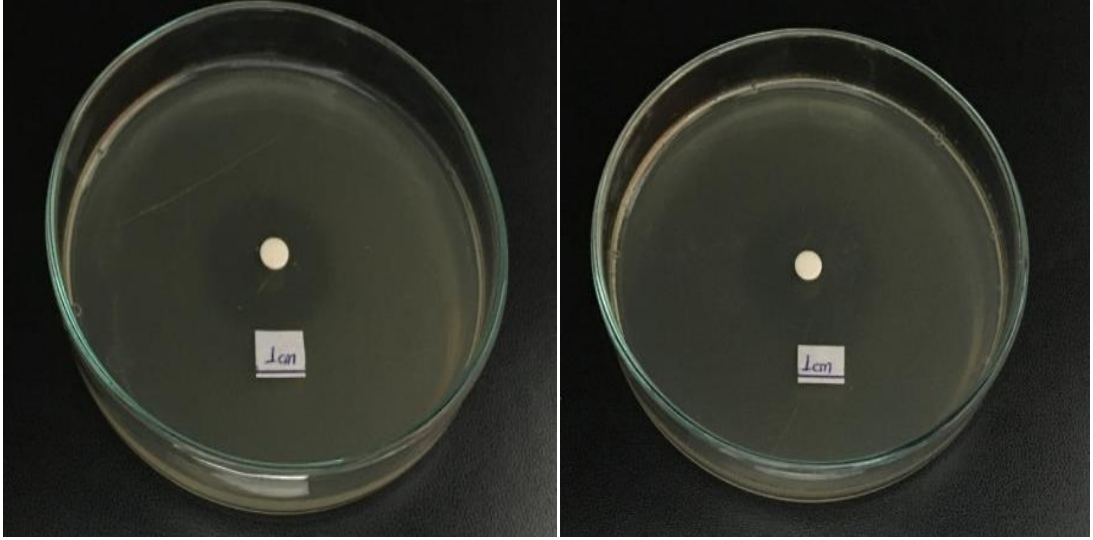
(b)



(c)

Şekil 4.4. *M. pulegium* uçucu yağının *S. mitis* (a), *S. oralis* (b) ve *S. sanguinis* (c)'e karşı oluşturduğu inhibisyon zon görüntüleri

M. pulegium uçucu yağının majör bileşeni olan pulegonun gösterdiği en yüksek inhibisyon ise *S. oralis*'e karşıdır (31 mm). Uçucu yağ ile pulegonun inhibisyon zon çapları kıyaslandığında *S. sanguinis* dışında zon çaplarının birbirine yakın değerler olduğu görülmektedir. Pulegonun *S. mitis* ve *S. oralis*'e karşı oluşturduğu inhibisyon zon görüntüleri Şekil 4.5.'te verilmiştir.



(a)

(b)

Şekil 4.5. Pulegonun *S. mitis* (a) ve *S. oralis* (b)'e karşı oluşturduğu inhibisyon zon görüntüleri

Klorheksidin diglukonat, oral streptokoklar üzerindeki inhibisyon etkisi kanıtlanmış bir bileşiktir. Tez çalışmasında elde edilen sonuçlarda da klorheksidin diglukonatın oral patojenler üzerinde oldukça etkili olduğu görülmektedir. Klorheksidin diglukonatın oral streptokoklara karşı oluşturduğu inhibisyon zon çapları Çizelge 4.3.'te verilmiştir.

Çizelge 4.3. Klorheksidin diglukonatın oral streptokoklar üzerindeki antibakteriyel aktivitesi

Test suşları	Klorheksidin diglukonat (% 20)
	İnhibisyon zonu (mm)
<i>S. mitis</i> DSMZ 12643	23±4.24*
<i>S. oralis</i> DSMZ 20395	17±0.70
<i>S. sobrinus</i> DSMZ 20742	23±0.00
<i>S. parasanguinis</i> DSMZ 6778	19±0.70
<i>S. sanguinis</i> DSMZ 20068	24±2.82

*Standart sapma

Klorheksidin diglukonat ile yapılan disk difüzyon testinde en yüksek inhibisyon etki 24 mm ile *S. sanguinis*'e karşı, 23 mm ile *S. mitis* ve *S. sobrinus*'a karşı belirlenmiştir. Disk difüzyon testi sonucunda uçucu yağların pozitif kontrol olarak kullanılan klorheksidin diglukonattan (% 20, v/v) daha etkili olduğu görülmüştür.

Bitki uçucu yağları, farklı bileşenleri içeren kompleks karışımlar olduklarından biyolojik etkileri yönüyle de farklılık göstermektedir. Etki dereceleri içerdikleri etken maddenin özelliğine bağlı olarak değişiklik gösteren pek çok uçucu yağın antimikrobiyal özelliğe sahip olduğu bilinmektedir (Karasu ve Öztürk, 2014).

Ünlü vd. (2007) yaptıkları bir çalışma sonucunda *Origanum minutiflorum* (Yayla kekiği) türünün uçucu yağının antimikrobiyal aktivitesinin içerdiği yüksek oranda karvakrolden kaynaklandığını belirtmişler ve uçucu yağların içerdiği fenolik bileşiklerin önemli birer antimikrobiyal madde olduğunu yaptıkları çalışmalar ile ortaya koymuşlardır.

Bu tez çalışmasında elde edilen sonuçlara bakıldığı zaman *O. onites*, *T. spicata* var. *intricata* ve *M. pulegium* türlerinin uçucu yağları ile bu uçucu yağların majör bileşenlerinin oral patojenlere karşı oluşturduğu zon çapları arasında büyük farklılıklar olmadığı görülmektedir. Bu sonuçlar Ünlü vd. (2007)'nin çalışması ile örtüşmektedir.

4.1.2. Tüp dilüsyon yöntemi

O. onites, *T. spicata* var. *intricata* ve *M. pulegium*'a ait uçucu yağların, fenolik bileşiklerden bu bitki türlerine ait uçucu yağların majör bileşenleri olan karvakrol ve pulegonun, pozitif kontrol olarak klorheksidin diglukonatın MİK ve MBK değerleri tüp dilüsyon yöntemi ile belirlenmiştir.

O. onites, *T. spicata* var. *intricata* türlerinin uçucu yağlarının ve bu uçucu yağların majör bileşeni olan karvakrolün MİK ve MBK değerleri Çizelge 4.4.'te verilmiştir.

Çizelge 4.4. *O. onites*, *T. spicata* var. *intricata* uçucu yağları ve karvakrolün oral streptokoklar üzerindeki MİK ve MBK değerleri

Test suşları	<i>O. onites</i>		<i>T. spicata</i> var. <i>intricata</i>		Karvakrol	
	MİK (mg/ml)	MBK (mg/ml)	MİK (mg/ml)	MBK (mg/ml)	MİK (mg/ml)	MBK (mg/ml)
<i>S. mitis</i> DSMZ 12643	0.156	0.625	0.312	0.625	0.625	0.625
<i>S. oralis</i> DSMZ 20395	0.156	0.312	0.312	0.625	0.078	0.312
<i>S. sobrinus</i> DSMZ 20742	0.156	0.156	0.156	0.156	0.156	0.625
<i>S. parasanguinis</i> DSMZ 6778	0.312	0.625	0.625	2.5	0.625	0.625
<i>S. sanguinis</i> DSMZ 20068	0.312	0.625	0.625	0.625	0.625	1.25

O. onites uçucu yağının en düşük MİK değeri 0.156 mg/ml konsantrasyon ile *S. mitis*, *S. oralis* ve *S. sobrinus* üzerinde tespit edilmiştir. *S. parasanguinis* ve *S. sanguinis* için ise MİK değeri 0.312 mg/ml olarak belirlenmiştir. *O. onites* türüne ait uçucu yağın majör bileşeni olan karvakrolün ise en düşük MİK değeri 0.078 mg/ml konsantrasyon ile *S. oralis* üzerinde ve 0.156 mg/ml konsantrasyon ile *S. sobrinus* üzerinde görülmüştür.

O. onites uçucu yağı ile karvakrolün MİK değerleri kıyaslandığında *S. oralis* ve *S. sobrinus* dışında tüm bakteriler üzerinde uçucu yağın antibakteriyel etkisinin daha yüksek olduğu görülmüştür. *O. onites* uçucu yağında en düşük MBK değeri *S. sobrinus* ve *S. sanguinis*'e karşı gözlenmiştir. Bu değerler *S. sobrinus* ve *S. sanguinis*'e karşı sırası ile 0.156 mg/ml ve 0.625 mg/ml'dir. Diğer suşların MBK değerleri *O. onites* uçucu yağı ve karvakrolde aynıdır. *O. onites* uçucu yağı ile klorheksidin diglukonatın MİK sonuçları kıyaslandığında klorheksidin diglukonatın antibakteriyel aktivitesinin daha yüksek olduğu görülmektedir. Klorheksidin diglukonat suşlar üzerinde yüksek inhibisyon etkisine sahip olsa da bu bileşenin bir takım yan etkilerinin olduğu bilinmektedir. Uçucu yağın antibakteriyel aktivitesi pozitif kontrolden düşük olmakla

birlikte, doğal bir ürün olması nedeniyle uçucu yağ daha güvenilir bir antibakteriyel kaynak olabilecek potansiyeldedir. *T. spicata* var. *intricata* uçucu yağının en düşük MİK değeri 0.156 mg/ml konsantrasyon ile *S. sobrinus* üzerinde, 0.312 mg/ml konsantrasyon ile *S. mitis* ve *S. oralis* üzerinde tespit edilmiştir. Majör bileşen olan karvakrol ile *T. spicata* var. *intricata* uçucu yağının MİK değerleri *S. mitis* ve *S. oralis* dışındaki suşlarda aynıdır. Karvakrolün MBK değerleri *S. oralis* üzerinde 0.312 mg/ml, *S. parasanguinis* üzerinde 0.625 mg/ml'dir. *T. spicata* var. *intricata* uçucu yağının MBK değerleri ise *S. sobrinus* üzerinde 0.156 mg/ml, *S. sanguinis* üzerinde ise 0.625 mg/ml olarak belirlenmiştir. Pozitif kontrol ile kıyaslandığında klorheksidin diglukonatin aktivitesi *T. spicata* var. *intricata* uçucu yağının aktivitesinden daha yüksektir. *T. spicata* var. *intricata* uçucu yağı sahip olduğu antibakteriyel aktivitesi dışında doğal olarak yetişen bir ürün olması, hoş kokusu ve uyandırdığı ferahlatıcı his nedeniyle de klorheksidin diglukonata alternatif bir madde olarak kullanılabilir potansiyeldedir. *M. pulegium* uçucu yağı ve majör bileşik olan pulegonun MİK ve MBK değerleri Çizelge 4.5.'te verilmiştir.

Çizelge 4.5. *M. pulegium* uçucu yağı ve pulegonun oral streptokoklar üzerindeki MİK ve MBK değerleri

Test suşları	<i>M. pulegium</i>		Pulegon	
	MİK (mg/ml)	MBK (mg/ml)	MİK (mg/ml)	MBK (mg/ml)
<i>S. mitis</i> DSMZ 12643	1.25	2.5	2.5	2.5
<i>S. oralis</i> DSMZ 20395	1.25	2.5	1.25	5
<i>S. sobrinus</i> DSMZ 20742	0.625	2.5	0.312	2.5
<i>S. parasanguinis</i> DSMZ 6778	1.25	2.5	2.5	2.5
<i>S. sanguinis</i> DSMZ 20068	2.5	2.5	0.312	0.625

M. pulegium uçucu yağında en düşük MİK değeri 0.625 mg/ml ile *S. sobrinus* üzerinde gözlenmiştir. Bu değeri 1.25 mg/ml konsantrasyon ile *S. mitis*, *S. oralis* ve *S. parasanguinis* takip etmiştir. Uçucu yağın majör bileşeni olan pulegon ise en düşük MİK değerini 0.312 mg/ml ile *S. sobrinus* ve *S. sanguinis* üzerinde göstermiştir. Uçucu yağ ile pulegonun MİK değerleri kıyaslandığında *S. sobrinus* ve *S. sanguinis* dışındaki bakteriler üzerinde benzer MİK değerleri bulunmuştur. MBK değerlerine bakıldığında ise en düşük değerler *M. pulegium* uçucu yağında 2.5 mg/ml ile *S. oralis*'e karşı, pulegonda ise 0.625 mg/ml ile *S. sanguinis*'e karşı görülmüştür. Pozitif kontrol olan klorheksidin diglukonat ile kıyaslandığında *M. pulegium* uçucu yağının MİK değerlerinin daha yüksek olduğu görülmektedir. *M. pulegium* uçucu yağının tez çalışmasında belirlenen antibakteriyel etkisi dışında yıllardır halk arasında çeşitli rahatsızlıklar için kullanılmakta olduğuna dair bilgiler mevcuttur (Coteli vd., 2013). Kültürü de yapılabilen *M. pulegium* oral sağlığın korunmasında klorheksidin yerine kullanılabilir potansiyele sahiptir. Tez çalışmasında pozitif kontrol olarak kullanılan klorheksidin diglukonatın MİK ve MBK değerleri Çizelge 4.6.'da verilmiştir.

Çizelge 4.6. Klorheksidin diglukonatın oral streptokoklar üzerindeki MİK ve MBK değerleri

Test suşları	Klorheksidin diglukonat	
	MİK (µg/ml)	MBK (µg/ml)
<i>S.mitis</i> DSMZ 12643	0.2	0.8
<i>S.oralis</i> DSMZ 20395	0.8	0.8
<i>S.sobrinus</i> DSMZ 20742	0.2	0.8
<i>S.parasanguinis</i> DSMZ 6778	0.2	0.8
<i>S.sanguinis</i> DSMZ 20068	0.4	0.8

Klorheksidin diglukonatın oral streptokoklar üzerindeki en düşük MİK değeri 0.2 µg/ml konsantrasyon ile *S. mitis*, *S. sobrinus* ve *S. parasanguinis* üzerinde görülmüştür. En yüksek MİK değeri ise 0.8 µg/ml konsantrasyon ile *S. oralis*'te tespit edilmiştir. MBK için ise tüm değerler 0.8 µg/ml olarak kaydedilmiştir.

Çalışmada kullanılan bitki uçucu yağlarının MİK değerleri birbiri ile karşılaştırıldığında *O. onites* uçucu yağının en etkili test materyali olduğu belirlenmiştir. *T. spicata* var. *intricata* uçucu yağında da önemli bir antibakteriyel aktivite tespit edilmiştir. *T. spicata* var. *intricata* uçucu yağının antibakteriyel etkisi karvakrolün antibakteriyel etkisi ile kıyaslandığında her iki bileşiğin aktivitelerinin birbirine benzer olduğu görülmektedir. Burdan yola çıkarak *T. spicata* var. *intricata* uçucu yağının etkinliğinin yüksek oranda karvakrolden kaynaklandığı düşünülebilir.

M. pulegium uçucu yağı da oral patojenler üzerinde antibakteriyel aktiviteye sahip bir materyaldir. Türün majör bileşeni pulegonun antibakteriyel aktivitesinin uçucu yağın aktivitesinden düşük olduğu gözlenmiştir. Bunun nedeninin uçucu yağın içeriğindeki diğer bileşenlerin birbirleriyle sinerjik bir etki sağlaması olduğu düşünülmüştür.

Çalışmada kullanılan tüm uçucu yağların ve fenolik bileşiklerin MİK ve MBK değerleri incelendiğinde klorheksidin diglukonata kıyasla daha düşük bir etkiye sahip olduğu belirlenmiştir. Ancak uçucu yağ ve fenolik bileşikler de çalışmada kullanılan oral streptokoklar üzerinde umut verici bir etkiye sahiptir. Bu doğal bileşiklerin ağız sağlığının korunmasında kullanımı ile klorheksidin kullanımı ile ortaya çıkan olumsuz etkiler önemli ölçüde giderilebilecektir.

Literatürde çalışmada kullanılan bitkiler ve fenolik bileşiklerle ilgili çeşitli çalışmalar mevcuttur. Türkiye'de kekik türlerinin antimikrobiyal aktivitesi üzerine yapılan araştırmalarda *O. minutiflorum* ve *O. onites* türlerinin uçucu yağlarının % 2'lik konsantrasyonunun *Aeromonas hydrophila*, *Bacillus amyloliquefaciens*, *Bacillus brevis*, *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Corynebacterium xerosis*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Listeria monocytogenes*, *Micrococcus luteus*, *Mycobacterium smegmatis*, *Proteus vulgaris*, *Staphylococcus aureus* ve *Yersinia enterocolitica* bakterilerinin tümü üzerinde etkili olduğu belirlenmiştir (Baydar vd., 2004). Ayrıca Sarac ve Ugur (2008)'un yapmış olduğu çalışmada *O. onites*, *S. thymbra* ve *O. vulgare* ssp. *hirtum*'un uçucu yağları çoklu antibiyotik direncine sahip suşlar üzerinde denenmiş ve maksimum antibakteriyel

aktivite *O. onites* uçucu yağında görülmüştür. Oral vd. (2010)'nin yapmış olduğu bir çalışmada ise *O. onites* uçucu yağının *S. aureus*, *Staphylococcus lugdunensis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus sciuri* ve *E. coli* üzerindeki antimikrobiyal ve antibiyofilm aktiviteleri araştırılmıştır. Çalışma sonucunda uçucu yağın doğal bir antimikrobiyal madde olarak, mikroorganizmaların kontrolünde etkili bir alternatif olabileceği belirtilmiştir (Oral vd., 2010)

O. onites uçucu yağının *S. aureus*, *B. subtilis*, *E. coli* ve *P. aeruginosa*'ya karşı antibakteriyel aktivitesi Bhattacharya vd. (2014) tarafından rapor edilmiştir. Bu çalışmadaki MİK ve MBK değerleri 2.25 mg/ml ile 0.75 mg/ml arasında değişmektedir. Karvakrol 0.75 mg/ml ile 1.53 mg/ml arasındaki MİK değerleri ile en etkili bileşendir. Linalol ise 1.04 ile 1.75 mg/ml değerler ile onu takip etmektedir. Sonuçlar tez çalışmasındaki MİK sonuçlarına göre daha yüksektir. Tez çalışmasında elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde *O. onites* uçucu yağının oral streptokoklar üzerinde daha etkili olduğu sonucuna varılabilmektedir.

O. onites uçucu yağının antimikrobiyal etkisinin araştırıldığı bir başka çalışmada, uçucu yağın *E. coli* suşuna karşı MİK ve MBK değerleri sırası ile 627.7 ve 990.2 µg/ml olarak belirlenmiştir. Aktif bileşenlerden olan timolün ise MİK değeri 2786 µg/ml ve MBK değeri 2540 µg/ml olarak tespit edilmiştir (Swamy vd., 2016) Çalışma sonucunda aktif bileşenlerden biri olan timol, uçucu yağdan daha az antibakteriyel etki göstermiştir. Bu çalışmada *O. onites* uçucu yağından elde edilen sonuçlar ise tez çalışmasındaki *O. onites* uçucu yağının MİK değerleri ile benzerlik göstermektedir.

Literatürde tez çalışmasında kullanılan uçucu yağların ve pulegonun oral streptokoklar üzerindeki antibakteriyel aktivitesinin araştırıldığı bir çalışmaya rastlanılamamıştır. Ancak diğer bakterilerle yapılan çalışmalar tez çalışmasında elde edilen sonuçları destekler niteliktedir. Bu çalışmada da test edilen uçucu yağ ve bileşikler içerisinde *O. onites* uçucu yağının oral streptokoklar üzerinde oldukça etkili olduğu belirlenmiştir.

T. spicata var. *intricata* uçucu yağının antimikrobiyal aktivitesinin araştırıldığı bir çalışma Sarac vd. (2009) tarafından yapılmıştır. Oral patojenlerden *S. mutans*'ın kullanıldığı çalışmada Muğla ilinin farklı lokasyonlarından toplanan dört *T. spicata* var. *intricata* örneğinden elde edilen uçucu yağların antimikrobiyal aktiviteleri disk difüzyon metodu ile araştırılmıştır. Sonuç olarak *S. mutans* üzerinde 18 mm ile 21 mm arasında değişen inhibisyon zonları gözlenmiştir. Sarac vd. (2009)'nin yaptığı

araştırma sonucunda bulunan inhibisyon zonları bu tez çalışmasında bulunan inhibisyon zonları ile kıyaslandığında *S. mitis*, *S. oralis*, *S. sobrinus*, *S. parasanguinis* ve *S. sanguinis*'in *T. spicata* var. *intricata* uçucu yağına karşı *S. mutans*'a göre daha duyarlı oldukları görülmektedir.

T. spicata var. *intricata* uçucu yağı ile yapılan bir diğer çalışmada gökkuşağı alabalığından izole edilmiş 18 *Aeromonas salmonicida* suşu kullanılmıştır. Oluşan inhibisyon zon çapları 10 mm ile 30 mm arasında değişiklik göstermiştir. Çalışma *T. spicata* var. *intricata* uçucu yağının antibakteriyel etkisi olduğunu desteklemiştir (Okmen vd., 2012)

Ait-Ouazzou vd. (2012) tarafından yapılan çalışmada *M. pulegium*'un uçucu yağ kompozisyonu ve antibakteriyel potansiyeli araştırılmış ve uçucu yağın gıda kaynaklı patojenlere karşı etkili olduğu sonucuna varmıştır. *M. pulegium*, *Juniperus phoenicea* ve *Cyperus longus*'a kıyasla en iyi antibakteriyel etkiyi göstermiştir. *M. pulegium* uçucu yağının MİK değeri *Enterococcus faecium* için $<0.5 \mu\text{g/ml}$, *S. aureus*, *L. monocytogenes*, *E. coli* ve *Salmonella enteritidis* için ise $1 \mu\text{g/ml}$ 'dir (Swamy vd., 2016). Bulunan MİK değerleri oral patojenlere karşı bulunan değerlerden oldukça düşüktür. *M. pulegium* uçucu yağı oral patojenlere karşı daha düşük antibakteriyel aktivite göstermiştir.

Diğer bir çalışmada *M. pulegium*'un metanol ekstraktının yedi farklı stafilokok suşuna karşı antimikrobiyal aktivitesi araştırılmıştır. Bulunan MİK değerleri $0.039 \mu\text{g/ml}$ ile $2.5 \mu\text{g/ml}$ arasında değişmektedir (Aires vd., 2016). Buna göre *M. pulegium* uçucu yağı stafilokok suşlarına karşı oral patojenlere gösterdiği antibakteriyel aktiviteden daha yüksek aktivite göstermiştir. Uçucu yağın oral patojenlere karşı antibakteriyel etkisi stafilokoklara göre oldukça düşüktür. Bu sonuçlara bakılarak stafilokok suşlarının *M. pulegium* uçucu yağına karşı oral patojenlere göre daha duyarlı olduğu söylenebilir.

Tez çalışmasında kullanılan bitki türlerine ait uçucu yağların bu tez çalışmasında kullanılan oral streptokoklar üzerindeki etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmaya literatürde rastlanamamıştır. Ancak *S. mutans* ile ilgili yapılan çeşitli çalışmalar mevcuttur. Sarac ve Ugur'un (2008) yaptığı bir çalışmada *O. onites*'in *S. mutans*'a karşı antibakteriyel aktivitesi araştırılmıştır. *O. onites* Muğla ilinin farklı lokasyonlarından toplanmış ve *S. mutans* üzerinde 18 mm'den 22 mm'ye kadar

değişen inhibisyon zonları oluşturmuştur. Yine Sarac ve Ugur (2009) *S. mutans*'a karşı *M. pulegium* uçucu yağının antibakteriyel etkisini araştırmışlar ve oluşan inhibisyon zonunu 9 mm olarak kaydetmişlerdir.

Karvakrolün oral streptokoklardan *S. mitis*, *S. sanguinis*, *S. salivarius* ve *S. mutans* ile yapılmış bir çalışmada MİK değerleri 0.625 mg/ml ile 10.0 mg/ml arasında değişmektedir (Botelho vd., 2007) Bulunan sonuçlar tez çalışmasında belirlenen sonuçlarla benzerlik göstermektedir.

Karvakrol ile yapılan bir başka çalışmada ise *S. mutans*'a karşı 65 µg/ml MİK değeri bulunmuştur. Bu değer tez çalışmasında kullanılan oral patojenlere karşı bulunan aktivite ile kıyaslandığında Botelho vd. (2007)'nin *S. mutans*'a karşı bulduğu aktivitenin daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu sonuca bakılarak oral patojenlerden olan *S. mutans*'ın tez çalışmasında kullanılan suşlara göre daha duyarlı olduğu söylenebilir.

Ciandrini vd. (2014)'nin yapmış olduğu bir diğer çalışmada ise oral patojenler olan *S. mutans*, *Porphyromonas gingivalis* ve *Fusobacterium nucleatum* suşlarına karşı karvakrolün antibakteriyel etkisi araştırılmıştır. Buna göre karvakrolün oral patojenler üzerindeki MİK değerleri % 0.25 ile % 0.50 arasında değişmektedir. Bulunan bu sonuçlar karvakrolün güçlü bir antibakteriyel ajan olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Sharma vd. (2009)'nin doğal bir fenolik bileşik olan karvakrol ile yaptığı çalışmada oral patojenler olarak bilinen *S. mutans* ve *S. sanguinis* ATCC 10556 üzerindeki MİK değerini her iki bakteride de 2.5 µg/ml olarak belirlemiştir.

Yine karvakrolün antibakteriyel aktivitesini araştıran Gavaric vd. (2015) karvakrolün MİK değerlerini *S. aureus* üzerinde 0.1 mg/ml, *E. coli* üzerinde 0.2 mg/ml, *B. cereus* ve *Salmonella* sp. üzerinde 0.1 mg/ml olarak bulmuştur. Arfa vd. (2006) de karvakrolün antimikrobiyal aktivitesini araştırmış ve *Pseudomonas fluorescens* için MİK değerini 1 mg/ml, *E.coli*, *S. aureus*, *B. subtilis* ve *Saccharomyces cerevisiae* için 0.25 mg/ml olarak kaydetmiştir.

Literatürde *Lamiaceae* dışındaki farklı familyalara dahil çeşitli türlerin oral streptokoklar üzerindeki etkinliğinin araştırıldığı çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalardan biri Lopes-Lutz vd. (2008)'nin yaptığı bir çalışmadır. Bu çalışmada *S.*

sanguinis, *S. mutans*, *S. salivarius* ve *S. mitis*'e karşı *Verbenaceae* familyasından *Lippia sidoides* yağının aktivitesi test edilmiştir. Sonuç olarak MİK değerlerinin 0.625 ile 10.0 arasında değişiklik gösterdiği belirlenmiştir.

Ranunculaceae familyasına bağlı *Nigella sativa* (Çörek otu) uçucu yağının *S.mitis*, *S.mutans*, *Streptococcus constellatus* ve *Gemella haemolysans* türlerine karşı MİK değeri 2.13 mg/ml olarak belirlenmiştir (Forouzanfer vd., 2014)

Geleneksel olarak bakteriyel enfeksiyonlarda kullanılan *N. sativa*'nın *S. mitis* ve *S. mutans*'a karşı olan aktivitesinin araştırıldığı bir başka çalışmada ise MİK değeri her iki bakteri için de 2.5 mg/ml olarak tespit edilmiştir (Harzallah vd., 2011)

Aralarında *S. mitis* suşunun da bulunduğu altı Gram pozitif bakteri ile yapılan bir çalışmada *Ammi majus* (Kürdanotu) türünün etanol ve etil asetat ekstraktının antimikrobiyal etkisi araştırılmıştır. Sonuç olarak MİK değeri etanol ekstraktında 7.8125 mg/ml, etil asetat ekstraktında ise 15.625 mg/ml olarak belirlenmiştir (Adham ve Abdulah, 2017). Bir başka çalışmada *Gymnema sylvestre* (Gurmar) ekstraktının *S. mitis* üzerindeki MİK değeri ise 25 mg/ml olarak bulunmuştur (Ciandrini vd. 2017).

Denise vd. (2014) *Psidium guajava* (Guava)'nın etanol ekstraktı ile yaptıkları antimikrobiyal aktivite çalışmasında *S. mitis* ve *S. oralis*'i kullanmışlardır. Çalışma sonucunda *P. guajava* ekstraktının bu bakteriler üzerinde inhibe edici etkisi olduğunu belirlemişlerdir (Vieira vd., 2014).

Macelignan fragrans, *S. sanguinis*, *S. salivarius* ve *S. sobrinus* üzerindeki antimikrobiyal etkisi araştırılmış ve MİK değerleri 2 µg/ml ile 31.3 µg/ml arasında bulunmuştur (Henley-Smith vd., 2013). *S. oralis*'e karşı hekzan ekstraktının antimikrobiyal aktivitesi araştırılmış ve sonuç 15 µg/ml olarak kaydedilmiştir (Wink ve Reinchling, 2010).

S. salivarius, *S. sobrinus*, *S. sanguinis*, *S. mitis* ve *S. mutans*'a karşı *Plectranthus neochilu* ekstraktının antimikrobiyal aktivitesi araştırılmıştır. MİK değerleri *S. salivarius* için 250 µg/ml, *S. sobrinus* için 62.5 µg/ml, *S. sanguinis* için 62.5 µg/ml, *S. mitis* için 31.25 µg/ml ve *S. mutans* için 3.9 µg/ml olarak kaydedilmiştir (Crevelin vd., 2015).

Klorheksidinin çeşitli türevleri ile yapılan çalışmalar daha çok ağız gargaraları formülasyonlarına dahil edilen klorheksidin ile ilgilidir. Smith vd. (1991) klorheksidin

glukonat, oktenidin dihidroklorür ve setil piridinyum kloridin dental plakta bulunan mikrobiyal koloniler üzerinde belirgin olarak etkili olduğunu, normal sağlıklı florayı ise bozmadığını rapor etmişlerdir. Bunun nedeni ise klorheksidinin pozitif yüklü olması ve bu sayede oral streptokokların negatif yüklü hücre duvarına kolaylıkla bağlanabilmesidir (Tazegül vd., 2006).

Klorheksidin ile yapılan bir başka çalışmada klorheksidinin MİK değerleri *S. mutans* üzerinde 0.09 mg/ml, *S. sanguinis* üzerinde 0.02 mg/ml, *S. salivarius* üzerinde 0.78 mg/ml, *S. sobrinus* üzerinde 0.04 mg/ml ve *E. faecalis* üzerinde 6.25 mg/ml olarak rapor edilmiştir (Hajifattahi vd., 2016).

Sonuçlar tez çalışmasındaki sonuçlar ile kıyaslandığında *S. sanguinis* ve *S. sobrinus*'un MİK değerlerinin farklılık gösterdiği görülmektedir. Klorheksidin diğlukonatin oral patojenlere karşı güçlü antibakteriyel aktivitesi tez çalışmasında da belirlenmiştir. Tez çalışmasında bulunan sonuçlar literatürde yer alan veriler ile desteklenmektedir.

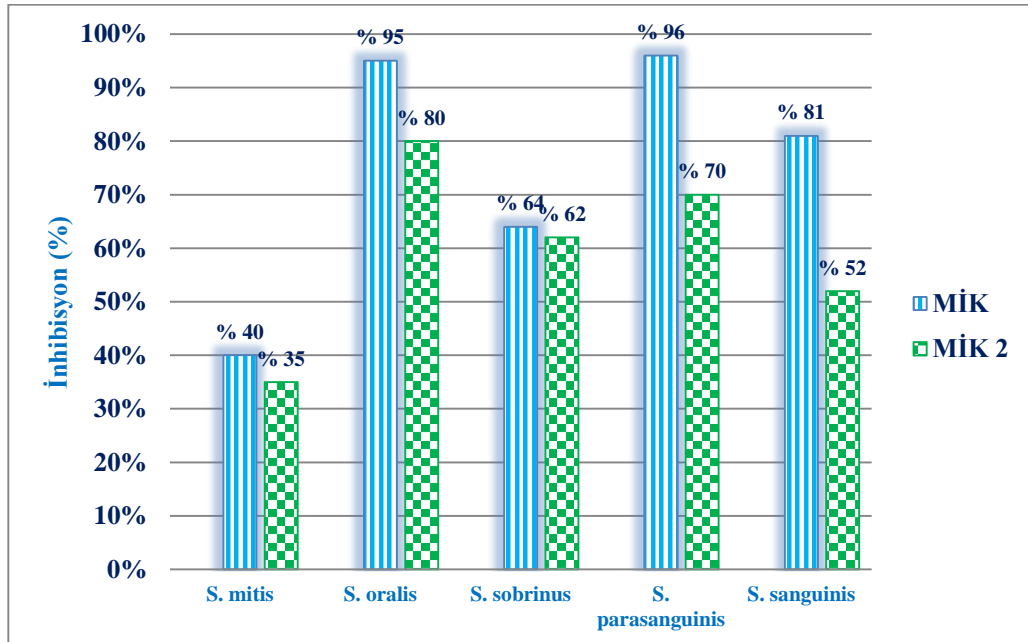
4.2. Antibiyofilm Aktivite

O. onites, *T. spicata* var. *intricata* ve *M. pulegium*'a ait uçucu yağların, karvakrol ve pulegonun, pozitif kontrol olarak klorheksidinin MİK ve MİK/2 değerlerinin oral streptokoklar üzerindeki antibiyofilm aktiviteleri kristal viyole yöntemi ile belirlenmiştir. *O. onites*'e ait uçucu yağın streptokok suşları üzerindeki antibiyofilm aktivite sonuçları Çizelge 4.7.'de verilmiştir.

Çizelge 4.7. *O. onites*'e ait uçucu yağın oral streptokoklar üzerindeki antibiyofilm aktivitesi

Test suşları	<i>O. onites</i>	
	MİK	MİK/2
	İnhibisyon (%)	
<i>S.mitis</i> DSMZ 12643	40.50	35.89
<i>S.oralis</i> DSMZ 20395	95.72	80.85
<i>S.sobrinus</i> DSMZ 20742	64.82	62.24
<i>S.parasanguinis</i> DSMZ 6778	96.52	70.42
<i>S.sanguinis</i> DSMZ 20068	81.94	52.29

O. onites MİK'te en yüksek antibiyofilm aktiviteyi % 96'lık inhibisyon ile *S. parasanguinis* ve % 95'lik inhibisyon ile *S. oralis* üzerinde göstermiştir. MİK/2'de ise en yüksek antibiyofilm aktivite % 80'lik inhibisyon ile *S. oralis*, % 70'lik inhibisyon ile *S. parasanguinis* üzerinde görülmüştür. *O. onites*'in antibiyofilm aktivitesi Şekil 4.6.'da grafik üzerinde gösterilmiştir.



Şekil 4.6. *O. onites*'in streptokok suşları üzerindeki antibiyofilm aktivitesi

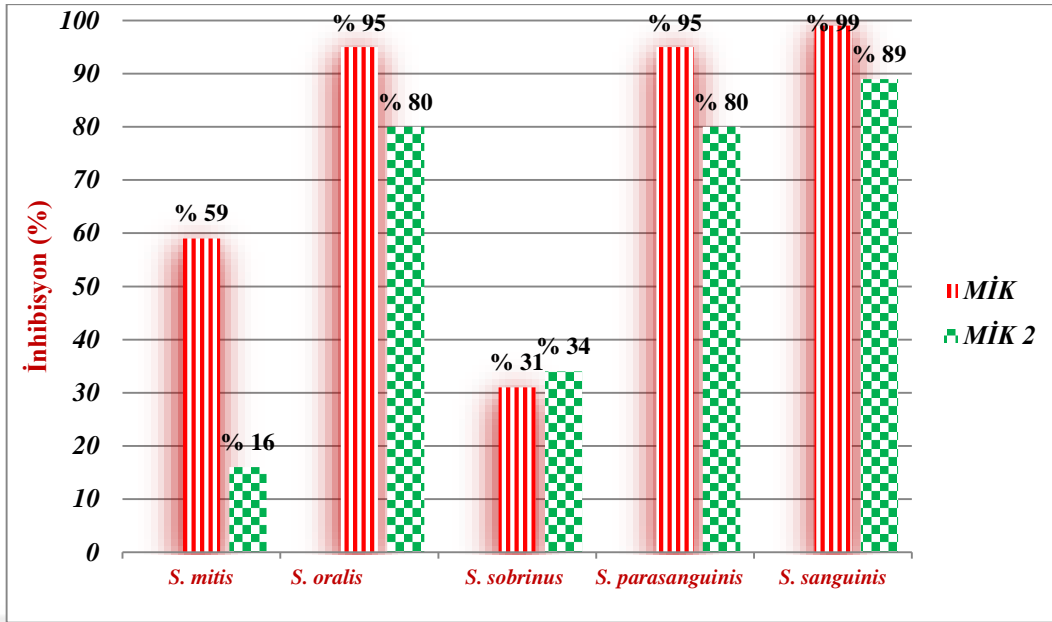
Çizelge 4.8.'de *T. spicata* var. *intricata*'ya ait uçucu yağın oral streptokoklar üzerindeki antibiyofilm aktivitesi verilmiştir.

Çizelge 4.8. *T. spicata* var. *intricata*'ya ait uçucu yağın oral streptokoklar üzerindeki antibiyofilm aktivitesi

Test suşları	<i>T. spicata</i> var. <i>intricata</i>	
	MİK	MİK/2
İnhibisyon (%)		
<i>S. mitis</i> DSMZ 12643	59.58	16.54
<i>S. oralis</i> DSMZ 20395	95.54	80.43
<i>S. sobrinus</i> DSMZ 20742	31.49	34.26
<i>S. parasanguinis</i> DSMZ 6778	95.96	80.12
<i>S. sanguinis</i> DSMZ 20068	99.48	89.74

T. spicata var. *intricata* MİK'te en yüksek antibiyofilm aktiviteyi % 99'luk inhibisyon ile *S. sanguinis* üzerinde göstermiştir. İkinci en yüksek inhibisyon ise % 95'lik inhibisyon ile *S. oralis* ve *S. parasanguinis* üzerinde görülmüştür. MİK/2'de en yüksek aktivite % 89'luk inhibisyon ile *S. sanguinis* ve % 80'lik inhibisyon ile *S. oralis* ve *S. parasanguinis* üzerinde tespit edilmiştir.

T. spicata var. *intricata* uçucu yağının antibiyofilm aktivitesi Şekil 4.7.'de gösterilmiştir.



Şekil 4.7. *T. spicata* var. *intricata*'nin streptokok suşları üzerindeki antibiyofilm aktivitesi

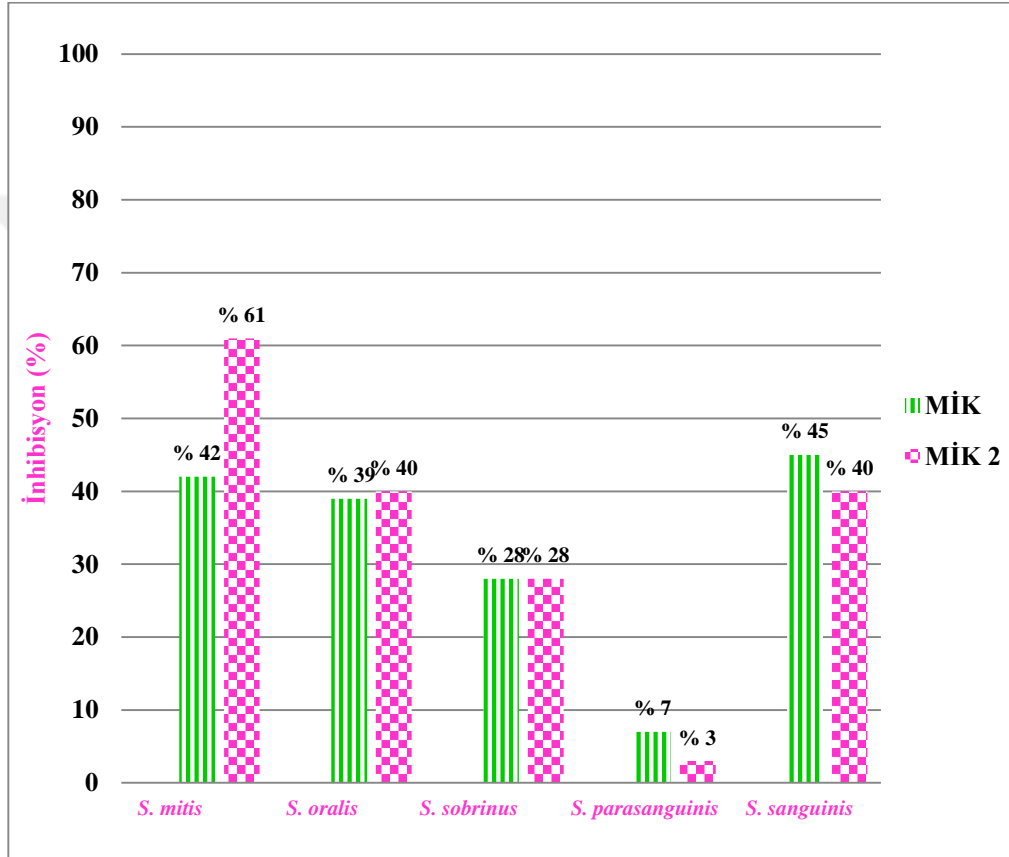
Çizelge 4.9.'da *M. pulegium*'a ait uçucu yağın oral streptokoklar üzerindeki antibiyofilm aktivitesi verilmiştir.

Çizelge 4.9. *M. pulegium*'a ait uçucu yağın oral streptokoklar üzerindeki antibiyofilm aktivitesi

Test suşları	<i>M. pulegium</i>	
	MİK	MİK/2
İnhibisyon (%)		
<i>S.mitis</i> DSMZ 12643	42.57	61.31
<i>S.oralis</i> DSMZ 20395	39.13	40.27
<i>S.sobrinus</i> DSMZ 20742	28.99	28.83
<i>S.parasanguinis</i> DSMZ 6778	7.51	3.58
<i>S.sanguinis</i> DSMZ 20068	45.83	40.91

M. pulegium uçucu yağı MİK'te en yüksek antibiyofilm aktiviteyi % 45 inhibisyon ile *S. sanguinis* üzerinde göstermiştir. İkinci en yüksek aktiviteyi ise % 42 inhibisyon ile *S. mitis* üzerinde göstermiştir. MİK/2'de ise en yüksek antibiyofilm aktivite % 61 inhibisyon ile *S. mitis* üzerinde ve % 40 inhibisyon ile *S. sanguinis* üzerinde tespit edilmiştir.

Şekil 4.8.'de *M. pulegium* uçucu yağının antibiyofilm aktivitesi grafik üzerinde gösterilmiştir.



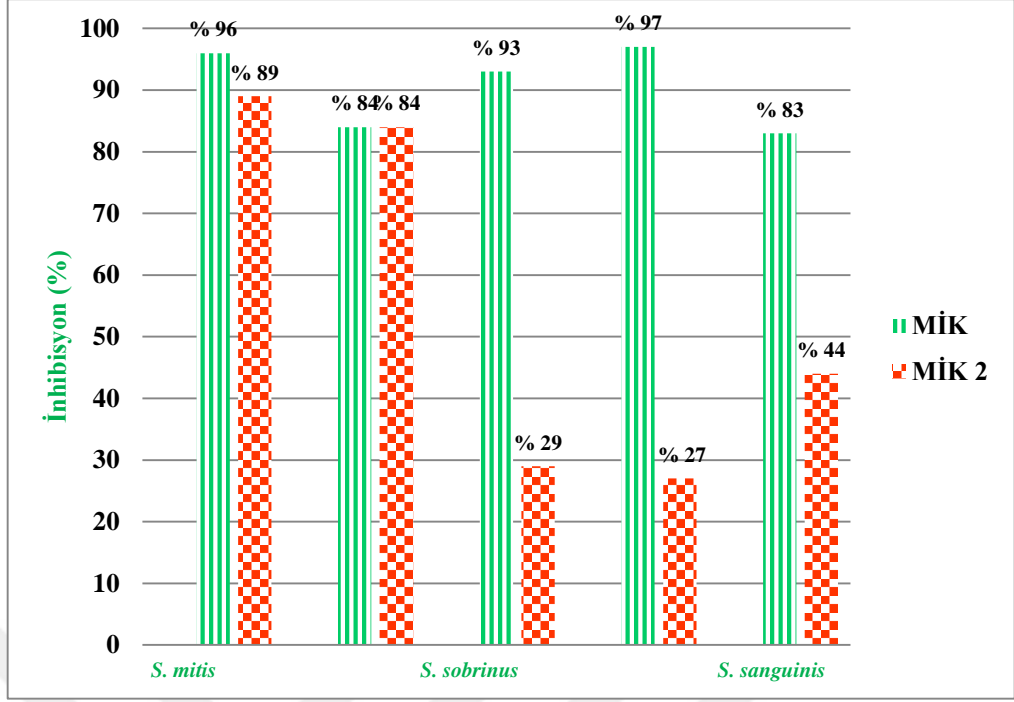
Şekil 4.8. *M. pulegium* uçucu yağının streptokok suşları üzerindeki antibiyofilm aktivitesi

O. onites ve *T. spicata* var. *intricata* türlerine ait uçucu yağların majör bileşeni olan karvakrolün oral streptokoklar üzerindeki antibiyofilm aktivitesi Çizelge 4.10.'da verilmiştir.

Çizelge 4.10. Karvakrolün oral streptokoklar üzerindeki antibiyofilm aktivitesi

Test suşları	Karvakrol	
	MİK	MİK/2
	İnhibisyon (%)	
<i>S.mitis</i> DSMZ 12643	96.84	89.69
<i>S.oralis</i> DSMZ 20395	84.58	84.48
<i>S.sobrinus</i> DSMZ 20742	93.11	29.83
<i>S.parasanguinis</i> DSMZ 6778	97.08	27.95
<i>S.sanguinis</i> DSMZ 20068	83.60	44.89

O. onites ve *T. spicata* var. *intricata* türlerine ait uçucu yağların majör bileşeni olan karvakrolün MİK'teki en yüksek antibiyofilm aktivitesi % 97 inhibisyon ile *S. parasanguinis* ve % 96 inhibisyon ile *S. mitis* üzerinde görülmüştür. MİK/2'de en yüksek aktivite ise % 89 inhibisyon ile *S. mitis*, % 84 inhibisyon ile *S. oralis* üzerinde belirlenmiştir. Sonuçlar *O. onites* ve *T. spicata* var. *intricata*'ya ait uçucu yağların antibiyofilm aktivitelerinin karvakrolün antibiyofilm aktivitesi ile benzer olduğunu göstermektedir. Bu sonuca göre bu uçucu yağların antibiyofilm aktivitelerinin yağdaki majör bileşen olan karvakrolden kaynaklı olabileceği düşünülmektedir. Şekil 4.9. karvakrolün antibiyofilm etkisini grafik üzerinde göstermektedir.



Şekil 4.9. Karvakrolün streptokok suşları üzerindeki antibiofilm aktivitesi

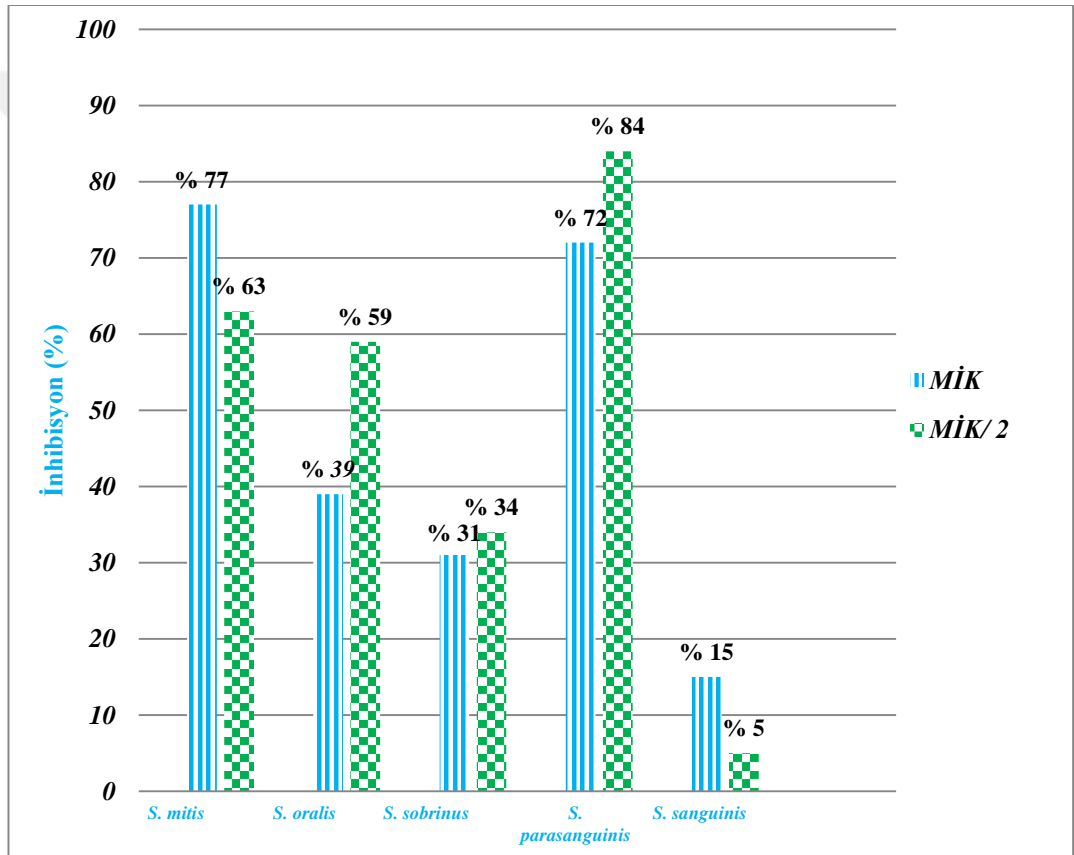
Çizelge 4.11.'de pulegonun oral streptokoklar üzerindeki antibiyofilm aktivitesi verilmiştir.

Çizelge 4.11. Pulegonun oral streptokoklar üzerindeki antibiyofilm aktivitesi

Test suşları	Pulegon	
	MİK	MİK/2
İnhibisyon (%)		
<i>S.mitis</i> DSMZ 12643	77.80	63.02
<i>S.oralis</i> DSMZ 20395	39.32	59.70
<i>S.sobrinus</i> DSMZ 20742	31.50	34.22
<i>S.parasanguinis</i> DSMZ 6778	72.61	84.06
<i>S.sanguinis</i> DSMZ 20068	15.62	5.90

M. pulegium uçucu yağının majör bileşeni olan pulegon ise MİK'te en yüksek antibiyofilm aktiviteyi % 77 inhibisyon ile *S. mitis* üzerinde ve % 72 inhibisyon ile *S. parasanguinis* üzerinde göstermiştir. MİK/2'de ise en yüksek antibiyofilm aktivite % 84 inhibisyon ile *S. parasanguinis* üzerinde ve % 63 inhibisyon ile *S. mitis* üzerinde tespit edilmiştir.

Bu sonuçlar, uçucu yağın biyolojik aktivitelerinin yüksek oranda içeriğindeki pulegona bağlı olduğunu desteklemektedir. Şekil 4.10.'da pulegonun antibiyofilm aktivitesi grafik üzerinde görülmektedir.



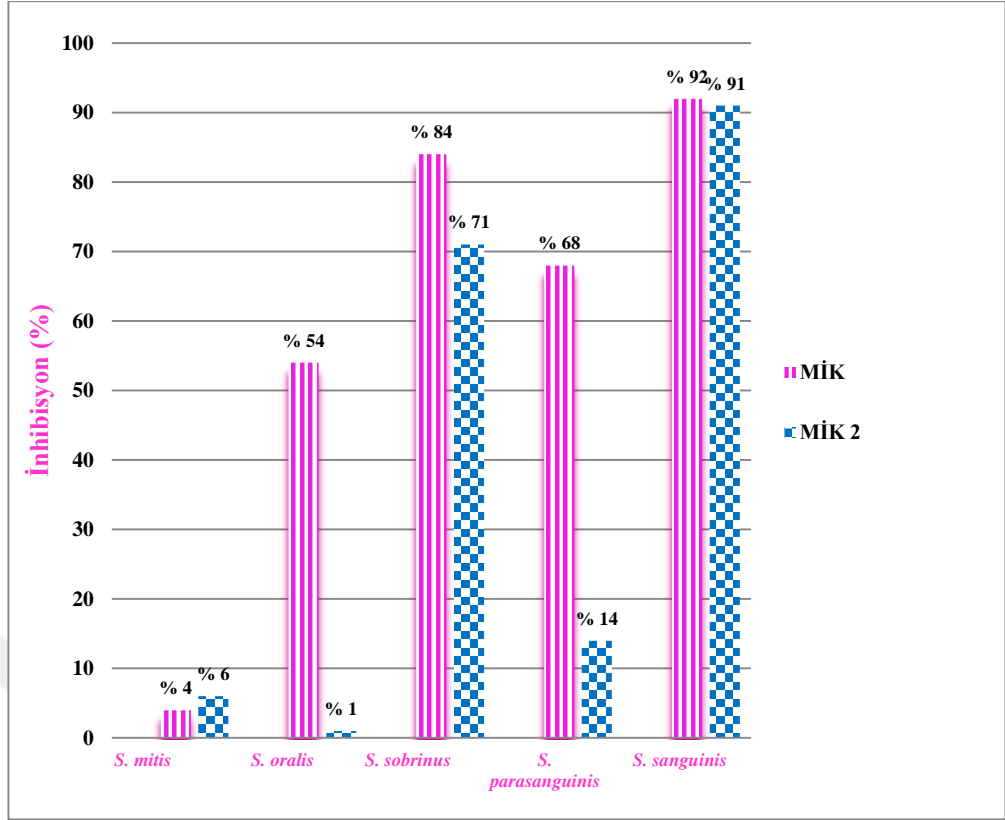
Şekil 4.10. Pulegonun streptokok suşları üzerindeki antibiyofilm aktivitesi

Çizelge 4.12.'de klorheksidin diglukonatın oral streptokoklar üzerindeki antibiyofilm aktivitesi verilmiştir.

Çizelge 4.12. Klorheksidin diglukonatın oral streptokoklar üzerindeki antibiyofilm aktivitesi

Test suşları	Klorheksidin diglukonat	
	MİK	MİK/2
İnhibisyon (%)		
<i>S.mitis</i> DSMZ 12643	4.11	6.94
<i>S.oralis</i> DSMZ 20395	54.34	1.90
<i>S.sobrinus</i> DSMZ 20742	84.23	71.11
<i>S.parasanguinis</i> DSMZ 6778	68.35	14.60
<i>S.sanguinis</i> DSMZ 20068	92.22	91.64

Antibiyofilm aktivite çalışması sonucunda klorheksidin diglukonatın MİK'te en yüksek antibiyofilm aktivite % 92 inhibisyon ile *S. sanguinis* ve % 84 inhibisyon ile *S. sobrinus* üzerinde gözlenmiştir. MİK/2'de ise en yüksek aktivite % 91 inhibisyon ile *S. sanguinis* ile % 71 inhibisyon ile *S. sobrinus* üzerinde belirlenmiştir. Klorheksidin diglukonatın oral streptokoklar üzerindeki antibiyofilm aktivitesi grafik üzerinde Şekil 4.11.'de verilmiştir.



Şekil 4.11. Klorheksidin diglukonatin streptokok suşları üzerindeki antibiyofilm aktivitesi

Sonuçlar, çalışmada kullanılan *O. onites* ve *T. spicata* var. *intricata* uçucu yağlarının altın standart olarak kabul edilen klorheksidinden çok daha yüksek antibiyofilm aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir. Ayrıca pulegonun antibiyofilm aktivite sonuçları da *S. sanguinis* dışında klorheksidin diglukonattan yüksektir.

Tez çalışmasında antibiyofilm aktivitesi araştırılan uçucu yağlar, fenolik bileşikler ve klorheksidin arasında en yüksek antibiyofilm aktiviteyi *T. spicata* var. *intricata* uçucu yağı göstermiştir. *M. pulegium* uçucu yağı ise en düşük antibiyofilm aktiviteye sahiptir. Bununla birlikte *M. pulegium* uçucu yağının ve diğer yağların klorheksidin diglukonatin istenmeyen etkileri nedeniyle bu bileşiğe alternatif olarak kullanılabilceği söylenebilir.

Literatürde tez çalışmasında kullanılan uçucu yağlardan *M. pulegium*'un, fenolik bileşiklerden karvakrolün ve pozitif kontrol klorheksidin diglukonatin antibiyofilm aktivite çalışmaları mevcuttur. *M. pulegium* uçucu yağı ile yapılan bir çalışmada, muameleden otuz dakika sonra uçucu yağ *S. aureus* ve *E. coli* üzerinde pozitif kontrole kıyasla yüksek bir etki belirlenmiştir. Apolar solvent (diklorometan) ile elde edilmiş

ekstraktın kullanıldığı deneyde oluşmuş biyofilm otuz dakikadan itibaren tamamen giderilmiştir (Barchan, 2015).

M. pulegium ile yapılan bir diğer çalışma ise Tutar vd. (2016) tarafından yapılmıştır. *M. pulegium* uçucu yağı *Acinetobacter baumannii* suşları üzerinde denenmiş ve 0.6 µl/ml ile 2.5 µl/ml arasında değişen MİK değerleri için % 26'dan % 91'e varan biyofilm inhibisyonu gözlenmiştir. Tutar vd. (2016)'nin yaptığı bu çalışma *M. pulegium* uçucu yağının antibiyofilm aktiviteye sahip olduğu ve bu doğrultuda kullanılabileceği fikrini desteklemektedir.

Modesto ve Drake (2006) klorheksidin ile yaptıkları bir antibiyofilm aktivite araştırmasında *S. mutans*'ı kullanmışlardır. Araştırma sonucunda biyofilm inhibisyonunun klorheksidin ile bir kaç kez muameleden sonra ve klorheksidinin ksilitol ile kombine edilen solüsyonu ile muamelesinden sonra daha da arttığını belirtmişlerdir (Modesto ve Drake, 2006).

Nostro vd. (2007) karvakrolün biyofilm inhibisyon konsantrasyonunu (BİK) araştırdıkları çalışmalarında, karvakrolün *S. aureus* ve *S. epidermidis* üzerindeki BİK değerlerinin 0.031 ile 0.125 arasında değiştiğini rapor etmişlerdir.

Ciandrini vd. (2014) klorheksidinin antibiyofilm aktivitesini araştırdıkları çalışmalarında biyofilm inhibisyon konsantrasyonunu (BICs) *S. mutans* için % 0.5, *P. gingivalis* ve *F. nucleatum* için ise % 1 olarak kaydetmişlerdir.

Literatürde, tez çalışmasında kullanılan bitkilerden *O. onites* ve *T. spicata* var. *intricata* uçucu yağlarının, fenolik bileşiklerden ise pulegonun kullanıldığı herhangi bir antibiyofilm aktivite çalışmasına rastlanamamıştır.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Diş çürüğü ve diğer oral hastalıklar toplum sağlığı ve refahı üzerinde önemli bir etkiye sahiptir ve birçok kişinin hayat boyu uğraşmak zorunda olduğu pahalı enfeksiyonlardan biridir. Oral enfeksiyonlara bağlı diş tedavileri her yıl milyarlarca liraya mal olmaktadır. Bu sebeplerle oral hastalıkların tedavisi son derece önem arz etmektedir.

60 yılı aşkın süredir oral sağlığın korunmasında klorheksidin yaygın olarak kullanılmaktadır. Diş yüzeylerine yapışan bakterilerin hücre duvarlarında bulunan spesifik yapılara bağlanma yeteneğine sahip klorheksidin özellikle oral patojenlere karşı antibakteriyel ve antibiyofilm aktivite göstermektedir. Ancak klorheksidinin çeşitli yan etkileri olduğu bilinmektedir. Klorheksidinin kullanıldığı dental tedavilerden sonra birçok hastada dişlerde renk değişikliği, ağızda acımsı bir tat ve gıdaların tadında bozulma hissi gibi şikayetlere rastlanmıştır. Klorheksidinin antibakteriyel aktivitesi olsa da sahip olduğu yan etkilerden dolayı günümüzde alternatif tedavilere ihtiyaç doğmuştur. Alternatif tedaviler için bitkiler doğal ve güvenilir kaynaklardır. Bitkiler, bakteri ve mantarların ürettiği moleküllerden daha küçük molekülü antimikrobiyal maddeler üretmekte ve bu yolla enfeksiyona sebep olan bakteriler ile başarılı bir şekilde mücadele edebilmektedirler. Tarih boyunca uygarlıklar, diş ağrısı gibi çeşitli rahatsızlıkları tedavi etmek için bitkileri kullanmışlardır. Diş ağrısı, diş eti iltihabı, gevşek dişler, diş apseleri ve genel ağız yaralarının tedavisinde bitkilerin taze veya kurutulmuş kök, gövde, yaprak ve kabuklarından faydalanılmaktadır. Bu bitkilerin infüzyon ve dekoksionları geleneksel olarak ağız durulama veya çalkalama şeklinde kullanılmaktadır.

Son yıllarda bitkisel kökenli ürünlerle yapılan antimikrobiyal aktivite çalışmaları bu ürünlerin oldukça dikkat çekici etkileri olduğunu göstermektedir. Doğal antimikrobiyal ajanların kullanımı biyofilm oluşumunu ve oral hastalıkların gelişimini önleme potansiyeline sahiptir. Ağız gargarası ve diş macunu üreticileri de, bitkisel kökenli antimikrobik maddeleri formülasyonlarına dahil etmektedirler. Özellikle uçucu yağ zengini bitkilerden elde edilen ürünler bakterileri öldürücü etkilerinin

yanında hoş koku ve lezzete de sahip olmaları nedeniyle tercih edilmektedirler. Uçuğu yağ bakımından zengin olan bitkilerin önemli bir bölümü *Lamiaceae* familyasına aittir.

Lamiaceae familyasına dahil olan kekik ve nane türleri uçucu yağ bakımından oldukça zengindir ve bu uçucu yağların majör bileşenleri ilaç sanayisinde etken madde olarak kullanılmaktadır. Kekik türlerinde majör bileşen yaygın olarak karvakrol, yarpuz ve bazı nane türlerinde ise majör bileşen pulegondur. Fenolik bileşikler olarak adlandırılan bu bileşenler uçucu yağların biyolojik aktivitelerinden de genel olarak sorumludur.

Bu tez çalışmasında *Lamiaceae* familyasına dahil, halk arasında kekik türleri olarak bilinen *O. onites* ve *T. spicata* var. *intricata* ile yarpuz olarak bilinen *M. pulegium*'a ait uçucu yağların oral streptokoklar üzerindeki antibakteriyel ve antibiyofilm aktiviteleri araştırılmıştır. Türlerle ait uçucu yağlar ile bu yağların majör bileşenlerinin antibakteriyel aktivitelerini karşılaştırabilmek amacıyla uçucu yağların majör bileşenleri olan karvakrol ve pulegon da çalışmaya dahil edilmiştir.

Tez çalışmasında kullanılan oral patojenlerin antibakteriyel aktivitesi disk difüzyon ve tüp dilüsyon yöntemleri ile test edilmiştir. MİK ve MBK değerleri belirlendikten sonra uçucu yağların ve fenolik bileşiklerin MİK ve MİK/2 konsantrasyonlarda antibiyofilm aktiviteleri araştırılmıştır. Çalışmada kullanılan uçucu yağların oral bakteriler üzerinde güçlü bir antibakteriyel ve antibiyofilm etkiye sahip olduğu elde edilen verilerle kanıtlanmıştır. Ayrıca uçucu yağların majör bileşenleri olan karvakrol ve pulegon da oral streptokoklar üzerinde yüksek antibakteriyel ve antibiyofilm aktivite sergilemiştir. Özellikle uçucu yağlar klorheksidin diglukonata yakın derecede aktivite göstermiş, bu da bu doğal ürünlerin klorheksidine alternatif olarak kullanılabileceğini göstermiştir.

Bakterilerde doğal ürünlere ve özellikle bitkilere karşı direnç oluşumu nadirdir. Bunun doğal ürünlerin kimyasal yapılarının sentetik ürünlere göre daha karmaşık olması ve bakterilerin bu karmaşık yapıya karşı direnç yolları geliştirmelerinin güç olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde bu doğal ürünlerin kullanılması bu nedenle daha güvenlidir.

Tez çalışmasında kullanılan uçucu yağlar içerisinde disk difüzyon yöntemi ile yapılan çalışmada en yüksek etkiyi *S. mitis*'e karşı *O. onites* uçucu yağı göstermiştir. En düşük inhibisyon etkisi ise *M. pulegium* uçucu yağında *S. sobrinus*'a karşı tespit edilmiştir.

Çalışmada kullanılan test suşları arasında uçucu yağlara en duyarlı olan suş *S. mitis*, en dirençli olan ise *S. sanguinis*'tir. *O. onites* ve *T. spicata* var. *intricata* uçucu yağlarının karvakrol ile benzer aktiviteye sahip oldukları belirlenmiştir. Elde edilen bu verilerden yola çıkılarak bu iki uçucu yağın aktivitesinin majör bileşen olan karvakrolden kaynaklandığı düşünülmektedir. Yine *M. pulegium* uçucu yağının aktivitesinin de onunla benzer aktiviteye sahip olan pulegondan kaynaklanmış olabileceği sonucuna varılmıştır.

Tüp dilüsyon yöntemi sonucunda *S. mitis*, *S. oralis* ve *S. sobrinus*'a karşı en düşük MİK değeri *O. onites*'te 0.156 mg/ml olarak bulunmuştur. *O. onites*, *T. spicata* var. *intricata* ve *M. pulegium* uçucu yağları arasında en yüksek MİK değerini ise 2.5 mg/ml ile *M. pulegium* uçucu yağı *S. sanguinis*'e karşı göstermiştir. Uçucu yağlar içinde en düşük MBK değerine sahip olan uçucu yağ ise *S. sobrinus*'a karşı 0.156 mg/ml ile *O. onites*'tir. En yüksek MBK değeri ise tüm suşlara karşı 2.5 mg/ml ile *M. pulegium* uçucu yağına aittir. Uçucu yağlar ile bu uçucu yağların majör bileşenlerinin MİK değerleri birbirine yakındır. Bu sonuçlar da bu uçucu yağların aktivitelerinin majör bileşenleri olan karvakrol ve pulegondan kaynaklanabileceği görüşünü desteklemektedir.

Test materyallerinin antibiyofilm aktivitelerine bakıldığında en etkili uçucu yağın *T. spicata* var. *intricata* olduğu görülmektedir. Bu uçucu yağ en yüksek biyofilm inhibisyonunu *S. sanguinis*'e karşı göstermiştir. Çalışmada kullanılan uçucu yağlar içerisinde en düşük antibiyofilm aktivite ise *M. pulegium* uçucu yağında tespit edilmiştir. Hem *O. onites* hem de *T. spicata* var. *intricata* uçucu yağlarının majör bileşeni olan karvakrolün antibiyofilm aktivitesinin, uçucu yağların antibiyofilm aktivitesi ile benzer olduğu görülmektedir. Buradan yola çıkarak uçucu yağların sahip olduğu antibiyofilm aktivitenin yüksek oranda karvakrolden kaynaklandığı söylenebilir. Benzer şekilde *M. pulegium*'un antibiyofilm aktivite göstermesinde etkin olan maddenin majör bileşen olan pulegon olduğu düşünülebilir.

Tez çalışmasında elde edilen verilere göre *O. onites*, *T. spicata* var. *intricata* ve *M. pulegium* uçucu yağları ile karvakrol ve pulegonun, sahip oldukları antibakteriyel ve antibiyofilm aktiviteleri ile oral sağlığı korumada klorheksidine alternatif olarak kullanılabilirler sonucuna varılmıştır. Bu uçucu yağlar ile pulegonun tez çalışmasında kullanılan oral patojenler üzerindeki antibakteriyel ve antibiyofilm

aktivitesinin araştırıldığı bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Bu nedenle bu çalışma oral streptokoklar üzerinde bu uçucu yağlar ile pulegonun antibakteriyel ve antibiyofilm aktivitelerinin araştırıldığı ilk çalışma olma özelliğindedir. Tez çalışmasında aktiviteleri araştırılan bu uçucu yağların klorheksidin ve oral sağlığı korumak için kullanılan diğer bileşiklere alternatif olarak ağız gargaralarının, diş macunlarının ve diğer temizleme solüsyonlarının içeriğinde kullanılma potansiyeli bulunmaktadır.



KAYNAKLAR

- Abdelli, M., Moghrani, H., Aboun, A. ve Maachi, R. (2016) Algerian *Mentha pulegium* L. leaves essential oil: Chemical composition, antimicrobial, insecticidal and antioxidant activities, *Industrial Crops and Products*, Volume 94, Pages 197-205.
- Adham, A.N. (2015) Synergistic Effects between *Mentha Piperita*, *Mentha Longifolia* and *Ocimum Basilicum* on Different Bacterial Strains, *International Journal of Chemistry*, Vol 7, No 2.
- Adham, A.N. ve Abdulah, Z.A. (2017) Antibacterial and antibiofilm activity of *Ammi majus* seed against Gram-positive bacteria, *J. Med. Sci.*, Vol. 21, No. (1).
- Ahrne, S., Nobaek, S., Jeppsson, B., Adlerberth, I., Wold, A.E. ve Molin, G. (1998) The normal Lactobacillus flora of healthy human rectal and oral mucosa, *J Appl Microbiol.* 85(1): 88-94.
- Aires, A., Marrinhas, E., Carvalho, R., Dias, C. and Saavedra, M.J. (2016) Phytochemical Composition and Antibacterial Activity of Hydroalcoholic Extracts of *Pterospartum tridentatum* and *Mentha pulegium* against *Staphylococcus aureus* Isolates, *BioMed Research International*, Volume 2016, 11 pages.
- Ajaybhan, P., Chauhan, N. ve Chauhan, A. (2010) Evaluation of Antimicrobial Activity of Six Medicinal Plants Against Dental Pathogens, *Report and Opinion*, 2 (6).
- Akan, E. ve Kınık, Ö. (2014) Biyofilm oluşum mekanizması ve biyofilmlerin gıda güvenliğine etkisi, *Journal of Food and Feed Science – Technology*, 14:42-51.
- Akarca, G. (2013) *Kılıflanmış sade ve baharatlı mozzarella peynirinin olgunlaşma süresinde değişimlerinin incelenmesi*, Doktora Tezi, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Afyon, 154s.
- Akgul, A. (1989) Antimicrobial activity of black cumin (*Nigella sativa* L.) essential oil, *J Faculty Pharmacy*, 6:63-8.

- Akin, M., Oguz, D. ve Saracoglu, H.T. (2010) Antibacterial Activity of Essential oil from *Thymbra spicata* var. *spicata* L. and *Teucrium polium* (Stapf Brig.) *International Journal of Pharmaceutical and Applied Sciences*, 1-1.
- Aksu, T., Aksu, M.İ., Önel, S.E., Yakan, A., Kaya D.A. ve Baylan. M. (2014) Effect of thyme oil (*Thymbra spicata* L. var. *spicata*) on meat quality in Japanese quails, *Europ.Poult.Sci.*, 78, ISSN 1612-9199.
- Al-bayati, F.A. ve Sulaiman, K.D. (2008) In Vitro Antimicrobial Activity of *Salvadora persica* L. Extracts Against Some Isolated Oral Pathogens in Iraq, *Turk J Biol*, 32, 57-62.
- Allaker, R.P. ve Douglas, C.W.I. (2009) Novel anti-microbial therapies for dental plaque-related diseases, *International Journal of Antimicrobial Agents*, 33(1): 8-13.
- Allison, D.G. (2003) The biofilm matrix, *Biofouling*, 19 (2): 139-150.
- Alpöz, A.R. ve Eronat, C. (1995) Diş çürüğünden korunmada klorheksidin kullanımı, *İ.Ü. Diş Hek Der*, 29:261-4.
- Alvarenga, A.L., Schwan, R.F., Dias, D.R., Schwan-Estrada, K.R.F. ve Bravo-Martins, C.E.C. (2007) Atividade antimicrobiana de extratos vegetais sobre bactérias patogênicas humanas, *Rev. Bras. Pl. Med.*, v.9, n.4, p.86-91.
- Amalich, S., Zerkani, H., Cherrat, A., Soro, N.K., Bourakhouadar, M., Mahjoubi, M., EL Hilali, F. ve Zair, T. (2016) Study on *Mentha pulegium* L. from M'rirt (Morocco): Antibacterial and antifungal activities of a pulegone-rich essential oil, *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 8(5):363-370.
- Ambrosio, S.R., Furtado, N.A.J.C., Oliveira, D.C.R., Costa, F.B., Martins, C.H.G., Carvalho, T.C., Porto, T.S. ve Veneziani, R.C.S. (2008) Antimicrobial Activity of Kaurane Diterpenes against Oral Pathogens, *Z. Naturforsch*, 63c, 326-330.
- Anonim, *Mikrobiyolojik Tanımlama / Bakteriyoloji*, TC Sağlık Bakanlığı, Türkiye, 2015, 22s.
- Arfa, A.B., Combes, S., Preziosi-Belloy, L., Gontard, N. ve Chalier, P. (2006) Antimicrobial activity of carvacrol related to its chemical structure, *Letters in Applied Microbiology*, 43 149-154.

- Arora, S. ve Kaushik, D. (2007) Free Radical Scavenging Activity of *Salvadora persica* Linn., *Asian Journal of Chemistry*, Vol. 19, No. 6, 4638-4644.
- Avcı, A.B. ve Bayram, E. (2013) Geliştirilmiş İzmir Kekığı (*Origanum Onites* L.) Klonlarının Farklı Ekolojik Koşullarda Bazı Agronomik ve Teknolojik Özelliklerinin Belirlenmesi, *Ege Üniv. Ziraat Fak. Derg.*, 50 (1): 13-20.
- Avcı, G., Küpeli, E., Eryavuz, A., Yeşilada, E. ve Küçük Kurt, İ. (2006) Antihypercholesterolaemic and antioxidant activity assessment of some plants used as remedy in Turkish folk medicine, *Journal of Ethnopharmacology*, 107, 418-423.
- Aycan, M., Yıldız, M., Darcin. S., Tunc, K., Hos, A. ve Dunder, E. (2015) Antibacterial Activity of *Mentha pulegium* L. from Turkey, *American Journal of Life Sciences*, 3(6): 383-386.
- Aydın, M. (2004) Oral bakterilerde aderans. Ed. Cengiz, Mısırlıgil, Aydın, *Tıp ve diş hekimliğinde genel ve özel mikrobiyoloji*, Konu 17. Sayfa 147-151, Güneş yayınevi, Ankara.
- Ayhan, E. (2013) *Çocuklarda Streptococcus mutans* 'in vertikal (aile içi) ve horizontal (çevreden) geçişinin araştırılması, Doktora tezi, Ankara Üniversitesi, Ankara, 172.
- Babpour, E., Angaji, S.A. ve Angaji, S.M. (2009) Antimicrobial effects of four medicinal plants on dental plaque, *Journal of Medicinal Plants Research*, Vol. 3(3), pp. 132-137.
- Babu, T.D., Kuttan, G. ve Padikkala, J. (1995) Cytotoxic and anti-tumor properties of certain taxa of umbelliferae with specific reference to *Centella asiatica*, *Journal of Ethnopharmacology*, 48, 53-57.
- Baehni, P. ve Giovanoli, J. (2004) Patient profile and desicion-making in periodontal practice, *Periodontology*, 36:2734.
- Bağış, N. (2014) Farklı diş macunlarının antibakteriyel etkilerinin in vitro olarak incelenmesi, *A.Ü. Diş Hek. Fak. Derg.*, 41(2) 77-88.

- Baka, Z.M. (2013) *Farklı braket ve ligasyon tiplerinin dental plak birikimi ve mikrobiyal flora üzerine etkilerinin incelenmesi*, Doktora Tezi, Selçuk Üniversitesi, Konya, 97s.
- Barceloux, D.G. (2008) Pennyroyal and Pulegone (*Mentha pulegium* L.) In: Medical Toxicology of Natural Substances: Foods, Fungi, Medicinal Herbs, Plants and Venomous Animals, Hoboken, N.J.: John Wiley & Sons, Inc.;pp. 563-567.
- Barchan, A., Bakkali, M., Arakrak, A. ve Laglaoui, A. (2015) Antibacterial and anti-biofilm Effects of three species of *Mentha*: *Mentha spicata*, *Mentha pulegium* and *Mentha piperita*, *Phytotherapie*, DOI 10.1007/s10298-015-0970-y.
- Başarı, F. (2007) *Çeşitli klinik örneklerden izole edilen beta-hemolitik streptokokların gruplandırılması ve antibiyotiklere dirençlerinin araştırılması*, Uzmanlık Tezi, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, 51s.
- Basım, H., Yegen, O. ve Zeller, W. (2000) Antibacterial effect of essential oil of *Thymbra spicata* L. var. *spicata* on some plant pathogenic bacteria, *Zeitschrift für Pflanzenkrankheiten und Pflanzenschutz*, Vol.107 No.3 pp.279-284.
- Bassole, I.H., Ouattara, A.S., Nebie, R., Ouattara, C.A., Kabore, Z.I. ve Traore, S.A. (2003) Chemical composition and antibacterial activities of the essential oils of *Lippia chevalieri* and *Lippia multiflora* from Burkina Faso, *Phytochemistry*, 62: 209-212.
- Bayaz, M. (2014) Esansiyel Yağlar: Antimikrobiyal, Antioksidan ve Antimutajenik Aktiviteleri, *Academic Food Journal*, 12(3) 45-53.
- Baydar, H., Sağdıç, O., Özkan, G., Karaoğlan, T. (2004) Antibacterial activity and composition of essential oil from *Origanum Thymbra* and *Satureja* species with commercial importance in Turkey, *Food Control*.15:169-172.
- Bayındır, Y. (2003) Dental İnfeksiyonlarda Doğru Antibiyotik Kullanımı, *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 10(4) 213-216.
- Ben Arfa, A., Combes, S., Preziosi-Belloy, L., Gontard, N. ve Chalier, P. (2006) Antimicrobial activity of carvacrol related to its chemical structure, *Lett Appl Microbiol.* 43(2):149-54.

- Benli, M. ve Yiğit, N. (2005) Ülkemizde Yaygın Kullanımı Olan Kekik (*Thymus vulgaris*) Bitkisinin Antimikrobiyal Aktivitesi, *Orlab On-Line Mikrobiyoloji Dergisi*, Cilt: 03 Sayı: 08, Sayfa: 1-8.
- Berkiten, R. (2008) Mini (pinpoint) koloni oluşturan beta-hemolitik streptokoklar: *Streptococcus milleri* grubu ve çeşitli özellikleri. *ANKEM Derg*; 22 (2):89-94.
- Bernardesa, W.A., Lucarinia, R., Tozattia, M.G., Flauzinoa, L.G.B., Souzaa, M.G.M., Turattib, I.C.C., Silvaa, M.L.A., Martinsa, C.H.G., Filhoa, A.A.S. ve Cunha, W.R. (2010) Antibacterial Activity of the Essential Oil from *Rosmarinus officinalis* and its Major Components against Oral Pathogens, *Z. Naturforsch.* 65 c, 588 – 593.
- Beyar, İ. (2003) Anneden bebeğine aktarılan çürük oluşturuıcı bakterilerin bebeğin ağız sağlığına etkileri, *GÜ Dişhek. Fak. Der.*, 20 (1): 57-63.
- Bhattacharya, R., Reddy, K.R.C. ve Mishra, A.K. (2014) Export strategy of Ayurvedic products from India, *International Journal of Ayurvedic Medicine*, vol.5, no.1, pp.125–128.
- Bilgehan, H. (2002) *Klinik Mikrobiyolojik Tanı*, Fakülteler Kitabevi Barış Yayınları, İzmir, 3.Baskı, 506-523.
- Björkroth, K.J., Schillinger, U., Geisen, R., Weiss, N., Hoste, B. ve Holzapfel, W.H. (2002) Taxonomic study of *Weissella confusa* and description of *Weissella cibaria* sp. nov., detected in food and clinical samples, *Int J Syst Evol Microbiol*, 52(1): 141-8.
- Boran, Z. (2009) *11-12 Yaş Çocuklarında Ağız ve Diş Sağlığı Eğitiminin Etkinliğinin Değerlendirilmesi*, Yüksek Lisans Tezi, Ege Üniversitesi, İzmir, 55s.
- Botelho, M.A., Nogueira, N.A.P., Bastos, G.M., Fonseca, S.G.C., Lemos, T.L.G., Matos, F.J.A., Montenegro, D., Heukelbach, J., Rao, V.S. ve Brito, G.A.C. (2007) Antimicrobial activity of the essential oil from *Lippia sidoides*, carvacrol and thymol against oral pathogens, *Braz J Med Biol Res*, March Volume 40(3) 349-356.
- Boukhebt, H., Chaker, A.N., Belhadj, H., Sahli, F. ve Ramdhani, M. (2011) Chemical Composition and Antibacterial Activity of *Mentha pulegium* L. and *Mentha spicata* L. Essential Oils, *Der Pharmacia Lettre*, 3(4):267-275.

- Bouyahya, A., Et-Touys, A., Bakri, Y., Talbau, A., Fella, H., Abrini, J. ve Dakka, N. (2017) Chemical composition of *Mentha pulegium* and *Rosmarinus officinalis* essential oils and their antileishmanial, antibacterial and antioxidant activities, *Microb Pathog.*, 111:41-49.
- Buduneli, N., Atilla, G. ve Kütükçüler, N. (2001) Are inflammatory cytokines potential mediators of phenytoin-induced gingival overgrowth? *Turkish J Med Sci*, 31:41-46.
- Burt, S.A., Vlieland, R., Haagsman, H.P. ve Veldhuizen, E.J.A. (2005) Increase in Activity of Essential Oil Components Carvacrol and Thymol against *Escherichia coli* O157:H7 by Addition of Food Stabilizers, *Journal of Food Protection*, Vol. 68, No. 5, Pages 919–926.
- Çakır, F.Y., Gürkan, S. ve Attar, N. (2010) Çürük Mikrobiyolojisi, *Hacettepe Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, Cilt: 34, Sayı: 3-4, Sayfa: 78-91.
- Candan, N. ve Tarhan, L. (2003) The correlation between antioxidant enzyme activities and lipid peroxidation levels in *Mentha pulegium* organs grown in Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} and Mn^{2+} stress conditions, *Plant Science*, Volume 165, Issue 4, Pages 769-776.
- Cetin, A., Arslanbas, U., Saraymen, B., Canoz, O., Ozturk, A., Sagdic, O. (2011) Effects of Grape seed Extract and *Origanum Onites* Essential Oil on Cisplatin-Induced Hepatotoxicity in Rats, *International Journal of Hematology and Oncology*, Number: 3 Volume: 21.
- Çetinkaya, A. (2011) *Timol, karvakrol, eugenol ve alfa terpineol' un soğukta depolanan vakum paketlenmiş hamsi filetoları üzerine etkilerinin incelenmesi*, Doktora tezi, Çukurova üniversitesi, Adana, 98s.
- Ceylan, O., Ugur, A., Boran, R., Guvensen, N.C., Sarac, N. ve Baygar, T. (2017) Evaluation of Anti-quorum Sensing Potential of *Origanum onites* L. and *Thymbra spicata* L. var. *intricata* P.H. Davis. Essential Oils, *The 3rd International Symposium on EuroAsian Biodiversity*, 05-08 Temmuz, Minsk – Belarus, OP261.
- Ceylan, O., Ugur, A., Boran, R., Guvensen, N.C., Sarac, N. ve Baygar, T. (2017) Evaluation of Anti-quorum Sensing Potential of *Origanum onites* L. and *Thymbra spicata* L. var. *intricata* P.H. Davis. Essential Oils, *The 3rd International Symposium on EuroAsian Biodiversity* 05-08 July 2017, Minsk – Belarus.

- Chaimovitch, D., Shachter, A., Abu-Abied, M., Rubin, B., Sadot, E. ve Dudai, N. (2017) Herbicidal Activity of Monoterpenes Is Associated with Disruption of Microtubule Functionality and Membrane Integrity, *Weed Science*, 65(1):19-30.
- Ciandrini, E., Campana, R. ve Baffano, W. (2017) Live and heat-killed *Lactobacillus* spp. interfere with *Streptococcus mutans* and *Streptococcus oralis* during biofilm development on titanium surface, *Archives of Oral Biology*, 78, 48-57.
- Ciandrini, E., Campana, R., Federici, S., Manti, A., Battistelli, M., Falcieri, E., Papa, S. ve Baffano, W. (2014) In vitro activity of Carvacrol against titanium-adherent oral biofilms and planktonic cultures, *Clinical Oral Investigations*, Vol. 18 Issue 8, p2001-2013. 13p.
- Collins, M.D., Wasmund, L.W. and Bosland, P.W. (1995) Improved Method for Quantifying Capsaicinoids in Capsicum Using Highperformance Liquid Chromatography, *Hortscience*, 30(1):137-139.
- Çopuroğlu, S. (2015) *Dental implant içine yerleştirilen farklı konsantrasyonlarda klorheksidin ve polimer oranına sahip jellerin implant içi bakteriyel üreme üzerine kısa ve uzun dönem etkilerinin in vitro olarak incelenmesi*, Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara, 171s.
- Coteli, E., Erden, Y. ve Karatas, F. (2013) Yarpuz (*Mentha pulegium* L.) Bitkisindeki Malondialdehit, Glutasyon ve Vitamin Miktarları ile Total Antioksidan Kapasitesinin Araştırılması, *Suleyman Demirel University Journal of Natural and Applied Science*, 17(2), 4-10.
- Crevelin, E.J., Caixeta, S.C. ve Dias H.J. (2015) Antimicrobial activity of the essential oil of *Plectranthus neochilus* against cariogenic bacteria, *Evidence Based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2015, Article ID102317, 6 pages.
- Davis, P.H. (1982) *Flora of Turkey and The East Aegean Islands. Labiatae*, University Press, Edinburg, Volume 7, p 462-463.
- Ddias, H.J., Vieira, T.M., Carvalho, C.E., Aguiar, G.P., Wakabayashi, K.A., Turatti, I.C.C., Willrich, G.B., Groppo, M., Cunha, W.R., Martins, C.H.G. and Crotti, A.E.M. (2017) Screening of Selected Plant-Derived Extracts for Their Antimicrobial Activity against Oral Pathogens, *International Journal of Complementary & Alternative Medicine*, Volume 6 Issue 3.
- De Albuquerque, R.F., Head, T.W., Mian, H., Rodrigo, A., Müller, K., Sanches, K., ve Ito, I.Y. (2004) Reduction of salivary *S. aureus* and mutans group streptococci

by a preprocedural chlorhexidine rinse and maximal inhibitory dilutions of chlorhexidine and cetylpyridinium, *Quintessence International*, 35, 635-640.

De Melo, N.I., de Carvalho, C.E., Fracarolli, L., Roberto Cunha, W., Veneziani, R.C.S., Martins, C.H.G. ve Crotti, A.E.C. (2015) Antimicrobial activity of the essential oil of *Tetradenia riparia* (Hochst.) Codd. (*Lamiaceae*) against cariogenic bacteria, *Braz. J. Microbiol.*, vol.46, no.2.

De Paula, L.G., Overholser, C.D., Meiller, T.F., Minah, G.E. ve Niehaus, C. (1989) Chemotherapeutic inhibition of supragingival dental plaque and gingivitis development. *Journal of Clinical Periodontology*, 16, 311-315.

Deasy, M. J., Singh, S. M. ve Rustogi, K. N. (1992). Effect of a dentifrice containing triclosan and a copolymer on plaque formation and gingivitis, *Clinical Preventive Dentistry*, 13, 12-19.

Delnavazi, B.M.R., Mohammadifar, F., Rustaie, A., Aghaahmadi, M., Yassa, N. (2016) Phytochemical constituents, antioxidant activity and toxicity potential of *Phlomis olivieri*, *RJP*, 3(2), 9-15.

Demirci, B., Temel H.E., Portakal, T., Kırmızıbekmez, H., Demirci, F. ve Başer, K.H.C. (2011) Inhibitory effect of *Calamintha nepeta* subs. *glandusola* essential oil on lipoxygenase, *Turkish Journal of Biochemistry*, Vol. 36, Issue 4, p.290-295.

Demirez, M. (2013) *Nanenin fitoterapi açısından değerlendirilmesi*, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, Ankara, 227s.

Dhama, K., Tiwari, R., Chakraborty, S., Saminathan, M., Kumar, A., Karthik, K., Amarpal, M.Y.W., Singh, S.V. ve Rahal, A. (2014) Evidence Based Antibacterial Potentials of Medicinal Plants and Herbs Countering Bacterial Pathogens Especially in the Era of Emerging Drug Resistance: An Integrated Update, *International Journal of Pharmacology*, Volume 10, pp 1-43.

Didry, N., Dubreuil, L. ve Pinkas, M. (1994) Activity of thymol, carvacrol, cinnamaldehyde and eugenol on oral bacteria, *Pharmaceutica Acta Helvetiae*, 69, 25-28.

Diler, O., Gormez, O., Diler, I. Ve Metin, S. (2017) Effect of oregano (*Origanum onites* L.) essential oil on growth, lysozyme and antioxidant activity and

resistance against *Lactococcus garvieae* in rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss* (Walbaum), *Aquaculture nutrition*, Volume 23, Issue 4, Pages 844–851.

Doğan, S. (2002) *Balıkesir yöresinde yetişen bazı origanum L. (Lamiaceae) taksonlarının (Origanum onites L. ve Origanum vulgare L. ssp. hirtum (link.) letswaart) çevre faktörleriyle olan ilişkilerinin ve polifenoloksidaz aktivitesinin belirlenmesi*, Doktora tezi, Balıkesir Üniversitesi, Balıkesir, 223s.

Doğan, S., Turan, P., Doğan, M., Arslan, O. Ve Alkan, M. (2007) Partial characterization of peroxidase from the leaves of thymbra plant (*Thymbra spicata* L. var. *spicata*), *Eur Food Res Technol*, 225: 865-871.

Dosdoğru, E.Y., Erdem, A.P., Sepet, E. ve AYTEPE, Z. (2014) Restoratif materyallerin dental biyofilm üzerine etkileri, *J Dent Fac Atatürk Uni*, 8, 89-97.

Du, E., Liping, G., Li, Z., Wang, W., Liu, D. Ve Guo, Y. (2015) In vitro antibacterial activity of thymol and carvacrol and their effects on broiler chickens challenged with *Clostridium perfringens*, *J Anim Sci Biotechnol*. 6: 58.

Dulger, G., Gedik, B. ve Dulger, B. (2017) Antibacterial activity of *Thymbra spicata* var. *spicata* against Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *International Journal of Botany Studies*, Volume 2; Issue 1; Page No. 100-102.

Edgar, W.M. (1985) Prediction of the cariogenicity of various foods, *International Dental Journal*, 35, 190–4.

Edgerton, M. ve Koshlukova, S.E. (2000) Salivary histatin 5 and its similarities to the other antimicrobial proteins in human saliva, *Adv Dent Res*, 14:16-21.

El-Akhal, F., Ezzoubi, Y., Khalid, T. ve Lalami, A.O. (2017) Chemical Composition and Larvicidal Activity of *Mentha pulegium* Essential Oil from *Central Morocco* Against Larvae of Mosquito *Culex pipiens* (Diptera: Culicidae), *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research*, 9(7); 1011-1016.

Eley, B.M. (1999) Antibacterial agents in the control of supragingival plaque: a review. *British Dental Journal*, 186, 286-296.

El-Ghorab, A.H. (2006) The Chemical Composition of the *Mentha pulegium* L. Essential Oil from Egypt and its Antioxidant Activity, *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, Volume 9, Issue 2.

- Erdoğan, E.A. (2014) *Lamiaceae* familyasına ait bazı bitkilerin uçucu yağ içeriklerinin belirlenmesi, antimikrobiyal ve antimitojenik aktivitelerinin araştırılması, Doktora Tezi, Mersin Üniversitesi, Mersin, 134.
- Ersoy, H. (2009) *Edtu Herbariyumu'nda bulunan Lamiaceae (Ballıbabagiller) Familyası'nın revizyonu*, Doktora tezi, Trakya Üniversitesi, Edirne, 244s.
- Eruygur, N., Çetin, S., Ataş, M. ve Çevik, Ö. (2017) A study on the antioxidant, antimicrobial and cytotoxic activity of *Thymbra spicata* L. var. *spicata* ethanol extract, *Cumhuriyet Medical Journal*, Volume: 39, Number: 3, 531-538.
- Fani, M. ve Kohanteb, J. (2017) In Vitro Antimicrobial Activity of Thymus vulgaris Essential Oil Against Major Oral Pathogens, *Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine*, 1-7.
- Ferreira Filho, J.C.C., Arrais Ribeiro, I.L., Martins, J.M., Borges, L.P. ve Valença, A.M.G. (2015) Antibacterial activity of *Rosmarinus officinalis* L. and *Maytenus ilicifolia* Mart. on oral bacteria, *RFO*, v. 20, n. 3, p. 313-318.
- Ferreira, M.A., Carvalho, T.C., Turatti, I.C.C., Furtado, N.A.J.C., Martins, C.H.G., Lopes, N.P., Cunha, W.R. ve Crotti, A.E.M. (2010) Antimicrobial activity of *Aegiphila sellowiana* Cham., *Lamiaceae*, against oral pathogens, *Rev. bras. Farmacogn*, vol.20 no.2.
- Figueiredo, N.L., Falé, P.L., Madeira, P.J.A., Florêncio, M.H., Ascensão, L., Serralheiro, M.L.S. ve Lino, A.R.L. (2014) Phytochemical Analysis of *Plectranthus* sp. Extracts and Application in Inhibition of Dental Bacteria, *Streptococcus sobrinus* and *Streptococcus mutans*, *European Journal of Medicinal Plants*, 4(7): 794-809.
- Fisher, J. (1987) *Wild flowers in danger*, H.F. and G. witherby Ld., London.
- Forouzanfar, F., Bazzaz, B.S.F. ve Hosseinzadeh, H. (2014) Black cumin (*Nigella sativa*) and its constituent (thymoquinone): a review on antimicrobial effects, *Iran J Basic Med Sci*, 17:929-938.
- Fox, A. (2016) Streptokoklar grup A, B, D ve diğerleri *Enterococcus faecalis*, *Microbiology and immunology on-line*, Bölüm 12.

- Franzios, G., Mirotsoy, M., Hatziapostolou, E., Kral, J., Scouras, Z.G. and Tsipidou, P.M. (1997) Insecticidal and Genotoxic Activities of Mint Essential Oils, *J. Agric. Food Chem.*, 45 (7), pp 2690–2694.
- Freires, I.A., Denny, C., Benso, B., de Alencar, S.M. and Rosalen, P.L. (2015) Antibacterial Activity of Essential Oils and Their Isolated Constituents against Cariogenic Bacteria: A Systematic Review, *Molecules*, 20, 7329-7358.
- Gavaric, N., Mozina, S.S., Kladar, N. ve Bozin, B. (2015) Chemical Profil, Antioxidant and Antibacterial Activity of Thyme and Oregano Essential Oils, Thymol and Carvacrol and Their Possible Synergism, *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, Volume 18, Issue 4, Pages 1013-1021.
- Ghazghazi, H., Aouadhi, C., Weslati, M. ve Brahim, H. (2013) Chemical Composition and in vitro Antimicrobial Activities of *Mentha pulegium* Leaves Extracts against Foodborne Pathogens, *Journal of Food Safety*, 33, 239–246.
- Gjerme, P., Bonesvoll, P., ve Rölla, G. (1974). Relationship between plaque-inhibiting effect and retention of chlorhexidine in the human oral cavity, *Archives of Oral Biology*, 19, 1031-1034.
- Gocmen, G.B., Yanikoglu, F., Tagtekin, D., Stookey, G.S., Schemehorn, B.R. ve Hayra, O. (2016) Effectiveness of some herbals on initial enamel caries lesion, *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, Volume 6, Issue 10, Pages 846-850.
- Gökay, O. (2012) *Çürük etiyolojisi*, Diş Hastalıkları ve Tedavisi Ana Bilim Dalı 2. sınıf ders notları.
- Gomes, B.P.F.A., Pedroso, J.A., Jacinto, R.C., Eli Vianna, M., Ferraz, C.C.R., Zaia, A.A. ve Souza-Filho, F.J. (2004) In Vitro Evaluation of the Antimicrobial Activity of Five Root Canal Sealers, *Braz Dent J*, 15(1): 30-35.
- Gonçalves, G.M.S., Bottaro, M. ve Nilson, A.C. (2011) Effect of the Thymus vulgaris essential oil on the growth of *Streptococcus mutans*, *Rev Ciênc Farm Básica Apl.*, 32(3):375-380.
- Grenby, T.H. (1996) The use of sanguinarine mouthwashes and toothpastes compared with some other antimicrobial agents, *British Dental Journal*, 178, 254- 258.

- Guimaraes, A.G., Silva, F.V., Xavier, M.A., Santos, M.R.V., Oliveira, R.C.M., Oliveira, M.G.B., Oliveira, A.P., De Souza, C.C. ve Quintans-Junior, L.J. (2012) Orofacial Analgesic-Like Activity of Carvacrol in Rodents, *A Journal of Biosciences*, Volume 67, Issue 9-10.
- Gün, İ. ve Ekinçi, F.Y. (2009) Biyofilmler: yüzeylerdeki mikrobiyal yaşam, *GIDA*, 34 (3): 165-173.
- Gürbüz, A. (2006) *Ağız ve diş sağlığı eğitimi*, Yüksek Lisans Tezi, Ege Üniversitesi, İzmir, 35s.
- Hajifattahi, F., Moravej-Salehi, E., Taheri, M., Mahboubi, A. ve Kamalinejad, M. (2016) Antibacterial Effect of Hydroalcoholic Extract of *Punica granatum* Linn. Petal on Common Oral Microorganisms, *Int J Biomater*, v.2016, 8098943.
- Hajlaoui, H., Trabelsi, N., Noumi, E., Snoussi, M., Fallah, H., Ksouri, R. Ve Bakhrouf, A. (2009) Biological activities of the essential oils and methanol extract of tow cultivated mint species (*Mentha longifolia* and *Mentha pulegium*) used in the Tunisian folkloric medicine, *World J Microbiol Biotechnol*, 25:2227–2238.
- Hamoud, R., Sporer, F., Reichling, J. ve Wink, M. (2012) Antimicrobial activity of a traditionally used complex essential oil distillate (Olbas Tropfen) in comparison to its individual essential oil ingredients, *Phytomedicine*, 19, 969-976.
- Hardie, J.M. (1986) Genus Streptococcus (Ed. İn) Sneath P.H.A. et al., *Bergey.s manual of systematic bacteriology* vol:II , p1599, Willams&Wilkins, Baltimore, USA.
- Harzallah, H.J., Kouidhi, B., Flamini, G., Bakhrouf, A. ve Mahjoub, T. (2011) Chemical composition, antimicrobial potential against cariogenic bacteria and cytotoxic activity of Tunisian *Nigella sativa* essential oil and thymoquinone, *Food Chemistry*, 129, 1469–1474.
- Hasturk, H., Nunn, M., Warbington, M., ve Van Dyke, T.E. (2004) Efficacy of a fluoridated hydrogen peroxide-based mouthrinse for the treatment of gingivitis: a randomized clinical trial, *Journal of Periodontology*, 75, 57-65.
- Hatipoğlu, H., Güncü, G.N. ve Şengün, D. (2007) Klorheksidin İçeren Ağız Gargarasının Hatalı Kullanımı Sonucu Gözlenen Deskuamatif Lezyonlar: Olgu Raporu, *Hacettepe Dişhekimliği Fakültesi Dergisi*, Cilt: 31, Sayı: 1, Sayfa: 42-45.

- Helander, I.M., Alakomi, H.L., Latva-Kala, K., MattilaSandholm, T., Pol, I. ve Smid, E.J. (1998) Characterization of the action of selected essential oil components on gram-negative bacteria, *J Agric Food Chem.* 46(9):3590-5.
- Henley-Smith, C.J., Botha, F.S. and Lall, N. (2013) The use of plants against oral pathogens, 1375-1384, Méndez-Vilas, A., Microbial pathogens and strategies for combating them: science, technology and education, 4. Baskı, Formatex Research Center, Spain, 2008s.
- İbrahim, A.K. (2013) New terpenoids from *Mentha pulegium* L. and their antimicrobial activity, *Nat Prod Res.* 27(8):691-6.
- Jain, S., Jain, D.K. ve Balekar, N. (2012) In vivo Antioxidant Activity of Ethanolic Extract of *Mentha pulegium* Leaf Against CCl₄ Induced Toxicity in Rats, *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 737-740.
- Kaçar, O., Göksu, E. ve Azkan, N. (2006) İzmir Kekikinde (*Origanum onites* L.) Farklı Sıklıkların Bazı Agronomik ve Kalite Özellikleri Üzerine Etkisinin Belirlenmesi, *U.Ü. Ziraat Fakültesi Dergisi*, Sayı: 2, Cilt: 21.
- Karasu, K. ve Öztürk, E. (2014) Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin Kanatlılarda Antioksidan ve Antimikrobiyal Etkileri, *Turkish Journal of Agricultural and Natural Sciences*, Special Issue: 2.
- Karimi, A. (2014) Characterization and Antimicrobial Activity of Patchouli Essential Oil Extracted From Pogostemon cablin [Blanco] Benth. [Lamiaceae], *Advances in Environmental Biology*, 8(7), Pages: 2301-2309.
- Kayış, M. (2014) *Ağız bakımında farklı konsantrasyonlarda klorheksidin glukonat kullanımının ağız florasına etkisi*, Yüksek Lisans Tezi, Acıbadem Üniversitesi, İstanbul, 103s.
- Kelkawi, A.H.A., Kajani, A.A. ve Bordbar, A.K. (2017) Green synthesis of silver nanoparticles using *Mentha pulegium* and investigation of their antibacterial, antifungal and anticancer activity, *IET Nanobiotechnology*, Volume: 11, Issue: 4, 6, 370 – 376.
- Keskin, Y., Kayhan, K. B., ve Ünür, M. (2006) Probiyotiklerin diş hekimliğindeki rolü, *İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 40, 43- 49.

- Khan, S.T., Khan, M., Ahmad, J., Wahab, R., Abd-Elkader, O.H., Musarrat, J., Hamad Z. Alkathlan, H.Z. ve Al-Kedhairy, A.A. (2017) Thymol and carvacrol induce autolysis, stress, growth inhibition and reduce the biofilm formation by *Streptococcus mutans*, *US National Library of Medicine*, Vol 7: 49.
- Kılıç, T. (2005) Analysis of Essential Oil Composition of *Thymbra spicata* var. *spicata*: Antifungal, Antibacterial and Antimycobacterial Activities, *Z. Naturforsch.*, 61c, 324D328.
- Kızıl, S. ve Tonçer, Ö. (2003) Değişik azot dozlarının floradan toplanan karabaş kekik (*Thymbra spicata* var. *spicata* L.)'in bazı agronomik ve kalite özellikleri üzerine etkisi, *J. of AARI*, 13 (1), 132 – 141.
- Kızıl, S., Toncer, Ö., Dıraz, ve Karaman, Ş. (2015) Variation of agronomical characteristics and essential oil components of zahter (*Thymbra spicata* L. var. *spicata*) populations in semi-arid climatic conditions, *Turk J Field Crops*, 20(2), 242-251.
- Kızılcı, E. ve Özalp, N. (2015) Çocuklara streptokokkus mutans geçişinin değerlendirilmesi: etkili faktörler ve enfektivite penceresi, *Atatürk Üniv. Diş Hek. Fak. Derg.*, 11, 71-76.
- Kızıloğlu, M. (2015) *Alveolitisin önlenmesinde etkili olabilecek bazı doğal ekstraktların mezenkimal kök hücre farklılaşma ve immünolojik özellikleri üzerine etkisinin araştırılması*, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, Ankara, 113s.
- Koç, L.Y. (2012) *Bazı bitki ekstrelerinin antimikrobiyal, antioksidan ve sitotoksik etkileriyle, kanserli dokularda adenozin deaminaz enzimi üzerine etkisi*, Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi, Ankara, 153s.
- Kotan, H.E. (2014) *Üç farklı ağız gargarasının protetik restorasyon materyallerinde Streptococcus mutans adezyonuna etkisinin incelenmesi*, Yüksek lisans tezi, Gazi Üniversitesi, Ankara, 87.
- Kruminaa, G., Ratkevichab, L., Nikolajevab, V., Babarikinaa, A. ve Babarykin, D. (2015) Influence of plant extracts on the growth of oral pathogens *Streptococcus mutans* and *Candida albicans* in vitro, *Proceedings of the Estonian Academy of Sciences*, 2015, 64, 1, 62–67.

Külekçi, G. ve Gökbuget, A. (2009) Ağız Mikroflorasının Genel Sağlığa Etkisi, *ANKEM Derg*, 23(3):137-145.

Kunduracı, B.S. (2008) *Farklı işlemlerle elde edilen Mercanköşk (Origanum onites L.) ekstraktlarının ve uçucu yağının antioksidan aktivitesinin belirlenmesi*, Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi, Ankara, 59s.

Laham, S.A. ve Fadel, F.M. (2013) Antibacterial efficacy of variety plants against the resistant streptococcus which cause clinical mastitis in cows, *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Health Care*, Vol 5, No 1.

Lambert, R.J.W., Skandamis, P.N., Coote, P. and Nychas, G.J.E. (2001) A study of the minimum inhibitory concentration and mode of action of oregano essential oil, thymol and carvacrol, *J Appl Microbiol*. 91(3):453-62.

Lopes-Lutz, D., Alviano, D.S., Alviano, C.S. ve Kolodziejczyk, P.P. (2008) Screening of chemical composition, antimicrobial and antioxidant activities of Artemisia essential oils, *Phytochemistry*, vol.69, no.8, pp.1732–1738.

Lund, R.G., Serpa, R., Nascente, P.S., Ribeiro, G.A.R., Freitag, R.A. ve Del Pino, F.A.B. (2012) In vitro study on the antimicrobial effect of hydroalcoholic extracts from *Mentha arvensis* L. (*Lamiaceae*) against oral pathogens, *Acta Scientiarum. Biological Sciences*, v. 34, n. 4, p. 437-442.

Machado, M., Garcia, C., Peitz de, C., Cristina, L., Itsuo, C., Dallarmi, M., Sanquetta, O.G. ve Roberto, C. (2012) Bioautography to assess antibacterial activity of *Ottonia martiana* Miq. (*Piperaceae*) on the human oral microbiota, *Rev Ciênc Farm Básica Apl.*, 33(4):515-519.

Magi, G., Marini, E. ve Facinelli, B. (2015) Antimicrobial activity of essential oils and carvacrol, and synergy of carvacrol and erythromycin, against clinical, erythromycin-resistant Group A Streptococci, *Front Microbiol*. 6: 165.

Mahboubi, M. ve Haghi, G. (2008) Antimicrobial activity and chemical composition of *Mentha pulegium* L. essential oil, *Journal of Ethnopharmacology*, volume 119, Issue 2, 26, Pages 325-327.

Mariotti, A. (1999) Dental plaque induced gingival diseases, *Annals of periodontology*, 4:7-19.

Marković, T., Chatzopoulou, P., Siljegović, J., Nikolić, M., Glamočlija, J., Ana Cirić, A. ve Soković, M. (2011) Chemical analysis and antimicrobial activities of the

essential oils of *Satureja thymbra* L. and *Thymbra spicata* L. and their main Components, *Arch. Biol. Sci.*, 63 (2), 457-464.

Marsh, P.D. (1992) Microbiological aspects of the chemical control of plaque and gingivitis, *Dental Clinics of North America*, 71, 1431-1438.

Mastelić, J., Jerković, I., Blažević, I., Poljak-Blaži, M., Borović, S., Ivančić-Baće, I., Smrečki, V., Žarković, N., Brčić-Kostić, K., Vikić-Topić, D. ve Müller, N. (2008) Comparative Study on the Antioxidant and Biological Activities of Carvacrol, Thymol, and Eugenol Derivatives, *J. Agric. Food Chem.*, 56 (11), pp 3989–3996.

Meral, G.E., Karabay, N.Ü. ve Öztürk, B. (2004) Endemik *Ziziphora taurica* subsp. *cleonioides*'den Elde Edilen Uçucu Yağın Antimikrobiyal Etkisi, *Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı Bildirileri*, Eskişehir, 367-369.

Miraj, S. ve Kiani, S. (2016) Study of pharmacological effect of *Mentha pulegium*: A review, *Scholars Research Library*, 8 (9):242-245.

Mishra, R.K., Kumar, A., Shukla, A.C., Tiwari, P. ve Dikshit, A. (2010) Quantitative and Rapid Antibacterial Assay of *Micromeria biflora* Benth. Leaf Essential Oil Against Dental Caries Causing Bacteria Using Phylogenetic Approach, *Journal of Ecobiotechnology* 2/4: 22-26.

Modesto, A. ve Drake, D.R. (2006) Multiple Exposures to Chlorhexidine and Xylitol: Adhesion and Biofilm Formation by *Streptococcus mutans*, *Current Microbiology*, 52:418.

Morteza-Semmani, K., Saeedi, M. ve Akbarzadeh, M. (2011) Chemical Composition and Antimicrobial Activity of the Essential Oil of *Mentha pulegium* L., *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, Volume 14, Issue 2.

Moshrefi, A. (2002) Chlorhexidine, *The Journal of the Western Society of Periodontology*, 50, 5-9.

Motamedi, H., Seyyednejad, S.M., Dehghani, F. ve Hasannejad, Z. (2014) Investigation of Antibacterial Activity of Ethanolic and Methanolic Extracts of *Mentha pulegium* L., *Zahedan J Res Med Sci*, 16(10): 55-59.

- Nakipoğlu, Y. ve Gürler, B. (2004) eşitli dezenfektan ve antiseptik maddelerin antibakteriyal etkinliğinin araştırılması, *ANKEM Derg.*, 18(4):220-223.
- Nascimento, M.M., Lemos, Jos'eA.C., Abranches, J., Gonçalves, R.B ve Burne, R.A. (2004) Adaptive Acid Tolerance Response of *Streptococcus sobrinus*, *Journal of Bacteriology*, Vol. 186, No. 19, p. 6383–6390.
- Nikolić, M., Marković, T., Marković, D., Glamolija, J., Ćirić, A., Smiljković, M. ve Soković, M. (2016) Antimicrobial Activity of Three Lamiaceae Essential Oils Against Common Oral Pathogens, *Balkan journal of dental medicine*, 20:160-167.
- Njume, C., Afolayan, A.J. ve Ndip, R.N. (2009) An Overview of Antimicrobial Resistance and The Future of Medicinal Plants in The Treatment of *Helicobacter pylori* Infections, *Afr. J. Pharm. Pharmacol.*, 3:685-69.
- Nostro, A. ve Papalia, T. (2012) Antimicrobial activity of carvacrol: current progress and future prospectives, *Recent Pat Antiinfect Drug Discov.*, 7(1):28-35.
- Nostro, A., Roccaro, A.S., Bisignano, G., Marino, A., Cannatelli, M.A., Pizzimenti, F.C., Cioni, P.L., Procopio, F. ve Blanco, A.R. (2007) Effects of oregano, carvacrol and thymol on *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* biofilms, *Journal of Medical Microbiology*, 56, 519–523.
- Nunn, M.E. (2003) Understanding the etiology of periodontitis: an overview of periodontal risk factors, *Periodontol.*, 32:11-23.
- Okmen, G., Ugur, A., Sarac, N. ve Arslan, T. (2012) In vivo and In vitro antibacterial activities of some essential oils of Lamiaceae species on *Aeromonas salmonicida* isolates from cultured Rainbow Trout, *Oncorhynchus mykiss*, *J. Anim. Vet. Adv.*, 11 (15): 2762-2768.
- Oladunjoye, A., Soni, K.A., Nannapaneni, R., Schilling, M.W., Silva, J.L., Mikel, B., Bailey, R.H., Mahmoud, B.S.M. ve Sharma, C.S. (2013) Synergistic activity between lauric arginate and carvacrol in reducing *Salmonella* in ground Turkey, *Poultry Science*, 92 :1357–1365.
- Önal, Ö., Erden, A., Akıncı, S.B., Erden, G., Karabulut, İ., Zeybek, N.D., Fadilloğlu, E., Müftüoğlu, S., Sarıcaoğlu, F., Balkancı, F.Z., Başer, K.H.C. ve Aypar, Ü. (2011) Sıçanlarda karvakrolun oleik asitle oluşturulan akut akciğer hasarına etkisi, *Journal of Anesthesia*, 19 (2): 90 – 98.

Önder, C. (2009) *Ağız içi lokal antimikrobiyal ajan uygulamalarının dişeti yara iyileşmesi üzerine etkisinin klinik değerlendirmesi*, Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi, Ankara, 176s.

Oral, N.B., Vatansever, L., Aydın, B.D., Sezer, Ç., Güven, A., Gülmez, M., Başer, K.H.C. ve Kürkçüoğlu, M. (2010) Effect of Oregano Essential Oil on Biofilms Formed By Staphylococci and Escherichia coli, *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, 16 (Supl-A): S23-S29.

Orhan, İ.E., Özçelik, B., Kartal, M. ve Kan, Y. (2012) Antimicrobial and antiviral effects of essential oils from selected *Umbelliferae* and *Labiatae* plants and individual essential oil components, *Turk J Biol*, 36, 239-246.

Osman, I.H. (2013) In Vitro Antioxidant activity of *Mentha pulegium* from Saudi Arabia, *Bioscience Research*, 10(1):33-37.

Oumzil, H., Ghoulami, S., Rhajaoui, M., Idrissi, A., Tetouani, F., Faid, M. ve Benjouad, A. (2002) Antibacterial And Antifungal Activity Of Essential Oils Of *Mentha suaveolens*, *Phytotherapy*, 16, 727-731.

Özderin, S., Fakir, H. ve Dönmez, İ.E. (2014) Muğla-Ula Yöresinde Doğal Yayılış Yapan Bazı Kekik Türlerinin Uçucu Yağ Oranları ve Bileşenlerinin Belirlenmesi, *II. Ulusal Akdeniz Orman ve Çevre Sempozyumu*, 22-24 Ekim 2014, Isparta.

Özhatay, N., Koyuncu, M., Atay, S. ve Byfield, A. (1997) *Türkiye'nin Doğal Tıbbi Bitkilerinin Ticareti Hakkında Bir Çalışma*, DHKD, İstanbul, ISBN 975 – 96081 – 9 – 7.

Özkan, A. ve Erdoğan, A. (2017) A comparative evaluation of antioxidant and anticancer activity of essential oil from *Origanum onites* (*Lamiaceae*) and its two major phenolic components, *Turkish Journal of Biology*, Cilt 35, Sayı 6, Sayfa 735-742.

Özkavalalı, Ö. (2010) *Antimikrobiyal aktivitesi olan bazı bitkilerin gıda konservelerinin korunmasında kullanımı*, Yüksek Lisans Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir, 35s.

- Patır, A. (2009) *Anne ve babadan çocuğa geçen Streptococcus mutans ve Streptococcus sobrinus kolonizasyonlarındaki genotipik çeşitliliğin belirlenmesi*, Doktora tezi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul, 117s.
- Peşkersoy, C., Tetik, A., Öztürk, V.Ö., Çeken, N. ve Gökay, N. (2015) Oral streptokokların dental çürük mikrobiyolojisindeki rolünün incelenmesinde genomik bilimi: sistematik bir derleme, *Elektronik Mikrobiyoloji Dergisi*, Cilt: 13 Sayı: 1 Sayfa: 1-11.
- Pirbalouti, A.G., Rahimmalek, M., Malekpoor, F. ve Karimi, A. (2011) Variation in antibacterial activity, thymol and carvacrol contents of wild populations of *Thymus daenensis* subsp. *daenensis* Celak, *POJ*, 4(4):209-214.
- Pitren, F.A., Werner, H.P. ve Kramer, A. (2003) A standardized test to assess the impact of different organic challenges on the antimicrobial activity of antiseptics, *J Hosp Infect.*, 55: 108-115.
- Pizzale, L., Bortolomeazzi, R. ve Vichi, S. (2002) Antioxidant activity of sage (*Salvia officinalis* and *S. fruticosa*) and oregano (*Origanum onites* and *O. indercedens*) extracts related to their phenolic compound content Eva übergger and Lanfranco S Content, *J Sci Food Agric* 82:1645–1651.
- Pradeep, K., Kuttappa, M.A. ve Prasana, K.R. (2014) Probiotics and oral health: an update, *SADJ*, 69(1): 20-4.
- Rakshanaa, T.V.R. ve Lakshmi, T. (2017) Antibacterial efficacy of herbal mouthwash against oral microbes - in vitro assay, *Journal of Advanced Pharmacy Education & Research*, Vol 7, Issue 1.
- Ramos, M., Jiménez, A., Peltzer, M. ve Garrigós, M.C. (2012) Characterization and antimicrobial activity studies of polypropylene films with carvacrol and thymol for active packaging, *Journal of Food Engineering*, Volume 109, Issue 3, Pages 513-519.
- Rao, A., Zhang, Y., Muend, S. ve Rao, R. (2010) Mechanism of Antifungal Activity of Terpenoid Phenols Resembles Calcium Stress and Inhibition of the TOR Pathway, *Antimicrobial agents and chemotherapy*, Vol. 54, No. 12, p. 5062–5069.

- Roger, J., Delettre, M., Bouix and C. Be'al. (2011) Characterization of *Streptococcus salivarius* growth and maintenance in artificial saliva P, *Journal of Applied Microbiology*, Volume 111, Issue 3.
- Rosan, B. (1994) *The streptococci. In: Oral microbiology and immunology*, Second Ed. Eds, Nisengard, R.J., Newman, M.G. WB Saunders Company, London, 129-146.
- Rosan, B. ve Lamont, R. J. (2000) Dental plaque formation, *Microbes and Infection*, 2, 1599-1607.
- Sanders, N.L. (1999) Evidence-based care in orthodontics and periodontics: a review of the literature, *J Am Dent Assoc*, 130:521-7.
- Santos, F.A.V., Serra, C.G., Bezerra, R.J.A.C. ve Coutinho, H. (2015) Antibacterial activity of *Plectranthus amboinicus* Lour (*Lamiaceae*) essential oil against *Streptococcus mutans*, *European Journal of Integrative Medicine*, S1876-3820(15)30062-7.
- Sarac, N. ve Ugur, A. (2008) Antimicrobial Activities of the Essential Oils of *Origanum onites* L., *Origanum vulgare* L. Subspecies *hirtum* (Link) Ietswaart, *Satureja thymbra* L., and *Thymus cilicicus* Boiss. & Bal. Growing Wild in Turkey, *Journal of Medicinal Food*, 11(3): 568-573.
- Sarac, N. ve Ugur, A. (2009) The In Vitro Antimicrobial Activities of the Essential Oils of Some Lamiaceae Species from Turkey, *J Med Food* 12 (4), 902–907.
- Sarac, N., Ugur, A. ve Duru, M.E. (2009) Antimicrobial activity and chemical composition of the essential oils of *Thymbra spicata* var. *intricata*, *International Journal of Green Pharmacy*, 10.4103/0973-8258.49370.
- Sarikurkcu, C., Eryiğit, F., Cengiz, M., Tepe, B., Çakır, A., Mete, E. (2011) Screening of the Antioxidant Activity of the Essential Oil and Methanol Extract of *Mentha pulegium* L. From Turkey, *Spectroscopy Letters*, Volume 45, Issue 5, Pages 352-358.
- Sasikala, T., Prabakaran, R. ve Sathiyapriya, S. (2017) Evaluation Of Antimicrobial Activities On *Plectranthus barbatus* L. Tuber, *IJAHM*, Volume 7 Issue 5.

- Schillaci, D., Napoli, E.M., Cusimano, M.G., Vitale, M. ve Ruberto, G. (2013) *Origanum vulgare* subsp. *hirtum* Essential Oil Prevented Biofilm Formation and Showed Antibacterial Activity against Planktonic and Sessile Bacterial Cells, *Journal of Food Protection*, Vol. 76, No. 10, Pages 1747–1752.
- Schmid, M.O. ve Perry, D.A. (1990) Plaque control. In: Carranza FA, editors. *Glickman's clinical periodontology*, 7th ed. Philadelphia: Saunders, p. 684-685.
- Seghatoleslami, S., Samadi, N., Salehnia, A. ve Azimi, S. (2009) Antibacterial activity of *Satureja Khuzistanica* Jamzad essential oil against oral pathogens, *IEJ*, Volume 4, Number 1.
- Sekar, S. ve Kandavel, D. (2010) Interaction of plant growth promoting rhizobacteria (pgpr) and endophytes with medicinal plants-new avenues for phytochemicals, *J.Phytology*, 2:91-100.
- Serralheiro, M.L. (2014) Phytochemical Analysis of *Plectranthus* sp. Extracts and Application in Inhibition of Dental Bacteria, *Streptococcus sobrinus* and *Streptococcus mutans*, *European Journal of Medicinal Plants*, ISSN: 2231-0894, Vol.: 4, Issue.: 7.
- Sharma, S., Khan, I.A., Ali, I., Ali, F., Kumar, M., Kumar, A., Johri, A.K., Abdullah, S.T., Bani, S., Pandey, A., Suri, K.A., Gupta, B.D., Satti, N.K., Dutt, P. and Qazi, G.N. (2009) Evaluation of the Antimicrobial, Antioxidant, and Anti-Inflammatory Activities of Hydroxychavicol for Its Potential Use as an Oral Care Agent, *Antimicrobial agents and chemotherapy*, Vol. 53, No. 1, p. 216–222.
- Shishti, S., Kaloo, Z.A. ve Sultan, P. (2013) Medicinal importance of genus *Origanum*: A review, *J. Pharmacognosy Phytother*, Vol. 5(10), pp. 170-177.
- Silme, R.S. ve Yeğen, O. (2006) *Thymbra spicata* L. var. *spicata* essential oil assimilation by a selected bacterium and its affect to control of soil-borne pathogens, *ActaHortic*, 723.68.
- Silva, B.R., Freitas, V.A.A., Carneiro, V.A., Arruda, F.V.S., Lorenzon, E.N., Aguiar, A.S.W., Cilli, E.M., Cavada, B.S. ve Teixeira, E.H. (2013) Antimicrobial activity of the synthetic peptide Lys-a1 againts oral streptococci, *Peptides*, 42, 78-83.
- Silva, M.S.P., Brandao, D.O., Chaves, T.P., Filho, A.L.N.F., Costa, E.M.M.B., Santos, V.L. ve Medeiros, A.C.D. (2012) Study Bioprospecting of Medicinal Plant

Extracts of the Semiarid Northeast: Contribution to the Control of Oral Microorganisms, *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* , Volume 2012, Article ID 681207, 6 pages.

Silva, N.C.C. ve Fernandes, A.J. (2010) Biological properties of medicinal plants: a review of their antimicrobial activity, *The Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*, Volume 16, Issue 3, Pages 402-413.

Sissons, C. H., Wong, L., ve Cutress, T. W. (1996) Inhibition by ethanol of the growth of biofilm and dispersed microcosm dental plaques, *Archives of Oral Biology*, 41, 27-34.

Smith, R.N., Andersen, R.N. ve Kolenbrander, P.E. (1991) Inhibition of intergeneric coaggregation among oral bacteria by cetylpyridinium chloride, chlorhexidine digluconate and octenidine dihydrochloride, *J Periodontal Res*; 26: 422-428.

Sofrata, A., Santangelo, E.M., Azeem, M., Borg-Karlson, A.K. ve Gustafsson, A. Pütsep, K. (2011) Benzyl isothiocyanate, a major component from the roots of *Salvadora persica* is highly active against Gram-negative bacteria, *PLoS One*, 6(8).

Soheil, S.M. and Rodney, B.C. (2003) Menthofuran regulates essential oil biosynthesis in peppermint by controlling a downstream monoterpene reductase, *PNAS*, vol. 100, no. 24, 14483.

Sokmen, M., Serkedjieva, J., Daferera, D., Gulluce, M., Polissiou, M., Tepe, B., Akpulat, H. A., Sahin, F. ve Sokmen, A. (2004) In vitro antioxidant, antimicrobial, and antiviral activities of the essential oil and various extracts from herbal parts and callus cultures of *Origanum acutidens*, *J. Agric. Food Chem*, 52: 3309- 3312.

Solmaz, G. (2010) *Inhibition of oral biofilms by essential oils extracted from Asian herbs*, Yüksek Lisans Tezi, Yeditepe Üniversitesi, İstanbul, 172s.

Sousa, D.P., Nóbrega, F.F., de Lima, M.R. ve de Almeida, R.N. (2011) Pharmacological activity of (R)-(+)-pulegone, a chemical constituent of essential oils, *National Center for Biotechnology Information*, 66 (7-8):353-9.

Söyletir, G. ve Çerikcioğlu, N. (2002) Streptokokların Genel Özellikleri, Söyletir, G., Ülger, N. Viridans Streptokoklar, Söyletir, G., Över, U. Beta Hemolitik Streptokoklar. Büke, A.Ç., Büke, M. *Poststreptokoksik Komplikasyonlar*, İçinde

Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, editör. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, Cilt 2 Etkenlere Göre İnfeksiyonlar, 1467-1497.

Stepanovic, S., Vukovic, D., Dakic, I., Savic, B. ve SvabicVlahovic, M. (2000) A modified microtiter-plate test for quantification of staphylococcal biofilm formation, *Journal of Microbiological Methods*, 40: 175–179.

Swamy, M.K., Akhtar, M.S. ve Sinniah, U.R. (2016) Antimicrobial Properties of Plant Essential Oils against Human Pathogens and Their Mode of Action: An Updated Review, *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, Volume 2016, Article ID 3012462, 21 pages.

Tabanca, N., Carroll, J.F., Kramer, M., Bernier, U.R., Ozek, T., Ozek, G., Aytac, Z., Başer, K.H.C. ve Khan, I.A. (2013) Composition of *Cyclotrichium niveum* Essential Oil: Enantiomeric Separation of Pulegone and Repellent Activity Against the Lone Star Tick, and Yellow Fever Mosquito, *Planta Med*, 79 - P17.

Tahtamouni, R., Shibli, R., Abdallat, A. ve Al-qudah, T. (2016) Analysis of growth, oil yield, and carvacrol in *Thymbra spicata* L. after slow-growth conservation, *Turk J Agric*, 40: 213-221.

Tazegül, S.M., Koçak, M., Topuz, Ö., Özcan, S., Çekiç, A.A. ve Erten, H. (2006) Üç Farklı Solüsyonun *Streptococcus mutans* ve *Enterococcus faecalis* Üzerine Antimikrobiyal Etkinliklerinin Değerlendirilmesi, *EÜ Dişhek Fak Derg*, 27: 153-158.

Tekin, S.B. (2013) *Bazı origanum türleri ve biyoaktif bileşenlerinin fonksiyonel özelliklerinin incelenmesi*, Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi, Ankara, 89s.

Tezcan, S., Yıldırım, E., Anlaş, S. ve Beyaz, G. (2006) Manisa İlinde Kekik Türlerinde (*Lamiaceae*) Saptanan Hymenoptera Türleri, *Ege Üniv. Ziraat Fak. Derg.*, 43(1):55-62.

Tonçer, Ö., Karaarslan, D. ve Tansi, S. (2001) Some Medicinal and Aromatic Plants Used Indigenous People in Diyarbakır, *Proceedings of the Workshop on Agricultural and Quality Aspects of Medicinal and Aromatic Plants*, Sayfa, 159-165.

Töreci, K. (1989) Antibiyotik direnç mekanizmaları, *ANKEM Derg*, 3(3): 445-456.

- Toroğlu, S. ve enet, M., (2006) Tedavi Amaçlı Kullanılan Bazı Bitkilerin Kullanım Alanları ve Antimikrobiyal Aktivitelerinin Belirlenmesi İçin Kullanılan Metodlar, *Journal of Science and Engineering*, 9(2).
- Tümen, G., Ermin, N., Ozek, T., Kurkcuoglu, M. ve Baser, K.H. (1994) Composition of essential oils from two varieties of *Thymbra spicata* L., *J Essent Oil Res*; 6:463-8.
- Türkmen, B., Ayhan, K. Ve Altuntaş, E.G. (2016) Dental Plak Oluşumundan Sorumlu Mikroorganizmalar ve Bunların Tüketilen Gıdalarla İlişkisi, *Nevşehir Bilim ve Teknoloji Dergisi*, TARGİD Özel Sayı 51-61.
- Türkoğlu, F.K. (2008) *Pediatric kliniğine başvuran annelerin çocuklarda antibiyotik kullanımı konusundaki bilgi ve tutumlarının araştırılması*, Uzmanlık Tezi, T.C. Sağlık Bakanlığı Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği, İstanbul, 2008, 120s.
- Tutar, U., elik, C., Karaman, İ., Ataş, M. ve Hepokur, C. (2016) Anti-biofilm and antimicrobial activity of *Mentha pulegium* L. essential oil against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*, *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 15 (5): 1039-1046.
- Uçar, E., Odabaş Köse, E., Özyiğit, Y. ve Turgut, K. (2015) Bazı Tıbbi ve Aromatik Bitkilerde Esansiyel Yağların Antimikrobiyal Aktivitelerinin Belirlenmesi, *SDU Journal of the Faculty of Agriculture*, Vol. 10 Issue 2, p118-124. 7p.
- Uğur, A., Okmen, G., Sarac, N. ve Varol, O. (2010) Antimicrobial activity and chemical composition of *Pilosella sandrasica*, an endemic species to Turkey, *Acta Horticulturae*, No.853 pp.329-336.
- Ünlü, V.G., Ünlü, M., Dönmez, E. ve Vural, N. (2007) Chemical Composition Andin Vitro Antimicrobial Activity of the Essential Oil Oforiganum Minutiflorum O Schwarz & Ph Davis. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 87(2):255-259.
- Urbina, A.V.O., Martin, M. L., Montero, M. J., Carron, R., Sevilla, M. A. ve San Roman, L. (1990) Antihistaminic activity of pulegone on the guinea-pig ileum, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, Volume 42, Issue 4, Pages 295–296.
- Valones, M.A.A., Higino, J.S., Souza, P.R.E., Crovella, S., Júnior, A.F.C. ve Carvalho, A.A.T. (2016) Dentifrice Containing Extract of *Rosmarinus officinalis* Linn.: An Antimicrobial Evaluation, *Brazilian Dental Journal*, 27(5): 497-501.

- Vieira, D.R.P., Maciel, M.C.G., Nascimento, F.R.F., Silvana A. Libéria, S.A. ve Rodrigues, V.P. (2014) Plant species used in dental diseases: Ethnopharmacology aspects and antimicrobial activity evaluation, *Journal of Ethnopharmacology*, 155, 1441–1449/1442.
- Wang, Z., Shen, Y. ve Haapasalo, M. (2014) Dental materials with antibiofilm properties, *Dental Materials*, 30, e1-e16.
- Watson, L. ve Dallwitz, M.J. (1978) *The Families of Flowering Plants*, Oxford University Press, London.
- Wink, M., Reichling, J. (2010) *Plant-derived antimicrobial agents Oral-examination and their synergistic interaction against drug-sensitive and -resistant pathogens*, Oral-examination, Indonesia, 114s.
- Winn, C.W., Allen, S., Janda, W., Koneman, E., Procop, G., Schreckenber, P. ve Woods, G. editör. *Gram-Positive Cocci Part II: Streptococci, Enterococci, and the Streptococcus-Like Bacteria*, Koneman's Kolor Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology, 6th ed. J.B.Lippincott Company, Philadelphia, 2006; (13): 672-764.
- Yahiaoui, F., Benameur, Q. ve Ben-mahdi, M.B. (2017) Antibacterial activity of *Mentha pulegium* essential oil against avian isolated esbl producing bacteria and its synergistic potential with antibiotics, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, Vol 9, Issue 6, Page: 35-41.
- Yang, T.S., Liou, M.L., Hu, T.F., Peng, C.W. ve Liu, T.T. (2013) Antimicrobial activity of the essential oil of *Litsea cubeba* on cariogenic bacteria, *Journal of Essential Oil Research*, Volume 25, Issue 2.
- Yazan, S. (2007) *Klorheksidinin endodontide kullanımı*, Bitirme Tezi, Ege Üniversitesi, İzmir, 22s.
- Yüksel, S. (2014) *Streptococcus parasanguinis* Coinfection with *Escherichia coli* Bacteremia in a Patient with Complicated Urinary Tract Infection, *J Exp Clin Med*, 6 (6): 230-231.
- Zarco, M.F., Vess, T.J. ve Ginsburg, G.S. (2011) The oral microbiome in health and disease and the potential impact on personalized dental medicine, *Oral Diseases*, Volume 18, Issue 2, pages 109-120.

Zekri, N., Amalich, S., Boughdad, A., El Belghiti, M.A. ve Zair, T. (2013)
Phytochemical study and insecticidal activity of *Mentha pulegium* L. oils from
Morocco against *Sitophilus Oryzae*, *Mediterranean Journal of Chemistry*, 2 (4),
607-619.



ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Ad Soyad : Uydu Balcı
Uyruk : T.C.
Doğum yeri ve tarihi : Datça 13.11.1989
Medeni Hali : Bekar
Telefon : 0 535 285 75 36
E-posta : uydu_balci89@hotmail.com

Eğitim

Aldığı Derece	Aldığı Kurum	Mezuniyet Yılı
Lise	Datça Şehit Ersoy Yorulmaz Lisesi	2007
Lisans	Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi	2012
Yüksek Lisans	Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi	2017

İş Tecrübesi

Yıl	Yer	Pozisyon/Görev
2013	Özel Yücelen Hastanesi	Biyolog
2015	Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi	Dönemsel Proje Elemanı (TÜBİTAK)
2016	Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Çevre Sorunları Uygulama ve Araştırma Merkezi	Deney Sorumlusu

Yabancı Diller

Dil (İngilizce)	Başlangıç	Orta	İleri
Yazma		X	
Konuşma		X	
Anlama		X	
Okuma		X	

Yayınlar

Bildiriler
<p>Baygar, T., Saraç, N., Ceylan, Ö., Uğur, A., Boran, R. ve Balcı, U. (2016) The Biological Activities of Potassium Metaborate; a Boron Compound Belong to the National Wealth of Mineral Diversity in Turkey, <i>SEAB 2016, ANTALYA-TÜRKİYE</i>.</p>
<p>Baygar, T., Boran R., Saraç N., Uğur A., Ceylan Ö., Güvensen, N.C. ve Balcı U. (2017) Synergistic Antimicrobial Activity of Boric Acid and Biosynthesized-Hydroxyapatite against Oral Pathogenic Microorganism. <i>The 3rd International Symposium on Euroasian Biodiversity, MINSK-BELARUS</i>.</p>
<p>Uğur, A., Saraç, N., Baygar, T., Ceylan, Ö., Güvensen N.C., Boran, R. ve Balcı U. (2017) Combined Antimicrobial Effect of Potassium Metaborate and Mineral Trioxide Aggregate (MTA) for Dental Applications. <i>The 3rd International Symposium on Euroasian Biodiversity, MINSK-BELARUS</i>.</p>
<p>Uğur, A., Saraç, N., Baygar, T., Boran, R., Balcı, U., Mendi, H.A., Yılmaz, D. ve Çetinkaya, F.D. (2017) Antimicrobial, Antibiofilm and Antiadherence Activities of Sodium Tetraborate against Oral Pathogens. Towards novel therapies: Emerging insights from structural and molecular biology.</p>
<p>Uğur, A., Saraç, N., Baygar, T., Boran, R., Balcı, U., Mendi, H.A., Yılmaz, D. ve Çetinkaya, F.D. (2017) Potential Application of Boric Acid in the Prevention and Treatment of Oral Diseases caused by Biofilm Formation. Towards novel therapies: Emerging insights from structural and molecular biology.</p>
<p>Baygar, T., Saraç, N., Uğur, A., Baygar, T. ve Balcı, U. (2017) The inhibition effects of eugenol and pulegon on <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>: an opportunistic pathogen, <i>The 2nd international conference on advances in veterinary sciences & technics, skopje, on October4-8, MACEDONIA</i>.</p>

Baygar, T., Sarac, N., Ugur, A., Ergun, G. ve Balci, U. (2017) Antimicrobial Characteristics of Denture Soft Liner Combined with *Origanum onites*, *World Dental Federation Congress*. FDI, 29th Aug - 1st Sep, MADRID, SPAIN.

Baygar, T., Sarac, N., Ugur, A., Ergun, G. ve Balci, U. (2017) Effect of Black Thyme on Antimicrobial Properties of Soft Liner, *World Dental Federation Congress*. FDI, 29th Aug - 1st Sep 2017, MADRID, SPAIN.

